

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 001

心血管疾病专题

# 血清 Sulfatide、DcR3 与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者心肌损伤和出院后短期主要不良心血管事件的关系

奚春艳, 杜佩珊, 王琪, 宋美思, 陈素艳

基金项目: 国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心课题(W2019ZT317)

作者单位: 075000 张家口市第一医院心血管内科(奚春艳、杜佩珊、王琪、宋美思), 心电生理科(陈素艳)

通信作者: 杜佩珊, E-mail: dupeishan111@163.com

**【摘要】目的** 分析血清硫脑苷脂(Sulfatide)、诱骗受体 3(DcR3)与急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者心肌损伤及出院后短期主要不良心血管事件(MACE)的关系。**方法** 选取 2020 年 1 月—2021 年 1 月张家口市第一医院心血管内科行 PCI 的 STEMI 患者 102 例为研究对象(病例组),以同期医院健康体检者 60 例为健康对照组。STEMI 患者 PCI 术后随访 1 年,根据患者是否出现 MACE 分为 MACE 亚组 27 例和非 MACE 亚组 75 例。检测 2 组血清 Sulfatide、DcR3、肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌红蛋白(Mb)、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平;采用 Pearson 积矩相关分析血清 Sulfatide、DcR3 与 cTnI、CK-MB、Mb、NT-proBNP 的关系;多因素 Logistic 回归分析 STEMI 患者发生 MACE 的影响因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC)评估血清 Sulfatide、DcR3 对 STEMI 患者发生 MACE 的预测价值。**结果** 病例组血清 Sulfatide 水平高于健康对照组, DcR3 水平低于健康对照组( $t/P = 19.347 / <0.001, 18.537 / <0.001$ );血清 cTnI、CK-MB、Mb、NT-proBNP 水平高于健康对照组( $t/P = 29.002 / <0.001, 69.953 / <0.001, 38.189 / <0.001, 28.937 / <0.001$ );STEMI 患者血清 cTnI、CK-MB、Mb、NT-proBNP 与 Sulfatide 呈正相关( $r/P = 0.683 / 0.006, 0.762 / 0.001, 0.736 / 0.001, 0.720 / 0.001$ ),与 DcR3 呈负相关( $r/P = -0.637 / 0.008, -0.729 / 0.001, -0.715 / 0.001, -0.702 / 0.003$ )。多因素 Logistic 回归分析显示, cTnI 高、CK-MB 高、Mb 高、NT-proBNP 高、Sulfatide 高是 STEMI 患者发生 MACE 的危险因素 [ $OR(95\% CI) = 1.420(1.009 \sim 1.782), 1.346(1.016 \sim 1.624), 1.365(1.011 \sim 1.598), 1.493(1.112 \sim 1.890), 1.692(1.203 \sim 1.937)$ ], DcR3 高是其保护因素 [ $OR(95\% CI) = 0.850(0.792 \sim 0.938)$ ]。血清 Sulfatide、DcR3 及二者联合预测 STEMI 患者发生 MACE 的曲线下面积(AUC)分别为 0.826、0.797、0.890,二者联合预测价值大于单一指标检测( $Z/P = 2.359 / 0.043, 3.216 / 0.032$ )。**结论** STEMI 患者血清 Sulfatide 升高,血清 DcR3 下降,并与患者心肌损伤密切相关,二者可作为预测 STEMI 患者 PCI 术后短期发生 MACE 的辅助生化标志物。

**【关键词】** 心肌梗死,急性 ST 段抬高型;心肌损伤;硫脑苷脂;诱骗受体 3;主要不良心血管事件;相关性

**【中图分类号】** R542.2<sup>+</sup>2

**【文献标识码】** A

**The relationship between serum Sulfatide, DcR3 and myocardial injury in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction and short-term major adverse cardiovascular events after discharge** Xi Chunyan, Du Peishan, Wang Qi, Song Meisi, Chen Suyan. Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Zhangjiakou First Hospital, Hebei Province, Zhangjiakou 075000, China

Corresponding author: Du Peishan, E-mail: dupeishan111@163.com

Funding Program: National Health and Family Planning Commission Medical and Health Science and Technology Development Research Center Project(W2019ZT317)

**【Abstract】 Objective** To analyze the relationship between serum sulfatide, decoy receptor 3 (DcR3) and myocardial injury and short-term major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** From January 2020 to January 2021, 102 patients with STEMI who underwent PCI in the Cardiovascular Department of Zhangjiakou First Hospital were selected as the study object (case group), and 60 health examinees in the same hospital were selected as the health control group. STEMI patients were followed up for 1 year after PCI, and were divided into MACE subgroup (27 cases) and non-MACE subgroup (75 cases) according to whether the patients had MACE. Serum levels of Sulfatide, DcR3, troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), myoglobin (Mb)

and N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were measured in the two groups; Pearson product moment correlation was used to analyze the relationship between serum Sulfatide, DcR3 and cTnI, CK-MB, Mb, NT-proBNP. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of MACE in STEMI patients; The predictive value of serum Sulfatide and DcR3 on the occurrence of MACE in patients with STEMI was evaluated by drawing the receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** The serum Sulfatide level in the case group was higher than that in the healthy control group, and the DcR3 level was lower than that in the healthy control group ( $t/P=19.347/ <0.001$ ,  $18.537/ <0.001$ ). Serum cTnI, CK-MB, Mb, NT-proBNP levels were higher than those in the healthy control group ( $t/P=29.002/ <0.001$ ,  $69.953/ <0.001$ ,  $38.189/ <0.001$ ,  $28.937/ <0.001$ ). Serum cTnI, CK-MB, Mb, NT-proBNP in STEMI patients were positively correlated with Sulfatide ( $r/P=0.683/0.006$ ,  $0.762/0.001$ ,  $0.736/0.001$ ,  $0.720/0.001$ ), and negatively correlated with DcR3 ( $r/P=-0.637/0.008$ ,  $-0.729/0.001$ ,  $-0.715/0.001$ ,  $-0.702/0.003$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that high cTnI, CK-MB, Mb, NT-proBNP, and Sulfatide were risk factors for the occurrence of MACE in patients with STEMI [ $OR(95\% CI)=1.420(1.009-1.782)$ ,  $1.346(1.016-1.624)$ ,  $1.365(1.011-1.598)$ ,  $1.493(1.112-1.890)$ ,  $1.692(1.203-1.937)$ ], and high DcR3 was a protective factor [ $OR(95\% CI)=0.850(0.792-0.938)$ ]. The area under the curve (AUC) of serum Sulfatide, DcR3 and their combination to predict the occurrence of MACE in STEMI patients were 0.826, 0.797 and 0.890, respectively. The combined predictive value of the two indicators was greater than that of a single indicator ( $Z/P=2.359/0.043$ ,  $3.216/0.032$ ). **Conclusion**

The increase of serum Sulfatide and the decrease of serum DcR3 in patients with STEMI are closely related to myocardial injury. Both of them can be used as auxiliary biochemical markers to predict the short-term occurrence of MACE in patients with STEMI after PCI.

**【Key words】** Myocardial infarction, acute ST-elevation; Myocardial injury; Sulfatide; Decoy receptor 3; Major adverse cardiovascular events; Correlation

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (acute ST-elevation myocardial infarction, STEMI) 起病急骤, 致残、致死率高<sup>[1-2]</sup>。经皮冠状动脉介入术 (PCI) 开通阻塞冠状动脉, 可实现血管再灌注, 保护心脏功能, 但是再灌注会导致冠状动脉再狭窄或再次心肌梗死等主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE)<sup>[3]</sup>。STEMI 患者 PCI 后 MACE 发生率为 14.0% ~ 22.5%<sup>[4]</sup>。研究表明<sup>[5]</sup>, 炎症反应会诱导冠状动脉自主收缩并使舒张功能减弱而致心肌缺血, 加重缺氧并诱发 MACE。硫脑苷脂 (Sulfatide) 主要由肝脏合成, 参与神经可塑性、细胞黏附和聚集等, 以及心血管疾病的氧化应激、促炎和促凝血等生理病理过程, 还介导了动脉粥样硬化斑块形成及血管损伤<sup>[6-7]</sup>。诱骗受体 3 (decoy receptor 3, DcR3) 是一种多效应免疫调节因子, 可调节免疫功能和诱导血管生成, 与其受体特异性结合后可阻断细胞凋亡、抑制 T 细胞凋亡及炎症因子分泌, 从而发挥抗炎效应, DcR3 下调介导了冠心病发病, 并与病情严重程度有关<sup>[8-9]</sup>。现分析血清 Sulfatide、DcR3 与 STEMI 患者心肌损伤及 MACE 的关系, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2021 年 1 月张家口市第一医院心血管内科行 PCI 的 STEMI 患者 102 例为病例组, 男 57 例, 女 45 例, 年龄 43 ~ 75 ( $57.42 \pm 8.03$ ) 岁; 体质指数 (BMI) 20 ~ 27 ( $24.29 \pm 2.38$ ) kg/m<sup>2</sup>。于同期医院健康体检志愿者 60 例为健康对照

组, 无任何基础疾病, 近期内无外伤史, 其中男 32 例, 女 28 例, 年龄 38 ~ 72 ( $55.34 \pm 9.22$ ) 岁; BMI 20 ~ 26 ( $23.05 \pm 2.57$ ) kg/m<sup>2</sup>。2 组性别、年龄和 BMI 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准 (ZJK20191010002), 受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①典型临床症状如胸骨后或心前区压榨性疼痛, 并结合体格检查、心电图检查及血清学检查等确诊为 STEMI, 并符合“急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019)”<sup>[10]</sup> 诊断标准; ②首次发病; ③发病后 12 h 内入院, 具备行 PCI 的适应证如左主干直径狭窄 < 50%、前降支近段直径狭窄 > 70%、二支或三支冠状动脉直径狭窄 > 70% 且左心室功能受损的患者等, 所有患者均按照“中国经皮冠状动脉介入治疗指南 (2016)”<sup>[11]</sup> 行 PCI; ④年龄 ≥ 18 岁; ⑤随访资料完整。(2) 排除标准: ①孕产妇及哺乳期的女性患者; ②肝、肾功能不全者; ③合并心肌炎、心脏瓣膜疾病及心包炎等, 不稳定型心绞痛、非急性 ST 段抬高型心肌梗死等疾病; ④ PCI 后院内发生 MACE 的患者; ⑤ PCI 禁忌证者; ⑥行选择性冠状动脉旁路移植手术的患者; ⑦急、慢性炎症反应性疾病患者; ⑧纳入研究前 1 个月内接受过糖皮质激素、类固醇类药物者; ⑨恶性肿瘤及精神障碍患者。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Sulfatide、DcR3 水平检测: 采集 STEMI 患

者入院时、健康对照组体检时空腹肘静脉血 4 ml, 离心留取血清置于 -80℃ 冰箱中保存。采用美国 BioTek 公司的 ELx800 全自动酶标仪以酶联免疫吸附法检测血清 Sulfatide、DcR3 水平, DcR3 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司, Sulfatide 试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司。

1.3.2 血清心肌标志物检测: 上述血清采用基蛋生物科技股份有限公司的 Getein1600 全自动荧光免疫定量分析仪检测血清肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、肌红蛋白 (Mb); 采用电化学发光法检测 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)。

1.3.3 血清血脂指标检测: 上述血清采用 AU5800 全自动生化分析仪 (美国贝克曼库尔特公司) 检测总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。

1.3.4 短期主要不良心血管事件: 通过门诊复诊及电话等方式对 PCI 术后出院患者随访 1 年, 随访终点为发生 MACE 或随访结束 (2022 年 1 月 31 日), MACE 包括非致死性心肌梗死、复发心绞痛及卒中、靶血管再次血运重建、急性心力衰竭、恶性心律失常、心源性死亡<sup>[12]</sup>。

1.4 统计学方法 采用 SAS 9.4 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述, 组间比较采用成组  $t$  检验; 计数资料以频数或率 (%) 描述, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 采用 Pearson 积矩相关分析血清 Sulfatide、DcR3 与心肌损伤指标的关系; 采用多因素 Logistic 回归分析 STEMI 患者发生 MACE 的影响因素; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC), 并计算曲线下面积 (AUC) 评估血清 Sulfatide、DcR3 对 MACE 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 Sulfatide、DcR3 比较 病例组血清 Sulfatide 水平高于健康对照组, DcR3 水平低于健康对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。

表 1 健康对照组与病例组血清 Sulfatide、DcR3 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab. 1 Comparison of serum Sulfatide and DcR3 levels between healthy control group and case group

| 组 别   | 例数  | Sulfatide( $\mu\text{mol/L}$ ) | DcR3( $\mu\text{g/L}$ ) |
|-------|-----|--------------------------------|-------------------------|
| 健康对照组 | 60  | 5.21 $\pm$ 1.05                | 1.29 $\pm$ 0.23         |
| 病例组   | 102 | 15.07 $\pm$ 3.86               | 0.78 $\pm$ 0.12         |
| $t$ 值 |     | 19.347                         | 18.537                  |
| $P$ 值 |     | <0.001                         | <0.001                  |

2.2 2 组血清心肌损伤指标比较 病例组血清 cTnI、

CK-MB、Mb、NT-proBNP 水平均高于健康对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

表 2 健康对照组与病例组血清心肌损伤指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab. 2 Comparison of serum myocardial injury index levels between healthy control group and case group

| 组 别   | 例数  | cTnI( $\mu\text{g/L}$ ) | CK-MB( $\mu\text{g/L}$ ) | Mb( $\mu\text{g/L}$ ) | NT-proBNP( $\text{ng/L}$ ) |
|-------|-----|-------------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------------|
| 健康对照组 | 60  | 0.95 $\pm$ 0.11         | 3.76 $\pm$ 0.58          | 15.05 $\pm$ 4.29      | 79.83 $\pm$ 12.30          |
| 病例组   | 102 | 5.16 $\pm$ 1.12         | 60.78 $\pm$ 6.29         | 79.40 $\pm$ 12.62     | 333.55 $\pm$ 335.16        |
| $t$ 值 |     | 29.002                  | 69.953                   | 38.189                | 28.937                     |
| $P$ 值 |     | <0.001                  | <0.001                   | <0.001                | <0.001                     |

2.3 血清 Sulfatide、DcR3 与心肌损伤指标的相关性 经 Pearson 积矩相关分析, STEMI 患者血清 Sulfatide 与 cTnI、CK-MB、Mb、NT-proBNP 呈正相关 ( $P < 0.01$ ), 血清 DcR3 与 cTnI、CK-MB、Mb、NT-proBNP 呈负相关 ( $P < 0.01$ ), 见表 3。

表 3 病例组患者血清 Sulfatide、DcR3 与心肌损伤指标的相关性  
Tab. 3 Correlation between serum Sulfatide, DcR3 and myocardial injury indicators in patients in the case group

| 心肌损伤指标    | Sulfatide |       | DcR3   |       |
|-----------|-----------|-------|--------|-------|
|           | $r$ 值     | $P$ 值 | $r$ 值  | $P$ 值 |
| cTnI      | 0.683     | 0.006 | -0.637 | 0.008 |
| CK-MB     | 0.762     | 0.001 | -0.729 | 0.001 |
| Mb        | 0.736     | 0.001 | -0.715 | 0.001 |
| NT-proBNP | 0.720     | 0.001 | -0.702 | 0.003 |

2.4 STEMI 患者发生 MACE 的单因素分析 随访 1 年, 病例组 STEMI 患者发生 MACE 27 例作为 MACE 亚组, 非 MACE 患者 75 例为非 MACE 亚组。MACE 亚组男性比例、年龄、冠状动脉病变长度、Killip 分级 IV 级构成比、术前 Gensini 评分大于非 MACE 亚组 ( $P < 0.05$ ); 心肌损伤指标血清 cTnI、CK-MB、Mb、NT-proBNP 水平高于非 MACE 亚组 ( $P < 0.01$ ); 血清 Sulfatide 水平高于非 MACE 亚组, DcR3 水平低于非 MACE 亚组 ( $P < 0.01$ )。2 亚组 BMI、饮酒史、糖尿病史、高血压史、高脂血症史、冠心病家族史、冠状动脉病变支数、术后 TIMI 血流分级、出院前 GRACE 评分, 以及 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 4。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 STEMI 患者发生 MACE 的影响因素 以 STEMI 患者是否发生 MACE 为因变量 (发生 = 1, 不发生 = 0), 表 4 中差异有统计学意义的变量为自变量构建多因素 Logistic 回归模型, 校正了

表 4 STEMI 患者发生 MACE 的单因素分析

Tab.4 Single factor analysis of MACE in STEMI patients

| 项 目                                        |       | 非 MACE 亚组 (n = 75)  | MACE 亚组 (n = 27)     | $t/\chi^2$ 值 | P 值    |
|--------------------------------------------|-------|---------------------|----------------------|--------------|--------|
| 性别[ 例( % ) ]                               | 男     | 37(49.33)           | 20(74.07)            | 4.935        | 0.026  |
|                                            | 女     | 38(50.67)           | 7(25.93)             |              |        |
| 年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)                   |       | 56.09 $\pm$ 8.26    | 59.35 $\pm$ 7.98     | 2.326        | 0.023  |
| BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) |       | 24.11 $\pm$ 2.25    | 24.79 $\pm$ 2.41     | 1.322        | 0.189  |
| 饮酒史[ 例( % ) ]                              |       | 37(49.33)           | 18(66.67)            | 2.401        | 0.121  |
| 糖尿病史[ 例( % ) ]                             |       | 22(29.33)           | 11(40.74)            | 1.180        | 0.277  |
| 高血压史[ 例( % ) ]                             |       | 36(48.00)           | 15(55.56)            | 0.453        | 0.501  |
| 高脂血症史[ 例( % ) ]                            |       | 23(30.67)           | 10(37.04)            | 0.368        | 0.544  |
| 冠心病家族史[ 例( % ) ]                           |       | 14(18.67)           | 7(25.93)             | 0.640        | 0.424  |
| 冠状动脉病变支数[ 例( % ) ]                         | 单支    | 40(53.33)           | 11(40.74)            | 1.265        | 0.262  |
|                                            | 多支    | 35(46.67)           | 16(59.26)            |              |        |
| 冠状动脉病变长度( $\bar{x} \pm s$ , mm)            |       | 13.15 $\pm$ 3.02    | 15.76 $\pm$ 2.89     | 3.892        | <0.001 |
| 术后 TIMI 血流分级[ 例( % ) ]                     | 2 级   | 30(40.00)           | 9(33.33)             | 0.374        | 0.541  |
|                                            | 3 级   | 45(60.00)           | 18(66.67)            |              |        |
| Killip 分级[ 例( % ) ]                        | I 级   | 43(57.33)           | 10(37.04)            | 7.886        | 0.049  |
|                                            | II 级  | 20(26.67)           | 9(33.33)             |              |        |
|                                            | III 级 | 12(16.00)           | 6(22.22)             |              |        |
|                                            | IV 级  | 0                   | 2( 7.41)             |              |        |
| 术前 Gensini 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)        |       | 75.26 $\pm$ 11.79   | 93.22 $\pm$ 10.86    | 6.932        | <0.001 |
| 出院前 GRACE 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)         |       | 137.63 $\pm$ 18.73  | 141.34 $\pm$ 15.92   | 0.928        | 0.362  |
| TC( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)              |       | 4.58 $\pm$ 1.61     | 4.92 $\pm$ 1.50      | 0.962        | 0.341  |
| TG( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)              |       | 1.73 $\pm$ 0.39     | 1.68 $\pm$ 0.45      | 0.559        | 0.585  |
| HDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)           |       | 1.09 $\pm$ 0.25     | 1.16 $\pm$ 0.38      | 1.087        | 0.284  |
| LDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)           |       | 2.80 $\pm$ 0.92     | 2.67 $\pm$ 1.01      | 0.618        | 0.541  |
| cTnI( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ g/L)         |       | 4.68 $\pm$ 1.45     | 6.51 $\pm$ 1.09      | 5.972        | <0.001 |
| CK-MB( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ g/L)        |       | 53.07 $\pm$ 9.34    | 80.21 $\pm$ 10.63    | 12.489       | <0.001 |
| Mb( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ g/L)           |       | 73.69 $\pm$ 21.82   | 95.27 $\pm$ 25.86    | 4.195        | <0.001 |
| NT-proBNP( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)         |       | 978.59 $\pm$ 182.26 | 2 319.5 $\pm$ 251.64 | 29.491       | <0.001 |
| Sulfatide( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ mol/L)  |       | 13.03 $\pm$ 3.57    | 20.72 $\pm$ 3.86     | 9.395        | <0.001 |
| DcR3( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ g/L)         |       | 0.86 $\pm$ 0.15     | 0.56 $\pm$ 0.11      | 9.508        | <0.001 |

性别、年龄、冠状动脉病变长度、Killip 分级及术前 Gensini 评分等因素外,结果显示,血清 cTnI 高、CK-MB 高、Mb 高、NT-proBNP 高、Sulfatide 高是 STEMI 患者发生 MACE 的独立危险因素( $P < 0.05$ ),高水平 DcR3 是其保护因素( $P < 0.01$ ),见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 STEMI 患者发生 MACE 的影响因素

Tab.5 Multivariate Logistic Regression Analysis of Factors Affecting the Occurrence of MACE in STEMI Patients

| 因 素         | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值   | OR 值  | 95% CI        |
|-------------|-----------|-------|--------|-------|-------|---------------|
| cTnI 高      | 0.351     | 0.024 | 4.516  | 0.039 | 1.420 | 1.009 ~ 1.782 |
| CK-MB 高     | 0.297     | 0.018 | 4.028  | 0.041 | 1.346 | 1.016 ~ 1.624 |
| Mb 高        | 0.311     | 0.019 | 4.379  | 0.039 | 1.365 | 1.011 ~ 1.598 |
| NT-proBNP 高 | 0.401     | 0.037 | 6.032  | 0.009 | 1.493 | 1.112 ~ 1.890 |
| Sulfatide 高 | 0.526     | 0.062 | 8.137  | 0.001 | 1.692 | 1.203 ~ 1.937 |
| DcR3 高      | -0.162    | 0.023 | 7.629  | 0.001 | 0.850 | 0.792 ~ 0.938 |

2.6 血清 Sulfatide、DcR3 预测 STEMI 患者发生

MACE 的价值 ROC 曲线结果显示,血清 Sulfatide、DcR3 及二者联合预测 STEMI 患者发生 MACE 的 AUC 分别为 0.826、0.797、0.890,二者联合的预测价值大于单一指标检测( $Z/P = 2.359/0.043$ 、 $3.216/0.032$ ),见表 6、图 1。

表 6 血清 Sulfatide、DcR3 对 STEMI 患者发生 MACE 的预测价值

Tab.6 the predictive value of serum Sulfatide and DcR3 on the occurrence of MACE in STEMI patients

| 指 标          | 截断值               | AUC(95% CI)          | 敏感度  | 特异度  | 约登指数 |
|--------------|-------------------|----------------------|------|------|------|
| 血清 Sulfatide | 17.62 $\mu$ mol/L | 0.826(0.765 ~ 0.872) | 0.81 | 0.75 | 0.56 |
| 血清 DcR3      | 0.67 $\mu$ g/L    | 0.797(0.731 ~ 0.850) | 0.78 | 0.71 | 0.49 |
| 二者联合         | —                 | 0.890(0.836 ~ 0.943) | 0.93 | 0.77 | 0.70 |

3 讨 论

STEMI 是指冠状动脉粥样硬化斑块不稳定破裂或



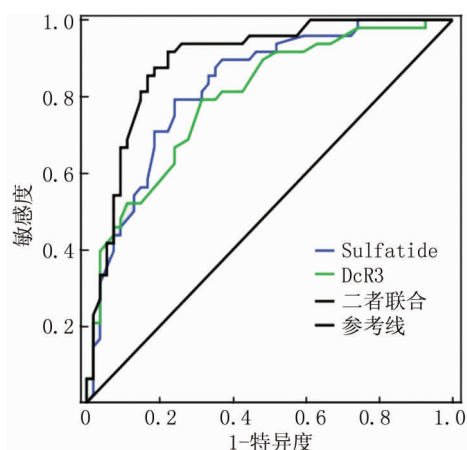


图 1 血清 Sulfatide、DcR3 预测 STEMI 患者发生 MACE 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum Sulfatide and DcR3 predicting the occurrence of MACE in STEMI patients

表面糜烂形成血栓堵塞血管所导致的心肌细胞坏死, PCI 可直接开通患者梗死血管,恢复受损心肌组织的再灌注,由于该治疗手段属于有创操作,血运重建后患者易发生 MACE<sup>[13]</sup>。调查显示<sup>[14]</sup>,STEMI 患者 PCI 术后 1 年内发生 MACE 者 5 年心力衰竭住院、累积全因死亡及心血管死亡风险明显高于术后 1 年内未发生 MACE 者。早期识别 PCI 后 MACE 发生风险较高的人群,并提前预警,对临床制定干预策略改善预后具有重要价值。心肌损伤标志物可反映心肌损伤程度,但对 MACE 的预测能力相对不足,故寻找其他有效的血液生化标志物辅助临床预测 MACE 成为研究热点。炎症反应介导的动脉粥样硬化是 STEMI 致病及预后不良的病理基础,炎症细胞因子诱发的炎症反应在心肌梗死发生及进展过程中扮演关键角色<sup>[15-16]</sup>,基于此,寻找经济稳定、简便快捷的生物学标志物识别高危患者并预测预后具有研究前景。

Sulfatide 是在半乳糖第 3 个碳环与半乳糖基神经酰胺结合形成的硫酸糖脂类,是血清脂蛋白的主要组成部分,作为正常的脂类参与组织各器官生理过程,同时可通过促进血液凝固及炎症反应等而促进心血管疾病发生、发展<sup>[17]</sup>。研究显示<sup>[18]</sup>,Sulfatide 可与血小板反应蛋白、层粘连蛋白及 P-选择素等黏附蛋白结合,导致细胞因子及细胞外基质大量聚集在血管病变部位,增加血管壁厚度而堵塞血管。Sulfatide 作为 P-选择素的配体还可与血小板竞争性结合,激活 P-选择蛋白信号通路而加剧炎症反应<sup>[19]</sup>。此外,Sulfatide 还可促进中性粒细胞合成巨噬细胞抗原复合物 1 (Mac-1),加剧内皮损伤后的内膜增生,形成动脉粥样硬化<sup>[20]</sup>。

谷晟源等<sup>[21]</sup>发现,内皮细胞中 Sulfatide 可促进血管受损后的新生内膜增生,使血管内膜厚度及管腔狭窄风险增加。

DcR3 是基因位于人第 20 号染色体上的可溶性分泌型蛋白,相对分子量为 33 kD,其信使 RNA (mRNA) 序列全长 1 114 bp,可编码 300 个氨基酸。DcR3 主要在肺组织及 T 淋巴细胞中表达,病原体入侵机体引起大量脂多糖分泌,调节核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 等信号通路促进 DcR3 产生,而 DcR3 通过与 DR3 相应配体死亡因子 (FasI) 竞争性结合肿瘤坏死因子配体 1A,阻断 Fas/FasL 途径,降低中性粒细胞活性而抑制炎症因子分泌及 T 细胞的趋化性<sup>[22-23]</sup>。研究表明<sup>[24]</sup>,DcR3 可通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制白介素-17 (IL-17)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 等炎症因子的表达而抑制炎症反应。伏玲等<sup>[25]</sup>发现 DcR3 高表达可以抑制急性胰腺炎患者炎症反应。赵佳媛等<sup>[26]</sup>发现,DcR3 通过增加肺成纤维细胞的增殖能力及其胶原合成能力可抑制慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者早期炎症反应。

本研究结果显示,血清 Sulfatide 异常上升及 DcR3 异常下降参与了 STEMI 的发生过程。Sulfatide 表面自带负电荷,在病理状态下可激活凝血因子 XII 而促进血液凝固,促成血栓而诱发动脉粥样硬化斑块形成;STEMI 炎症反应进程诱导机体大量合成 Sulfatide,通过调节 TNF- $\alpha$ 、IL-8 等炎症因子表达形成炎症“瀑布”效应,加速斑块不稳定性破裂脱落,堵塞血管。STEMI 炎症反应初期,DcR 通过抑制 T 淋巴细胞活化而发挥抗炎作用,但是随着冠状动脉粥样硬化斑块破裂及病情的加重,抑炎效应和促炎效应失衡,机体趋向于炎症反应而抑制了 DcR3 的产生。此外,DcR3 还通过介导 PI3K/AKT 信号转导通路而抑制急性心肌梗死的炎症反应<sup>[9]</sup>。STEMI 发病后心肌灌注不良损伤心肌细胞,增加心肌坏死程度和梗死面积,在此过程中伴随着一系列心肌损伤指标的改变,cTnI、CK-MB、Mb、NT-proBNP 可提示心肌坏死程度及梗死范围,同时也可预示 PCI 后 MACE 发生风险<sup>[27]</sup>。本研究发现,血清 Sulfatide 与心肌损伤指标呈正相关,DcR3 与心肌损伤指标呈负相关,再次表明这 2 个指标不仅参与了 STEMI 的发生,而且还与心肌损伤严重程度密切相关,可辅助临床评估疾病严重性,指导临床制定周密详尽的治疗方案,提高临床治疗效果。

本研究结果显示,与非 MACE 患者比较,发生 MACE 的患者血清 Sulfatide 水平升高更为明显,而 DcR3 水平则降低更为明显,校正年龄、性别等因素后,

血清 Sulfatide 升高是 STEMI 患者 PCI 后 1 年内发生 MACE 的独立危险因素,其水平升高预示 MACE 发生风险越高,其原因可能与 Sulfatide 的促炎效应有关<sup>[20]</sup>,Sulfatide 升高加重炎症反应驱动 STEMI 患者病情进展而发生 MACE。DcR3 水平升高则是 MACE 发生的保护因素,即其水平越高 MACE 发生风险越低,这与 DcR3 的抑炎效应有关<sup>[9]</sup>,通过上调其表达水平可以明显抑制 STEMI 患者炎症反应,防止病情进一步恶化而减少不良预后。为量化 Sulfatide 和 DcR3 的预测能力,本研究绘制了 ROC 曲线,结果显示,血清 Sulfatide、DcR3 预测 MACE 的 AUC 分别为 0.826、0.797,表明 2 个生化标志物对 MACE 均有一定预测价值,但是效能相对不高,当两指标联合时,其预测价值显著提高,AUC 可达 0.890,表明两指标联合能明显提高对 MACE 发生风险的预测能力。

综上所述,STEMI 患者血清 Sulfatide 水平显著升高,DcR3 水平显著降低,并与心肌损伤密切相关,早期联合检测可预测 PCI 后 1 年内 MACE 发生风险,从而指导临床提前制定干预策略,改善预后,减轻患者疾病负担。本研究为单中心研究且样本量有限,所得结果有待扩大样本量,开展多中心前瞻性队列研究进一步验证。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

奚春艳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写与修改;杜佩珊:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;王琪、宋美思:进行数据整理及统计学分析;陈素艳:实施研究过程,资料搜集整理

**参考文献**

- [1] Ibanez B,James S,Agewall S,et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation;The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2018,39(2):119-177. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
- [2] Sharma YP,Kasinadhuni G,Santosh K,et al. Prognostic role of procalcitonin in ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann,2021,29(8):751-757. DOI:10.1177/0218492320987918.
- [3] 刘永国,王凤霞,李安娜,等. 急性心肌梗死患者 PCI 治疗后抑郁对心率变异性、内皮功能及不良心血管事件发生率的影响[J]. 现代生物医学进展,2021,21(2):333-337. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2021.02.029.
- Liu YG,Wang FX,Li AN,et al. Effects of depression on heart rate variability, endothelial function and incidence of adverse cardiovascular events after PCI in patients with acute myocardial infarction[J]. Progress in Modern Biomedicine,2021,21(2):333-337. DOI:10.

13241/j.cnki.pmb.2021.02.029.

- [4] 王艳飞,赵春生,牛兴杰,等. 红细胞分布宽度与修正休克指数对 ST 段抬高型心肌梗死患者 Mace 预后的预测价值[J]. 河北医学,2019,25(4):683-687. DOI:10.3969/j.issn.1006-6233.2019.04.041.
- Wang YF,Zhao CS,Niu XJ,et al. Predictive value of erythrocyte distribution width and modified shock index on the prognosis of MACE in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Hebei Medicine,2019,25(4):683-687. DOI:10.3969/j.issn.1006-6233.2019.04.041.
- [5] 周琦,柯玲,阮科,等. 系统炎症因子预测老年冠心病 PCI 术后主要不良心脑血管事件的价值[J]. 临床心血管病杂志,2022,38(2):118-123. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.02.008.
- Zhou Q,Ke L,Ruan K,et al. Value of systemic inflammatory factors to predict major adverse cardiovascular and cerebrovascular events after PCI in older adults with coronary artery disease[J]. Journal of Clinical Cardiology,2022,38(2):118-123. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.02.008.
- [6] 杨志家,白彦芳,王绍伟,等. 原发性高血压伴左心室肥厚患者血清硫脑苷脂与 QT 间期离散度和 NT-proBNP 水平的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(16):1761-1764. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2020.16.012.
- Yang ZJ,Bai YF,Wang SW,et al. Correlation of serum thioredoxin with QT interval dispersion and NT-proBNP levels in patients with essential hypertension with left ventricular hypertrophy[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,2020,29(16):1761-1764. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2020.16.012.
- [7] 李晓彤,李刚,胡蕊,等. 硫脑苷脂在各系统疾病中的研究进展[J]. 中国全科医学,2018,21(3):370-374. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.170.
- Li XT,Li G,Hu R,et al. Advances in the study of thioredoxin in various systemic diseases[J]. Chinese General Practice,2018,21(3):370-374. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.170.
- [8] Doustkami H,Avesta L,Babapour B,et al. Correlation of serum decoy receptor 3 and interleukin-6 with severity of coronary artery diseases in male acute myocardial infarction patients[J]. Acta Biomed,2021,92(5):e2021285. DOI:10.23750/abm.v92i5.9711.
- [9] Chen X,Wang R,Chen W,et al. Decoy receptor-3 regulates inflammation and apoptosis via PI3K/AKT signaling pathway in coronary heart disease[J]. Exp Ther Med,2019,17(4):2614-2622. DOI:10.3892/etm.2019.7222.
- [10] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. 中华心血管病杂志,2019,47(10):766-783. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.10.003.
- Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. 2019 Chinese Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Chinese Journal of Cardiology,2019,47(10):766-783. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.10.003.
- [11] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心

- 血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016) [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44 (5): 382-400. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2016. 05. 006.
- Section of Interventional Cardiology of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Specialty Committee on Prevention and Treatment of Thrombosis of Chinese College of Cardiovascular Physicians, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese guideline for percutaneous coronary intervention (2016) [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2016, 44 (5): 382-400. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2016. 05. 006.
- [12] 张伟伟, 赵赫, 曾辰华. 血浆 C 型凝集素样受体 2 水平与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后发生主要不良心血管事件的关系 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34 (12): 1239-1243. DOI: 10. 13507/j. issn. 1674-3474. 2020. 12. 013.
- Zhang LW, Zhao H, Zeng CH. Association of plasma C-type lectin-like receptor 2 level with major adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2020, 34 (12): 1239-1243. DOI: 10. 13507/j. issn. 1674-3474. 2020. 12. 013.
- [13] 许梦阅, 王洪如. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血清白介素 18、单核细胞趋化因子 1 水平及其与预后的关系 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (5): 25-29. DOI: 10. 12114/j. issn. 1008-5971. 2022. 00. 077.
- Xu MY, Wang HR. Serum interleukin-18 and monocyte chemotactic factor 1 level in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction and its relationship with prognosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (5): 25-29. DOI: 10. 12114/j. issn. 1008-5971. 2022. 00. 077.
- [14] Taniguchi T, Shiomi H, Morimoto T, et al. Incidence and prognostic impact of heart failure hospitalization during follow-up after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2017, 119 (11): 1729-1739. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2017. 03. 013.
- [15] 王晓龙, 崔兰. 急性心肌梗死相关炎症因子的研究进展 [J]. 延边大学医学学报, 2018, 41 (1): 58-60. DOI: 10. 16068/j. 1000-1824. 2018. 01. 019.
- Wang XL, Cui L. Advances in the study of inflammatory factors associated with acute myocardial infarction [J]. Journal of Medical Science Yanbian University, 2018, 41 (1): 58-60. DOI: 10. 16068/j. 1000-1824. 2018. 01. 019.
- [16] Montrieff T, Davis WT, Koyfman A, et al. Mechanical, inflammatory, and embolic complications of myocardial infarction: An emergency medicine review [J]. Am J Emerg Med, 2019, 37 (6): 1175-1183. DOI: 10. 1016/j. ajem. 2019. 04. 003.
- [17] 王静娜, 李刚. 血清硫脑脂在心血管病和肾功能不全发生发展中的作用 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28 (27): 39-44. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-8982. 2018. 27. 008.
- Wang JN, Li G. The role of serum thioredoxin in the development of cardiovascular disease and renal insufficiency [J]. China Journal of Modern Medicine, 2018, 28 (27): 39-44. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-8982. 2018. 27. 008.
- [18] Saville JT, Smith NJ, Fletcher JM, et al. Quantification of plasma sulfatides by mass spectrometry: Utility for metachromatic leukodystrophy [J]. Anal Chim Acta, 2017, 955: 79-85. DOI: 10. 1016/j. aca. 2016. 12. 002.
- [19] Li G, Hu R, Gu J, et al. Relationship between carotid artery atherosclerosis and sulfatide in hypertensive patients [J]. Genet Mol Res, 2015, 14 (2): 4840-4846. DOI: 10. 4238/2015. May. 11. 16.
- [20] Li G, Hu R, Guo Y, et al. Circulating sulfatide, a novel biomarker for ST-segment elevation myocardial infarction [J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 26 (1): 84-92. DOI: 10. 5551/jat. 43976.
- [21] 谷晟源, 李刚. 硫脑脂病理生理作用的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24 (12): 1283-1288.
- Gu SY, Li G. Advances in the study of the pathophysiological effects of thioredoxin [J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2016, 24 (12): 1283-1288.
- [22] Zhao T, Xu Y, Ren S, et al. The siRNA silencing of DcR3 expression induces Fas ligand-mediated apoptosis in HepG2 cells [J]. Exp Ther Med, 2018, 15 (5): 4370-4378. DOI: 10. 3892/etm. 2018. 5964.
- [23] Fukuda K, Miura Y, Maeda T, et al. Decoy receptor 3 down-regulates centrosomal protein 70 kDa specifically in rheumatoid synovial fibroblasts [J]. Mod Rheumatol, 2018, 28 (2): 287-292. DOI: 10. 1080/14397595. 2017. 1341593.
- [24] Jin Z, Liu S, Zhan Q, et al. Decoy receptor 3 alleviates hepatic fibrosis through suppressing inflammation activated by NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. Adv Clin Exp Med, 2018, 27 (4): 441-447. DOI: 10. 17219/acem/68387.
- [25] 伏玲, 余学春, 董静武. 血清 DcR3、IL-10 和 IFN- $\gamma$  联合检测在急性胰腺炎患者严重程度评估中的价值 [J]. 热带医学杂志, 2019, 19 (12): 1539-1542. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3619. 2019. 12. 020.
- Fu L, Yu XC, Dong JW. The value of combined serum DcR3, IL-10 and IFN- $\gamma$  tests in the assessment of severity in patients with acute pancreatitis [J]. Journal of Tropical Medicine, 2019, 19 (12): 1539-1542. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3619. 2019. 12. 020.
- [26] 赵佳媛, 许婷婷, 吴笛, 等. DcR3 ALB 水平与慢阻肺急性加重期合并呼吸衰竭患者转归关系 [J]. 河北医学, 2021, 27 (9): 1436-1440. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6233. 2021. 09. 007.
- Zhao JY, Xu TT, Wu D, et al. The relationship between DcR3 ALB level and the outcome of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease combined with respiratory failure [J]. Hebei Medicine, 2021, 27 (9): 1436-1440. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6233. 2021. 09. 007.
- [27] 刘亚玲, 钟麒. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血清心肌损伤标志物水平与心电图缺血分级的相关性 [J]. 现代电生理学杂志, 2021, 28 (2): 76-80. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-0458. 2021. 02. 003.
- Liu YL, Zhong Q. Correlation between serum myocardial injury marker level and electrocardiographic ischemic grading in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Journal of Modern Electrophysiology, 2021, 28 (2): 76-80. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-0458. 2021. 02. 003.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.002

心血管疾病专题

# 参松养心胶囊对持续性心房颤动经射频消融术后患者左心功能及生活质量的影响

张国伟, 陈守强, 张梦贺, 左瑶瑶, 陈莹, 李妍, 邢钰尉, 赵义凤

基金项目: 山东省自然科学基金资助项目(ZR2019MG022); 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0243)

作者单位: 250000 济南, 山东中医药大学第一临床医学院(张国伟、陈莹、李妍、邢钰尉); 山东中医药大学第二附属医院心血管病科(陈守强、张梦贺、左瑶瑶、赵义凤)

通信作者: 张梦贺, E-mail: zhangmenghezmh@163.com

【摘要】目的 观察参松养心胶囊对持续性心房颤动经射频消融术后患者窦性心律维持、左心功能及生活质量的影响。方法 选取 2019 年 5 月—2021 年 6 月在山东中医药大学第二附属医院心血管病科行射频消融术转窦性心律的持续性心房颤动患者 60 例, 随机数字表法分成常规组和联合组, 各 30 例。常规组患者术后给予基础方案治疗, 联合组在常规组的基础上服用参松养心胶囊, 3 个月为 1 个疗程, 治疗 2 个疗程。每个疗程结束后, 监测患者动态心电图、心脏彩色超声指标并统计心房颤动特异生活质量量表(AFEQT)评分, 比较 2 组患者窦性心率维持、左心房内径(LAD)、左心室射血分数(LVEF), 以及不良反应发生情况。结果 术后 6 个月, 联合组总有效率高于常规组(90.0% vs. 83.3%,  $\chi^2 = 6.825, P = 0.033$ )。术后 3 个月, 2 组 AFEQT 量表总分及 4 个维度得分(症状维度、日常活动维度、治疗焦虑维度、治疗满意维度)均高于治疗前( $P < 0.05$ ), 且联合组在治疗焦虑维度方面得分高于常规组( $P < 0.05$ ); 术后 6 个月, 2 组 AFEQT 量表总分及 4 个维度得分均高于术前( $P < 0.05$ ), 且联合组均高于常规组( $t/P = 10.311/ < 0.001, 6.139/ < 0.001, 5.763/ < 0.001, 3.076/0.005, 4.899/ < 0.001$ )。2 组术后 3 个月、6 个月窦性心律维持率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后 3 个月, 联合组左心房内径小于术前, 且明显小于常规组( $t/P = 4.187/ < 0.001$ ), 2 组 LVEF 均高于术前( $P < 0.05$ ), 而组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 术后 6 个月, 2 组左心房内径均小于术前, LVEF 均高于术前( $P < 0.05$ ), 联合组 LVEF 明显高于常规组( $t/P = 2.142/0.036$ ), 而 2 组左心房内径比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 持续性心房颤动患者射频消融术后经参松养心胶囊治疗可减少左心房内径、提高 LVEF 及改善患者生活质量。

【关键词】 心房颤动, 持续性; 射频消融术后; 参松养心胶囊; 左心功能; 生活质量

【中图分类号】 R541.7+5

【文献标识码】 A

Effect of Shensongyangxin capsule on left ventricular function and quality of life in patients with persistent atrial fibrillation after radiofrequency ablation Zhang Guowei\*, Chen Shouqiang, Zhang Menghe, Zuo Yaoyao, Chen Ying, Li Yan, Xing Yuwei, Zhao Yifeng. \*The First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong Province, Jinan 250000, China

Corresponding author: Zhang Menghe, E-mail: zhangmenghezmh@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2019MG022); Shandong Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Plan Project (2019-0243)

【Abstract】Objective To observe the effect of Shensongyangxin capsule on sinus rhythm maintenance, left ventricular function and quality of life in patients with persistent atrial fibrillation after radiofrequency ablation. Methods From May 2019 to June 2021, 60 patients with persistent atrial fibrillation who underwent radiofrequency ablation and converted to sinus rhythm in the Cardiovascular Department of the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine were selected. They were randomly divided into the conventional group and the combined group, with 30 patients in each group. The patients in the conventional group were treated with basic scheme after operation, and the patients in the combined group were treated with Shensongyangxin capsule on the basis of the conventional group. Three months was one course of treatment, and two courses of treatment. At the end of each course of treatment, the patients' dynamic electrocardiogram and cardiac color ultrasound indexes were monitored and the scores of atrial fibrillation specific quality of

life scale (AFEQT) were counted. Sinus heart rate maintenance, left atrial diameter, left ventricular ejection fraction (LVEF) and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** Six months after operation, the total effective rate of the combined group was higher than that of the conventional group (90.0% vs.83.3%,  $\chi^2=6.825, P=0.033$ ). Three months after operation, the total score of the AFEQT scale and the scores of four dimensions (symptom dimension, daily activity dimension, treatment anxiety dimension, treatment satisfaction dimension) of the two groups were higher than those before treatment ( $P<0.05$ ), and the scores of the combined group in the treatment anxiety dimension were higher than those of the conventional group ( $P<0.05$ ). Six months after operation, the total score and four-dimension scores of the AFEQT scale in both groups were higher than those before operation ( $P<0.05$ ), and those in the combined group were higher than those in the conventional group ( $t/P=10.311/<0.001, 6.139/<0.001, 5.763/<0.001, 3.076/0.005, 4.899/<0.001$ ). There was no significant difference in the maintenance rate of sinus rhythm between the two groups at 3 and 6 months after operation ( $P>0.05$ ). Three months after operation, the left atrial diameter in the combined group was smaller than that before operation, and significantly smaller than that in the conventional group ( $t/P=4.187/<0.001$ ). LVEF in both groups was higher than that before operation ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ). Six months after operation, the left atrial diameter in both groups was smaller than that before operation, and LVEF was higher than that before operation ( $P<0.05$ ). LVEF in the combined group was significantly higher than that in the conventional group ( $t/P=2.142/0.036$ ), but there was no significant difference in the left atrial diameter between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** *Shensongyangxin* capsule can reduce the left atrial diameter, improve LVEF and improve the quality of life of patients with persistent atrial fibrillation after radiofrequency ablation.

**【Key words】** Atrial fibrillation,persistent; Post-radiofrequency ablation; *Shensongyangxin* capsule; Left ventricular function; Quality of life

心房颤动(atrial fibrillation, AF) 简称房颤,是最常见的心律失常之一,长期房颤可导致进行性心力衰竭、心脏性猝死、脑卒中等各种并发症<sup>[1]</sup>。房颤治疗的主要原则为控制易患因素、转复和维持窦性心律、预防复发、控制心室率及预防栓塞并发症<sup>[2]</sup>。现阶段,房颤的治疗以药物和射频消融为主,而药物治疗存在复发率高及不良反应多等诸多缺点,如普罗帕酮虽维持窦性心律作用较优但会降低患者心功能,对老年人并不适用;且长时间应用抗心律失常药物后,窦性心律维持效果逐渐下降;因此,射频消融术治疗房颤明显优于单纯抗心律失常药物治疗<sup>[3]</sup>。既往用药经验证明,参松养心胶囊多用于室性早搏及改善心功能的治疗<sup>[4]</sup>,而对于持续性房颤射频消融术后的复发、心功能及患者生活质量影响的报道仍鲜见。现观察参松养心胶囊对持续性房颤经射频消融术后患者左心功能及生活质量的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 5 月—2021 年 6 月在山东中医药大学第二附属医院心血管病科经射频消融术转窦性心律的持续性房颤患者 60 例,随机数字表法分为常规组 and 联合组,各 30 例。2 组患者在性别、年龄、基础病、病程、心功能分级、吸烟史、饮酒史、治疗史、CHA2DS2 评分、抗凝药选择、家族遗传史等比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准(2020-029-01),患者或

家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 常规组与联合组患者临床资料比较  
**Tab. 1** Comparison of clinical data between conventional group and combined group

| 项 目                             | 常规组<br>(n = 30)   | 联合组<br>(n = 30)   | $t/\chi^2$ 值 | P 值   |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|-------|
| 性别(男/女)                         | 23/7              | 23/7              | <0.001       | 1.000 |
| 年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)         | 62.22 $\pm$ 11.93 | 61.57 $\pm$ 10.23 | 0.323        | 0.850 |
| 基础病[例(%)]                       |                   |                   |              |       |
| 高血压                             | 21(70.0)          | 20(66.7)          | 0.770        | 0.781 |
| 2 型糖尿病                          | 10(33.3)          | 11(36.7)          | 0.073        | 0.787 |
| 高脂血症                            | 4(13.3)           | 7(23.3)           | 1.002        | 0.371 |
| 冠心病                             | 18(60.0)          | 12(40.0)          | 2.400        | 0.121 |
| 病程( $\bar{x} \pm s$ ,年)         | 2.12 $\pm$ 0.23   | 2.10 $\pm$ 0.21   | 0.027        | 0.979 |
| 心功能分级[例(%)]                     |                   |                   | 0.267        | 0.606 |
| I 级                             | 14(46.7)          | 16(53.3)          |              |       |
| II 级                            | 16(53.3)          | 14(46.7)          |              |       |
| 吸烟史[例(%)]                       | 6(20.0)           | 4(13.3)           | 0.480        | 0.731 |
| 饮酒史[例(%)]                       | 11(36.7)          | 7(23.3)           | 1.270        | 0.260 |
| 治疗史[例(%)]                       |                   |                   |              |       |
| 长期抗 AF 药物史                      | 14(46.7)          | 12(40.0)          | 0.271        | 0.602 |
| 药物转律史                           | 5(16.7)           | 6(20.0)           | 0.111        | 0.739 |
| 电复律史                            | 1(3.3)            | 2(6.7)            | <0.001       | 1.000 |
| CHA2DS2 评分( $\bar{x} \pm s$ ,分) | 2.67 $\pm$ 0.33   | 2.70 $\pm$ 0.32   | 0.073        | 0.942 |
| 口服抗凝药[例(%)]                     |                   |                   |              |       |
| 华法林                             | 6(20.0)           | 9(30.0)           | 0.800        | 0.371 |
| 新型抗凝药物                          | 3(10.0)           | 6(23.3)           | 1.176        | 0.472 |

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①年龄 18 ~ 75

岁;②明确诊断为持续性心房颤动;③持续性房颤病史 < 5 年;④首次行射频消融术治疗。(2)排除标准:①心肌病及瓣膜性房颤;②NYHA 心功能分级Ⅳ级或 LVEF < 40%,左心房内径 > 50 mm;③中度至重度左心室肥厚(壁厚 > 1.5 cm);④急性冠状动脉综合征、需植入支架、近半年内有心脏手术史或既往行导管射频消融治疗者;⑤房颤病史 ≥ 5 年;⑥甲状腺功能亢进者;⑦需安装起搏器的缓慢性心律失常者;⑧存在左心房/左心耳血栓或严重止血与凝血功能障碍者;⑨严重肝、肾功能不全 (ALT ≥ 3 ULN, eGFR < 50 ml · min<sup>-1</sup> · 1.73 m<sup>-2</sup>) 者;⑩患有神经精神系统疾病者;⑪已知对参松养心胶囊成分过敏者;⑫妊娠期及哺乳期妇女;⑬正在参加其他临床研究者。

1.3 治疗方法 2 组患者进行射频消融后,均参照中华医学会“心房颤动:目前的认识和治疗建议—2021”指南推荐的基础方案进行治疗:如口服抗凝药物、胺碘酮等抗心律失常等术后常规治疗。联合组在此基础上,术后 48 h 之内予参松养心胶囊(北京以岭药业有限公司)1.6 g/次,餐后约 30 min 服用,每天 3 次。3 个月为 1 疗程,2 组均治疗 2 个疗程。

#### 1.4 观测指标与方法

1.4.1 生活质量评估:在治疗前、每个疗程结束时,患者根据自身情况填写 AFEQT 量表对生活质量进行评估<sup>[5]</sup>,该量表 20 个条目,4 个维度;症状维度(4 个条目)、日常活动维度(8 个条目)、治疗焦虑维度(6 个条目)、治疗满意维度(2 个条目);量表总分与各维度总分均为 100 分,分值越高说明房颤对患者的生活质量各方面影响越小,恢复情况越好。

1.4.2 房颤复发:术后 3 个月、6 个月,以 12 导联动态心电图仪(PI200D-B 动态心电记录盒,上海群天通用电器有限公司)对患者进行持续 24 h 动态心电图监测以判定是否复发,动态心电图记录到的房颤、房扑、房速发作持续时间 ≥ 30 s 即视为房颤复发<sup>[6]</sup>。

1.4.3 心功能检测:治疗前及术后 3 个月、6 个月分别用心脏彩色超声(GE E95)记录患者左心房内径、LVEF 以判定心功能。

1.4.4 不良反应及安全性:记录术后用药期间出现的不良反应,如胃胀、恶心、头晕、腹泻、皮疹等。

1.5 疗效评价标准 2 组疗效判定参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>。显效:心悸症状消失,生活质量明显改善,动态心电图示心房颤动发作基本控制或频发转为偶发;有效:心悸症状大部分消失,生活质量有所改善,动态心电图示房颤发作较治疗前减少 50% 以上,持续时间较治疗前缩短 50% 以上,或频发转为多

发,或多发转为偶发;无效:心悸症状、生活质量、动态心电图无变化或加重。总有效率 = (显效 + 有效)/总例数 × 100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件分析处理数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,多时点比较采用  $F$  检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 术后 6 个月,联合组总有效率为 90.0%,高于常规组的 83.3%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 常规组与联合组持续性房颤患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the conventional group and the combined group in patients with persistent atrial fibrillation

| 组别           | 例数 | 显效            | 有效       | 无效               | 总有效率(%) |
|--------------|----|---------------|----------|------------------|---------|
| 常规组          | 30 | 11(36.7)      | 14(46.6) | 5(16.7)          | 83.3    |
| 联合组          | 30 | 21(70.0)      | 6(20.0)  | 3(10.0)          | 90.0    |
| $U/\chi^2$ 值 |    | $U = 306.000$ |          | $\chi^2 = 6.825$ |         |
| $P$ 值        |    | 0.018         |          | 0.033            |         |

2.2 2 组治疗前后 AFEQT 量表评分比较 术后 3 个月,2 组 AFEQT 量表总分及 4 个维度得分均高于术前,且联合组在治疗焦虑维度方面得分高于常规组( $P < 0.05$ );术后 6 个月,2 组 AFEQT 量表总分及 4 个维度得分均高于术前,且联合组均高于常规组( $P$  均 < 0.01),见表 3。

2.3 2 组窦性心律维持率比较 术后 3 个月、6 个月,2 组患者窦性心律维持率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。

表 4 常规组与联合组患者窦性心律维持率比较 [例(%)]

Tab. 4 Comparison of sinus rhythm maintenance rate between conventional group and combined group

| 组别           | 例数 | 术后 3 个月     | 术后 6 个月   | $\chi^2$ 值  | $P$ 值 |
|--------------|----|-------------|-----------|-------------|-------|
| 常规组          | 30 | 23(76.67)   | 25(83.33) | 0.417       | 0.519 |
| 联合组          | 30 | 26(86.67)   | 27(90.00) | 0.162       | 0.688 |
| $\chi^2/P$ 值 |    | 0.445/0.507 |           | 0.144/0.706 |       |

2.4 2 组治疗前后心功能指标比较 术后 3 个月,联合组左心房内径小于术前,且明显小于常规组( $P < 0.01$ );2 组 LVEF 均高于术前( $P < 0.05$ )。术后 6 个月,2 组左心房内径均小于术前( $P < 0.05$ ),但组间比

表 3 常规组与联合组持续性房颤患者治疗前后 AFEQT 量表评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

Tab. 3 Comparison of AFEQT scores of patients with persistent atrial fibrillation in the conventional group and the combined group before and after treatment

| 组 别                     | 时间      | AFEQT 量表总分      | 症状维度           | 日常活动维度         | 治疗焦虑维度         | 治疗满意维度          |
|-------------------------|---------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| 常规组<br>( <i>n</i> = 30) | 治疗前     | 49.15 ± 5.04    | 50.32 ± 10.68  | 50.64 ± 8.94   | 46.37 ± 5.12   | 37.15 ± 7.32    |
|                         | 术后 3 个月 | 64.96 ± 6.16    | 73.08 ± 8.94   | 58.49 ± 6.78   | 62.87 ± 3.57   | 72.42 ± 21.35   |
|                         | 术后 6 个月 | 61.75 ± 6.16    | 68.59 ± 10.84  | 56.57 ± 6.78   | 64.10 ± 6.36   | 57.70 ± 20.54   |
| 联合组<br>( <i>n</i> = 30) | 治疗前     | 49.37 ± 6.77    | 50.76 ± 9.47   | 52.08 ± 10.70  | 44.41 ± 4.88   | 35.59 ± 14.95   |
|                         | 术后 3 个月 | 64.48 ± 5.23    | 70.45 ± 8.83   | 62.68 ± 7.42   | 68.16 ± 9.26   | 74.49 ± 12.63   |
|                         | 术后 6 个月 | 73.65 ± 6.45    | 80.30 ± 6.47   | 69.13 ± 9.26   | 75.25 ± 4.72   | 87.11 ± 10.77   |
| <i>F/P</i> 常规组内值        |         | 154.204/ <0.001 | 53.153/ <0.001 | 7.399/ 0.002   | 46.657/ <0.001 | 29.219/ <0.001  |
| <i>F/P</i> 联合组内值        |         | 226.200/ 0.001  | 95.518/ <0.001 | 22.945/ <0.001 | 36.757/ 0.001  | 200.952/ <0.001 |
| <i>t/P</i> 术后 3 个月组间值   |         | 0.586/ 0.560    | 0.951/ 0.350   | 1.967/ 0.540   | 0.615/ 0.048   | 0.320/ 0.751    |
| <i>t/P</i> 术后 6 个月组间值   |         | 10.311/ <0.001  | 6.139/ <0.001  | 5.763/ <0.001  | 3.076/ 0.005   | 4.899/ <0.001   |

较差异无统计学意义( $P>0.05$ );2 组 LVEF 均高于术前,且联合组 LVEF 高于常规组( $P<0.05$ ),见表 5。

表 5 常规组与联合组持续性房颤患者治疗前后左心房内径、LVEF 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 5 Comparison of left atrial diameter and LVEF before and after treatment in patients with persistent atrial fibrillation in the conventional group and the combined group

| 组 别                     | 时间      | 左心房内径(mm)     | LVEF(%)        |
|-------------------------|---------|---------------|----------------|
| 常规组<br>( <i>n</i> = 30) | 治疗前     | 42.33 ± 5.05  | 63.73 ± 6.88   |
|                         | 术后 3 个月 | 41.67 ± 4.78  | 66.73 ± 5.04   |
|                         | 术后 6 个月 | 38.47 ± 6.27  | 66.87 ± 5.06   |
| 联合组<br>( <i>n</i> = 30) | 治疗前     | 40.20 ± 5.86  | 63.27 ± 4.03   |
|                         | 术后 3 个月 | 36.80 ± 4.21  | 66.87 ± 4.52   |
|                         | 术后 6 个月 | 36.00 ± 5.13  | 69.33 ± 3.76   |
| <i>F/P</i> 常规组内值        |         | 4.389/ 0.015  | 3.762/ 0.027   |
| <i>F/P</i> 联合组内值        |         | 5.709/ 0.005  | 16.900/ <0.001 |
| <i>t/P</i> 术后 3 个月组间值   |         | 4.187/ <0.001 | 0.108/ 0.914   |
| <i>t/P</i> 术后 6 个月组间值   |         | 1.668/ 0.101  | 2.142/ 0.036   |

2.5 2 组不良反应发生情况比较 2 组患者均未出现药物过敏、肝肾功能损害,也未出现胃胀、头晕等不良反应现象。

3 讨 论

射频消融术目前已成为治疗房颤的主要治疗手段之一,在维持窦性心律、减少复发、提高生活质量等方面明显优于抗心律失常药物的治疗<sup>[8-10]</sup>。但对于持续性房颤患者窦性心律的维持率较低,我国大部分持续性房颤患者只接受单次治疗,总体复发率仍较高,使患者的生活质量难以保证;且根据房颤管理指南推荐,存在抗凝适应证的患者术后无论是否存在复发,仍应继续进行抗凝治疗<sup>[11]</sup>,而在临床中,术后停药率达 29.2%~53.2%<sup>[12-13]</sup>;加之术后空白期内存在复发率高的特点<sup>[14]</sup>,因此术后维持窦性心律、提高生活水平、

术后抗凝仍是持续性房颤患者术后值得关注的问题;而参松养心胶囊以络脉学说为理论基础,温清并用,通补兼施,使心络通利、心神安宁、心脉通畅,进而纠正机体功能失调。

射频消融后左心房发生逆重构从而使得左心房容积变小,间接提高 LVEF。左心房发生逆重构的原因主要考虑以下两点,一是由于折返环的减少,二是由于射频消融产生疤痕的收缩效应<sup>[15]</sup>。左心房容积减小使左心房无规律的颤动比例大大减少,延缓左心房纤维化进展<sup>[16]</sup>,进而恢复有效的血流动力学,使左心功能明显改善,LVEF 随之提高<sup>[17-18]</sup>。参松养心胶囊减小左心房容积、提高左心功能,可能是因其可降低 TGF-β<sub>1</sub>、MMP-9、TIMP-1 及 I 型、Ⅲ型胶原蛋白的表达,从而抑制左心房纤维化进展<sup>[19]</sup>;并可延长动作电位和阻断 Ca<sup>2+</sup> 通道、抑制 Ca<sup>2+</sup> 内流,从而改善心肌血供,减缓心脏重构<sup>[20]</sup>;再者参松养心胶囊可降低心肌耗氧量并保证心肌细胞正常的生理活动,又可抵抗外界不良刺激积极调节神经内分泌分子,从而提高 LVEF<sup>[21]</sup>,改善左心功能。

射频消融术后房颤患者生活质量可明显提高<sup>[22-23]</sup>,但焦虑情绪的缓解控制欠佳。已有研究证实,房颤患者的精神心理障碍比例明显高于正常人<sup>[24]</sup>。而参松养心胶囊改善焦虑状态与其能恢复自主神经系统平衡,改善交感及副交感神经紊乱症候群,且该药物中的山茱萸、甘松及酸枣仁具有中枢镇静效果等有关<sup>[25-26]</sup>;加之其能平衡 ET-1/NO 和 TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 及抑制 VEGF 和 eNOS 的表达,从而改善心肌微循环灌注,改善心肌内皮功能障碍<sup>[27]</sup>;还能激活能量代谢的关键调节因子—AMP 活化蛋白激酶,以增强心肌细胞能量供给<sup>[28]</sup>,最终通过调节神经系统、心脏结构及改善微循环、增强能量供给等提高术后患者的生活



水平<sup>[29-30]</sup>。

研究证实,参松养心胶囊和西药抗心律失常作用类似<sup>[31]</sup>,但能显著改善患者心悸、乏力等症状,减少心律失常发作次数。参松养心胶囊通过动物实验证实可调节心肌细胞的  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  等多离子通道,降低心房纤维化从而达到抗心律失常的作用<sup>[32-33]</sup>。其可通过阻滞肺静脉肌袖心肌细胞(PVC)的多种离子通道以减少微折返的形成,延长 PVC 不同复极阶段的动作电位时程,从而避免触发房颤的发作。因而参松养心胶囊是一种可通过多种途径降低心肌细胞的自律性以协调维持窦性心律的抗心律失常药物,可进一步降低射频消融术后房颤的复发,但本研究中并未观察到此现象,可能因为:(1)入组患者心肌细胞纤维化程度低,左心房内低电压区较少,本研究中大多数患者在接受肺静脉隔离+左心房顶部线性消融后即可转为窦性心律,CAFE 电位消融及转子消融使应用率较低;(2)样本量小,随访仅有 6 个月,未进一步随访。增长随访时间,增加样本量,有可能会观察到参松养心胶囊可明显提高术后窦性心律维持率。

综上所述,持续性房颤患者接受射频消融术后,在常规治疗的基础上加服参松养心胶囊会使患者获益更多,进一步证实了此药物更多的适用范围,提示其在多种心律失常疾病中有潜在应用价值。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

张国伟:资料收集整理,实施研究过程,分析试验数据,进行统计学分析,论文撰写,论文修改;陈守强、张梦贺:提出研究思路,课题设计,论文审核;左瑶瑛:分析试验数据,论文审核;陈莹、李妍、邢钰尉、赵义凤:实施研究过程,资料收集整理

## 参考文献

- [1] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Europace*, 2016, 18(11): 2893-2962. DOI: 10. 1093/europace/euw295.
- [2] 尚婉, 王富玉, 孙轲. 胺碘酮治疗急性心肌梗死合并心房颤动的临床分析[J]. *智慧健康*, 2017, 3(5): 10-12. DOI: 10. 19335/j. cnki. 2096-1219. 2017. 05. 04.
- [3] Shang W, Wang FY, Sun K. Clinical analysis of amiodarone in the treatment of patients with acute myocardial infarction complicated with atrial fibrillation[J]. *Smart Healthcare*, 2017, 3(5): 10-12. DOI: 10. 19335/j. cnki. 2096-1219. 2017. 05. 04.
- [3] Mansour M, Heist EK, Agarwal R, et al. Stroke and cardiovascular events after ablation or antiarrhythmic drugs for treatment of patients with atrial fibrillation[J]. *The American Journal of Cardiology*, 2018, 121(10): 1192-1199. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2018. 01. 043.
- [4] 范辉, 马骏, 省格丽. 参松养心胶囊联合胺碘酮及美托洛尔对冠心病合并心律失常患者血流动力学、B 型利钠肽及超敏 C-反应

蛋白的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2021, 16(12): 2289-2293, 2297. DOI: 10. 13935/j. cnki. sjzx. 211226.

Fan H, Ma J, Sheng GL. Effects of Shensong Yangxin capsules combined with amiodarone and metoprolol on hemodynamics, B-type natriuretic peptide and high sensitive C-reactive protein in patients with coronary heart disease and arrhythmia[J]. *World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2021, 16(12): 2289-2293, 2297. DOI: 10. 13935/j. cnki. sjzx. 211226.

- [5] Spertus J, Dorian P, Bubien R, et al. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life (AFEQT) questionnaire in patients with atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4(1): 15-25. DOI: 10. 1161/CIRCEP. 110. 958033.
- [6] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会, 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议(2021)[J]. *中华心律失常学杂志*, 2022, 26(1): 15-88. DOI: 10. 3760/cma. j. cn113859-20211224-00264.
- Chinese Medical Association, Cardiac Electrophysiology and Pacing Branch, Chinese Medical Doctor's Association Cardiac Rhythm Committee, Expert Working Committee on Atrial Fibrillation Prevention and Control, China Atrial Fibrillation Center Alliance. Current knowledge and management of atrial fibrillation: consensus of Chinese experts 2021[J]. *Chinese Journal of Cardiac Arrhythmias*, 2022, 26(1): 15-88. DOI: 10. 3760/cma. j. cn113859-20211224-00264.
- [7] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233-237.
- [8] 陈璇, 贾朝旭, 马长生. 心房颤动治疗进展及争议[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(9): 716-720. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112148-20200721-00579.
- Chen X, Jia CX, Ma CS. Progress and controversy in the management of atrial fibrillation[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2020, 48(9): 716-720. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112148-20200721-00579.
- [9] Fasano A. Oesophageal Probe Evaluation in Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation (OPERA): results from a prospective randomized trial-Authors' reply[J]. *Europace*, 2021, 23(3): 486. DOI: 10. 1093/europace/eaab209.
- [10] 白宇, 尹德春. 高功率短程消融在心房颤动治疗应用的研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(4): 410-413. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 04. 020.
- Bai Y, Yin CD. Research progress of high-power short-term ablation in the treatment of atrial fibrillation[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2021, 20(4): 410-413. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 04. 020.
- [11] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons[J]. *Circulation*, 2019, 140(2): e125-e151. DOI: 10. 1161/CIR. 0000000000000665.
- [12] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the



- management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. Eur Heart J, 2016, 37(38):2893-2962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
- [13] Freeman JV, Shrader P, Pieper KS, et al. Outcomes and anticoagulation use after catheter ablation for atrial fibrillation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2019, 12(12):e007612. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007612.
- [14] 王春玲, 陈阿娣. sST2 在心房颤动射频消融术后复发中作用的研究进展[J]. 东南大学学报:医学版, 2022, 41(4):573-577. DOI:10.3969/j.issn.1671-6264.2022.04.020.
- Wang CL, Chen AD. Research progress on the role of sST2 in the recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation[J]. Journal of Southeast University: Medical Edition, 2022, 41(4):573-577. DOI:10.3969/j.issn.1671-6264.2022.04.020.
- [15] 杜玲, 张勇, 侯应龙. 射频消融术后抗重构治疗预防心房颤动复发的疗效[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2014, 28(2):158-160. DOI:10.13333/j.cnki.cjcpe.2014.02.017.
- Du L, Zhang Y, Hou YL. Efficacy of anti-remodeling therapy to prevent recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation[J]. Chinese Journal of Cardiac Pacing and Electrophysiology, 2014, 28(2):158-160. DOI:10.13333/j.cnki.cjcpe.2014.02.017.
- [16] 周小明, 夏小艳. 环肺静脉隔离联合左心房顶部线性消融术治疗阵发性房颤的疗效观察[J]. 医学临床研究, 2019, 36(11):2232-2234. DOI:10.3969/j.issn.1671-7171.2019.11.053.
- Zhou XM, Xia XY. Efficacy of circumferential pulmonary vein isolation combined with linear ablation of the left atrial apex in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation[J]. Journal of Clinical Research, 2019, 36(11):2232-2234. DOI:10.3969/j.issn.1671-7171.2019.11.053.
- [17] Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial)[J]. Circulation Arrhythmia and Electrophysiology, 2014, 7(1):31-38. DOI:10.1161/CIRCEP.113.000806.
- [18] 周凤敏, 范鲍函, 吴红平, 等. 射频导管消融后窦性心律维持对持续性心房颤动患者左心收缩和舒张功能的影响[J]. 中华心律失常学杂志, 2020, 24(2):144-149. DOI:10.3760/cma.j.cn.113859-20191106-00229.
- Zhou SM, Fan BH, Wu HP, et al. Effect of sinus rhythm maintaining after radiofrequency ablation on left atrial and ventricular systolic and diastolic function in patients with persistent atrial fibrillation[J]. Chinese Journal of Cardiac Arrhythmias, 2020, 24(2):144-149. DOI:10.3760/cma.j.cn.113859-20191106-00229.
- [19] Ma J, Yin C, Ma S, et al. Shensong Yangxin capsule reduces atrial fibrillation susceptibility by inhibiting atrial fibrosis in rats with post-myocardial infarction heart failure[J]. Drug Design Development and Therapy, 2018, 12:3407-3418. DOI:10.2147/DDDT.S182834.
- [20] Zhao YX, Gao F, Zhang Y, et al. Shensong Yangxin capsules prevent ischemic arrhythmias by prolonging action potentials and alleviating  $Ca^{2+}$  overload[J]. Molecular Medicine Reports, 2016, 13(6):5185-5192. DOI:10.3892/mmr.2016.5203.
- [21] 赵娟, 何梦静. 参松养心胶囊在临床中的应用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2021, 21(20):239-240. DOI:10.3969/j.issn.1671-3141.2021.20.121.
- Zhao J, He MJ. Clinical application of Shensong Yangxin capsule[J]. World Latest Medicine Information, 2021, 21(20):239-240. DOI:10.3969/j.issn.1671-3141.2021.20.121.
- [22] 董国政, 马鹏飞. 射频消融治疗房颤对患者心功能及生活质量的影响[J]. 医学临床研究, 2020, 37(7):1036-1038. DOI:10.3969/j.issn.1671-7171.2020.07.024.
- Dong GZ, Ma PF. Effect of radiofrequency ablation on cardiac function and quality of life in patients with atrial fibrillation[J]. Journal of Clinical Research, 2020, 37(7):1036-1038. DOI:10.3969/j.issn.1671-7171.2020.07.024.
- [23] 刘琰, 柳韶真, 苗莉, 等. 参松养心胶囊联合比索洛尔对老年阵发性房颤患者 P 波离散度及生活质量的影响[J]. 重庆医学, 2021, 50(20):3469-3473. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.20.011.
- Liu Y, Liu SZ, Miao L, et al. Effect of Shensong Yangxin capsule combined with bisoprolol on P wave dispersion and quality of life in elderly patients with paroxysmal atrial fibrillation[J]. Chongqing Medicine, 2021, 50(20):3469-3473. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.20.011.
- [24] 刘雪岩, 杨萍. 房颤中的精神心理障碍——不容忽视的“双心”命题[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(8):10-12, 13. DOI:10.3969/j.issn.2095-8552.2016.08.005.
- Liu XY, Yang P. Psychosomatic disorders in atrial fibrillation—a “double heart” proposition that cannot be ignored[J]. Chinese Journal for Clinicians, 2016, 44(8):10-12, 13. DOI:10.3969/j.issn.2095-8552.2016.08.005.
- [25] 韩美芹, 张荻, 陈智慧, 等. 参松养心胶囊联合心理干预治疗大学生心血管神经症疗效分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(5):714-717. DOI:10.13935/j.cnki.sjzx.180531.
- Han MQ, Zhang D, Chen ZH, et al. Analysis of the efficacy of combining psychological intervention with Shensong Yangxin Capsules in the treatment of cardiovascular neurosis in university students[J]. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2018, 13(5):714-717. DOI:10.13935/j.cnki.sjzx.180531.
- [26] 常宁, 胡佳, 赵刘乐. 草酸艾司西酞普兰联合参松养心胶囊治疗冠心病伴抑郁症的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(35):47-48. DOI:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.35.017.
- Chang N, Hu J, Zhao LL. Clinical effects of escitalopram oxalate combined with Shensong Yangxin capsule in the treatment of coronary heart disease with depression[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2021, 14(35):47-48. DOI:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.35.017.
- [27] Jiang C, Wang X, Dang S, et al. Chinese medicine Shensong Yangxin capsule ameliorates myocardial microcirculation dysfunction in rabbits with chronic myocardial infarction[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2021, 27(1):24-30. DOI:10.1007/s11655-018-2578-1.
- [28] Liu BL, Cheng M, Hu S, et al. Effect of the Shensong Yangxin capsule on energy metabolism in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(19):2287-2296. DOI:10.4103/0366-6999.241819.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.003

心血管疾病专题

## SGLT-2 抑制剂干预 T2DM 主要心血管危险因素研究

荆峰, 张家立, 罗超, 宫俊龙

基金项目: 辽宁省自然科学基金资助项目(2019-ZD-0205)

作者单位: 114000 辽宁省鞍山, 鞍钢集团公司总医院心内科

通信作者: 张家立, E-mail: zjlvsm@sohu.com

**【摘要】目的** 探究钠—葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂对 2 型糖尿病(T2DM)患者主要心血管危险因素的影响。**方法** 选取 2019 年 10 月—2021 年 10 月鞍钢集团公司总医院心内科收治的 T2DM 患者 144 例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组、观察组,各 72 例。对照组采用常规治疗,观察组在对照组基础上加用 SGLT-2 抑制剂(达格列净)治疗。比较 2 组治疗前后肥胖指标[体质量指数(BMI)、腰臀比(WHR)]、血压水平[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)]、血糖指标[空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)]、血脂水平[总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)]、炎症相关因子水平[C-反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、同型半胱氨酸(Hcy)]、脂联素(APN)、瘦素(LP)、抵抗素(resistin)水平,以及不良反应发生情况。**结果** 与治疗前比较,治疗 3 个月后 2 组 BMI、WHR、SBP、DBP 水平均降低,且观察组低于对照组( $t/P=3.036/0.003, 4.346/<0.001, 5.088/<0.001, 4.225/<0.001$ );2 组 FPG、HbA<sub>1c</sub>、2 hPG 水平均降低,且观察组低于对照组( $t=4.323, 3.884, 4.159, P$  均  $<0.001$ );2 组 TC、LDL-C、TG 水平均降低, HDL-C 水平均升高,且观察组改善优于对照组( $t/P=3.669/<0.001, 3.278/0.001, 3.781/<0.001, 2.458/0.015$ );2 组血清 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、Hcy 水平均降低,且观察组均显著低于对照组( $t/P=4.795/<0.001, 3.325/0.001, 3.229/0.002, 4.032/<0.001$ );2 组血清 APN 均升高, LP、resistin 水平均降低,且观察组改善优于对照组( $t/P=4.097/<0.001, 5.690/<0.001, 2.756/0.007$ )。2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 在常规治疗基础上加用 SGLT-2 抑制剂可进一步控制 T2DM 主要心血管危险因素,减轻机体炎症反应,调节脂肪因子表达,降低不良血管事件发生率,且安全性良好。

**【关键词】** 2 型糖尿病;钠—葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂;达格列净;心血管危险因素;炎症反应**【中图分类号】** R541;R587.1**【文献标识码】** A

**Study on the main cardiovascular risk factors of SGLT-2 inhibitor intervention in T2DM** Jing Feng, Zhang Jiali, Luo Chao, Gong Junlong. Department of Cardiology, General Hospital of Angang Group Corporation, Liaoning Province, Anshan 114000, China

Corresponding author: Zhang Jiali, E-mail: zjlvsm@sohu.com

Funding program: Natural Science Foundation of Liaoning Province (2019-ZD-0205)

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor on major cardiovascular risk factors in type 2 diabetes (T2DM) patients. **Methods** One hundred and forty four T2DM patients admitted to the Department of Cardiology of General Hospital of Angang Steel Group from October 2019 to October 2021 were selected as the research objects, and were divided into control group and observation group according to the random number table, with 72 patients in each group. The control group was treated with routine therapy, and the observation group was treated with SGLT-2 inhibitor (daggligin) on the basis of the control group. Obesity index [body mass index (BMI), waist hip ratio (WHR)], blood pressure level [systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP)], blood glucose index [fasting blood glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), blood glucose in 2h after meal (2hPG)], blood lipid level [total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triacylglycerol (TG)] Levels of inflammatory related factors [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Levels of homocysteine (Hcy)], adiponectin (APN), leptin (LP), resistin, and adverse reactions. **Results** Compared with that before treatment, the levels of BMI, WHR, SBP and DBP in the two groups decreased after 3 months of treatment, and the levels in the observation group were lower than those in the control group ( $t/P=3.036/0.003, 4.346/<$

0.001, 5.088/ $<0.001$ , 4.225/ $<0.001$ ). The levels of FPG, HbA<sub>1c</sub> and 2hPG in the two groups were lower than those in the control group ( $t=4.323, 3.884, 4.159, P<0.001$ ). The levels of TC, LDL-C and TG in both groups decreased, and HDL-C levels increased, and the improvement in the observation group was better than that in the control group ( $t/P=3.669/<0.001, 3.278/0.001, 3.781/<0.001, 2.458/0.015$ ). Serum CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , the level of Hcy in the observation group was lower than that in the control group ( $t/P=4.795/<0.001, 3.325/0.001, 3.229/0.002, 4.032/<0.001$ ). The serum APN in both groups increased, the levels of LP and resistin decreased, and the improvement in the observation group was better than that in the control group ( $t/P=4.097/<0.001, 5.690/<0.001, 2.756/0.007$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The addition of SGLT-2 inhibitor on the basis of routine treatment can further control the major cardiovascular risk factors of T2DM, reduce the inflammatory reaction of the body, regulate the expression of fat factors, reduce the incidence of adverse vascular events, and has good safety.

**【Key words】** Type 2 diabetes; Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors; Daggligin; Cardiovascular risk factor; Inflammation

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 主要并发症,也是导致其残疾及死亡的主要原因, T2DM 患者存在一种及以上心血管危险因素即属于心血管疾病高风险人群<sup>[1-3]</sup>。T2DM 合并 CVD 与多种因素有关,多数因素可通过药物干预能降低其危险因素风险<sup>[4]</sup>。达格列净属于钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂,可提升葡萄糖排泄,降低血糖水平,为 T2DM 常用治疗药物。近年来研究发现, SGLT-2 抑制剂不仅具有降糖作用,还对主要心血管危险因素具有一定影响<sup>[5]</sup>。基于此,现探究 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者主要心血管危险因素的影响,以期对 T2DM 治疗提供循证依据,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2019 年 10 月—2021 年 10 月鞍钢集团公司总医院心内科收治的 T2DM 患者 144 例作为研究对象,按照随机数字表法以 1:1 比例分为对照组、观察组,各 72 例。2 组性别、年龄、体质量指数 (BMI)、病程、吸烟、饮酒、合并症、T2DM 家族遗传史比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (20190821103),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

**1.2 病例选择标准** (1) 纳入标准:①均符合“国家基层糖尿病防治管理指南 (2018)”<sup>[6]</sup> 诊断标准;②存在主要心血管危险因素:肥胖 ( $BMI\geq 24\text{ kg/m}^2$ ), 血糖异常 [糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>)  $\geq 7.5\%$ ], 血脂异常 [总胆固醇 (TC)  $\geq 5.2\text{ mmol/L}$  或低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)  $\geq 3.1\text{ mmol/L}$  或高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)  $<1.0\text{ mmol/L}$  或三酰甘油 (TG)  $\geq 1.8\text{ mmol/L}$ ], 高血压 [收缩压 (SBP)  $\geq 140\text{ mmHg}$  伴或不伴舒张压 (DBP)  $\geq 90\text{ mmHg}$ ], 满足任意一项即可;③无心肌缺血或疑似心肌缺血表现,无周围血管、脑血管事件史;④依从性良好,均配合完成相关检查、治疗。(2) 排除

标准:①存在冠心病患者;②重要器官功能障碍;③精神异常、认知障碍;④近期存在 T2DM 急性并发症;⑤存在免疫、血液系统疾病;⑥伴恶性肿瘤;⑦感染、活动性炎性反应;⑧对本研究涉及药物过敏。

表 1 对照组与观察组 T2DM 患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of T2DM patients in the control group and the observation group

| 项 目                                      | 对照组<br>( $n=72$ ) | 观察组<br>( $n=72$ ) | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|-------|
| 性别 (男/女)                                 | 44/28             | 42/30             | 0.116        | 0.734 |
| 年龄 ( $\bar{x}\pm s$ , 岁)                 | 60.85 $\pm$ 5.71  | 59.28 $\pm$ 5.11  | 1.739        | 0.084 |
| BMI ( $\bar{x}\pm s$ , $\text{kg/m}^2$ ) | 25.42 $\pm$ 1.58  | 25.27 $\pm$ 1.52  | 0.581        | 0.563 |
| 病程 ( $\bar{x}\pm s$ , 月)                 | 8.28 $\pm$ 1.41   | 8.06 $\pm$ 1.33   | 0.963        | 0.337 |
| 吸烟 [例 (%)]                               | 39 (54.17)        | 41 (56.94)        | 0.113        | 0.737 |
| 饮酒 [例 (%)]                               | 32 (44.44)        | 28 (38.89)        | 0.457        | 0.499 |
| 合并症 [例 (%)] 高血压                          | 41 (56.94)        | 39 (54.17)        | 0.456        | 0.929 |
| 呼吸系统疾病                                   | 28 (38.89)        | 25 (34.72)        | 0.269        | 0.604 |
| 肾脏系统疾病                                   | 26 (36.11)        | 29 (40.28)        | 0.265        | 0.607 |
| T2DM 家族遗传史 [例 (%)]                       | 27 (37.50)        | 24 (33.33)        | 0.273        | 0.601 |

**1.3 治疗方法** 对照组:根据糖尿病防治管理指南<sup>[6]</sup>予以运动治疗、饮食治疗等,同时根据患者情况采用口服降糖药 (不包括 SGLT-2 抑制剂) 或注射胰岛素治疗,他汀类或贝特类药物进行降脂,血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素转化酶受体抑制剂、钙拮抗剂等降压;阿司匹林 (河南永和制药有限公司) 100 mg/d 口服;同时嘱咐患者戒烟、戒酒。观察组:在对照组基础上加用 SGLT-2 抑制剂 (达格列净, AstraZeneca AB 公司) 5 mg/次,午餐前口服,每天 1 次。2 组均连续治疗 3 个月。

## 1.4 观测指标与方法

**1.4.1 血压、肥胖指标检测:**于治疗前及治疗 3 个月 后上午 8:00—10:00 测量 SBP、DBP;肥胖指标 [BMI、腰臀比 (WHR)]。

1.4.2 血糖指标检测:在治疗前及治疗 3 个月后留取患者晨起空腹肘静脉血 3 ml,以全自动生化分析仪(美国贝克曼公司,AU5800 型)测定空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG),以亲和色谱层析法测定糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)水平。

1.4.3 血脂水平检测:上述静脉血以全自动生化分析仪(美国贝克曼公司,AU5800 型)检测 TC、LDL-C、HDL-C、TG 水平。

1.4.4 血清炎性相关因子水平检测:留取患者晨起空腹肘静脉血 4 ml,离心留取血清,以酶联免疫吸附法测定 C-反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、同型半胱氨酸(Hcy),试剂盒由上海酶联生物公司提供。

1.4.5 血清脂联素(APN)、瘦素(LP)、抵抗素(resistin)水平检测:上述血清以酶联免疫吸附法测定 APN、LP、resistin 水平,试剂盒购自南京信帆生物公司。

1.4.6 不良反应发生情况:记录治疗期间腹痛、腹泻、恶心呕吐、头昏眼花、心悸等不良反应。

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

2 结 果

2.1 2 组治疗前后肥胖指标、血压水平比较 治疗前 2 组 BMI、WHR、SBP、DBP 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 3 个月后 2 组 BMI、WHR、SBP、DBP 均较治疗前降低,且观察组低于对照组( $P < 0.01$ )。见表 2。

2.2 2 组治疗前后血糖指标比较 治疗前 2 组 FPG、HbA<sub>1c</sub>、2 hPG 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 3 个月后 2 组 FPG、HbA<sub>1c</sub>、2 hPG 水平均

降低,且观察组低于对照组( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 3 对照组与观察组 T2DM 患者治疗前后血糖指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.3 Comparison of blood glucose indicators between T2DM patients in the control group and the observation group before and after treatment

| 组 别                        | 时 间 | FPG( mmol/L)   | HbA <sub>1c</sub> ( % ) | 2 hPG( mmol/L) |
|----------------------------|-----|----------------|-------------------------|----------------|
| 对照组<br>( <i>n</i> = 72)    | 治疗前 | 8.92 ± 0.96    | 8.85 ± 1.13             | 11.97 ± 1.67   |
|                            | 治疗后 | 7.05 ± 0.77    | 7.53 ± 0.68             | 9.58 ± 1.28    |
| 观察组<br>( <i>n</i> = 72)    | 治疗前 | 9.16 ± 1.11    | 8.69 ± 1.04             | 12.46 ± 1.86   |
|                            | 治疗后 | 6.53 ± 0.67    | 7.08 ± 0.71             | 8.73 ± 1.17    |
| <i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值  |     | 12.894/ <0.001 | 8.493/ <0.001           | 9.638/ <0.001  |
| <i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值  |     | 17.212/ <0.001 | 10.849/ <0.001          | 14.404/ <0.001 |
| <i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值 |     | 4.323/ <0.001  | 3.884/ <0.001           | 4.159/ <0.001  |

2.3 2 组治疗前后血脂水平比较 治疗前 2 组 TC、LDL-C、HDL-C、TG 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 3 个月后 2 组 TC、LDL-C、TG 水平均降低,HDL-C 水平均升高,且观察组改善程度优于对照组( $P < 0.05$ ),见表 4。

2.4 2 组治疗前后血清炎性相关因子水平比较 治疗前 2 组血清 CRP、IL-6、TNF-α、Hcy 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 3 个月后 2 组血清 CRP、IL-6、TNF-α、Hcy 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组( $P < 0.01$ ),见表 5。

2.5 2 组治疗前后血清 APN、LP、resistin 水平比较 治疗前 2 组血清 APN、LP、resistin 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗 3 个月后 2 组血清 APN 升高,LP、resistin 水平降低,且观察组改善程度优于对照组( $P < 0.05$ ),见表 6。

2.6 2 组不良反应发生率比较 2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.929, P = 0.335$ ),见表 7。

表 2 对照组与观察组 T2DM 患者治疗前后肥胖指标、血压水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of obesity indicators and blood pressure levels of T2DM patients in the control group and the observation group before and after treatment

| 组 别                        | 时 间 | BMI( kg/m <sup>2</sup> ) | WHR           | SBP( mmHg)     | DBP( mmHg)    |
|----------------------------|-----|--------------------------|---------------|----------------|---------------|
| 对照组<br>( <i>n</i> = 72)    | 治疗前 | 25.42 ± 1.58             | 0.91 ± 0.08   | 155.08 ± 11.36 | 91.62 ± 8.11  |
|                            | 治疗后 | 24.61 ± 1.02             | 0.86 ± 0.06   | 130.57 ± 9.09  | 85.46 ± 7.09  |
| 观察组<br>( <i>n</i> = 72)    | 治疗前 | 25.27 ± 1.52             | 0.93 ± 0.09   | 152.65 ± 9.58  | 89.34 ± 7.16  |
|                            | 治疗后 | 24.06 ± 1.15             | 0.82 ± 0.05   | 123.14 ± 8.42  | 80.53 ± 6.91  |
| <i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值  |     | 3.655/ <0.001            | 4.243/ <0.001 | 14.295/ <0.001 | 4.852/ <0.001 |
| <i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值  |     | 5.387/ <0.001            | 9.066/ <0.001 | 19.633/ <0.001 | 7.513/ <0.001 |
| <i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值 |     | 3.036/ 0.003             | 4.346/ <0.001 | 5.088/ <0.001  | 4.225/ <0.001 |

表 6 对照组与观察组 T2DM 患者治疗前后血清 APN、LP、resistin 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.6 Comparison of serum APN, LP and resistin levels between the control group and the observation group T2DM patients before and after treatment

| 组 别             | 时间  | APN (mg/L)    | LP (μg/L)      | resistin (μg/L) |
|-----------------|-----|---------------|----------------|-----------------|
| 对照组<br>(n = 72) | 治疗前 | 3.42 ± 0.61   | 1.75 ± 0.42    | 3.09 ± 1.17     |
|                 | 治疗后 | 4.05 ± 0.94   | 1.55 ± 0.36    | 2.68 ± 1.08     |
| 观察组<br>(n = 72) | 治疗前 | 3.51 ± 0.52   | 1.81 ± 0.34    | 3.25 ± 1.24     |
|                 | 治疗后 | 4.87 ± 1.08   | 1.24 ± 0.29    | 2.17 ± 1.14     |
| t/P 对照组内值       |     | 4.771/ <0.001 | 3.068/ <0.001  | 2.185/ 0.031    |
| t/P 观察组内值       |     | 9.627/ <0.001 | 10.826/ <0.001 | 5.441/ <0.001   |
| t/P 治疗后组间值      |     | 4.097/ <0.001 | 5.690/ <0.001  | 2.756/ 0.007    |

3 讨 论

T2DM 除糖代谢紊乱外,还伴有高血压、血脂紊乱、肥胖等多种致动脉粥样硬化因素,导致 CVD 发生风险明显增加,并成为影响 T2DM 患者生存时间的主要原因<sup>[7]</sup>。T2DM 心血管危险因素包括年龄、血糖、性别、血压、血脂、肥胖等,除去性别、年龄等不可控因素,血糖、血压、血脂、肥胖等均为可控、可逆因素<sup>[8]</sup>。因此对

以上多种危险因素综合控制对降低 CVD 发生率十分重要。

T2DM 发生 CVD 往往是多因素造成的结果,脂类代谢异常是造成动脉粥样硬化的重要因素;而长期高血糖状态下会造成心血管系统发生改变,从而增加心血管疾病风险;同样高血压可使血管内皮通透性增加导致动脉血管粥样硬化,也可增加心血管疾病风险<sup>[9]</sup>。因此对于 T2DM 的治疗,除控制血糖外,同样需对血压、血脂等主要心血管危险因素进行控制。SGLT-2 为肾脏近曲小管上葡萄糖转运体,是保证肾脏葡萄糖稳态关键因素,抑制 SGLT-2 可降低血糖水平,但并不刺激胰岛素分泌,使低血糖风险降低;达格列净为 SGLT-2 抑制剂,通过抑制 SGLT-2,可降低尿液中葡萄糖在肾小管的重吸收,增加葡萄糖外排率,从而达到降低血糖效果<sup>[10]</sup>。随着对 SGLT-2 抑制剂研究深入,发现其不仅能控制血糖水平,还能降低 CVD 风险<sup>[11-14]</sup>。在一项 Meta 分析中指出 SGLT-2 抑制剂能改善 T2DM 患者长期临床结果,包括全因死亡率、不良心脑血管事件等<sup>[15]</sup>。且欧洲心脏病学会及欧洲糖尿病研究协会

表 4 对照组与观察组 T2DM 患者治疗前后血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

Tab.4 Comparison of blood lipid levels of T2DM patients in the control group and the observation group before and after treatment

| 组 别             | 时间  | TC             | LDL-C         | HDL-C          | TG            |
|-----------------|-----|----------------|---------------|----------------|---------------|
| 对照组<br>(n = 72) | 治疗前 | 5.42 ± 1.13    | 3.24 ± 0.86   | 0.95 ± 0.26    | 2.34 ± 0.75   |
|                 | 治疗后 | 3.56 ± 0.70    | 2.51 ± 0.73   | 1.19 ± 0.27    | 1.72 ± 0.52   |
| 观察组<br>(n = 72) | 治疗前 | 5.51 ± 1.08    | 3.39 ± 0.94   | 0.89 ± 0.21    | 2.27 ± 0.61   |
|                 | 治疗后 | 3.11 ± 0.77    | 2.14 ± 0.62   | 1.38 ± 0.33    | 1.54 ± 0.34   |
| t/P 对照组内值       |     | 11.873/ <0.001 | 5.491/ <0.001 | 5.433/ <0.001  | 5.765/ <0.001 |
| t/P 观察组内值       |     | 15.354/ <0.001 | 9.419/ <0.001 | 10.630/ <0.001 | 8.870/ <0.001 |
| t/P 治疗后组间值      |     | 3.669/ <0.001  | 3.278/ 0.001  | 3.781/ <0.001  | 2.458/ 0.015  |

表 5 对照组与观察组 T2DM 患者治疗前后血清炎性相关因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.5 Comparison of serum levels of inflammatory related factors between the control group and the observation group T2DM patients before and after treatment

| 组 别             | 时间  | CRP (mg/L)    | IL-6 (μg/L)   | TNF-α (μg/L)  | Hcy (μmol/L)  |
|-----------------|-----|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 对照组<br>(n = 72) | 治疗前 | 4.33 ± 1.06   | 3.29 ± 0.86   | 7.20 ± 2.29   | 13.94 ± 2.41  |
|                 | 治疗后 | 3.76 ± 0.62   | 2.89 ± 0.62   | 6.49 ± 1.22   | 12.07 ± 1.21  |
| 观察组<br>(n = 72) | 治疗前 | 4.21 ± 0.92   | 3.41 ± 0.94   | 6.97 ± 2.16   | 13.56 ± 2.87  |
|                 | 治疗后 | 3.24 ± 0.68   | 2.56 ± 0.57   | 5.87 ± 1.08   | 11.18 ± 1.43  |
| t/P 对照组内值       |     | 3.939/ <0.001 | 3.201/ 0.002  | 2.322/ 0.022  | 5.884/ <0.001 |
| t/P 观察组内值       |     | 7.195/ <0.001 | 6.561/ <0.001 | 3.865/ <0.001 | 6.298/ <0.001 |
| t/P 治疗后组间值      |     | 4.795/ <0.001 | 3.325/ 0.001  | 3.229/ 0.002  | 4.032/ <0.001 |

表 7 对照组观察组 T2DM 患者不良反应发生率比较 [例(%)]

Tab.7 Comparison of adverse reaction rate of T2DM patients in the observation group of the control group

| 组 别 | 例数 | 腹痛       | 腹泻       | 恶心呕吐     | 头昏眼花     | 心悸       | 总发生率 (%) |
|-----|----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 对照组 | 72 | 1 (1.39) | 2 (2.78) | 0        | 1 (1.39) | 4 (5.56) | 11.11    |
| 观察组 | 72 | 2 (2.78) | 2 (2.78) | 1 (1.39) | 1 (1.39) | 6 (8.33) | 16.67    |

制定的糖尿病和 CVD 指南<sup>[16]</sup>中指出,对于 T2DM 伴 CVD 或存在高危心血管病风险者,可采用 SGLT-2 抑制剂降低心血管事件风险。以上研究均表明,SGLT-2 抑制剂可降低糖尿病患者心血管事件风险,改善长期预后。但临床关于 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 主要心血管危险因素干预效果的相关研究鲜有报道。基于此,本研究对 T2DM 患者采用 SGLT-2 抑制剂治疗,通过分析治疗前后主要心血管危险因素的变化发现,治疗后肥胖、血压、血脂等主要心血管危险因素均得到明显控制,且安全性良好,与 Cowie 等<sup>[17]</sup>研究结果类似。可见 SGLT-2 抑制剂使 T2DM 患者 CVD 风险降低的原因可能归因于危险因素得到了有效控制。分析相关机制可能与以下几方面有关:(1) SGLT-2 抑制剂可通过降低血糖水平,减轻机体高血糖状态,降低血管及心肌损伤,从而抑制动脉粥样硬化及心肌纤维化,发挥降压、改善心功能作用;(2) SGLT-2 抑制剂可直接抑制肾素—血管紧张素—醛固酮系统(RAAS)活性,同时可对钠、葡萄糖共转运产生抑制作用,发挥渗透性利尿效果,间接抑制 RAAS 活性,延缓动脉粥样硬化进程,使血管内皮功能得以改善,进而发挥降压效果;(3) 由于 SGLT-2 抑制剂可使尿液中葡萄糖大量外排,而尿液外排需要消耗大量能量,能量的消耗有助于降低体质量,从而改善肥胖症状,且体质量的控制本身就具有降压效果;(4) 血糖的显著降低可使血糖过高造成的血液流动受阻、血液黏稠情况缓解,从而有助于血脂水平的改善<sup>[18-20]</sup>。因此 SGLT-2 抑制剂可通过多种机制发挥降压、调脂、减重的作用,控制 T2DM 主要心血管危险因素,从而降低不良心血管事件的风险。

研究指出,炎症相关因子为 T2DM 患者代谢紊乱产物,在 T2DM 心血管疾病的发生、发展中具有重要作用<sup>[21-22]</sup>。研究指出,T2DM 患者在高糖刺激下产生氧自由基,氧自由基的产生使核因子  $\kappa$ B 被激活并攻击线粒体呼吸链,使线粒体功能被破坏,释放细胞死亡诱导因子,从而诱发炎症反应,导致 IL-6、TNF- $\alpha$ 、Hcy 等促炎因子、CRP 炎症因子释放,导致微血管损害或动脉粥样硬化,从而参与心血管疾病的发生、发展<sup>[23-24]</sup>。因此 T2DM 的治疗在控制主要心血管危险因素前提下,调控以上炎症因子,对提升控制主要糖尿病心血管危险因素具有帮助。本研究采用 SGLT-2 抑制剂治疗后炎症因子表达明显降低,可见 SGLT-2 抑制剂能抑制炎症相关因子表达,从而有助于心血管疾病的防治。Leng 等<sup>[25]</sup>指出,SGLT-2 抑制剂能通过抑制 NLRP3 炎症小体减轻动脉粥样硬化,这一机制可能通过活性氧—NLRP3—Caspase-1 途径抑制巨噬细胞分泌白介

素-1 $\beta$  等炎症因子有关。进一步说明了 SGLT-2 抑制剂的抗炎作用。另有研究指出, resistin、APN、LP 为脂肪组织分泌的细胞因子,均与 T2DM 微血管病变的发生具有一定关系<sup>[26]</sup>。Resistin 具有致肥胖作用,可通过上调黏附因子、趋化因子水平,诱导血管收缩痉挛,促使动脉粥样硬化形成;LP 可促使血管平滑肌增殖、分裂,引发内皮功能紊乱,同时还可促使血小板聚集、微血栓形成,参与心血管事件的发生;而 APN 可增加脂肪酸氧化,具有改善胰岛素抵抗、调控血管内皮细胞炎症反应、抗动脉粥样硬化等作用<sup>[27-28]</sup>。本研究通过采用 SGLT-2 抑制剂治疗后 APN、LP、resistin 水平均得到明显改善,由此推测 SGLT-2 抑制剂对 resistin、APN、LP 等脂肪因子也具有一定调控作用,从而降低不良心血管事件发生率。但具体相关机制尚未明确,可作为后续研究重点。

综上所述,在常规治疗基础上加用 SGLT-2 抑制剂可进一步控制 T2DM 患者肥胖、脂代谢紊乱、炎症反应、高血压等主要心血管危险因素,并调节脂肪因子表达,且安全性良好。本研究严格筛查入组人群,对多种主要心血管危险因素及血清学指标详细分析,得出结论可信度高,为更多学者提供良好借鉴。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

荆峰:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张家立:实施研究过程,论文审核;罗超:实施研究过程,统计学分析;宫俊龙:实施研究过程,资料搜集整理

**参考文献**

- [1] 张牡丹,唐迅,靳丹瑶,等.中国成年人糖尿病患病率 Meta 分析[J].中华流行病学杂志,2018,39(6):852-857. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.06.030.  
Zhang DD, Tang X, Jin DY, et al. Meta-analysis of the prevalence of diabetes mellitus in Chinese adults [J]. Chin J Epidemiol, 2018, 39(6):852-857. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.06.030.
- [2] Targher G, Byrne CD. Treatment algorithm in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease or high/very high cardiovascular risk [J]. Eur Heart J, 2020, 41(2):331. DOI:10.1093/eurheartj/ehz831.
- [3] Schernthaner G, Shehadeh N, Ametov AS, et al. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes [J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1):185. DOI:10.1186/s12933-020-01154-w.
- [4] 陈伟,黄明,高航.糖尿病患者颈动脉超声参数与 FRS 评分在评估动脉粥样硬化性心血管疾病中的价值[J].中国循证心血管医学杂志,2022,14(3):330-332. DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2022.03.18.  
Chen W, Huang M, Gao H. Value of carotid ultrasound parameters

- and FRS score in the evaluation of atherosclerotic cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2022, 14 (3): 330-332. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2022.03.18.
- [5] 吴桃梨, 郭行端. SGLT2 抑制剂对心血管疾病预防作用的研究进展[J]. 中国临床研究, 2022, 35(2): 276-278, 283. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.02.030.
- Wu TL, Guo XD. SGLT2 inhibitors on cardiovascular disease research progress of protection [J]. Journal of Chinese Clinical Research, 2022, 35 (2): 276-278, 283. DOI: 10.13429 / j. carol carroll nki CJCR. 2022.02.030.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会, 国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南(2018) [J]. 中华内科杂志, 2018, 57(12): 885-893. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.12.003.
- Diabetes Society of Chinese Medical Association, National Primary Diabetes Prevention and Management Office. National diabetes prevention and management at the grass-roots level guide (2018) [J]. Chinese internal medicine, 2018, 57 (12): 885-893. DOI: 10.3760 / cma. J. i SSN. 0578-1426.2018.12.003.
- [7] Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, et al. SGLT2 inhibitors: A review of their antidiabetic and cardioprotective effects [J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(16): 2965. DOI: 10.3390/ijerph16162965.
- [8] 张伟, 韩洁, 孙茜, 等. 血清 lncRNA GAS5 水平与 2 型糖尿病患者心血管疾病风险的相关性 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14 (6): 1060-1063, 1067. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2022.06.040.
- Zhang W, Han J, Sun Q, et al. Correlation between serum lncRNA GAS5 level and risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus [J]. Molecular Diagnosis and Treatment of Journal, 2022, 14 (6): 1060-1063, 1067. DOI: 10.3969 / j. issn. 1674-6929.2022.06.040.
- [9] 张雪莲, 袁申元, 万钢, 等. 2926 例 2 型糖尿病患者社区综合干预 9 年心血管风险的变化 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (10): 1242-1248. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.102.
- Zhang XL, Yuan SY, Wan G, et al. Changes of cardiovascular risk in 2926 patients with type 2 diabetes mellitus after 9-year community comprehensive intervention [J]. China General Medicine, 2021, 24 (10): 1242-1248. DOI: 10.12114 / j. issn. 1007-9572.2021.00.102.
- [10] 马翠, 戴霞, 黄志碧, 等. 壮族 2 型糖尿病患者并发心血管疾病的相关因素分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(7): 72-76. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.07.015.
- Ma C, Dai X, Huang ZB, et al. Zhuang patients with type 2 diabetes complicated with cardiovascular disease related factors analysis [J]. Chinese Journal of Modern Medicine, 2020, 30 (7): 72-76. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.07.015.
- [11] Filion KB, Lix LM, Yu OH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major adverse cardiovascular events: multi-database retrospective cohort study [J]. BMJ, 2020, 370 (1): 3342. DOI: 10.1136/bmj.m3342.
- [12] 张茜, 王战建, 周亚茹, 等. 2022 版《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南》专家解读 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21(5): 445-449. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.05.001.
- [13] 蔡静, 赵志刚, 郑志魁, 等. 津力达颗粒联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病的临床疗效 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21(4): 399-403. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.013.
- Cai J, Zhao ZG, Zheng ZK, et al. Clinical efficacy of Jinlida granules combined with liraglutide in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with metabolic-related fatty liver disease [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21 (4): 399-403. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.013.
- [14] 张涛, 邵清森. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂在 2 型糖尿病合并高血压患者中应用的研究进展 [J]. 中国医药, 2022, 17 (1): 140-143. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.01.033.
- Zhang T, Shao QM. Research progress of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with hypertension [J]. China Medicine, 2022, 17 (1): 140-143. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.01.033.
- [15] Täger T, Atar D, Agewall S, et al. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(6): 1421-1435. DOI: 10.1007/s10741-020-09954-8.
- [16] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [J]. Eur Heart J, 2020, 41(2): 255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.
- [17] Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control [J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17 (12): 761-772. DOI: 10.1038/s41569-020-0406-8.
- [18] 贾若楠, 刘伟静, 徐亚伟, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂在心血管疾病治疗领域的研究进展 [J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(1): 84-90. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2022.01.016.
- Jia RN, Liu WJ, Xu YW, et al. Research progress of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in the treatment of cardiovascular diseases [J]. Chinese Cardiovascular Disease Research, 2022, 20 (1): 84-90. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2022.01.016.
- [19] 马佳, 邓洁, 杨莉, 等. 肥胖及糖尿病前期并发高尿酸血症患者血清内皮/炎症因子表达水平相关性 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (4): 394-398, 409. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.012.
- Ma J, Deng J, Yang L, et al. Correlation between obesity and prediabetes complicated with hyperuricemia and serum endothelial/inflammatory factor expression levels [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21 (4): 394-398, 409. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.012.
- [20] 董俐, 罗晓红, 万东君, 等. 血清骨膜蛋白水平与 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病的相关性分析 [J]. 中国医药, 2022, 17(4): 530-534. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.



- 04.013.
- Dong L, Luo XH, Wan DJ, et al. Relationship between the level of serum periosteal protein and type 2 diabetes mellitus complicated with atherosclerotic cardiovascular diseases [J]. China Medicine, 2022, 17(4):530-534. DOI:10.3760/j. issn. 1673-4777. 2022. 04. 013.
- [21] 庄儒麟, 周晓慧. 干预炎症反应改善糖尿病心肌病的作用研究进展 [J]. 中国循环杂志, 2018, 33(11):1128-1130. DOI:10.3969/j. issn. 1000-3614. 2018. 11. 020.
- Zhuang RL, Zhou XH. Intervention in the inflammatory response to improve the effect of diabetic cardiomyopathy research progress [J]. Chinese Journal of Cycle, 2018(11):1128-1130. DOI:10.3969/j. issn. 1000-3614. 2018. 11. 020.
- [22] 李小娥, 庞娟娟, 张尊磊, 等. 钠-葡萄糖耦联转运体-2 抑制剂对 2 型糖尿病患者血尿酸影响的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(18):42-45.
- Li XE, Pang JJ, Zhang ZL, et al. Progress in the study of the effect of sodium-glucose linked transporter-2 inhibitor on blood uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. China Medical Herald, 2022, 19(18):42-45.
- [23] 李居一, 张媛媛, 倪英群, 等. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者胰岛功能、炎症状态及心血管危险因素的影响 [J]. 湖南师范大学学报:医学版, 2019, 16(5):190-192. DOI:10.3969/j. issn. 1673-016X. 2019. 05. 059.
- Li JY, Zhang YY, Ni YQ, et al. Effects of liraglutide on islet function, inflammatory status and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Journal of Hunan Normal University: Medical Edition, 2019, 16(5):190-192. DOI:10.3969/j. issn. 1673-016X. 2019. 05. 059.
- [24] 黄保荣, 黄席敏, 陶翠华, 等. 妊娠期糖尿病患者血清炎症因子、同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平与胰岛素抵抗关系 [J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(11):2403-2407. DOI:10.3969/j. issn. 1004-8189. 2021. 11. 034.
- Huang BR, Huang XM, Tao CH, et al. Relationship between serum inflammatory factors, homocysteine and cystatin C levels and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Family Planning, 2021, 29(11):2403-2407. DOI:10.3969/J. ISSN. 1004-8111.
- [25] Leng W, Ouyang X, Lei X, et al. The SGLT-2 inhibitor dapagliflozin has a therapeutic effect on atherosclerosis in diabetic ApoE<sup>-/-</sup> mice [J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016:6305735. DOI:10.1155/2016/6305735.
- [26] 王立坤, 杨占清, 张军, 等. 2 型糖尿病患者血清抗毒素、瘦素、脂联素水平与微血管病变的关系 [J]. 重庆医学, 2017, 46(16):2200-2203. DOI:10.3969/j. issn. 1671-8348. 2017. 16. 012.
- Wang LK, Yang ZQ, Zhang J, et al. Relationship between serum resistin, leptin, adiponectin levels and microangiopathy in type 2 diabetes mellitus [J]. Chongqing medicine, 2017, 46(16):2200-2203. DOI:10.3969/j. issn. 1671-8348. 2017. 16. 012.
- [27] 柯旋. 脂肪因子在糖尿病心肌病中的作用研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2019, 32(3):326-330. DOI:10.16571/j. cnki. 1008-8199. 2019. 03. 021.
- Ke X. The role of fat factor in diabetic cardiomyopathy research progress [J]. Journal of Medical Graduate Students, 2019, 32(3):326-330. DOI:10.16571/j. carol carroll nki. 1008-8199. 2019. 03. 021.
- [28] 丁玉兰, 罗丽娅, 魏在荣, 等. 2 型糖尿病患者血清脂联素、25 羟维生素 D、血脂与下肢血管病变关系的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(11):885-889.
- Ding YL, Luo LY, Wei ZR, et al. Study on the relationship between serum adiponectin, 25 hydroxyvitamin D, blood lipids and lower limb vascular disease in patients with type 2 diabetes [J]. Chinese Journal of diabetes, 2018, 26(11):885-889.
- (收稿日期:2022-09-27)
- (上接 13 页)
- [29] 白宇, 尹德春. 高功率短程消融在心房颤动治疗应用的研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(4):410-413. DOI:10.3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 04. 020.
- Bau Y, Yin DC. Research progress of high-power short-term ablation in the treatment of atrial fibrillation [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20(4):410-413. DOI:10.3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 04. 020.
- [30] 田洁, 张臣, 赵蕾, 等. 心脏磁共振特征追踪技术对心房颤动患者经导管射频消融术后复发的预测价值 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(12):1220-1223, 1233. DOI:10.3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 12. 008.
- Tian J, Zhanng C, Zhao L, et al. The prediction value of cardiac magnetic resonance feature tracking in patients with atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20(12):1220-1223, 1233. DOI:10.3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 12. 008.
- [31] 胡昊, 唐海沁, 李洁华, 等. 参松养心胶囊抗心律失常的疗效和安全性系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(2):168-173. DOI:10.3969/j. issn. 1672-2531. 2011. 02. 010.
- Hu H, Tang HQ, Li JH, et al. Efficacy and safety of Shensong Yangxin capsule for cardiac arrhythmia: A systematic review [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2011, 11(2):168-173. DOI:10.3969/j. issn. 1672-2531. 2011. 02. 010.
- [32] 周国忠, 欧阳松, 侯月梅, 等. 参松养心胶囊对快速心房起搏兔房颤电生理的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(17):4241-4244. DOI:10.3969/j. issn. 1005-9202. 2022. 17. 031.
- Zhou GZ, Ouyang S, Hou YM, et al. Electrophysiological effects of Shensong Yangxin capsule in rapid atrial pacing rabbit fibrillation [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2022, 42(17):4241-4244. DOI:10.3969/j. issn. 1005-9202. 2022. 17. 031.
- [33] 张莉, 汪莲开, 陈世健, 等. 参松养心胶囊对糖尿病大鼠心房重构及心律失常的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(12):2573-2578. DOI:10.3969/j. issn. 1001-1528. 2015. 12. 001.
- Zhang L, Wang LK, Chen SJ, et al. Effects of Shensong Yangxin Capsules on atrial remodeling and arrhythmia in rat with diabetes mellitus [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2015, 37(12):2573-2578. DOI:10.3969/j. issn. 1001-1528. 2015. 12. 001.
- (收稿日期:2022-08-03)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 004

心血管疾病专题

# DeBakey I 型主动脉夹层患者血浆 C-X-C 趋化因子配体 1、信号转导和转录激活因子 1 表达水平及与预后的关系

李亮, 路霖, 庞云峰, 魏凯, 李小玲

基金项目: 青海省卫生计生科研课题(2018-wjzdx-33)

作者单位: 810000 西宁, 青海省心脑血管病专科医院心脏外科(李亮、路霖、庞云峰、魏凯), ICU(李小玲)

通信作者: 路霖, E-mail: 444321913@ qq. com

**【摘要】目的** 检测 C-X-C 趋化因子配体 1(CXCL1)、信号转导和转录激活因子 1(STAT1)在 DeBakey I 型主动脉夹层(AD)患者血浆中的表达,并分析其与预后的关系。**方法** 选取 2018 年 7 月—2020 年 4 月青海省心脑血管病专科医院心脏外科收治的 DeBakey I 型 AD 患者 63 例作为观察组,根据出院后 1 年的预后结局分为预后良好亚组 46 例、预后不良亚组 17 例,另选取同期健康体检者 63 例为健康对照组。酶联免疫法检测血浆中 CXCL1、STAT1 表达水平。Logistic 回归分析影响 DeBakey I 型 AD 患者预后的因素,受试者工作特征曲线(ROC)评估血浆 CXCL1、STAT1 水平对 DeBakey I 型 AD 患者预后的预测价值。**结果** 与健康对照组比较,观察组患者血浆 CXCL1、STAT1 表达水平均显著升高( $t/P=31.396/ <0.001$ 、 $10.567/ <0.001$ );与预后良好亚组比较,预后不良亚组 DeBakey I 型 AD 患者血浆 CXCL1、STAT1 表达水平均显著升高( $t/P=6.327/ <0.001$ 、 $6.298/ <0.001$ );血浆 CXCL1、STAT1 水平升高是 DeBakey I 型 AD 患者预后不良的危险因素[ $OR(95\% CI)=1.403(1.100 \sim 1.789)$ 、 $1.295(1.052 \sim 1.594)$ ], $P$  均  $<0.05$ ];血浆 CXCL1、STAT1 单独及二者联合预测 DeBakey I 型 AD 患者预后的 ROC 曲线下面积分别为 0.891、0.886、0.968,二者联合预测 DeBakey I 型 AD 患者预后的价值高于单项预测,但差异无统计学意义( $Z/P=1.547/0.061$ 、 $1.432/0.076$ )。**结论** DeBakey I 型 AD 患者血浆中 CXCL1、STAT1 表达升高,与预后结局相关,均对预后结局具有一定预测价值,且两者联合的预测价值更高。

**【关键词】** 主动脉夹层, DeBakey I 型; C-X-C 趋化因子配体 1; 信号转导和转录激活因子 1; 预后

**【中图分类号】** R543.1<sup>+</sup>6

**【文献标识码】** A

**Expression of C-X-C chemokine ligand 1, signal transducer and activator of transcription 1 in plasma of patients with DeBakey type I aortic dissection and their relationship with prognosis** Li Liang\*, Lu Lin, Pang Yunfeng, Wei Kai, Li Xiaoling. \* Department of Cardiac Surgery, Qinghai Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Hospital, Qinghai Province, Xining 810000, China

Corresponding author: Lu Lin, E-mail: 444321913@ qq. com

Funding program: Qinghai Health and Family Planning Scientific Research Project (2018-wjzdx-33)

**【Abstract】Objective** To detect the expression of C-X-C chemokine ligand 1 (CXCL1), signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) in the plasma of patients with DeBakey type I aortic dissection (AD), and analyze their relationship with the prognosis. **Methods** From July 2018 to April 2020, 63 patients with DeBakey type I AD admitted to the cardiac surgery Department of Qinghai Cardio Cerebrovascular Hospital were selected as the observation group. According to the prognosis outcome of one year after discharge, they were divided into a subgroup of 46 patients with good prognosis and a subgroup of 17 patients with poor prognosis. In addition, 63 patients with physical examination at the same time were selected as the health control group. The expression of CXCL1 and STAT1 in plasma was detected by ELISA. Logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the prognosis of DeBakey type I AD patients. The predictive value of the plasma CXCL1 and STAT1 levels assessed by the receiver operating characteristic curve (ROC) on the prognosis of DeBakey type I AD patients. **Results** Compared with the healthy control group, the expression levels of CXCL1 and STAT1 in plasma of patients in the observation group were significantly higher ( $t/P=31.396/ <0.001$ ,  $10.567/ <0.001$ ). Com-

pared with the subgroup with good prognosis, the expression levels of CXCL1 and STAT1 in plasma of DeBakey type I AD patients with poor prognosis were significantly higher ( $t/P=6.327/ <0.001$ ,  $6.298/ <0.001$ ). Elevated plasma CXCL1 and STAT1 levels were risk factors for poor prognosis in DeBakey type I AD patients [ $OR(95\% CI)=1.403(1.100-1.789), 1.295(1.052-1.594)$ , all  $P<0.05$ ]. The area under the ROC curve of plasma CXCL1, STAT1 alone and their combination to predict the prognosis of DeBakey type I AD patients were 0.891, 0.886 and 0.968, respectively. The value of their combination to predict the prognosis of DeBakey type I AD patients was higher than that of single prediction, but the difference was not statistically significant ( $Z/P=1.547/0.061, 1.432/0.076$ ). **Conclusion** The expression of CXCL1 and STAT1 in plasma of DeBakey type I AD patients increased, which was related to the prognosis. Both of them had a certain predictive value for the prognosis, and the combined predictive value was higher.

**【Key words】** Aortic dissection, DeBakey type I; C-X-C chemokine ligand 1; Signal transducer and activator of transcription 1; Prognosis

主动脉夹层(aortic dissection, AD)是患者动脉壁分离形成真、假腔,而假腔流动的血液挤压真腔引起的临床综合征<sup>[1-2]</sup>。DeBakey I 型 AD 是假腔侵犯位置处于升主动脉到降主动脉范围的 AD 类型,该类型手术难度大,预后生存率很低<sup>[3]</sup>。因而,寻找合适的术前指标判断预后,及时采取早期干预改善预后,对提高 DeBakey I 型 AD 患者术后的生存率具有重要意义。一些炎性标志物已被证明与 AD 患者的预后有关<sup>[4,5]</sup>。趋化因子迅速升高可诱发或参与炎性级联反应<sup>[6]</sup>。C-X-C 趋化因子配体 1(C-X-C chemokine ligand 1, CXCL1)可通过募集白细胞、激活促炎介质介导炎性反应<sup>[7]</sup>。信号转导和转录激活因子 1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)是 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)/STAT 通路核心因子,可调节嗜酸性粒细胞、淋巴细胞聚集,加重炎性反应<sup>[8]</sup>。目前 CXCL1、STAT1 与 DeBakey I 型 AD 的关系尚不明确。现分析 CXCL1、STAT1 在 DeBakey I 型 AD 患者血浆中的表达及其与疾病预后的关系,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 纳入 2018 年 7 月—2020 年 4 月青海省心脑血管病专科医院心脏外科收治的 DeBakey I 型 AD 患者 63 例为观察组,另选取同期在医院体检的健康者 63 例作为健康对照组。2 组受试人员的性别、年龄、体质指数(BMI)、心率、糖尿病史、吸烟史、饮酒史比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),观察组高血压史比例高于健康对照组( $P<0.01$ ),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(18-0516),受试者或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①术前进行主动脉 CT 增强血管造影,确诊为 DeBakey I 型 AD。②年龄 60~80 岁。③从出现首发症状到住院时间 $<4$  d,处于急性期,且行开放手术治疗者。(2)排除标准:①合并其他器官严重病变、神经系统功能损伤、颈动脉狭

窄、恶性肿瘤、结缔组织病者。②有脑血管病史或认知功能障碍史者。③出院前已死亡者。④出院后 1 年失访或因非本疾病因素死亡者。⑤临床资料不完整者。

表 1 健康对照组与观察组临床资料比较  
**Tab. 1** Comparison of clinical data between the healthy control group and the observation group

| 项 目                                       | 健康对照组<br>( $n=63$ ) | 观察组<br>( $n=63$ ) | $\chi^2/t$ 值 | $P$ 值 |
|-------------------------------------------|---------------------|-------------------|--------------|-------|
| 男/女(例)                                    | 42/21               | 49/14             | 1.938        | 0.164 |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)                   | 69.42 $\pm$ 6.25    | 68.36 $\pm$ 5.43  | 1.016        | 0.312 |
| BMI( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) | 21.44 $\pm$ 4.35    | 20.68 $\pm$ 3.86  | 1.037        | 0.302 |
| 发病时间( $\bar{x}\pm s$ , h)                 | —                   | 24.30 $\pm$ 10.86 | —            | —     |
| 心率( $\bar{x}\pm s$ , 次/min)               | 80.40 $\pm$ 14.75   | 84.58 $\pm$ 15.68 | 1.541        | 0.126 |
| 合并糖尿病[例(%)]                               | 0                   | 2(3.17)           | —            | —     |
| 高血压史[例(%)]                                | 21(33.33)           | 40(63.49)         | 11.472       | 0.001 |
| 吸烟史[例(%)]                                 | 12(19.05)           | 16(25.40)         | 0.735        | 0.391 |
| 饮酒史[例(%)]                                 | 9(14.29)            | 14(22.22)         | 1.330        | 0.249 |

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血浆 CXCL1、STAT1 表达水平检测:采集 DeBakey I 型 AD 患者入院时、健康对照组体检当日空腹静脉血 3 ml,存放于真空 EDTA 抗凝管中,静置 2 h,离心分离血浆,在 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱中冻存待检。采用双抗体夹心酶联免疫(ELISA)法检测血浆 CXCL1、STAT1 表达水平,试剂盒购自上海泽叶生物科技有限公司,以 Multiskan FC 型酶标仪(美国 Thermo Electron 公司)于 450 nm 处测吸光度(optical density, OD)值,绘制标准曲线计算血浆样本中 CXCL1、STAT1 表达水平。

1.3.2 随访:DeBakey I 型 AD 患者出院后 1 年内进行电话随访或上门随访,将死亡患者归为预后不良亚组(17 例),存活患者归为预后良好亚组(46 例)。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 21.0 软件分析统计数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较

行 $\chi^2$  检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响 DeBakey I 型 AD 患者预后的因素;受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估血浆 CXCL1、STAT1 水平对 DeBakey I 型 AD 患者预后的评估价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血浆 CXCL1、STAT1 表达比较 与健康对照组比较,观察组患者血浆 CXCL1、STAT1 表达水平均显著升高( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 健康对照组与观察组血浆 CXCL1、STAT1 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of CXCL1 and STAT1 expression levels in plasma between healthy control group and observation group

| 组 别   | 例数 | CXCL1 (ng/L)   | STAT1 (μg/L)   |
|-------|----|----------------|----------------|
| 健康对照组 | 63 | 57.46 ± 10.72  | 82.43 ± 17.32  |
| 观察组   | 63 | 186.98 ± 30.94 | 124.61 ± 26.53 |
| t 值   |    | 31.396         | 10.567         |
| P 值   |    | <0.001         | <0.001         |

注: CXCL1. C-X-C 趋化因子配体 1; STAT1. 信号转导和转录激活因子 1

2.2 不同预后亚组患者血浆 CXCL1、STAT1 表达比较 与预后良好亚组比较,预后不良亚组患者血浆 CXCL1、STAT1 表达水平均显著升高( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 3 预后良好亚组与预后不良亚组患者血浆 CXCL1、STAT1 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of plasma CXCL1 and STAT1 expression levels between patients with good prognosis and patients with poor prognosis

| 组 别    | 例数 | CXCL1 (ng/L)   | STAT1 (μg/L)   |
|--------|----|----------------|----------------|
| 预后良好亚组 | 46 | 175.47 ± 23.66 | 115.66 ± 15.46 |
| 预后不良亚组 | 17 | 218.11 ± 23.98 | 148.83 ± 25.31 |
| t 值    |    | 6.327          | 6.298          |
| P 值    |    | <0.001         | <0.001         |

注: CXCL1. C-X-C 趋化因子配体 1; STAT1. 信号转导和转录激活因子 1

2.3 影响 DeBakey I 型 AD 患者预后的 Logistic 回归分析 将 DeBakey I 型 AD 患者预后情况作为因变量,以血浆 CXCL1、STAT1 水平为自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示,血浆 CXCL1、STAT1 水平升高均为 DeBakey I 型 AD 患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$ ),见表 4。

2.4 血浆 CXCL1、STAT1 表达水平判定 DeBakey I 型 AD 患者预后的价值 绘制 ROC 曲线结果显示,血浆 CXCL1、STAT1 高表达及二者联合预测 DeBakey I 型 AD 患者预后不良的 AUC 分别为 0.891、0.886、0.968,二者联合预测 DeBakey I 型 AD 患者的预后价值高于单项预测,但差异无统计学意义( $Z/P = 1.547/0.061, 1.432/0.076$ ),见表 5、图 1。

表 4 影响 DeBakey I 型 AD 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate logistic regression analysis affecting the prognosis of DeBakey type I AD patients

| 影响因素    | β 值   | SE 值  | Wald 值 | P 值   | OR 值  | 95% CI        |
|---------|-------|-------|--------|-------|-------|---------------|
| CXCL1 高 | 0.339 | 0.124 | 7.457  | 0.006 | 1.403 | 1.100 ~ 1.789 |
| STAT1 高 | 0.259 | 0.106 | 5.948  | 0.015 | 1.295 | 1.052 ~ 1.594 |

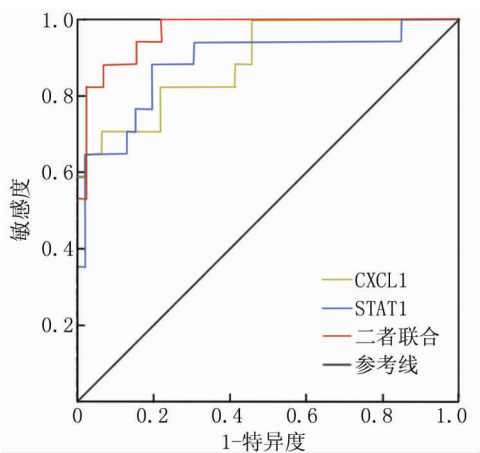
注: CXCL1. C-X-C 趋化因子配体 1; STAT1. 信号转导和转录激活因子 1

表 5 血浆 CXCL1 和 STAT1 表达水平对 DeBakey I 型 AD 患者预后不良的预测价值比较

Tab. 5 Comparison of the predictive value of plasma CXCL1 and STAT1 expression levels for poor prognosis of DeBakey type I AD patients

| 变 量     | Cut-off 值    | AUC   | 95% CI        | 敏感度   | 特异度   | Youden 指数 |
|---------|--------------|-------|---------------|-------|-------|-----------|
| 高 CXCL1 | 210.02 ng/L  | 0.891 | 0.801 ~ 0.982 | 0.706 | 0.935 | 0.641     |
| 高 STAT1 | 129.215 μg/L | 0.886 | 0.781 ~ 0.992 | 0.882 | 0.804 | 0.686     |
| 二者联合    | —            | 0.968 | 0.930 ~ 1.000 | 0.882 | 0.935 | 0.817     |

注: CXCL1. C-X-C 趋化因子配体 1; STAT1. 信号转导和转录激活因子 1



注: CXCL1. C-X-C 趋化因子配体 1; STAT1. 信号转导和转录激活因子 1

图 1 血浆 CXCL1、STAT1 表达对 DeBakey I 型 AD 患者预后不良预测的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of adverse prognosis prediction of the expression of plasma CXCL1 and STAT1 in DeBakey type I AD patients

### 3 讨论

AD 是一种心血管危急重症,由遗传、环境、创伤等多种因素共同导致,具有起病急、病情进展快、病死率高等特点。据相关研究报道,每 100 万人中 AD 的发病例数为 5~30 例,急性期发病 24 h 以内,病死率以每小时 1% 递增,2 周病死率可高达 80%,1 年后存活率仅 10% 左右<sup>[9]</sup>。DeBakey I 型是较为常见的 AD 类型,占 AD 的 60%~70%,由升主动脉向主动脉弓、降主动脉累及,预后通常较差<sup>[10]</sup>。手术是 AD 的有效治疗方法,但 DeBakey I 型 AD 累及血管多且复杂,手术时间相对较长且创伤范围大,术后并发症的发生率和病死率仍较高<sup>[11]</sup>。因此,寻找合适的指标术前评估 DeBakey I 型 AD 患者预后,以便早期干预改善患者预后,仍是临床亟需解决的问题之一。

在 AD 发生、发展中,炎症反应扮演着重要角色。相关研究发现,AD 患者的主动脉壁中层可观察到炎性细胞,并认为炎症反应可聚集炎性细胞、分泌炎性介质,使细胞外基质降解,进而导致主动脉中膜的平滑肌细胞坏死,主动脉管壁对抗压力的能力减弱,最终引起内膜破裂,形成夹层<sup>[12-13]</sup>。余丽琼等<sup>[9]</sup>研究表明,中性粒细胞与淋巴细胞比值越高,急性 AD 患者的短期、长期死亡风险越高。陈刚等<sup>[14]</sup>研究发现,急性 A 型 AD 患者机体炎症级联反应会随着病情进展而随之放大。CXCL1 是介导炎症反应的重要成员,可募集中性粒细胞等炎性细胞,诱发炎症反应损伤<sup>[15]</sup>。本研究中,CXCL1 在 DeBakey I 型 AD 患者血浆中显著升高,其中预后不良者 CXCL1 水平高于预后良好患者,表明 CXCL1 可能通过募集炎性细胞、放大炎症级联反应参与 DeBakey I 型 AD 的发生,并影响患者的预后发展,与相关研究相符<sup>[9,14]</sup>。

STAT1 是 STAT 家族中最早被发现的转录因子,在细胞膜受体与效应器之间进行信号转导,其过度表达可调节嗜酸性粒细胞等细胞聚集,促进炎性介质产生,加重炎症反应<sup>[16]</sup>。田大伟等<sup>[17]</sup>研究表明,舒利迭(沙美特罗替卡松粉吸入剂)联合孟鲁司特能降低外周血 STAT1 mRNA 表达,降低嗜酸性粒细胞百分比,减轻炎症反应。本结果显示,DeBakey I 型 AD 患者血浆 STAT1 水平显著升高,且预后不良患者血浆 STAT1 水平较预后良好患者显著升高,表明 STAT1 可能通过介导炎症反应参与 DeBakey I 型 AD 的发生及不良预后发展过程,其机制可能与 STAT1 对嗜酸性粒细胞等细胞的聚集作用有关<sup>[16]</sup>。Logistic 回归分析发现,血浆 CXCL1、STAT1 水平升高是 DeBakey I 型 AD 患者预后不良的危险因素。ROC 曲线分析结果显示,血浆

CXCL1 表达水平预测 DeBakey I 型 AD 患者预后不良的敏感度、特异度分别为 0.706、0.935,血浆 STAT1 表达水平预测的敏感度、特异度分别为 0.882、0.804,均有一定预测价值。使用血浆 CXCL1、STAT1 表达水平联合预测 DeBakey I 型 AD 患者预后的敏感度、特异度分别为 0.882、0.935,能弥补单独检测的不足,更好地预测 DeBakey I 型 AD 患者预后情况。

综上所述,DeBakey I 型 AD 患者血浆 CXCL1、STAT1 表达水平均显著升高,是患者预后不良的危险因素,两者联合检测对 DeBakey I 型 AD 患者预后有更好的预测价值。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

李亮:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;路霖:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;庞云峰:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;魏凯:进行统计学分析;李小玲:课题设计,论文撰写

### 参考文献

- [1] Yanagaki S, Ueda T, Masuda A, et al. Detection of the intimal tear in aortic dissection and ulcer-like projection in intramural hematoma; usefulness of full-phase retrospective ECG-gated CT angiography[J]. Jpn J Radiol, 2020, 38 (11): 1036-1045. DOI: 10.1007/s11604-020-01008-1.
- [2] Zhou Y, Peng W, Yang G, et al. Gender difference is associated with short-term outcomes in non-surgically managed acute aortic dissection patients with hypertension: a retrospective cohort study[J]. Risk Manag Healthc Policy, 2021, 14 (1): 323-330. DOI: 10.2147/RMHP.S289943.
- [3] Ge M, Wang Z, Chen T, et al. Risk factors for and outcomes of prolonged mechanical ventilation in patients received DeBakey type I aortic dissection repairment[J]. J Thorac Dis, 2021, 13 (2): 735-742. DOI: 10.21037/jtd-20-2736.
- [4] Ito S, Hashimoto Y, Majima R, et al. MRTF-A promotes angiotensin II-induced inflammatory response and aortic dissection in mice[J]. PLoS One, 2020, 15 (3): e0229888. DOI: 10.1371/journal.pone.0229888.
- [5] 石烽, 王志维. 主动脉夹层发病相关危险因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22 (1): 28-31. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2020.01.008.
- Shi F, Wang ZW. Risk factors for onset of aortic dissection diseases[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2020, 22 (1): 28-31. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2020.01.008.
- [6] Mohammed NH, Al-taie A, Albasry Z. Evaluation of goserelin effectiveness based on assessment of inflammatory cytokines and symptoms in uterine leiomyoma[J]. Int J Clin Pharm, 2020, 42 (3): 931-937. DOI: 10.1007/s11096-020-01030-3.
- [7] He S, Lu Y, Guo Y, et al. Krüppel-like factor 15 modulates CXCL1/CXCR2 signaling-mediated inflammatory response contributing to angiotensin II-induced cardiac remodeling[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9 (1): 644954. DOI: 10.3389/fcell.2021.644954.

(下转 48 页)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 005

心血管疾病专题

# 脓毒症合并心肌功能障碍患者心肌损伤、血流动力学变化与心脏结构和功能的关系

王会迟, 田璐, 郑毅, 董海苓, 孙昊, 赵娟

基金项目: 廊坊市科学技术研究与发展计划(第一批)自筹经费项目(2016013023)

作者单位: 065000 廊坊, 河北中石油中心医院重症医学科

通信作者: 赵娟, E-mail: zhaojuanicu@163. com

**【摘要】目的** 分析脓毒症合并心肌功能障碍患者心肌损伤、血流动力学与心脏结构和功能的关系。**方法** 选取 2017 年 12 月—2019 年 12 月河北中石油中心医院重症医学科诊治的脓毒症患者 202 例, 根据是否合并心肌功能障碍分为脓毒症组 142 例和脓毒症合并心肌功能障碍组(合并症组)60 例。检测受试者心肌损伤指标[ N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、肌红蛋白(MYO)和肌钙蛋白 I(cTNI)]、血流动力学指标[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MAP)、心率(HR)、血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)]、心脏结构和心脏功能指标[左心室舒张早期充盈峰值流速(E 峰)、左心室舒张晚期充盈峰值流速(A 峰)、二尖瓣 E 峰与 A 峰比值(E/A)、左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室短轴缩短率(FS)、室间隔舒张末期厚度(IVS)]。采用 Pearson 法分析心肌损伤、血流动力学指标与心脏结构和功能的关系。比较 2 组随访 30 d 病死率。**结果** 与脓毒症组比较, 合并症组血清 NT-proBNP、MYO 和 cTNI 水平均明显升高( $t=4.183, 4.473, 6.351, P$  均  $<0.001$ ); SBP、MAP 和 SpO<sub>2</sub> 水平降低, HR 明显升高( $t=4.351, 2.084, 5.956, 4.460, P$  均  $<0.001$ ); E 峰、E/A、LVEF、LVESD、LVEDD 明显降低( $t=3.973, 3.856, 8.100, 14.497, 15.139, P$  均  $<0.001$ ), FS、IVS 明显升高( $t=18.834, 11.176, P$  均  $<0.001$ ), 2 组 DBP、A 峰比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。Pearson 分析显示, NT-proBNP、MYO、cTNI、HR 与 E 峰、E/A、LVEF、LVESD、LVEDD 呈负相关( $P$  均  $<0.01$ ), 与 A 峰、FS、IVS 呈正相关( $P$  均  $<0.01$ ); SBP、DBP、MAP、SpO<sub>2</sub> 与 E 峰、E/A、LVEF、LVESD、LVEDD 呈正相关( $P$  均  $<0.05$ ), 与 A 峰、FS、IVS 呈负相关( $P$  均  $<0.05$ )。与脓毒症组比较, 合并症组病死率明显升高( $\chi^2=5.424, P=0.020$ )。**结论** 脓毒症合并心肌功能障碍患者伴随血流动力学、心肌损伤、心脏结构和功能的变化, 心肌损伤、血流动力学变化与心脏结构和功能呈线性关系, 脓毒症合并心肌功能障碍患者预后不良。

**【关键词】** 脓毒症; 心肌功能障碍; 血流动力学; 心肌损伤; 心脏结构; 心脏功能; 相关性

**【中图分类号】** R542.2; R631<sup>+</sup>.2

**【文献标识码】** A

**Relationship between myocardial injury, hemodynamic changes and cardiac structure and function in sepsis patients with myocardial dysfunction** Wang Huichi, Tian Lu, Zheng Yi, Dong Hailing, Sun Hao, Zhao Juan. Department of Critical Care Medicine, Hebei Central Petroleum Hospital, Hebei Province, Langfang 065000, China

Corresponding author: Zhao Juan, E-mail: zhaojuanicu@163. com

Funding program: Langfang Science and Technology Research and Development Plan (First Batch) Self Funded Project (2016013023)

**【Abstract】Objective** To analyze the relationship between myocardial injury, hemodynamics and cardiac structure and function in sepsis patients with myocardial dysfunction. **Methods** Two hundred and two patients with sepsis diagnosed and treated by the Department of Critical Care Medicine of Hebei PetroChina Central Hospital from December 2017 to December 2019 were selected. According to whether there is myocardial dysfunction, 142 cases were divided into sepsis group and 60 cases into sepsis group with myocardial dysfunction (complication group). Myocardial injury indexes (NT-proBNP, MYO and cTNI), hemodynamic indexes (SBP, MAP, DBP, HR and SpO<sub>2</sub>), cardiac structure and function indexes (peak left ventricular early diastolic filling velocity (E peak), peak left ventricular late diastolic filling velocity (A peak), ratio of mitral E peak to A peak (E/A) LVEF, LVESD, LVEDD, FS, IVS. Pearson method was used to analyze the relationship between myocardial injury, hemodynamic indexes and cardiac structure and function. The mortality of the two groups was compared

after 30 days of follow-up. **Results** Compared with sepsis group, the levels of NT-proBNP, MYO and cTNI in serum of patients with complications were significantly higher ( $t=4.183, 4.473, 6.351, P<0.001$ ). The levels of SBP, MAP and SpO<sub>2</sub> decreased, and HR increased significantly ( $t=4.351, 2.084, 5.956, 4.460, P<0.001$ ). E peak, E/A, LVEF, LVESD, LVEDD decreased significantly ( $t=3.973, 3.856, 8.100, 14.497, 15.139$ , all  $P<0.001$ ), FS, IVS increased significantly ( $t=18.834, 11.176$ , all  $P<0.001$ ), and there was no significant difference between DBP and A peak between the two groups ( $P>0.05$ ). Pearson analysis showed that NT-proBNP, MYO, cTNI, HR were negatively correlated with E peak, E/A, LVEF, LVESD, LVEDD ( $P<0.01$ ), and positively correlated with A peak, FS, IVS ( $P<0.01$ ). SBP, DBP, MAP and SpO<sub>2</sub> were positively correlated with E peak, E/A, LVEF, LVESD and LVEDD ( $P<0.05$ ), and negatively correlated with A peak, FS and IVS ( $P<0.05$ ). Compared with sepsis group, the mortality of complication group was significantly higher( $\chi^2=5.424, P=0.020$ ). **Conclusion** Sepsis patients with myocardial dysfunction are accompanied by changes in hemodynamics, myocardial injury, cardiac structure and function. Myocardial injury and hemodynamic changes have a linear relationship with cardiac structure and function. Sepsis patients with myocardial dysfunction have a poor prognosis.

**【Key words】** Sepsis; Myocardial dysfunction; Hemodynamics; Myocardial injury; Cardiac structure; Cardiac function; Correlation

脓毒症(sepsis)是由细菌、真菌、病毒等感染引起的机体应对反应失调而致全身多系统、多器官的病理生理改变,是住院患者死亡的主要原因之一,且随着病情加重,病死率增高<sup>[1-2]</sup>。随着脓毒症病情的进展,将造成多器官血流动力学改变,多器官的结构与功能障碍,局部组织缺血,导致多器官坏死,危及生命<sup>[3]</sup>。心脏是脓毒症的主要受损靶器官,研究显示,大约 1/2 的脓毒症患者合并心肌功能障碍,进一步增加了脓毒症的病死率,最高可达 90%<sup>[4]</sup>。现分析脓毒症合并心肌功能障碍患者心肌损伤、血流动力学变化与心脏结构和功能的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 12 月—2019 年 12 月河北中石油中心医院重症医学科收治并确诊的脓毒症患者 202 例,根据患者是否合并心肌功能障碍分为脓毒症组(未合并心肌功能障碍)142 例,脓毒症合并心肌功能障碍组(合并症组)60 例。2 组患者性别、年龄、体质指数(BMI)、病程、病情分级、感染部位、病因、糖尿病史、高血压史、高脂血症等比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(KYLL-2016-10),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:符合脓毒症的诊断标准者<sup>[1,5]</sup>;年龄 20~80 岁;入组前未使用过抗生素及激素类药物治疗;2 年内无外科手术史者;无严重的凝血功能障碍者;无精神疾病家族遗传史;入院 14 d 死亡者;临床资料齐全者。(2)排除标准:合并脑出血、失血性休克、肝肾功能严重不全、肿瘤终末期者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 心肌损伤指标检测:采用无菌真空管采集患者

表 1 脓毒症组及合并症组患者临床资料比较  
Tab. 1 Comparison of clinical data between sepsis group and complication group

| 项 目                                        | 脓毒症组<br>(n=142) | 合并症组<br>(n=60) | t/χ <sup>2</sup> 值 | P 值   |
|--------------------------------------------|-----------------|----------------|--------------------|-------|
| 男/女(例)                                     | 82/60           | 41/19          | 1.985              | 0.159 |
| 年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)                   | 37.39 ± 15.36   | 38.04 ± 13.69  | 0.284              | 0.777 |
| BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) | 20.96 ± 2.36    | 21.25 ± 2.47   | 0.787              | 0.432 |
| 病程( $\bar{x} \pm s$ , d)                   | 4.43 ± 1.11     | 4.34 ± 1.09    | 0.529              | 0.597 |
| 病情分级                                       |                 |                |                    |       |
| 脓毒症                                        | 43(30.3)        | 23(38.3)       | 1.243              | 0.265 |
| [例(%)] 重度脓毒症                               | 56(39.4)        | 19(31.7)       |                    |       |
| 脓毒性休克                                      | 43(30.3)        | 18(30.0)       |                    |       |
| 感染部位                                       |                 |                | 2.800              | 0.094 |
| 腹腔                                         | 53(37.3)        | 22(36.7)       |                    |       |
| [例(%)] 泌尿系统                                | 38(26.8)        | 17(28.3)       |                    |       |
| 肺部                                         | 25(17.6)        | 10(16.7)       |                    |       |
| 其他                                         | 26(18.3)        | 11(18.3)       |                    |       |
| 病因                                         |                 |                | 0.551              | 0.458 |
| 烧伤                                         | 49(34.5)        | 24(40.0)       |                    |       |
| [例(%)] 外科手术                                | 42(29.6)        | 20(33.3)       |                    |       |
| 肺炎                                         | 30(21.1)        | 11(18.3)       |                    |       |
| 其他                                         | 21(14.8)        | 5( 8.3)        |                    |       |
| 糖尿病史[例(%)]                                 | 45(31.7)        | 25(41.7)       | 1.854              | 0.173 |
| 高血压史[例(%)]                                 | 43(30.3)        | 25(41.7)       | 2.448              | 0.118 |
| 高脂血症[例(%)]                                 | 54(38.0)        | 27(45.0)       | 0.854              | 0.356 |

入院当天外周血 5 ml,离心后取其上层清液、血浆置于-70℃冰箱中保存待检。采用电化学发光免疫法检测血清心肌损伤标志物 N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、肌红蛋白(myoglobin, MYO)和肌钙蛋白 I(troponin I, cTNI)水平。

1.3.2 血流动力学指标检测:采用深圳迈瑞公司 PMO900 型监测仪监测收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MAP)、心率(HR)和氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)。

1.3.3 心脏结构与功能指标检测:采用美国 GE 公司 GE VividTM-7 型彩色超声诊断仪采集常规二维超声

图像,探头频率为 2.0~4.0 MHz,配备 Echo PAC 工作站。所有受试对象左侧卧位,收集心脏功能指标:左心室舒张早期充盈峰值流速(E 峰)、左心室舒张晚期充盈峰值流速(A 峰)、二尖瓣 E 峰与 A 峰比值(E/A)、左心室射血分数(LVEF);收集心脏结构指标:左心室收缩末期内径(end-systolic diameter of left ventricle, LVESD)、左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左心室短轴缩短率(fraction shortening, FS)、室间隔舒张末期厚度(interventricular septa, IVS)。

1.3.4 预后随访:采用电话、短信及上门调查等形式对所有受试者在 30 d 内生存情况进行随访。随访截止时间为 2020 年 1 月。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件分析处理数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Pearson 法分析心肌损伤、血流动力学指标与心脏结构和功能的关系。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清心肌损伤指标比较 合并症患者血清 NT-proBNP、MYO 和 cTNI 水平均高于脓毒症组(*P* 均 < 0.01),见表 2。

表 2 脓毒症组与合并症患者血清心肌损伤指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

Tab.2 Comparison of serum myocardial injury indicators between sepsis group and complication group

| 组 别        | 例数  | NT-proBNP    | MYO          | cTNI         |
|------------|-----|--------------|--------------|--------------|
| 脓毒症组       | 142 | 43.26 ± 5.67 | 15.68 ± 3.05 | 39.87 ± 6.31 |
| 合并症组       | 60  | 46.98 ± 6.02 | 18.01 ± 4.07 | 46.25 ± 7.01 |
| <i>t</i> 值 |     | 4.183        | 4.473        | 6.351        |
| <i>P</i> 值 |     | <0.001       | <0.001       | <0.001       |

2.2 2 组血流动力学指标比较 合并症组 SBP、MAP 和 SpO<sub>2</sub> 水平低于脓毒症组,而 HR 高于脓毒症组(*P* 均 < 0.01),2 组 DBP 比较差异无统计学意义

(*P* > 0.05),见表 3。

2.3 2 组心脏功能指标比较 合并症组 E 峰、E/A、LVEF 水平均低于脓毒症组(*P* 均 < 0.01),而 2 组 A 峰比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 4。

表 4 脓毒症组与合并症患者心脏功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.4 Comparison of cardiac function indexes between sepsis group and complication group

| 组 别        | 例数  | E 峰(m/s)    | A 峰(m/s)    | E/A         | LVEF(%)      |
|------------|-----|-------------|-------------|-------------|--------------|
| 脓毒症组       | 142 | 0.62 ± 0.15 | 0.83 ± 0.28 | 0.75 ± 0.23 | 57.15 ± 5.87 |
| 合并症组       | 60  | 0.53 ± 0.14 | 0.86 ± 0.27 | 0.62 ± 0.19 | 50.27 ± 4.56 |
| <i>t</i> 值 |     | 3.973       | 0.703       | 3.856       | 8.100        |
| <i>P</i> 值 |     | <0.001      | 0.483       | <0.001      | <0.001       |

2.4 2 组心脏结构指标比较 合并症组 LVESD、LVEDD 低于脓毒症组,而 FS、IVS 高于脓毒症组(*P* 均 < 0.01),见表 5。

表 5 脓毒症组与合并症患者心脏结构指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.5 Comparison of cardiac structural indicators between sepsis group and complication group

| 组 别        | 例数  | LVESD(mm)    | LVEDD(mm)    | FS(%)        | IVS(mm)      |
|------------|-----|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 脓毒症组       | 142 | 45.66 ± 3.44 | 45.77 ± 4.21 | 32.11 ± 2.34 | 9.86 ± 0.98  |
| 合并症组       | 60  | 38.04 ± 2.98 | 36.67 ± 3.05 | 39.78 ± 3.26 | 13.22 ± 1.67 |
| <i>t</i> 值 |     | 14.497       | 15.139       | 18.834       | 11.176       |
| <i>P</i> 值 |     | <0.001       | <0.001       | <0.001       | <0.001       |

2.5 心肌损伤、血流动力学变化与心脏结构和功能的关系 NT-proBNP、MYO、cTNI、HR 与 E 峰、E/A、LVEF、LVESD、LVEDD 呈负相关(*P* 均 < 0.01),与 A 峰、FS、IVS 呈正相关(*P* 均 < 0.01);SBP、DBP、MAP、SpO<sub>2</sub> 与 E 峰、E/A、LVEF、LVESD、LVEDD 呈正相关(*P* 均 < 0.05),与 A 峰、FS、IVS 呈负相关(*P* 均 < 0.05),见表 6。

2.6 2 组预后情况比较 随访患者 30 d,脓毒症组患者死亡 6 例(4.23%),合并症组死亡 8 例(13.33%),合并症组病死率高于脓毒症组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.424, P = 0.020$ )。

表 3 脓毒症组与合并症患者血流动力学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.3 Comparison of hemodynamic indexes between sepsis group and complication group

| 组 别        | 例数  | SBP(mmHg)      | DBP(mmHg)     | MAP(mmHg)    | HR(次/min)    | SpO <sub>2</sub> (%) |
|------------|-----|----------------|---------------|--------------|--------------|----------------------|
| 脓毒症组       | 142 | 119.45 ± 11.05 | 75.98 ± 13.69 | 98.67 ± 8.27 | 93.45 ± 4.78 | 97.25 ± 2.04         |
| 合并症组       | 60  | 112.06 ± 10.98 | 76.05 ± 12.67 | 96.04 ± 8.01 | 96.78 ± 5.01 | 95.36 ± 2.11         |
| <i>t</i> 值 |     | 4.351          | 0.034         | 2.084        | 4.460        | 5.956                |
| <i>P</i> 值 |     | <0.001         | 0.973         | 0.038        | <0.001       | <0.001               |



表 6 心肌损伤、血流动力学变化与心脏结构和功能的关系 (r/P)

Tab. 6 Relationship between myocardial injury, hemodynamic changes and cardiac structure and function

| 参数               | E 峰            | A 峰          | E/A            | LVEF           | LVESD          | LVEDD          | FS             | IVS            |
|------------------|----------------|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| NT-proBNP        | -0.681/ <0.001 | 0.675/0.010  | -0.654/ <0.001 | -0.618/ <0.001 | -0.644/ <0.001 | -0.672/ <0.001 | 0.672/ <0.001  | 0.639/ <0.001  |
| MYO              | -0.627/ <0.001 | 0.652/0.013  | -0.611/ <0.001 | -0.627/ <0.001 | -0.669/ <0.001 | -0.626/ <0.001 | 0.514/ <0.001  | 0.527/ <0.001  |
| cTNI             | -0.628/ <0.001 | 0.631/0.007  | -0.503/ <0.001 | -0.516/ <0.001 | -0.513/ <0.001 | -0.608/ <0.001 | 0.603/ <0.001  | 0.627/ <0.001  |
| SBP              | 0.639/ <0.001  | -0.624/0.008 | 0.629/ <0.001  | 0.627/ <0.001  | 0.631/ <0.001  | 0.654/ <0.001  | -0.627/ <0.001 | -0.649/ <0.001 |
| DBP              | 0.526/ 0.016   | -0.572/0.028 | 0.506/ 0.023   | 0.569/ 0.028   | 0.553/ 0.042   | 0.448/ 0.039   | -0.434/ 0.028  | -0.379/ 0.037  |
| MAP              | 0.656/ <0.001  | -0.657/0.007 | 0.649/ <0.001  | 0.653/ <0.001  | 0.654/ <0.001  | 0.629/ <0.001  | -0.627/ <0.001 | -0.603/ <0.001 |
| HR               | -0.624/ <0.001 | 0.639/0.019  | -0.659/ <0.001 | -0.629/ <0.001 | -0.675/ <0.001 | -0.628/ <0.001 | 0.627/ <0.001  | 0.606/ <0.001  |
| SpO <sub>2</sub> | 0.646/ <0.001  | -0.609/0.029 | 0.608/ <0.001  | 0.642/ <0.001  | 0.509/ <0.001  | 0.625/ <0.001  | -0.619/ <0.001 | -0.648/ <0.001 |

3 讨 论

脓毒症一旦发病,发展迅速,导致多器官功能衰竭,心肌受损、心脏结构变化及心脏功能降低导致血流动力学恶化,其中脓毒症合并心肌功能障碍者超过 1/2,患者大多预后不佳,病死率高达 90%,但脓症患者早期的心脏功能异常往往不易发现或被忽略,因此脓毒症的心功能异常与患者预后的关系研究较少<sup>[6]</sup>。

相关文献报道<sup>[7]</sup>,脓症患者预后不佳与心肌受损、心脏结构及功能变化存在密切联系。本结果显示,合并症组 NT-proBNP、MYO、cTNI、HR、FS、IVS 均明显增高,SBP、MAP、SpO<sub>2</sub>、E 峰、E/A、LVEF、LVESD 和 LVEDD 均明显降低,提示脓毒症合并心肌功能障碍的患者心肌受损加重并会引发心脏结构异常变化及心脏功能降低表现,另外本研究中心肌受损、心脏结构变化及心脏功能与血流动力学指标呈线性相关关系,与既往研究结果相符<sup>[8-9]</sup>,进一步佐证了脓毒症心脏结构及心脏功能变化与血流动力学参数存在密切关联,因此脓毒症容易并发心肌功能障碍。脓症患者存在炎症反应、凝血级联反应过度活跃表现,进而刺激全身防御反应与炎性细胞大量产生,进而加重微血管血栓、血小板活化与炎症反应,导致局部组织缺血情况恶化与微循环障碍,微循环灌注减少及炎性因子增高引发心肌细胞炎症反应,间接导致外周血管阻力增加,进而造成左心室收缩功能下降,促使患者的 LVEF、静脉 SpO<sub>2</sub> 降低,最终造成缺血心肌损伤加重<sup>[10]</sup>;多种促炎因子能起到降低心肌细胞动作电位时程的作用,同时可以通过该途径降低钙瞬变峰值,进而抑制钙离子释放,刺激诱导性和组织性 NO 快速分泌合成,进而对心肌细胞兴奋收缩偶联进行调控,从而降低患者的心肌收缩功能等,而白介素和肿瘤坏死因子可作为心肌抑制因子参与感染性休克病理过程,而一氧化氮与前列腺素亦可发挥一定的心肌抑制作用,通过刺激患者内皮细胞活化、凝血系统对脓毒症诱发心功能不全过程产生

一定调控作用,因此炎症反应、凝血级联反应过度活跃的脓症患者易发生心肌功能障碍并引发心肌受损加重、心脏结构异常变化及心脏功能降低等临床表现<sup>[11]</sup>。

有研究指出<sup>[12]</sup>,血流动力学改变影响抗生素的疗效,加之心脏结构及心脏功能不可逆变化,由此加速了短期脓毒症的死亡,其病死率可高达 40% ~ 60%,与本研究结果相符,本研究中与脓毒症组比较,合并症组的死亡人数明显增多。分析其机制如下:脓毒症心肌炎性水肿、大量的免疫细胞浸润会加重脓毒症心肌损伤,增加患者的预后不良风险,通过提高心排出量和降低外周血管阻力等改善或稳定脓症患者血流动力学,可缓解患者病情,改善预后,例如静脉回心血量降低,血压也相应降低,进而有效改善微循环障碍<sup>[13-15]</sup>。韦国温等<sup>[16]</sup>采用右美托咪定在治疗严重脓毒症时,与对照组比较,通过维持患者血流动力学指标,降低心血管不良事件发生,降低血压和心率,但不影响患者心功能,与本结果不同,可能与患者处于麻醉状态有关。尽管改善血流动力学参数可缓解心脏功能降低,但同时必须强调,在临床治疗时,需警惕脓症患者出现容量过负荷。

尽管脓毒症合并心肌功能障碍患者的心肌损伤和血流动力学变化与心脏结构和功能呈线性关系,但很难区分是脓毒症直接导致脓毒症合并心肌功能障碍,还是在脓毒症发生发展过程中,心脏不断适应血流动力学异常导致的前后负荷而导致心肌功能障碍<sup>[17-18]</sup>。脓毒症合并心肌功能障碍者的心肌受损、心脏结构异常与心脏功能降低一定程度提示患者预后不良,但其发生机制仍不明确,心肌受损、心功能障碍发生除了与血流动力学异常有关,可能还有其他因素参与,如细胞凋亡、神经功能异常等,且各种机制之间相互作用,形成复杂的网络性关系,由此仍需要增加更多的基础研究来佐证本研究观点。

综上所述,脓毒症合并心肌功能障碍患者伴随血

流动力学、心肌损伤、心脏结构和功能的变化,心肌损伤和血流动力学变化与心脏结构和功能呈线性关系,脓毒症合并心肌功能障碍的预后不良。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

王会迟:课题设计及实施,统计学分析及论文撰写;田璐、郑毅、董海苓、孙昊:课题的实施及数据收集;赵娟:课题设计、统筹及质控

**参考文献**

- [1] 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.
- [2] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. Lancet, 2018, 392 (10141): 75-87. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (18) 30696-2.
- [3] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29 (7): 885-895. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2020. 07. 001. Emergency Medicine Branch of China Healthcare International Exchange Promotion Association, Emergency Medicine Branch of Chinese Medical Association, Emergency Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association, et al. Chinese emergency expert consensus on early prevention and interruption of sepsis [J]. Chin J Emergency Med, 2020, 29 (7): 885-895. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2020. 07. 001.
- [4] Lv X, Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. Mil Med Res, 2016, 3 (9): 30. DOI: 10. 1186/s40779-016-0099-9.
- [5] Barea-Mendoza JA, Cortés-Puch I, Chico-Fernández M. Conflicts of interest in the new consensus based definition of sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. Med Intensiva, 2017, 41 (1): 60-61. DOI: 10. 1016/j. medin. 2016. 05. 001.
- [6] Lee YR, Seth MS, Soney D, et al. Benefits of beta-blockade in sepsis and septic shock: A Systematic Review [J]. Clin Drug Investig, 2019, 39 (5): 429-440. DOI: 10. 1007/s40261-019-00762-z.
- [7] Vallabhajosyula S, Pruthi S, Shah S, et al. Basic and advanced echocardiographic evaluation of myocardial dysfunction in sepsis and septic shock [J]. Anaesth Intensive Care, 2018, 46 (1): 13-24. DOI: 10. 1177/0310057X1804600104.
- [8] Fattahi F, Ward PA. Complement and sepsis-induced heart dysfunction [J]. Mol Immunol, 2017, 84 (4): 57-64. DOI: 10. 1016/j. molimm. 2016. 11. 012.
- [9] 汪宗显, 李宏亮, 么改琦, 等. 脓毒症心肌抑制对脓毒性休克患者血流动力学和器官功能及预后的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (3): 180-184. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-4352. 2015. 03. 005.
- [10] 徐杰, 张斌, 于娜, 等. 大黄联合山莨菪碱对严重脓毒症患者免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 19 (2): 65-67. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-9691. 2012. 02. 001.

- Xu J, Zhang B, Yu N, et al. Effect of rhubarb combined with ranuncularine on immune function in patients with severe sepsis [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine Emergency, 2020, 19 (2): 65-67. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-9691. 2012. 02. 001.
- [11] 吴心语, 张朝明, 王刚, 等. 探讨白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等血清炎症因子在急性心梗中的应用价值 [J]. 实用检验医师杂志, 2019, 6 (1): 31-34. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-7151. 2014. 01. 008.
- Wu XY, Zhang CM, Wang G, et al. To investigate the application value of serum inflammatory factors such as interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in acute myocardial infarction [J]. Practical Inspection Physician Magazine, 2019, 6 (1): 31-34. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-7151. 2014. 01. 008.
- [12] De Backer D, Cecconi M, Lipman J, et al. Challenges in the management of septic shock: A narrative review [J]. Intensive Care Med, 2019, 45 (4): 420-433. DOI: 10. 1007/s00134-019-05544-x.
- [13] Yang C, Wu K, Li SH, et al. Protective effect of curcumin against cardiac dysfunction in sepsis rats [J]. Pharm Biol, 2013, 51 (4): 482-487. DOI: 10. 3109/13880209. 2012. 742116.
- [14] Kim S, Lee JD, Kim BK, et al. Association between left ventricular systolic dysfunction and mortality in patients with septic shock [J]. J Korean Med Sci, 2020, 35 (4): e24. DOI: 10. 3346/jkms. 2020. 35. e24.
- [15] 陈章宇, 罗开源. 不同评分系统在脓毒症预后评估中的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2021, 18 (32): 42-45, 57.
- Chen ZY, Luo KY. Research progress of different scoring systems in the prognosis assessment of sepsis [J]. China Medical Herald, 2021, 18 (32): 42-45, 57.
- [16] 韦国温, 卢炳益. 右美托咪定对脓毒症休克患者围术期血流动力学、乳酸清除率及肝肾功能的影响 [J]. 广西医学, 2020, 42 (10): 1219-1223. DOI: 10. 11675/j. issn. 0253-4304. 2020. 10. 08.
- Wei GW, Lu BY. Effects of dexmedetomidine on perioperative hemodynamics, lactate clearance rate and hepatic and renal function in patients with septic shock [J]. Guangxi Medicine, 2020, 42 (10): 1219-1223. DOI: 10. 11675/j. issn. 0253-4304. 2020. 10. 08.
- [17] 梁凌, 齐馨馨, 梁晓辉, 等. 红细胞分布宽度与血小板计数比值对成人脓毒症患者预后的判断价值 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20 (7): 690-693, 698. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 07. 010.
- Liang L, Qi XX, Liang XH, et al. The value of red blood cell distribution width and platelet count ratio in judging the prognosis of adult patients with sepsis [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20 (7): 690-693, 698. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 07. 010.
- [18] 金磊, 朱佳佳, 杨亚东. 血清白细胞介素-35、T 细胞亚群与脓毒症病情严重程度及预后的关系 [J]. 中国医药导报, 2021, 18 (25): 84-88.
- Jin L, Zhu JJ, Yang YD. Relationship between serum interleukin-35, T cell subset and the severity and prognosis of patients with sepsis [J]. China Medical Herald, 2021, 18 (25): 84-88.

(收稿日期: 2022-08-18)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.006

肿瘤防治专题

# 硒对顺铂诱导的肺癌细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭及 MDA、GSH-Px 活性的影响

丁华, 郭浩, 陈杉, 王森, 龙芬, 陈坤, 冉瑞智

基金项目: 湖北省卫生健康委员会资助项目(WJ2021M259)

作者单位: 445000 湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院肿瘤二科

通信作者: 冉瑞智, E-mail: fvxbb82@163.com

**【摘要】目的** 探讨硒对顺铂(CIS)诱导的肺癌细胞(A549)增殖、凋亡、迁移、侵袭及丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性的影响。**方法** 2021年7月—2022年3月于恩施州土家族苗族自治州中心医院硒实验室进行实验。以对数期的A549细胞为研究对象,计算CIS和亚硒酸钠( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ )的半数抑制浓度( $\text{IC}_{50}$ )。将A549细胞分为对照组(C组)、CIS组、 $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ 组、CIS +  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ 组,C组常规培养48 h,CIS组加入12  $\mu\text{mol/L}$  CIS培养48 h, $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ 组加入 $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  110 nmol/L培养48 h,CIS +  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ 组先加入 $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  110 nmol/L培养24 h,随后加入12  $\mu\text{mol/L}$  CIS继续培养24 h。采用CCK-8法检测A549细胞活力,流式细胞仪检测A549细胞凋亡,Western-blot检测凋亡、迁移侵袭蛋白表达,Transwell实验检测A549细胞迁移、侵袭个数;测定细胞活性氧(ROS)、MDA、4-羟基壬烯醛(4-HNE)、GSH-Px水平。**结果** CIS的 $\text{IC}_{50}$ 为12.02  $\mu\text{mol/L}$ , $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ 的 $\text{IC}_{50}$ 为110.20 nmol/L。与C组比较,CIS组、 $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ 组A549细胞活力、迁移个数、侵袭个数、MMP-9、MMP-3蛋白水平均显著降低( $F/P = 147.876/ < 0.001$ 、 $78.926/ < 0.001$ 、 $43.071/ < 0.001$ 、 $36.862/ < 0.001$ 、 $75.431/ < 0.001$ ),凋亡率、cleaved-caspase9、cleaved-caspase3蛋白、ROS、MDA、4-HNE水平显著升高( $F/P = 15.625/ < 0.001$ 、 $8.131/ 0.004$ 、 $22.371/ < 0.001$ 、 $45.779/ < 0.001$ 、 $5.216/ 0.019$ 、 $25.084/ < 0.001$ ),GSH-Px活性比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与CIS组比较,CIS +  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ 组A549细胞活力、迁移个数、侵袭个数、MMP-9、MMP-3蛋白水平降低( $t/P = 9.340/ < 0.001$ 、 $9.573/ < 0.001$ 、 $9.746/ < 0.001$ 、 $6.788/ 0.001$ 、 $9.481/ < 0.001$ ),凋亡率、cleaved-caspase9、cleaved-caspase3蛋白、ROS、MDA、4-HNE水平升高( $t/P = 10.911/ < 0.001$ 、 $9.098/ < 0.001$ 、 $10.809/ < 0.001$ 、 $6.069/ 0.002$ 、 $9.218/ < 0.001$ 、 $15.945/ < 0.001$ ),GSH-Px活性比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论**  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ 可加强CIS诱导的A549细胞凋亡,抑制其增殖、迁移、侵袭,可能与促进ROS、MDA产生有关。

**【关键词】** 肺癌;亚硒酸钠;顺铂;增殖;迁移;凋亡**【中图分类号】** R734.2 **【文献标识码】** A

**Effects of selenium on the proliferation, apoptosis, migration, invasion, MDA and GSH Px activities of lung cancer cells induced by cisplatin** Ding Hua, Guo Hao, Chen Shan, Wang Miao, Long Fen, Chen Kun, Ran Ruizhi. Department of Oncology, Enshizhou Tujia and Miao Autonomous Prefecture Central Hospital, Hubei Province, Enshi 445000, China

Corresponding author: Ran Ruizhi, E-mail: fvxbb82@163.com

Funding program: Project of Hubei Provincial Health Commission(WJ2021M259)

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of selenium on the proliferation, apoptosis, migration, invasion, malondialdehyde (MDA) and glutathione peroxidase (GSH-Px) activities of lung cancer cells (A549) induced by cisplatin (CIS). **Methods** From July 2021 to March 2022, the experiment was conducted in the Selenium Laboratory of the Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture. The median inhibitory concentration ( $\text{IC}_{50}$ ) of CIS and sodium selenite ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ) was calculated on A549 cells in logarithmic phase. A549 cells were divided into control group (Group C), CIS group,  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  group, CIS +  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  group. Group C was routinely cultured for 48 h, and CIS group was added with 12  $\mu\text{mol/L}$  CIS was cultured for 48 h,  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  group was added with  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  110 nmol/L for 48 h, CIS +  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  group was added with  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  110 nmol/L for 24 h, and then 12  $\mu\text{mol/L}$  CIS was cultured for 24 h. CCK-8 method was used to detect the viability of A549 cells, flow cytometry was used to detect the apoptosis of A549 cells, Western blot was used to detect the expression of apoptosis and migration invasion proteins, and Transwell test was used to detect the number of

A549 cells migrating and invading; The levels of ROS, MDA, 4-HNE and GSH-Px were measured. **Results** The  $IC_{50}$  of CIS is 12.02  $\mu\text{mol/L}$ ,  $IC_{50}$  of  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  is 110.20  $\text{nmol/L}$ . Compared with group C, the activity, migration, invasion, MMP-9, MMP-3 protein levels of A549 cells in CIS group and  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  group decreased ( $F/P = 147.876 / < 0.001$ ,  $78.926 / < 0.001$ ,  $43.071 / < 0.001$ ,  $36.862 / < 0.001$ ,  $75.431 / < 0.001$ ), apoptosis rate, cleaved caspase9, cleaved caspase3 protein, ROS, MDA The level of 4-HNE increased significantly ( $F/P = 15.625 / < 0.001$ ,  $8.131 / 0.004$ ,  $22.371 / < 0.001$ ,  $45.779 / < 0.001$ ,  $5.216 / 0.019$ ,  $25.084 / < 0.001$ ), and there was no significant difference in GSH-Px activity ( $P > 0.05$ ). Compared with CIS group, A549 cells in CIS +  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  group had lower activity, migration, invasion, MMP-9, MMP-3 protein levels ( $t/P = 9.340 / < 0.001$ ,  $9.573 / < 0.001$ ,  $9.746 / < 0.001$ ,  $6.788 / 0.001$ ,  $9.481 / < 0.001$ ), higher apoptosis rate, cleaved caspase9, cleaved caspase3 protein, ROS, MDA, 4-HNE levels ( $t/P = 10.911 / < 0.001$ ,  $9.098 / < 0.001$ ,  $10.809 / < 0.001$ ,  $6.069 / 0.002$ ,  $9.218 / < 0.001$ ,  $15.945 / < 0.001$ ). There was no significant difference in GSH Px activity ( $P > 0.05$ ). **Conclusion**  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  can enhance the apoptosis of A549 cells induced by CIS and inhibit their proliferation, migration and invasion, which may be related to the promotion of ROS and MDA production.

**【Key words】** Lung cancer; Sodium selenite; Cisplatin; Proliferation; Migration; Apoptosis

肺癌是一种全球发病率、病死率均较高的恶性肿瘤,起源于支气管、气管组织,其中约 85% 病例为非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) [1]。多数患者初诊时已为 II ~ III 期,5 年生存率为 13% ~ 60%,而对晚期 NSCLC 患者积极给予综合治疗可以提高 5% ~ 10% 的生存率 [2-3]。硒为人体所需的微量元素,具有增强免疫力、促进智力发育、保护呼吸系统等功效 [4]。亚硒酸钠 (sodium selenite,  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ) 为临床常用含硒药物,可增高胃癌细胞活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平、破坏线粒体功能等,从而抑制胃癌细胞增殖,诱导其凋亡 [5-6]。 $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  还可以通过增强氧化应激,促进顺铂 (cisplatin, CIS) 诱导的乳腺癌细胞的凋亡 [7]。但是  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  对 CIS 诱导 NSCLC 细胞的影响,其机制是否涉及氧化应激均不清楚。因此,本实验采用  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  和/或 CIS 处理 NSCLC 细胞,在体外探究  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  对 CIS 诱导 NSCLC 细胞的影响,报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** (1) 细胞:人 NSCLC 细胞株 A549,购于中国科学院细胞库。(2) 试剂:试剂: CIS (纯度  $\geq 98\%$ )、 $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  (纯度  $\geq 99\%$ ) 购于美国 Sigma 公司; F-12K 培养基购于美国 Invitrogen 公司; ROS (DCFH-DA 探针)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司; Annexin V-FITC/PI 凋亡试剂购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司; CCK-8、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 试剂盒购自生工生物工程 (上海) 股份有限公司; 羊抗兔 IgG 抗体、兔源 cleaved-caspase9、cleaved-caspase3、GAPDH、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-9、MMP-3 抗体、4-羟基壬烯醛 (4-hydroxynonenal, 4-HNE) 试剂盒购自英国 Abcam 公司。(3) 仪器设备: DM2500 荧光显微镜购自德国 Leica 公司; Attune

NxT™ 流式细胞仪、Multiskan™ FC 酶标仪购自美国 Thermo 公司; Mini-Protein 电泳槽、Mini Trans-Blot 转膜仪器购自美国 BioRad 公司。

**1.2 实验方法** 2021 年 7 月—2022 年 3 月于恩施土家族苗族自治州中心医院实验室进行实验,将 A549 细胞于室温下融化后接种至 T 25 培养瓶中,用含 1% 青-链双抗、10% 胎牛血清的 F-12K 培养液进行培养,每 2 d 换液 1 次。

## 1.3 观测指标与方法

**1.3.1 CCK-8 法检测 A549 细胞活力:** 取对数生长期 A549 细胞进行以下实验。(1) 不同浓度 (0、1.25、2.5、5、10、20、40、80  $\mu\text{mol/L}$ ) CIS 或不同浓度 (0、6.25、12.5、25、50、100、200、400  $\text{nmol/L}$ )  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  处理 A549 细胞 48 h,向每孔加入 CCK-8 试剂 10  $\mu\text{l}$  继续培养 4 h。培养结束后于酶标仪读取每孔 A549 细胞的吸光度值 (A)。(2) 取对数生长期的 A549 细胞,分为对照 (control, C) 组 (常规培养 48 h)、CIS 组 (加入 CIS 12  $\mu\text{mol/L}$  培养 48 h)、 $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  组 (加入  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  110  $\text{nmol/L}$  培养 48 h)、CIS +  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  组 (先加入  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  110  $\text{nmol/L}$  培养 24 h,随后加入 CIS 12  $\mu\text{mol/L}$  继续培养 24 h),各组 A549 细胞按照不同给药剂量进行处理、培养后, CCK-8 法检测细胞活力。A549 细胞活力 (%) = (A 药物 - A 空白) / (A 对照 - A 空白)  $\times 100\%$ 。

**1.3.2 流式细胞仪检测 A549 细胞凋亡:** 离心收集各组 A549 细胞 ( $1 \times 10^5$  个),加入 Binding 缓冲液 100  $\mu\text{l}$  重悬,再顺次加入 Annexin V-FITC 染液、PI 染液各 5  $\mu\text{l}$  并混匀,4  $^{\circ}\text{C}$  避光孵育 30 min,最后加入 Binding 缓冲液 400  $\mu\text{l}$  混匀,上流式细胞仪检测,用 FlowJo 软件分析 A549 细胞凋亡率,其中 Annexin V-FITC + /PI + 为凋亡细胞 (右上象限)。

**1.3.3 Western-blot 检测相关蛋白表达:** 离心收集各

组 A549 细胞 ( $1 \times 10^6$  个), 加入裂解液, 冰上裂解 30 min 提取总蛋白, 用 BCA 蛋白试剂盒进行浓度测定。SDS-PAGE 电泳分离蛋白质 20 g, 再将蛋白转移到 PVDF 膜上, 加入封闭液 (5% 脱脂牛奶) 孵育 1 h, 加入一抗 cleaved-caspase9、cleaved-caspase3、MMP9、MMP3、GAPDH 抗体 (英国 Abcam 公司, 1:1 000) 4℃ 孵育过夜, 洗膜。加入羊抗兔 IgG (1:2 000) 常温孵育 1 h, 洗膜。滴加化学发光剂, 在暗室中曝光拍照并半定量分析。

#### 1.3.4 Transwell 实验检测 A549 细胞的迁移和侵袭:

(1) 迁移实验。离心收集各组 A549 细胞, 加入无血清培养基重悬。取  $1 \times 10^4$  个 A549 细胞加入 Transwell 小室上部, 取含血清培养基 200  $\mu$ l 加入小室下部, 培养 48 h。小室冲洗后, 浸在 4% 多聚甲醛中 35 min, 风干后浸在结晶紫中 40 min, 显微镜下拍照。(2) 侵袭实验。在小室上部加入 Matrigel 胶过夜, 凝固后再加入细胞, 其余同迁移实验。统计迁移和侵袭的 A549 细胞个数。

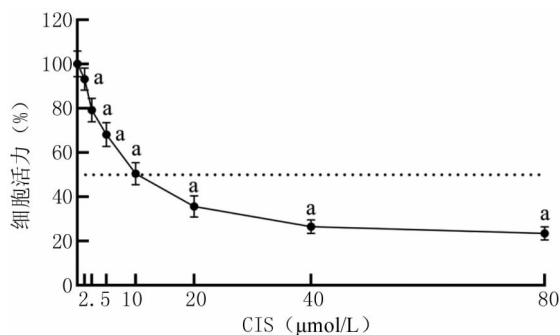
1.3.5 细胞 MDA、ROS、4-HNE、GSH-Px 水平测定: 离心收集各组 A549 细胞, 冰上裂解, 收集上清, 用 MDA、4-HNE、GSH-Px 试剂盒测定各指标水平。另外, 在 CIS 和/或  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  处理 A549 细胞 48 h 后, 换为无血清培养基 (含 DCFH-DA 10 mol/L), 培养 20 min 后离心收集细胞, 用上样缓冲液重悬, 流式细胞仪测定 ROS 水平。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 25.0 和 GraphPad 8.0 软件统计并分析实验数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 SNK- $q$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 顺铂对 A549 细胞增殖的影响 分别用 CIS 0、1.25、2.5、5、10、20、40、80  $\mu$ mol/L 处理 A549 细胞 48 h 后, 在 CIS 1.25 ~ 80  $\mu$ mol/L 时 A549 细胞增殖活性显著下降, 见图 1。经计算 CIS 的  $\text{IC}_{50}$  为 12.02  $\mu$ mol/L, 采用 12  $\mu$ mol/L CIS 进行实验。

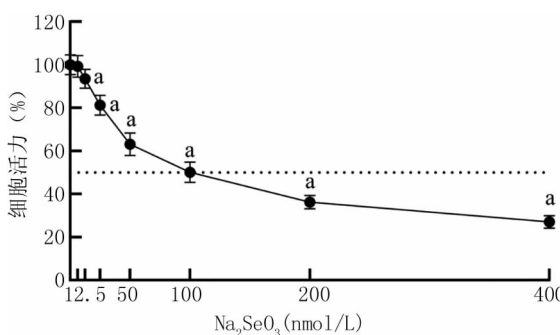
2.2 亚硒酸钠对 A549 细胞增殖的影响 采用  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  0、6.25、12.5、25、50、100、200、400 nmol/L 处理 A549 细胞 48 h, 在  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  12.5 ~ 400 nmol/L 时 A549 细胞增殖活性显著下降, 见图 2。经计算  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  的  $\text{IC}_{50}$  为 110.20 nmol/L, 采用 110 nmol/L  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  进行实验。



注: 与 0  $\mu$ mol/L CIS 比较,  $^a P < 0.05$

图 1 不同浓度 CIS 对 A549 细胞增殖活性的影响

Fig. 1 Effect of different concentrations of CIS on the proliferation activity of A549 cells



注: 与 0 nmol/L  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  比较,  $^a P < 0.05$

图 2 不同浓度  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  对 A549 细胞增殖活性的影响

Fig. 2 Effect of different concentrations of  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  on the proliferation activity of A549 cells

2.3 亚硒酸钠增强顺铂对 A549 细胞增殖的抑制 与 C 组 A549 细胞活力 ( $100.00 \pm 2.05$ )% 比较, CIS 组 ( $50.49 \pm 7.36$ )%、 $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  组 ( $49.85 \pm 6.52$ )% 降低 ( $F/P = 147.876 / < 0.001$ ); 与 CIS 组比较, CIS +  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  组 ( $29.47 \pm 3.61$ )% A549 细胞活力降低 ( $t/P = 9.340 / < 0.001$ ); 而 CIS 组、 $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  组 A549 细胞活力比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

2.4 亚硒酸钠增强顺铂诱导的 A549 细胞凋亡 与 C 组比较, CIS 组、 $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  组 A549 细胞凋亡率及 cleaved-caspase9、cleaved-caspase3 蛋白水平均显著升高 ( $F/P = 15.625 / < 0.001$ ,  $8.131 / 0.004$ ,  $22.371 / < 0.001$ ); 与 CIS 组比较, CIS +  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  组 A549 细胞凋亡率及 cleaved-caspase9、cleaved-caspase3 蛋白水平升高 ( $t/P = 10.911 / < 0.001$ ,  $9.098 / < 0.001$ ,  $10.809 / < 0.001$ ); 而 CIS 组、 $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  组细胞凋亡率及 cleaved-caspase9、cleaved-caspase3 蛋白水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 4 组 A549 细胞凋亡率及 cleaved-caspase9、cleaved-caspase3 蛋白水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of A549 cell apoptosis rate and cleaved caspase9 and cleaved caspase3 protein levels in group 4

| 组 别                                      | n | 凋亡率(%)                     | cleaved-caspase9          | cleaved-caspase3          |
|------------------------------------------|---|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| C 组                                      | 6 | 9.15 ± 1.83                | 0.40 ± 0.13               | 0.64 ± 0.17               |
| CIS 组                                    | 6 | 20.19 ± 4.16 <sup>a</sup>  | 0.73 ± 0.18 <sup>a</sup>  | 1.17 ± 0.12 <sup>a</sup>  |
| Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> 组       | 6 | 18.15 ± 4.37 <sup>a</sup>  | 0.69 ± 0.15 <sup>a</sup>  | 1.12 ± 0.16 <sup>a</sup>  |
| CIS + Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> 组 | 6 | 37.26 ± 5.82 <sup>ab</sup> | 1.30 ± 0.19 <sup>ab</sup> | 1.89 ± 0.23 <sup>ab</sup> |
| F 值                                      |   | 44.925                     | 31.540                    | 52.342                    |
| P 值                                      |   | <0.001                     | <0.001                    | <0.001                    |

注:与 C 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 CIS 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

2.5 亚硒酸钠增强顺铂对 A549 细胞迁移、侵袭的抑制 与 C 组比较,CIS 组、Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> 组 A549 细胞迁移个数、侵袭个数及 MMP-9、MMP-3 蛋白水平显著降低 ( $F/P = 78.926 / < 0.001, 43.071 / < 0.001, 36.862 / < 0.001, 75.431 / < 0.001$ );与 CIS 组比较,CIS + Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> 组 A549 细胞迁移个数、侵袭个数及 MMP-9、MMP-3 蛋白水平均显著降低 ( $t/P = 9.573 / < 0.001, 9.746 / < 0.001, 6.788 / 0.001, 9.481 / < 0.001$ );而 CIS 组、Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> 组 A549 细胞迁移个数、侵袭个数及 MMP-9、MMP-3 蛋白水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见图 3、图 4、表 2。

2.6 亚硒酸钠增强顺铂诱导的 A549 细胞氧化损伤 与 C 组比较,CIS 组、Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> 组 A549 细胞中 ROS、MDA、4-HNE 水平显著升高 ( $F/P = 45.779 / < 0.001,$

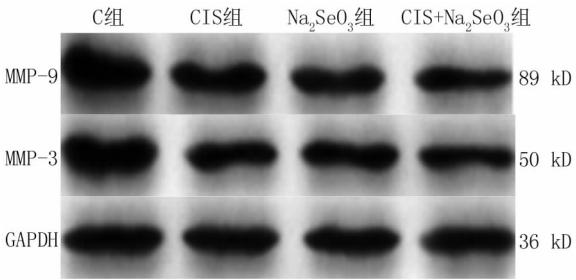


图 4 Western-blot 检测各组 A549 细胞 MMP-9、MMP-3 蛋白表达  
Fig. 4 Western blot was used to detect the expression of MMP-9 and MMP-3 protein in A549 cells of each group

5.216/0.019、25.084/ <0.001);与 CIS 组比较,CIS + Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> 组 A549 细胞中 ROS、MDA、4-HNE 水平升高 ( $t/P = 6.069 / 0.002, 9.218 / < 0.001, 15.945 / < 0.001$ );而 CIS 组、Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> 组 ROS、MDA、4-HNE 水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );4 组间 GSH-Px 活性比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见图 5、表 3。

3 讨 论

肺癌在中国恶性肿瘤中的发病率和病死率均居首位,虽然诊疗技术不断提升,肺癌患者的整体 5 年生存率仍不理想<sup>[8]</sup>,仍有必要寻找肺癌治疗的新策略。我国肺癌患者的病理类型以 NSCLC 为主,因此本研究采用 NSCLC 细胞进行研究。硒为维持多种生理过程所必需的微量元素,其摄入量与前列腺癌、胃癌等肿瘤的

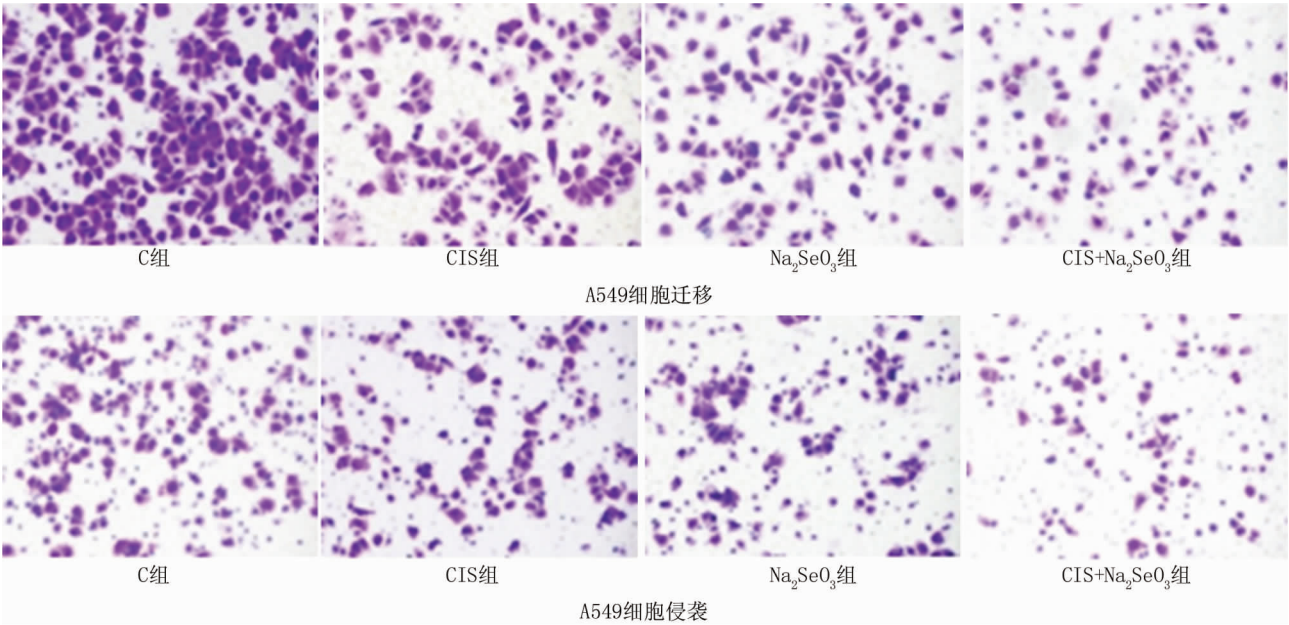


图 3 各组 A549 细胞迁移、侵袭情况

Fig. 3 Migration and invasion of A549 cells in each group



表 2 4 组 A549 细胞迁移、侵袭个数及 MMP-9、MMP-3 蛋白水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of migration and invasion number of A549 cells in group 4 and MMP-9 and MMP-3 protein levels

| 组 别                                      | n | 迁移(个)                       | 侵袭(个)                      | MMP-9/GAPDH               | MMP-3/GAPDH               |
|------------------------------------------|---|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| C 组                                      | 6 | 203.10 ± 12.47              | 137.00 ± 10.79             | 2.15 ± 0.19               | 1.96 ± 0.11               |
| CIS 组                                    | 6 | 132.33 ± 10.65 <sup>a</sup> | 92.60 ± 9.24 <sup>a</sup>  | 1.48 ± 0.16 <sup>a</sup>  | 1.27 ± 0.10 <sup>a</sup>  |
| Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> 组       | 6 | 128.60 ± 11.53 <sup>a</sup> | 86.33 ± 10.82 <sup>a</sup> | 1.39 ± 0.15 <sup>a</sup>  | 1.25 ± 0.13 <sup>a</sup>  |
| CIS + Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> 组 | 6 | 85.40 ± 9.32 <sup>ab</sup>  | 49.20 ± 5.43 <sup>ab</sup> | 0.96 ± 0.11 <sup>ab</sup> | 0.83 ± 0.09 <sup>ab</sup> |
| F 值                                      |   | 116.607                     | 89.271                     | 60.353                    | 111.571                   |
| P 值                                      |   | <0.001                      | <0.001                     | <0.001                    | <0.001                    |

注:与 C 组比较,<sup>a</sup>*P* < 0.05;与 CIS 组比较,<sup>b</sup>*P* < 0.05

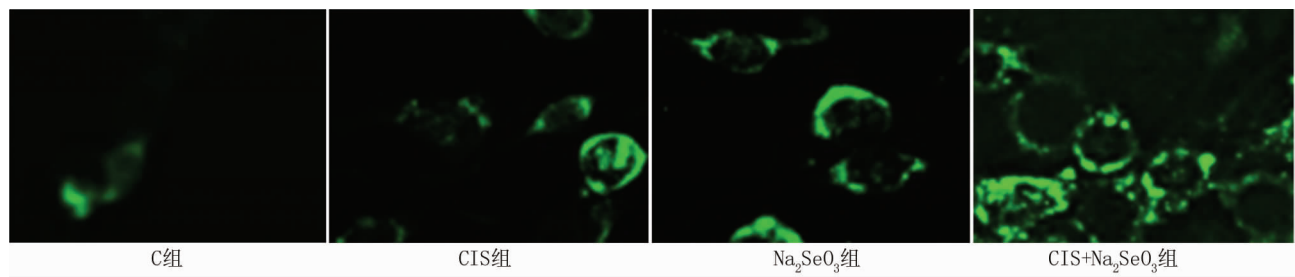


图 5 各组 A549 细胞 ROS 荧光比较

Fig. 5 ROS fluorescence comparison of A549 cells in each group

表 3 4 组 A549 细胞 ROS、MDA、4-HNE 水平及 GSH-Px 活性比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of ROS, MDA, 4-HNE levels and GSH-Px activity of A549 cells in four groups

| 组 别                                      | n | ROS                       | MDA (mol/mg)              | 4-HNE (g/mg)              | GSH-Px (U/mg)  |
|------------------------------------------|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| C 组                                      | 6 | 1.00 ± 0.18               | 1.82 ± 0.25               | 1.17 ± 0.13               | 181.65 ± 16.04 |
| CIS 组                                    | 6 | 3.73 ± 0.65 <sup>a</sup>  | 2.51 ± 0.43 <sup>a</sup>  | 1.65 ± 0.12 <sup>a</sup>  | 179.24 ± 17.56 |
| Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> 组       | 6 | 3.80 ± 0.74 <sup>a</sup>  | 2.47 ± 0.52 <sup>a</sup>  | 1.61 ± 0.14 <sup>a</sup>  | 185.63 ± 19.84 |
| CIS + Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> 组 | 6 | 5.16 ± 0.45 <sup>ab</sup> | 4.01 ± 0.39 <sup>ab</sup> | 2.57 ± 0.19 <sup>ab</sup> | 183.71 ± 12.51 |
| F 值                                      |   | 60.577                    | 30.804                    | 95.485                    | 0.162          |
| P 值                                      |   | <0.001                    | <0.001                    | <0.001                    | 0.921          |

注:与 C 组比较,<sup>a</sup>*P* < 0.05;与 CIS 组比较,<sup>b</sup>*P* < 0.05

发病率呈负相关,提示硒具有预防癌症的特性<sup>[9-11]</sup>。本研究观察到 Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> 可以增强 CIS 对 A549 细胞的抑增殖作用,且 Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> 可以促进 CIS 诱导的 A549 细胞凋亡。Doello 等<sup>[12]</sup>发现,Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> 单独或联合吉西他滨可以有效降低胰腺癌细胞迁移和菌落形成能力,减少癌症干细胞球的形成,与本研究结果相似。而 Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> 对 A549 细胞凋亡的促进作用可能通过对细胞内基因进行干预,触发 caspase-3、caspase-9 等一系列半胱氨酸酶的激活,从而促进凋亡<sup>[13]</sup>。既往研究多集中在 Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> 的抗凋亡作用,本研究还观察到,Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> 可以抑制 A549 细胞迁移和侵袭,并增强 CIS 对 A549 细胞的抑迁移、抑侵袭作用。

硒在最佳剂量下具有抗氧化活性,而在超营养剂量下表现出促氧化活性<sup>[14]</sup>。超量的硒可劫持细胞内的抗氧化系统(谷胱甘肽系统和硫氧还蛋白系统)以

产生 ROS,从而发挥抗癌作用<sup>[15-16]</sup>。Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> 具有很强的氧化硫醇能力,为最有效的抑癌硒化合物之一<sup>[17]</sup>。本研究发现,Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> 可以在不改变 GSH-Px 活性的前提下,加剧 CIS 诱导 A549 细胞的 ROS 释放和氧化损伤。Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> 能够通过亚硒酸盐—三硫化硒—还原的过硫化硒—硒阴离子(selenide anions, HSe<sup>-</sup>)多个步骤转化为 HSe<sup>-</sup>,在癌细胞内大量积聚,进一步与氧气进行氧化还原循环释放大量 ROS,造成癌细胞损伤<sup>[18-19]</sup>。Wu 等<sup>[20]</sup>研究表明,腹腔注射 Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> 可有效抑制肝癌细胞诱导的小鼠腹膜癌,这与本结果相似。Wu 等<sup>[20]</sup>指出,Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> 能促进癌细胞损伤和细胞凋亡,这与硒在癌细胞中的选择性累积和 ROS 的大量产生直接相关,然而 Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> 的作用机制仍待进一步探究。

综上所述,Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> 可加强 CIS 诱导的 A549 细胞

凋亡,抑制其增殖、迁移、侵袭,其机制可能与促进 ROS 产生有关,但是其在癌细胞中选择性积累的机制并不清楚,尚待后续研究明确。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

丁华、陈杉:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王森、龙芬:提出研究思路,实施研究过程,分析试验数据,论文修改;陈坤:提出研究思路,分析试验数据,资料搜集整理,论文审核;冉瑞智:提出研究思路,课题设计,论文修改,论文审核

**参考文献**

- [1] Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, et al. Lung cancer[J]. Lancet, 2021, 398 ( 10299 ): 535-554. DOI: 10. 1016/S0140-6736 ( 21 ) 00312-3.
- [2] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming ( eighth ) edition of the TNM classification for lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11 ( 1 ): 39-51. DOI: 10. 1016/S0140-6736(21)00312-3.
- [3] Chaft JE, Rimmer A, Weder W, et al. Evolution of systemic therapy for stages I -III non-metastatic non-small-cell lung cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18 ( 9 ): 547-557. DOI: 10. 1038/s41571-021-00501-4.
- [4] Rayman MP. Selenium and human health[J]. Lancet, 2012, 379 (9822): 1256-1268. DOI: 10. 1016/S0140-6736(11)61452-9.
- [5] 吴泉峰,方孝俊,杨小琴,等. 亚硒酸钠联合阿霉素前体药通过丝裂原活化蛋白激酶信号通路介导胃癌细胞 SGC-7901 的增殖凋亡[J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35 ( 10 ): 1874-1877. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-9030. 2018. 10. 029.
- Wu QF, Fang XJ, Yang XQ, et al. Sodium selenite combined prodrug of adriamycin mediated the proliferation and apoptosis of gastric cancer cell SGC-7901 through mitogen-activated protein kinase signal pathway[J]. Chin J Exp Surg, 2018, 35(10): 1874-1877. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-9030. 2018. 10. 029.
- [6] 谭子富,张碧涛,杨小琴,等. 亚硒酸钠联合阿霉素前体药通过调控活性氧水平及线粒体功能促进胃癌细胞 SGC-7901 凋亡[J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35 ( 11 ): 2075-2078. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-9030. 2018. 11. 031.
- Tan ZF, Zhang BT, Yang XQ, et al. Sodium selenite combined with adriamycin precursor drug promoted the apoptosis of gastric cancer cells SGC-7901 by regulating reactive oxygen species level and mitochondrial function[J]. Chin J Exp Surg, 2018, 35 ( 11 ): 2075-2078. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-9030. 2018. 11. 031.
- [7] Sakalli Cetin E, Naziroglu M, Cig B, et al. Selenium potentiates the anticancer effect of cisplatin against oxidative stress and calcium ion signaling-induced intracellular toxicity in MCF-7 breast cancer cells: involvement of the TRPV1 channel[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2017, 37 ( 1 ): 84-93. DOI: 10. 3109/10799893. 2016. 1160931.
- [8] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学

- 分会肺癌临床诊疗指南(2021 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43 ( 6 ): 591-621. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20210207-00377.
- Oncology Society of Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Publishing House. Oncology Society of Chinese Medical Association guideline for clinical diagnosis and treatment of lung cancer (2021 edition) [J]. Chin J Oncol, 2021, 43 ( 6 ): 591-621. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20210207-00377.
- [9] Diamond AM. Selenoproteins of the human prostate: Unusual properties and role in cancer etiology[J]. Biol Trace Elem Res, 2019, 192 ( 1 ): 51-59. DOI: 10. 1007/s12011-019-01809-0.
- [10] Gong HY, He JG, Li BS. Meta-analysis of the association between selenium and gastric cancer risk[J]. Oncotarget, 2016, 7 ( 13 ): 15600-15605. DOI: 10. 18632/oncotarget. 7205.
- [11] Radomska D, Czarnomys R, Radomski D, et al. Selenium as a bioactive micronutrient in the human diet and its cancer chemopreventive activity [J]. Nutrients, 2021, 13 ( 5 ): 1649. DOI: 10. 3390/nu13051649.
- [12] Doello K, Mesas C, Quinonero F, et al. The antitumor activity of sodium selenite alone and in combination with gemcitabine in pancreatic cancer: An In Vitro and In Vivo Study[J]. Cancers ( Basel ), 2021, 13 ( 13 ): 3169. DOI: 10. 3390/cancers13133169.
- [13] Zhang T, Zhao G, Zhu X, et al. Sodium selenite induces apoptosis via ROS-mediated NF- $\kappa$ B signaling and activation of the Bax-caspase-9-caspase-3 axis in 4T1 cells[J]. J Cell Physiol, 2019, 234 ( 3 ): 2511-2522. DOI: 10. 1002/jcp. 26783.
- [14] Kursvietiene L, Mongirdiene A, Bernatoniene J, et al. Selenium anti-cancer properties and impact on cellular redox status[J]. Antioxidants ( Basel ), 2020, 9 ( 1 ): 80. DOI: 10. 3390/antiox9010080.
- [15] Powers M, Liu L, Deemer D, et al. Selenite inhibits notch signaling in cells and mice [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 ( 5 ): 2518. DOI: 10. 3390/ijms22052518.
- [16] Kim SJ, Choi MC, Park JM, et al. Antitumor effects of selenium[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 ( 21 ): 11844. DOI: 10. 3390/ijms222111844.
- [17] Radomska D, Czarnomys R, Radomski D, et al. Selenium compounds as novel potential anticancer agents[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 ( 3 ): 1009. DOI: 10. 3390/ijms22031009.
- [18] Misra S, Boylan M, Selvam A, et al. Redox-active selenium compounds—from toxicity and cell death to cancer treatment[J]. Nutrients, 2015, 7 ( 5 ): 3536-3556. DOI: 10. 3390/nu7053536.
- [19] Zhao G, Dong R, Teng J, et al. N-Acetyl-L-cysteine enhances the effect of selenium nanoparticles on cancer cytotoxicity by increasing the production of selenium-induced reactive oxygen species[J]. ACS Omega, 2020, 5 ( 20 ): 11710-11720. DOI: 10. 1021/acsomega. 0c01034.
- [20] Wu X, Zhao G, He Y, et al. Pharmacological mechanisms of the anti-cancer action of sodium selenite against peritoneal cancer in mice[J]. Pharmacol Res, 2019, 147 ( 1 ): 104360. DOI: 10. 1016/j. phrs. 2019. 104360.

( 收稿日期: 2022 - 08 - 16 )



【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.007

肿瘤防治专题

# 低剂量螺旋 CT 联合血清肺癌自身抗体在肺癌早期诊断中的临床应用

高院, 宋延峰, 张晓艳, 赵雪艳, 高辉

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2022JM-583)

作者单位: 716000 陕西省延安市人民医院呼吸与危重症医学科(高院、高辉), CT 诊断室(宋延峰), 检验科(张晓艳), 病理科(赵雪艳)

通信作者: 高院, E-mail: yuana620@126.com

【摘要】目的 分析低剂量螺旋 CT(LDCT)联合血清肺癌自身抗体在肺癌早期诊断中的价值。方法 选取 2020 年 8 月—2022 年 8 月延安市人民医院呼吸与危重症医学科收治肺癌患者 120 例为肺癌组,另选取同期医院收治肺部良性病变患者 46 例为对照组,均进行 LDCT 扫描,采用酶联免疫吸附法检测血清肺癌 7 项肿瘤相关自身抗体[7-TAAB,包括 p53、蛋白基因产物 9.5(PGP9.5)、SRY 盒转录因子 2(SOX2)、G 抗原 7(GAGE7)、ATP 结合 RNA 解旋酶(GBU4-5)、黑色素瘤抗原 A1(MAGE A1)、肿瘤相关基因(CAGE)]水平。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析 LDCT 联合血清 7-TAAB 在肺癌早期诊断中的价值。结果 肺癌组 CT 征象中磨玻璃结节、支气管充气征、空泡征、胸膜凹陷征、毛刺征、分叶征比例高于对照组( $\chi^2/P=5.743/0.017, 8.260/0.004, 7.275/0.007, 11.499/0.001, 14.118/0.001, 11.474/0.001$ )。166 例患者中,LDCT 诊断肺癌阳性病例 114 例、阴性病例 52 例,24 例肺癌误诊为良性病变,28 例肺部良性病变误诊为肺癌。肺癌组血清 p53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGE A1、CAGE 水平均高于对照组( $Z=5.168, 4.170, 4.660, 4.561, 4.039, 5.528, 4.981, P$  均  $<0.001$ )。肺癌组血清 p53、SOX2、GAGE7、MAGE A1、CAGE、7-TAAB 阳性率高于对照组( $\chi^2/P=18.669/0.001, 9.114/0.005, 13.676/0.001, 12.377/0.001, 6.794/0.009, 27.041/0.001$ )。LDCT、血清 7-TAAB 及二者联合诊断早期肺癌的曲线下面积分别为 0.704、0.725、0.886,LDCT 联合 7-TAAB 诊断效能高于单项指标( $Z=4.000, 4.184, P$  均  $<0.001$ )。结论 LDCT 联合血清肺癌自身抗体对肺癌早期诊断的价值较高。

【关键词】 肺癌;低剂量螺旋 CT;自身抗体;早期诊断

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

**Clinical application of low dose spiral CT combined with serum lung cancer autoantibody in early diagnosis of lung cancer** Gao Yuan\*, Song Yanfeng, Zhang Xiaoyan, Zhao Xueyan, Gao Hui. \* Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Yanan People's Hospital, Shaanxi Province, Yanan 716000, China

Corresponding author: Gao Yuan, E-mail: yuana620@126.com

Funding program: Shaanxi Natural Science Basic Research Program (2022JM-583)

【Abstract】 Objective To analyze the value of low-dose spiral CT (LDCT) combined with serum lung cancer autoantibodies in early diagnosis of lung cancer. Methods From August 2020 to August 2022, 120 patients with lung cancer were selected as the lung cancer group in the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of Yan'an People's Hospital, and 46 patients with benign lung diseases in the same period were selected as the control group. LDCT scanning was performed on all patients. Seven tumor related autoantibodies [7-TAAB, including p53, protein gene product 9.5 (PGP9.5), SRY box transcription factor 2 (SOX2), G antigen 7 (GAGE7) ATP binding RNA helicase (GBU4-5), melanoma antigen A1 (MAGE A1), tumor associated gene (CAGE)] levels. The value of LDCT combined with serum 7-TAAB in the early diagnosis of lung cancer was analyzed by subject operating characteristic curve (ROC). Results The proportion of ground glass nodule, air bronchogram sign, vacuole sign, pleural indentation sign, spiculation sign and lobulation sign in the lung cancer group was higher than that in the control group ( $\chi^2/P=5.743/0.017, 8.260/0.004, 7.275/0.007, 11.499/0.001, 14.118/0.001, 11.474/0.001$ ). Among 166 patients, 114 cases were diagnosed as lung cancer positive by LDCT, 52 cases were diagnosed as lung cancer negative, 24 cases were misdiagnosed as benign lesions, and 28 cases were misdiagnosed as lung cancer benign lesions. Serum p53, PGP9.5, SOX2, GAGE7, GBU4-5, MAGE A1, CAGE levels in lung cancer group were higher than those in

control group ( $Z = 5.168, 4.170, 4.660, 4.561, 4.039, 5.528, 4.981, P < 0.001$ ). The positive rates of serum p53, SOX2, GAGE7, MAGE A1, CAGE, 7-TAAB in lung cancer group were higher than those in control group ( $\chi^2/P = 18.669/ < 0.001, 9.114/0.005, 13.676/ < 0.001, 12.377/ < 0.001, 6.794/0.009, 27.041/ < 0.001$ ). The area under the curve of LDCT, serum 7-TAAB and their combination in diagnosing early lung cancer were 0.704, 0.725 and 0.886, respectively. The diagnostic efficacy of LDCT combined with 7-TAAB was higher than that of single index ( $Z = 4.000, 4.184, P < 0.001$ ). **Conclusion** LDCT combined with serum autoantibody of lung cancer is of high value in early diagnosis of lung cancer.

**【Key words】** Lung cancer; Low-dose computed tomography; Autoantibodies; Early diagnosis

肺癌是全球第二常见和病死率最高的恶性肿瘤，2020 年我国肺癌新发和死亡病例分别为 81.6 万例和 71.5 万例，发病率和病死率居我国所有恶性肿瘤的首位<sup>[1]</sup>。近年来随着环境污染和人口老龄化的加剧，肺癌发病率和病死率逐年升高，早期诊断和治疗是降低肺癌病死率的有效措施，病理检查虽然是肺癌诊断的金标准，但侵入性操作会给患者造成诸多不便和痛苦。近年来随着 CT 扫描技术的发展，低剂量螺旋 CT (low-dose computed tomography, LDCT) 被广泛应用于肺癌诊断，成为肺癌诊断的重要参考依据之一<sup>[2]</sup>。但 LDCT 结果易受主观经验判断影响，假阳性率高。肿瘤相关自身抗体 (tumor associated autoantibodies, TAAB) 是癌细胞发育过程中产生的相关抗原被免疫系统捕获形成的自身抗体，能预示肿瘤发生或进展<sup>[3]</sup>。近年来，多项 TAAB 联合为诊断肺癌、乳腺癌、甲状腺癌等恶性肿瘤的新方向<sup>[4-6]</sup>。现分析 LDCT 联合血清肺癌 7 项肿瘤相关自身抗体 (7-tumor associated autoantibodies, 7-TAAB) 在肺癌早期诊断中的价值，报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 8 月—2022 年 8 月延安市人民医院呼吸与危重症医学科收治肺癌患者 120 例为肺癌组，另选取医院同期收治的肺部良性病变患者 46 例为对照组。2 组性别、年龄、吸烟、饮酒及合并症等临床资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，具有可比性，见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (2020 伦理 1021)，患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准：①经病理检查或穿刺活检确诊肺癌；②TNM 分期 0 ~ II 期<sup>[7]</sup>；③初次确诊且入院前未接受任何抗肿瘤治疗；④年龄  $\geq 18$  岁。(2) 排除标准：①非原发性肺癌或合并其他部位恶性肿瘤；②合并造血、免疫系统损害；③近 3 个月内急慢性感染；④伴有严重器质性疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 CT 扫描：患者入院后均接受 LDCT 扫描，选择

表 1 对照组与肺癌组患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between control group and lung cancer group

| 项 目                       | 对照组<br>( $n = 46$ ) | 肺癌组<br>( $n = 120$ ) | $\chi^2/t$ 值 | $P$ 值 |
|---------------------------|---------------------|----------------------|--------------|-------|
| 男/女 (例)                   | 36/10               | 82/38                | 1.594        | 0.207 |
| 年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁) | 65.17 $\pm$ 5.72    | 65.25 $\pm$ 5.66     | 0.081        | 0.935 |
| 吸烟 [例 (%) ]               | 26 (56.52)          | 74 (61.67)           | 0.368        | 0.544 |
| 饮酒 [例 (%) ]               | 10 (21.74)          | 38 (31.67)           | 1.594        | 0.207 |
| 糖尿病 [例 (%) ]              | 8 (17.39)           | 25 (20.83)           | 0.247        | 0.619 |
| 高血压 [例 (%) ]              | 17 (36.96)          | 41 (34.17)           | 0.114        | 0.736 |
| 冠心病 [例 (%) ]              | 9 (19.57)           | 26 (21.67)           | 0.088        | 0.766 |

日本佳能公司生产的 AquilionONETSX-301C 型 320 排 640 层螺旋 CT，设置参数层厚 7 mm、层间距 7 mm、管电流 47 mA、管电压 120 kV、扫描矩阵 512  $\times$  512。从肺尖部扫描至肺下缘，扫描后采用肺算法对原始数据进行薄层重建，重建层厚 1 mm，层间 20% 重叠。对存在肺结节患者的薄层图像进行结节靶重建及三维重建，通过最大密度投影重建。所有图像以 DICOM 格式上传至工作站，由 2 名经验丰富的影像学医师阅片，若意见不统一则协商一致。

1.3.2 血清 7-TAAB 检测：患者入院后翌日清晨采取空腹静脉血 5 ml，离心分离血清保存于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱待测。选择杭州凯保罗生物科技有限公司生产的 7-TAAB 试剂盒，通过酶联免疫吸附法检测 7 个抗体，包括 p53、蛋白基因产物 9.5 (protein gene product 9.5, PGP9.5)、SRY 盒转录因子 2 (SRY-box transcription factor 2, SOX2)、G 抗原 7 (G antigen 7, GAGE7)、ATP 结合 RNA 解旋酶 (ATP-binding RNA helicase, GBU4-5)、黑色素瘤抗原 A1 (melanoma antigen A1, MAGE A1)、肿瘤相关基因 (cancer associated gene, CAGE)。

1.4 7-TAAB 单项及联合阳性判断标准 7-TAAB 正常范围分别为 p53 (0 ~ 13.1 U/ml)、PGP9.5 (0 ~ 11.1 U/ml)、SOX2 (0 ~ 10.3 U/ml)、GAGE7 (0 ~ 14.4 U/ml)、GBU4-5 (0 ~ 7.0 U/ml)、MAGE A1 (0 ~ 11.9 U/ml)、CAGE (0 ~ 7.2 U/ml)。单项抗体超过正常值范围判断为阳性，7-TAAB 中  $\geq 1$  项抗体阳性判断为联合阳性，LDCT 联合 7-TAAB 时任意 1 项为阳性判定为

阳性。

1.5 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件分析数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$  检验或 Fisher 检验;偏态分布计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,组间比较采用  $U$  检验;受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC) 分析 LDCT 联合血清 7-TAAB 在肺癌早期诊断中的价值,曲线下面积(area under the curve, AUC) 比较采用 Hanley & McNeil 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组 CT 征象比较 肺癌组 CT 征象中磨玻璃结节、支气管充气征、空泡征、胸膜凹陷征、毛刺征、分叶征比例高于对照组( $P$  均  $< 0.05$ ),见表 1、图 1。

2.2 LDCT 诊断肺癌结果 166 例研究对象中,LDCT 诊断阳性病例 114 例,阴性病例 52 例,24 例肺癌误诊为良性病变,28 例肺部良性病变误诊为肺癌,见表 3。

2.3 2 组血清 7-TAAB 水平比较 肺癌组患者血清 p53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGE A1、CAGE 水平均高于对照组( $P < 0.01$ ),见表 4。

表 2 对照组与肺癌组患者 CT 征象比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of CT signs between control group and lung cancer group

| CT 征象   | 对照组<br>( <i>n</i> = 46) | 肺癌组<br>( <i>n</i> = 120) | $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 |
|---------|-------------------------|--------------------------|------------|------------|
| 晕征      | 1( 2.17)                | 0                        | –          | 0.277      |
| 空洞征     | 1( 2.17)                | 0                        | –          | 0.277      |
| 支气管血管束征 | 0                       | 4( 3.33)                 | 0.473      | 0.491      |
| 钙化征     | 8(17.39)                | 10( 8.33)                | 1.963      | 0.161      |
| 磨玻璃结节   | 8(17.39)                | 44(36.67)                | 5.743      | 0.017      |
| 支气管充气征  | 1( 2.17)                | 24(20.00)                | 8.260      | 0.004      |
| 空泡征     | 1( 2.17)                | 22(18.33)                | 7.275      | 0.007      |
| 胸膜凹陷征   | 10(21.74)               | 61(50.83)                | 11.499     | 0.001      |
| 毛刺征     | 10(21.74)               | 65(54.17)                | 14.118     | <0.001     |
| 分叶征     | 7(15.22)                | 52(43.33)                | 11.474     | 0.001      |

表 3 LDCT 诊断肺癌的结果分析

Tab.3 Analysis of LDCT results in the diagnosis of lung cancer

| LDCT | 金标准 |    | 合计  |
|------|-----|----|-----|
|      | 阳性  | 阴性 |     |
| 阳性   | 96  | 18 | 114 |
| 阴性   | 24  | 28 | 52  |
| 合计   | 120 | 46 | 166 |

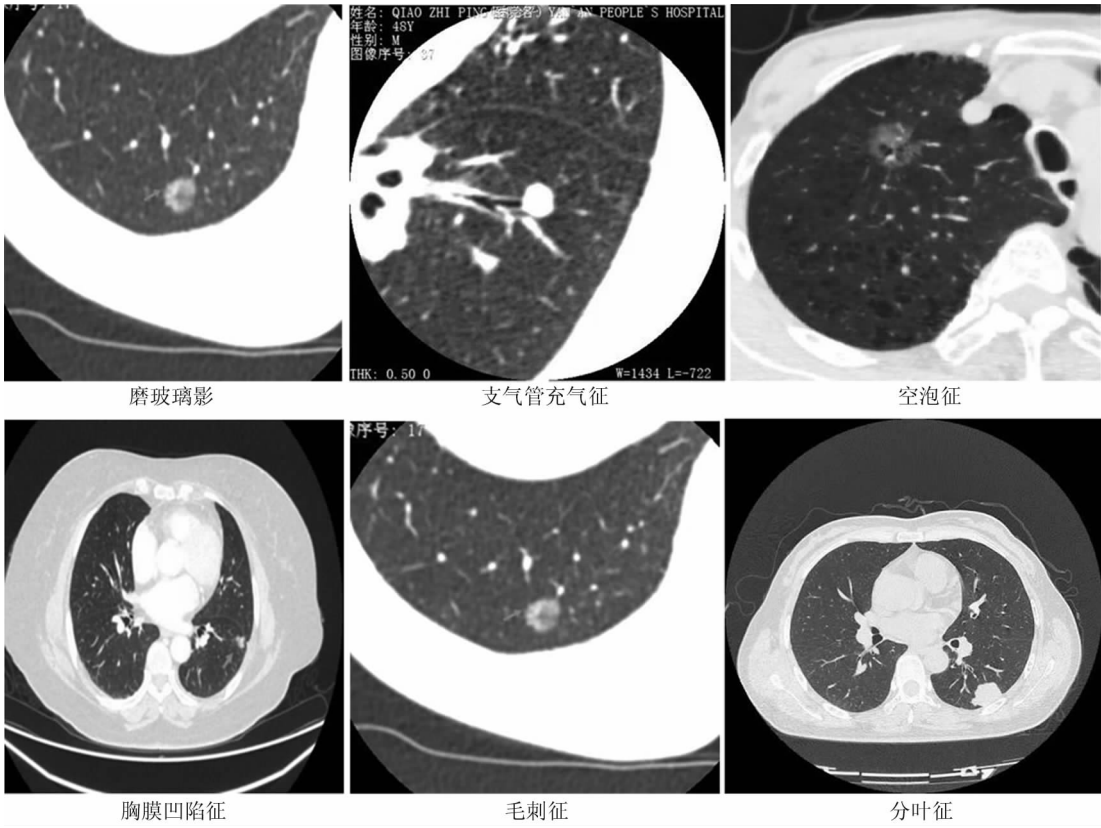


图 1 肺癌患者部分 CT 征象

Fig.1 Some CT signs of lung cancer patients

表 4 对照组与肺癌组患者血清 7-TAAB 水平比较 [M(Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>), U/ml]

Tab. 4 Comparison of serum 7-TAAB levels between control group and lung cancer group

| 项 目     | 对照组 (n = 46)      | 肺癌组 (n = 120)      | Z 值   | P 值    |
|---------|-------------------|--------------------|-------|--------|
| p53     | 0.61 (0.23, 1.34) | 5.18 (0.88, 13.52) | 5.168 | <0.001 |
| PGP9.5  | 0.17 (0, 0.84)    | 1.11 (0.21, 3.91)  | 4.170 | <0.001 |
| SOX2    | 0.25 (0, 0.96)    | 4.50 (0, 10.27)    | 4.660 | <0.001 |
| GAGE7   | 1.52 (0.86, 2.31) | 4.62 (1.21, 14.69) | 4.561 | <0.001 |
| GBU4-5  | 0.57 (0, 0.89)    | 1.73 (0, 3.32)     | 4.039 | <0.001 |
| MAGE A1 | 1.65 (0.82, 3.07) | 9.93 (4.00, 14.75) | 5.528 | <0.001 |
| CAGE    | 1.23 (0.76, 1.63) | 2.02 (1.34, 5.22)  | 4.981 | <0.001 |

2.4 2 组血清 7-TAAB 单项与联合阳性率比较 肺癌组血清 p53、SOX2、GAGE7、MAGE A1、CAGE、7-TAAB 阳性率均高于对照组 (P < 0.01), 2 组 PGP9.5、GBU4-5 阳性率比较差异无统计学意义 (P > 0.05), 见表 5。

表 5 2 组血清 7-TAAB 单项与联合阳性率比较 [例 (%)]

Tab. 5 Comparison of single and combined positive rates of serum 7-TAAB in group 2

| 项 目     | 对照组 (n = 46) | 肺癌组 (n = 120) | χ <sup>2</sup> 值 | P 值    |
|---------|--------------|---------------|------------------|--------|
| p53     | 1 ( 2.17)    | 42 (35.00)    | 18.669           | <0.001 |
| PGP9.5  | 1 ( 2.17)    | 13 (10.83)    | 2.205            | 0.138  |
| SOX2    | 2 ( 4.35)    | 30 (25.00)    | 9.114            | 0.005  |
| GAGE7   | 1 ( 2.17)    | 34 (28.33)    | 13.676           | <0.001 |
| GBU4-5  | 1 ( 2.17)    | 16 (13.33)    | 3.373            | 0.066  |
| MAGE A1 | 5 (10.87)    | 47 (39.17)    | 12.377           | <0.001 |
| CAGE    | 1 ( 2.17)    | 21 (17.50)    | 6.794            | 0.009  |
| 7-TAAB  | 10 (21.74)   | 80 (66.67)    | 27.041           | <0.001 |

2.5 LDCT 联合血清 7-TAAB 在肺癌早期诊断中的价值 ROC 曲线显示, LDCT、血清 7-TAAB 及二者联合诊断早期肺癌的 AUC 分别为 0.704、0.725、0.886, 二者联合诊断早期肺癌的效能高于单项指标 (Z = 4.000、4.184, P 均 < 0.001), 见表 6 和图 2。

表 6 LDCT、血清 7-TAAB 在肺癌早期诊断中的价值

Tab. 6 The value of LDCT and serum 7-TAAB in early diagnosis of lung cancer

| 变 量       | Cut-off 值 | AUC   | 95% CI        | 敏感度   | 特异度   | Youden 指数 |
|-----------|-----------|-------|---------------|-------|-------|-----------|
| LDCT      | -         | 0.704 | 0.629 ~ 0.773 | 0.800 | 0.609 | 0.409     |
| 血清 7-TAAB | -         | 0.725 | 0.650 ~ 0.791 | 0.667 | 0.782 | 0.449     |
| 二者联合      | -         | 0.886 | 0.827 ~ 0.930 | 0.967 | 0.804 | 0.771     |

3 讨 论

肺癌是起源于肺部支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤, 早期肺癌多无显著症状, 我国临床中 64.6% 的肺

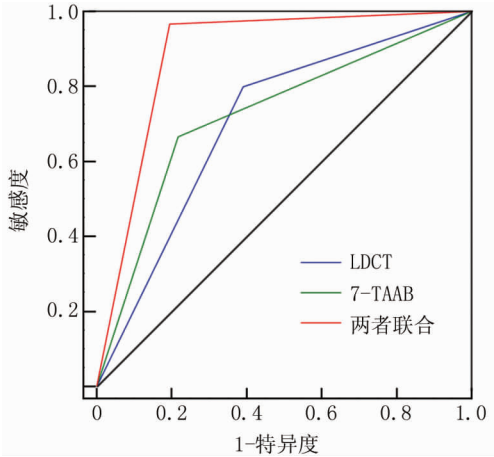


图 2 LDCT 联合血清 7-TAAB 诊断肺癌早期的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curve of LDCT combined with serum 7-TAAB in early diagnosis of lung cancer

癌患者在确诊时处于Ⅲ~Ⅳ期, 肺癌患者生存率随着诊断分期的升高而降低, I 期患者 5 年生存率可达 55.5%, 而Ⅳ期患者 5 年生存率仅 5.3%, 因此早期诊断对降低肺癌病死率至关重要<sup>[8-9]</sup>。

螺旋 CT 是早期肺癌影像学筛查方式之一, 与常规 CT 比较, 螺旋 CT 的空间和密度分辨率更高、扫描速度更快, 且具备强大的后处理能力, 有助于更好地评估病变良恶性, LDCT 则是通过降低电压和毫安秒进行螺旋 CT 扫描, 在降低辐射水平的同时获得良好诊断效能, 目前已被国内外肺癌筛查指南推荐用于高危人群肺癌筛查<sup>[10-11]</sup>。但 LDCT 由于电压和毫安秒降低损失部分图像质量, 同时由影像学医师阅片判断, 其结果易受主观经验影响, 存在假阳性结果等潜在危害, 可能导致不必要的有创检查和过度诊断、治疗<sup>[12]</sup>。本研究表明, 肺癌患者 CT 征象中磨玻璃结节、支气管充气征、空泡征、胸膜凹陷征、毛刺征、分叶征比例明显升高, 提示 LDCT 有助于鉴别肺部良恶性病变。进一步分析 LDCT 诊断早期肺癌价值发现, 本研究应用 LDCT 虽然诊断早期肺癌的敏感度达到 80.00%, 但仍然有 24 例肺癌误诊为良性病变, 28 例肺部良性病变误诊为肺癌, 说明 LDCT 并不能完全鉴别肺部良性与恶性病灶。国内外学者也指出, LDCT 作为肺癌筛查的主要手段, 虽然对诊断肺癌的敏感度高, 但易出现假阳性, 需要长期随访或有创检查确诊<sup>[13-14]</sup>。因此有必要通过联合其他筛查方式提高准确性。

血清癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶、细胞角蛋白 19 等肿瘤标志物是早期肺癌筛查的常用方法之一, 但这些肿瘤标志物的敏感度和特异度均较低, 更多地

用于辅助诊断和病情监测。研究发现,肿瘤形成过程中会产生异位表达抗原(肿瘤—睾丸抗原)、突变或重组后抗原、病毒抗原等肿瘤相关抗原以突破免疫耐受,这些肿瘤相关抗原在体液免疫中能通过刺激 B 淋巴细胞产生 TAAB,通常为异常、突变和过表达的蛋白质,不仅具有免疫反应、免疫防御、免疫监视等作用,同时在肿瘤患者循环中具备稳定的丰度,且往往在肿瘤出现症状前产生,为肿瘤早期诊断提供了新的契机<sup>[15-17]</sup>。研究表明,TAAB 较肿瘤相关抗原更加稳定,半衰期更长,因此,检测 TAAB 较肿瘤相关抗原具备更好的应用前景<sup>[18]</sup>。同血清肿瘤标志物一样,肿瘤形成过程中会释放多种 TAAB,目前尚无单一 TAAB 可同时获得较高的敏感度和特异度,需采用多种 TAAB 以提高敏感度和特异度<sup>[19-20]</sup>。Jiang 等<sup>[21]</sup>联用 9 种 TAAB(PC4 和 SFRS1 相互作用蛋白、拓扑异构酶 II  $\alpha$ 、肌动蛋白相关蛋白 3、核糖体蛋白 S6 激酶 A5、高迁移率组盒 3、基质金属蛋白酶 12、Gremlin 1、ZW10 相互作用动粒蛋白、核仁和纺锤体相关蛋白 1) 诊断肺癌敏感度和特异度分别为 0.701、0.874。Healey 等<sup>[22]</sup>联用 7 种 TAAB(p53、纽约食管鳞状细胞癌 1、CAGE、GBU4-5、SOX2、MAGE A4、HuD) 诊断肺癌的特异度高达 0.980,但敏感度仅 0.250。本研究采用的 7-TAAB 试剂盒包括 p53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGE A1、CAGE 共 7 项自身抗体组合,结果显示,肺癌患者血清 p53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGE A1、CAGE 水平显著升高,说明 7 项自身抗体能很好地区分肺癌与肺部良性病变患者,这与以往研究结果基本一致<sup>[23-25]</sup>。通过分析 2 组研究对象血清 7-TAAB 单项与联合阳性率发现,除 PGP9.5、GBU4-5 外,肺癌患者血清 p53、SOX2、GAGE7、MAGE A1、CAGE、7-TAAB 阳性率显著增加,与任真等<sup>[23]</sup>报道非小细胞肺癌患者与肺部良性病变患者 GBU4-5 阳性率比较有差异和 MAGE A1、CAGE 阳性率比较无差异结果不一致,也与 Ouyang 等<sup>[24]</sup>报道肺癌患者与肺部良性病变患者 7-TAAB 单项和联合阳性率比较均无差异结果不一致,考虑与纳入样本例数和构成不同有关。进一步分析 ROC 曲线显示,LDCT、血清 7-TAAB 及二者联合诊断早期肺癌的 AUC 分别为 0.704、0.725、0.886,LDCT 联合 7-TAAB 诊断早期肺癌的效能较好,说明与单独 LDCT 诊断比较,LDCT 联合 7-TAAB 能提升早期肺癌的诊断价值。

综上所述,在 LDCT 基础上联合肺癌自身抗体能提升早期肺癌的诊断价值,但本研究结果还需多中心研究证实,同时本研究纳入病例均为早期,关于 LDCT

联合血清 7-TAAB 对早期与晚期肺癌的鉴别价值还需进一步研究。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

高院:提出研究思路,设计研究方案,分析试验数据,实施研究过程、论文撰写;宋延峰、张晓艳:设计研究方案,实施研究过程;赵雪艳、高辉:资料搜集整理,统计分析,论文审核

**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] 桂国华, 畅龙, 胡炎兴, 等. 血清 CEA、Dickkopf-1 检测联合低剂量螺旋 CT 扫描在肺癌早期诊断中的价值分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(1): 67-70. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2022.01.021.
- Gui GH, Chang L, Hu YX, et al. Value of serum CEA and Dickkopf-1 combined with low-dose spiral CT scan in the early diagnosis of lung cancer[J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2022, 20(1): 67-70. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2022.01.021.
- [3] 詹皓婷, 李永哲. 肿瘤相关自身抗体: 临床应用现状与前景[J]. 协和医学杂志, 2021, 12(4): 438-444. DOI: 10.12290/xhyxzz.2021-0286.
- Zhan HT, Li YZ. Tumor-associated autoantibodies: Status and prospect of clinical application[J]. Med J PUMCH, 2021, 12(4): 438-444. DOI: 10.12290/xhyxzz.2021-0286.
- [4] 何敏, 李馨筱, 鲍婷, 等. 肿瘤相关自身抗体检测在肺癌早期筛查及诊断中的研究进展[J]. 中华健康管理学杂志, 2022, 16(8): 580-583. DOI: 10.3760/cma.j.cn115624-20220304-00143.
- He M, Li XX, Bao T, et al. Research progress of tumor-associated autoantibodies detection in early screening and diagnosis of lung cancer[J]. Chin J Health Manage, 2022, 16(8): 580-583. DOI: 10.3760/cma.j.cn115624-20220304-00143.
- [5] Hong CQ, Weng XF, Huang XC, et al. A panel of tumor-associated autoantibodies for the detection of early-stage breast cancer[J]. J Cancer, 2021, 12(9): 2747-2755. DOI: 10.7150/jca.57019.
- [6] Belousov PV. The autoantibodies against tumor-associated antigens as potential blood-based biomarkers in thyroid neoplasia: Rationales, Opportunities and Challenges[J]. Biomedicines, 2022, 10(2): 468. DOI: 10.3390/biomedicines10020468.
- [7] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM classification for lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(1): 39-51. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
- [8] 赫捷, 李霓, 陈万青, 等. 中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021, 北京)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(3): 243-268. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210119-00060.
- He J, Li N, Chen WQ, et al. China guideline for the screening and early detection of lung cancer (2021, Beijing)[J]. Chinical Medicine of China, 2021, 43(3): 243-268. DOI: 10.3760/cma.j.

- cn112152-20210119-00060.
- [9] 中国医师协会肿瘤医师分会,中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. IV期原发性肺癌中国治疗指南(2021 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(1): 39-59. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112152-20201009-00884.  
Chinese Association for Clinical Oncologists and Medical Oncology Branch of Chinese International Exchange and Promotion Association for Medical and Healthcare. Clinical practice guideline for stage IV primary lung cancer in China (2021 version) [J]. Chin J Oncol, 2021, 43 ( 1 ): 39-59. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112152-20201009-00884.
- [10] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(23): 1706-1740. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20220413-00795.  
Oncology Branch of Chinese Medical Association, Journal of Chinese Medical Association. Clinical diagnosis and treatment guidelines for lung cancer of Chinese Medical Association (2022 edition) [J]. Natl Med J China, 2022, 102(23): 1706-1740. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20220413-00795.
- [11] Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, et al. Lung Cancer Screening, Version 3. 2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(4): 412-441. DOI: 10. 6004/jncn. 2018. 0020.
- [12] Sands J, Tammemagi MC, Couraud S, et al. Lung screening benefits and challenges: A review of the data and outline for implementation[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(1): 37-53. DOI: 10. 1016/j. jtho. 2020. 10. 127.
- [13] 孟瑞瑞, 刘圆圆, 官新立, 等. 低剂量螺旋 CT 肺癌筛查的研究现状与进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2020, 34(4): 372-376. DOI: 10. 11904/j. issn. 1002-3070. 2020. 04. 015.  
Meng RR, Liu YY, Guan XL, et al. Status and progress of low-dose spiral CT in lung cancer screening[J]. Journal of Practical Oncology, 2020, 34(4): 372-376. DOI: 10. 11904/j. issn. 1002-3070. 2020. 04. 015.
- [14] Meza R, Jeon J, Toumazis I, et al. Evaluation of the benefits and harms of lung cancer screening with low-dose computed tomography: Modeling study for the US preventive services task force[J]. JAMA, 2021, 325(10): 988-997. DOI: 10. 1001/jama. 2021. 1077.
- [15] 董永立. 癌-睾丸抗原基因在肿瘤诊断与免疫治疗中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(7): 755-760. DOI: 10. 3872/j. issn. 1007-385x. 2021. 07. 017.  
Dong YL. Research progress on cancer-testicular antigen gene in tumor diagnosis and immunotherapy [J]. Chin J Cancer Biother, 2021, 28(7): 755-760. DOI: 10. 3872/j. issn. 1007-385x. 2021. 07. 017.
- [16] 王炜东, 何天煜, 潘亮, 等. 自身抗体检测在肺癌早期诊断筛查中的应用[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2021, 37(7): 433-437. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112434-20200429-00237.
- Wang WD, He TY, Pan L, et al. The application of autoantibodies detection in the early diagnosis and screening of lung cancer[J]. Chin J Thoracic Cardiovasc Surgery, 2021, 37(7): 433-437. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112434-20200429-00237.
- [17] 邢力刚, 马晓林. 2021 版《中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南》非小细胞肺癌诊疗更新专家解读[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(6): 557-560. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 06. 001.
- [18] Sexauer D, Gray E, Zaenker P. Tumour-associated autoantibodies as prognostic cancer biomarkers- a review[J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(4): 103041. DOI: 10. 1016/j. autrev. 2022. 103041.
- [19] Xiao K, Ma X, Wang Y, et al. Diagnostic value of serum tumor-associated autoantibodies in esophageal cancer[J]. Biomark Med, 2021, 15(15): 1333-1343. DOI: 10. 2217/bmm-2021-0351.
- [20] Stanton SE, Gad E, Ramos E, et al. Tumor-associated autoantibodies from mouse breast cancer models are found in serum of breast cancer patients[J]. NPJ Breast Cancer, 2021, 7(1): 50. DOI: 10. 1038/s41523-021-00257-1.
- [21] Jiang D, Wang Y, Liu M, et al. A panel of autoantibodies against tumor-associated antigens in the early immunodiagnosis of lung cancer[J]. Immunobiology, 2020, 225(1): 151848. DOI: 10. 1016/j. imbio. 2019. 09. 007.
- [22] Healey GF, Lam S, Boyle P, et al. Signal stratification of autoantibody levels in serum samples and its application to the early detection of lung cancer [J]. J Thorac Dis, 2013, 5(5): 618-625. DOI: 10. 3978/j. issn. 2072-1439. 2013. 08. 65.
- [23] 任真, 丁红梅, 钱香, 等. 肿瘤相关自身抗体在早期非小细胞肺癌中的应用价值[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(12): 1426-1434. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112150-20210511-00461.  
Ren Z, Ding HM, Qian X, et al. Clinical value of tumor associated autoantibodies in diagnosis of early non small cell lung cancer[J]. Chin J Prev Medicine, 2021, 55(12): 1426-1434. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112150-20210511-00461.
- [24] Ouyang R, Wu S, Zhang B, et al. Clinical value of tumor-associated antigens and autoantibody panel combination detection in the early diagnostic of lung cancer [J]. Cancer Biomark, 2021, 32(3): 401-409. DOI: 10. 3233/CBM-210099.
- [25] 朱艳, 王瑞凯, 李阿敏, 等. 培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌患者对 CEA 等标志物表达的影响[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(10): 982-986. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 10. 003.  
Zhu Y, Wang RK, Li AM, et al. Effect of pemetrexed combined with cisplatin neoadjuvant chemotherapy on the expression of CEA and other markers in patients with non-small cell lung cancer[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20(10): 982-986. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 10. 003.

(收稿日期: 2022 - 09 - 24)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.008

肿瘤防治专题

# 血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与晚期胃癌患者临床病理特征、化疗敏感性和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的关系

刘汉屈, 张燕芳, 张帆, 孔娜, 王建刚

基金项目: 云南省卫生科技计划项目(2018NS0264); 昆明市科技局科技保障民生发展计划(2017-1-S-16759)

作者单位: 650000 昆明, 云南省第三人民医院消化内科

通信作者: 张燕芳, E-mail: Yvonne1118@126.com

**【摘要】目的** 分析血清微小 RNA(miR)-124-3p、miR-361-5p 与晚期胃癌患者临床病理特征、化疗敏感性和磷脂酰肌醇 3 激酶/丝苏氨酸蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/AKT/mTOR)信号通路的关系。**方法** 选取 2020 年 3 月—2022 年 2 月云南省第三人民医院消化内科收治的晚期胃癌患者 90 例为研究组,另选取同期医院健康体检者 45 例为健康对照组。比较 2 组血清 miR-124-3p、miR-361-5p 表达水平,分析血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与晚期胃癌患者临床病理特征及 PI3K、AKT、mTOR mRNA 水平的相关性。**结果** 研究组血清 miR-124-3p、miR-361-5p 相对表达量低于健康对照组( $t/P=34.613/ <0.001$ 、 $31.233/ <0.001$ )。低分化晚期胃癌患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 水平低于中分化和高分化患者( $P < 0.05$ ),且中分化患者血清 miR-124-3p 水平低于高分化患者( $P < 0.05$ ),而中分化与高分化患者血清 miR-361-5p 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );TNM 分期Ⅳ期血清 miR-124-3p、miR-361-5p 水平低于ⅢB 期患者( $t/P=17.314/ <0.001$ 、 $20.734/ <0.001$ )。90 例患者完成 2 个周期以上化疗,化疗敏感占 37.78%(34/90),化疗抵抗占 62.22%(56/90)。化疗敏感亚组血清 miR-124-3p、miR-361-5p 相对表达量高于化疗抵抗亚组( $t/P=33.766/ <0.001$ 、 $32.659/ <0.001$ ),化疗敏感亚组 PI3K、AKT、mTOR mRNA 相对表达量低于化疗抵抗亚组( $t/P=14.134/ <0.001$ 、 $15.936/ <0.001$ 、 $7.104/ <0.001$ )。Pearson 相关性分析结果显示,晚期胃癌患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与 PI3K、AKT、mTOR 相对表达量均呈负相关(miR-124-3p: $r/P=-0.315/0.011$ 、 $-0.402/0.002$ 、 $-0.554/ <0.001$ ;miR-361-5p: $r/P=-0.356/0.006$ 、 $-0.427/ <0.001$ 、 $-0.510/ <0.001$ )。**结论** 血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与晚期胃癌分化程度、TNM 分期及化疗敏感性有关,可能通过负调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路而与化疗抗性有关。

**【关键词】** 胃癌,晚期;化疗敏感性;微小 RNA-124-3p;微小 RNA-361-5p;磷脂酰肌醇 3 激酶;丝苏氨酸蛋白激酶;哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;相关性

【中图分类号】 R735.2

【文献标识码】 A

**The relationship between serum miR-124-3p, miR-361-5p and clinicopathological characteristics, chemosensitivity and PI3K/AKT/mTOR signal pathway in patients with advanced gastric cancer** Liu Hanqu, Zhang Yanfang, Zhang Fan, Kong Na, Wang Jiangang. Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Yunnan Province, Yunnan Province, Kunming 650000, China

Corresponding author: Zhang Yanfang, E-mail: Yvonne1118@126.com

Funding program: Yunnan Health Science and Technology Plan Project (2018NS0264); Development Plan of Science and Technology Guarantee for People's Livelihood of Kunming Science and Technology Bureau (2017-1-S-16759)

**【Abstract】 Objective** To analyze the relationship between serum miR-124-3p, miR-361-5p and clinicopathological characteristics, chemosensitivity, and phosphatidylinositol 3 kinase/threonine protein kinase/mammalian rapamycin target protein (PI3K/AKT/mTOR) signaling pathway in patients with advanced gastric cancer.**Methods** Ninety patients with advanced gastric cancer admitted to the Department of Gastroenterology of the Third People's Hospital of Yunnan Province from March 2020 to February 2022 were selected as the study group, and 45 health examinees from hospitals in the same period were selected as the healthy control group. The expression levels of serum miR-124-3p and miR-361-5p were compared between the two groups, and the correlation between serum miR-124-3p and miR-361-5p and the clinicopathological charac-



teristics of patients with advanced gastric cancer and the levels of PI3K, AKT, mTOR mRNA was analyzed. **Results** The relative expression levels of serum miR-124-3p and miR-361-5p in the study group were lower than those in the healthy control group ( $t/P=34.613/ <0.001$ ,  $31.233/ <0.001$ ). The serum miR-124-3p and miR-361-5p levels in patients with poorly differentiated advanced gastric cancer were lower than those in patients with moderately and highly differentiated gastric cancer ( $P<0.05$ ), and the serum miR-124-3p levels in patients with moderately differentiated gastric cancer were lower than those in patients with highly differentiated gastric cancer ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference between the serum miR-361-5p levels in patients with moderately and highly differentiated gastric cancer ( $P>0.05$ ). The serum miR-124-3p and miR-361-5p levels in TNM stage IV patients were lower than those in stage III B patients ( $t/P=17.314/ <0.001$ ,  $20.734/ <0.001$ ). 90 patients completed more than 2 cycles of chemotherapy, chemotherapy sensitivity accounted for 37.78% (34/90), chemotherapy resistance accounted for 62.22% (56/90). The relative expression of serum miR-124-3p and miR-361-5p in chemotherapy sensitive subgroup was higher than that in chemotherapy resistant subgroup ( $t/P=33.766/ <0.001$ ,  $32.659/ <0.001$ ), and the relative expression of PI3K, AKT, mTOR mRNA in chemotherapy sensitive subgroup was lower than that in chemotherapy resistant subgroup ( $t/P=14.134/ <0.001$ ,  $15.936/ <0.001$ ,  $7.104/ <0.001$ ). Pearson correlation analysis showed that serum miR-124-3p, miR-361-5p were negatively correlated with the relative expression of PI3K, AKT and mTOR in patients with advanced gastric cancer (miR-124-3p:  $r/P= -0.315/0.011$ ,  $-0.402/0.002$ ,  $-0.554/ <0.001$ ; miR-361-5p:  $r/P= -0.356/0.006$ ,  $-0.427/ <0.001$ ,  $-0.510/ <0.001$ ). **Conclusion** Serum miR-124-3p and miR-361-5p are related to the differentiation degree, TNM stage and chemotherapy sensitivity of advanced gastric cancer, and may be related to chemotherapy resistance through negative regulation of PI3K/AKT/mTOR signal pathway.

**【Key words】** Gastric cancer, advanced; Chemotherapy sensitivity; MicroRNA-124-3p; MicroRNA-361-5p; Phosphatidylinositol 3-kinase; Serine-threonine protein kinase; Mammalian target of rapamycin; Correlation

胃癌是临床常见消化道恶性肿瘤,至 2019 年我国胃癌发病率已达 43.1/10 万左右<sup>[1]</sup>。化疗可有效延长晚期胃癌患者生存期,但整体预后依然不理想,化疗耐药是化疗失败的主要原因<sup>[2]</sup>。微小 RNA (miRNA, miR) 在肿瘤增殖、侵袭、耐药等多种生物学过程起着重要调控作用<sup>[3]</sup>。miR-124-3p、miR-361-5p 在肺腺癌、胃癌病情进展中的作用已有报道,但研究多集中于体外研究或动物学研究<sup>[4-5]</sup>,而在临床中的研究较少,且关于二者在胃癌患者外周血循环中的表达与临床病理参数的关系尚不清楚。磷脂酰肌醇 3 激酶/丝苏氨酸蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/AKT/mTOR) 是细胞自噬及耐药的关键通路<sup>[6-7]</sup>。本研究旨在探讨血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与晚期胃癌患者临床病理特征、化疗敏感性及 PI3K/AKT/mTOR 通路的关系,为晚期胃癌的治疗提供参考,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 3 月—2022 年 2 月云南省第三人民医院消化内科收治的晚期胃癌患者 90 例为研究组,男 48 例,女 42 例,年龄 48 ~ 73 (61.30 ± 7.61) 岁;合并症:高血压 13 例,高脂血症 7 例,糖尿病 10 例;不良习惯:吸烟史 18 例,饮酒史 13 例,喜腌制食品 67 例,喜辛辣食品 47 例,不进早餐 40 例;家族史:胃癌家族史 14 例,慢性萎缩性胃炎家族史 15 例;体力状况 ECOG 评分 0 ~ 1 分 58 例,2 分 32 例;TNM 分期:ⅢB 期 28 例,Ⅳ期 62 例。另选取同期医院健康

体检者 45 例为健康对照组,男 24 例,女 21 例,年龄 50 ~ 72 (60.71 ± 6.85) 岁;不良习惯:吸烟史 8 例,饮酒史 6 例,喜腌制食品 20 例,喜辛辣食品 15 例,不进早餐 13 例;家族史:胃癌家族史 1 例,慢性萎缩性胃炎家族史 2 例。2 组患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、不进早餐习惯占比比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ );研究组患者喜腌制食品、喜辛辣食品、胃癌家族史、慢性萎缩性胃炎家族史占比高于健康对照组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。本研究通过医院医学伦理委员会批准[(2019)医伦审第 12 号],受试者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①年龄 18 ~ 85 岁;②符合晚期胃癌诊断标准<sup>[8]</sup>,且经病理学或细胞学明确诊断, TNM 分期 ⅢB ~ Ⅳ期;③不符合手术切除指征者,或既往手术治疗术后化疗结束 1 年以上复发或单一远处转移者;④既往未接受含紫杉醇方案化疗者;⑤卡氏评分 > 60 分, ECOG 评分 ≤ 2 分;⑥有影像学测量病灶。(2) 排除标准:①合并其他部位原发性恶性肿瘤者;②已出现腹膜、皮肤等广泛性转移者;③预计生存期不足 3 个月;④合并机体重要器官功能障碍者;⑤完全性肠梗阻者;⑥精神病史或交流障碍无法配合资料收集者。

1.3 治疗方法 研究组患者入组完善各项检查和采血后,接受紫杉醇 + 铂类/5-氟尿嘧啶方案化疗,具体方案:多西紫杉醇(哈尔滨三联药业股份有限公司)第

1 天给予 75 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,或紫杉醇(江苏恒瑞医药股份有限公司)第 1 天给予 135 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注;联合注射用顺铂(齐鲁制药有限公司)20~25 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,第 1~3 天,或氟尿嘧啶注射液(广东岭南制药有限公司)600 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,第 1~5 天。21 d 为 1 个化疗周期。所有患者化疗至不能耐受药物不良反应或疾病进展。

#### 1.4 观测指标与方法

1.4.1 血清 miR-124-3p、miR-361-5p 及外周血 PI3K/AKT/mTOR 信号通路 mRNA 表达检测:治疗前用含 EDTA 真空抗凝管和不含 EDTA 的真空管采集研究组和健康对照组受试者的空腹肘静脉血 4 ml 2 份,不含抗凝剂的血样离心后获得血清样本,-80℃ 保存待测,用于检测 miR-124-3p、miR-361-5p mRNA 表达水平;含抗凝剂的血样混匀后 -80℃ 保存全血,用于检测 PI3K、AKT、mTOR mRNA 表达水平。采用 DNA 抽提试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司)获得血清及全血中的基因组 DNA,Trizol 法提取总 RNA,离心取上清液进行纯度测定,采用逆转录试剂盒[宝生物工程(大连)有限公司]将 mRNA 逆转录合成互补链 cDNA,并以其为模板链进行实时荧光定量 PCR(RT-qPCR),按照试剂盒设定反应体系,反应条件为:95℃ 预变性 45 s、95℃ 10 s、60℃ 20 s、72℃ 60 s,共进行 40 个循环,72℃ 延伸 8 min。以 U6 为内参基因,2<sup>-ΔΔCT</sup> 计算 miR-124-3p、miR-361-5p 的相对表达量,以 β-actin 为内参基因,2<sup>-ΔΔCT</sup> 计算 PI3K、AKT、mTOR 的相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 血清 miR-124-3p、miR-361-5p 及外周血 PI3K/AKT/mTOR 信号通路 mRNA 引物序列

Tab. 1 mRNA primer sequence of serum miR-124-3p, miR-361-5p and peripheral blood PI3K/AKT/mTOR signal pathway

| 基因         | 引物序列                                                                 |
|------------|----------------------------------------------------------------------|
| miR-124-3p | F:5'-ACCTGCTGATGCAATCCA-3'<br>R:5'-GCAGCTGTAATCTTGCTG-3'             |
| miR-361-5p | F:5'-TGCTAGTCGATGTGCTAGTGC-3'<br>R:5'-CGTAGTGCGGCTAGCTGATG-3'        |
| U6         | F:5'-CGTAGCCTGATGCTGAGCT-3'<br>R:5'-GCCGTAGCCTATGCTAGTGCA-3'         |
| PI3K       | F:5'-CGTAGTCGTGATCGCGCATGCA-3';<br>R:5'-CGTAGCTGGATGCTGATGCGAC-3'    |
| AKT        | F:5'-ACCTGATGCTAGTGCCTGATC-3'<br>R:5'-CTAGGGCGTGATGCTGATGCA-3'       |
| mTOR       | F:5'-TAGTCGTGATGCTGATGCTAGCTG-3'<br>R:5'-ACTBACGTGATCGTGATGCATGCC-3' |
| β-actin    | F:5'-CCCATTAGATCGTGCCGATGCC-3'<br>R:5'-CAGCTAGCTAGCTGACCTGATC-3'     |

1.4.2 化疗敏感性评价:化疗 2 个周期后采用《实体瘤的疗效评价标准 1.1(RECIST 1.1)》评估近期疗效。所有目标病灶完全消失为完全缓解(CR),所有可测量目标病灶长径总和缩小≥30% 为部分缓解(PR),所有可测量目标病灶长径总和增加≥20% 为疾病进展(PD),所有可测量目标病灶长径总和变化在 PR 和 PD 之间为疾病稳定(SD);CR 与 PR 患者记为化疗敏感亚组,SD 与 PD 患者记为化疗抵抗亚组。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件分析处理数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组比较采用 *t* 检验,多组比较采用单因素方差分析,差异有统计学意义进行两两比较,采用 LSD-*t* 检验;计数资料以频数或率(%) 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Pearson 相关性分析法分析血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与 PI3K、AKT、mTOR mRNA 相对表达量间的相关性。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 miR-124-3p、miR-361-5p 表达水平比较 研究组血清 miR-124-3p、miR-361-5p 相对表达量低于健康对照组,差异均有统计学意义(*P* < 0.01),见表 2。

表 2 健康对照组与研究组血清 miR-124-3p、miR-361-5p 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of serum miR-124-3p and miR-361-5p expression levels between healthy control group and study group

| 组别         | 例数 | miR-124-3p  | miR-361-5p  |
|------------|----|-------------|-------------|
| 健康对照组      | 45 | 2.84 ± 0.51 | 2.26 ± 0.42 |
| 研究组        | 90 | 0.85 ± 0.14 | 0.79 ± 0.11 |
| <i>t</i> 值 |    | 34.613      | 31.233      |
| <i>P</i> 值 |    | <0.001      | <0.001      |

2.2 不同化疗敏感程度亚组患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 表达水平比较 90 例晚期胃癌患者均完成 2 个周期以上化疗,其中 CR 2 例,PR 32 例,SD 38 例,PD 18 例,化疗敏感 34 例(37.78%),化疗抵抗 56 例(62.22%)。化疗敏感亚组血清 miR-124-3p、miR-361-5p 相对表达量高于化疗抵抗亚组,差异均有统计学意义(*P* < 0.01),见表 3。

2.3 不同化疗敏感程度亚组患者外周血 PI3K/AKT/mTOR 信号通路 mRNA 表达比较 化疗敏感亚组 PI3K、AKT、mTOR mRNA 相对表达量低于化疗抵抗亚组,差异有统计学意义(*P* < 0.01),见表 4。

表 3 化疗敏感亚组和化疗抵抗亚组血清 miR-124-3p、miR-361-5p 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of serum miR-124-3p, miR-361-5p expression levels between chemotherapy sensitive subgroups and chemotherapy resistant subgroups

| 组 别        | 例数 | miR-124-3p  | miR-361-5p  |
|------------|----|-------------|-------------|
| 化疗敏感亚组     | 34 | 1.25 ± 0.11 | 1.13 ± 0.10 |
| 化疗抵抗亚组     | 56 | 0.61 ± 0.07 | 0.58 ± 0.06 |
| <i>t</i> 值 |    | 33.766      | 32.659      |
| <i>P</i> 值 |    | <0.001      | <0.001      |

表 4 化疗敏感亚组和化疗抵抗亚组外周血 PI3K、AKT、mTOR mRNA 相对表达量水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of relative expression levels of PI3K, AKT, mTOR mRNA in peripheral blood between chemotherapy sensitive subgroup and chemotherapy resistant subgroup

| 组 别        | 例数 | PI3K        | AKT         | mTOR        |
|------------|----|-------------|-------------|-------------|
| 化疗敏感亚组     | 34 | 3.02 ± 0.85 | 2.97 ± 0.70 | 3.15 ± 0.85 |
| 化疗抵抗亚组     | 56 | 6.15 ± 1.25 | 6.04 ± 1.13 | 4.58 ± 1.04 |
| <i>t</i> 值 |    | 14.134      | 15.936      | 7.104       |
| <i>P</i> 值 |    | <0.001      | <0.001      | <0.001      |

2.4 血清 miR-124-3p、miR-361-5p 在晚期胃癌患者不同临床/病理特征中比较 不同性别、年龄、ECOG 评分、病理类型、肿瘤位置的患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );低分化患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 水平低于中

分化和高分化患者,且中分化患者血清 miR-124-3p 水平低于高分化患者( $P < 0.05$ ),而中分化与高分化患者血清 miR-361-5p 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );TNM 分期Ⅳ期患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 水平低于ⅢB 期患者( $P < 0.01$ ),见表 5。

2.5 血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路相关性分析 研究组化疗前血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与 PI3K、AKT、mTOR mRNA 相对表达量均呈负相关( $P < 0.05$ ),见表 6。

表 6 晚期胃癌患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路相关性分析

Tab. 6 Correlation analysis of serum miR-124-3p, miR-361-5p and PI3K/AKT/mTOR signal pathways in patients with advanced gastric cancer

| 指 标  | miR-124-3p |            | miR-361-5p |            |
|------|------------|------------|------------|------------|
|      | <i>r</i> 值 | <i>P</i> 值 | <i>r</i> 值 | <i>P</i> 值 |
| PI3K | -0.315     | 0.011      | -0.356     | 0.006      |
| AKT  | -0.402     | 0.002      | -0.427     | <0.001     |
| mTOR | -0.554     | <0.001     | -0.510     | <0.001     |

3 讨 论

多数胃癌患者在确诊时已是中晚期,失去最佳手术时机<sup>[9-10]</sup>。含紫杉醇化疗方案是晚期胃癌或胃癌术后复发/转移患者的主要治疗手段,临床疗效显著,且不良反应相对较少<sup>[11-12]</sup>。紫杉醇属于天然抗癌药,其

表 5 血清 miR-124-3p、miR-361-5p 在晚期胃癌患者不同临床病理特征中比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 5 Comparison of serum miR-124-3p and miR-361-5p in different clinicopathological characteristics of patients with advanced gastric cancer

| 项 目     | 例数    | miR-124-3p | <i>t</i> / <i>F</i> 值     | <i>P</i> 值 | miR-361-5p | <i>t</i> / <i>F</i> 值    | <i>P</i> 值 |
|---------|-------|------------|---------------------------|------------|------------|--------------------------|------------|
| 性别      | 男     | 48         | 0.87 ± 0.11               | 1.795      | 0.076      | 0.80 ± 0.10              | 0.991      |
|         | 女     | 42         | 0.83 ± 0.10               |            |            | 0.78 ± 0.09              |            |
| 年龄      | <60 岁 | 31         | 0.87 ± 0.12               | 1.127      | 0.263      | 0.81 ± 0.11              | 1.306      |
|         | ≥60 岁 | 59         | 0.84 ± 0.12               |            |            | 0.78 ± 0.10              |            |
| ECOG 评分 | 0~1 分 | 58         | 0.86 ± 0.13               | 1.154      | 0.252      | 0.80 ± 0.11              | 1.356      |
|         | 2 分   | 32         | 0.83 ± 0.11               |            |            | 0.77 ± 0.08              |            |
| 病理类型    | 管状腺癌  | 46         | 0.87 ± 0.13               | 0.797      | 0.499      | 0.80 ± 0.10              | 0.466      |
|         | 乳头状腺癌 | 20         | 0.84 ± 0.10               |            |            | 0.79 ± 0.11              |            |
|         | 印戒细胞癌 | 15         | 0.85 ± 0.11               |            |            | 0.78 ± 0.09              |            |
|         | 黏液腺癌  | 9          | 0.81 ± 0.10               |            |            | 0.76 ± 0.10              |            |
| 分化程度    | 低分化   | 53         | 0.76 ± 0.09               | 91.078     | <0.001     | 0.76 ± 0.09              | 6.597      |
|         | 中分化   | 20         | 0.85 ± 0.10 <sup>a</sup>  |            |            | 0.81 ± 0.09 <sup>a</sup> |            |
|         | 高分化   | 17         | 1.13 ± 0.12 <sup>ab</sup> |            |            | 0.85 ± 0.11 <sup>a</sup> |            |
| 肿瘤位置    | 贲门    | 33         | 0.87 ± 0.12               | 1.366      | 0.261      | 0.81 ± 0.11              | 1.305      |
|         | 胃体    | 30         | 0.85 ± 0.11               |            |            | 0.78 ± 0.10              |            |
|         | 幽门窦   | 27         | 0.82 ± 0.12               |            |            | 0.77 ± 0.09              |            |
| TNM 分期  | ⅢB 期  | 28         | 1.14 ± 0.12               | 17.314     | <0.001     | 1.17 ± 0.13              | 20.734     |
|         | Ⅳ期    | 62         | 0.72 ± 0.10               |            |            | 0.62 ± 0.11              |            |

注:与低分化比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与中分化比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

抗肿瘤机制通过与微管蛋白或微管蛋白二聚体作用,诱导癌细胞有丝分裂周期停滞,从而阻止癌细胞无限增殖过程,但胃癌对紫杉醇耐药频发是晚期胃癌治疗失败的重要因素,寻找胃癌细胞药物敏感的分子生物学靶标有重要临床意义<sup>[13-14]</sup>。微小 RNA 一直是恶性肿瘤发生机制研究的热点。越来越多研究显示<sup>[15-17]</sup>,非编码区单链小分子 RNA 通过与编码区靶基因的表达,从而参与有丝分裂、凋亡、耐药等过程。miRNA 的异常表达可导致靶基因功能异常,从而导致癌细胞对化疗药物的吸收、代谢等过程造成影响,进而影响化疗药物敏感性<sup>[18]</sup>。

miR-124-3p 定位于 5q31.1,在多种恶性肿瘤的发生和其他相关疾病中具有潜在作用<sup>[19-20]</sup>。刘利平等<sup>[21]</sup>研究显示,卵巢癌患者血清 miR-124-3p 异常低表达,且与肿瘤分级、分期及淋巴结转移有关,是卵巢癌预后预测的潜在指标。miR-361-5p 属于 miR-361 家族成员之一,定位于 X 染色体 q21.2 外显子,已有研究显示其在卵巢癌、乳腺癌组织中低表达<sup>[22-23]</sup>,参与多种恶性肿瘤的发生及发展。本研究结果也可以看出,晚期胃癌患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 表达可能参与胃癌恶性进展,其表达水平与分化程度、TNM 分期等病理特征有关。本研究中化疗敏感者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 表达水平更高,说明二者表达水平与晚期胃癌化疗敏感性有关。细胞学研究显示<sup>[24]</sup>,miR-124-3p 在胃癌细胞中表达上调后可通过调节 E-box 同源框 1 (ZEB1) 表达,促进癌细胞对紫杉醇的敏感性。Hu 等<sup>[25]</sup>研究发现,miR-124-3p 在乳腺癌组织及细胞系中表达显著降低,且其表达水平与肿瘤大小、淋巴结转移显著相关,细胞水平上过表达 miR-124-3p 后可显著增强乳腺癌细胞对阿霉素的敏感性。Cai 等<sup>[26]</sup>研究提示,miR-124-3p 在细胞水平可以克服肺腺癌细胞对培美曲塞的耐药性。上述研究提示,miR-124-3p 与恶性肿瘤对化疗药物的敏感性有关。Zheng 等<sup>[27]</sup>研究显示,miR-361-5p/Toll 样受体 4 信号通路可影响三阴乳腺癌细胞对紫杉醇的敏感性。临床研究显示<sup>[28]</sup>,雄激素可调控 miR-361-5p 表达参与去势抵抗性前列腺癌对雄激素靶向治疗的耐药过程。以上研究提示,miR-361-5p 表达可能是癌细胞化疗敏感性的重要调控基因。

自噬是真核细胞的一种自我保护机制,同时具有双重调控作用,PI3K/AKT/mTOR 通路是细胞内调控自噬水平的关键通路,已成为肿瘤化疗耐药机制研究的热点<sup>[29-30]</sup>。Gu 等<sup>[31]</sup>研究表明,PI3K/AKT/mTOR

通路可通过调控胃癌细胞自噬水平,提高胃癌细胞对顺铂化疗的敏感性。新近研究显示<sup>[32]</sup>,PI3K/AKT/mTOR 信号通路中较高水平的突变基因数量可作为胃腺癌免疫治疗效果的预测因子,提示使用该通路抑制剂有助于提高胃腺癌治疗效果。上述研究说明,PI3K/AKT/mTOR 参与调控自噬过程可能是影响胃癌细胞紫杉醇化疗敏感性降低的决定因素。本研究发现,胃癌患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与 PI3K、AKT、mTOR mRNA 相对表达量呈负相关,提示血清 miR-124-3p、miR-361-5p 可能通过负调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路而参与胃癌对含紫杉醇方案化疗敏感性的调控。研究证实,miR-124-3p 可通过与编码区基因相互作用抑制 PI3K/AKT/mTOR 的激活,从而发挥抗鼻咽癌作用<sup>[33]</sup>;Jin 等<sup>[34]</sup>发现 miR-361-5p 在有顺铂抗性的胃癌细胞系 MGC803/DDP 中的表达较 MGC803 细胞系显著下调,提示 miR-361-5p 可能参与胃癌细胞顺铂耐药的调控。由此可推测在胃癌中的调控机制可能为:miR-124-3p、miR-361-5p 通过与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的靶基因的 3'-UTR 片段特异性结合从而抑制该信号通路的激活,通过抑制自噬来抑制胃癌的化疗抗性,而发生化疗抵抗的患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 处于低表达状态,对自噬通路抑制效果不足从而导致化疗耐药发生<sup>[35]</sup>。

综上所述,血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与晚期胃癌分化程度、TNM 分期及化疗敏感性有关,而且二者的低表达水平可能通过负调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路而降低胃癌对紫杉醇化疗的敏感性,为临床晚期胃癌患者选择合理化疗方案提供参考依据。但 miR-124-3p、miR-361-5p 在胃癌中的分子生物学机制仍需要进行深入探讨,在进一步研究中会针对治疗前后血清 miR-124-3p、miR-361-5p 水平的变化与化疗敏感性及 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的相关性进行深入分析,为临床研究提供更多理论支持。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

刘汉屈:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,资料搜集整理,论文修改;张燕芳:提出研究思路,论文审核;张帆、孔娜、王建刚:分析试验数据,进行统计学分析

**参考文献**

- [1] 曹毛毛,李贺,孙殿钦,等. 2000—2019 年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(1): 102-109. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20201130-00746.
- Cao MM, Li H, Sun DQ, et al. Epidemiological trend analysis of gastric cancer in China from 2000 to 2019[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2021, 20(1): 102-109. DOI: 10.3760/cma.j.

- cn115610-20201130-00746.
- [2] 李鹏远,王晓芳,刘月,等. 康力欣胶囊联合 FOLFOX4 方案对晚期胃癌患者免疫功能、生活质量和血清肿瘤标志物的影响[J]. 现代生物医学进展,2022,22(1):73-77. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2022.01.012.  
Li PY,Wang XF,Liu Y,et al. Effect of Kanglixin capsule combined with FOLFOX4 regimen on immune function,quality of life and serum tumor markers in patients with advanced gastric cancer[J]. Progress in Modern Biomedicine,2022,22(1):73-77. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2022.01.012.
- [3] Pan G,Liu Y,Shang L,et al. EMT-associated microRNAs and their roles in cancer stemness and drug resistance[J]. Cancer Commun (Lond),2021,41(3):199-217. DOI:10.1002/cac2.12138.
- [4] Wu Q,Zhong H,Jiao L,et al. MiR-124-3p inhibits the migration and invasion of Gastric cancer by targeting ITGB3[J]. Pathol Res Pract,2020,216(1):152762. DOI:10.1016/j.prp.2019.152762.
- [5] Yang X,Song Y,Sun Y,et al. Down-regulation of miR-361-5p promotes the viability, migration and tube formation of endothelial progenitor cells via targeting FGF1[J]. Biosci Rep,2020,40(10):BSR20200557. DOI:10.1042/BSR20200557.
- [6] Popova NV,Jücker M. The role of mTOR signaling as a therapeutic target in cancer[J]. Int J Mol Sci,2021,22(4):1743. DOI:10.3390/ijms22041743.
- [7] Song J,Xu J,Guo J,et al. The enhancement of Tetradrine to gemcitabine-resistant PANC-1 cytochemical sensitivity involves the promotion of PI3K/Akt/mTOR-mediated apoptosis and AMPK-regulated autophagy[J]. Acta Histochem,2021,123(6):151769. DOI:10.1016/j.acthis.2021.151769.
- [8] 陕飞,李子禹,张连海,等. 国际抗癌联盟及美国肿瘤联合会胃癌 TNM 分期系统(第 8 版)简介及解读[J]. 中国实用外科杂志,2017,37(1):15-17. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.01.05.  
Shan F,Li ZY,Zhang LH,et al. The Union for International Cancer Control (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC) gastric cancer TNM staging system (8th edition) explanation and elaboration[J]. Chinese Journal of Practical Surgery,2017,37(1):15-17. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.01.05.
- [9] Jiang L,Gong X,Liao W,et al. Molecular targeted treatment and drug delivery system for gastric cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2021,147(4):973-986. DOI:10.1007/s00432-021-03520-x.
- [10] Kong F,Yao Y,Deng R,et al. Hopes and failures in front-line advanced HER2-positive gastric cancer therapy[J]. Anticancer Drugs,2021,32(7):675-680. DOI:10.1097/CAD.0000000000001081.
- [11] Xu RH,Zhang Y,Pan H,et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel with or without ramucirumab as second-line therapy for the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW-Asia): A randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,2021,6(12):1015-1024. DOI:10.1016/S2468-1253(21)00313-7.
- [12] Kakuta T,Yabusaki H,Bamba T,et al. Efficacy and safety of ramucirumab plus paclitaxel therapy for advanced gastric cancer patients treated previously with docetaxel-containing chemotherapy[J]. Int J Clin Oncol,2021,26(4):684-693. DOI:10.1007/s10147-020-01845-0.
- [13] Galletti G,Zhang C,Gjyzei A,et al. Microtubule engagement with taxane is altered in taxane-resistant gastric cancer[J]. Clin Cancer Res,2020,26(14):3771-3783. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-3018.
- [14] 赵妍,张明晖,孙雅丽,等. 紫杉醇联合阿帕替尼对比单药紫杉醇二线治疗胃癌的真实世界前瞻性研究[J]. 中国肿瘤临床,2020,47(15):784-787. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2020.15.343.  
Zhao Y,Zhang MH,Sun YL,et al. Prospective study on paclitaxel combined with apatinib mesylate in comparison with paclitaxel alone as the second-line treatment for gastric cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology,2020,47(15):784-787. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2020.15.343.
- [15] Correia de Sousa M,Gjorgjieva M,Dolicka D,et al. Deciphering miRNAs' action through miRNA editing[J]. Int J Mol Sci,2019,20(24):6249. DOI:10.3390/ijms20246249.
- [16] Guan B,Li G,Wan B,et al. RNA-binding protein RBM38 inhibits colorectal cancer progression by partly and competitively binding to PTEN 3'UTR with miR-92a-3p[J]. Environ Toxicol,2021,36(12):2436-2447. DOI:10.1002/tox.23356.
- [17] Inoue J,Inazawa J. Cancer-associated miRNAs and their therapeutic potential[J]. J Hum Genet,2021,66(9):937-945. DOI:10.1038/s10038-021-00938-6.
- [18] Lou G,Chen L,Xia C,et al. MiR-199a-modified exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve hepatocellular carcinoma chemosensitivity through mTOR pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res,2020,39(1):4. DOI:10.1186/s13046-019-1512-5.
- [19] Li Q,Liu S,Yan J,et al. The potential role of miR-124-3p in tumorigenesis and other related diseases[J]. Mol Biol Rep,2021,48(4):3579-3591. DOI:10.1007/s11033-021-06347-4.
- [20] Li Y,Dong W,Yang H,et al. Propofol suppresses proliferation and metastasis of colorectal cancer cells by regulating miR-124-3p. 1/AKT3[J]. Biotechnol Lett,2020,42(3):493-504. DOI:10.1007/s10529-019-02787-y.
- [21] 刘利平,钟三蛟. 卵巢癌患者血清 miR-124-3p 和 miR-150 检测的临床意义分析[J]. 中国妇幼保健,2019,34(14):3168-3171. DOI:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.14.07.  
Liu LP,Zhong SJ. Clinical significance of serum miR-124-3p and miR-150 detection in ovarian cancer patients[J]. Maternal & Child Health Care of China,2019,34(14):3168-3171. DOI:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.14.07.
- [22] Ling J,He P. miR-361-5p regulates ovarian cancer cell proliferation and apoptosis by targeting TRAF3[J]. Exp Ther Med,2021,21(3):199. DOI:10.3892/etm.2021.9632.
- [23] Ghanbari S,Salimi A,Rahmani S,et al. miR-361-5p as a promising qRT-PCR internal control for tumor and normal breast tissues[J]. PLoS One,2021,16(6):e0253009. DOI:10.1371/journal.pone.0253009.
- [24] Liu YY,Zhang LY,Du WZ. Circular RNA circ-PVT1 contributes to paclitaxel resistance of gastric cancer cells through the regulation of ZEB1 expression by sponging miR-124-3p[J]. Biosci Rep,2019,39

- (12); BSR20193045. DOI:10.1042/BSR20193045.
- [25] Hu D, Li M, Su J, et al. Dual-targeting of miR-124-3p and ABCC4 promotes sensitivity to adriamycin in breast cancer cells [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2019, 23 (3): 156-165. DOI: 10.1089/gtmb.2018.0259.
- [26] Cai J, Huang J, Wang W, et al. miR-124-3p Regulates FGF2-EGFR pathway to overcome pemetrexed resistance in lung adenocarcinoma cells by targeting MGAT5 [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12 (13): 11597-11609. DOI:10.2147/CMAR.S274192.
- [27] Zheng SR, Huang QD, Zheng ZH, et al. circGFRA1 affects the sensitivity of triple-negative breast cancer cells to paclitaxel via the miR-361-5p/TLR4 pathway [J]. *J Biochem*, 2021, 169 (5): 601-611. DOI:10.1093/jb/mvaa148.
- [28] Martens-Uzunova ES, Kusuma GD, Crucitta S, et al. Androgens alter the heterogeneity of small extracellular vesicles and the small RNA cargo in prostate cancer [J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10 (10): e12136. DOI:10.1002/jev2.12136.
- [29] Zhu Y, Wang H, Wang J, et al. Zearalenone induces apoptosis and cytoprotective autophagy in chicken granulosa cells by PI3K-AKT-mTOR and MAPK signaling pathways [J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13 (3): 199. DOI:10.3390/toxins13030199.
- [30] Li X, Li C, Guo C, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling orchestrates the phenotypic transition and chemo-resistance of small cell lung cancer [J]. *J Genet Genomics*, 2021, 48 (7): 640-651. DOI: 10.1016/j.jgg.2021.04.001.
- [31] Gu Y, Fei Z, Zhu R. miR-21 modulates cisplatin resistance of gastric cancer cells by inhibiting autophagy via the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Anticancer Drugs*, 2020, 31 (4): 385-393. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000886.
- [32] Wang Z, Wang X, Xu Y, et al. Mutations of PI3K-AKT-mTOR pathway as predictors for immune cell infiltration and immunotherapy efficacy in dMMR/MSI-H gastric adenocarcinoma [J]. *BMC Med*, 2022, 20 (1): 133. DOI:10.1186/s12916-022-02327-y.
- [33] Ye J, Liao Q, Zeng X, et al. MicroRNA-124-3p inhibited progression of nasopharyngeal carcinoma by interaction with PCDH8 and the inactivation of PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *J Cancer*, 2021, 12 (16): 4933-4944. DOI:10.7150/jca.57152.
- [34] Jin L, Zhang Z. Serum miR-3180-3p and miR-124-3p may function as noninvasive biomarkers of cisplatin resistance in gastric cancer [J]. *Clin Lab*, 2020, 66 (12): 1433-1439. DOI: 10.7754/Clin. Lab. 2020.200302.
- [35] 彭志霞, 贾佳, 于东坡, 等. miR-30a 对卵巢癌细胞 PTEN/PI3K/AKT/mTOR 自噬通路及顺铂耐药性的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29 (18): 3143-3148. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2021.18.003.
- Peng ZX, Jia J, Yu DP, et al. Effects of miR-30a on PTEN/PI3K/AKT/mTOR autophagy pathway and cisplatin resistance of ovarian cancer cells [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2021, 29 (18): 3143-3148. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2021.18.003.
- (收稿日期: 2021-06-28)
- 
- (上接 24 页)
- [8] Cohen katsenelson K, Stender JD, Kawashima AT, et al. PHLPP1 counter-regulates STAT1-mediated inflammatory signaling [J]. *Elife*, 2019, 8 (1): e48609. DOI: 10.7554/eLife.48609.
- [9] 余丽琼, 张爱东. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性主动脉夹层患者预后的预测价值 [J]. *暨南大学学报: 自然科学与医学版*, 2019, 40 (1): 57-63. DOI:10.11778/j.jdx.2019.01.008.
- Yu LQ, Zhang AD. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute aortic dissection [J]. *Journal of Jinan University: Natural Science & Medicine Edition*, 2019, 40 (1): 57-63. DOI:10.11778/j.jdx.2019.01.008.
- [10] Lin CY, Tung TH, Wu MY, et al. Surgical outcomes of DeBakey type I and type II acute aortic dissection: a propensity score-matched analysis in 599 patients [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2021, 16 (1): 208-217. DOI:10.1186/s13019-021-01594-9.
- [11] Wu Q, Xiao J, Qiu Z, et al. Long-term outcomes of treatment with different stent grafts in acute DeBakey type I aortic dissection [J]. *J Card Surg*, 2020, 35 (11): 3078-3087. DOI:10.1111/jocs.14996.
- [12] Liu H, Li D, Jia Y, et al. Predictive value of white blood cells, neutrophils, platelets, platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios in patients with acute aortic dissection [J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2020, 35 (6): 1031-1033. DOI: 10.21470/1678-9741-2020-0144.
- [13] Li X, Liu D, Zhao L, et al. Targeted depletion of monocyte/macrophage suppresses aortic dissection with the spatial regulation of MMP-9 in the aorta [J]. *Life Sci*, 2020, 254 (1): 116927. DOI:10.1016/j.lfs.2019.116927.
- [14] 陈刚, 陈红卫, 潘颀鹏, 等. 急性 A 型主动脉夹层并发肺损伤患者血清 CRP、IL-6 水平分析 [J]. *中国现代医药杂志*, 2020, 22 (7): 54-56. DOI:10.3969/j.issn.1672-9463.2020.07.014.
- Chen G, Chen HW, Pan YP, et al. Analysis of serum CRP and IL-6 levels in patients with acute type A aortic dissection complicated with lung injury [J]. *Modern Medicine Journal of China*, 2020, 22 (7): 54-56. DOI:10.3969/j.issn.1672-9463.2020.07.014.
- [15] Du Z, Wu T, Liu L, et al. Extracellular vesicles-derived miR-150-5p secreted by adipose-derived mesenchymal stem cells inhibits CXCL1 expression to attenuate hepatic fibrosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25 (2): 701-715. DOI:10.1111/jcmm.16119.
- [16] Luo N, Yang C, Zhu Y, et al. Diosmetin ameliorates nonalcoholic steatohepatitis through modulating lipogenesis and inflammatory response in a STAT1/CXCL10-dependent manner [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69 (2): 655-667. DOI:10.1021/acs.jafc.0c06652.
- [17] 田大伟, 吴春青, 高凤, 等. 舒利迭联合白三烯抑制剂口服治疗对支气管哮喘患儿外周血 TLR4、STAT1 的影响 [J]. *华南国防医学杂志*, 2019, 33 (5): 329-345. DOI: 10.13730/j.issn.1009-2595.2019.05.009.
- Tian DW, Wu CQ, Gao F, et al. Effect of seretide combined with leukotriene inhibitors in the treatment of asthma child patients and influence on TLR 4, STAT 1 expression [J]. *Military Medical Journal of South China*, 2019, 33 (5): 329-345. DOI: 10.13730/j.issn.1009-2595.2019.05.009.
- (收稿日期: 2022-04-29)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 009

肿瘤防治专题

# 基于 TCGA 数据库和 GEO 数据库分析 SERPINE1 在胃癌中的表达和预后影响

周涛,王笑天,刘东,孔斌,赵士彭

基金项目: 2019 年政府资助临床医学优秀人才培养项目(冀财社[2019]46 号)

作者单位: 050091 石家庄,河北医科大学第三医院胃肠外科

通信作者: 赵士彭, E-mail: shipengzdoctor@163. com

**【摘要】目的** 分析 SERPINE1 在胃癌组织中的表达及其临床意义。**方法** 通过检索肿瘤免疫评估资源(TIMER)数据库,了解 SERPINE1 在 33 种癌症组织中的表达情况。通过检索癌症基因组图谱(TCGA)数据库,下载 375 例胃癌组织和 32 例癌旁组织的 RNA-Seq 数据和临床信息,通过检索基因综合表达(GEO)数据库 GSE54129 数据集下载了 111 例胃癌组织和 21 例癌旁组织的基因表达谱芯片,分别将 TCGA 和 GSE54129 数据集中的 SERPINE1 进行癌组织和癌旁组织的表达差异分析,COX 分析 TCGA 数据集中临床基线资料和 SERPINE1 mRNA 表达水平对胃癌患者预后的影响。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线和受试者工作特征曲线(ROC)分析 SERPINE1 mRNA 表达与预后的关系。通过基因富集分析(GSEA)挖掘并预测 SERPINE1 参与的通路。**结果** TIMER 数据库分析表明,SERPINE1 在 8 种癌组织中明显高表达( $P < 0.05$ )。TCGA 数据集、GSE54129 数据集分析表明,在胃癌组织中 SERPINE1 表达高于癌旁组织( $P < 0.001$ )。多因素 COX 分析表明,病理 Stage4、SERPINE1 mRNA 表达水平高是影响胃癌患者预后生存时间的独立危险因素[ $HR(95\% CI) = 3.061(1.107 \sim 8.464)$ 、 $1.778(1.224 \sim 2.582)$ ,  $P < 0.05$ ]。Kaplan-Meier 生存曲线分析发现,SERPINE1 高表达组总生存期明显低于低表达组( $P < 0.001$ )。ROC 曲线分析发现,SERPINE1 表达预测 1、3、5 年生存几率的曲线下面积分别为 0.598、0.649、0.731。GSEA 分析说明 SERPINE1 与上皮间质转化、炎症反应、细胞顶端连接复合物、KRAS 通路、血管生成等通路存在相关性。**结论** SERPINE1 在胃癌组织中表达明显上调,其高表达预示胃癌患者预后不佳,SERPINE1 可作为影响胃癌患者预后的一种生物学标志物,并作为潜在的治疗靶点。

**【关键词】** 胃癌;SERPINE1;癌症基因组图谱数据库;基因表达数据库;预后

**【中图分类号】** R735.2 **【文献标识码】** A

## Analysis of SERPINE1 expression and prognosis in gastric cancer based on TCGA database and GEO database

Zhou Tao, Wang Xiaotian, Liu Dong, Kong Bin, Zhao Shipeng. Department of Gastrointestinal Surgery, the Third Hospital of Hebei Medical University, Hebei Province, Shijiazhuang 050091, China

Corresponding author: Zhao Shipeng, E-mail: shipengzdoctor@163. com

Funding program: 2019 Government-funded Clinical Medical Talent Training Project ([2019]46)

**【Abstract】 Objective** To analyze the expression of SERPINE1 in gastric cancer and its clinical significance. **Methods** The expression of SERPINE1 in 33 kinds of cancer tissues was investigated by searching the TIMER database. By retrieving the TCGA database, the RNA-Seq data and clinical information of 375 gastric cancer tissues and 32 paracancerous tissues were downloaded, and the gene expression profile chips of 111 gastric cancer tissues and 21 paracancerous tissues were downloaded by retrieving the GSE54129 data set of the GEO database. The TCGA data set and SERPINE1 in the GSE54129 data set were respectively used to analyze the expression differences between cancerous tissues and paracancerous tissues, COX analyzed the impact of clinical baseline data and SERPINE1 mRNA expression level on the prognosis of gastric cancer patients in TCGA data set. Kaplan Meier survival curve and ROC were drawn to analyze the relationship between SERPINE1 mRNA expression and prognosis. Gene enrichment analysis (GSEA) was used to explore and predict SERPINE1 involved pathways. **Results** TIMER database analysis showed that SERPINE1 was significantly highly expressed in 8 kinds of cancer tissues ( $P < 0.05$ ). The analysis of TCGA data set and GSE54129 data set showed that the expression of SERPINE1 in gastric cancer tissues was higher than that in adjacent tissues ( $P < 0.001$ ). Multivariate COX analysis showed that high levels of pathological Stage4 and SERPINE1 mRNA expression were independent risk factors affecting the prognosis.



sis and survival time of gastric cancer patients [ $HR$  (95%  $CI$ ) = 3.061(1.107 – 8.464), 1.778(1.224 – 2.582),  $P < 0.05$ ]. Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the total survival time of the high expression group of SERPINE1 was significantly lower than that of the low expression group ( $P < 0.001$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve of SERPINE1 expression predicting 1-, 3-, and 5-year survival probability was 0.598, 0.649, and 0.731, respectively. GESA analysis showed that SERPINE1 was correlated with epithelial mesenchymal transformation, inflammatory reaction, cell apical junction complex, KRAS pathway, angiogenesis and other pathways. **Conclusion** The expression of SERPINE1 in gastric cancer is obviously up-regulated, and its high expression indicates poor prognosis of gastric cancer patients. SERPINE1 can be used as a biological marker affecting the prognosis of gastric cancer patients, and as a potential therapeutic target.

**【Key words】** Gastric cancer; SERPINE1; The cancer genome atlas database; The gene expression omnibus database; Prognosis

2020 年全球癌症统计数据指出,胃癌发生率位于所有癌症中第五位,病死率排在第四位<sup>[1]</sup>,对人类健康影响巨大,严重威胁患者生命健康。虽然目前胃癌的治疗方法较多,但是总体生存率仍较低,有必要探索发现新的预后标志物和治疗靶点,不仅有助于对患者预后进行评估,而且可能提供更多的分子治疗靶点。SERPINE1 是 SERPIN 家族 E 成员 1, 又称 PAI、PLANH1、PAI1, 其位置在 7 号染色体(7q22.1), 被认为在头颈部肿瘤、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、结直肠癌等癌症中对肿瘤转移及预后有影响<sup>[2-6]</sup>。本研究通过癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)及基因综合表达(the gene expression omnibus, GEO)公共数据库,挖掘并分析 SERPINE1 对胃癌预后的影响,探讨其作为预测胃癌预后的一种生物学标志物及分子治疗靶点的可能,为以后研究胃癌的发生发展机制提供一定的研究基础,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 数据检索及下载 检索 TIMER 数据库(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>), 了解 SERPINE1 在 33 种癌症中的差异表达情况。检索 TCGA 数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)并下载胃癌患者的 STAR-Counts 数据、临床资料, 获得 375 例胃癌组织和 32 例癌旁组织的 STAR-Counts 数据。通过 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)检索 GSE54129 数据集, 下载 111 例胃癌组织和 21 例癌旁组织基因表达芯片和临床资料, 调取以上 111 例胃癌组织 SERPINE1 mRNA 的表达数据, 以中位数为截断值将其分为高表达组和低表达组。

1.2 表达差异分析 将 TCGA 下载的 375 例胃癌组织和 32 例癌旁组织的 SERPINE1 mRNA 表达进行差异分析, 将 GSE54129 数据集中 21 例癌旁正常组织和 111 例胃癌组织的 SERPINE1 mRNA 表达进行差异分析。

1.3 单/多因素 COX 分析及预后分析 收集 TCGA

数据集中 375 例胃癌患者临床资料和 SERPINE1 mRNA 表达水平, 删去缺失预后资料样本后剩余 333 例, 然后删去缺失性别、年龄、T 分期、N 分期、M 分期、病理分期等资料的样本, 剩余 300 例患者资料, 然后进行单因素分析, 单因素分析后  $P < 0.05$  的因素可进入多因素 COX 回归分析。

1.4 Kaplan-Meier 生存曲线、ROC 曲线和生存列线图绘制 收集 TCGA 数据集中具有完整预后资料患者共 333 例, 并收集 SERPINE1 mRNA 表达数据, 以其中位数为截断值, 分成高表达组和低表达组, 进行 Kaplan-Meier 生存曲线、受试者工作特征曲线(ROC)、生存列线图的绘制。

1.5 基因富集分析(GSEA 富集) 采用软件 GSEA\_4.2.3 进行分析, TCGA 数据集以 SERPINE1 mRNA 的表达量中位数为截断值将其分为高、低表达组, 以 Hall-mark 基因集作为参考基因集, 分析 SERPINE1 在胃癌中的作用机制。

1.6 统计学方法 R 3.6.3 版本对数据进行统计分析及作图, 涉及的 R 包包括 ggplot2 包、survival 包、survminer 包、timeROC 包、rms 包。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 泛癌分析 通过 TIMER 数据库检测 SERPINE1 在 33 种癌组织中的表达差异情况, 发现 SERPINE1 在乳腺浸润癌(BRCA)、结肠癌(COAD)、食管癌(ESCA)、头颈部鳞状细胞癌(HNSC)、肾透明细胞癌(KIRC)、直肠腺癌(READ)、胃癌(STAD)、甲状腺癌(THCA)等 8 种癌组织中高表达, 在胆管癌(CHOL)、肾嫌色细胞癌(KICH)、肾乳头状细胞癌(KIRP)、肝细胞肝癌(LIHC)、皮肤黑色素瘤(SKCM)、子宫内膜癌(UCEC)等 6 种癌组织中低表达, 其差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.2 胃癌组织和癌旁组织中 SERPINE1 mRNA 的表达差异 TCGA 数据集、GSE54129 数据集中胃癌组织

中 SERPINE1 mRNA 表达高于癌旁组织 ( $P < 0.001$ ), 见图 1。

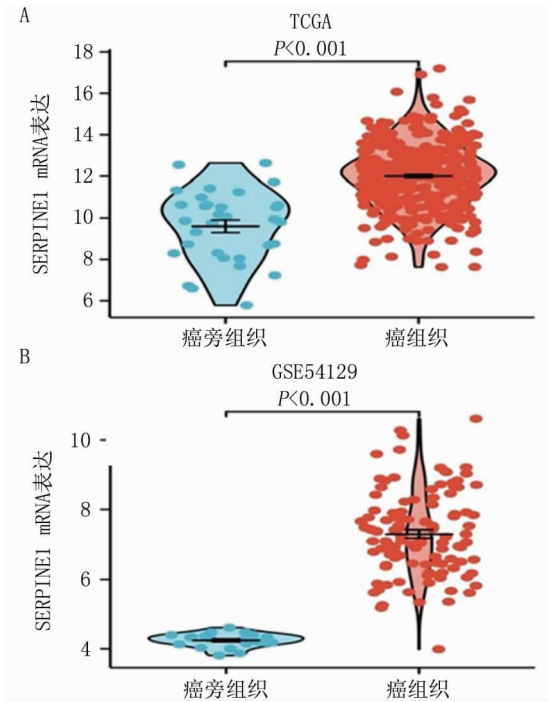


图 1 SERPINE1 mRNA 在胃癌组织和癌旁组织中的表达比较  
Fig. 1 SERPINE1 mRNA expression in gastric cancer tissues and adjacent tissues

2.3 影响胃癌患者预后的单/多因素 COX 回归分析

将 TCGA 数据集中胃癌患者临床资料进行单因素 COX 分析表明, N 分期、病理分期、SERPINE1 表达水平与预后生存时间有关 ( $P < 0.05$ ); 多因素 COX 回归分析表明, 病理分期 4 期、SERPINE1 表达水平高是影响胃癌患者预后生存时间的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

2.4 Kaplan-Meier 生存曲线和 ROC 曲线分析 收集 TCGA 胃癌患者生存信息和 SERPINE1 mRNA 表达水平, Kaplan-Meier 生存曲线分析发现, 高表达组总生存期 (OS) 明显低于低表达组 ( $HR = 1.86, 95\% CI 1.32 \sim 2.62, P < 0.001$ ), 见图 2。ROC 曲线分析发现, SERPINE1 表达预测 1、3、5 年生存几率的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.598、0.649、0.731, 预测 5 年生存几率效能最好, 见图 3。

2.5 生存预测列线图构建 通过各临床指标 (性别、年龄、T 分期、N 分期、M 分期, 病理分期, SERPINE1 mRNA) 构建列线图, 其得分可直观地预测 1 年、2 年、3 年生存几率, 见图 4。

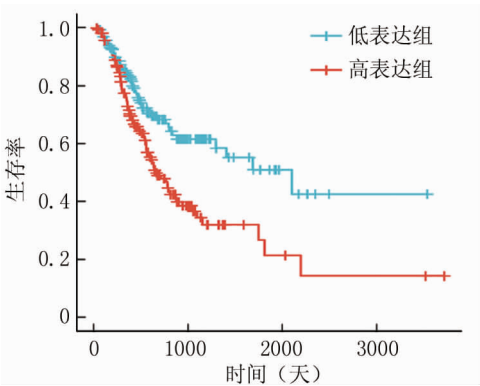


图 2 Kaplan-Meier 生存曲线  
Fig. 2 Kaplan Meier Survival Curve

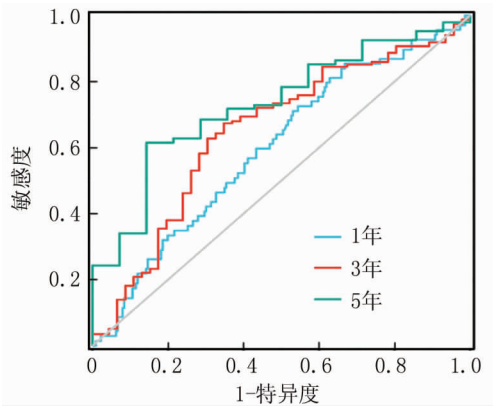


图 3 SERPINE1 表达预测 1、3、5 年生存几率的 ROC 曲线  
Fig. 3 SERPINE1 represents the ROC curve for predicting survival probability in 1, 3 and 5 years

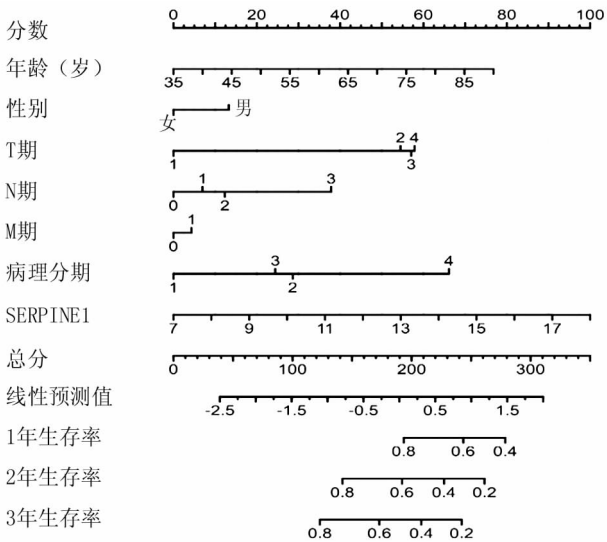


图 4 生存预测列线图  
Fig. 4 Survival Forecast Column Chart

表 1 TCGA 数据库影响胃癌患者预后生存的单/多因素 COX 分析

Tab. 1 COX analysis of single/multiple factors influencing prognosis and survival of gastric cancer patients in TCGA database

| 因素       | 例数  | 单因素分析                 |        | 多因素分析                |       |
|----------|-----|-----------------------|--------|----------------------|-------|
|          |     | HR(95% CI)            | P 值    | HR(95% CI)           | P 值   |
| 性别       | 300 |                       | 0.117  |                      |       |
| 男        | 190 | Reference             |        |                      |       |
| 女        | 110 | 0.737(0.503 ~ 1.080)  | 0.117  |                      |       |
| 年龄(岁)    | 300 | 1.017(0.999 ~ 1.035)  | 0.062  |                      |       |
| T 分期     | 300 |                       | 0.155  |                      |       |
| 1 期      | 12  | Reference             |        |                      |       |
| 2 期      | 62  | 5.431(0.731 ~ 40.337) | 0.098  |                      |       |
| 3 期      | 146 | 7.199(0.998 ~ 51.929) | 0.050  |                      |       |
| 4 期      | 80  | 7.440(1.018 ~ 54.364) | 0.048  |                      |       |
| N 分期     | 300 |                       | 0.002  |                      |       |
| 0 期      | 92  | Reference             |        |                      |       |
| 1 期      | 81  | 1.482(0.892 ~ 2.465)  | 0.129  | 1.144(0.613 ~ 2.135) | 0.673 |
| 2 期      | 63  | 1.533(0.890 ~ 2.642)  | 0.124  | 1.190(0.560 ~ 2.529) | 0.650 |
| 3 期      | 64  | 2.594(1.573 ~ 4.278)  | <0.001 | 1.905(0.896 ~ 4.048) | 0.094 |
| M 分期     | 300 |                       | 0.057  |                      |       |
| 0 期      | 280 | Reference             |        |                      |       |
| 1 期      | 20  | 1.826(0.981 ~ 3.397)  | 0.057  |                      |       |
| 病理分期     | 300 |                       | <0.001 |                      |       |
| 1 期      | 38  | Reference             |        |                      |       |
| 2 期      | 99  | 2.020(0.931 ~ 4.386)  | 0.075  | 1.748(0.761 ~ 4.015) | 0.188 |
| 3 期      | 131 | 2.661(1.270 ~ 5.575)  | 0.010  | 1.634(0.610 ~ 4.374) | 0.328 |
| 4 期      | 32  | 4.691(2.075 ~ 10.605) | <0.001 | 3.061(1.107 ~ 8.464) | 0.031 |
| SERPINE1 | 300 |                       | <0.001 |                      | 0.037 |
| 低表达组     | 150 | Reference             |        |                      |       |
| 高表达组     | 150 | 1.866(1.295 ~ 2.688)  | <0.001 | 1.778(1.224 ~ 2.582) | 0.003 |

注:HR. 风险比;Reference. 参考

2.6 GSEA 富集分析 GSEA 分析表明, SERPINE1 mRNA 高表达组与 SERPINE1 mRNA 相关的基因富集在上皮间质转化、炎症反应、细胞顶端连接复合物、KRAS 通路、血管生成等基因集上,被富集到的通路在 SERPINE1 mRNA 高表达组表现为上调趋势,可能 SERPINE1 的表达与以上通路及功能存在密切关系,见表 2。

3 讨论

在所有已知癌症中,胃癌的发生率及病死率仍名列前茅,虽然目前治疗胃癌的方法比较多,如手术、化疗、放疗、靶向、免疫治疗等方法<sup>[7]</sup>,但是其对人类的生存威胁仍较大,为能够造福胃癌患者并指导临床治疗,挖掘并研究参与胃癌发生及影响胃癌患者生存的生物标志物很有必要。有多项报道证实,尿激酶纤溶酶原激活物(uPA)系统参与癌症的血管生成、迁移、上皮间质转化(EMT)、免疫等生物学行为及过程, SERPINE1 是尿激酶纤溶酶原激活物系统中的重要成员<sup>[8-12]</sup>。有研究发现其影响头颈部肿瘤、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、结直肠癌等多种肿瘤患者的预后,通过靶

向 uPA 系统治疗癌症的方法已广泛用于肿瘤治疗的研究中<sup>[13]</sup>。有研究发现, SERPINE1 在荷瘤小鼠胃癌组织和胃癌细胞株中显著高表达,过表达 SERPINE1 后荷瘤小鼠体内肿瘤生长明显增快,敲低 LINC00200 后荷瘤小鼠体内肿瘤生长减慢, LINC00200 可正向调控 SERPINE1 影响胃癌细胞的生长及肿瘤的形成<sup>[14]</sup>。多项研究证实, SERPINE1 的表达与肿瘤发生、进展存在密切关系。

本研究基于 TCGA 和 GEO 数据库,主要分析 TCGA 数据库 333 例具有预后资料的胃癌患者临床信息和 STAR-Counts 数据。本研究发现, SERPINE1 在胃癌组织中高表达,单/多因素 COX 分析发现 SERPINE1 mRNA 的表达与胃癌患者预后具有相关性,并且是一个影响胃癌患者预后的独立危险因素, Kaplan-Meier 生存曲线和 ROC 曲线分析表明 SERPINE1 预测胃癌患者生存时间的可行性,通过 GSEA 富集分析,发现多个与癌症相关的通路和生物学行为与 SERPINE1 高表达呈正相关, EMT 生物学过程已经被多项研究证实参与肿瘤细胞的侵袭、转移,炎症反应同样被证实与肿瘤

表 2 GSEA 富集分析与 SERPINE1 相关的通路

Tab. 2 GSEA enrichment analysis of SERPINE1 related pathways

| 信号通路                                              | NES      | NOM p-val | FDR q-val             |
|---------------------------------------------------|----------|-----------|-----------------------|
| EPITHELIAL_MESENCHYMAL_TRANSITION<br>(上皮间质转化)     | 2.367876 | 0         | 0                     |
| INFLAMMATORY_RESPONSE<br>(炎症反应)                   | 2.237923 | 0         | 0                     |
| APICAL_JUNCTION<br>(细胞顶端连接复合物)                    | 2.218948 | 0         | 0                     |
| KRAS_SIGNALING_UP<br>(通过 KRAS 通路上调)               | 2.216775 | 0         | 0                     |
| ANGIOGENESIS<br>(血管生成)                            | 2.214985 | 0         | 0                     |
| APOPTOSIS<br>(细胞凋亡)                               | 2.21405  | 0         | 0                     |
| TNFA_SIGNALING_VIA_NFKB<br>(通过 NF-κB 调控 TNF-α 通路) | 2.211079 | 0         | 0                     |
| COAGULATION<br>(凝血功能)                             | 2.180746 | 0         | 0                     |
| IL6_JAK_STAT3_SIGNALING<br>(IL6-JAK-STAT3 通路)     | 2.171725 | 0         | 0                     |
| COMPLEMENT<br>(补充系统)                              | 2.148933 | 0         | 0                     |
| HYPOXIA<br>(低氧水平)                                 | 2.120326 | 0         | $1.97 \times 10^{-4}$ |
| IL2_STAT5_SIGNALING<br>(IL2-STAT5 通路)             | 2.116368 | 0         | $1.80 \times 10^{-4}$ |
| TGF_BETA_SIGNALING<br>(TGF-β 信号通路)                | 2.107628 | 0         | $1.67 \times 10^{-4}$ |
| UV_RESPONSE_DN<br>(响应紫外线下调)                       | 2.030672 | 0         | $8.41 \times 10^{-4}$ |
| ANDROGEN_RESPONSE<br>(对雄激素反应)                     | 2.011417 | 0.001832  | $9.98 \times 10^{-4}$ |
| NOTCH_SIGNALING<br>(Notch 通路)                     | 1.938818 | 0         | 0.004899              |
| MITOTIC_SPINDLE<br>(参与有丝分裂纺锤体组装)                  | 1.9273   | 0         | 0.005302              |
| APICAL_SURFACE<br>(在上皮细胞顶端表面过度表达)                 | 1.922145 | 0         | 0.005299              |
| PI3K_AKT_MTOR_SIGNALING<br>(PI3K-AKT-MTOR 通路)     | 1.915515 | 0         | 0.005354              |

注:NES. 归一化的富集评分; NOM p-val. 富集结果的可信度;FDR q-val. 多重假设检验矫正后的 *p* 值。|NES| > 1, NOM p-val < 0. 05, FDR q-val < 0. 25 的通路是被显著富集到的

的发生及进展有关,EMT 和炎症因子之间相互诱导,促进肿瘤的发生及转移<sup>[15]</sup>。KRAS 突变与肿瘤的发生有着密切关系,SERPINE1 水平可通过 KRAS 通路上调<sup>[16]</sup>。另外低氧环境、血管生成也与肿瘤的发生有关,本研究通过富集分析发现,SERPINE1 与影响肿瘤发生、进展的不良因素均有关。所以进一步深入的通过基础实验研究 SERPINE1 对肿瘤发生、进展的影响有重大意义。为以后从多个方面研究 SERPINE1 在胃

癌进展中的生物学作用及影响患者预后的机制方面提供了理论依据和思路。

目前临床中用于辅助诊断胃癌的生物学标志物有 CEA、CA199、CA125、AFP 等,但仍较少,并且缺乏一定的特异度及敏感度,需要挖掘更多更准确的生物学标志物用于服务临床。通过本研究发现并证实 SERPINE1 作为一种生物学标志物用于胃癌辅助诊断及预测胃癌患者预后的可能性,并且可能成为一种新的治疗靶点,为胃癌患者的治疗提供了新的思路及方向。本研究患者例数仍较少,临床中需要收集更多胃癌患者的临床资料及免疫组化或基因表达数据进行更深入更有说服力的研究,致力于发现更好的治疗方法来延长胃癌患者的生存时间。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

周涛:提出研究方向、研究选题、设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王笑天:设计研究方案,分析试验数据,论文审核;刘东:实施研究过程,资料搜集整理,论文审核;孔斌:修改论文,论文审核;赵士彭:修订论文、论文终审

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: a Cancer Journal For Clinicians, 2021,71(3):209-249. DOI:10. 3322/caac. 21660.

[2] Pavón MA, Arroyo-Solera I, Céspedes MV, et al. uPA/uPAR and SERPINE1 in head and neck cancer: role in tumor resistance, metastasis, prognosis and therapy[J]. Oncotarget,2016,7(35):57351-57366. DOI:10. 18632/oncotarget. 10344.

[3] Xu Y, Chen W, Liang J, et al. The miR-1185-2-3p-GOLPH3L pathway promotes glucose metabolism in breast cancer by stabilizing p53-induced SERPINE1[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR,2021,40(1):47. DOI:10. 1186/s13046-020-01767-9.

[4] Teng F, Zhang J, Chen Y, et al. LncRNA NKX2-1-AS1 promotes tumor progression and angiogenesis via upregulation of SERPINE1 expression and activation of the VEGFR-2 signaling pathway in gastric cancer[J]. Molecular Oncology,2021,15(4):1234-1255. DOI:10. 1002/1878-0261. 12911.

[5] Akula SM, Ruvoilo PP, McCubrey JA. TP53/miR-34a-associated signaling targets SERPINE1 expression in human pancreatic cancer[J]. Aging (Albany NY),2020,12(3):2777-2797. DOI:10. 18632/aging. 102776.

[6] Wang S, Pang L, Liu Z, et al. SERPINE1 associated with remodeling of the tumor microenvironment in colon cancer progression: a novel therapeutic target[J]. BMC Cancer,2021,21(1):767. DOI:10. 1186/s12885-021-08536-7.

[7] Johnston FM,Beckman M. Updates on management of gastric cancer[J]. Current Oncology Reports,2019,21(8):67. DOI:10. 1007/s11912-019-0820-4.

(下转 66 页)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 010

肿瘤防治专题

# 免疫检查点抑制剂联合仑伐替尼治疗 TACE 抵抗晚期原发性肝癌的效果及对血清 PDGF、VEGF 的影响

邱亮, 郭庆良, 段斌炜, 赵晓飞, 丁兢

基金项目: 北京市科技计划课题(Z181100001718143)

作者单位: 100069 北京, 首都医科大学附属北京佑安医院普外中心

通信作者: 段斌炜, E-mail: bw\_duan317@ aliyun. com

【摘要】目的 观察免疫检查点抑制剂联合仑伐替尼治疗经动脉化疗栓塞术(TACE)抵抗晚期原发性肝癌(PLC)的效果及对血清血小板衍生生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)的影响。方法 选取2019年1月—2022年1月首都医科大学附属北京佑安医院普外中心收治TACE抵抗晚期PLC患者104例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组、观察组,各52例。对照组采用仑伐替尼治疗,观察组采用免疫检查点抑制剂联合仑伐替尼治疗。比较2组疗效,治疗前、治疗3个月后肿瘤标志物水平[甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶(AFU)]、生活质量核心量表(QLQ-C30)评分、血管生成因子[PDGF、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、VEGF],以及不良反应发生率。结果 观察组疾病控制率高于对照组(75.00% vs. 55.77%,  $\chi^2/P=4.248/0.039$ )。与治疗前比较,治疗3个月后,2组血清AFP、CEA、AFU水平均降低,且观察组低于对照组( $t/P=5.399/<0.001$ 、6.030/ $<0.001$ 、3.086/0.003);2组QLQ-C30评分均降低,且观察组低于对照组( $t/P=3.060/0.003$ );2组血清PDGF、bFGF、VEGF水平均降低,且观察组低于对照组( $t/P=7.386/<0.001$ 、2.513/0.014、4.796/0.003)。观察组腹泻、皮炎发生率高于对照组( $\chi^2/P=7.121/0.008$ 、6.310/0.012),但均为轻度,经休息、对症处理后症状均得到缓解。结论 免疫检查点抑制剂联合仑伐替尼治疗TACE抵抗晚期PLC患者可降低血清PDGF、VEGF水平,提高肿瘤反应性,降低肿瘤标志物水平,提高生活质量,是一种安全有效的治疗方式。

【关键词】 原发性肝癌,晚期;经动脉化疗栓塞术抵抗;免疫检查点抑制剂;仑伐替尼;血小板衍生生长因子;血管内皮生长因子;治疗效果

【中图分类号】 R735.7

【文献标识码】 A

**Effect of immuncheckpoint inhibitor combined with ranvartinib on TACE resistance to advanced primary liver cancer and its influence on serum PDGF and VEGF** Di Liang, Guo Qingliang, Duan Binwei, Zhao Xiaofei, Ding Jing. General Surgery Center of Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: Duan Binwei, E-mail: bw\_duan317@ aliyun. com

Funding Program: Beijing Science and Technology Plan Project (Z181100001718143)

【Abstract】 Objective To observe the effect of immune checkpoint inhibitor combined with ranvartinib in the treatment of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) against advanced primary liver cancer (PLC) and its influence on serum platelet derived growth factor (PDGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF). Methods From January 2019 to January 2022, 104 patients with PLC in advanced stage of TACE resistance who were admitted to the General Surgery Center of Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University were selected as the research objects. They were divided into control group and observation group according to the random number table, with 52 patients in each group. The control group was treated with ranvartinib, and the observation group was treated with immunosuppressant combined with ranvartinib. To compare the efficacy of the two groups, the levels of tumor markers [alpha fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA)  $\alpha$ -L-fucosidase (AFU)], the core quality of life scale (QLQ-C30) score, angiogenic factors [PDGF, basic fibroblast growth factor (bFGF), VEGF], and the incidence of adverse reactions. Results The disease control rate in the observation group was higher than that in the control group (75.00% vs 55.77%,  $\chi^2/P=4.248/0.039$ ). Compared with that before treatment, after 3 months of treatment, the levels of serum AFP, CEA and AFU in both groups decreased, and the levels in the observation group were lower than those in the control group ( $t/P=5.399/<0.001$ , 6.030/ $<0.001$ , 3.086/0.003). The

scores of QLQ-C30 in both groups decreased, and those in the observation group were lower than those in the control group ( $t/P=3.060/0.003$ ). The levels of serum PDGF, bFGF and VEGF in the two groups were lower than those in the control group ( $t/P=7.386/ <0.001, 2.513/0.014, 4.796/0.003$ ). The incidence of diarrhea and dermatitis in the observation group was higher than that in the control group ( $\chi^2/P=7.121/0.008, 6.310/0.012$ ), but all of them were mild. After rest and symptomatic treatment, the symptoms were alleviated. **Conclusion** The combination of immuncheckpoint inhibitor and ranvartinib in the treatment of TACE resistant patients with advanced PLC can reduce the levels of serum PDGF and VEGF, improve tumor reactivity, reduce the level of tumor markers, and improve the quality of life, which is a safe and effective treatment.

**【Key words】** Primary liver cancer,advanced stage; TACE resistance; Immune checkpoint inhibitors; Lenvatinib; Platelet derived growth factor; Vascular endothelial growth factor;Therapeutic effect

手术切除肿瘤病灶为早期原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 根治性手段,但 PLC 发病隐匿、进展迅速,多数患者确诊时已进展为中晚期,错失手术机会<sup>[1-2]</sup>。经动脉化疗栓塞术 (TACE) 为中晚期 PLC 重要治疗方式,但随 TACE 治疗次数增多治疗反应性下降,导致 TACE 抵抗<sup>[3]</sup>。仑伐替尼属多靶点酪氨酸激酶抑制剂,在多种肿瘤治疗中表现出强大抗血管作用,在 TACE 抵抗 PLC 患者的治疗中具有一定帮助<sup>[4]</sup>,但长期服用易出现耐药<sup>[5]</sup>。程序性死亡受体 1 (PD-1)、程序性死亡配体 1 (PD-L1) 属免疫抑制性共刺激分子,可促使肿瘤免疫逃逸,参与肿瘤发生、发展<sup>[6]</sup>。特瑞普利单抗作为免疫检查点抑制剂,可阻断 PD-1/PD-L1 通路,破坏肿瘤免疫耐受性,使机体免疫功能改善,从而发挥抗肿瘤效果<sup>[7]</sup>。且有研究指出<sup>[8]</sup>,抗血管生成靶向药物与免疫检查点抑制剂具有协同作用。推测两者联合应用于 TACE 抵抗 PLC 患者中或可发挥一定作用。基于此,现观察免疫检查点抑制剂联合仑伐替尼对 TACE 抵抗 PLC 患者的治疗效果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2022 年 1 月首都医科大学附属北京佑安医院普外中心收治 TACE 抵抗晚期 PLC 患者 104 例作为研究对象,按照随机数字表法以 1:1 分为对照组、观察组,各 52 例。2 组一般资料比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院医学伦理委员会审核通过 (20181218308),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①均符合肝癌诊断标准<sup>[9]</sup>,并经病理组织检查确诊;②TACE 抵抗参照日本肝病协会肝细胞癌管理共识<sup>[10]</sup>,即在连续 $\geq 2$  次 TACE 治疗后,即使改变化疗药物或再次评估肿瘤供血动脉,癌组织存活超过 50% 或新发病灶为 TACE 抵抗;③临床分期为 IIIb~IV 期、Child-Pugh A 级或 B 级;④依从性良好,可有效配合治疗、检查;⑤卡氏 (KPS) 评分 $>60$  分。(2) 排除标准:①远处转移;②合并重要器官功能障碍;③血液、免疫系统疾病;④存在大量腹

水;⑤预计生存期 $<3$  个月;⑥出血倾向、活动性内出血性疾病;⑦合并严重感染;⑧精神异常、认知功能障碍;⑨伴其他恶性肿瘤;⑩对本研究所用药物过敏。

表 1 对照组与观察组临床资料比较  
Tab. 1 Comparison of clinical data between the control group and the observation group

| 项 目                                        | 对照组<br>( <i>n</i> = 52) | 观察组<br>( <i>n</i> = 52) | <i>t</i> / $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 |
|--------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|------------|
| 性别(男/女)                                    | 32/20                   | 30/22                   | 0.160                 | 0.689      |
| 年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)                   | 56.94 $\pm$ 5.82        | 55.37 $\pm$ 6.21        | 1.330                 | 0.186      |
| BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) | 22.13 $\pm$ 1.45        | 22.08 $\pm$ 1.39        | 0.180                 | 0.858      |
| 肿瘤直径( $\bar{x} \pm s$ , cm)                | 7.68 $\pm$ 1.11         | 7.44 $\pm$ 1.24         | 1.040                 | 0.301      |
| Child-Pugh 分级                              | A 级 22(42.31)           | 24(46.15)               | 0.156                 | 0.693      |
| [例(%)]                                     | B 级 30(57.69)           | 28(53.85)               |                       |            |
| 临床分期                                       | IIIb 期 29(55.77)        | 27(51.92)               | 0.155                 | 0.695      |
| [例(%)]                                     | IV 期 23(44.23)          | 25(48.08)               |                       |            |
| 病因                                         | 乙型肝炎 33(63.46)          | 31(59.61)               | 0.165                 | 0.921      |
| [例(%)]                                     | 丙型肝炎 11(21.15)          | 12(23.08)               |                       |            |
|                                            | 其他 8(15.39)             | 9(17.31)                |                       |            |
| 家族遗传史[例(%)]                                | 18(34.62)               | 14(26.92)               | 0.722                 | 0.395      |
| 合并症                                        | 糖尿病 10(19.23)           | 12(23.08)               | 0.231                 | 0.631      |
| [例(%)]                                     | 高血压 26(50.00)           | 23(44.23)               | 0.347                 | 0.556      |
|                                            | 冠心病 14(26.92)           | 11(21.15)               | 0.474                 | 0.491      |

1.3 治疗方法 对照组采用仑伐替尼 (Eisai Europe Ltd./Eisai Europe Limited) 口服,体质量 $<60$  kg 时 8 mg/次,每天 1 次,体质量 $\geq 60$  kg 时 16 mg/次,每天 1 次,服用至无法耐受或疾病进展。观察组在对照组治疗基础上联合特瑞普利单抗 (苏州众合生物医药科技有限公司/上海君实生物医药科技股份有限公司) 治疗,特瑞普利单抗 3 mg/kg 静脉滴注,每 3 周 1 次,治疗至无法耐受或疾病进展。2 组均治疗 3 个月。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 血清肿瘤标志物检测:于治疗前、治疗 3 个月翌日晨起取空腹肘静脉血 4 ml,离心留取血清,以酶联免疫吸附法测定甲胎蛋白 (AFP),以电化学发光法测定癌胚抗原 (CEA),以酶速率法测定  $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶 (AFU),试剂盒均购自上海美轩生物公司。

1.4.2 生存质量评分:于治疗前、治疗 3 个月后,以生活质量核心量表(QLQ-C30)评估,量表包括 30 个条目,包括功能领域(角色功能、躯体功能、认知功能、情绪功能、社会功能)、症状领域(疲劳、疼痛、恶心呕吐)、1 个总体健康状况/生活质量领域、6 个单一条目,分值 30~126 分,得分越低,生活质量越好。

1.4.3 血清血管生成因子检测:于治疗前、治疗 3 个月后取空腹肘静脉血 5 ml,离心取上层血清,以酶联免疫吸附法测定血小板衍生生长因子(PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管内皮生长因子(VEGF),严格按照试剂盒说明书操作,试剂盒均购自上海酶联生物公司。

1.4.4 不良反应观察:以 CTCAE4.0 版不良反应评价标准进行评估<sup>[11]</sup>,1 级不良反应指轻微不良反应,一般无症状,无需干预治疗;2 级不良反应指中等程度不良反应,一般有症状,需进行药物或其他干预治疗,不损害日常生活;3 级不良反应指较重不良反应,可能导致不良后果,症状一般较为复杂,需积极干预治疗;4 级不良反应指对生命可能有潜在威胁,可能致残;5 级不良反应指死亡。

1.5 疗效评估标准 治疗 3 个月后评估疗效,以“实体瘤疗效评价标准简介”评估<sup>[12]</sup>。完全缓解(CR):肿瘤病灶内动脉增强消失或完全失活;部分缓解(PR):肿瘤存活残癌组织减少≥30%;疾病进展(PD):肿瘤存活残癌组织增大≥20%或出现新病灶;稳定(SD)介于 PR、PD 之间。疾病控制率=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

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

## 2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 观察组疾病控制率为 75.00%,高于对照组的 55.77%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 对照组与观察组患者临床疗效比较 [例(%)]  
Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the control group and the observation group

| 组别           | 例数 | CR        | PR        | SD        | PD             | 疾病控制率(%) |
|--------------|----|-----------|-----------|-----------|----------------|----------|
| 对照组          | 52 | 1(1.92)   | 14(26.92) | 14(26.92) | 23(44.23)      | 55.77    |
| 观察组          | 52 | 6(11.54)  | 16(30.77) | 17(32.69) | 13(25.00)      | 75.00    |
| $U/\chi^2$ 值 |    | $U=2.094$ |           |           | $\chi^2=4.248$ |          |
| $P$ 值        |    | 0.036     |           |           | 0.039          |          |

2.2 2 组治疗前后血清肿瘤标志物比较 治疗前 2 组血清 AFP、CEA、AFU 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 3 个月后 2 组血清 AFP、CEA、AFU 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组( $P<0.01$ ),见表 3。

表 3 对照组与观察组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )  
Tab. 3 Comparison of serum tumor marker levels between the control group and the observation group before and after treatment

| 组别                | 时间      | AFP(μg/L)      | CEA(μg/L)      | AFU(U/L)       |
|-------------------|---------|----------------|----------------|----------------|
| 对照组<br>( $n=52$ ) | 治疗前     | 318.65±31.09   | 18.56±3.29     | 84.98±9.68     |
|                   | 治疗 3 个月 | 224.39±18.05   | 13.94±2.47     | 58.91±7.21     |
| 观察组<br>( $n=52$ ) | 治疗前     | 321.02±27.11   | 19.28±3.61     | 86.23±8.42     |
|                   | 治疗 3 个月 | 206.97±14.68   | 11.24±2.08     | 54.91±5.95     |
| $t/P$ 对照组内值       |         | 18.907/ <0.001 | 8.098/ <0.001  | 15.575/ <0.001 |
| $t/P$ 观察组内值       |         | 22.677/ <0.001 | 13.916/ <0.001 | 21.906/ <0.001 |
| $t/P$ 治疗后组间值      |         | 5.399/ <0.001  | 6.030/ <0.001  | 3.086/ 0.003   |

2.3 2 组治疗前后生存质量评分比较 治疗前 2 组 QLQ-C30 评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 3 个月后 2 组 QLQ-C30 评分均较治疗前降低,且观察组低于对照组( $P<0.01$ ),见表 4。

表 4 对照组与观察组患者治疗前后生活质量评分比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,分)  
Tab. 4 Comparison of quality of life scores of patients in the control group and the observation group before and after treatment

| 组别    | 例数 | 治疗前        | 治疗 3 个月后   | $t$ 值  | $P$ 值  |
|-------|----|------------|------------|--------|--------|
| 对照组   | 52 | 96.95±7.89 | 69.64±6.26 | 19.553 | <0.001 |
| 观察组   | 52 | 98.08±8.11 | 66.14±5.37 | 23.679 | <0.001 |
| $t$ 值 |    | 0.720      | 3.060      |        |        |
| $P$ 值 |    | 0.473      | 0.003      |        |        |

2.4 2 组治疗前后血清血管生成因子比较 治疗前 2 组血清 PDGF、bFGF、VEGF 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 3 个月后 2 组血清 PDGF、bFGF、VEGF 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组( $P<0.01$  或  $P<0.05$ ),见表 5。

2.5 2 组不良反应发生率比较 2 组腹痛、恶心呕吐、发热、皮肤瘙痒、手足反应、肝功能受损、食欲减退、肌肉痛等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );观察组腹泻、皮炎总发生率高于对照组( $\chi^2/P=7.121/0.008$ 、6.310/0.002),上述不良反应均为轻度,经休息、对症处理后症状均缓解,见表 6。

表 5 对照组与观察组患者治疗前后血清血管生成因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.5 Comparison of serum angiogenic factors between the control group and the observation group before and after treatment

| 组 别           | 时 间     | PDGF(μg/L)     | bFGF(ng/L)     | VEGF(ng/L)     |
|---------------|---------|----------------|----------------|----------------|
| 对照组<br>(n=52) | 治疗前     | 2.02 ± 0.53    | 169.81 ± 23.29 | 465.87 ± 49.75 |
|               | 治疗 3 个月 | 1.59 ± 0.33    | 136.58 ± 21.45 | 425.62 ± 40.58 |
| 观察组<br>(n=52) | 治疗前     | 2.16 ± 0.45    | 173.46 ± 28.77 | 472.62 ± 41.68 |
|               | 治疗 3 个月 | 1.14 ± 0.29    | 126.58 ± 19.06 | 389.57 ± 35.94 |
| t/P 对照组内值     |         | 4.967/ <0.001  | 7.568/ <0.001  | 4.692/ <0.001  |
| t/P 观察组内值     |         | 13.739/ <0.001 | 9.796/ <0.001  | 10.882/ <0.001 |
| t/P 治疗后组间值    |         | 7.386/ <0.001  | 2.513/ 0.014   | 4.796/ 0.003   |

3 讨 论

TACE 为不可切除 PLC 常用治疗方式,可有效控制肿瘤进展,延长患者生存时间。随着 TACE 广泛应用,其表现出来的问题包括:(1)多次采用 TACE 后,多数患者对多种化疗药物一般不再敏感,肿瘤会出现迅速进展;(2)栓塞造成的肿瘤病灶缺血、缺氧反应导致后期肿瘤治疗难度更大。以上情况临床上称为 TACE 抵抗。对于 TACE 抵抗患者,再反复进行 TACE 治疗不仅无法提升治疗效果,反而会加大肝脏负担,使肝功能衰竭风险增加。因此,及时采取系统治疗,有助于改善 TACE 抵抗 PLC 患者预后。但目前仍缺乏 TACE 抵抗 PLC 患者的有效治疗方式。

研究指出,TACE 治疗后肿瘤残留活性组织及微血管生成是导致晚期 PLC 患者转移、复发的重要原因,血管内皮生长因子在微血管形成中具有重要作用,其不仅能促使血管新生,还可抑制树突状细胞成熟、激活免疫抑制细胞发挥免疫抑制作用<sup>[13]</sup>。因此抗血管治疗在 TACE 抵抗 PLC 的治疗中具有重要意义。仑伐替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,作为分子靶

向药物,可通过抑制苏氨酸/丝氨酸激酶、受体酪氨酸激酶,从而抑制血管新生,发挥抗肿瘤效果,在 TACE 抵抗 PLC 患者的治疗中具有一定作用<sup>[14]</sup>。但在临床应用中发现,采用仑伐替尼治疗后通常在 6 个月内就发生获得性耐药。这是由于在使用仑伐替尼后,多数肿瘤细胞死亡,但肿瘤干细胞仍存在,长时间在仑伐替尼暴露下,肿瘤干细胞产生大量耐药异质细胞,从而为肿瘤复发、转移提供可能;同时未被消灭的肿瘤细胞也能激活 JAK-STAT、PI3K/Akt 等通路,促使肿瘤细胞出现耐药性;此外 PLC 属于高度血管化肿瘤,仑伐替尼持续使用导致肿瘤血管萎缩,肿瘤组织处于缺氧、缺血状态,从而诱导缺氧诱导因子产生,参与肿瘤血管生成、免疫逃逸及侵袭转移<sup>[15]</sup>。随着医疗水平的发展,晚期恶性肿瘤的治疗从化疗、靶向治疗逐渐迈入免疫治疗时代。研究指出,PD-1/PD-L1 为负性共刺激分子,可阻断 T 细胞与树突细胞接触,导致 T 细胞无法被激活,肿瘤出现免疫逃逸。因此,以 PD-1/PD-L1 为靶点的免疫治疗方式逐渐被临床关注并重视,成为近年来肿瘤疾病研究热点<sup>[16]</sup>。特瑞普利单抗属于 PD-1/PD-L1 抑制剂,能与 T 淋巴细胞表面 PD-1 特异性结合,影响 PD-1/PD-L1 通路,从而解除肿瘤免疫抑制状态,利用自身免疫系统消灭肿瘤组织,达到抗肿瘤作用。一项研究指出<sup>[17]</sup>,特瑞普利单抗在多种晚期恶性肿瘤的治疗中均有一定帮助,且毒性耐受、安全性高。同时 He 等<sup>[18]</sup>指出,在仑伐替尼的基础上联用特瑞普利单抗治疗晚期 PLC 效果显著,能提高生存时间。由此推测特瑞普利单抗联合仑伐替尼在 TACE 抵抗晚期 PLC 患者中同样能发挥作用。基于此,本研究对 TACE 抵抗晚期 PLC 患者采用特瑞普利单抗联合仑伐替尼治疗发现疾病控制率增加,生活质量提升。分析相关机制在于特瑞普利单抗通过影响 PD-1/PD-L1 通

表 6 对照组与观察组患者不良反应发生率比较 [例(%)]

Tab.6 Comparison of adverse reaction rate between control group and observation group

| 指 标   | 对照组 (n=52) |         |          | 观察组 (n=52) |         |          | $\chi^2$ 值 | P 值   |
|-------|------------|---------|----------|------------|---------|----------|------------|-------|
|       | 1~2 级      | 3~4 级   | 总发生率 (%) | 1~2 级      | 3~4 级   | 总发生率 (%) |            |       |
| 腹痛    | 2(3.85)    | 0       | 3.85     | 4(7.69)    | 0       | 7.69     | 0.177      | 0.400 |
| 恶心呕吐  | 6(11.54)   | 0       | 11.54    | 9(17.31)   | 1(1.92) | 19.23    | 1.182      | 0.277 |
| 发热    | 4(7.69)    | 1(1.92) | 9.62     | 5(9.62)    | 2(3.85) | 13.46    | 0.377      | 0.539 |
| 皮肤瘙痒  | 6(11.54)   | 1(1.92) | 13.46    | 8(15.38)   | 0       | 15.38    | 0.078      | 0.780 |
| 手足反应  | 3(5.77)    | 0       | 5.77     | 5(9.62)    | 0       | 9.62     | 0.135      | 0.713 |
| 腹泻    | 2(3.85)    | 0       | 3.85     | 10(19.23)  | 1(1.92) | 21.15    | 7.121      | 0.008 |
| 皮炎    | 3(5.77)    | 0       | 5.77     | 12(23.08)  | 0       | 23.08    | 6.310      | 0.012 |
| 肝功能受损 | 6(11.54)   | 1(1.92) | 13.46    | 9(17.31)   | 1(1.92) | 19.23    | 0.633      | 0.426 |
| 食欲减退  | 14(26.92)  | 2(3.85) | 30.77    | 15(28.85)  | 4(7.69) | 36.54    | 0.388      | 0.534 |
| 肌肉痛   | 0          | 0       | 0        | 2(3.85)    | 0       | 3.85     | 0.495      | 0.248 |



路,使免疫细胞功能修复,增加机体对肿瘤的免疫应答,从而消灭肿瘤细胞;而仑伐替尼通过抑制肿瘤组织内血管新生,减少肿瘤细胞血供,使肿瘤内部微环境改善,从而发挥抗肿瘤作用;同时仑伐替尼还可通过重塑血管,使血管正常化,有助于 T 淋巴细胞浸润,从而改善肿瘤微环境免疫抑制状态,进一步提升免疫治疗效果<sup>[19]</sup>。二者从不同机制发挥抗肿瘤作用,联合应用可发挥协同效应,从而提升疗效。此外治疗期间观察组除腹泻、皮炎等发生率高于对照组,其余不良反应发生比较均无明显差异,且以上不良反应均为轻度,经休息、对症处理后症状均缓解,安全性良好。

肿瘤标志物作为评估恶性肿瘤的重要参考指标,在病灶被切除或缩小时其表达明显降低,因此测定肿瘤标志物水平可用于评估治疗效果<sup>[20-21]</sup>。血清 AFP、CEA、AFU 均为 PLC 密切相关的肿瘤标志物,在患者体内明显增加<sup>[22]</sup>。本研究结果发现,采用免疫检查点抑制剂联合仑伐替尼治疗后上述肿瘤标志物水平明显降低。进一步说明联合方案的良好治疗效果。另有研究指出<sup>[23]</sup>,血管生成贯穿恶性肿瘤整个发生、发展过程,肿瘤血管新生由基质细胞或肿瘤细胞分泌的血管生成因子所致,PDGF、bFGF、VEGF 均为血管生成因子,能促使肿瘤内新生血管生成,从而为肿瘤提供养分,促使肿瘤不断增殖、分化、迁移,并维持肿瘤不断增殖、分化、迁移的血管微环境。本研究通过分析治疗前后血管生成因子发现,治疗 3 个月后观察组血清 PDGF、bFGF、VEGF 水平明显低于对照组,可见采用特瑞普利单抗联合仑伐替尼能进一步降低血清 PDGF、bFGF、VEGF 水平,抑制血管新生,改善肿瘤微环境,抑制肿瘤生长。分析相关机制可能在于特瑞普利单抗联合仑伐替尼可解除免疫抑制,提升肿瘤免疫,同时激活的 T 淋巴细胞可促使肿瘤血管正常化,从而使血清 PDGF、bFGF、VEGF 水平降低<sup>[24]</sup>。其具体机制仍需后期更多研究继续探讨。

综上所述,免疫检查点抑制剂联合仑伐替尼治疗 TACE 抵抗晚期 PLC 患者可降低血清 PDGF、bFGF、VEGF 水平,提高肿瘤反应性,降低肿瘤标志物水平,提高生活质量,是一种安全有效的治疗方式。但本研究样本量较小,随访时间较短,未对患者生存时间的影响因素进行研究,后续仍需扩大样本、延长随访时间,对其生存时间的影响因素进行探究。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

邸亮、段斌炜:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;郭庆良:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;赵晓飞:实施研

究过程,资料搜集整理;丁兢:进行统计学分析

## 参考文献

- [1] Chi Y, Gong Z, Xin H, et al. Long noncoding RNA lncARSR promotes nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma by promoting YAP1 and activating the IRS2/AKT pathway [J]. *J Transl Med*, 2020, 18 (1): 126. DOI: 10.1186/s12967-020-02225-y.
- [2] Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16 (10): 589-604. DOI: 10.1038/s41575-019-0186-y.
- [3] 魏庭丰,何仕诚,朱海东,等.原发性肝癌肝动脉化疗栓塞治疗间隔长短对近期肝功能影响的比较[J]. *介入放射学杂志*, 2020, 29 (11): 1126-1130. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2020.11.014.
- Wei TF, He SC, Zhu HD, et al. Comparison of the effect of the interval of transcatheter arterial chemoembolization on the short-term liver function of primary liver cancer [J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2020, 29 (11): 1126-1130. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2020.11.014.
- [4] 姜晓倩,王丽宁.柴胡疏肝化痰方联合仑伐替尼治疗(气滞血阻证)原发性肝癌的临床疗效[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2022, 32 (5): 462-464. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2022.05.021.
- Jiang XQ, Wang LN. Clinical efficacy of Chaihu Shugan Huayu Recipe combined with ranvartinib in the treatment of primary liver cancer (Qi stagnation and blood stasis syndrome) [J]. *Journal of Integrated Chinese and Western Medicine Liver Diseases*, 2022, 32 (5): 462-464. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2022.05.021.
- [5] 张萌,沙金平,高毅,等.仑伐替尼联合肝癌介入化疗栓塞术在中晚期肝癌患者中的应用[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2022, 32 (3): 275-276. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2022.03.024.
- Zhang M, Sha JP, Gao Y, et al. The application of ranvartinib combined with interventional chemoembolization for liver cancer in patients with advanced liver cancer [J]. *Journal of Integrated Chinese and Western Medicine Hepatology*, 2022, 32 (3): 275-276. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2022.03.024.
- [6] Hayashi H, Nakagawa K. Combination therapy with PD-1 or PD-L1 inhibitors for cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25 (5): 818-830. DOI: 10.1007/s10147-019-01548-1.
- [7] 王俊洁,徐龙,袁国盛,等.信迪利单抗联合仑伐替尼二线治疗不可切除肝细胞肝癌的临床疗效及安全性[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38 (9): 1130-1135. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.09.016.
- Wang JJ, Xu L, Yuan GS, et al. Clinical efficacy and safety of cindilimab combined with ranvartinib in the second-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Practical Medicine*, 2022, 38 (9): 1130-1135. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.09.016.
- [8] 滕颖,丁晓燕,李文东,等.程序性细胞死亡受体 1 抑制剂联合仑伐替尼治疗晚期原发性肝癌的效果及不良反应[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37 (3): 606-610. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.03.020.

- Teng Y, Ding XY, Li WD, et al. Effects and adverse reactions of programmed cell death receptor 1 inhibitor combined with ranvartinib in the treatment of advanced primary liver cancer [J]. Journal of Clinical Hepatobiliary Diseases, 2021, 37 (3): 606-610. DOI:10.3969/j. issn. 1001-5256. 2021. 03. 020.
- [9] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16 (7): 635-647. DOI:10.3760/cma. j. issn. 1673-9752. 2017. 07. 001. Medical Administration and Medical Administration of the Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2017 Edition) [J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2017, 16 (7): 635-647. DOI:10.3760/cma. j. issn. 1673-9752. 2017. 07. 001.
- [10] Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSGJ criteria 2014 update [J]. Oncology, 2014, 87 (1): 22-31. DOI:10.1159/000368142.
- [11] Narvaez C, Doemer C, Idel C, et al. Radiotherapy related skin toxicity (RAREST-01): Mepitel film versus standard care in patients with locally advanced head-and-neck cancer [J]. BMC Cancer, 2018, 18 (1): 197. DOI:10.1186/s12885-018-4119-x.
- [12] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma [J]. Semin Liver Dis, 2010, 30 (1): 52-60. DOI:10.1055/s-0030-1247132.
- [13] 韦广旭, 刘敬禹, 江旭, 等. DEB-TACE 治疗 TACE 失败/抵抗的肝细胞肝癌安全性及有效性评估 [J]. 实用放射学杂志, 2022, 38 (1): 130-134. DOI:10.3969/j. issn. 1002-1671. 2022. 01. 031. Wei GX, Liu JY, Jiang X, et al. Evaluation of the safety and effectiveness of DEB-TACE in treating hepatocellular carcinoma with TACE failure/resistance [J]. Journal of Practical Radiology, 2022, 38 (1): 130-134. DOI: 10.3969/j. issn. 1002-1671. 2022. 01. 031.
- [14] 徐伟, 吴福林, 陈暑波, 等. 奥沙利铂、替吉奥化疗联合仑伐替尼治疗老年晚期肝癌效果及对血清肿瘤标志物的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42 (3): 563-565. DOI:10.3969/j. issn. 1005-9202. 2022. 03. 016. Xu W, Wu FL, Chen SB, et al. The effect of oxaliplatin, tegol chemotherapy combined with ranvartinib in the treatment of elderly patients with advanced liver cancer and its influence on serum tumor markers [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2022, 42 (3): 563-565. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2022. 003. 016.
- [15] 陈家诚, 刘路政, 陈良, 等. 肝癌细胞仑伐替尼耐药的基因筛选及其通路研究 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2022, 34 (3): 157-163. DOI:10.11952/j. issn. 1007-1954. 2022. 03. 006. Chen JC, Liu LZ, Chen L, et al. Gene screening and pathway study of renvartinib resistance in liver cancer cells [J]. Journal of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, 2022, 34 (3): 157-163. DOI:10.11952/j. issn. 1007-1954. 2022. 03. 006.
- [16] Xia L, Liu Y, Wang Y. PD-1/PD-L1 blockade therapy in advanced non-small-cell lung cancer: Current status and future directions [J]. Oncologist, 2019, 24 (1): 31-41. DOI:10.1634/theoncologist. 2019-10-S1-s05.
- [17] 李文娟, 刘虎, 周守兵, 等. 特瑞普利单抗单药或联合治疗在晚期恶性肿瘤中的疗效和安全性 [J]. 安徽医学, 2020, 41 (4): 413-417. DOI:10.3969/j. issn. 1000-0399. 2020. 04. 015. Li WJ, Liu H, Zhou SB, et al. The efficacy and safety of treprizumab single or combined therapy in advanced malignant tumors [J]. Anhui Medical Journal, 2020, 41 (4): 413-417. DOI:10.3969/j. issn. 1000-0399. 2020. 04. 015.
- [18] He MK, Liang RB, Zhao Y, et al. Lenvatinib, toripalimab, plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus lenvatinib alone for advanced hepatocellular carcinoma [J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13 (1): 17588359211002720. DOI:10.1177/17588359211002720.
- [19] Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2018, 19 (7): 940-952. DOI: 10.1016/S1470-2045 (18)30351-6.
- [20] 杨结, 谢万珍, 刘树业. 血清肿瘤标志物联合检测在原发性肝癌诊断中的价值研究 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2022, 28 (3): 352-358. DOI:10.3969/j. issn. 1007-6948. 2022. 03. 013. Yang J, Xie WZ, Liu SY. Study on the value of combined detection of serum tumor markers in the diagnosis of primary liver cancer [J]. Chinese Journal of Surgery of Integrated Traditional and Western Medicine, 2022, 28 (3): 352-358. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-6948. 2022. 03. 0013.
- [21] 王斐斐, 何婷, 李炜, 等. 长链非编码 RNA TPT1-AS1 促进肝癌细胞增殖、迁移、侵袭的作用研究 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (1): 24-30. DOI:10.3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 01. 005. Wang FF, He T, Li W, et al. Study on the role of long non-coding RNA TPT1-AS1 in promoting the proliferation, migration and invasion of liver cancer cells [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21 (1): 24-30. DOI:10.3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 01. 005.
- [22] 蒋智, 张建淮, 屠道远. 肝癌肿瘤标志物的研究进展 [J]. 中国临床研究, 2018, 31 (2): 270-273. DOI:10.13429/j. cnki. cjer. 2018. 02. 032. Jiang Z, Zhang JH, Tu DY. Research progress on tumor markers of liver cancer [J]. China Clinical Research, 2018, 31 (2): 270-273. DOI: 10.13429/j. cnki. cjer. 2018. 02. 032.
- [23] 王洪剑, 谢军, 刘臣巨, 等. TACE 联合微波消融术治疗中晚期肝细胞肝癌的疗效 [J]. 川北医学院学报, 2021, 36 (10): 1305-1308. DOI:10.3969/j. issn. 1005-3697. 2021. 10. 010. Wang HJ, Xie J, Liu CC, et al. Therapeutic effect of TACE combined with microwave ablation on advanced hepatocellular carcinoma [J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2021, 36 (10): 1305-1308. DOI:10.3969/j. issn. 1005-3697. 2021. 10010.
- [24] 王锋, 秦叔逵. 仑伐替尼联合免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤协同效应的机制研究进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27 (2): 165-171. DOI:10.3969/j. issn. 1009-0460. 2022. 02. 013. Wang F, Qin SK. Research progress on the mechanism of synergistic effect of renvartinib combined with immunosuppressant in the treatment of malignant tumors [J]. Journal of Clinical Oncology, 2022, 27 (2): 165-171. DOI:10.3969/j. issn. 1009-0460. 2022. 02. 02. 013.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.011

肿瘤防治专题

# 基于 TCGA 构建口腔鳞癌自噬相关基因风险预测模型及验证

王锦航, 彭士雄, 赵建广, 陈彦平, 崔子峰

基金项目: 河北省科技计划项目(22377779D); 河北省卫生厅青年科技课题(20211145)

作者单位: 050000 石家庄市第二医院口腔科(王锦航); 河北医科大学第四医院口腔颌面外科(彭士雄、赵建广、陈彦平、崔子峰)

通信作者: 崔子峰, E-mail: cuizifeng358@foxmail.com

**【摘要】目的** 利用癌症基因组图谱(TCGA)数据库构建口腔鳞状细胞癌(OSCC)的自噬相关基因(ARG)风险预测模型。**方法** 基于TCGA数据库筛选OSCC中差异表达ARG。依次行单因素Cox分析、Lasso回归分析和多因素Cox分析构建ARG风险预测模型,并根据模型风险评分(RS)的中位数将患者分为高、低风险组,组间生存差异通过Kaplan-Meier进行评估。单因素和多因素Cox分析检验模型在预测预后中的作用,受试者工作特征曲线(ROC)评估模型的准确性,最后分析模型与临床病理特征的相关性。Western-blot验证模型中基因BAK1在OSCC中的表达。**结果** OSCC中共筛选出37个差异表达ARG( $FDR < 0.05$ ,  $|\log FC| > 1$ )。行单因素Cox分析、Lasso回归分析及多因素Cox分析筛选出FADD、NKX2-3、BAK1作为预后相关差异表达ARG,用于风险预测模型的构建,即 $RS = (1.5585 \times FADD) + (-0.5578 \times NKX2-3) + (1.5471 \times BAK1)$ 。Kaplan-Meier生存分析表明,高风险组的5年生存率低于低风险组( $P < 0.001$ )。单因素和多因素Cox分析表明,预测模型有效且独立于其他临床因素( $P < 0.001$ )。ROC曲线结果显示,该模型诊断OSCC预后的曲线下面积为0.614。在较高T分期和较大年龄患者中可发现模型的RS增高( $P < 0.05$ )。Western-blot结果表明,在OSCC癌组织中BAK1蛋白表达高于癌旁组织( $t = 3.197$ ,  $P = 0.033$ )。**结论** 基于FADD、NKX2-3、BAK1等3个ARG构建的风险预测模型可作为OSCC患者预测预后的生物标志物,从而有助于对不同风险的患者进行个体化诊疗。

**【关键词】** 口腔鳞状细胞癌;自噬相关基因;风险预测模型;预后**【中图分类号】** R739.85 **【文献标识码】** A

**Construction and validation of risk prediction model for autophagy related genes in oral squamous cell carcinoma based on TCGA** Wang Jinhang\*, Peng Shixiong, Zhao Jianguang, Chen Yanping, Cui Zifeng. \* Department of Stomatology, Second Hospital of Shijiazhuang City, Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Cui Zifeng, E-mail: cuizifeng358@foxmail.com

Funding program: Science and Technology Project of Hebei Province (22377779D); Youth Science and Technology Project of Hebei Provincial Health Department (20211145)

**【Abstract】 Objective** To construct an autophagy related gene (ARG) risk prediction model for oral squamous cell carcinoma (OSCC) using the cancer genome atlas (TCGA) database. **Methods** Screening ARG differentially expressed in OSCC based on TCGA database. The single factor Cox analysis, Lasso regression analysis and multi factor Cox analysis were conducted to construct the ARG risk prediction model. The ARG risk prediction model was divided into high and low risk groups according to the median of the model risk score (RS). The survival difference between groups was evaluated by Kaplan Meier. Univariate and multivariate Cox analysis examined the role of the model in predicting prognosis, the accuracy of the model was evaluated by the receiver operating characteristic curve (ROC), and finally the correlation between the model and clinical pathological characteristics was analyzed. Western blot was used to verify the expression of gene BAK1 in OSCC. **Results** A total of 37 differentially expressed ARGs were screened by OSCC ( $FDR < 0.05$ ,  $|\log FC| > 1$ ). Single factor Cox analysis, Lasso regression analysis and multivariate Cox analysis screened FADD, NKX2-3, and BAK1 as prognostic related differences to express ARG for the construction of risk prediction model, that is,  $RS = (1.5585 \times FADD) + (-0.5578 \times NKX2-3) + (1.5471 \times BAK1)$ . Kaplan-Meier survival analysis showed that the 5-year survival rate of high-risk group was lower than that of low-risk group ( $P < 0.001$ ). Cox analysis of single factor and multiple factors showed that the

predictive model was effective and independent of other clinical factors ( $P < 0.001$ ). The ROC curve results showed that the area under the curve for diagnosing the prognosis of OSCC was 0.614. The RS of the model was increased in higher T stage and older age ( $P < 0.05$ ). Western blot results showed that the expression of BAK1 protein in OSCC cancer tissues was higher than that in adjacent tissues ( $t = 3.197$ ,  $P = 0.033$ ). **Conclusion** The risk prediction model based on FADD, NKX2-3, BAK1 and other three ARGs can be used as a biomarker to predict the prognosis of OSCC patients, which is helpful for individualized diagnosis and treatment of patients with different risks.

**【Key words】** Oral squamous cell carcinoma; Autophagy-related genes; Risk prediction model; Prognosis

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)约占头颈癌的 90%<sup>[1]</sup>。目前临床中多应用肿瘤分期或组织学分级等指标来评估 OSCC 患者的预后,存在导致部分低危患者接受过度治疗的可能或导致部分高危患者因治疗不足而面临复发和转移的风险,造成患者的预后差异较大<sup>[2]</sup>,可见,临床上仍需挖掘 OSCC 中潜在的生物标志物用于评估患者的预后。

自噬是维持内稳态的关键,然而研究中逐渐发现自噬也可有助于肿瘤的发生或发展,如可使癌细胞发生免疫逃逸从而导致细胞的增殖<sup>[3,4]</sup>。目前已有学者尝试通过自噬相关机制为 OSCC 寻找新的治疗策略,但研究主要集中于自噬相关基因(autophagy related gene, ARG)在 OSCC 发展或治疗中的作用,缺乏通过大数据来筛选和鉴定 ARG 中可用于预测 OSCC 患者预后的生物标志物。本研究将癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据库中 OSCC 相关 ARG 表达数据与临床病理特征及预后数据相结合,探究 ARG 风险预测模型在 OSCC 预后中潜在的临床应用价值,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 数据获取与处理** 本研究应用 R 软件行数据处理和统计分析。从 TCGA 数据库中共获取 501 例 OSCC 样本和 44 例癌旁样本的 RNA-seq 数据。在 OSCC 样本中 498 例具有完整的预后数据,432 例具有完整的性别、年龄、肿瘤分化程度、肿瘤分期和 T 分期数据。通过 Ensembl 提供的“Homo\_sapiens. GRCh38. 104. chr. gtf. gz”文件行基因名称注释。

**1.2 差异表达 ARG 的筛选** 从 HADb 数据库中获取人 ARG 基因共 232 个,limma 包以  $FDR < 0.05$  和  $|log-FC| > 1$  为条件筛选出 RNA-seq 数据中差异表达的 ARG。ClusterProfiler、Org. Hs. eg. db、Enrichplot 和 Ggplot2 包行基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析,以  $p.adjust$  和  $qvalue$  均  $< 0.05$  为条件发现差异表达 ARG 的主要生物学特征。

**1.3 预后相关差异表达 ARG 的筛选** 结合 OSCC 中

差异表达 ARG 和预后数据, Survival 包行单因素 Cox 分析后将  $P < 0.05$  的数据进一步应用 Glmnet 包纳入 Lasso 回归分析,以达到简化模型参数的目的。后再次通过 Survival 包对以上结果行多因素 Cox 分析筛选出预后相关的差异表达 ARG。

**1.4 风险预测模型的构建与分析** 基于预后相关差异表达 ARG 的表达参数构建风险预测模型的评分(risk score, RS):  $RS = \sum_{i=1}^n [(expGene)_i \times coef_i]$ ,  $coef$

代表基因在多因素 Cox 回归分析中的回归系数,  $exp-Gene$  为基因表达量,  $n$  为模型中基因的数量。取 RS 的中位数将 OSCC 患者分为高、低风险组, Survival 和 Survminer 包行 Kaplan-Meier 生存分析评估组间的预后差异。 Survival 包行单因素和多因素 Cox 分析评估模型的独立性。 SurvivalROC 包绘制模型的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),并计算曲线下面积(area under curve, AUC)评估与传统临床病理特征相比模型的诊断优势。进一步应用 Beeswarm 包分析模型与临床病理特征间的相关性。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

**1.5 Western-blot 验证模型中基因在 OSCC 中的表达**

因既往研究尚未阐明模型中 BAK1 在 OSCC 中的表达情况,故应用 Western-blot 检测 BAK1 蛋白在 OSCC 中的表达。收集 2021 年 7 月—2022 年 1 月河北医科大学第四医院口腔颌面外科行手术治疗的 OSCC 患者 17 例的癌组织及相应癌旁组织样本(距肿瘤边缘  $> 2.0$  cm),且术后病理证实为 OSCC 和正常组织。所有患者术前均未接受任何肿瘤相关治疗。本研究已通过医院伦理委员会审批(2020KY283),患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

RIPA 裂解液(碧云天公司)提取组织蛋白, BCA 蛋白浓度测定试剂盒(碧云天公司)测定蛋白浓度。 10% SDS-PAGE 分离蛋白,将蛋白电转至 PVDF 膜。用含 5% 脱脂奶粉的封闭液浸泡 PVDF 膜,室温摇床封闭 2 h。PVDF 膜浸泡于一抗(BAK1, 1:2 000;  $\beta$ -actin, 1:5 000, Affinity 公司)孵育液中, 4℃ 孵育过夜。洗去多余一抗, PVDF 膜浸泡于 HRP 标记二抗

(1:50 000, 武汉博士德生物工程有限公司) 孵育液中, 37℃ 摇床孵育 2 h。洗去多余二抗, 显色曝光。使用 BandScan 分析胶片灰度值, 根据目标蛋白和内参条带的灰度值之比计算相对表达量。结果应用 Graph Prism 软件行 *t* 检验分析, 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

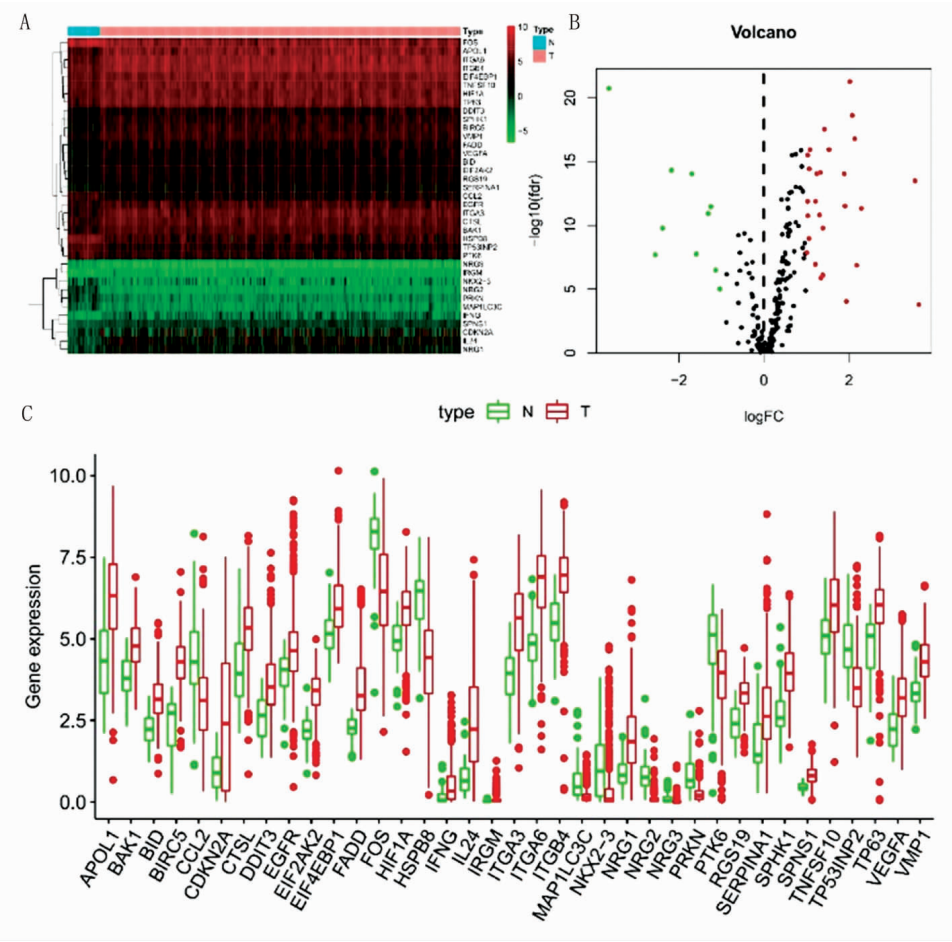
2 结 果

2.1 OSCC 中差异表达 ARG 的筛选 在 RNA-seq 数据中筛选出 EIF4EBP1、BAK1、RGS19、HIF1A、CTSL、VMP1、SPNS1、TNFSF10、TP63、BID、VEGFA、SPHK1、EGFR、SERPINA1、DDIT3、EIF2AK2、ITGB4、ITGA3、APOL1、IRGM、BIRC5、FADD、ITGA6、IFNG、NRG1、IL24、CDKN2A 等 27 个上调 ARG 和 NRG2、NRG3、MAP1LC3C、PRKN、HSPB8、CCL2、FOS、TP53INP2、PTK6、NKX2-3 等 10 个下调 ARG ( $FDR < 0.05$ ,  $|\log FC| > 1$ ) (图 1A、B)。箱线图可视化了上述基因在 OSCC

和癌旁样本中的表达 (图 1C)。

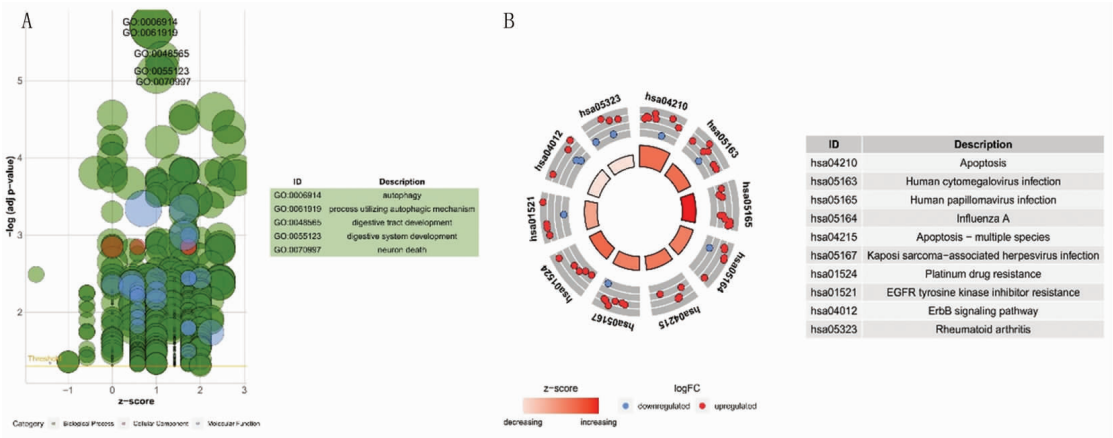
2.2 差异表达 ARG 的富集分析 差异表达 ARG 的 GO 富集分析表明, 主要涉及自噬相关机制的生物学过程 (图 2A)。KEGG 富集分析表明, 主要涉及细胞凋亡及人巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV) 和人乳头状瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 感染等途径 (图 2B)。

2.3 预后相关差异表达 ARG 的筛选与风险预测模型的构建 合并 OSCC 中差异表达 ARG 和预后数据后行单因素 Cox 分析获得 6 个符合  $P < 0.05$  的 ARG, 包括 FADD、NKX2-3、ITGA6、CTSL、BAK1、ITGA3 (图 3A)。进一步通过 Lasso 回归分析 (图 3B、C) 及多因素 Cox 分析 (图 3D) 筛选出 FADD、NKX2-3、BAK1 作为预后相关差异表达 ARG, 用于风险预测模型的构建。即  $RS = (1.558\ 5 \times FADD) + (-0.557\ 8 \times NKX2-3) + (1.547\ 1 \times BAK1)$ 。



注: A、C. 37 个差异表达 ARG 的表达情况; B. 差异表达 ARG 的筛选, 红色为上调, 绿色为下调, 黑色为无差异

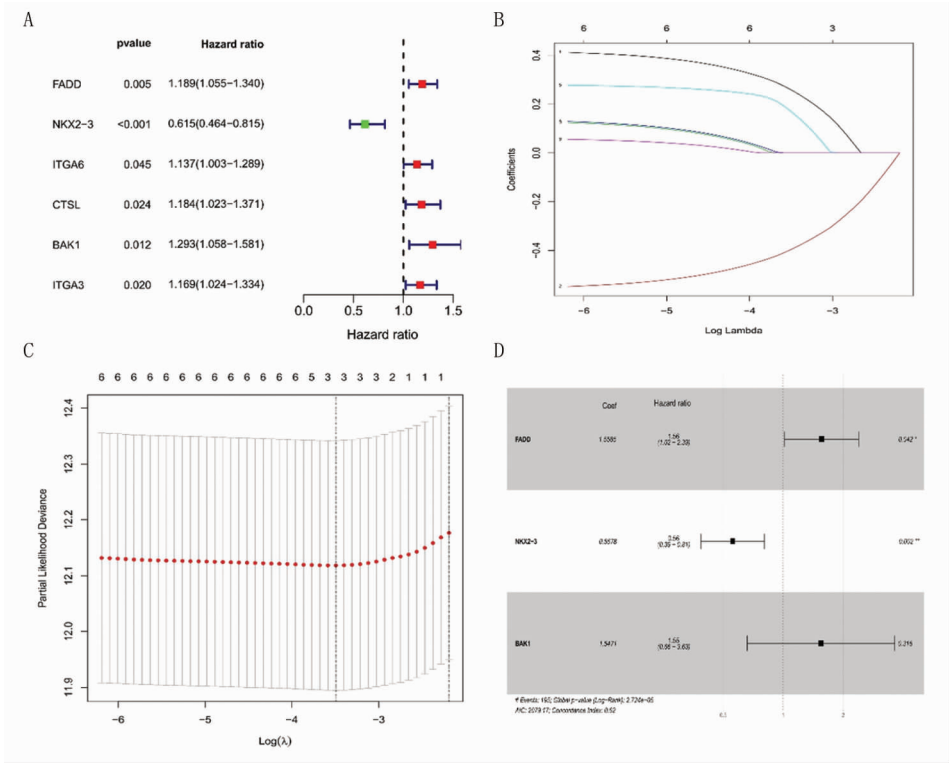
图 1 差异表达 ARG 的筛选  
Fig.1 Screening of ARG for difference expression



注:A. GO 富集分析前 5 位;B. KEGG 富集分析前 10 位

图 2 差异表达 ARG 的富集分析

Fig. 2 Enrichment analysis of differential expression ARG



注:A. 单因素 Cox 分析确定 6 个  $P < 0.05$  的 ARG;B、C. Lasso 回归分析选择最佳参数;D. 多因素 Cox 分析确定 3 个预后相关差异表达的 ARG

图 3 预后相关差异表达 ARG 的筛选

Fig. 3 Prognostic related differences express the risk prediction model of ARG

2.4 风险预测模型的分析 基于 TCGA 的相关数据显示,以 RS 中位数分布的高、低风险组,见图 4A,组内患者的生存状况及模型内 3 个预后相关差异表达 ARG 的表达情况,见图 4B、D。Kaplan-Meier 生存分析表明,高风险组的 5 年生存率低于低风险组 ( $P < 0.001$ )(图 4C)。单因素 Cox 分析表明,RS 与患者的

预后显著相关( $P < 0.001$ )(图 4E);多因素 Cox 分析表明,RS 可作为 OSCC 患者的独立预后指标( $P < 0.001$ )(图 4F);ROC 曲线表明,与包括性别、年龄、肿瘤分化程度、肿瘤分期和 T 分期在内的传统临床病理特征相比,该预测模型具有较高的诊断优势( $AUC = 0.614$ )(图 4G)。



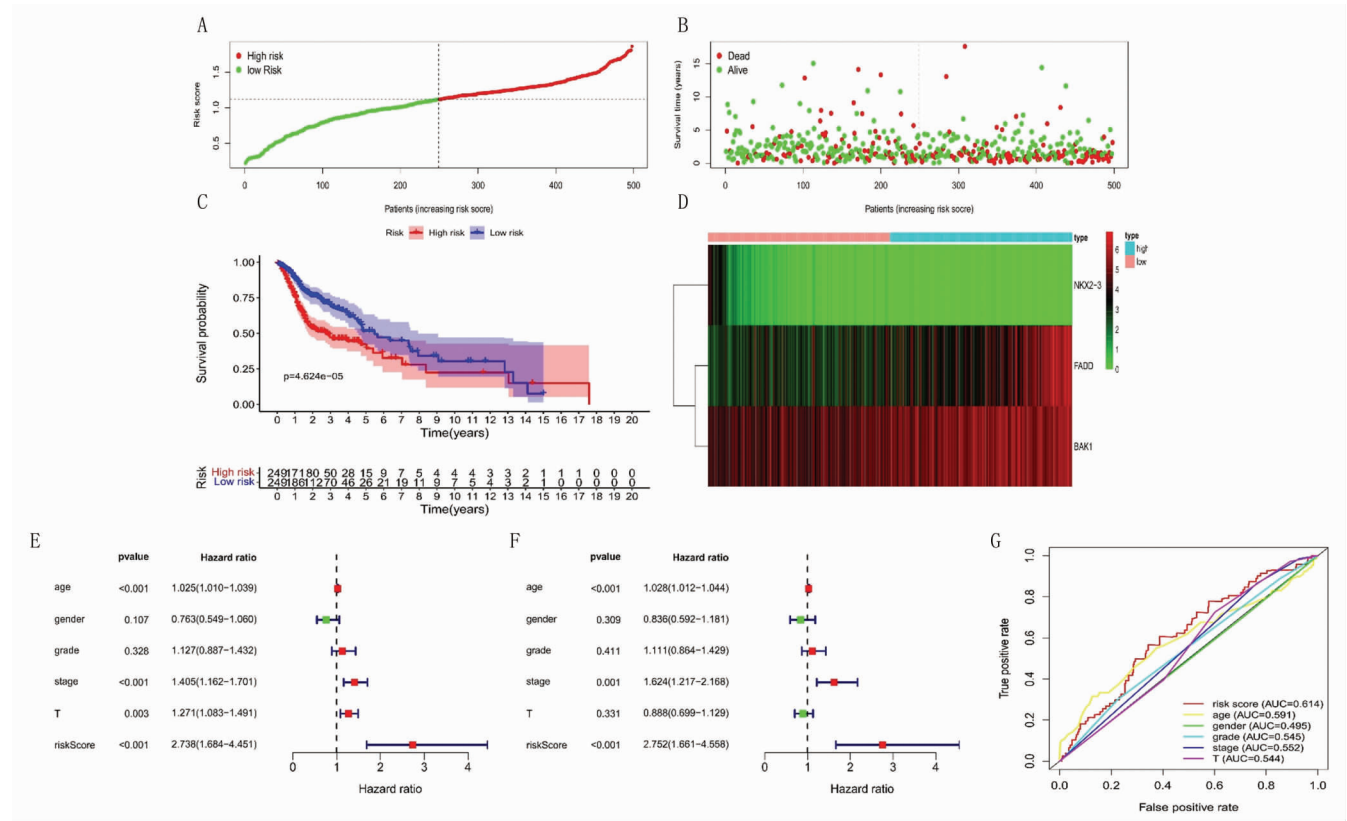


图 4 风险预测模型的分析  
Fig. 4 Analysis of risk prediction model

2.5 风险预测模型的临床效用 模型与临床病理特征间的相关性分析表明,仅在较高 T 分期(图 5A)和较大年龄(图 5B)患者中可发现模型的 RS 显著增高( $P < 0.05$ )。

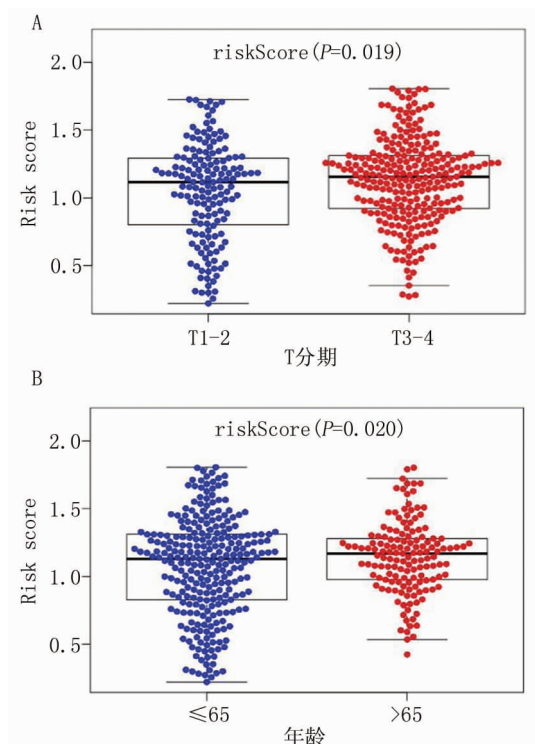
2.6 Western-blot 验证 OSCC 中 BAK1 蛋白的表达 Western-blot 检测结果显示,在 OSCC 癌组织中 BAK1 蛋白的表达高于癌旁组织( $t = 3.197, P = 0.033$ ),见图 6。

### 3 讨论

自噬在肿瘤形成和癌症治疗中起着复杂且矛盾的作用,在肿瘤发生的早期自噬可通过促进肿瘤坏死以抑制肿瘤生长,而随着肿瘤继续发展自噬却可通过促进血管形成或远处转移等加速肿瘤进展<sup>[5-6]</sup>。尽管目前已发现部分 ARG 与 OSCC 的进展相关,但仍缺乏对 ARG 中潜在预后或临床意义的阐明。本研究将 TCGA 数据库中的 OSCC 转录信息和人 ARG 列表进行分析,获得了在 OSCC 中差异表达的 ARG 共 37 个。既往研究表明,自噬抑制后增加的 FOXO3a 可刺激促凋亡基因 BBC3/PUMA 的转录<sup>[7]</sup>;HCMV 可通过调控细胞周

期、凋亡、迁移及肿瘤侵袭性和血管生成等参与疾病发展<sup>[8]</sup>;而 HPV 与头颈部鳞癌(HNSCC)之间存在明显的联系,约有 26% 的 HNSCC 对 HPV 呈阳性,其中 HPV16 为最常检测到的类型<sup>[9]</sup>。这与本研究对 37 个差异表达 ARG 的富集分析结果相类似,在 OSCC 中差异表达的 ARG 多涉及自噬相关机制,以及多与细胞凋亡、HCMV 感染和 HPV 感染等途径相关。进一步将上述 ARG 表达数据与预后数据相结合,构建出包含 FADD、NKX2-3、BAK1 的风险预测模型。Kaplan-Meier 生存分析、单因素和多因素 Cox 分析及 ROC 曲线结果表明,该模型具有较准确的生存预测性,与传统临床特征相比该模型还具有较高的预测优势,以及在 T 分期和年龄中可表现出临床效用。可见该模型内的 FADD、NKX2-3、BAK1 可能成为 OSCC 患者潜在的预后生物标志物或治疗靶标。

BAK1 可诱导线粒体外膜通透化以释放凋亡因子从而使细胞发生凋亡,这是细胞凋亡中的关键步骤<sup>[10]</sup>。但查阅既往文献尚未发现 OSCC 中 BAK1 的相关研究,因此本研究通过 Western-blot 检测了 BAK1



注:A. 模型与 T 分期的相关性;B. 模型与年龄的相关性

图 5 风险预测模型的临床病理相关性分析

Fig. 5 Clinicopathological correlation analysis of risk prediction model

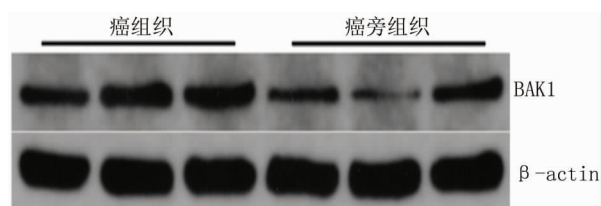


图 6 Western-blot 检测 BAK1 蛋白在 OSCC 中的表达

Fig. 6 Western blot to detect the expression of BAK1 protein in OSCC

蛋白在 OSCC 中的表达,试验结果同数据分析结果一致,验证了 BAK1 在 OSCC 中呈高表达。FADD 位于人 11q13.3 号染色体,而 11q13.3 染色体常被发现在多种癌症中扩增<sup>[11-12]</sup>。本研究的数据分析推测表达上调的 FADD 可能是 OSCC 的促进因素,这种推测在以往的研究中均得到了证实<sup>[12-14]</sup>,其表明了 FADD 在 OSCC 中呈高表达,特别是在免疫组化蛋白中过表达,并且与较高的临床分期及淋巴结转移相关,或可作为有效的预后指标之一。NKX2-3 作为模型中唯一的保护因素,可激活负责细胞分化、迁移和成熟等信号传导途径<sup>[15]</sup>。NKX2-3 在口腔、咽腔、鳃弓外胚层和下颌骨

的牙源性上皮中表达,其主要作用是在内皮细胞中表达 MAdCAM-1,而 MAdCAM-1 可通过结合整合素 47 和 L-选择素在淋巴细胞归巢至黏膜组织中起关键作用<sup>[16]</sup>。有研究表明,NKX2-3 可抑制 MAPK 通路来抑制人结肠癌细胞和肝癌细胞的生长<sup>[17]</sup>。本研究的数据分析推测高表达的 NKX2-3 可能是 OSCC 进展的抑制因素,但目前仅有研究通过 qRT-PCR 和免疫组化验证了其在 OSCC 中呈低表达<sup>[18]</sup>,具体作用机制尚待进一步阐明。

综上所述,本研究通过对 TCGA 数据库中 OSCC 相关的 ARG 转录信息及临床病理特征和预后数据进行分析,筛选出 FADD、NKX2-3、BAK1 等 3 个与预后相关差异表达 ARG,构建的风险预测模型可有效评估 OSCC 患者的预后。虽研究尚存在如模型需在其他队列中进行验证及需实验阐明具体调控机制等局限性,但本研究的数据可为未来临床中对不同风险的 OSCC 患者实现个体化诊疗提供新的思路。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王锦航:实施研究过程,分析试验数据,论文撰写;彭士雄:分析试验数据,论文撰写;赵建广:资料搜集整理,分析试验数据;陈彦平:提出研究思路,论文修改;崔子峰:设计研究方案,论文审核

参考文献

- [1] Bugshan A, Farooq I. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis [J]. F1000Res, 2020, 9: 229. DOI: 10.12688/f1000research.22941.1.
- [2] Du E, Mazul AL, Farquhar D, et al. Long-term survival in head and neck cancer: Impact of site, stage, smoking, and human papilloma-virus status [J]. Laryngoscope, 2019, 129 (11): 2506-2513. DOI: 10.1002/lary.27807.
- [3] 彭霞,方聪聪,徐宇明,等.铁死亡与自噬在疾病中的研究进展[J].疑难病杂志,2019,18(12):1284-1287,1292. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.12.023.
- [4] Peng X, Fang CC, Xu YM, et al. Research progress of iron death and autophagy in diseases [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2019, 18 (12): 1284-1287, 1292. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.12.023.
- [5] Zhu XG, Chudnovskiy A, Baudrier L, et al. Functional genomics in vivo reveal metabolic dependencies of pancreatic cancer cells [J]. Cell Metab, 2021, 33 (1): 211-221. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.10.017.
- [6] Kenific CM, Thorburn A, Debnath J. Autophagy and metastasis: Another double-edged sword [J]. Curr Opin Cell Biol, 2010, 22 (2): 241-245. DOI: 10.1016/j.ceb.2009.10.008.
- [7] Poillet-Perez L, White E. Role of tumor and host autophagy in cancer metabolism [J]. Genes Dev, 2019, 33 (11-12): 610-619. DOI: 10.



- 1101/gad.325514.119.
- [7] Fitzwalter BE, Towers CG, Sullivan KD, et al. Autophagy inhibition mediates apoptosis sensitization in cancer therapy by relieving FOXO3a turnover[J]. *Dev Cell*, 2018, 44 (5): 555-565. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.02.014.
  - [8] Cobbs C. Cytomegalovirus is a tumor-associated virus; armed and dangerous[J]. *Curr Opin Virol*, 2019, 39: 49-59. DOI: 10.1016/j.coviro.2019.08.003.
  - [9] Tumban E. A current update on human papillomavirus-associated head and neck cancers[J]. *Viruses*, 2019, 11 (10): 922. DOI: 10.3390/v11100922.
  - [10] Fujiki Y, Abe Y, Imoto Y, et al. Recent insights into peroxisome biogenesis and associated diseases [J]. *J Cell Sci*, 2020, 133 (9): jcs236943. DOI: 10.1242/jcs.236943.
  - [11] Marín-Rubio JL, Vela-Martín L, Fernández-Piqueras J, et al. FADD in cancer: mechanisms of altered expression and function, and clinical implications[J]. *Cancers*, 2019, 11 (10): 1462. DOI: 10.3390/cancers11101462.
  - [12] Eytan DF, Snow GE, Carlson S, et al. SMAC mimetic birinapant plus radiation eradicates human head and neck cancers with genomic amplifications of cell death genes FADD and BIRC2[J]. *Cancer Res*, 2016, 76 (18): 5442-5454. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3317.
  - [13] González-Moles MA, Ayén A, González-Ruiz I, et al. Prognostic and clinicopathological significance of FADD upregulation in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cancers*, 2020, 12 (9): 2393. DOI: 10.3390/cancers12092393.
  - [14] 周鸣飞. 二甲双胍在口腔癌中的应用及研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (3): 329-332. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.03.026.
  - [15] Zhou MF. Application and research progress of metformin in oral cancer[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2022, 21 (3): 329-332. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.03.026.
  - [16] Vojkovic D, Kellermayer Z, Kajtár B, et al. Nkx2-3-A slippery slope from development through inflammation toward hematopoietic malignancies[J]. *Biomark Insights*, 2018, 13: 1177271918757480. DOI: 10.1177/1177271918757480.
  - [17] Biben C, Wang CC, Harvey RP. NK-2 class homeobox genes and pharyngeal/oral patterning: Nkx2-3 is required for salivary gland and tooth morphogenesis[J]. *Int J Dev Biol*, 2002, 46 (4): 415-422.
  - [18] 冯滢滢, 郭靖, 刘家宏, 等. 人抑癌基因 NKX2-3 真核表达载体的构建及其对肿瘤细胞生长的作用[J]. *生物技术通讯*, 2015, 26 (4): 489-492. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0002.2015.04.009.
  - [19] Feng YY, Guo J, Liu JH, et al. Construction of eukaryotic expression vector of human tumor suppressor gene NKX2-3 and its effect on tumor cell growth[J]. *Letters in Biotechnology*, 2015, 26 (4): 489-492. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0002.2015.04.009.
  - [20] Zhu L, Yan D, Chen Y, et al. The identification of autophagy-related genes in the prognosis of oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Dis*, 2020, 26 (8): 1659-1667. DOI: 10.1111/odi.13492.

(收稿日期: 2022-08-05)

(上接 53 页)

- [8] Zhang D, Yang Y, Liang C, et al. poFUT1 promotes uterine angiogenesis and vascular remodeling via enhancing the O-fucosylation on uPA[J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10 (10): 775. DOI: 10.1038/s41419-019-2005-3.
- [9] Li X, Buckley B, Stoleto K, et al. Roles of the Na/H exchanger isoform 1 and urokinase in prostate cancer cell migration and invasion[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22 (24): 13263. DOI: 10.3390/ijms222413263.
- [10] Moirangthem A, Bondhopadhyay B, Mukherjee M, et al. Simultaneous knockdown of uPA and MMP9 can reduce breast cancer progression by increasing cell-cell adhesion and modulating EMT genes[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 21903. DOI: 10.1038/srep21903.
- [11] Zhang C, Zhang G, Sun N, et al. An individualized immune signature of pretreatment biopsies predicts pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy and outcomes in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2020, 5 (1): 182. DOI: 10.1038/s41392-020-00221-8.
- [12] Ulisse S, Baldini E, Sorrenti S, et al. The urokinase plasminogen activator system: A target for anti-cancer therapy[J]. *Current Cancer Drug Targets*, 2009, 9 (1): 32-71. DOI: 10.2174/156800909787314002.
- [13] Su S, Lin C, Yang W, et al. The urokinase-type plasminogen activator (uPA) system as a biomarker and therapeutic target in human malignancies[J]. *Expert Opinion On Therapeutic Targets*, 2016, 20 (5): 551-566. DOI: 10.1517/14728222.2016.1113260.
- [14] 何雯婷. lncRNA\_LINC00200 在胃癌进展中的作用及机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
- [15] Suarez-Carmona M, Lesage J, Cataldo D, et al. EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression[J]. *Molecular Oncology*, 2017, 11 (7): 805-823. DOI: 10.1002/1878-0261.12095.
- [16] Wang H, Lin Y, Hsu C, et al. Pancreatic stellate cells activated by mutant KRAS-mediated PAI-1 upregulation foster pancreatic cancer progression via IL-8 [J]. *Theranostics*, 2019, 9 (24): 7168-7183. DOI: 10.7150/thno.36830.

(收稿日期: 2022-08-12)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.012

论著·临床

# 双重血浆置换治疗重症狼疮性肾炎合并急性肾损伤的效果及安全性研究

李晓英, 杨丹丹, 黄辉, 朱征西, 王映秀

基金项目: 百色市科学研究与开发计划(百科技 20171129)

作者单位: 533000 广西百色市人民医院风湿免疫科

通信作者: 李晓英, E-mail: rouffes@21cn.com

【摘要】目的 探讨双重血浆置换治疗重症狼疮性肾炎(LN)合并急性肾损伤的效果及安全性。方法 选取 2017 年 1 月—2021 年 6 月广西百色市人民医院风湿免疫科收治的重症 LN 合并急性肾损伤患者 60 例作为研究对象,按随机数字表法分为对照组和观察组,每组 30 例。2 组均给予常规综合治疗,在此基础上对照组给予免疫制剂霉酚酸酯治疗,观察组给予免疫制剂霉酚酸酯联合双重血浆置换。比较治疗前、治疗 2 周后 2 组系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)、红细胞沉降率(ESR)、免疫学指标[抗双链 DNA(ds-DNA)、抗核抗体(ANA)滴度、补体 C3、补体 C4]、肾功能[血清尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、24 h 尿蛋白、尿红细胞]、凝血功能[血小板、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)]、炎症指标[白介素 6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-1],评价临床疗效并观察不良反应发生情况。结果 观察组总缓解率与对照组比较,差异无统计学意义(96.67% vs. 80.00%,  $P>0.05$ )。治疗 2 周后,观察组 SLEDAI 评分、ESR 低于对照组( $t/P=5.214/<0.001$ ,  $3.989/<0.001$ ); ds-DNA、抗 ANA 滴度低于对照组( $t/P=7.102/<0.001$ ,  $4.857/<0.001$ ),补体 C3、C4 显著高于对照组( $t/P=3.657/<0.001$ ,  $4.102/<0.001$ ); Scr、BUN、24 h 尿蛋白、尿红细胞均低于对照组( $t/P=6.213/<0.001$ ,  $5.039/<0.001$ ,  $3.574/<0.001$ ,  $4.321/<0.001$ ); Fib 低于对照组( $t/P=3.345/0.001$ ), PT、APTT 高于对照组( $t/P=2.635/0.011$ ,  $2.201/0.032$ ); 血清 IL-6、CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 均低于对照组( $t/P=4.717/<0.001$ ,  $4.305/<0.001$ ,  $2.202/0.032$ ,  $6.015/<0.001$ )。2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 双重血浆置换治疗 LN 合并急性肾损伤患者疗效确切,在肾功能、免疫功能、炎症反应、凝血功能等方面具有显著效果,且未明显增加患者不良反应,安全性较好。

【关键词】 狼疮性肾炎;急性肾损伤;双重血浆置换;肾功能;疗效

【中图分类号】 R593.24+2

【文献标识码】 A

## The efficacy and safety of double plasma exchange in the treatment of severe lupus nephritis with acute renal injury

Li Xiaoying, Yang Dandan, Huang Hui, Zhu Zhenxi, Wang Yingxiu. Department of Rheumatology and Immunology, Baise People's Hospital, Guangxi Province, Baise 533000, China

Corresponding author: Li Xiaoying, E-mail: rouffes@21cn.com

Funding program: Baise Scientific Research and Development Program (20171129)

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of double plasma exchange in the treatment of severe lupus nephritis (LN) with acute renal injury. Methods From January 2017 to June 2021, 60 patients with severe LN combined with acute renal injury admitted by the Rheumatology and Immunization Department of Guangxi Baise People's Hospital were selected as the research objects, and were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 30 cases in each group. Both groups were given conventional comprehensive treatment. On this basis, the control group was given immune preparation mycophenolate mofetil, and the observation group was given immune preparation mycophenolate mofetil combined with double plasma exchange. The disease activity index (SLEDAI), erythrocyte sedimentation rate (ESR), immunological indexes (anti double stranded DNA (ds-DNA), antinuclear antibody (ANA) titer, complement C3, complement C4), renal function (serum urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), 24h urine protein, urine red blood cell), coagulation function [platelet, fibrinogen (Fib), prothrombin time (PT) Activated partial thromboplastin time (APTT)], inflammatory indicators [interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- $\alpha$

(TNF- $\alpha$ ), IL-1], evaluate the clinical efficacy and observe the occurrence of adverse reactions.**Results** There was no significant difference in the total remission rate between the observation group and the control group (96.67% vs.80.00%,  $P>0.05$ ). After 2 weeks of treatment, SLEDAI score and ESR in the observation group were lower than those in the control group ( $t/P=5.214/ < 0.001$ ,  $3.989/ < 0.001$ ). The titers of ds DNA and anti-ANA were lower than those in the control group ( $t/P=7.102/ < 0.001$ ,  $4.857/ < 0.001$ ), while the complement C3 and C4 were higher than those in the control group ( $t/P=3.657/ < 0.001$ ,  $4.102/ < 0.001$ ). SCr, BUN, 24h urine protein and urinary red blood cells were lower than those in the control group ( $t/P=6.213/ < 0.001$ ,  $5.039/ < 0.001$ ,  $3.574/ < 0.001$ ,  $4.321/ < 0.001$ ). Fib was lower than the control group ( $t/P=3.345/ < 0.001$ ), PT and APTT were higher than the control group ( $t/P=2.635/0.011$ ,  $2.201/0.032$ ). Serum IL-6, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-1 in the control group was lower than that in the control group ( $t/P=4.717/ < 0.001$ ,  $4.305/ < 0.001$ ,  $2.202/0.032$ ,  $6.015/ < 0.001$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ).**Conclusion** Hemodialysis combined with double plasma exchange in the treatment of LN patients with acute kidney injury has significant effects in renal function, immunity, inflammation, coagulation function, and this regimen will not significantly increase the adverse reactions of patients, which can ensure the safety during treatment.

**[Key words]** Lupus nephritis; Acute kidney injury; Double plasma exchange; Renal function; Therapeutic effect

狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是临床较为常见的继发性肾小球肾炎,多发于育龄期女性,可造成多系统损害,引起急性肾损伤<sup>[1]</sup>。近年来,研究证实,免疫抑制剂能显著提高患者肾脏存活率<sup>[2]</sup>。但对于重症患者,病情恶化快,尤其是合并急性肾损伤者,单一药物治疗难以达到理想治疗效果。双重血浆置换是近年新兴的选择性血浆分离方法,可选择性地清除机体血浆内的大分子物质,滤出分子量较小成分,如小分子蛋白、白蛋白等,再次回输至体内,以达到清除致病物质的同时,减轻对机体有用物质的影响<sup>[3]</sup>。目前,已有研究报道,双重血浆置换在 LN 患者治疗中取得显著效果<sup>[4]</sup>。但其与免疫制剂相结合应用于重症 LN 合并急性肾损伤患者未见相关临床研究。鉴于此,本研究采取双重血浆置换治疗,从肾功能、免疫功能、炎症反应、凝血功能、安全性等方面进行全面深入分析,以期临床治疗 LN 患者方案的制定提供试验依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 1 月—2021 年 6 月广西百色市人民医院风湿免疫科收治的重症 LN 合并急性肾损伤患者 60 例作为研究对象,按随机数字表法分为对照组和观察组,每组 30 例。2 组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(KY2023010301),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:重症 LN 合并急性肾损伤患者,无尿或少尿超过 24~48 h,并具备下列条件:血肌酐(SCr)  $\geq 442 \mu\text{mol/L}$ ,血清尿素氮(BUN)  $\geq 21.4 \text{ mmol/L}$ ,碳酸氢根( $\text{HCO}_3^-$ )  $< 15 \text{ mmol/L}$ ,具有明显的恶心呕吐、轻度烦躁、精神不振、肺水肿等表现,

符合透析指征。(2)排除标准:存在肾脏以外其他脏器衰竭疾病者;凝血功能障碍者;其他原因所致肾病患者;不能按要求完成整个试验者。

表 1 对照组与观察组 LN 患者一般资料比较

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

| 项 目                         | 对照组<br>( $n=30$ ) | 观察组<br>( $n=30$ ) | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|--------------|-------|
| 性别(男/女)                     | 2/28              | 4/26              | 0.185        | 0.667 |
| 年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)    | $38.65 \pm 8.01$  | $36.89 \pm 7.32$  | 0.888        | 0.378 |
| 合并症[例(%)]                   |                   |                   |              |       |
| 高血压                         | 6(20.00)          | 8(26.67)          | 0.373        | 0.542 |
| 冠心病                         | 4(13.33)          | 5(16.67)          | 0.000        | 1.000 |
| 慢性阻塞性肺疾病                    | 1( 3.33)          | 2( 6.67)          | 0.000        | 1.000 |
| LN 病程( $\bar{x} \pm s$ , 月) | $14.12 \pm 4.38$  | $13.25 \pm 3.10$  | 0.888        | 0.378 |
| 诱因[例(%)]                    |                   |                   | 1.598        | 0.660 |
| 感染                          | 13(43.33)         | 14(46.67)         |              |       |
| 性激素                         | 6(20.00)          | 9(30.00)          |              |       |
| 外界不良环境因素                    | 7(23.33)          | 4(13.33)          |              |       |
| 其他                          | 4(13.33)          | 3(10.00)          |              |       |
| 分期[例(%)]                    |                   |                   | 0.142        | 0.887 |
| Ⅱ型                          | 9(30.00)          | 11(36.67)         |              |       |
| Ⅲ型                          | 13(43.33)         | 8(26.67)          |              |       |
| Ⅳ型                          | 8(26.67)          | 11(36.67)         |              |       |
| 家族遗传史[例(%)]                 | 4(13.33)          | 3(10.00)          | 0.000        | 1.000 |

1.3 治疗方法 入院后 2 组均采用糖皮质激素治疗,同时给予抑制胃酸分泌、补钙、保护胃黏膜等对症支持治疗。在此基础上,对照组给予免疫制剂霉酚酸酯(上海罗氏制药有限公司)1.0 g/次口服,每天 2 次,持续治疗 2 周。观察组在对照组基础上另予双重血浆置换:局部麻醉,颈内静脉穿刺,双腔管置留,采用血浆分离器 EC50W(一级滤器)、EC20W(二级滤器),均购于意大利贝尔克有限公司。低分子肝素联合枸橼酸抗

凝,活化凝血时间延长超过 1 倍。体外循环下,全血流经 EC50W (120 ~ 150 ml/min),滤出的血浆进入 EC20W (30 ~ 40 ml/min) 再次进行滤过,滤出的血浆输回至体内。被截留血浆成分滞留于 EC20W 内不断再循环(流量为 60 ml/min),当 EC20W 前压力逐步升高,超过 150 ~ 160 mmHg 时,需停止血浆分离,800 ml 生理盐水冲洗 EC20W,使滞留血浆成分进一步滤过,丢弃 EC20W 内残留血浆成分。每次处理血浆量即为 2 倍血浆容量,同时补充 5.7% ~ 16.4% 白蛋白 20 g, 2 h/次,每天 1 次,每周 3 次,持续治疗 2 周。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 病情活动及红细胞沉降率(ESR)检测:采用魏氏法检测 ESR。采用系统性红斑狼疮疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)评估 2 组治疗前后病情变化:<5 分为无活动;5 ~ 9 分为轻度活动;10 ~ 14 分为中度活动;≥15 分为重度活动。

1.4.2 血清免疫指标检测:分别于治疗前后采集患者肘静脉血 2 ml,离心留取血清(3 500 r/min,半径为 10 cm,时间 10 min),置于 -80℃ 冰箱内保存待检。采用康润生物科技公司生产的 HELIA Blot 型全自动免疫印迹分析仪,以免疫印迹法检测抗双链 DNA(ds-DNA)、抗核抗体(ANA)滴度;采用 Canon TBA FX8 全自动生化仪,根据免疫比浊法检测补体 C3、C4 水平,所用试剂由北京生物安全有限公司提供。

1.4.3 肾功能指标检测:采用 Canon TBA FX8 全自动生化仪,邻苯三酚红法测定 24 h 尿蛋白、全自动尿液分析仪(AVE-766)检测尿红细胞及 BUN,苦味酸法检测 SCr 水平。

1.4.4 凝血功能指标检测:采用 TCAutomation Hemo CELL 凝血流水线(美国沃芬公司),以免疫比浊法检测凝血功能[纤维蛋白原(Fib)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)]变化;采用 XN-10 [B4]希森美康全自动模块式血液分析仪(希森美康株式会社),以流式细胞术进行血小板(PLT)测定。

1.4.5 血清炎性指标检测:采用 i-Readers 全自动超敏 C 反应蛋白干式免疫分析仪(上海艾瑞德生物科技有限公司),以干式免疫层析法检测 C 反应蛋白(CRP),应用星童免疫分析仪(星童医疗技术有限公司)以循环增强免疫法检测白介素 6(IL-6),免疫散射比浊法测定肿瘤坏死因子 α(TNF-α),检测所用试剂盒均由凯创生物提供,所有试验均严格按照说明书完成。

1.4.6 安全性观察:记录 2 组治疗期间出现的不良反应,包括低血压、恶心、腹泻等。

1.5 临床疗效评价标准<sup>[5]</sup> 治疗结束后进行疗效评估,完全缓解:临床症状基本消失,血清白蛋白≥35 g/L,尿蛋白<0.4 g/24 h,SCr 恢复正常;部分缓解:尿蛋白<3.5 g/24 h,尿蛋白水平与基础值比较降低>50%,血清白蛋白≥30 g/L,SCr 稳定;未缓解:尿蛋白>0.4 g/24 h,血清白蛋白<30 g/L,SCr 不稳定。总缓解率=(完全缓解+部分缓解)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验;非正态分布计量资料以 *M*(*Q*<sub>1</sub>, *Q*<sub>3</sub>)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用 Ridit 分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗 2 周后,观察组总缓解率为 96.67%,高于对照组的 80.00%,但差异无统计学意义(*P*=0.103),见表 2。

表 2 对照组与观察组临床疗效比较 [例(%)]

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

| 组别  | 例数 | 完全缓解      | 部分缓解      | 未缓解      | 总缓解率(%) |
|-----|----|-----------|-----------|----------|---------|
| 对照组 | 30 | 12(40.00) | 12(40.00) | 6(20.00) | 80.00   |
| 观察组 | 30 | 15(50.00) | 14(46.67) | 1(3.33)  | 96.67   |

2.2 2 组治疗前后 SLEDAI 评分、ESR 比较 治疗 2 周后,2 组 SLEDAI 评分、ESR 均较治疗前降低,且观察组低于对照组(*P*<0.01),见表 3。

表 3 对照组与观察组治疗前后 SLEDAI 评分、ESR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of SLEDAI scores and ESR between the control group and the observation group before and after treatment

| 组别                         | 时间  | SLEDAI 评分(分)   | ESR(mm/h)      |
|----------------------------|-----|----------------|----------------|
| 对照组<br>( <i>n</i> =30)     | 治疗前 | 14.79 ± 4.11   | 60.08 ± 13.55  |
|                            | 治疗后 | 9.57 ± 1.29    | 39.56 ± 9.13   |
| 观察组<br>( <i>n</i> =30)     | 治疗前 | 14.35 ± 3.06   | 58.42 ± 11.38  |
|                            | 治疗后 | 7.82 ± 1.30    | 30.44 ± 8.57   |
| <i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值  |     | 6.637/ <0.001  | 6.879/ <0.001  |
| <i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值  |     | 10.758/ <0.001 | 10.758/ <0.001 |
| <i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值 |     | 5.214/ <0.001  | 3.989/ <0.001  |

2.3 2 组治疗前后免疫学指标比较 治疗 2 周后,2 组 ds-DNA、抗 ANA 滴度均低于治疗前,补体 C3、C4 均高于治疗前(*P*<0.01),且观察组改善程度优于对照

组( $P < 0.01$ ),见表 4。

2.4 2 组治疗前后肾功能比较 治疗 2 周后,2 组 SCr、BUN、24 h 尿蛋白、尿红细胞均低于治疗前,且观察组低于对照组( $P < 0.01$ ),见表 5。

2.5 2 组治疗前后凝血功能比较 治疗 2 周后,2 组血小板均较治疗前降低,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ );2 组 Fib 均低于治疗前,PT、APTT 均高于治疗前( $P < 0.05$ ),且观察组改善程度优于对照组( $P < 0.05$ ),见表 6。

2.6 2 组治疗前后炎症指标比较 治疗 2 周后,2 组患者血清 IL-6、CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 均低于治疗前,且观察组低于对照组( $P < 0.05$ ),见表 7。

表 4 对照组与观察组治疗前后免疫学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| Tab. 4 Comparison of immunological indexes between the control group and the observation group before and after treatment |     |                  |                          |                 |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------|--------------------------|-----------------|-----------------|
| 组 别                                                                                                                       | 时间  | ds-DNA(IU/L)     | 抗 ANA 滴度*                | C3(g/L)         | C4(g/L)         |
| 对照组<br>(n=30)                                                                                                             | 治疗前 | 39.15 $\pm$ 6.38 | 1:12 000(1:800,1:16 000) | 0.36 $\pm$ 0.10 | 0.08 $\pm$ 0.02 |
|                                                                                                                           | 治疗后 | 26.44 $\pm$ 4.29 | 1:800(1:400,1:1 000)     | 0.49 $\pm$ 0.12 | 0.11 $\pm$ 0.03 |
| 观察组<br>(n=30)                                                                                                             | 治疗前 | 40.67 $\pm$ 7.59 | 1:10 000(1:800,1:16 000) | 0.35 $\pm$ 0.11 | 0.08 $\pm$ 0.02 |
|                                                                                                                           | 治疗后 | 19.43 $\pm$ 3.81 | 1:400(1:100,1:800)       | 0.57 $\pm$ 0.10 | 0.15 $\pm$ 0.05 |
| t/U/P 对照组内值                                                                                                               |     | 9.054/ <0.001    | 6.142/ <0.001            | 4.558/ <0.001   | 4.557/ <0.001   |
| t/U/P 观察组内值                                                                                                               |     | 13.699/ <0.001   | 5.124/ <0.001            | 8.106/ <0.001   | 7.120/ <0.001   |
| t/U/P 治疗后组间值                                                                                                              |     | 7.102/ <0.001    | 4.857/ <0.001            | 3.657/ <0.001   | 4.102/ <0.001   |

注: \* 为  $M(Q_1, Q_3)$

表 5 对照组与观察组治疗前后肾功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| Tab. 5 Comparison of renal function indicators between the control group and the observation group before and after treatment |     |                    |                  |                  |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------|------------------|------------------|------------------|
| 组 别                                                                                                                           | 时间  | SCr( $\mu$ mol/L)  | BUN(mmol/L)      | 24 h 尿蛋白(g/24 h) | 尿红细胞(/ $\mu$ l)* |
| 对照组<br>(n=30)                                                                                                                 | 治疗前 | 315.64 $\pm$ 62.77 | 26.89 $\pm$ 3.77 | 4.82 $\pm$ 1.53  | 415(228,1 602)   |
|                                                                                                                               | 治疗后 | 107.25 $\pm$ 18.63 | 9.25 $\pm$ 2.30  | 1.79 $\pm$ 0.64  | 147(30,175)      |
| 观察组<br>(n=30)                                                                                                                 | 治疗前 | 322.80 $\pm$ 59.45 | 27.58 $\pm$ 4.26 | 4.90 $\pm$ 1.62  | 420(225,1 617)   |
|                                                                                                                               | 治疗后 | 82.33 $\pm$ 11.64  | 6.44 $\pm$ 2.01  | 1.26 $\pm$ 0.50  | 90(24,180)       |
| t/U/P 对照组内值                                                                                                                   |     | 17.432/ <0.001     | 21.878/ <0.001   | 10.007/ <0.001   | 7.864/ <0.001    |
| t/U/P 观察组内值                                                                                                                   |     | 21.742/ <0.001     | 24.582/ <0.001   | 11.760/ <0.001   | 12.984/ <0.001   |
| t/U/P 治疗后组间值                                                                                                                  |     | 6.213/ <0.001      | 5.039/ <0.001    | 3.574/ <0.001    | 4.321/ <0.001    |

注: \* 为  $M(Q_1, Q_3)$

表 6 对照组与观察组治疗前后凝血功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| Tab. 6 Comparison of blood coagulation function between the control group and the observation group before and after treatment |     |                        |                 |                  |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------|-----------------|------------------|------------------|
| 组 别                                                                                                                            | 时间  | PLT( $\times 10^9$ /L) | Fib(g/L)        | PT(s)            | APTT(s)          |
| 对照组<br>(n=30)                                                                                                                  | 治疗前 | 124.55 $\pm$ 43.81     | 2.33 $\pm$ 0.81 | 10.34 $\pm$ 1.85 | 27.18 $\pm$ 5.06 |
|                                                                                                                                | 治疗后 | 118.94 $\pm$ 35.65     | 1.35 $\pm$ 0.42 | 12.06 $\pm$ 1.27 | 32.06 $\pm$ 4.70 |
| 观察组<br>(n=30)                                                                                                                  | 治疗前 | 120.98 $\pm$ 40.62     | 2.42 $\pm$ 0.79 | 10.57 $\pm$ 1.90 | 27.41 $\pm$ 4.87 |
|                                                                                                                                | 治疗后 | 117.54 $\pm$ 36.70     | 1.02 $\pm$ 0.34 | 12.98 $\pm$ 1.43 | 34.85 $\pm$ 5.11 |
| t/P 对照组内值                                                                                                                      |     | 0.544/0.589            | 5.883/ <0.001   | 4.198/ <0.001    | 3.870/ <0.001    |
| t/P 观察组内值                                                                                                                      |     | 0.344/0.732            | 8.916/ <0.001   | 5.551/ <0.001    | 5.773/ <0.001    |
| t/P 治疗后组间值                                                                                                                     |     | 0.150/0.881            | 3.345/ 0.001    | 2.635/ 0.011     | 2.201/ 0.032     |

表 7 对照组与观察组治疗前后炎症指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| Tab. 7 Comparison of inflammatory indicators between the control group and the observation group before and after treatment |     |                    |                   |                      |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| 组 别                                                                                                                         | 时间  | IL-6(ng/L)         | CRP(mg/L)         | TNF- $\alpha$ (ng/L) | IL-1(ng/L)        |
| 对照组<br>(n=30)                                                                                                               | 治疗前 | 106.25 $\pm$ 17.49 | 72.56 $\pm$ 16.33 | 1159.36 $\pm$ 264.28 | 65.99 $\pm$ 12.50 |
|                                                                                                                             | 治疗后 | 83.64 $\pm$ 15.50  | 41.30 $\pm$ 12.52 | 801.75 $\pm$ 195.47  | 38.40 $\pm$ 9.28  |
| 观察组<br>(n=30)                                                                                                               | 治疗前 | 112.03 $\pm$ 20.25 | 69.47 $\pm$ 15.18 | 1124.72 $\pm$ 283.11 | 66.47 $\pm$ 11.72 |
|                                                                                                                             | 治疗后 | 64.15 $\pm$ 16.49  | 28.87 $\pm$ 9.66  | 685.34 $\pm$ 213.72  | 25.29 $\pm$ 7.51  |
| t/P 对照组内值                                                                                                                   |     | 5.299/ <0.001      | 8.321/ <0.001     | 5.959/ <0.001        | 9.707/ <0.001     |
| t/P 观察组内值                                                                                                                   |     | 10.042/ <0.001     | 12.359/ <0.001    | 6.784/ <0.001        | 16.204/ <0.001    |
| t/P 治疗后组间值                                                                                                                  |     | 4.717/ <0.001      | 4.305/ <0.001     | 2.202/ 0.032         | 6.015/ <0.001     |

2.7 2 组不良反应比较 治疗期间,观察组出现低血压 1 例(收缩压 80 mmHg,舒张压 50 mmHg),经对症处理后收缩压恢复至 110 mmHg,舒张压恢复至 70 mmHg;对照组出现恶心 1 例,轻微腹泻 2 例,症状轻微均可耐受。2 组均未见其他不良反应。2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.268, P=0.605$ )。

### 3 讨论

LN 是由多种因素诱发的一种自身免疫性肾脏损伤性疾病,远期出现终末期肾脏病风险大,而 70% 的重症 LN 患者存在狼疮活动,常伴发急性肾损伤,且病理活检可见活动性病变,肾间质炎性反应浸润严重<sup>[6-8]</sup>。临床若未及时诊断和正确治疗,病情会进一步加重,甚至发生不可逆的肾衰竭。

霉酚酸酯是霉酚酸(MPA)酯类衍生物,经代谢后形成霉酚酸,具有快速抑制淋巴细胞增殖效果,在 LN 治疗中,可达到缓解病情作用,但对于症状危急、进展较快的重症患者,还需结合其他方案强化治疗效果<sup>[9]</sup>。2019 年移植学会和欧洲抗风湿病联盟联合欧洲肾脏学会—欧洲透析关于 ASFA 指南和 LN 管理均推荐将血浆置换作为重症 LN 患者的治疗措施<sup>[10]</sup>。董建华等<sup>[11]</sup>研究报道,双重血浆置换能有效减轻重症 LN 患者病情,改善肾功能及免疫功能,临床应用取得显著效果。而詹元英等<sup>[12]</sup>发现,双重血浆置换能降低 ANCA 相关性血管炎肾损害患者的病情活动性,改善肾功能,且安全性高,值得临床推广应用。由此,本研究首次尝试将双重血浆置换应用于重症 LN 合并急性肾损伤患者,结果显示,治疗 2 周后观察组 SLEDAI 评分及肾功能指标均低于对照组( $P<0.01$ ),与以往研究结果相符<sup>[13]</sup>。分析原因在于,双重血浆置换在血浆置换基础上采用两级滤器进行高选择性的大分子致病物质清除,可迅速清除血浆内大量的异常免疫复合物、抗原、免疫球蛋白、抗体及相关淋巴因子等<sup>[14]</sup>,清除封闭性抗体,调节免疫系统,恢复网状内皮细胞的吞噬功能,是 LN 治疗的有效辅助手段,能快速有效地清除血清中自身抗体,控制狼疮活动,以改善肾功能状态。

ds-DNA、抗 ANA 滴度及补体 C3、C4 是反映系统性红斑狼疮患者肾脏受累和病情严重程度的重要指标,研究报道,经双重血浆置换治疗后,狼疮患者抗 ds-DNA、ANA 转阴率为 54.56%、36.37%,且补体 C3、C4 水平显著升高<sup>[15]</sup>。在血浆置换中双重复置系统可通过不同孔径分离设备,对血浆蛋白进行严格控制,以保证补充液输回至患者体内,短时间内有效调节免疫系统,恢复细胞免疫功能,有效调节 LN 患者免疫系统,达到控制狼疮病情的目的。本研究显示,治疗 2 周后

观察组 ds-DNA、抗 ANA 滴度低于对照组,C3、C4 高于对照组( $P<0.05$ ),进一步证实双重血浆置换可有效减轻 LN 合并急性肾损伤患者病情程度,而这种免疫调节功能可能也是本研究方案效果显著的重要机制之一。

LN 是一种全身免疫性疾病,累及肾脏,而 T 细胞在 LN 的发生、发展中具有重要作用,其中 B 细胞所致自身抗体呈 T 细胞依赖性,并已证实 B 淋巴细胞在 LN 中的作用主要依赖于其产生大量的 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP 等炎性细胞因子。本研究显示,治疗 2 周后观察组血清 IL-6、CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 均低于对照组( $P<0.01$ ),原因在于,双重血浆置换在减少对营养物质影响的同时,可进一步对患者血液内的大量炎性因子和致病物质进行有效清除,这对减轻 LN 合并急性肾损伤患者炎症反应,降低 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP 水平具有重要作用<sup>[16]</sup>。此外,LN 可造成血管内皮细胞受损,加之多种免疫因素所致内皮细胞遭受损害,造成血小板释放和聚集,组织纤溶酶原激活物减少,使血液处于高凝状态,进一步加重病情<sup>[17]</sup>。本研究对其进行检测发现,治疗 2 周后观察组 Fib 低于对照组,PT、APTT 高于对照组( $P<0.01$ ),表明双重血浆置换对改善 LN 合并急性肾损伤患者凝血功能具有积极作用,但其具体作用机制仍需进一步深入探究。此外,本研究发现,治疗期间观察组仅有 1 例患者出现低血压,经对症处理后血压恢复正常;对照组出现恶心 1 例,轻微腹泻 2 例,症状轻微均可耐受,且 2 组均未见其他不良反应,可见本研究采取的治疗方案可保证患者治疗的安全性。

综上所述,双重血浆置换可调节 LN 合并急性肾损伤患者免疫系统,降低炎症反应,改善肾功能及凝血功能,迅速控制病情活动,为进一步治疗创造有利条件。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

李晓英:设计研究方案,分析试验数据,进行统计学分析,论文撰写;杨丹丹:实施研究过程,资料搜集整理;黄辉:实施研究过程,资料搜集整理;朱征西:提出研究思路,论文修改,论文审核;王映秀:实施研究过程,资料搜集整理

**参考文献**

- [1] 阎磊,王丽姣,朱清,等. 70 例狼疮性肾炎患者肾脏纤维化及临床指标分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(1): 40-43. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2020.01.011.
- Yan L, Wang LJ, Zhu Q, et al. Analysis of renal fibrosis and clinical indicators in 70 patients with lupus nephritis[J]. Chinese Journal of Practical Diagnosis and Treatment, 2020, 34(1): 40-43. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2020.01.011.

- [2] Shindo M, Oguchi K, Kimikawa C, et al. Catheter-related obstruction of the right brachiocephalic vein following hemodialysis in a patient with lupus nephritis [J]. J Vasc Access, 2021, 22 (3): 488-491. DOI:10.1177/1129729820926081.
- [3] 章海涛, 谌达程, 周敏林, 等. 双重血浆置换治疗伴血栓性微血管病狼疮性肾炎的临床疗效[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(3): 201-206. DOI:10.3969/j. issn. 1006-298X. 2019. 03. 001.  
Zhang HT, Chen DC, Zhou ML, et al. Clinical efficacy of dual plasma exchange in the treatment of lupus nephritis with thrombotic microvascular disease[J]. Journal of Kidney Disease and Dialysis Renal Transplantation, 2019, 28(3): 201-206. DOI:10.3969/j. issn. 1006-298X. 2019. 03. 001.
- [4] Maxted AP, Connell R, Hussain F. Double filtration plasmapheresis-10-year pediatric experience as an alternative to plasma exchange [J]. Transfus Apher Sci, 2020, 59(6): 102928. DOI:10.1016/j. transci. 2020. 102928.
- [5] 赵琳娜, 李洪艳, 张威, 等. 昆仙胶囊联合来氟米特治疗狼疮性肾炎临床疗效的回顾性研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(8): 1489-1493. DOI:10.13241/j. cnki. pmb. 2022. 08. 018.  
Zhao LN, Li HY, Zhang W, et al. A retrospective study on the clinical efficacy of Kunxian capsule combined with leflunomide in the treatment of lupus nephritis[J]. Advances in Modern Biomedicine, 2022, 22(8): 1489-1493. DOI:10.13241/j. cnki. pmb. 2022. 08. 018.
- [6] 马沙, 应继鹏, 冯娟娟, 冯替麦, 酚酯联合环磷酰胺治疗狼疮性肾炎临床研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(18): 29-30. DOI:10.16458/j. cnki. 1007-0893. 2020. 18. 013.  
Ma S, Ying JP, Feng JJ. Clinical study of mycophenolate mofetil combined with cyclophosphamide in the treatment of lupus nephritis[J]. Shenzhen Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2020, 30(18): 29-30. DOI:10.16458/j. cnki. 1007-0893. 2020. 18. 013.
- [7] 蔡姣, 吕品. 血液透析仪治疗狼疮性肾炎尿毒症患者的临床护理[J]. 医疗装备, 2021, 34(6): 124-125. DOI:10.3969/j. issn. 1002-2376. 2021. 06. 070.  
Cai J, Lyu J. Clinical nursing of uremic patients with lupus nephritis treated with hemodialysis instrument[J]. Medical Equipment, 2021, 34(6): 124-125. DOI:10.3969/j. issn. 1002-2376. 2021. 06. 070.
- [8] 苗译元, 李喆, 许书添, 等. 重症监护病房收治重症活动性狼疮性肾炎患者的临床特征及转归[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(4): 321-326. DOI:10.3969/j. issn. 1006-298X. 2021. 04. 004.  
Miao YY, Li Z, Xu ST, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe active lupus nephritis admitted to the intensive care unit[J]. Journal of Kidney Diseases and Dialysis Renal Transplantation, 2021, 30(4): 321-326. DOI:10.3969/j. issn. 1006-298X. 2021. 04. 004.
- [9] 刘欢, 丁宁, 田丽, 等. 霉酚酸酯诱导治疗对狼疮性肾炎患者 Treg/Th17 的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(12): 2140-2146. DOI:10.11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2021. 12. 028.  
Liu H, Ding N, Tian L, et al. Effect of mycophenolate mofetil induction therapy on Treg/Th17 in patients with lupus nephritis[J]. Labeled Immunoassay and Clinical, 2021, 28(12): 2140-2146. DOI: 10.11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2021. 12. 028.
- [10] Liu Y, Zhang B, Ma J, et al. Double-filtration plasmapheresis combined with immunosuppressive treatment for severe pemphigus: 10 years experience of a single center in China[J]. J Clin Apher, 2021, 36(1): 20-27. DOI:10.1002/jca. 21829.
- [11] 董建华, 黄力, 李川, 等. 离心/膜分离组合式双重血浆置换治疗重症狼疮性肾炎的临床研究[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(4): 308-314. DOI:10.3969/j. issn. 1006-298X. 2021. 04. 002.  
Dong JH, Huang L, Li C, et al. Clinical study on the treatment of severe lupus nephritis with centrifugation/membrane separation combined double plasma exchange[J]. Journal of Kidney Disease and Dialysis Renal Transplantation, 2021, 30(4): 308-314. DOI:10.3969/j. issn. 1006-298X. 2021. 04. 002.
- [12] 詹元英, 王静. 双重血浆置换对 ANCA 相关性血管炎肾损害患者肾功能和 BVAS 评分的影响[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(10): 2341-2347. DOI:10.3978/j. issn. 2095-6959. 2021. 10. 018.  
Zhan YY, Wang J. Effect of double plasma exchange on renal function and BVAS score in patients with renal damage caused by ANCA associated vasculitis[J]. Journal of Clinical and Pathology, 2021, 41(10): 2341-2347. DOI:10.3978/j. issn. 2095-6959. 2021. 10. 018.
- [13] 万微波, 卢蓉, 熊蓉, 等. 双重血浆置换联合免疫抑制剂治疗重症狼疮性肾炎疗效及对外周血 Alb BUN WBC 水平的影响[J]. 河北医学, 2022, 28(1): 61-66. DOI:10.3969/j. issn. 1006-6233. 2022. 01. 013.  
Wan WB, Lu R, Xiong R, et al. Effect of double plasma exchange combined with immunosuppressant on severe lupus nephritis and its influence on peripheral blood Alb BUN WBC level[J]. Hebei Medical Science, 2022, 28(1): 61-66. DOI:10.3969/j. issn. 1006-6233. 2022. 01. 013.
- [14] 贺新春, 陈亮, 唐世刚, 等. 双重血浆分子吸附系统治疗肝衰竭疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(6): 613-618. DOI:10.3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 06. 016.  
He XC, Chen L, Tang SG, et al. Efficacy and safety of dual plasma molecular adsorption system in the treatment of liver failure: a Meta-analysis[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20(6): 613-618. DOI:10.3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 06. 016.
- [15] Yung S, Yap DY, Chan TM. A review of advances in the understanding of lupus nephritis pathogenesis as a basis for emerging therapies [J]. F1000Res, 2020, 4(9): 1000. DOI: 10.12688/f1000research. 22438.
- [16] Jing C, Castro-Dopico T, Richoz N, et al. Macrophage metabolic reprogramming presents a therapeutic target in lupus nephritis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 30(26): 15160-15171. DOI:10.1073/pnas. 2000943117.
- [17] 丁秋燕, 陈莎莎, 汪伟, 等. 血小板和淋巴细胞联合检测评估狼疮性肾炎疾病活动度的作用[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(3): 109-113. DOI:10.3969/j. issn. 1672-6170. 2020. 03. 031.  
Ding QY, Chen SS, Wang W, et al. The role of combined detection of platelet and lymphocyte in evaluating the disease activity of lupus nephritis[J]. Journal of Practical Hospital, 2020, 17(3): 109-113. DOI:10.3969/j. issn. 1672-6170. 2020. 03. 031.



【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 013

论著 · 临床

# 肝硬化门静脉血栓与非选择性 $\beta$ 受体阻滞剂的关系及其危险因素探讨

陈佳, 肖潇, 万晓强, 郑伟

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目面上项目(2021MSXM031); 重庆市渝中区科委基础研究与前沿探索项目(20180148)

作者单位: 400010 重庆市第四人民医院/重庆大学附属中心医院消化内科(陈佳、肖潇、万晓强), 影像科(郑伟)

通信作者: 郑伟, E-mail: cqumedical@126.com

【摘要】目的 分析肝硬化门静脉血栓(PVT)与非选择性  $\beta$  受体阻滞剂(NSBB)的关系,并了解 PVT 形成的危险因素及预后情况。方法 收集 2016 年 7 月—2019 年 10 月于重庆大学附属中心医院首次诊断 PVT 的肝硬化患者 84 例作为 PVT 组,并选取同期肝硬化不伴 PVT 的患者 90 例作为对照组,统计 2 组住院前、后服用 NSBB 的情况,比较 2 组临床资料及预后情况,采用多因素 Logistic 回归分析 PVT 形成的危险因素。结果 2 组住院前使用 NSBB 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但住院后 PVT 组使用 NSBB 比例高于对照组( $\chi^2/P = 4.372/0.037$ )。PVT 组患者有腹部手术史、脾切除术及既往内镜治疗比例高于对照组( $\chi^2/P = 5.224/0.022$ 、 $17.154/ < 0.001$ 、 $7.992/0.005$ ),血红蛋白水平低于对照组( $t/P = 3.360/0.001$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,脾切除术、既往内镜治疗是 PVT 形成的独立危险因素[ $OR(95\% CI) = 12.483(2.819 \sim 55.284)$ 、 $2.753(1.319 \sim 5.747)$ ],血红蛋白高是其保护因素[ $OR(95\% CI) = 0.985(0.975 \sim 0.995)$ ]。PVT 组发生腹水、消化道出血比例高于对照组( $\chi^2/P = 10.618/0.001$ 、 $21.965/ < 0.001$ ),但 2 组病死率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 使用 NSBB 是肝硬化进展、门静脉压力增高所致的结果,而非 PVT 形成的原因。脾切除术、既往内镜治疗、血红蛋白低是 PVT 形成的高危因素,PVT 可增加患者腹水及消化道出血的发生风险。

【关键词】 肝硬化; 门静脉血栓; 非选择性  $\beta$  受体阻滞剂; 危险因素

【中图分类号】 R657.3<sup>+</sup>1

【文献标识码】 A

**Relationship between portal vein thrombosis in liver cirrhosis and non-selective  $\beta$  receptor blockers and its risk factors**

Chen Jia\*, Xiao Xiao, Wan Xiaoqiang, Zheng Wei. \*Department of Gastroenterology, Chongqing Fourth People's Hospital/Central Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 400010, China

Corresponding author: Zheng Wei, E-mail: cqumedical@126.com

Funding Program: Chongqing Science and Health Joint Medical Research Project(2021MSXM031); Chongqing Yuzhong District Science and Technology Commission Project (20180148)

【Abstract】Objective To analyze the relationship between portal vein thrombosis (PVT) in liver cirrhosis and non-selective  $\beta$  receptor blockers (NSBB) and the risk factors of PVT formation and prognosis. Methods From July 2016 to October 2019, 84 patients with liver cirrhosis who first diagnosed PVT in the Affiliated Central Hospital of Chongqing University were collected as the PVT group, and 90 patients with liver cirrhosis without PVT in the same period were selected as the control group. Statistics were made on the use of NSBB before and after hospitalization in the two groups, and the clinical data and prognosis of the two groups were compared. Multifactor Logistic regression was used to analyze the risk factors of PVT formation. Results There was no significant difference in the use of NSBB between the two groups before hospitalization ( $P > 0.05$ ), but the use of NSBB in PVT group was higher than that in the control group after hospitalization ( $\chi^2/P = 4.372/0.037$ ). The proportion of patients with abdominal surgery history, splenectomy and previous endoscopic treatment in PVT group was higher than that in control group ( $\chi^2/P = 5.224/0.022$ ,  $17.154/ < 0.001$ ,  $7.992/0.005$ ), and the hemoglobin level was lower than that of the control group ( $t/P = 3.360/0.001$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that splenectomy and previous endoscopic treatment were independent risk factors for PVT formation [ $OR(95\% CI) = 12.483(2.819 - 55.284)$ ,  $2.753(1.319 - 5.747)$ ], and high hemoglobin was a protective factor [ $OR(95\% CI) = 0.985(0.975 - 0.995)$ ]. The proportion of ascites and gastrointestinal bleeding in PVT group was higher than that in control group ( $\chi^2/P = 10.618/0.001$ ,

21.965/ <0.001), but there was no significant difference in mortality between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The use of NSBB is the result of the progress of liver cirrhosis and the increase of portal vein pressure, not the cause of PVT. Splenectomy, previous endoscopic treatment and low hemoglobin are high risk factors for PVT. PVT can increase the risk of ascites and gastrointestinal bleeding.

**[Key words]** Liver cirrhosis; Portal vein thrombosis;Non selective beta blockers; Risk factors

门静脉由脾静脉与肠系膜上静脉汇合而成,门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是指门静脉主干和/或门静脉左、右分支发生血栓,伴或不伴肠系膜静脉和脾静脉血栓形成<sup>[1]</sup>。既往有研究指出非选择性β受体阻滞剂(non selective beta blockers, NSBB)可导致肝硬化 PVT 发生风险增加<sup>[2-5]</sup>。同时也有较多研究提示,PVT 可增加患者消化道出血的风险,而食管胃底静脉曲张出血患者二级预防大部分需加用 NSBB,故门静脉血栓与 NSBB 的这种关联是真正的因果关系还是相关的假象值得研究。本研究探讨 NSBB 与门静脉血栓的关系,了解门静脉血栓形成的高危因素、预后等情况,以为临床医生对 PVT 患者的管理提供参考,报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 检索 2016 年 7 月—2019 年 10 月于重庆大学附属中心医院住院的肝硬化患者临床资料,共检索出 1 936 例住院信息。除外资料不全及重复住院资料 1 146 例,除外肝硬化合并肝癌患者 162 例和布加综合征 3 例,筛选出首次诊断 PVT 的肝硬化患者 84 例,肝硬化不伴 PVT 患者 541 例。最终将肝硬化伴 PVT 的 84 例纳入研究作为 PVT 组,并随机在 541 例肝硬化不伴 PVT 患者中选择 90 例患者作为对照组。2 组患者性别、年龄、肝硬化病因、Child-pugh 评分及分级、MELD 评分及分级比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(2022 年伦审第 17 号),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)诊断标准:肝硬化诊断根据“慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)”<sup>[6]</sup>、“丙型肝炎防治指南(2019 年版)”<sup>[7]</sup>、“非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)”<sup>[8]</sup>、“酒精性肝病防治指南(2018 年更新版)”<sup>[9]</sup>等指南进行综合判断。PVT 诊断标准符合“肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020 年,上海)”<sup>[1]</sup>,经多普勒超声或 CT 或 MR 证实存在门静脉系统血栓,病史或影像学检查除外门静脉癌栓及布加综合征患者。(2)纳入标准:①可根据相关诊断标准明确诊断为肝硬化;②有 PVT 相关检查资料;③病史资料完整,有血常规、肝肾功能、凝血指标资料等。

(3)排除标准:①电子病历资料不全及同一患者多次住院;②肝硬化合并肝癌;③若为 PVT 患者需除外非首次 PVT、布加综合征。

表 1 对照组与 PVT 组患者临床资料比较  
**Tab. 1** Comparison of clinical data between control group and PVT group

| 项 目                                 | 对照组<br>( <i>n</i> = 90) | PVT 组<br>( <i>n</i> = 84) | $\chi^2/t$ 值 | <i>P</i> 值 |
|-------------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------|------------|
| 男/女(例)                              | 59/31                   | 46/38                     | 2.115        | 0.146      |
| 年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)            | 60.56 ± 13.22           | 64.11 ± 13.08             | 1.779        | 0.077      |
| 肝硬化病因[例(%)]                         |                         |                           | 5.757        | 0.218      |
| 乙肝                                  | 37(41.11)               | 38(45.24)                 |              |            |
| 丙肝                                  | 10(11.11)               | 5( 5.95)                  |              |            |
| 酒精                                  | 24(26.67)               | 15(17.86)                 |              |            |
| 自身免疫                                | 8( 8.89)                | 7( 8.33)                  |              |            |
| 其他                                  | 11(12.22)               | 19(22.62)                 |              |            |
| Child-pugh 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分) | 7.58 ± 2.10             | 7.94 ± 2.04               | 1.152        | 0.251      |
| Child-pugh 分级[例(%)]                 |                         |                           | 0.945        | 0.623      |
| A 级                                 | 33(36.67)               | 25(29.76)                 |              |            |
| B 级                                 | 41(45.55)               | 43(51.19)                 |              |            |
| C 级                                 | 16(17.78)               | 16(19.05)                 |              |            |
| MELD 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)       | 11.89 ± 8.04            | 11.52 ± 4.93              | 0.364        | 0.716      |
| MELD 分级[例(%)]                       |                         |                           | 2.425        | 0.297      |
| 低危(≤14 分)                           | 64(71.11)               | 60(71.43)                 |              |            |
| 中危(15~18 分)                         | 14(15.56)               | 18(21.43)                 |              |            |
| 高危(>18 分)                           | 12(13.33)               | 6( 7.14)                  |              |            |

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 PVT 发生情况:收集患者诊断肝硬化的时间、首次发现 PVT 的时间,同时收集患者首次发现 PVT 时的症状或临床表现。

1.3.2 NSBB 应用情况:收集患者住院前及住院后是否使用 NSBB,因 PVT 组为首次发现 PVT 患者,故住院前的数据可代表发现 PVT 前是否使用 NSBB。

1.3.3 PVT 发生危险因素分析:收集既往史如是否有腹部手术、脾切除术、内镜治疗等,并发症如糖尿病、高血压、冠心病等一般资料,实验室指标收集入院时的血红蛋白、血小板、白蛋白、总胆红素、肌酐、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、D-二聚体等。

1.3.4 肝硬化相关并发症:收集患者病程中是否发生肝硬化相关并发症,如消化道出血、腹水、肝性脑病等。

1.3.5 随访及转归:通过住院及门诊资料、电话等方

式随访 2 组患者的预后情况,如死亡、影像学改变等。随访终点为患者死亡或至 2021 年 8 月 31 日。

1.4 统计学方法 所有采集的数据均使用 SPSS 26.0 软件进行处理。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料采用频数或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。二元 Logistic 回归分析肝硬化患者 PVT 发生的相关危险因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PVT 发生情况

2.1.1 PVT 发生时间:在诊断肝硬化时影像资料提示有门静脉血栓 15 例(17.8%),在诊断肝硬化 1、3、5、10、15、20 年内发现门静脉血栓的累计患者人数分别为 25 例(29.7%)、41 例(48.8%)、53 例(63.1%)、73 例(86.9%)、80 例(95.2%)、84 例(100%),发现 PVT 距诊断肝硬化最长时间为 20 年。

2.1.2 PVT 临床表现:因腹胀入院 18 例(21.43%),因消化道出血入院 55 例(65.48%),其他原因包括肝性脑病、腹痛、腹泻、胸水等 11 例(13.09%)。大部分患者在常规筛查腹部彩色超声或腹部 CT 时发现。急性门静脉血栓患者 3 例,其中以突发腹痛为主要表现 2 例,以发热、腹泻为主要表现 1 例。

2.2 2 组住院前后 NSBB 应用比较 住院前 2 组使用 NSBB 比例比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。而住院后 2 组使用 NSBB 比例均增加,PVT 组患者使用 NSBB 比例高于对照组( $P < 0.05$ ),见表 2。

2.3 影响肝硬化患者 PVT 形成的单因素分析 2 组合并糖尿病、高血压、冠心病、白蛋白、PT、总胆红素、肌酐、D-二聚体、INR、血小板比较,差异无统计学意义

( $P > 0.05$ )。但 PVT 组患者有腹部手术史、脾切除术及曾行内镜治疗(包括套扎、硬化剂、组织胶)比例高于对照组,血红蛋白水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 2 对照组及 PVT 组 NSBB 使用情况比较 [例(%)]  
Tab. 2 Comparison of NSBB use between control group and PVT group

| 组 别        | 例数 | 住院前使用     | 住院后使用     |
|------------|----|-----------|-----------|
| 对照组        | 90 | 16(17.78) | 34(37.78) |
| PVT 组      | 84 | 21(25.00) | 45(53.57) |
| $\chi^2$ 值 |    | 1.354     | 4.372     |
| $P$ 值      |    | 0.245     | 0.037     |

2.4 肝硬化患者 PVT 形成的多因素 Logistic 回归分析 将上述数据中  $P < 0.05$  的因素代入二元 Logistic 回归分析,结果显示,脾切除术、内镜治疗是肝硬化患者 PVT 形成的独立危险因素,血红蛋白高是其保护因素( $P < 0.01$ ),见表 4。

表 4 影响肝硬化患者 PVT 形成的多因素 Logistic 回归分析  
Tab. 4 Multi factor Logistic Regression Analysis of the Influence of HTSS on PVT Formation in Patients with Liver Cirrhosis

| 项 目   | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | $P$ 值 | OR(95% CI)             |
|-------|-----------|-------|--------|-------|------------------------|
| 腹部手术  | -0.187    | 0.450 | 0.173  | 0.667 | 0.829(0.343 ~ 2.004)   |
| 脾切除术  | 2.524     | 0.759 | 11.055 | 0.001 | 12.483(2.819 ~ 55.284) |
| 内镜治疗  | 1.013     | 0.376 | 7.271  | 0.007 | 2.753(1.319 ~ 5.747)   |
| 血红蛋白高 | -0.015    | 0.005 | 8.177  | 0.004 | 0.985(0.975 ~ 0.995)   |

2.5 2 组肝硬化相关并发症比较 与对照组比较,PVT 组患者发生腹水、消化道出血比例升高( $P < 0.01$ ),但在肝性脑病发生上差异无明显统计学意义

表 3 影响肝硬化患者 PVT 形成的单因素分析  
Tab. 3 Single factor analysis of the influence of HTSS on PVT formation in patients with liver cirrhosis

| 项 目                                      | 对照组( $n = 90$ )    | PVT 组( $n = 84$ ) | $\chi^2/t$ 值 | $P$ 值  |
|------------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------|--------|
| 治疗史[例(%)]                                | 腹部手术               | 20(22.22)         | 32(38.10)    | 5.224  |
|                                          | 脾切除术               | 3(3.33)           | 21(25.00)    | 17.154 |
|                                          | 内镜治疗               | 17(18.89)         | 32(38.10)    | 7.992  |
| 基础病[例(%)]                                | 糖尿病                | 17(18.89)         | 18(21.43)    | 0.174  |
|                                          | 高血压                | 22(24.44)         | 19(22.62)    | 0.080  |
|                                          | 冠心病                | 10(11.11)         | 9(10.71)     | 0.007  |
| 白蛋白( $\bar{x} \pm s$ , g/L)              | 32.35 $\pm$ 7.98   | 31.21 $\pm$ 6.37  | 1.045        | 0.297  |
| PT( $\bar{x} \pm s$ , s)                 | 18.40 $\pm$ 6.64   | 17.99 $\pm$ 3.50  | 0.508        | 0.612  |
| 总胆红素( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ mol/L)     | 46.50 $\pm$ 72.74  | 33.56 $\pm$ 26.65 | 1.579        | 0.117  |
| 血肌酐( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ mol/L)      | 93.62 $\pm$ 121.07 | 77.01 $\pm$ 29.54 | 1.262        | 0.210  |
| D-二聚体( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)           | 2.39 $\pm$ 3.52    | 3.22 $\pm$ 3.46   | 1.572        | 0.118  |
| INR( $\bar{x} \pm s$ )                   | 1.56 $\pm$ 0.78    | 1.49 $\pm$ 0.37   | 0.769        | 0.444  |
| 血小板( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9$ /L) | 89.90 $\pm$ 46.67  | 98.94 $\pm$ 95.96 | 0.782        | 0.436  |
| 血红蛋白( $\bar{x} \pm s$ , g/L)             | 102.96 $\pm$ 36.05 | 86.31 $\pm$ 29.14 | 3.360        | 0.001  |

( $P>0.05$ ),见表 5。84 例 PVT 患者完善胃镜检查 71 例,食管静脉曲张 68 例(为消化道出血的最主要原因)。

表 5 对照组与 PVT 组并发症比较 [例(%)]

Tab. 5 Comparison of complications between control group and PVT group

| 组 别        | 例数 | 肝性脑病      | 腹水        | 消化道出血     |
|------------|----|-----------|-----------|-----------|
| 对照组        | 90 | 12(13.33) | 51(56.67) | 42(46.67) |
| PVT 组      | 84 | 7( 8.33)  | 67(79.76) | 68(80.95) |
| $\chi^2$ 值 |    | 1.117     | 10.618    | 21.965    |
| $P$ 值      |    | 0.291     | 0.001     | <0.001    |

2.6 2 组随访与转归比较 在随访结束时,PVT 组失访 4 例(4.7%),对照组失访 7 例(7.8%)。PVT 组病死 46.25% (37/80) 较非 PVT 组 40.96% (34/83),2 组患者病死率比较差异无统计学意义( $\chi^2/P=0.463/0.496$ )。

84 例 PVT 患者中,25 例有多次影像学检查,观察到转归如下:完全再通 4 例,部分再通 2 例,进展 9 例,稳定 10 例;最后死亡人数分别为:2 例、0 例、3 例、6 例。从死亡情况看,患者死亡与血栓转归无明显相关性。

### 3 讨 论

门静脉血栓为肝硬化的常见并发症之一,就门静脉血栓形成的原因,目前倾向于使用菲尔绍(Virchow)静脉血栓形成的三要素:血流缓慢、局部血管损伤和血液高凝状态来解释。NSBB 可减少门静脉血流量,Xu 等<sup>[2]</sup>通过 Meta 分析提示使用 NSBB 的患者 PVT 发生风险是未使用者的 4 倍。但也有学者对结果提出质疑,认为其包含的文献质量较低、数据存在明显异质性,并认为两者间可能只是相关的假象<sup>[10]</sup>。本研究发现,PVT 组与对照组患者住院前使用 NSBB 差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但住院后 PVT 组较对照组使用 NSBB 的患者增多。分析其原因,考虑与笔者医院为急救医疗中心,拥有更多患者首次发生危急重症的资料,而肝硬化患者症状隐匿,大部分患者因消化道出血急诊入院进而诊断肝硬化或进一步治疗,如前所述在 84 例 PVT 中,65.48% 的患者因消化道出血入院,而食管静脉曲张出血为其最主要原因,大部分患者在入院前未诊断肝硬化或既往诊断肝硬化但未规范治疗,故在入院前 2 组患者服用 NSBB 无明显差异,而 PVT 组消化道出血患者更多,出血原因主要是食管胃底静脉曲张,为行二级预防加用 NSBB,故住院后 PVT 组 NSBB 使用高于对照组。Xu 等<sup>[11]</sup>通过回顾性研究发现,在单因素分析时 NSBB 与 PVT 的进展高度相关,但多因素 Logistic 回归分析发现,NSBB 并非 PVT 进展

的独立危险因素。故本研究推测 PVT 组较对照组使用 NSBB 的患者更多,是门静脉高压或肝硬化进展所致结果,而非形成 PVT 的原因。同时鉴于国内外多种指南均指出使用 NSBB 二级预防食管静脉曲张出血可减少病死率及改善预后,故仍推荐有 PVT 的食管胃底静脉曲张出血患者继续使用 NSBB<sup>[1]</sup>。

本研究提示,有脾切除史的患者发生 PVT 的风险是无脾切除史患者的 12.483 倍,脾切术后 PVT 发生风险升高与 Qi 等<sup>[12]</sup>的研究类似,其原因考虑为:手术对血管的直接损伤、脾切术后血小板数量短期内升高、血液黏滞度增加、脾切后门静脉血流量降低导致门静脉流速降低等因素有关<sup>[13]</sup>。虽在单因素分析中有腹部手术史为 PVT 的高危因素,但在多因素分析中腹部手术并无影响,考虑其包含脾切除患者,故腹部手术非 PVT 的独立危险因素。而血红蛋白低考虑与 PVT 组消化道出血患者多有关。PVT 组内镜治疗比例高于对照组,OR 值为 2.753,与刘金芝等<sup>[14]</sup>研究结果类似,考虑其与内镜治疗所致菌血症或血管内皮损伤相关。

多数研究及我国指南提示 PVT 可能增加消化道出血、腹水及远期病死率<sup>[1]</sup>。本研究提示。PVT 组患者发生腹水、消化道出血的风险更高,考虑与 PVT 后门静脉压力增加相关,但 2 组病死率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),与 Gao 等<sup>[15]</sup>的研究结果类似,其通过多中心回顾性研究提示,食管静脉曲张套扎术(EVL)患者术后 14 d 和 6 周的高再出血率与 PVT 有关。PVT 与 EVL 术后 1 年随访期间的病死率无关。目前发生 PVT 是否影响肝硬化患者的预后仍有争议,Nery 等<sup>[16]</sup>前瞻性观察 1 243 例无 PVT 的肝硬化成人的超声结果发现,在肝硬化患者中 PVT 的发展与基线时肝脏疾病的严重程度相关,但并不随最近肝脏疾病的发展而发展,也没有证据表明肝病的进一步进展与 PVT 的发展有关。但因 PVT 患者发生腹水、消化道出血的风险更高,临床中若肝硬化患者发生与门静脉高压恶化相关的新症状如静脉曲张出血和腹水,可能提示 PVT 的发生,需注意筛查<sup>[17]</sup>。

本研究仍有较多不足,首先本研究为回顾性分析,虽后续随访了患者的死亡等情况,但存在部分病例失访的情况,另外使用 NSBB 的情况仅通过回顾性了解,患者是否长期规律服用无法获取,故对 NSBB 与门静脉血栓的关系问题仍需大样本前瞻性研究证实。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈佳:设计研究方案,资料搜集整理,论文撰写;肖潇:提出研究思路,论文修改;万晓强:论文修改及审核;郑伟:设计研究

方案,资料搜集整理,论文审核

# 参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病学组. 肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020 年,上海)[J]. 中华消化杂志,2020,40(11): 721-730. DOI:10. 3760/cma. j. cn311367-20200914-00552. Hepatobiliary Disease Study Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Consensus for management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis(2020, Shanghai) [J]. Chin J Dig, 2020, 40 ( 11 ): 721-730. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311367-20200914-00552.
- [2] Xu XB, Guo XZ, De Stefano V, et al. Nonselective beta-blockers and development of portal vein thrombosis in liver cirrhosis; A systematic review and meta-analysis [J]. Hepatol Int, 2019, 13 ( 4 ): 468-481. DOI:10. 1007/s12072-019-09951-6.
- [3] Giannitrapani L, Granà W, Licata A, et al. Nontumorous portal vein thrombosis in liver cirrhosis: Possible role of  $\beta$ -blockers [J]. Med Princ Pract, 2018, 27 ( 5 ): 466-471. DOI: 10. 1159/000492893.
- [4] Zampino R, Lebano R, Coppola N, et al. The use of nonselective beta blockers is a risk factor for portal vein thrombosis in cirrhotic patients [J]. Saudi J Gastroenterol, 2018, 24 ( 1 ): 25-29. DOI: 10. 4103/sjg. SJG\_100\_17.
- [5] Nery F, Correia S, Macedo C, et al. Nonselective beta-blockers and the risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis; results of a prospective longitudinal study [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49 ( 5 ): 582-588. DOI:10. 1111/apt. 15137.
- [6] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27 ( 12 ): 938-961. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2019. 12. 007. Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2019 version) [J]. Chin J Hepatol, 2019, 27 ( 12 ): 938-961. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2019. 12. 007
- [7] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27 ( 12 ): 962-979. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2019. 12. 008. Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of hepatitis C (2019 version) [J]. Chin J Hepatol, 2019, 27 ( 12 ): 962-979. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2019. 12. 008.
- [8] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪肝性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26 ( 3 ): 195-203. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2018. 03. 008. National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease; a 2018 update [J]. Chin J Hepatol, 2018, 26 ( 3 ): 195-203. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2018. 03. 008.
- [9] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪肝性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018 年更新版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26 ( 3 ): 188-194. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2018. 03. 007. National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for alcoholic liver disease; a 2018 update [J]. Chin J Hepatol, 2018, 26 ( 3 ): 188-194. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2018. 03. 007.
- [10] Yoon KT, Liu H, Lee SS.  $\beta$ -blockers in advanced cirrhosis: more friend than enemy [J]. Clin Mol Hepatol, 2021, 27 ( 3 ): 425-436. DOI:10. 3350/cmh. 2020. 0234.
- [11] Xu XB, Xu SX, Primignani M, et al. nonselective  $\beta$ -blockers may progress the thrombosis of portal venous system in cirrhotic patients: A Retrospective Observational Study [J]. Adv Ther, 2020, 37 ( 4 ): 1452-1463. DOI:10. 1007/s12325-020-01250-z.
- [12] Qi XS, Han GH, Ye C, et al. Splenectomy causes 10-fold increased risk of portal venous system thrombosis in liver cirrhosis patients [J]. Med Sci Monit, 2016, 19 ( 22 ): 2528-2550. DOI: 10. 12659/msm. 898866.
- [13] 黄龙, 于庆生, 郭彬彬. 肝硬化门静脉高压患者脾切除对血液流变学的影响及血栓形成分析 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 26 ( 8 ): 581-584. DOI:10. 3760/cma. j. cn113884-20191007-00326. Huang L, Yu QS, Guo BB. Impact of splenectomy on hemorheology and portal vein thrombosis in patients with cirrhosis and portal hypertension [J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2020, 26 ( 8 ): 581-584. DOI:10. 3760/cma. j. cn113884-20191007-00326.
- [14] 刘金芝, 胡乃中, 许建明. 肝硬化合并门静脉血栓形成危险因素及预后研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51 ( 2 ): 280-283. Liu JZ, Hu NZ, Xu JM. The risk factors and prognosis of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis [J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2016, 51 ( 2 ): 280-283.
- [15] Gao ZJ, Zhao JR, Liu XF, et al. Portal vein thrombosis associated with high 14-day and 6-week rebleeding in patients after oesophageal variceal band ligation: a retrospective, multicentre, nested case-control study [J]. Hepatol Int, 2021, 15 ( 5 ): 1183-1195. DOI: 10. 1007/s12072-021-10224-4.
- [16] Nery F, Chevret S, Condat B, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study [J]. Hepatology, 2015, 61 ( 2 ): 660-667. DOI: 10. 1002/hep. 27546.
- [17] Manus R, Phunchai C. Nontumoral portal vein thrombosis: A challenging consequence of liver cirrhosis [J]. J Clin Transl Hepatol, 2020, 8 ( 4 ): 432-444. DOI:10. 14218/JCTH. 2020. 00067.

( 收稿日期:2022 - 10 - 09 )

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.014

论著·临床

# 抗 Mi-2 抗体阳性特发性炎性肌病临床及病理特征分析:附 7 例报道及文献复习

蔺颖,陈娟,刘孟洋,石强

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81771358)

作者单位:100853 北京,中国人民解放军总医院第一医学中心神经内科医学部

通信作者:石强,E-mail: shiq301@163.com

【摘要】目的 归纳抗 Mi-2 抗体阳性特发性炎性肌病(IIM)患者临床及骨骼肌病理特点。方法 收集 2019 年 1 月 1 日—2022 年 2 月 28 日在解放军总医院第一医学中心诊治的 7 例抗 Mi-2 抗体阳性 IIM 患者的临床资料进行回顾性分析,并结合国内外文献复习。结果 7 例以近端肌无力更多见,可伴吞咽困难,易伴发肌痛、关节痛和肌萎缩。4 例出现较重皮疹。伴发间质性肺炎(ILD)较少,可伴发恶性肿瘤或甲状腺功能减退/疫苗接种史等。骨骼肌病理可见炎性肌病的病理改变,符合束周免疫肌病(IMPP)的特点。免疫组织化学染色见人类主要组织相容性复合体 MHC-I 肌内衣表达阳性和抗黏液病毒 A 蛋白(MxA)束周肌纤维膜和肌浆阳性表达。7 例患者使用糖皮质激素和免疫抑制剂联合治疗后 3 个月,患者情况均较前好转。结论 抗 Mi-2 抗体阳性 IIM 患者临床表型多见皮肌炎(DM)经典皮疹、肌痛、肌无力等。肌肉活检可见 IMPP,伴 ILD 较少,可伴免疫性疾病。类固醇联合免疫抑制剂反应较好。

【关键词】特发性炎性肌病;抗 Mi-2 抗体;肌活检;临床特征

【中图分类号】R685.2

【文献标识码】A

**Clinical and pathological characteristics of idiopathic inflammatory myopathy with positive anti Mi-2 antibody: report of 7 cases and review of literature** Lin Ying, Chen Juan, Liu Mengyang, Shi Qiang. Department of Neurology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Shi Qiang, E-mail: shiq301@163.com

Funding program: General Program of National Natural Science Foundation of China (81771358)

【Abstract】Objective To summarize the clinical and skeletal muscle pathological characteristics of patients with anti Mi-2 antibody positive idiopathic inflammatory myopathy (IIM). Methods The clinical data of 7 anti Mi-2 antibody positive IIM patients diagnosed and treated in the First Medical Center of the PLA General Hospital from January 1, 2019 to February 28, 2022 were collected for retrospective analysis, and the literature at home and abroad was reviewed. Results In 7 cases, proximal muscle weakness was more common, which could be accompanied by dysphagia, myalgia, arthralgia and muscular atrophy. Severe rash occurred in 4 cases. Interstitial pneumonia (ILD) is rare, and may be accompanied by malignant tumor or hypothyroidism/vaccination history. The pathological changes of inflammatory myopathy can be seen in skeletal muscle pathology, which is consistent with the characteristics of perifascicular immunomyopathy (IMPP). Immunohistochemical staining showed positive expression of MHC-I muscle underwear and positive expression of anti myxovirus A protein (MxA) perifascicular muscle fiber membrane and muscle plasma. After 3 months of combined treatment with glucocorticoid and immunosuppressant, the condition of 7 patients improved. Conclusion The clinical phenotypes of IIM patients with positive anti Mi-2 antibody were mostly dermatomyositis (DM) classic rash, myalgia, myasthenia, etc. IMPP can be seen in muscle biopsy, with less ILD, and may be associated with immune disease. Steroid combined with immunosuppressive agents had a better response.

【Key words】Idiopathic inflammatory myopathy; Anti-Mi-2 antibody; Muscle biopsy; Clinical characteristic

特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory muscle disease, IIM)是一组异质性的自身免疫性疾病,以进行性肌无力、肌电图异常、肌酶升高和肌肉炎性细胞浸

润为特征,常伴有其他系统受累表现。2018 年欧洲神经肌肉中心(European Neuromuscular Centre, ENMC)基于临床表现、骨骼肌特征性病理改变及肌炎特异性



自身抗体 (myositis specific autoantibodies, MSAs) 将 IIM 分为 4 型:多发性肌炎、皮肌炎 (dermatomyositis, DM)、散发性包涵体肌炎和坏死性自身免疫性肌炎<sup>[1]</sup>。抗染色体重塑酶 (nucleosome-remodeling deacetylase complex, Mi-2) 抗体是迄今已鉴定出的 5 种皮肌炎特异性抗体 (dermatomyositis specific antibody, DMSA) 之一<sup>[2]</sup>。本研究应用免疫印迹法筛选抗 Mi-2 抗体阳性 IIM 患者,归纳其临床及骨骼肌病理特点,并结合文献报道进行比较,以提高对此类患者的认识,报道如下。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 收集 2019 年 1 月 1 日—2022 年 2 月 28 日在解放军总医院第一医学中心行肌肉活检筛选出抗 Mi-2 抗体阳性 IIM 患者 7 例临床资料。7 例患者中男 2 例,女 5 例,就诊年龄 21~70 岁,起病年龄 21~69 岁;慢性病程 5 例,急性起病 2 例。肿瘤和其他免疫系统疾病:甲状腺低度恶性癌、系统性红斑狼疮 (SLE) 病史、阴茎癌手术史各 1 例;甲状腺功能减退病史 2 例,其中 1 例在疫苗接种后发病。本研究经医院伦理委员会批准 (S2022-399-01),所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 临床表现 7 例患者中肌痛 5 例,肌萎缩 3 例;颈部肌无力 2 例,近端肌无力 6 例 (85.71%),球肌受累 2 例,呼吸肌受累 1 例,不伴肌无力 1 例。肌电图表现为运动单位电位时限明显缩短,平均电压及重收缩时峰值电压降低,提示肌源性损害。

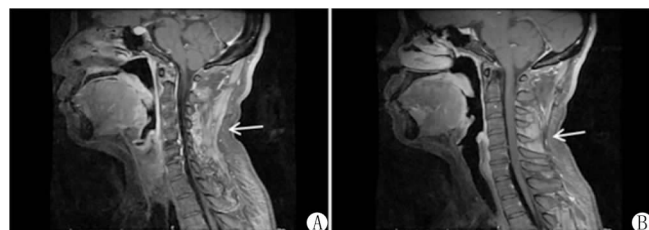
肌外表现:(1)皮疹:4 例出现皮疹,受累范围广泛,均有面部受损,颈部和手指受累 2 例,躯干部 (胸、腹、背) 和四肢受累 2 例,皮损为多发片状深暗红色,粗糙、表面有鳞屑,水疱、血疱、破溃后结痂或形成溃疡,伴瘙痒、疼痛。(2)呼吸系统损害:合并肺部感染 4 例,合并间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD) 1 例。(3)关节痛:合并关节痛 3 例。

1.3 实验室检测 血清肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 峰值波动范围 15.6~14 240 U/L。WBC 升高 1 例。1 例 ANA 滴度 1:100,其余病例 ANA 滴度均  $\geq 1:1 000$ 。MSAs: 抗 Mi-2 抗体均阳性, Mi-2 $\alpha$  的波动范围 (-~+++), Mi-2 $\beta$  的波动范围 (-~+++), 其中 Mi-2 $\alpha$  (+++) 单阳性 1 例, Mi-2 $\beta$  (+) 单阳性 3 例, Mi-2 $\alpha$  和 Mi-2 $\beta$  联合阳性 2 例, Mi-2 阳性但未区分亚型 1 例。1 例伴抗 PM/SCL 抗体 (+)、抗 SRP 抗体 (+)、抗 Jo-1 抗体 (+); 1 例伴抗 Ku 抗体 (+); 1 例伴 Ro-52 (+++)、U1-nRNP (+)。

1.4 影像学检查 胸部 CT:5 例患者可见肺叶的炎

性改变,其中 1 例可见双肺外周间质性肺炎,双侧胸膜增厚,心包少量积液。4 例可见散在小结节,均考虑为良性。

MR 表现:2 例完成骨骼肌 MR 检查,分别可见双侧骨盆及大腿肌群、颈项部肌肉及棘间韧带,片状长 T2 高信号和 STIR 高信号,提示肌肉和韧带炎性改变,见图 1。

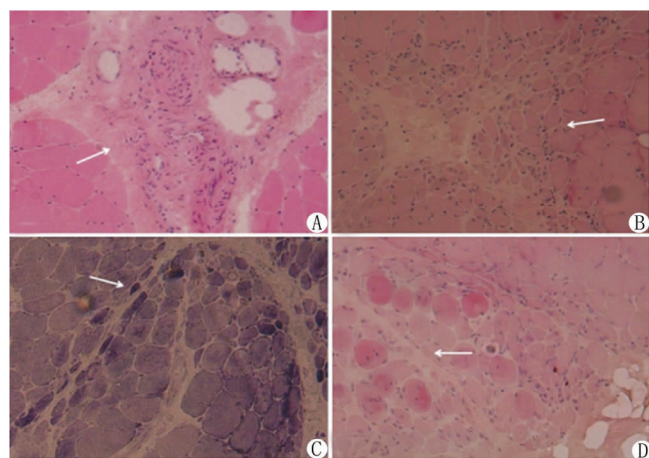


注:A、B 均为 T2 图像,分别可见颈后肌群及棘间韧带片状长 T2 高信号,提示肌肉和韧带的炎性改变

图 1 抗 Mi-2 抗体阳性 IIM 患者的 MR 影像特点

Fig. 1 MR imaging characteristics of IIM patients with positive anti-Mi-2 antibody

1.5 骨骼肌病理结果 7 例骨骼肌病理可见炎性肌病的病理改变,符合束周免疫肌病的病理特点。具体可见束周肌纤维变性、萎缩和坏死,并伴炎性细胞浸润;可见肌纤维片状分布的中央坏死及周围再生肌纤维 (centrally necrotic-and-peripherally regenerating, CNPR)。免疫组织化学染色 MHC-I 肌内衣表达阳性和 MxA 束周肌纤维膜和肌浆阳性表达,见图 2。



注:A. 肌间质血管周围大量炎性细胞浸润 (HE 染色,  $\times 200$ ); B. 束周肌纤维变性萎缩伴炎性细胞浸润 (HE 染色,  $\times 200$ ); C. 可见束周肌纤维变性萎缩坏死 (NADH 染色,  $\times 200$ ); D. 肌纤维微梗死和中央坏死周围再生肌纤维 (HE 染色,  $\times 200$ )

图 2 抗 Mi-2 抗体阳性 IIM 肌肉活检病理特点

Fig. 2 Pathological characteristics of IIM muscle biopsy with positive anti-Mi-2 antibody



1.6 治疗与转归 7 例患者使用糖皮质激素和免疫抑制剂(包括吗替麦考酚酯 3 例、环磷酰胺 2 例、硫唑嘌呤 1 例、他克莫司 1 例)联合用药,治疗后 3 个月,患者病情均较前好转,表现为皮疹范围的缩小和肌无力症状的好转,但需长期随访有无恶性肿瘤。

## 2 讨论

DMSAs 的发现改变了基于临床症状(1975 年 Bohan 和 Peter 基于皮肤损伤和肌肉无力)和临床病理学标准(2018ENMC-DM)提出的 DM 分类标准<sup>[1]</sup>。在 2018 年 ENMC-DM 共识中,将以下 5 个 DMSAs 作为 DM 血清学标准<sup>[2]</sup>:抗转录中介因子 1- $\gamma$ 、抗 Mi-2、抗黑色素瘤分化基因 5(melanoma differentiation antigen 5, MDA5)、抗核基质蛋白 2 和抗小泛素样修饰激活酶。DMSA 相关临床表型和病理表型研究大多数仅限于小型研究,并不包括在 2018 年的 ENMC-DM 中。

尽管抗 Mi-2 抗体是 IIM 中发现的第一个自身抗体,但抗 Mi-2 抗体阳性 IIM 患者的临床及病理特征仍未明确<sup>[3]</sup>。1976 年 Reichlin 等<sup>[4]</sup>在 1 例名为“Mi”的 DM 患者血清中发现一种新的抗体,并命名为抗 Mi-2 抗体;1980 年 Nishikai 等<sup>[5]</sup>将 Mi 抗体分为抗 Mi-1 抗体和抗 Mi-2 抗体,其中抗 Mi-2 抗体属于 MSAs;1995 年 Ge 等<sup>[6]</sup>通过噬菌体展示技术发现 240 kD 条带上的主要靶抗原分别为 Mi-2 $\alpha$  和 Mi-2 $\beta$ ,对应抗 Mi-2 $\alpha$  抗体和 Mi-2 $\beta$  抗体。本研究收集 7 例肌肉活检病例,抗 Mi-2 抗体阳性但未区分亚型 1 例,抗 Mi-2 $\alpha$  和 Mi-2 $\beta$  抗体双阳性 2 例,抗 Mi-2 $\alpha$  抗体单阳性 1 例,抗 Mi-2 $\beta$  抗体单阳性 3 例。文献报道抗 Mi-2 抗体可与其他 MSAs 同时出现,如抗 NXP2 和 Jo-1 抗体<sup>[7]</sup>。本研究观察到 1 例同时出现 MSAs(SRP、Jo-1)和肌炎相关性自身抗体(MAAs)(PM/Scl),2 例伴发 MAAs(Ku、Ro52/U1-nRNP),上述病例骨骼肌病理符合 DM 的改变,故仍归类为抗 Mi-2 抗体阳性 IIM。

既往有多个团队对于抗 Mi-2 抗体阳性的 IIM 的发病情况进行统计研究。Betteridge 等<sup>[8]</sup>于 2019 年的一项欧洲 IIM 的联合队列研究,其中抗 Mi-2 抗体阳性的 IIM 患者发病率为 5.4%(88/1 637)。Li 等<sup>[9]</sup>于 2019 年对 497 例 IIM 患者进行了回顾性研究,其中抗 Mi-2 抗体阳性的发病率为 6.2%(31/497)。Gómez 等<sup>[10]</sup>于 2021 年的一项基于 IIM 患者的多中心横断面研究,其中抗 Mi-2 抗体阳性的 IIM 患者的发病率为 10.2%(23/226),其中女性占比为 69.57%(16/23),发病年龄约为  $43.4 \pm 17.6$  岁,其中为慢性病程者占比 39.13%(9/23)。抗 Mi-2 抗体阳性的 IIM 患者较为少见,发病人群主要为中年人,男女均可受累,可表现为

慢性病程。本组 7 例患者的发病年龄为  $43.7 \pm 16.3$  岁,女性占比为 71%(5/7),慢性病程占比为 71%(5/7),除本组患者慢性病程人数较多外,其余均与文献报道的范围大致相符。

抗 Mi-2 抗体阳性 IIM 的临床表型包括高 CK、经典 DM 皮疹和肌无力<sup>[3,10-13]</sup>。Sharma 等<sup>[14]</sup>纳入 34 例幼年型皮肌炎(JDM)患儿仅有 1 例抗 Mi-2 抗体阳性,在入组时肌肉力量正常。抗 Mi-2 抗体阳性的 IIM 患者表现为典型的皮损和肌炎,很少与内部恶性肿瘤和 ILD 相关。Hengstman 等<sup>[15]</sup>系统评价来自欧洲 6 个中心的 48 例抗 Mi-2 IIM 阳性肌炎患者中,伴关节痛 39 例,伴关节炎 26 例,伴雷诺现象 25 例,伴 ILD 16 例。Hydzik 等<sup>[16]</sup>报道 1 例抗 Mi-2 抗体相关 IIM 患者出现经典皮损、关节痛、肌痛和肌酶升高。本组 7 例患者中,CK 最高 14 240 U/L,2 例肌酶正常,4 例伴面部、颈部、手指甚至躯干皮肤红斑疹。6 例近端肌无力,1 例肌力正常,伴吞咽困难 2 例,伴关节痛 3 例,伴肌痛 5 例,伴肌萎缩 3 例。Hamaguchi 等<sup>[17]</sup>研究 376 例日本成年 IIM 患者中 9 例抗 Mi-2 阳性患者与无 ILD 或恶性肿瘤的经典 DM 相关。Li 等<sup>[9]</sup>入组 497 例 IIM 患者中发现 31 例抗 Mi-2 抗体阳性,其中 22 例进行胸部 CT 检查,诊断伴 ILD 者 4 例,不伴 ILD 者 18 例,经 Logistic 回归分析发现,抗 Mi-2 抗体是 ILD 发生的保护因素之一。抗 Mi-2 $\alpha$  抗体和抗 Mi-2 $\beta$  抗体阳性 IIM 中 ILD 和恶性肿瘤的发生率较低<sup>[18-19]</sup>。本组 7 例病例中,仅 1 例伴发 ILD,2 例伴发癌症,SLE、甲状腺功能减退/疫苗接种后和甲状腺功能减退的免疫性疾病各有 1 例。虽吻合文献中报道的 ILD 患病率低,但恶性肿瘤发生率仍较高。

在 2018 年的 ENMC-DM 中,只有束周萎缩和 MxA 的肌纤维表达被作为明确的病理标准。肌浆 MxA 表达比束周萎缩对 DM 诊断的敏感度更高<sup>[20-23]</sup>。但肌浆 MxA 表达可以分布束周肌纤维,也可单纯散在或弥漫分布,束周分布常见于抗 Mi-2 DM,单纯散在或弥漫分布常见于抗 MDA5 DM<sup>[24]</sup>。抗 Mi-2 抗体阳性 IIM 的组织学特征符合肌束周免疫肌病(immune myopathies with perimysial pathology,IMPP)<sup>[25]</sup>,如束周萎缩、束周坏死、束周炎性反应和束周 MxA 表达。本研究中病例同样出现束周炎性反应、束周萎缩、束周坏死和束周肌浆 MxA 表达,符合抗 Mi-2 抗体阳性 IIM 的肌束周病理特点。CNPR 经常存在于微梗死的肌肉活检中,却与微梗死无关,常见于抗 Mi-2 抗体阳性 IIM 中,可能是通过一种不同于抗 NXP-2DM 的潜在病理机制发展起来<sup>[24]</sup>。本研究中可见 CNPR 样病理改变,符合文献

报道。

抗 Mi-2 抗体阳性 IIM 对于类固醇的治疗反应和预后良好<sup>[26]</sup>。Deakin 等<sup>[27]</sup>报道抗 Mi-2 似乎对 JDM 患者有保护作用,这些患者随着时间的推移,继续接受治疗的几率低了 7.06 倍(95% CI 1.41 ~ 35.36,  $P = 0.018$ )。本组 7 例患者经激素联合免疫抑制剂治疗后,临床症状改善较好,但长期预后仍需进一步随访。

总之,抗 Mi-2 抗体阳性 IIM 临床表型多见经典 DM 红疹,肌肉活检可见典型 DM 束周病理免疫肌病的改变,伴 ILD 较少,可伴恶性肿瘤或甲状腺功能减退等免疫相关因素,类固醇联合免疫抑制剂反应较好,但长期预后尤其伴发恶性肿瘤的患者需进一步的随访。

**利益冲突声明:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

蔺颖:资料收集整理,论文撰写;陈娟、石强:设计研究方案,论文审核;刘孟洋:资料收集整理

**参考文献**

- [1] Mariampillai K, Granger B, Amelin D, et al. Development of a new classification system for idiopathic inflammatory myopathies based on clinical manifestations and myositis-specific autoantibodies[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(12):1528-1537. DOI:10.1001/jamaneurol.2018.2598.
- [2] Tanboon J, Uruha A, Stenzel W, et al. Where are we moving in the classification of idiopathic inflammatory myopathies[J]. *Curr Opin Neurol*, 2020, 33(5):590-603. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000855.
- [3] Tanboon J, Inoue M, Hirakawa S, et al. Pathologic features of anti-Mi-2 dermatomyositis[J]. *Neurology*, 2021, 96(3):e448-e459. DOI:10.1212/WNL.0000000000011269.
- [4] Reichlin M, Mattioli M. Description of a serological reaction characteristic of polymyositis[J]. *Clinical Immunology & Immunopathology*, 1976, 5(1):12-20. DOI: 10.1016/0090-1229(76)90145-8.
- [5] Nishikai M, Reichlin M. Purification and characterization of a nuclear non-histone basic protein(Mi-1) which reacts with anti-immunoglobulin sera and the sera of patients with dermatomyositis[J]. *Molecular Immunology*, 1980, 17(9):1129-1141. DOI: 10.1016/0161-5890(80)90109-1.
- [6] Ge Q, Nilasena DS, O'Brien CA, et al. Molecular analysis of a major antigenic region of the 240-kD protein of Mi-2 autoantigen[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 1995, 96(4):1730-1737. DOI: 10.1172/JCI118218.
- [7] Ito M, Moriya C, Matsuyama K, et al. A case of dermatomyositis coexisting with both anti-Mi-2 and anti-NXP-2 antibodies[J]. *Case Rep Dermatol*, 2020, 12(2):92-97. DOI:10.1159/000507504.
- [8] Betteridge Z, Tansley S, Shaddick G, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients[J]. *J Autoimmun*, 2019, 101:48-55. DOI:10.1016/j.jaut.2019.04.001.
- [9] Li S, Ge Y, Yang H, et al. The spectrum and clinical significance of

myositis-specific autoantibodies in Chinese patients with idiopathic inflammatory myopathies[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(8):2171-2179. DOI: 10.1007/s10067-019-04503-7.

- [10] Gómez GN, Pérez N, Brailard Pocard A, et al. Myositis-specific antibodies and clinical characteristics in patients with autoimmune inflammatory myopathies: reported by the Argentine Registry of Inflammatory Myopathies of the Argentine Society of Rheumatology[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(11):4473-4483. DOI: 10.1007/s10067-021-05797-2.
- [11] Pinal-Fernandez I, Mecoli CA, Casal-Dominguez M, et al. More prominent muscle involvement in patients with dermatomyositis with anti-Mi-2 autoantibodies[J]. *Neurology*, 2019, 93(19):e1768-e1777. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008443.
- [12] Fornaro M, Girolamo F, Cavagna L, et al. Severe muscle damage with myofiber necrosis and macrophage infiltrates characterize anti-Mi-2 positive dermatomyositis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(6):2916-2926. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa739.
- [13] Preusse C, Eede P, Heinzeling L, et al. NanoString technology distinguishes anti-TIF-1 $\gamma$ (+) from anti-Mi-2(+) dermatomyositis patients[J]. *Brain Pathol*, 2021, 1(3):e12957-e12968. DOI: 10.1111/bpa.12957.
- [14] Sharma A, Bhattarai D, Gupta A, et al. Autoantibody profile of children with juvenile dermatomyositis[J]. *Indian J Pediatr*, 2021, 88(12):1170-1173. DOI: 10.1007/s12098-021-03680-1.
- [15] Hengstman GJ, Vree EW, Seelig HP, et al. Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(2):242-245. DOI: 10.1136/ard.2005.040717.
- [16] Hydzik P, Szpak D. Side effects of the HMG-CoA reductase inhibitors (statins). Lupus erythematosus induced by Atorvastatin therapy[J]. *Przegl Lek*, 2011, 68(8):495-498.
- [17] Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: A multicenter cross-sectional study[J]. *Arch Dermatol*, 2011, 147(4):391-398. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.52.
- [18] Pacheco M, Ferreira H, Silva C, et al. Antinuclear antibody (ANA) and anti-Mi-2-alpha positive dermatomyositis hinting a cancer diagnosis[J]. *Cureus*, 2022, 14(2):e21844-e21851. DOI: 10.7759/cureus.21844.
- [19] Liang L, Zhang YM, Chen H, et al. Anti-Mi-2 antibodies characterize a distinct clinical subset of dermatomyositis with favourable prognosis[J]. *Eur J Dermatol*, 2020, 30(2):151-158. DOI: 10.1684/ejd.2020.3750.
- [20] Greenberg SA, Pinkus JL, Pinkus GS, et al. Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis[J]. *Ann Neurol*, 2005, 57(5):664-678. DOI: 10.1002/ana.20464.
- [21] Uruha A, Nishikawa A, Tsuburaya RS, et al. Sarcoplasmic Mx A expression: A valuable marker of dermatomyositis[J]. *Neurology*, 2017, 88(5):493-500. DOI:10.1212/WNL.0000000000003568.

(下转 89 页)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 015

荟萃分析

## 中国人群卒中后认知障碍发生危险因素的 Meta 分析

赵万年, 焦胜先, 焦倩, 李沙沙, 贾亚晴, 王贺波

基金项目: 河北省自然科学基金重点项目(H2020307041)

作者单位: 050000 石家庄, 河北医科大学研究生学院(赵万年, 焦胜先, 焦倩); 河北省人民医院神经内科(赵万年, 焦胜先, 焦倩, 李沙沙, 贾亚晴, 王贺波); 075000 河北省张家口, 河北北方学院研究生学院(李沙沙, 贾亚晴)

通信作者: 王贺波, E-mail: wanghbhope@hebmu.edu.cn

【摘要】目的 系统评价中国人群卒中后认知障碍(PSCI)患者的危险因素, 以期 PSCI 风险预测模型的建立提供参考依据。方法 检索万方数据、维普期刊网、中国知网、PubMed、The Cochrane Library、Embase 数据库从建库至 2022 年 9 月 1 日有关研究中国人群急性缺血性脑卒中患者发生认知障碍危险因素的所有文献, 采用 RevMan 5.4 和 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入文献 34 篇, 研究对象 12 365 例。Meta 分析结果显示, 中国缺血性脑卒中人群中 PSCI 的发病率为 50%。男性( $OR = 0.76, 95\% CI 0.63 \sim 0.92$ )、年龄大( $WMD = 5.44, 95\% CI 4.25 \sim 6.62$ )、文化程度低( $OR = 2.43, 95\% CI 1.86 \sim 3.17$ )、NIHSS 评分高( $WMD = 3.08, 95\% CI 1.15 \sim 5.00$ )、高血压( $OR = 1.61, 95\% CI 1.37 \sim 1.89$ )、糖尿病( $OR = 1.33, 95\% CI 1.15 \sim 1.53$ )、脑卒中既往史( $OR = 2.73, 95\% CI 1.83 \sim 4.08$ )、糖化血红蛋白 $\geq 6\%$ ( $OR = 4.04, 95\% CI 2.67 \sim 6.10$ )、低密度脂蛋白胆固醇高( $WMD = 0.13, 95\% CI 0.03 \sim 0.23$ )、同型半胱氨酸高( $WMD = 3.92, 95\% CI 2.16 \sim 5.68$ )、高敏 C 反应蛋白高( $WMD = 2.35, 95\% CI 0.39 \sim 4.30$ )、胱抑素 C 高( $WMD = 0.22, 95\% CI 0.09 \sim 0.34$ )是中国 PSCI 患者的危险因素( $P < 0.05$ )。结论 多种因素相互作用影响 PSCI 的发生, 通过定期检查相关化验指标、控制治疗合并疾病等干预措施, 有望降低 PSCI 的发生率。

【关键词】卒中后认知障碍; 危险因素; Meta 分析

【中图分类号】R743.3

【文献标识码】A

Meta analysis of risk factors of cognitive impairment after stroke in Chinese population Zhao Wannian\*, Jiao Shengxian, Jiao Qian, Li Shasha, Jia Yaqing, Wang Hebo. \* School of Graduate, Hebei Medical University, Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Wang Hebo, E-mail: wanghbhope@hebmu.edu.cn

Funding program: Natural Science Foundation of Hebei Province (H2020307041)

【Abstract】Objective To systematically evaluate the risk factors of Chinese people with post stroke cognitive impairment (PSCI), so as to provide a reference for the establishment of PSCI risk prediction model. Methods We searched Wanfang Data, Weipu Journal Network, CNKI, PubMed, The Cochrane Library, and Embase databases from the establishment of the database to September 1, 2022, and used RevMan 5.4 and Stata 12.0 software for meta-analysis. Results A total of 34 articles were included, including 12 365 subjects. Meta analysis showed that the incidence rate of PSCI in Chinese ischemic stroke population was 50%. Male ( $OR = 0.76, 95\% CI 0.63 \sim 0.92$ ), age ( $WMD = 5.44, 95\% CI 4.25 \sim 6.62$ ), low education level ( $OR = 2.43, 95\% CI 1.86 \sim 3.17$ ), NIHSS score ( $WMD = 3.08, 95\% CI 1.15 \sim 5.00$ ), hypertension ( $OR = 1.61, 95\% CI 1.37 \sim 1.89$ ), diabetes ( $OR = 1.33, 95\% CI 1.15 \sim 1.53$ ), past history of stroke ( $OR = 2.73, 95\% CI 1.83 \sim 4.08$ ), glycosylated hemoglobin  $\geq 6\%$  ( $OR = 4.04, 95\% CI 2.67 \sim 6.10$ ) Low density lipoprotein cholesterol ( $WMD = 0.13, 95\% CI 0.03 \sim 0.23$ ), homocysteine ( $WMD = 3.92, 95\% CI 2.16 \sim 5.68$ ), high-sensitivity C-reactive protein ( $WMD = 2.35, 95\% CI 0.39 \sim 4.30$ ), and cystatin C ( $WMD = 0.22, 95\% CI 0.09 \sim 0.34$ ) were risk factors for PSCI patients in China ( $P < 0.05$ ). Conclusion Multiple factors interact to affect the occurrence of PSCI. It is expected to reduce the incidence of PSCI through regular inspection of relevant laboratory indicators, control and treatment of combined diseases and other interventions.

【Key words】Post-stroke cognitive impairment; Risk factors; Meta analysis

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是由于脑血液循环突发障碍导致局部脑组织缺血、缺氧而引起一系列神经功能障碍的疾病。流行病学调查显示,我国卒中终生发病风险位居全球首位,并且目前发病率仍以每年 8.3% 的速度上升<sup>[1]</sup>。除运动、感觉障碍外,认知障碍逐渐成为卒中后常见的并发症。卒中后认知障碍 (post-stroke cognitive impairment, PSCI) 是指在卒中事件发生后 6 个月内出现认知障碍的一系列综合征,严重影响了患者的生活质量,甚至会增加死亡风险<sup>[2]</sup>。统计数据显示, PSCI 平均发病率高达 55.9%<sup>[3]</sup>。既往研究提示脑卒中后早期康复治疗对认知功能障碍有明显改善作用<sup>[4]</sup>。因此及时干预认知损害程度尚未达到痴呆阶段的早期 PSCI,更有助于延缓认知下降速度和改善卒中预后。作为血管性认知障碍的一种亚型, PSCI 将卒中事件后 6 个月内发生的认知功能障碍明确地区分出来,为患者的早期识别和精细管理提供了可能。但目前进行 PSCI 影响因素系统性分析的研究较少,且尚无针对中国人群 PSCI 相关因素的系统评价。因此,本研究采用循证医学 Meta 分析方法,试图探讨中国 AIS 患者发生认知障碍的危险因素,以期在临床上可以尽早采取相应干预措施,改善预后,也为疾病的预防提供理论依据,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 文献检索策略 通过计算机文献检索和文献追溯的方法,检索关于缺血性脑卒中认知障碍危险因素分析的研究文献,检索范围为国内外中英文文献,研究对象为中国人群。检索万方数据、维普期刊网、中国知网三大中文数据库,检索词包括“缺血性脑卒中”“缺血性脑梗死”“缺血性脑血管病”“认知障碍”“认知损害”“认知功能障碍”“认知功能损害”“危险因素”“影响因素”“相关因素”。检索 PubMed、The Cochrane Library、Embase 三大英文数据库,检索词包括“cerebral infarction”“brain ischemia”“cerebral ischemia”“ischemic stroke”“cognitive disorder”“cognitive impairment”“cognitive dysfunction”“Chinese”“China”。检索年限均为建库至 2022 年 9 月 1 日。

## 1.2 选择标准

(1) 纳入标准:①研究对象:中国地区符合“中国急性缺血性脑卒中诊治指南”中急性缺血性脑卒中诊断标准的患者,采用以 22~26 分为界值<sup>[2]</sup>的中文版蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 或根据文化程度划分界值的简易智力状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评估患者认知功能,低于划定分界值的定义为认知功能障碍。

②研究类型:病例对照研究、队列研究。③为了保证纳入文献的全面性,除纳入正式发表的期刊文献外,还纳入相关的学位论文和会议论文。

(2) 排除标准:①重复文献;②动物或体外实验等基础实验研究;③未排除发病前存在认知功能障碍的研究;④认知功能评估时间未明的研究;⑤综述、评议、个案报道等;⑥纽卡斯尔-渥太华量表 (The Newcastle Ottawa scale, NOS)<sup>[5]</sup> 评价低于 6 星的低质量研究;⑦无法获取完整数据的研究。

1.3 文献筛选及文献质量评价 将全部检索到的文献导入 EndNote X9, 去除重复文献后,由 2 名研究者严格依据选择标准进行初筛,对符合标准的文献进一步阅读全文,再次筛选,最终确定纳入的文献。2 名研究者独立采用 NOS 对纳入的文献进行质量评价。通过阅读全文按照 NOS 条目进行评分,文献质量评价从 0 星 (低质量) ~9 星 (高质量),质量评估 5 星以上者,定义为质量高的文献,并纳入 Meta 分析。在此过程中若有分歧,由第 3 位成员仲裁解决。

1.4 资料提取 纳入研究一般资料:标题、作者、发表日期、文献类型等。纳入研究特征:评估时间、样本量、危险因素暴露情况等。由 2 名研究者分别对纳入研究进行逐一资料提取,并交叉核对。

1.5 统计学方法 采用 RevMan 5.4、Stata 12.0 软件对数据进行分析。(1) 根据纳入研究的 PSCI 发病率及样本量,计算出标准误 (SE),进而根据效应量及标准误进行单个率的 Meta 分析,计算出 PSCI 发病率的点估计值和 95% CI。亚组分析后,率的比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。(2) 异质性分析:采用  $q$  检验 (检验水准  $\alpha = 0.1$ ) 和  $I^2$  定量分析,若  $P > 0.05$ ,  $I^2 < 50\%$ , 可认为各研究结果间具有同质性,选用固定效应模型进行分析;反之则采用随机效应模型。对于连续性资料采用加权标准差 (weighted mean difference, WMD) 进行分析;对于分类资料采用比值比 (odds ratio, OR) 进行分析。所有分析均需计算其 95% CI。(3) 敏感性分析:通过随机效应模型与固定效应模型计算进行敏感性分析,若改变模型后结论无实质性改变,说明合并结果较为稳定。(4) 发表偏倚:采用 RevMan 5.4 软件生成的漏斗图来定性判断。进一步将纳入文献数  $\geq 10$  篇的研究因素进行 Begg's 检验和 Egger's 检验评估发表偏倚,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 纳入文献基本特征及质量评价 通过检索数据库共获得中英文相关文献 2 013 篇,剔除后获得文献

1 445篇,经阅读题目、摘要初筛排除 1 125 篇,进一步阅读全文后共纳入 34 篇文献<sup>[6-39]</sup>,其中队列研究 7 篇,病例对照研究 27 篇;中文文献 18 篇,英文文献 16 篇。累计病例组 6 016 例,对照组 6 349 例。排除的原因主要有非研究因素、卒中前认知状态不明等。纳入研究的基本特征及文献质量评价结果见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 缺血性脑卒中患者 PSCI 的发病率:纳入的 34 篇研究中,有 2 项研究<sup>[21, 23]</sup>按 1:1 匹配进行分组,无法

获取发病率相关数据,故未纳入;有 2 项研究<sup>[13, 38]</sup>分别于发病 2 周内和 6 个月时进行了评估,故分别纳入。最终纳入 12 436 例缺血性脑卒中病例,其中 PSCI 组 6 050 例。对纳入的研究按照随机效应模型进行单个率 Meta 分析,结果显示,在缺血性脑卒中人群中 PSCI 的发病率为 50% (95% CI 45% ~ 55%)。

PSCI 发病率亚组分析,纳入研究中有 14 篇在缺血性脑卒中发病 < 3 个月时进行评估,发病率为 52% (95% CI 44% ~ 59%); 9 篇在发病 3 ~ 6 个月时进行

表 1 纳入研究基本特征及文献质量评价

Tab. 1 Basic Characteristics of Inclusion Research and Literature Quality Evaluation

| 作者                     | 类型     | 年份   | 性别(男/女,例) |         | 评估日期   | 年龄(岁)       |             | 危险因素                      | 文献质量评分(分) |
|------------------------|--------|------|-----------|---------|--------|-------------|-------------|---------------------------|-----------|
|                        |        |      | PSCI      | PSNCI   |        | PSCI        | PSNCI       |                           |           |
| Li 等 <sup>[6]</sup>    | 队列研究   | 2022 | 441/230   | 978/308 | 3M     | —           | —           | 1,3,5,6,8,9               | 8         |
| Zhang 等 <sup>[7]</sup> | 病例对照研究 | 2021 | 41/39     | 74/44   | 3M     | 67.6 ± 9.1  | 64.5 ± 10.2 | 1,2,5,6,8,10,16           | 7         |
| 冯小芳等 <sup>[8]</sup>    | 病例对照研究 | 2021 | 40/28     | 40/30   | 6M     | 68.5 ± 8.3  | 63.2 ± 7.4  | 1,2,4,5,6,8,9,11,12,16    | 6         |
| 单娜等 <sup>[9]</sup>     | 病例对照研究 | 2021 | 27/12     | 40/41   | <2W    | 78.3 ± 8.2  | 70.2 ± 7.9  | 1,2,3,5,6,8,9,10,11,16    | 6         |
| Zhou 等 <sup>[10]</sup> | 队列研究   | 2021 | 155/162   | 215/60  | 1M     | —           | —           | 1,5,6,8,9                 | 7         |
| Wang 等 <sup>[11]</sup> | 病例对照研究 | 2021 | 153/99    | 96/68   | 3M     | 64.8 ± 6.7  | 64.3 ± 7.1  | 1,2,5,6,8,9,13,16         | 6         |
| 郝美美等 <sup>[12]</sup>   | 病例对照研究 | 2021 | 139/119   | 134/103 | <2W    | 62.6 ± 11.0 | 62.4 ± 11.6 | 1,2,3,4,5,6,7,8,10,11,12  | 7         |
| 伍瑶佳等 <sup>[13]</sup>   | 病例对照研究 | 2020 | 70/38     | 51/20   | <2W    | 65.0 ± 7.5  | 59.1 ± 7.6  | 1,2,3,5,6,8,9,10,11,12    | 7         |
|                        |        |      | 73        | 103     | 6M     | —           | —           |                           |           |
| Meng 等 <sup>[14]</sup> | 队列研究   | 2020 | 288/197   | 321/114 | <6M    | 65.7 ± 11.0 | 59.5 ± 11.8 | 1,2,5,6,7,8,9,11,16       | 6         |
| Li 等 <sup>[15]</sup>   | 队列研究   | 2020 | 133/30    | 14/8    | 1M     | —           | —           | 1,3,5,6,7,8,9             | 6         |
| Jia 等 <sup>[16]</sup>  | 队列研究   | 2020 | 224/299   | 307/189 | 3M     | 65.6 ± 11.1 | 62.3 ± 10.5 | 1,2,5,6,8,9,10,11,13,16   | 7         |
| Sun 等 <sup>[17]</sup>  | 病例对照研究 | 2020 | 110/78    | 60/26   | 1W     | 71.3 ± 10.9 | 64.7 ± 11.6 | 1,2,5,6,8,9,10,11,12      | 8         |
| 李淑恩等 <sup>[18]</sup>   | 病例对照研究 | 2020 | 82/42     | 203/81  | 6M     | 67.5 ± 11.3 | 62.7 ± 12.5 | 1,2,4,5,6,8               | 7         |
| Ling 等 <sup>[19]</sup> | 病例对照研究 | 2020 | 35/18     | 27/13   | 3M     | 72.2 ± 10.3 | 66.0 ± 10.8 | 1,2,3,5,6,7,8,9,11        | 7         |
| He 等 <sup>[20]</sup>   | 病例对照研究 | 2020 | 99/94     | 109/24  | 1M     | 65.0 ± 9.7  | 59.1 ± 10.0 | 1,2,5,6,8,9,16            | 7         |
| 李先锋等 <sup>[21]</sup>   | 病例对照研究 | 2020 | 21/29     | 30/30   | <6M    | 71.2 ± 6.9  | 65.9 ± 9.6  | 1,2,3,5,6,7,8,9,11,12,13  | 6         |
| 程启慧等 <sup>[22]</sup>   | 病例对照研究 | 2020 | 47/41     | 63/52   | 3M     | 68.9 ± 6.3  | 66.9 ± 6.1  | 1,2,5,6,8,9,10,11,12,16   | 6         |
| 赵平等 <sup>[23]</sup>    | 病例对照研究 | 2020 | 53/37     | 49/41   | <2W    | 75.6 ± 5.1  | 75.2 ± 5.0  | 5,6,8,9,10,11,14,16       | 7         |
| Zhu 等 <sup>[24]</sup>  | 病例对照研究 | 2020 | 42/24     | 28/10   | 3 ~ 6M | 63.8 ± 8.6  | 64.3 ± 11.8 | 1,2,5,6,8,16              | 7         |
| 陈萌珂 <sup>[25]</sup>    | 病例对照研究 | 2020 | 74/31     | 61/38   | 3M     | 62.8 ± 11.2 | 60.3 ± 10.4 | 1,2,4,5,6,8,9             | 7         |
| Lu 等 <sup>[26]</sup>   | 病例对照研究 | 2019 | 67/46     | 71/29   | 3M     | 68.7 ± 9.1  | 61.7 ± 12.8 | 1,2,4,5,6,8,9,10,11,13,14 | 7         |
| Hou 等 <sup>[27]</sup>  | 病例对照研究 | 2019 | 75/66     | 65/55   | 3M     | 67.7 ± 9.3  | 64.9 ± 9.0  | 1,2,3,5,6,8,10,12,        | 7         |
| 张晨露 <sup>[28]</sup>    | 病例对照研究 | 2019 | 32/12     | 56/64   | <2W    | —           | —           | 1,5,6,7                   | 7         |
| 张洁等 <sup>[29]</sup>    | 病例对照研究 | 2019 | 153       | 135     | <3M    | 66.4 ± 8.4  | 57.9 ± 9.4  | 2,4,7                     | 6         |
| 梁艳 <sup>[30]</sup>     | 病例对照研究 | 2019 | 16/15     | 38/42   | <2W    | —           | —           | 11                        | 6         |
| 沈威 <sup>[31]</sup>     | 病例对照研究 | 2019 | 39/24     | 36/35   | <1W    | 63.5 ± 8.5  | 61.0 ± 7.2  | 1,2,5,6,8,10,11,12,14,16  | 7         |
| 谢宁伟等 <sup>[32]</sup>   | 病例对照研究 | 2019 | 104/42    | 54/6    | <2W    | 71.5 ± 10.4 | 61.5 ± 11.5 | 1,2,3,4,5,6,10,11,12,16   | 6         |
| Chen 等 <sup>[33]</sup> | 队列研究   | 2018 | 96/86     | 105/27  | 1M     | 65.4 ± 9.3  | 59.7 ± 10.3 | 1,2,5,6,8,9,16            | 7         |
| 李倩倩 <sup>[34]</sup>    | 病例对照研究 | 2018 | 206/110   | 351/158 | <2W    | 67.3 ± 14.0 | 60.6 ± 11.5 | 1,2,5,6,7,8,9,12,13,16    | 6         |
| Geng 等 <sup>[35]</sup> | 队列研究   | 2017 | 268/242   | 115/83  | 3M     | 65.1 ± 8.5  | 58.0 ± 11.6 | 1,2,3,5,6,8,9,10,11,16    | 6         |
| 宁方波等 <sup>[36]</sup>   | 病例对照研究 | 2015 | 49/33     | 74/52   | 1M     | 68.3 ± 9.0  | 62.8 ± 7.1  | 1,2,4,5,8,9,12,13,15      | 6         |
| 相久全等 <sup>[37]</sup>   | 病例对照研究 | 2014 | 54/35     | 71/53   | 1M     | 69.0 ± 6.3  | 58.6 ± 5.3  | 1,2,3,4,5,8,9,12,13,15    | 6         |
| 王复生 <sup>[38]</sup>    | 病例对照研究 | 2013 | 101       | 74      | 1W     | —           | —           | 2,4,5,6,8,9               | 7         |
|                        |        |      | 64        | 111     | 3M     | 64.9 ± 10.5 | 52.2 ± 12.5 |                           |           |
| Zhou 等 <sup>[39]</sup> | 病例对照研究 | 2005 | 83/78     | 127/146 | 3M     | 73.0 ± 7.0  | 64.5 ± 6.6  | 1,2,3,4,5,6,7,8,9         | 9         |

注:1. 男性;2. 年龄;3. 文化程度低;4. NIHSS 评分;5. 高血压;6. 糖尿病;7. 脑卒中既往史;8. 吸烟;9. 饮酒;10. HDL-C;11. LDL-C;12. Hey;13. hs-CRP;14. CysC;15. HbA<sub>1c</sub> ≥ 6%;16. BMI

评估,发病率为 49% (95% CI 42% ~ 55%), <3 个月时评估的 PSCI 发病率高于 3 ~ 6 个月时,差异有统计学意义( $\chi^2 = 24.176, P < 0.01$ )。

2.2.2 PSCI 的危险因素:结果表明,高龄、文化程度低、高 NIHSS 评分、高血压、糖尿病、脑卒中既往史是中国急性缺血性脑卒中患者发生 PSCI 的危险因素;实验室检查指标方面,糖化血红蛋白 (high hemoglobin A<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>)  $\geq 6\%$ , 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、胱抑素 C (cystatin C, CysC)、高敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 升高是中国急性缺血性脑卒中患者发生 PSCI 的危险因素,而男性是其保护性因素。见表 2。

2.3 敏感性分析结果 敏感性分析结果显示,除吸烟、饮酒、体质质量指数 (body mass index, BMI) 外,其他危险因素结果差异不大,Meta 分析结果较稳定。具体分析结果见表 2。

2.4 发表偏倚评估 漏斗图分析显示,各研究的效应点不完全对称,存在一定的发表偏倚,以下仅以糖尿病数据漏斗图为例,见图 1。Egger's 检验结果显示,报道男性、年龄、文化程度低、NIHSS 评分、高血压、HDL-C、LDL-C、BMI 的文献无明显偏倚;Begg's 检验结果显示,除糖尿病、Hcy 外,其他指标的纳入文献无明显发表偏倚,见表 3。

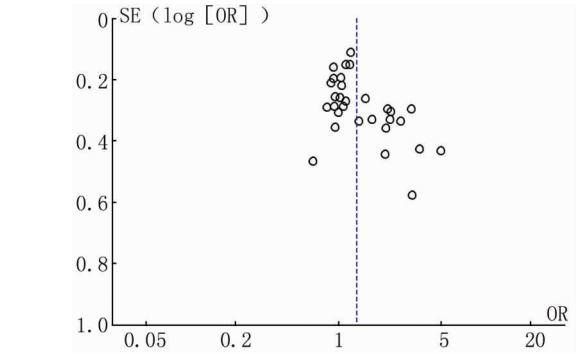


图 1 评价糖尿病作为危险因素研究的漏斗图  
Fig. 1 Funnel Diagram of diabetes

表 3 各危险因素研究发表偏倚分析  
Tab. 3 Publication Bias Analysis

| 危险因素     | Egger's 检验 |       | Begg's 检验 |       |
|----------|------------|-------|-----------|-------|
|          | t 值        | P 值   | Z 值       | P 值   |
| 男性       | 1.94       | 0.062 | 1.61      | 0.108 |
| 年龄       | 1.51       | 0.143 | 1.44      | 0.149 |
| 文化程度低    | 1.29       | 0.227 | 0.48      | 0.631 |
| NIHSS 评分 | 2.17       | 0.058 | 1.40      | 0.161 |
| 高血压      | 3.15       | 0.050 | 1.61      | 0.108 |
| 糖尿病      | 2.92       | 0.007 | 2.78      | 0.005 |
| 吸烟       | 2.67       | 0.012 | 1.43      | 0.153 |
| 饮酒       | 2.58       | 0.017 | 1.46      | 0.143 |
| HDL-C    | -0.78      | 0.453 | 0.67      | 0.502 |
| LDL-C    | 1.85       | 0.087 | 1.98      | 0.050 |
| Hcy      | 3.00       | 0.012 | 2.62      | 0.009 |
| BMI      | 1.41       | 0.180 | 1.04      | 0.300 |

表 2 纳入文献的 Meta 分析及敏感性分析结果

Tab. 2 Meta analysis and sensitivity analysis results of included literature

| 危险因素                         | 纳入研究数 | 异质性检验              |        | 效应模型 | Meta 分析 |                      | 敏感性分析                 |
|------------------------------|-------|--------------------|--------|------|---------|----------------------|-----------------------|
|                              |       | I <sup>2</sup> (%) | P 值    |      | P 值     | OR/WMD (95% CI)      | OR/WMD (95% CI)       |
| 男性                           | 30    | 80                 | <0.001 | 随机   | 0.005   | 0.76 (0.63 ~ 0.92)   | 0.68 (0.63 ~ 0.73)    |
| 年龄大 *                        | 28    | 88                 | <0.001 | 随机   | <0.001  | 5.44 (4.25 ~ 6.62)   | 5.29 (4.90 ~ 5.69)    |
| 文化程度低                        | 12    | 65                 | <0.001 | 随机   | <0.001  | 2.43 (1.86 ~ 3.17)   | 2.17 (1.90 ~ 2.47)    |
| NIHSS 评分高 *                  | 11    | 99                 | <0.001 | 随机   | 0.002   | 3.08 (1.15 ~ 5.00)   | 2.17 (1.98 ~ 2.35)    |
| 高血压                          | 32    | 71                 | <0.001 | 随机   | <0.001  | 1.61 (1.37 ~ 1.89)   | 1.42 (1.31 ~ 1.53)    |
| 糖尿病                          | 30    | 56                 | <0.001 | 随机   | <0.001  | 1.33 (1.15 ~ 1.53)   | 1.24 (1.14 ~ 1.35)    |
| 脑卒中既往史                       | 9     | 78                 | <0.001 | 随机   | <0.001  | 2.73 (1.83 ~ 4.08)   | 2.10 (1.78 ~ 2.47)    |
| 吸烟                           | 30    | 74                 | <0.001 | 随机   | 0.61    | 0.96 (0.80 ~ 1.14)   | 0.85 (0.78 ~ 0.92)    |
| 饮酒                           | 24    | 60                 | <0.001 | 随机   | 0.50    | 0.95 (0.81 ~ 1.11)   | 0.87 (0.79 ~ 0.95)    |
| HDL-C 低 *                    | 13    | 70                 | <0.001 | 随机   | 0.89    | -0.00 (-0.03 ~ 0.03) | -0.01 (-0.02 ~ 0.01)  |
| LDL-C 高 *                    | 15    | 82                 | <0.001 | 随机   | 0.01    | 0.13 (0.03 ~ 0.23)   | 0.10 (0.06 ~ 0.14)    |
| Hcy 高 *                      | 13    | 95                 | <0.001 | 随机   | <0.001  | 3.92 (2.16 ~ 5.68)   | 3.59 (3.23 ~ 3.94)    |
| hs-CRP 高 *                   | 7     | 99                 | <0.001 | 随机   | 0.02    | 2.35 (0.39 ~ 4.30)   | 2.22 (2.08 ~ 2.36)    |
| CysC 高 *                     | 3     | 85                 | 0.001  | 随机   | <0.001  | 0.22 (0.09 ~ 0.34)   | 0.19 (0.15 ~ 0.24)    |
| HbA <sub>1c</sub> $\geq 6\%$ | 2     | 0                  | 0.71   | 固定   | <0.001  | 4.04 (2.67 ~ 6.10)   | 4.04 (2.67 ~ 6.10)    |
| BMI 高 *                      | 16    | 57                 | 0.002  | 随机   | 0.03    | -0.18 (-0.44 ~ 0.08) | -0.17 (-0.32 ~ -0.02) |

注: \* 为连续型变量

### 3 讨论

本研究探讨了中国人群 PSCI 发生的危险因素,最终纳入 34 篇研究,共对 16 个影响因素结果进行 Meta 分析,总样本量为 12 365 人,地域分布较广,涵盖十余个省份,具有一定代表性。敏感性分析结果较为稳定,结果比较可靠。

Meta 分析显示,中国缺血性脑卒中人群中 PSCI 的发病率为 50%,明显高于国外人群<sup>[40]</sup>。这提示中国人群 PSCI 的危险因素及发病风险与国外人群有着较大区别。与既往研究比较,中国脑卒中人群更需要关注血糖控制情况和炎症反应程度相关的指标<sup>[41]</sup>。

**3.1 一般危险因素与 PSCI 的关系** 研究表明,高龄是 PSCI 的危险因素。随着年龄的增长,脑体积和质量逐渐下降,与认知功能相关的大脑灰质和海马区神经元逐渐减少<sup>[42]</sup>,加速了 PSCI 的发生。而良好的教育可以促进认知领域神经元的发展,使神经细胞存活、代偿能力增强<sup>[43]</sup>,降低 PSCI 的发生率。目前,性别对 PSCI 的影响尚存争议<sup>[28, 44]</sup>。本研究显示,男性人群 PSCI 发病率较女性稍低。男性的思维方式和社会参与程度较女性活跃,这可能延缓了男性认知下降的速度。此外,性别可能通过雌激素水平影响认知功能<sup>[45]</sup>。近期一项随机临床试验表明<sup>[46]</sup>,雌激素替代疗法对绝经期妇女的认知功能有所改善。未来在性别与 PSCI 之间的关联性及相关机制方面尚有待进一步研究。本研究 Meta 分析未发现吸烟、饮酒与 PSCI 的相关性,可能与纳入研究的不同定义方法导致各研究间存在较大异质性有关,未来应采用计量资料进行更多研究来验证两者的相关性。目前也有诸多基础实验认为吸烟、饮酒可能通过神经炎症反应诱导机制影响认知功能<sup>[47]</sup>,所以仍推荐戒烟戒酒可能更有利于降低 PSCI 的发病风险。

**3.2 既往病史与 PSCI 的关系** 高血压、糖尿病本身是造成脑卒中的常见病因。本研究结果显示,高血压、糖尿病的存在显著增加了 PSCI 的发生风险。高血压患者较血压正常人群患 PSCI 的比例增加约 0.61 倍,与 Levine 等<sup>[48]</sup>的 Meta 分析结果一致。另外,糖尿病促进 PSCI 发生的机制可能与高血糖引起脑血流变化、脑细胞代谢异常,导致神经细胞结构和功能受损有关<sup>[49]</sup>。本研究 Meta 分析显示,与  $HbA_{1c} < 6\%$  的患者比较, $HbA_{1c} \geq 6\%$  的人群 PSCI 发生风险增加了约 3 倍左右。在卒中的打击下,慢性高血糖状态通过减慢神经元修复和增加血脑屏障通透性,进一步损害认知功能<sup>[50]</sup>。而低血糖反应亦可加速神经细胞损伤和认知障碍的发展<sup>[49]</sup>,因此也有研究认为除常规血糖指标

外,血糖变异度更能预测 PSCI 的风险。未来还需要进一步研究证实血糖变化与 PSCI 的关系。Meta 分析提示,既往存在脑卒中病史的患者 PSCI 发生风险增加了约 1.73 倍。Sibolt 等<sup>[51]</sup>研究显示,首次脑卒中患者 PSCI 的患病率约为 10%,复发性脑卒中患者 PSCI 患病率可达 30%。因此,医务人员在治疗缺血性脑卒中的同时也要加强对既往疾病的治疗与控制。

**3.3 脂代谢与 PSCI 的关系** 脂质代谢紊乱是心脑血管疾病的常见危险因素,与认知障碍也有着密切联系<sup>[52]</sup>。本研究显示,PSCI 组血浆 LDL-C 水平高于非 PSCI 组,而 HDL-C 水平在 2 组间无明显差异。多项研究结果表明<sup>[53-54]</sup>,LDL-C 与 PSCI 的发生呈正相关,且 LDL-C 对 PSCI 具有良好的早期预测能力。因此,重视并控制 LDL-C 水平有助于减少 PSCI 的发生。BMI 作为反映肥胖的指标,在本次研究中未发现与 PSCI 具有相关性。既往 Meta 分析显示,BMI 与认知障碍存在 U 型关联<sup>[55]</sup>,可能是造成本次分析未见差异的原因。未来还应考虑体质量不足对于 PSCI 的影响。并且,BMI 并不能完全反映体脂分布状态,未来还应结合腰围、臀围、腰臀比等指标综合评估脂代谢与 PSCI 的关系。

**3.4 炎症反应与 PSCI 的关系** hs-CRP 作为一种非特异性炎症标志物,除了通过促炎反应介导血管内皮损伤外,还可能会激活经典的补体系统损害脑组织,进一步加剧卒中后认知功能的损害<sup>[56-58]</sup>。Hcy 作为甲硫氨酸代谢的中间产物,其浓度异常升高可通过氧化应激激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,导致炎症反应损伤内皮功能<sup>[59]</sup>。血浆中 Hcy 水平越高,PSCI 发病率越高。这种现象尤其在老年人群中更为显著<sup>[60]</sup>。近期有研究表明,hs-CRP 与 Hcy 同时升高,能显著增加脑卒中后认知障碍发生的风险<sup>[61]</sup>,与本研究 Meta 分析结论一致。目前有关 CysC 与认知障碍的研究相对较少,且尚存争议。既往有研究发现,CysC 水平与认知障碍没有明确的关联性<sup>[62]</sup>。但 Zeng 等<sup>[63]</sup>发现高 CysC 水平是 PSCI 的危险因素,与本研究结果相一致。积极控制卒中后的炎症反应可以作为 PSCI 的潜在防治方向。除了研究上述较为广泛的炎症标志物以外,未来还应联合 IL-6、IL-10、类风湿因子等多个生物标志物来评估 PSCI 的发生风险<sup>[64-65]</sup>。

**3.5 NIHSS 评分与 PSCI 的关系** 既往有关 PSCI 的风险预测模型将 NIHSS 评分作为一项重要因素纳入其中<sup>[66]</sup>。在临床实践中,NIHSS 评分作为评估急性期中卒中严重程度的指标,同时也反映了卒中患者神经功能缺损的情况。结合 NIHSS 评分,可以更全面地预测 PSCI 的发病风险。



综上所述,多种因素相互作用影响缺血性脑卒中后的认知功能。积极控制危险因素,通过定期检查相关实验室指标、控制治疗合并疾病等干预措施的实施,有望降低 PSCI 的发生率。本研究存在的局限性:(1)目前 PSCI 的诊断标准尚不明确,本研究的纳入标准在诊断时间、认知评价上并不完全一致。(2)个别指标纳入的文献数量和样本量较少,因此相关的结果解释应谨慎。(3)个别危险因素合并后存在异质性,可能与不同文献间定义不统一、样本量不足有关。(4)目前关于 PSCI 危险因素的高质量研究较少,需进一步前瞻性队列研究来阐明相关趋势。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

赵万年:文章构思与设计,结果分析与解释,撰写论文;焦胜先、焦倩:数据收集、整理和校对;李沙沙、贾亚晴:研究的可行性分析、统计学处理;王贺波:论文修订及质量控制

# 参考文献

- [1] 中国脑卒中防治报告编写组.《中国脑卒中防治报告 2019》概要[J].中国脑血管病杂志, 2020, 17(5): 272-281. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-5921. 2020. 05. 008.
- [2] 卒中后认知障碍管理专家委员会中国卒中学会. 卒中后认知障碍管理专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(6): 519-531. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-5765. 2017. 06. 011.
- [3] 曲艳吉,卓琳,詹思延. 中国卒中后认知障碍流行病学特征的系统评价[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(12): 1294-1301. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-0126. 2013. 12. 018.
- [4] 林卫,江文宇,吴娟. 卒中后认知障碍早期康复治疗的研究[J]. 中外医疗, 2016, 35(10): 33-35. DOI: 10.16662/j. cnki. 1674-0742. 2016. 10. 033.
- [5] Wells GA, Shea B, O Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses [EB/OL]. [2022-10-15]. [http://www. ohri. ca/programs/clinical\\_epidemiology/ oxford. htm](http://www. ohri. ca/programs/clinical_epidemiology/ oxford. htm).
- [6] Li S, Liao X, Pan Y, et al. Gamma-glutamyl transferase levels are associated with the occurrence of post-stroke cognitive impairment: a multicenter cohort study[J]. BMC Neurol, 2022, 22(65): 1-11. DOI:10.1186/s12883-022-02587-4.
- [7] Zhang Y, Feng Y, Zuo J, et al. Elevated serum amyloid A is associated with cognitive impairment in ischemic stroke patients[J]. Front Neurol, 2021, 12: 789204. DOI:10.3389/fneur.2021.789204.
- [8] 冯小芳,黄立宏,刘莹,等. 老年卒中后认知障碍的临床特征及影响因素[J]. 老年医学与保健, 2021, 27(3): 573-580. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-8296. 2021. 03. 030.
- [9] 单娜,孙凡,赵丽. 血清 25-羟维生素 D、维生素 B12 及同型半胱氨酸水平与老年急性缺血性脑卒中患者认知功能障碍及复发的相关性分析[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(3): 347-351. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-3697. 2021. 03. 018.
- [10] Zhou S, Chen J, Cheng L, et al. Age-dependent association between elevated homocysteine and cognitive impairment in a post-stroke population: A Prospective Study[J]. Front Nutr, 2021, 8:

691837. DOI: 10.3389/fnut.2021.691837.
- [11] Wang Q, Wang K, Ma Y, et al. Serum galectin-3 as a potential predictive biomarker is associated with poststroke cognitive impairment[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 5827812. DOI: 10.1155/2021/5827812.
- [12] 郝美美,郑方,康志霞,等. 延安地区急性缺血性脑卒中患者认知障碍的危险因素分析[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(28): 40-56. DOI: 10.19347/j. cnki. 2096-1413. 202128012.
- [13] 伍瑶佳. 缺血性脑卒中后认知障碍的相关因素分析[D]. 衡阳: 南华大学, 2020.
- [14] Meng F, Zhang S, Yu J, et al. Low hemoglobin levels at admission are independently associated with cognitive impairment after ischemic stroke: a Multicenter, Population-Based Study[J]. Transl Stroke Res, 2020, 11(5): 890-899. DOI: 10.1007/s12975-020-00785-1.
- [15] Li J, Wang J, Wu B, et al. Association between early cognitive impairment and midterm functional outcomes among chinese acute ischemic stroke patients: A Longitudinal Study[J]. Front Neurol, 2020, 11(20): 1-11. DOI: 10.3389/fneur.2020.00020.
- [16] Jia H, Li H, Liu Y, et al. Elevated serum alkaline phosphatase as a predictor of cognitive impairment in patients with acute ischaemic stroke: A retrospective cohort study[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2020, 89: 104104. DOI: 10.1016/j. archger. 2020. 104104.
- [17] Sun J, Lv X, Gao X, et al. The association between serum uric acid level and the risk of cognitive impairment after ischemic stroke[J]. Neurosci Lett, 2020, 734: 135098. DOI: 10.1016/j. neulet. 2020. 135098.
- [18] 李淑恩,郑伟城,林显仙,等. 脑梗死急性期低白蛋白血症与卒中后认知障碍相关性研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2020, 46(2): 75-79. DOI: 10.3969/j. issn. 1002-0152. 2020. 02. 003.
- [19] Ling Y, Gong T, Zhang J, et al. Gut microbiome signatures are biomarkers for cognitive impairment in patients with ischemic stroke[J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2020, 12: 511562. DOI: 10.3389/fnagi.2020.511562.
- [20] He W, Ruan Y, Yuan C, et al. Hemoglobin, anemia, and post-stroke cognitive impairment: A cohort study[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2020, 35(5): 564-571. DOI: 10.1002/gps.5272.
- [21] 李先锋,周凤坤,吴李硕,等. 缺血性卒中患者认知功能障碍的危险因素分析[J]. 临床荟萃, 2020, 35(1): 37-40. DOI: 10.3969/j. issn. 1004-583X. 2020. 01. 006.
- [22] 程启慧,余丹,杨国帅,等. 血清碱性磷酸酶和脂蛋白相关磷脂酶 A2 对缺血性脑卒中后认知功能障碍的预测价值[J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(12): 917-921. DOI: 10.16386/j. cjecc. issn. 1004-6194. 2020. 12. 008.
- [23] 赵平,孔令胜,洪波,等. 血清胱抑素 C 预测老年缺血性脑卒中后认知功能障碍临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(20): 1766-1772. DOI: 10.12083/SYSJ.2020.18.020.
- [24] Zhu Y, Zhao S, Fan Z, et al. Evaluation of the Mini-Mental State Examination and the Montreal Cognitive Assessment for predicting post-stroke cognitive impairment during the acute phase in chinese minor stroke patients[J]. Front Aging Neurosci, 2020, 12: 236. DOI:10.3389/fnagi.2020.00236.

- [25] 陈萌珂. 缺血性卒中后认知功能障碍危险因素的研究[D]. 新乡:新乡医学院, 2020.
- [26] Lu ZH, Li J, Li XL, et al. Hypertension with hyperhomocysteinemia increases the risk of early cognitive impairment after first-ever ischemic stroke[J]. *Eur Neurol*, 2019, 82(4-6): 75-85. DOI: 10.1159/000504704.
- [27] Hou L, Ding C, Chen Z, et al. Serum retinoic acid level and the risk of poststroke cognitive impairment in ischemic stroke patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(11): 104352. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104352.
- [28] 张晨露. 缺血性卒中急性期认知障碍患者危险因素分析[D]. 郑州:河南大学, 2019.
- [29] 张洁, 李伟, 张亚红, 等. 急性缺血性脑卒中后患者认知功能障碍的相关因素研究[J]. *中国临床神经科学*, 2019, 27(3): 259-266.
- [30] 梁艳. 缺血性脑卒中急性期认知功能障碍相关影响因素的探究[D]. 大连:大连医科大学, 2019.
- [31] 沈威. 高危非致残缺血性脑血管病患者认知功能的临床特点分析[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2019.
- [32] 谢宁伟, 靳茜茜, 刘琳. 首发急性缺血性脑卒中患者认知功能障碍与抑郁状态的相关因素[J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(15): 1-4. DOI: 10.7619/jcmp.201915001.
- [33] Chen H, Wu Y, Huang G, et al. Low Tri-iodothyronine syndrome is associated with cognitive impairment in patients with acute ischemic stroke: A Prospective Cohort Study[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2018, 26(12): 1222-1230. DOI: 10.1016/j.jagp.2018.07.007.
- [34] 李倩倩. 急性缺血性脑卒中后认知功能障碍发病情况及相关因素的调查研究[D]. 太原:山西医科大学, 2018.
- [35] Geng S, Liu N, Meng P, et al. Midterm blood pressure variability is associated with poststroke cognitive impairment: A Prospective Cohort Study[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 365. DOI:10.3389/fneur.2017.00365.
- [36] 宁方波, 张霞, 李娟, 等. 缺血性脑卒中后血管性认知功能障碍患者相关因素分析[J/OL]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2015, 9(6): 932-936. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.06.012.
- [37] 相久全, 汪立君. 缺血性脑卒中后早期发生血管性认知功能障碍的相关因素分析[J]. *中国当代医药*, 2014, 21(27): 21-24, 27.
- [38] 王复生. 缺血性脑卒中认知功能障碍的临床研究[D]. 贵阳:贵阳医学院, 2013.
- [39] Zhou DH, Wang JY, Li J, et al. Frequency and risk factors of vascular cognitive impairment three months after ischemic stroke in china: the Chongqing stroke study[J]. *Neuroepidemiology*, 2005, 24(1-2): 87-95. DOI: 10.1159/000081055.
- [40] Weaver NA, Kuijf HJ, Aben HP, et al. Strategic infarct locations for post-stroke cognitive impairment: a pooled analysis of individual patient data from 12 acute ischaemic stroke cohorts[J]. *The Lancet Neurology*, 2021, 20(6): 448-459. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00060-0.
- [41] Kim KY, Shin KY, Chang K. Potential biomarkers for post-stroke cognitive impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(2): 602. DOI: 10.3390/ijms23020602.
- [42] 刘丽霞, 周盛年, 张晓, 等. 年龄老化对缺血性脑卒中发生发展和恢复的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(2): 417-420. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2012.02.102.
- [43] Serra L, Mancini M, Cercignani M, et al. Network-based substrate of cognitive reserve in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, 55(1): 421-430. DOI: 10.3233/JAD-160735.
- [44] 沈延鑫. 预测卒中后认知障碍风险列线图的开发和验证[D]. 长春:吉林大学, 2021.
- [45] Baumgartner NE, Daniel JM. Estrogen receptor  $\alpha$ : a critical role in successful female cognitive aging[J]. *Climacteric*, 2021, 24(4): 333-339. DOI:10.1080/13697137.2021.1875426.
- [46] Moradi F, Jahanian Sadatmahalleh S, Ziaei S. The effect of hormone replacement therapy on cognitive function in postmenopausal women: An RCT[J]. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 2019, 16(12): 767-774. DOI: 10.18502/ijrm.v16i12.3682.
- [47] Meng N, Dong Y, Huo T, et al. Past exposure to cigarette smoke aggravates cognitive impairment in a rat model of vascular dementia via neuroinflammation[J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2022, 42(4): 1021-1034. DOI: 10.1007/s10571-020-00992-2.
- [48] Levine DA, Gross AL, Briceno EM, et al. Association between blood pressure and later-life cognition among black and white individuals[J]. *JAMA Neurology*, 2020, 77(7): 810. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.0568.
- [49] Yang Y, Zhao JJ, Yu XF. Expert consensus on cognitive dysfunction in diabetes[J]. *Current Medical Science*, 2022, 42(2): 286-303. DOI:10.3760/cma.j.cn11579120210527-00291.
- [50] Ward R, Li W, Abdul Y, et al. NLRP3 inflammasome inhibition with MCC950 improves diabetes-mediated cognitive impairment and vasoneuronal remodeling after ischemia[J]. *Pharmacological Research*, 2019, 142: 237-250. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.01.035.
- [51] Sibolt G, Curtze S, Melkas S, et al. Poststroke dementia is associated with recurrent ischaemic stroke[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2013, 84(7): 722-726. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304084.
- [52] Lee J, Lee S, Min J, et al. Association between serum lipid parameters and cognitive performance in older adults[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(22): 5405. DOI:10.3390/jcm10225405.
- [53] 权青云, 赵敏, 张贵云, 等. 卒中后认知功能障碍患者血清低密度脂蛋白胆固醇测定的临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(4): 122-124. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.04.033.
- [54] 张倩, 卞敏洁, 何琴, 等. 血管性认知障碍早期预测机器学习模型的构建[J]. *中国康复理论与实践*, 2021, 27(9): 1072-1077. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2021.09.011.
- [55] Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obesity Reviews*, 2008, 9(3): 204-218. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2008.00473.x.
- [56] Guo J, Su W, Fang J, et al. Elevated CRP at admission predicts

- post-stroke cognitive impairment in Han Chinese patients with intracranial arterial stenosis[J]. *Neurological research* (New York), 2018, 40(4):292-296. DOI:10.1080/01616412.2018.1438224.
- [57] 刘欣,吉智,李毓新,等. 缺血性脑卒中后认知功能障碍患者血清 miR-132、miR-135 表达与认知功能的关系及其预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(9):869-873, 879. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.09.002.
- Liu X, Ji Z, Li YX, et al. The relationship between serum miR-132 and miR-135 expression and cognitive function in patients with cognitive dysfunction after ischemic stroke and its predictive value[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2020, 19(9):869-873, 879. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.09.002.
- [58] 李倩倩,于华,吴咏静,等. 多奈哌齐与尼莫地平对老年脑卒中后认知功能障碍患者认知能力和日常生活活动能力的影响比较[J]. *中国医药*, 2022, 17(4):518-521. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2022.04.010.
- Li QQ, Yu H, Wu YJ, et al. Effects of donepezil and nimodipine on cognitive ability and activity of daily living in elderly patients with post-stroke cognitive impairment[J]. *China Medicine*, 2022, 17(4):518-521. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2022.04.010.
- [59] Huang C, Wang W, Sun C, et al. Echinocystic acid ameliorates hyperhomocysteinemia-induced vascular endothelial cell injury through regulating NF- $\kappa$ B and CYP1A1[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, 14(5):4174-4180. DOI:10.3892/etm.2017.5097.
- [60] Kim S, Choi BY, Nam JH, et al. Cognitive impairment is associated with elevated serum homocysteine levels among older adults[J]. *European Journal of Nutrition*, 2019, 58(1):399-408. DOI:10.1007/s00394-017-1604-y.
- [61] Cui L, Lu P, Li S, et al. Relationship among homocysteine, inflammation and cognitive impairment in patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17:3607-3616. DOI:10.2147/NDT.S333753.
- [62] Kalman J, Marki-Zay J, Juhasz A, et al. Serum and cerebrospinal fluid cystatin C levels in vascular and Alzheimer's dementia[J]. *Acta Neurol Scand*, 2000, 101(4):279-282. DOI:10.1034/j.1600-0404.2000.101004279.x.
- [63] Zeng Q, Huang Z, Wei L, et al. Correlations of serum cystatin C level and gene polymorphism with vascular cognitive impairment after acute cerebral infarction[J]. *Neurological Sciences*, 2019, 40(5):1049-1054. DOI:10.1007/s10072-019-03777-8.
- [64] Kulesh A, Drobakha V, Kuklina E, et al. Cytokine response, tract-specific fractional anisotropy, and brain morphometry in post-stroke cognitive impairment[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2018, 27(7):1752-1759. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.004.
- [65] Zhu Z, Chen L, Guo D, et al. Serum rheumatoid factor levels at acute phase of ischemic stroke are associated with poststroke cognitive impairment[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2019, 28(4):1133-1140. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.049.
- [66] Dong Y, Ding M, Cui M, et al. Development and validation of a clinical model (DREAM-LDL) for post-stroke cognitive impairment at 6 months[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(17):21628-21641. DOI:10.18632/aging.203507.

(收稿日期:2022-10-15)

(上接 81 页)

- [22] Uruha A, Allenbach Y, Charuel JL, et al. Diagnostic potential of sarcoplasmic myxovirus resistance protein A expression in subsets of dermatomyositis[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2019, 45(5):513-522. DOI:10.1111/nan.12519.
- [23] Soponkanaporn S, Deakin CT, Schutz PW, et al. Expression of myxovirus-resistance protein A: a possible marker of muscle disease activity and autoantibody specificities in juvenile dermatomyositis[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2019, 45(4):410-420. DOI:10.1111/nan.12498.
- [24] Tanboon J, Inoue M, Saito Y, et al. Dermatomyositis: Muscle pathology according to antibody subtypes[J]. *Neurology*, 2022, 98(7):e739-e749. DOI:10.1212/WNL.0000000000013176.
- [25] Bucelli RC, Pestronk A. Immune myopathies with perimysial pathology: Clinical and laboratory features[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018, 5(2):e434-e441. DOI:10.1212/NXI.0000000000000434.
- [26] Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, et al. A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: New and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 52(1):1-19. DOI:10.1007/s12016-015-8510-y.
- [27] Deakin CT, Yasin SA, Simou S, et al. Muscle biopsy findings in combination with myositis-specific autoantibodies aid prediction of outcomes in juvenile dermatomyositis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(11):2806-2816. DOI:10.1002/art.39753.

(收稿日期:2022-08-24)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.016

罕见病病例

## 慢性复发性多灶性骨髓炎 1 例并文献复习

张敏, 严冰

作者单位: 610000 成都, 四川大学华西医院风湿免疫科

通信作者: 严冰, E-mail: yb420@163.com

【摘要】 报道 1 例慢性复发性多灶性骨髓炎患者临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 慢性复发性多灶性骨髓炎; 自身炎性骨病; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R551.3

【文献标识码】 B

**Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a case report and literature review** Zhang Min, Yan Bing. Department of Rheumatology and Immunology, West China Hospital, Sichuan University, Sichuan Province, Chengdu 610000, China

Corresponding author: Yan Bing, E-mail: yb420@163.com

【Abstract】 The paper reported a case of chronic recurrent multifocal osteomyelitis, and reviewed the related literatures.

【Key words】 Chronic recurrent multifocal osteomyelitis; Autoinflammatory bone disease; Diagnosis; Treatment

患者, 男, 50 岁, 因“腰背痛 6 年余, 加重伴下肢麻木、乏力 1 个月余”于 2018 年 5 月 9 日入院。患者 6 年前出现腰背疼痛, 夜间加重, 口服美洛昔康止痛有效。1 个月前疼痛加重, 伴右下肢麻木、乏力, 腰部活动受限。既往 11 岁因“骨髓炎”行右前臂截肢手术。34 岁因“骨髓炎”行左小腿截肢术。入院查体: T 36.7℃, P 76 次/min, R 20 次/min, BP 144/88 mmHg。全身皮肤未见皮疹, 右前臂及左小腿缺失, 胸廓畸形, 脊柱胸段向左侧弯曲, C<sub>7</sub>、T<sub>1</sub>、T<sub>5</sub>、T<sub>6</sub> 椎体压痛及叩击痛, 右侧骶髂关节压痛。实验室检查: ESR 91 mm/h, CRP 123 mg/L; 肝肾功能未见异常, 血钙、血磷正常, 结核感染 T 细胞 γ 干扰素释放实验、免疫相关指标均阴性, 免疫固定电泳未见 M 蛋白。骶髂关节 CT: 双侧骶髂关节模糊, 关节间隙狭窄, 关节面骨质破坏。全身骨扫描(图 1): 颈椎、胸椎多个椎体、左侧肩关节、左侧肘关节、双侧骶髂关节、右侧胫腓骨见异常放射性浓聚。外院查脊柱 MR: C<sub>7</sub>~T<sub>1</sub> 及 T<sub>5</sub>~<sub>6</sub> 椎体及附件改变, 考虑骨质破坏, 颈椎、腰椎、下胸椎椎体、骶髂关节改变及椎小关节模糊。颈胸段椎体交界处骨 CT 三维成像示(图 2): 颈椎及胸椎骨质疏松, 多个椎体边缘骨质破坏, 椎体呈竹节样改变, 椎小关节面骨质侵蚀, 关节间隙狭窄, C<sub>7</sub>~T<sub>2</sub>、T<sub>6</sub>~<sub>9</sub> 椎体压缩性改变, 椎体及附件形态异常。骨髓穿刺未见肿瘤征象。最后诊断慢性复发性多灶性骨髓炎, 给予非甾体类抗炎药、唑来膦酸治疗, 患者疼痛缓解。后于 2021 年 4 月病情复发, 查炎症指标(ESR、CRP)水平高, 病情活跃, 前期药物不能控制病情, 故给予肿瘤坏死因子 α(TNF-α)抑制剂依那西普治疗, 单次给药 25 mg, 每周 1 次。患者疼痛明显缓解, 炎症指标下降, 出院后随访 12 个月, 未复发。

**讨论** 慢性复发性多灶性骨髓炎(chronic recurrent multifocal osteomyelitis, CRMO)是一种以无菌性溶骨性病变为特

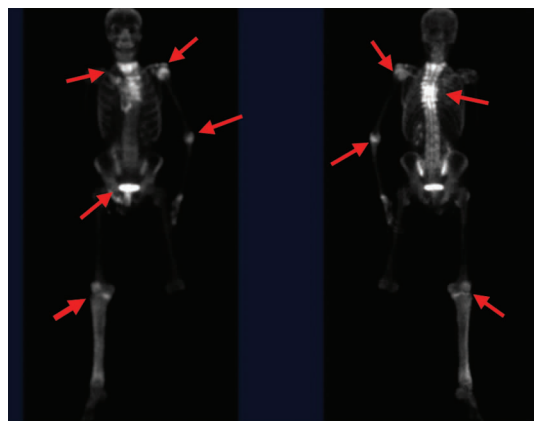


图 1 患者全身骨扫描影像表现

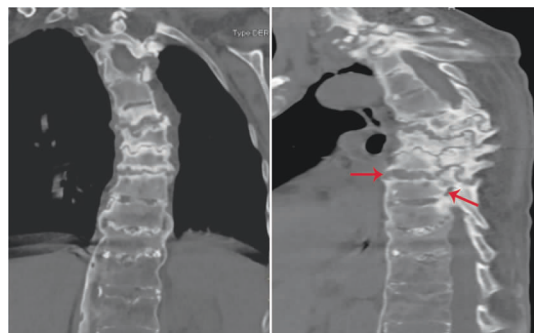


图 2 患者颈胸段椎体交界处骨 CT 三维成像

征的自身炎性反应性骨病, 患病率为 1/100 万~2/100 万<sup>[1]</sup>。CRMO 好发于儿童和青少年, 平均发病年龄约为 10 岁, 男女比

例约为 2:1<sup>[2]</sup>。目前,CRMO 的发病机制尚不完全清楚,可能与抗炎和促炎失衡有关。

骨痛是 CRMO 最常见的临床表现,以周期性加重和缓解反复交替为特征,炎性病变以长骨干骺端受累最多见,其他部位包括骨盆、锁骨、胸骨、脊柱、下颌骨等<sup>[1]</sup>。椎体受累发生率为 4%~30%,胸椎多见,并且椎体受累可并发脊柱压缩性骨折、椎体塌陷,进而发展为脊柱侧凸、脊柱后凸和脊髓压迫性损伤等<sup>[3]</sup>。另一方面,CRMO 与其他的炎性疾病密切相关,尤其是皮肤和胃肠道相关的炎性疾病<sup>[4]</sup>。部分患者可发展为不典型的脊柱关节病:无家族史、HLA-B27 阴性、女性多发及单侧骶髂关节炎<sup>[5]</sup>。

CRMO 的诊断尚无统一标准,易漏诊误诊,大部分患者从出现症状到确诊的平均时间约为 18 个月<sup>[3]</sup>。诊断主要基于临床表现、影像学、微生物学和组织病理学检查的结合。传统的 X 线片在疾病早期可能是正常的,随着疾病的进展可能会出现骨质溶解、硬化,或混合表现,通常无骨膜反应<sup>[6]</sup>。MR 对识别骨病变及组织水肿敏感度高,对评估疾病活动度、监测治疗反应及疾病的后遗症(如骨折、周围组织损伤)也至关重要<sup>[7]</sup>。当临床表现和影像学表现非常典型时,无需病变部位活检即可诊断。但是在某些不确定的情况下,仍需要病灶处的活检以排除感染、恶性肿瘤等疾病。

CRMO 的治疗多数为经验性治疗,可选择的药物包括非甾体类抗炎药(NSAIDs)、激素、改善病情的抗风湿病药物(DMARDs)、TNF- $\alpha$  抑制剂和双膦酸盐等。非甾体类抗炎药通常被认为是治疗 CRMO 的一线药物,但易复发<sup>[8]</sup>。对于 NSAIDs 治疗无效的患者,可能会从短期的皮质类固醇治疗中获益。短疗程的激素治疗( $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,最大剂量 60 mg/d)可以诱导骨炎性反应的快速控制。对于有椎体受累、NSAIDs 无效、临床快速复发的患者,学者们建议需应用更强的治疗策略,可选择的药物包括 DMARDs、TNF- $\alpha$  抑制剂和双膦酸盐<sup>[9]</sup>。部分学者甚至建议双膦酸盐可以作为存在脊柱受累或有结构破坏的 CRMO 的首选<sup>[10]</sup>。文献报道,帕米膦酸盐在相当一部分对 NSAIDs 药物反应不佳的患者中可达到疾病的临床缓解和影像学控制<sup>[11-12]</sup>。目前双膦酸盐的应用主要参考成骨不全的方案来治疗,但关于给药剂量、间隔时间、疗程、长期不良反应等问题有待解决。TNF 抑制剂通过特异性阻断 TNF- $\alpha$ ,纠正促炎和抗炎细胞因子之间的失衡,对治疗 CRMO 有效。国外的一项研究发现,TNF- $\alpha$  抑制剂的疗效高于柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤、双膦酸盐<sup>[13]</sup>。治疗的目标不仅是疼痛缓解,还应聚焦于影像学上的无病变,在选择药物时,药物的安全性和不良反应也应考虑周全。

综上所述,本病属于罕见疾病,患病率低,临床表现及实验室检查无特异性,与感染性疾病或肿瘤常有类似表现,极易混淆。本例患者虽成年时诊断,但既往有 2 次“骨髓炎”史并行截肢术,是否幼年起病尚未可知。目前此病尚无统一的诊断标准,易误诊,提示临床工作者应加强对该疾病的认识。

## 参考文献

- [1] Chen Z, Cheng L, Feng G. Bone inflammation and chronic recurrent multifocal osteomyelitis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22 (5):1380-1386. DOI:10.26355/eurev\_201803\_14482.
- [2] Girschick H, Finetti M, Orlando F, et al. The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a series of 486 cases from the Eurofever international registry [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(8):1504. DOI:10.1093/rheumatology/key143.
- [3] Catalano-Pons C, Comte A, Wipff J, et al. Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(9):1397-1399. DOI:10.1093/rheumatology/ken249.
- [4] Schnabel A, Range U, Hahn G, et al. Unexpectedly high incidences of chronic non-bacterial as compared to bacterial osteomyelitis in children [J]. *Rheumatol Int*, 2016, 36(12):1737-1745. DOI:10.1007/s00296-016-3572-6.
- [5] Vittecoq O, Said LA, Michot C, et al. Evolution of chronic recurrent multifocal osteitis toward spondylarthropathy over the long term [J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(1):109-119. DOI:10.1002/1529-0131(200001)43:1<109::AID-ANR14>3.0.CO;2-3.
- [6] Roderick MR, Sen ES, Ramanan AV. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children and adults: current understanding and areas for development [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(1):41-48. DOI:10.1093/rheumatology/kex066.
- [7] Fritz J, Tzaribatchev N, Claussen CD, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: comparison of whole-body MR imaging with radiography and correlation with clinical and laboratory data [J]. *Radiology*, 2009, 252(3):842-851. DOI:10.1148/radiol.2523081335.
- [8] Schnabel A, Range U, Hahn G, et al. Treatment response and longterm outcomes in children with chronic nonbacterial osteomyelitis [J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(7):1058-1065. DOI:10.3899/jrheum.161255.
- [9] Hedrich CM, Morbach H, Reiser C, et al. New insights into adult and paediatric chronic non-bacterial osteomyelitis CNO [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(9):52. DOI:10.1007/s11926-020-00928-1.
- [10] Zhao Y, Wu EY, Oliver MS, et al. Consensus treatment plans for chronic nonbacterial osteomyelitis refractory to nonsteroidal antiinflammatory drugs and/or with active spinal lesions [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(8):1228-1237. DOI:10.1002/acr.23462.
- [11] Hofmann C, Wurm M, Schwarz T, et al. A standardized clinical and radiological follow-up of patients with chronic non-bacterial osteomyelitis treated with pamidronate [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32(4):604-609.
- [12] Roderick M, Shah R, Finn A, et al. Efficacy of pamidronate therapy in children with chronic non-bacterial osteitis: disease activity assessment by whole body magnetic resonance imaging [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(11):1973-1976. DOI:10.1093/rheumatology/keu226.
- [13] Wipff J, Costantino F, Lemelle I, et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(4):1128-1137. DOI:10.1002/art.39013.

(收稿日期:2022-05-16)

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.017

罕见病例

## IgG4 相关疾病合并原发干燥综合征 1 例并文献复习

朱亚玲, 刘春莹, 谭颖颖

基金项目: 国家自然科学基金(81873296); 陕西省第三届名中医(中药师)传承工作室建设项目(2019002)

作者单位: 712046 陕西省咸阳, 陕西中医药大学第一临床医学院(朱亚玲); 陕西中医药大学附属医院肾病二科(刘春莹、谭颖颖)

通信作者: 刘春莹, E-mail: holiday0405@163.com

【摘要】 报道 1 例 IgG4 相关疾病合并原发干燥综合征患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 IgG4 相关疾病; 原发干燥综合征; 利妥昔单抗; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R593.2

【文献标识码】 B

**IgG4 related diseases associated with primary Sjogren's syndrome: a case report and literature review** Zhu Yaling\*, Liu Chunying, Tan Yingying. \*First Clinical Medical College of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi Province, Xianyang 712046, China

Corresponding author: Liu Chunying, E-mail: holiday0405@163.com

Funding program: National Natural Science Foundation of China(81873296), Construction Program of The Third Session Famous Doctors(TCM Pharmacist) Inheritance Workroom of Shaanxi Province(2019002)

【Abstract】 The paper reported a case of IgG4 related diseases associated with primary Sjogren's syndrome, and reviewed the related literatures.

【Key words】 IgG4 related diseases; Primary Sjogren's syndrome; Rituximab; Diagnosis; Treatment

患者,女,64岁,因“口干、眼干10余年,乏力5个月,腹痛2个月加重1周”入院。患者5个月前出现乏力,2个月前出现腹痛近1周加重,伴有气短、胸闷、干咳,近2个月体质量下降约12.5 kg。既往10余年前出现牙齿逐渐脱落,口干、眼干,5个月前血糖升高。查体:形体消瘦,猖獗龋,右侧颌下可触及5个肿大淋巴结(最大2.0 cm×1.5 cm),剑突下压痛阳性。实验室检查:Hb 86 g/L,ESR 78 mm/h;尿糖(+++);Alb 27.1 g/L;FPG 16.27 mmol/L;糖类抗原19-9 81.39 U/ml。胸部CT:双肺炎性反应,纵隔内及双侧肺门多发肿大淋巴结。腹部B型超声:胰腺异常回声,胰头23 mm,胰体16 mm,胰尾19 mm(胰腺显著增大);腹部增强CT示胰腺“腊肠样”改变,双侧肾脏病变(图1)。入院后FPG 23.2~32.3 mmol/L,给予地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗。进一步查自身抗体:抗SSA/R052KD抗体(++),抗核抗体(ANA 1:320)阳性,免疫球蛋白IgG4 35.97 g/L;肾脏B型超声:右肾143 mm×72 mm×54 mm,左肾130 mm×60 mm×80 mm,双肾弥漫性损伤;唇腺活检:腺体呈小叶状分布,间质见3个淋巴细胞浸润灶,淋巴细胞数量>50个/4 mm<sup>2</sup>(图2)。肾穿刺活检病理:肾间质弥漫性淋巴细胞、单核细胞及浆细胞、嗜酸性粒细胞浸润伴局灶纤维化,小动脉管壁增厚,管腔狭窄(图3)。免疫组化:肾间质多灶状淋巴细胞及片状细胞CD3、CD20、CD38、IgG4阳性(图4),阳性细胞数>10个/HPF。诊断:(1)IgG4相关性疾病;(2)干燥综合征。

确诊后给予甲泼尼龙40 mg 静脉滴注,3 d后改口服,加硫

酸羟氯喹0.2 g 联合吗替麦考酚酯0.5 g,每天2次,用药9 d后复查IgG4 17.53 g/L,Alb 32.6 g/L,单用门冬胰岛素,干咳、胸闷减轻。随访2个月,体质量增加5 kg,复查Alb 44.5 g/L,血清IgG4 12.4 g/L,停用胰岛素,目前仍继续随访中。

讨论 IgG4相关性疾病(IgG4 related disease, IgG4RD)是一种慢性纤维炎性反应性疾病,血清IgG4水平升高和嗜酸性粒细胞浸润是该病的特征,发病率在0.28/10万~1.08/10万,以男性多见<sup>[1]</sup>。由于可以侵犯人体任何器官,发病情况复杂多变,如假性肿瘤、闭塞性静脉炎和器官肿大等,以胰腺、肾脏、肺、唾液腺多见<sup>[2]</sup>,极易被漏诊、误诊。干燥综合征又称原发性舍格伦综合征(pSS),是诊断明确的自身免疫性疾病,其特征为B淋巴细胞反应异常、自身抗体存在、单核细胞浸润、唾液腺肿大等<sup>[3]</sup>。IgG4RD合并pSS在既往报道的病例中较为罕见, SIC-CA注册数据库中报道了2 594例pSS病例中仅1例合并IgG4RD,本例患者具有腹痛、胰腺占位性病变、肿瘤标志物升高的表现,在诊断过程中极易诊断为胰腺肿瘤,临床表现为胰腺局限性肿块,组织学IgG4阳性浆细胞浸润为特征,继发性血糖升高及其他肠外症状。

根据2020年日本IgG4相关性疾病修订综合诊断标准:(1)1个或多个器官弥漫性肿大,或具有IgG4-RD特征性肿大或结节,单器官受累不包括淋巴结肿大。(2)血清IgG4>1.35 g/L。(3)大量淋巴细胞浸润和浆细胞浸润,伴纤维化;组织浸润的IgG4<sup>+</sup>浆细胞/IgG细胞比值>40%,且每高倍镜视野下IgG4<sup>+</sup>



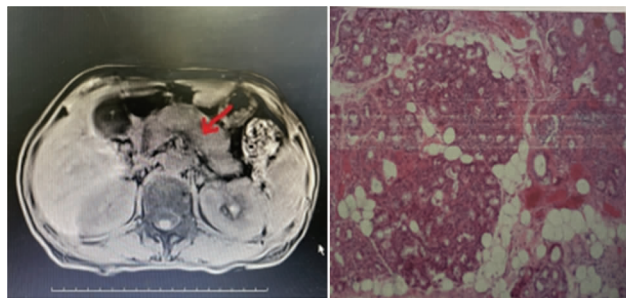


图1 患者腹部增强 CT 表现

图2 患者唇腺活检 (HE 染色,  $\times 400$ )

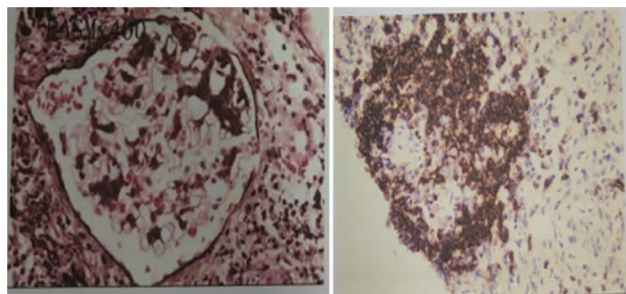


图3 患者肾穿刺活检病理表现 (PASM 染色,  $\times 400$ )

图4 患者肾脏免疫组化染色 (CD20,  $\times 200$ )

浆细胞  $>10$  个;典型的组织纤维化,特别是席纹状纤维化或闭塞性静脉炎,以上 3 项符合 2 项为阳性。符合 (1) + (2) + (3) 可确诊; (1) + (2) 可以诊断; (1) + (3) 可能诊断<sup>[4]</sup>。目前仍有研究证明,部分 IgG4RD 患者血清 IgG4 水平呈阴性<sup>[5]</sup>,因此单独血清 IgG4 升高不能作为诊断标准。本病例具有胰腺、下颌、肺门等多处淋巴结肿大,乏力,胸闷、气短,干咳,体质量下降等症状,血清 IgG4 35.97 g/L,肾脏组织活检及免疫组化符合 IgG4 相关肾小管间质性肾炎;患者 10 余年前牙齿脱落,口干眼干,但病情稳定,5 个月前乏力,血糖异常升高,2 个月内体质量下降 12.5 kg,自身抗体、唇腺活检均符合干燥综合征,因此确诊该病例为 IgG4RD 合并 pSS,患者既往未及时治疗,目前尚无法考究干燥综合征起病时间。

pSS 是由于 B 细胞受到刺激导致 T 淋巴细胞活动产生抗核抗体[抗 SSA (Ro52 Ro60) 和 SSB/La 阳性],单核细胞浸润外分泌腺产生一系列损伤,表现为唾液腺炎性反应或肿大,有或无干燥表现。Mikulicz 病是 IgG4RD 相关性疾病的一个亚型,具有干燥综合征腺体肿大等表现,但二者为不同疾病,具有不同的免疫学机制,抗 SSA (Ro52 Ro60) 和 SSB/La 阳性在 Mikulicz 中并不常见,Mikulicz 患者唾液腺被大量 IgG4 浆细胞浸润,对类固醇激素反应迅速,pSS 唇唾液腺中单核细胞浸润,多不存在 IgG4 浆细胞,但分泌功能障碍,Saxon 和 Schirmer 试验阳性、抗 S-A/Ro 抗体阳性。因为 IgG4RD 与 pSS 有相同的实验室、组织学及临床表现,但重叠出现相对少见,因此鉴别相对困难。

IgG4RD 与 pSS 在治疗上重叠,但用药选择及药物剂量需却大相径庭,pSS 全身治疗时使用糖皮质激素或免疫抑制剂,可选用硫酸羟氯喹、环磷酰胺、吗替麦考酚酯,对于多系统受累利妥

昔单抗可改善症状。IgG4RD 受累器官异常纤维化、主动脉炎、冠状动脉疾病可迅速发展,脏器的纤维化是不可逆的,需及时治疗。最新达成共识中<sup>[6]</sup>,诱导缓解期糖皮质激素作为首选,患者最初每天服用 30 ~ 40 mg 强的松(醋酸泼尼松),持续 2 ~ 4 周,后逐渐减少,治疗时间为 3 ~ 6 个月。部分学者认为免疫抑制剂的的使用在延缓 IgG4RD 帮助激素撤退意义重大<sup>[7]</sup>,优选吗替麦考酚酯,其次为环磷酰胺。

利妥昔单抗属于抗 CD20 单克隆抗体,可减少浆细胞 IgG4 水平,减少与 T 淋巴细胞作用,抑制炎症反应及纤维化。有研究证实,利妥昔单抗可用于 IgG4 相关疾病治疗<sup>[8]</sup>,因此类固醇难治性 IgG4 是否可以模仿膜性肾病使用方式,停止利妥昔单抗治疗后尝试小剂量激素维持,查阅相关文献,尚未发现预防该病复发的具体使用剂量。

因 IgG4RD 首发症状不具有特异性,但早期诊断、治疗至关重要,本文报道 pSS 合并 IgG4RD 病例并对相关文献进行回顾,仍发现一系列问题有待解决: (1) 目前尚不能证实 IgG4 浓度是否对疾病有致病作用; (2) 免疫抑制有效帮助减少激素累积使用量、预防该病复发,但在此期间激素使用方式仍在探究。 (3) 利妥昔单抗对类固醇难治性 IgG4 中是否可以模仿膜性肾病的使用方式。

## 参考文献

- [1] 林丽萍,阮一平,洪富源. IgG4 相关疾病最新研究进展[J]. 疑难病杂志, 2020, 19 (7): 750-754. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 07. 026.
- [2] 尚丽婧,李芳瑜. IgG4 相关性疾病的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (4): 436-440. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 04. 022.
- [3] 吴嘉龙,吴子昂,钮晓音. 原发性干燥综合征的靶向治疗药物研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33 (10): 1239-1245. DOI: 10. 13376/j. cbls/2021137.
- [4] Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD[J]. Mod Rheumatol, 2021, 31 (3): 529-533. DOI: 10. 1080/14397595. 2020. 1859710.
- [5] Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79 (1): 77-87. DOI: 10. 1136/annrheumdis-2019-216561.
- [6] Hong X, Zhang YY, Li W, et al. Treatment of immunoglobulin G4-related sialadenitis: outcomes of glucocorticoid therapy combined with steroid-sparing agents[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20 (1): 12. DOI: 10. 1186/s13075-017-1507-6.
- [7] San S, Lin CD, Tsai ST, et al. Immunoglobulin G4-related disease presented as recurrent otitis media and mixed hearing loss treated with cyclophosphamide and rituximab: A Case Report[J]. Arch Rheumatol, 2018, 34 (2): 233-237. DOI: 10. 5606/ArchRheumatol. 2019. 7178.
- [8] Mbengue M, Goumri N, Niang A. IgG4-related kidney disease: Pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Clin Nephrol, 2021, 95 (6): 292-302. DOI: 10. 5414/CN110492.

(收稿日期: 2022 - 05 - 20)



【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 018

综 述

# 原发性恶性心包间皮瘤的诊疗进展

崔芬芬综述 李元敏审校

基金项目: 甘肃省青年科技基金计划(21JR1RA110)

作者单位: 730000 兰州大学第一医院心血管外科

通信作者: 李元敏, E-mail: ldylym@163.com

【摘 要】 原发性恶性心包间皮瘤是一种极其罕见且致命的心脏及心包恶性肿瘤,其病因及发病机制不明。患者的临床表现及影像学检查常无明显特异性,因此其诊断难度大,误诊率高。心脏彩色超声、胸部 CT 及心脏 MR 等影像学检查对本病的诊断具有重要意义,但其最终诊断需组织病理学检查。关于该病的治疗,目前仅能通过病例报道得到相关治疗经验,手术、化疗及放疗等个体化、综合治疗有可能会提高患者生存质量,延长生存时间,但仍缺乏大量试验支持,整体预后极差。文章综述近年来有关原发性恶性心包间皮瘤诊疗的最新研究进展,以期为该病的临床诊疗提供参考。

【关键词】 原发性恶性心包间皮瘤;肿瘤;诊断;治疗

【中图分类号】 R732.1

【文献标识码】 A

**Progress in diagnosis and treatment of primary malignant pericardial mesothelioma** Cui Fenfen, Li Yuanmin. Department of Cardiovascular Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Gansu Province, Lanzhou 730000, China

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

Funding program: Gansu Youth Science and Technology Fund Program (21JR1RA110)

【Abstract】 Primary malignant pericardial mesothelioma is an extremely rare and fatal malignant tumor of the heart and pericardium. Its etiology and pathogenesis are unknown. The clinical manifestations and imaging examinations of patients often have no obvious specificity, so the diagnosis is difficult and the misdiagnosis rate is high. Cardiac color ultrasound, chest CT and cardiac MR imaging examinations are of great significance for the diagnosis of this disease, but the final diagnosis requires histopathological examination. For the treatment of this disease, we can only get relevant treatment experience through case reports at present. Individualized and comprehensive treatment such as surgery, chemotherapy and radiotherapy may improve the quality of life and prolong the survival time of patients, but there is still a lack of a large number of experimental supports, and the overall prognosis is very poor. This article reviews the latest research progress in the diagnosis and treatment of primary malignant pericardial mesothelioma in recent years, in order to provide reference for the clinical diagnosis and treatment of this disease.

【Key words】 Malignant pericardial mesothelioma; Tumor; Diagnosis; Treatment

原发性恶性心包间皮瘤(primary malignant pericardial mesothelioma, PMPM)是一种非常罕见且进展极快的恶性肿瘤,与胸膜间皮瘤不同,没有证据发现 PMPM 的发生与石棉暴露有关,其发病机制及病因尚不明确。由于缺乏特异性的临床表现、实验室及影像学检查,误诊率极高,诊断的金标准为心包组织病理学检查。关于 PMPM 的治疗,目前没有相关的指南推荐。临床上主要的治疗手段是手术、化疗及放疗等。该病预后极差,未经治疗者生存时间极短。因此,本病的早期诊断和及时治疗对于预后极为重要。本文主要对 PMPM 诊疗进展进行讨论,以期提高临床医师对 PMPM 的再认识。

## 1 PMPM 概述

原发性心脏/心包恶性肿瘤非常罕见,最常见的是肉瘤

(64.8%),其次是淋巴瘤(27%)和间皮瘤(8%),恶性间皮瘤是一种少见的、侵袭性强的肿瘤,起源于胸膜、腹膜、心包膜表面的浆膜细胞,原发于心包膜的间皮瘤十分罕见,只占间皮瘤病例不到 2%<sup>[1]</sup>。PMPM 常在临床病程晚期或尸检时被发现<sup>[2]</sup>。国外一项大规模尸检结果显示其发生率在 0.22/10 000 以下<sup>[3]</sup>。PMPM 目前研究多见于病例报道,其发病机制及病因尚不明确。PMPM 在各年龄群均可发病,男性居多,男女比约为 2:1,平均年龄 46 岁<sup>[4]</sup>。由于其缺乏特异性的临床表现及辅助检查,因此需要多模态成像方法辅助诊断,但误诊率仍极高,最终诊断依赖于心包穿刺活检或手术后心包病理学检查。关于 PMPM 的治疗,国际上缺乏标准的治疗方案,未经治疗者其生存时间极短,平均中位生存期仅为 6 个月。临床上主要的治疗手

段包括手术、化疗及放疗等,有可能会提高患者生存质量,延长生存时间,但仍缺乏大量试验支持,整体预后极差。

## 2 临床表现

通常情况下,PMPM 的临床症状隐匿且不典型。最常见的症状是呼吸困难,可能与心包积液及心包壁增厚致心包腔压力增加、肿瘤对心肌的浸润、心脏舒缩受限、心功能异常和肺淤血有关,并发的胸腔积液也可致呼吸困难<sup>[5]</sup>。患者也可能出现类似不稳定心绞痛症状,可能与肿瘤侵袭冠状动脉,造成冠状动脉狭窄引起相关症状有关<sup>[6]</sup>。有些患者的首发表现有可能是外周淋巴结肿大和上腔静脉血栓形成。

## 3 诊断

PMPM 的诊断极具挑战。由于 PMPM 的非特异性临床特征及辅助检查,以往本病多于尸检或者手术后才获得最终诊断<sup>[2]</sup>。虽然病史在诊断过程中的作用比较有限,但是在询问中还是应该注意患者是否存在石棉暴露、辐射暴露、SV40 病毒感染、结核病和非石棉矿物纤维(如绵铁矿)暴露。临床上,PMPM 极易与肺部疾病及心脏疾病混淆,比如缩窄性心包炎、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心房黏液瘤、心肌病等,临床误诊率高。术前诊断常基于患者临床表现及影像学检查,其诊断的金标准为组织病理学检查。如果患者存在反复的心包积液、心包填塞、心包炎反复恶化或者抗结核及抗炎治疗无效时,临床医师应该予以重视,并积极行心包组织病理学检查明确诊断。

**3.1 影像学检查** 由于 PMPM 起病隐匿,早期症状不典型,常以其他原因需要或者晚期出现明显不适后进行影像学检查发现病变。针对 PMPM 的影像学检查,目前还没有公认的标准。由于诊断难度大,误诊率高,临床上可能需要通过超声心动图、胸部 X 线片、CT、MR 及 PET/CT 等多模态成像方法辅助诊断。

对于疑似心脏和心包肿物及心包缩窄的患者,超声心动图是首选的筛查工具。超声心动图不仅可以对心包积液进行定位、定量评估,而且可以对心包肿物进行定位及初步定性,同时可评估心包积液或者肿块对室壁的压迫、心肌的浸润、血流动力学的影响及邻近组织的蔓延<sup>[7]</sup>。PMPM 在超声心动图上常常表现为心包积液,尤以血性心包积液多见,少数表现为心包肿物,心包肿物成分混杂,可呈强回声,可位于心房,延伸至心包腔,压迫心脏,甚至部分患者出现二尖瓣关闭不全,肿物侵及部位出现室壁运动异常<sup>[8,9]</sup>。超声造影在确认是否存在肿瘤及鉴别良恶性病变方面具有重要作用,与邻近心肌比较,心包恶性肿瘤可高度强化,并呈放射状增强模式,可见血管从邻近心肌流向肿块并向其灌注<sup>[10]</sup>,同时超声心动图还可以用来监测肿瘤进展,从而预测 PMPM 的预后<sup>[11]</sup>。

PMPM 在胸部 X 线片上的表现为心影明显增大(86%)、心包肿物(15%)、心包积液(26%)<sup>[5]</sup>。CT 在评估积液的密度和钙化,以及通过显示实性结节鉴别恶性心包肿物及心包炎方面是敏感的。PMPM 的 CT 表现征象为:(1)心包局限性或弥漫性增厚,厚度不均<sup>[12]</sup>;(2)部分 PMPM 呈现为多发或单发大小不等的结节或团块影,局部肿块可对心脏形成压迫,心脏可见受压改变,常合并心包积液或胸腔积液<sup>[13]</sup>;(3)有时可见病灶包绕肺动脉及主动脉,与肺动脉、主动脉分界不清<sup>[14]</sup>;(4)增厚的

心包内突然出现低密度区域,这可能与肿瘤内部坏死有关<sup>[15]</sup>。虽然 CT 时间分辨率高,适用广泛,但 CT 对于心包内还是心包外的病变定位不如 MR 精准。MR 组织分辨率及空间分辨率高,可以清楚地显示不同信号强度的心包、心肌、心腔,能够清晰地显示肿瘤的来源,且能早期发现更加细微的病变组织,因此在 PMPM 的诊断中具有一定优势。心脏 MR 平扫显示心包增厚甚至可发现肿瘤位于心包内,房室可受压,肿块呈长 T2 信号<sup>[14,16]</sup>,如果发现肿块与心包分界不清,应首先考虑病灶来源于心包可能性更大。

PET/CT 可进行 PMPM 的分期,进而帮助医生制定适当的治疗计划,而且在淋巴结侵入及远处转移的评估上具有一定的优势。在患者解剖结构改变之前体内肿物对氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose,FDG)代谢可能出现增加,当心包及邻近的心房对 FDG 摄取增加,且患者表现为复发性或者不明原因的心包积液时应考虑 PMPM 的诊断<sup>[17]</sup>。

**3.2 病理学特点** 诊断性的心包积液送检时细胞学检出率低<sup>[18]</sup>,因此临床确诊仍需依靠心包穿刺活检或手术后组织病理学检查。一般来说,PMPM 有 3 种公认的亚型:上皮性、肉瘤性和混合性<sup>[19]</sup>。除了常规的细胞形态学检查外,还需行免疫组化检查。临床上常用的诊断间皮标志物包括钙膜蛋白、WT1、角蛋白 5/6 和 D2-40。有报道称 1 例患者最初病理学检查提示为心包肉瘤,但肉瘤靶向基因融合时呈阴性,而免疫组化检查提示患者角蛋白 5/6、角蛋白 AE1/AE3、角蛋白 OSCAR、WT-1、D2-40 阳性,最终诊断为 PMPM<sup>[20]</sup>。因此,当所有的临床、放射学和组织学特征一致时,目前推荐至少 2 项间皮标志物和 2 项癌性标志物阳性可考虑 PMPM,其敏感度及特异度大于 80%<sup>[21]</sup>。

## 4 治疗

关于 PMPM 的治疗,目前仅能通过病例报道得到相关治疗经验。临床上主要的治疗手段是手术、化疗及放疗等。

**4.1 手术切除** PMPM 可形成局部实性肿瘤、心包斑块样增厚或者呈弥漫性浸润心包膜及邻近结构。能否手术治疗需根据患者年龄、临床表现、术前分期及肿瘤的可切除性行综合评估。手术方式包括心包剥脱术及心包开窗术<sup>[2]</sup>。只有当肿瘤比较局限时,可以行手术切除。如果患者肿瘤为心包弥漫性增厚甚至多发肿块,这种情况心包剥脱术可以缓解心包缩窄<sup>[22]</sup>。以上措施可以抑制病变的发展,具有良好的生存期,但手术在大多数情况下仍然是姑息性的,几乎不进行肿瘤的完全切除,常常需要全身性治疗<sup>[23]</sup>。

**4.2 化疗放疗** 针对 PMPM,目前还没有进行大规模的化疗或放疗的临床随机试验,国际上缺乏标准的治疗方案,全身性治疗的有效性主要通过病例报道得到证实。对于胸膜间皮瘤的患者,包括培美曲塞和顺铂在内的化疗已积极得到应用<sup>[24]</sup>。目前有报道指出,该方案可用于 PMPM 的一线治疗方案。McGehee 等<sup>[22]</sup>通过对 103 例 PMPM 患者进行总结发现,接受多模式治疗的患者与接受单模式治疗的患者相比,总的生存期有所改善,接受铂类药物化疗伴或不伴培美曲塞的化疗患者,生存均获益,特别是铂类与培美曲塞联合化疗的患者,有证据表明中

位生存期可达 18 个月。对于已经发生肿瘤转移的患者,接受培美曲塞和顺铂治疗后,再接受培美曲塞维持化疗,也可以遏制病情进展,延长患者生存期<sup>[25]</sup>。因为 PMPM 的罕见性,放疗的疗效不明,目前缺乏前瞻性的研究数据。对于某些患者,基于容积调强放疗技术联合化疗,患者病情好转后,甚至可以行手术治疗<sup>[26]</sup>。

**4.3 中医药治疗** 中医认为恶性心包积液属于痰饮、水饮、悬饮、水肿、鼓胀范畴,现代医家对于恶性心包积液多从悬饮、水饮论治,辨证多属阳虚水停、阴虚水聚,并结合恶性肿瘤加以辨证施治。目前中医治疗恶性心包积液的方式有全身辨证论治、中成药静脉滴注、中成药腔内灌注及其他治疗方式<sup>[27]</sup>。但鉴于 PMPM 的罕见性,关于中医在 PMPM 中的应用目前尚缺乏相关报道。

**4.4 其他治疗** 免疫疗法及靶向疗法在胸膜恶性间皮瘤中的研究正在进行,其在 PMPM 中的应用仅见个案报道。2021 年日本学者报道 1 例 74 岁患者诊断为 PMPM,后因大量恶性心包积液行心包开窗术,术后采用双联免疫疗法(尼鲁单抗和伊匹单抗)及放射治疗,其具体疗效仍在观察之中<sup>[28]</sup>。另外,也有研究报道,对于老年患者行心包穿刺引流术和襟系利尿剂可延长患者生存期,改善患者预后<sup>[29]</sup>,但是这些治疗的证据水平相当低。

## 5 预后

PMPM 具有高度的侵袭性,多数患者发现时已处于晚期,30%~50% 的患者发现时已转移至淋巴结,还有部分患者转移到冠状动脉或心脏的传导系统、肺、肾脏及肝脏<sup>[2,4,6,28]</sup>,因此其预后极差。孔令云等<sup>[5]</sup>总结发现 PMPM 患者的住院病死率超过 30%,出院后 6 个月病死率近 75%,与国外研究相仿<sup>[3]</sup>。据报道,在 PMPM 的 3 种亚型中,上皮性有相对较好的预后,而肉瘤性更具侵袭性,预后更差<sup>[19]</sup>。PMPM 最常见的死亡原因是心包填塞、腔静脉阻塞和充血性心力衰竭<sup>[2,13,30]</sup>。

综上所述,对于 PMPM 现有的研究由于仅涉及病例报道而受到限制。目前其病因及发病机制不明,起病隐匿,早期症状不典型,常常以其他原因需要或者晚期出现明显不适后进行影像学检查发现病变。超声心动图是首选的筛查工具,CT 及 MR 检查对于 PMPM 的筛查和确诊具有非常重要的价值。PET/CT 可初步判断病变的良恶性,还能评价全身其余部位是否有肿瘤转移征象及对该类患者治疗后进行疗效评估。PMPM 的最终诊断需要心包穿刺活检或者手术标本的组织病理学检查。鉴于 PMPM 的罕见性,对于该病的治疗方案不能很好地从现有的研究中得出强有力的结论,对于局部肿瘤,手术切除术为优选的治疗手段,术后辅以全身性的放化疗有望提高患者生存率,改善患者症状。总之,心血管影像学、血流动力学、心血管病理学及心脏内外科、肿瘤学等多学科诊疗(MDT)模式可能是实现 PMPM 早期诊断和有效的、个体化、综合治疗的关键。

## 参考文献

- [1] Tyebally S, Chen D, Bhattacharyya S, et al. Cardiac Tumors; JACC cardiooncology state-of-the-art review [J]. JACC Cardio Oncol, 2020, 2(2):293-311. DOI:10.1016/j.jacc. 2020.05.009.
- [2] Matsuyama S, Imazuru T, Uchiyama M, et al. Primary malignant peri-

- cardial mesothelioma presenting with cardiac tamponade [J]. Int J Surg Case Rep, 2020, 73: 253-256. DOI: 10.1016/j.ijscr. 2020.07.054.
- [3] Martínez-Girón R, Pantanowitz L, Martínez-Torre S, et al. Sudden cardiac death due to primary malignant pericardial mesothelioma: Brief report and literature review [J]. Respir Med Case Rep, 2019, 26: 185-188. DOI:10.1016/j.rmcr. 2019.01.011.
- [4] Cao S, Jin S, Cao J, et al. Malignant pericardial mesothelioma: A systematic review of current practice [J]. Herz, 2018, 43(1): 61-68. DOI:10.1007/s00059-016-4522-5.
- [5] 孔令云, 王晶锐, 孙兰兰, 等. 中国内地 35 年原发性恶性心包间皮瘤临床、影像、病理与预后汇总分析 [J]. 中国循环杂志, 2017, 32(10): 1005-1009. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.10.016.
- Kong LY, Wang JR, Sun LL, et al. Clinical, imaging, pathological and prognostic analysis of primary malignant pericardial mesothelioma in Inland China: A 35-year Review [J]. Chinese Circulation Journal, 2017, 32(10): 1005-1009. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.10.016.
- [6] 孙佳莹, 马淑梅. 一例顺铂联合培美曲塞治疗原发性恶性心包间皮瘤及文献分析 [J]. 实用药物与临床, 2018, 21(4): 405-407. DOI:10.14053/j.cnki.pper.201804011.
- Sun JY, Ma SM. A case of cisplatin combined with pemetrexed treatment for primary malignant mesothelioma of the pericardium and literature analysis [J]. Practical Pharmacy And Clinical Remedies, 2018, 21(4): 405-407. DOI:10.14053/j.cnki.pper.201804011.
- [7] 孔令云, 王晶锐, 朱维维, 等. 中国大陆 122 例原发性恶性心包间皮瘤临床与超声心动图特征分析 [J]. 中华超声影像学杂志, 2017, 26(3): 234-237. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2017.03.003.
- Kong LY, Wang JR, Zhu WW, et al. Clinical and echocardiographic features of 122 cases of primary malignant pericardial mesothelioma in China mainland [J]. Chin J Ultrasonogr, 2017, 26(3): 234-237. DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2017.03.003.
- [8] Baniauskait A, Jankauskas A, Arauskas V, et al. A case report of malignant primary pericardial mesothelioma with atypical imaging appearance: multimodality imaging with histopathological correlation [J]. European Heart Journal: Case Reports, 2020, 4(2): 1-5. DOI: 10.1093/ehjcr/ytaa034.
- [9] Farhat SB, Salah M, Milouchi S. Primary malignant pericardial mesothelioma: a case report [J]. Pan African Medical Journal, 2020, 36: 375. DOI:10.11604/pamj.2020.36.375.25336.
- [10] Wang H, Mou Y, Zheng Z. Diagnosis of a primary pericardial mesothelioma by the combination of conventional echocardiography and contrast echocardiography [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2020, 31(2): 274-276. DOI:10.1093/icvts/ivaa081.
- [11] Nabeta R, Nakagawa Y, Chiba S, et al. Pericardial mesothelioma in a dog: The feasibility of ultrasonography in monitoring tumor progression [J]. Frontiers in Veterinary Science, 2019, 18(6): 121. DOI: 10.3389/fvets.2019.00121.
- [12] Kim DY, Yoon YN, Hong GR, et al. Malignant pericardial mesothelioma: diagnostic clues in multimodality imaging [J]. The International

- Journal of Cardiovascular Imaging, 2020, 36 ( 7 ) : 1385. DOI: 10.1007/s10554-020-01829-1.
- [ 13 ] Yan Y, Lv W, Luo Y, et al. Primary malignant pericardial mesothelioma with a survival of 2.5 years; a case report [ J ]. Transl Cancer Res, 2022, 11 ( 5 ) : 1451-1456. DOI: 10.21037/tcr-22-778.
- [ 14 ] 王世伟, 李涛, 邹颖, 等. 心包恶性间皮瘤的影像学表现 [ J ]. 分子影像学杂志, 2019, 42 ( 4 ) : 473-475. DOI: 10.12122/j.issn.1674-4500.2019.04.12.
- Wang SW, Li T, Zou Y, et al. Malignant mesothelioma of pericardium: a case report [ J ]. Journal of Molecular Imaging, 2019, 42 ( 4 ) : 473-475. DOI: 10.12122/j.issn.1674-4500.2019.04.12.
- [ 15 ] 罗宽, 李博, 朴虎林, 等. 原发性心包恶性间皮瘤的 CT 诊断与临床病理 [ J ]. 中国实验诊断学, 2018, 22 ( 2 ) : 223-224. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2018.02.012.
- [ 16 ] 孙佳莹, 马淑梅. 恶性心包间皮瘤一例及文献回顾 [ J ]. 中国医师进修杂志, 2017, 40 ( 10 ) : 948-949. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2017.10.022.
- [ 17 ] Li X, Lu R, Zhao Y, et al. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose imaging of primary malignant pericardial mesothelioma with concurrent pericardial and pleural effusions and bone metastasis: A case report [ J ]. Molecular & Clinical Oncology, 2018, 8: 725-728. DOI: 10.3892/mco.2018.1604.
- [ 18 ] 谢于峰, 颜大亮, 王凯航, 等. 原发性心包恶性间皮瘤一例 [ J ]. 临床外科杂志, 2022, 30 ( 7 ) : 660-661. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2022.07.018.
- [ 19 ] Keller M, Reis K, Hjerpe A, et al. Cytoskeletal organization correlates to motility and invasiveness of malignant mesothelioma cells [ J ]. Cancers ( Basel ), 2021, 13 ( 4 ) : 685. DOI: 10.3390/cancers13040685.
- [ 20 ] Steber C, Farris J, Hughes RT, et al. Malignant pericardial mesothelioma treated using volumetric modulated arc therapy with a simultaneous integrated boost [ J ]. Advances in Radiation Oncology, 2020, 6 ( 1 ) : 100562. DOI: 10.1016/j.adro.2020.09.002.
- [ 21 ] Arif Q, Husain AN. Malignant mesothelioma diagnosis [ J ]. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2015, 139 ( 8 ) : 978-980. DOI: 10.5858/arpa.2013-0381-RA.
- [ 22 ] McGehee E, Gerber DE, Reisch J, et al. Treatment and outcomes of primary pericardial mesothelioma: A contemporary review of 103 published cases [ J ]. Clin Lung Cancer, 2019, 20 ( 2 ) : e152-e157. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.11.008.
- [ 23 ] Apicella G, Boulemden A, Citarella A, et al. Surgical treatment of a primary malignant pericardial mesothelioma: case report [ J ]. Acta chirurgica Belgica, 2022, 122 ( 1 ) : 48-50. DOI: 10.1080/00015458.2020.1736869.
- [ 24 ] Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma [ J ]. European Respiratory Journal, 2020, 55 ( Suppl. 15 ) : 1900953. DOI: 10.1183/13993003.00953-2019.
- [ 25 ] Chung S, Choi S, Kim M, et al. Positive response of a primary malignant pericardial mesothelioma to pemetrexed plus cisplatin followed by pemetrexed maintenance chemotherapy: A case report [ J ]. Oncology Letters, 2016, 12 ( 1 ) : 213-216. DOI: 10.3892/ol.2016.4598.
- [ 26 ] Steber C, Farris J, Hughes RT, et al. Malignant pericardial mesothelioma treated using volumetric modulated arc therapy with a simultaneous integrated boost [ J ]. Adv Radiat Oncol, 2020, 6 ( 1 ) : 100562. DOI: 10.1016/j.adro.2020.09.002.
- [ 27 ] 朱亚甲, 沈洋, 张誉华, 等. 恶性心包积液的中西医治疗进展 [ J ]. 现代中医临床, 2015, 22 ( 6 ) : 58-60, 封 3. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6606.2015.06.018.
- [ 28 ] Seal S, Simon H. Primary pericardial mesothelioma: A Rare but Serious Consideration [ J ]. Cureus, 2021, 13 ( 11 ) : e19966. DOI: 10.7759/cureus.19966.
- [ 29 ] Isoda R, Yamane H, Nezu S, et al. Successful palliation for an aged patient with primary pericardial mesothelioma [ J ]. World J Surg Oncol, 2015, 13: 273. DOI: 10.1186/s12957-015-0692-5.
- [ 30 ] 刘成. 原发性心包间皮瘤 1 例分析并文献复习 [ D ]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2017.

( 收稿日期: 2022 - 08 - 05 )

作者 · 编者 · 读者

## “诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

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

投稿邮箱: ynbzz@163.com, 联系电话: 031185901735

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 019

综 述

# 脊髓性肌萎缩的昨天、今天与明天

王倩云综述 赵华锋审校

作者单位: 261041 潍坊医学院临床医学学院(王倩云);潍坊市人民医院儿内科(赵华锋)

通信作者: 赵华锋, E-mail: beihaiwangjinxiang@163. com

【摘 要】 脊髓性肌萎缩是一种常染色体隐性遗传的罕见神经肌肉系统疾病,其特征表现是进行性肌无力和肌萎缩。随着神经科学的发展,许多研究不断丰富对其诊治的认知,对未来攻克此类罕见疾病提供了科学技术基础。现就脊髓性肌萎缩临床认识、治疗进展进行综述。

【关键词】 脊髓性肌萎缩;医保政策;罕见病;治疗

【中图分类号】 R746.4 【文献标识码】 A

**Spinal muscular atrophy yesterday, today and tomorrow** Wang Qianyun\*, Zhao Huafeng. \* Department of Pediatrics, School of Clinical Medicine, Weifang Medical College, Shandong Province, Weifang 261041, China  
Corresponding author: Zhao Huafeng, E-mail: beihaiwangjinxiang@163. com

【Abstract】 Spinal muscular atrophy is a rare neuromuscular system disease with autosomal recessive inheritance, characterized by progressive myasthenia and muscular atrophy. With the development of neuroscience, many researches have enriched the cognition of its diagnosis and treatment, providing a scientific and technological basis for tackling such rare diseases in the future. This article reviews the clinical understanding and treatment progress of spinal muscular atrophy.

【Key words】 Spinal muscular atrophy; Health insurance policy; Rare diseases; Treatment

脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophy, SMA)是一种罕见的神经系统肌肉疾病,是脊髓前角细胞变性引起的进行性肌无力和肌萎缩。脊髓性肌萎缩在致死性常染色体隐性遗传疾病中排名第二,发病率为 1/10 000 ~ 1/6 000,人群携带率为 1/60 ~ 1/40<sup>[1]</sup>。近年来,随着其分子遗传学发病机制的逐渐明确,相应治疗药物的研发已提上日程。诺西那生是首个用于治疗 SMA 的基因治疗药物,于 2019 年在我国获批上市并纳入国家医保,该医保政策提高了罕见病患者治疗的可负担性,给罕见病家庭带来希望。随着神经学的发展及医保政策的支持,脊髓性肌萎缩的未来定会“豁然开朗”。

## 1 脊髓性肌萎缩的昨天——对分子遗传学及临床诊治的“初步认识”

脊髓性肌萎缩的研究历史最早可追溯到 1891 年 Werdnig 和 Hoffmann 的报道<sup>[2]</sup>。1995 年法国学者 Lefebvre 成功克隆出其致病基因——SMN 基因<sup>[3]</sup>。脊髓性肌萎缩的致病基因是位于 5q11.2 ~ q13.3 的运动神经元生存基因 1(SMN1),SMN1 能够编码维持运动神经元活性的 SMN 蛋白,SMN 蛋白可参与核糖核蛋白的形成、泛素稳态、细胞骨架动力学和内吞作用,它的缺乏会导致进行性肌无力及肌萎缩<sup>[4,5]</sup>。人类拥有与 SMN1 高度同源的 SMN2,SMN1 和 SMN2 有 5 个碱基的区别,这使 SMN1 和 SMN2 在转录时出现 2 种不同结果,即 SMN1 可转录、编码全长蛋白(SMN 蛋白),而 SMN2 编码截短蛋白和少许 SMN 蛋白<sup>[6-7]</sup>。SMN2 产生的少量 SMN 蛋白可部分代偿 SMN1 表达不

足而导致的运动神经元变性死亡,因此 SMN2 拷贝数与 SMA 患者病情严重程度密切相关<sup>[8,9]</sup>。

根据患者起病年龄和所获得最大运动里程碑,可将 SMA 由重到轻分为 5 型<sup>[10]</sup>:0 型,出生前或出生时发病,仅存活数月。I 型(Werdnig-Hoffmann 病)约占全部新诊断病例的 60% ~ 70%,出生后 6 个月内起病,多不能独自坐立,易合并并发症,通常在 2 岁前死亡,大多数 I 型患者有 1 ~ 2 个拷贝 SMN2 基因。II 型(Dubowitz 病)于出生后 7 ~ 18 个月起病,多不能独自站立,能生存 2 年以上,大多数 II 型患者有 3 个拷贝 SMN2 基因。III 型(Kugelberg-Welander 病)多在出生 18 个月后起病,可独立行走,可生存至成年,100% 的 III 型患者有 3 ~ 4 个拷贝 SMN2 基因。IV 型发病年龄在 15 ~ 60 岁,35 岁左右为高发年龄,患者可出现行走困难,生存时间与常人无异,IV 型患者通常可有 5 ~ 6 个拷贝 SMN2 基因。可见 SMN2 拷贝数越多患者症状越轻,因此激活 SMN2 基因使其发挥补偿作用成为治疗 SMA 的一个重要靶点。

截止到 2017 年,SMA 处于无药可治的境地,世界范围内对此疾病的治疗措施仅局限于呼吸支持、营养支持、骨科矫形等对症治疗,SMA 患者的结局仍是死亡。

## 2 脊髓性肌萎缩的今天——从“医保谈判”说开去

近年来,随着分子遗传学发病机制的逐渐明确,研发者开始研发相应治疗药物,现阶段该病的主要药物研究方向是以增加 SMN 蛋白的表达及保护神经提高肌肉质量为目的<sup>[10]</sup>。在经

历大量动物模型及临床试验后,用于治疗 SMA 的药物——诺西那生、利司扑兰及索伐瑞韦获批上市。2019 年首个用于治疗 SMA 的药物——诺西那生在国内获批上市,该药上市之初,每单位定价为 69.97 万元,“天价药”让患者及其家庭望而却步<sup>[11]</sup>。2021 年 12 月我国医保谈判局将 69.97 万每单位的“天价药”降为 3.3 万元,并纳入国家医保。同年利司扑兰在我国获批上市,且纳入国家医保,这给患者及其家庭带来希望。谈判代表们的倾力表现,体现了国家推动解决百姓用药难题的力度和决心,生动诠释“人民至上,生命至上”的理念。

全球已知罕见病约有 6 000 余种,其中 72% 是基因缺陷病,大多在儿童时期发病,且病情重、易危及生命、需长期治疗,患者及其家庭负担重<sup>[12]</sup>。虽然罕见病发病率低,但我国人口基数庞大,罕见病患者总数不低于 1 680 万,可见罕见病问题是不可忽视的社会问题<sup>[13]</sup>。然而罕见病患者面临无药可用、用不起药的困境。近年来,我国政府高度重视罕见病患者的保障工作,在罕见病政策上取得多项成就,诺西那生及利司扑兰就是很好的例子。每一个小群体都不应该被放弃,因此在面临罕见病药品问题,应探索建立政府主导、多方共同承担的多层次保障体系,切实减轻药费负担,提高罕见病患者治疗的可负担性<sup>[14]</sup>。

目前 SMA 的治疗越来越受到关注。虽然现在已有新兴疗法,但尚处于起步阶段,大多数病例仍无法根治,罕见疾病的治疗具有极大的挑战性。

### 3 脊髓性肌萎缩的明天——聚焦治疗的“攻坚战”

近年来 SMA 的治疗前景发生了巨大的变化,增加 SMN 蛋白表达的靶向治疗方法加速了 SMA 的治疗进展。增加 SMN 蛋白表达可以通过修饰 SMN2 的剪切和替换有缺陷的 SMN1 基因来实现。其中反义寡核苷酸疗法、小分子疗法及基因替换疗法已开始应用于 SMA 的治疗<sup>[15-17]</sup>。还有一些其他的潜在治疗方法,如增加 SMN 转录水平、稳定 SMN 蛋白、保护神经、肌肉激活等,均在体外和 SMA 转基因小鼠模型中产生良好的反应,部分药物正处于临床试验中<sup>[15]</sup>。

**3.1 反义寡核苷酸** 反义寡核苷酸可以调节 SMN2 mRNA 剪切,促使 7 号外显子编入 mRNA 中,从而上调 SMN 蛋白的表达水平<sup>[18]</sup>。目前已研究的反义寡核苷酸有 3 种,包括已上市的诺西那生。诺西那生是首个可用于 SMA 治疗的药物,适用于所有类型的 SMA 患者<sup>[19]</sup>。诺西那生分子量大,不能通过血脑屏障,需反复鞘内给药,注射剂量为 12 mg/次。根据诺西那生临床药理试验的脑脊液药代动力学结果,前 4 个负荷剂量初始治疗给药时间分别为第 1、15、30 和 60 天,此后每 4 个月维持 1 次,需终身用药<sup>[20]</sup>。该药常见的不良反应包括呼吸道感染、便秘,以及背痛、头痛等穿刺综合征表现,部分患者可有血小板减少、凝血功能异常、肝肾功能的轻度异常<sup>[21]</sup>。因此在用药期间,应完善血常规、凝血功能、肝肾功能等相关检查。

目前在临床 I 期和 II 期试验中,诺西那生被证实是治疗 SMA 的有效药物。随后启动 2 项 III 期试验,即 ENDEAR (临床试验编号: NCT02193074) 和 CHERISH (临床试验编号: NCT02292537),研究证实,诺西那生有助于改善所以类型的 SMA 患者的运动功能、预防疾病的进展,并且证实疾病早期治

疗疗效更佳<sup>[22-23]</sup>。参与上述临床试验的研究对象继续参与下一项长期研究,即 SHINE (临床试验编号: NCT02594124),该研究目的是评估诺西那生在安全性和耐受性及临床变化方面的长期影响,目前该项研究仍在进行中,中期结果显示所有研究对象在近 6 年的随访中没有发现安全问题<sup>[24]</sup>。

**3.2 小分子药物** 小分子药物也是 SMN2 剪切修饰剂,可以直接靶向 SMA 患者的分子缺陷,使 SMN2 转录包含外显子 7,产生全长 SMN2 mRNA,从而上调全长蛋白的表达,同时可减少对其他基因剪接的影响从而避免脱靶效应<sup>[25-26]</sup>。利司扑兰 (RG7916) 于 2020 年 8 月成为 FDA 批准的第 1 种治疗 SMA 的口服药<sup>[27]</sup>。临床研究表明,利司扑兰可以在体内到达中枢神经系统和外周组织器官,使血液、大脑和肌肉中 SMN 蛋白的表达显著增加,该药与诺西那生相比优点在于可以口服<sup>[28]</sup>。利司扑兰适用于治疗  $\geq 2$  个月 SMA 患者,口服剂量取决于年龄和体质量,2 个月 ~ 2 岁推荐每天 0.2 mg/kg; > 2 岁且体质量 < 20 kg 推荐每天 0.25 mg/kg; > 2 岁且 > 20 kg 推荐每天 5 mg/kg; 该药常见不良反应有发热、恶心、呕吐、腹泻、皮疹及上呼吸道感染<sup>[28]</sup>。因此在用药期间应加强护理,关注患儿病情变化,及时处理。

目前有 4 项 II 期试验评估利司扑兰在不同 SMA 类型中的安全性和有效性。分别是 FIREFISH 试验 (临床试验编号: NCT02913482)、SUNFISH 试验 (临床试验编号: NCT02908685)、JEWELFISH 试验 (临床试验编号: NCT03032172) 及 RAINBOW-FISH 试验 (临床试验编号: NCT03779334),上述 4 项研究共纳入 465 例 SMA 患者,目前仍在进行中,预计于 2024 年 12 月完成<sup>[29-32]</sup>。中期研究结果表明,利司扑兰可提高 SMA 患者运动功能,改善预后,在近 4 年的观察研究期间,所有研究对象没有发生重大安全事件<sup>[33-34]</sup>。

**3.3 SMN1 基因替代疗法** 研究者正努力通过基因疗法来恢复 SMN 蛋白水平。目前已上市的有索伐瑞韦,它利用腺相关病毒 9 型作为载体,将 1 个或多个正确的 SMN1 基因传递到目标运动神经元的细胞核,使基因持续表达,从而增加全长 SMN 蛋白水平<sup>[35]</sup>。该药于 2019 年由 FDA 获批上市,售价 212.5 万美元,是最贵的西药,目前国内尚未批准使用。索伐瑞韦适用于治疗  $\leq 2$  岁的 SMA 患儿。它可以透过血脑屏障,只需要单次静脉给药,就可以使 SMN 蛋白在全身表达。该药常见的不良反应为呕吐和急性肝损害,因此用药期间需严密监测患儿肝功能情况<sup>[36]</sup>。

I 期临床试验 START (临床试验编号: NCT02122952), III 期临床试验 STRIVE-US (临床试验编号: NCT03306277)、STRIVE-EU (临床试验编号: NCT03461289) 及 SPRINT (临床试验编号: NCT03505099) 结果均显示索伐瑞韦显著改善了 SMA 患儿的生存期和运动里程碑,且年龄在 3 个月以下或症状前患儿中疗效更佳,进一步突出了对 SMA 患者进行早期干预治疗以阻止疾病进展的重要性<sup>[37-38]</sup>。START 长期随访 (临床试验编号: NCT03421977) 结果显示所有研究对象均不需要永久性通气,部分患儿后期可独自站立,且未发现安全问题<sup>[39]</sup>。以上研究均表明索伐瑞韦是治疗 SMA 的有效药物,希望该药能尽快在

国内批准上市,造福国内 SMA 患儿。

**3.4 神经保护及肌肉激活类药物** 除了 SMN 靶向治疗,一些非 SMN 独立疗法正在飞速发展。这些疗法包括神经保护疗法及肌肉激活疗法。其中神经保护类药物有奥索来朐、丙戊酸、胰岛素样生长因子-1;肌肉激活类药物有瑞地生替、Apitgromab (SRK-015) 及吡啶斯的明,这些药物在 SMA 中的作用仍在研究中<sup>[40-43]</sup>。

目前诺西那生、利司扑兰、索伐瑞韦虽已批准用于治疗 SMA,并已证实能够加强患儿运动功能、改善预后、安全性良好,但仍无法根治此病,因此需与患者及其家属澄清治疗此病所面临的巨大挑战。随着疾病的发展,SMA 患者会合并其他系统疾病,如呼吸系统、骨骼系统、消化系统等,因此需要多学科管理。目前无论是哪种治疗方法,均在症状前或疾病早期疗效更佳,这体现出产前筛查的重要性。可在人群中行 SMA 致病突变携带者筛查,通过对高危人群进行产前筛查和遗传咨询,减少 SMA 患儿的出生,或做到早期诊断和治疗,这也是干预 SMA 的有效方法。一些国家已开始在新儿筛查期间引入 SMA 基因检测(NBS)。但由于成本高,SMA 基因筛查尚未普及。

#### 4 小 结

脊髓性肌萎缩的昨天和今天,是飞速发展的神经专科中最重要的部分:致病基因的发现、发病机制的深入研究、首个治疗药物的问世及惠民的医保政策无一不预示着脊髓性肌萎缩明天的“光明”。但也不得不认识到该疾病的复杂性。对待脊髓性肌萎缩,应主要以临床诊断为基础,应用基因筛查、产前诊断等方法,尽可能做到早期明确诊断,在经济条件允许的情况下予以新型药物治疗,配合积极的康复锻炼,控制临床症状、延缓疾病进展。相信在不久的将来,脊髓性肌萎缩的治疗将取得更大突破。

#### 参考文献

- [1] Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377 ( 18 ): 1713-1722. DOI: 10. 1056/NEJ-Moa1706198.
- [2] 脊髓性肌萎缩症胚胎着床前遗传学检测专家共识编写组, 闫丽盈, 朱小辉, 等. 脊髓性肌萎缩症的胚胎着床前遗传学检测专家共识[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2022, 39 ( 2 ): 129-134. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511374-20210118-00048.
- [3] Expert Consensus Writing Group for Preimplantation Genetic Testing of Spinal Muscular Atrophy Embryos, Yan LY, Zhu XH, et al. Expert consensus for preimplantation genetic testing of spinal muscular atrophy[J]. *Chin J Med Genet*, 2022, 39 ( 2 ): 129-134. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511374-20210118-00048.
- [4] Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review[J]. *Archives of Neurology*, 2011, 68 ( 8 ): 979-984. DOI: 10. 1001/archneurol. 2011. 74.
- [5] Groen EJN, Talbot K, Gillingwater TH. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14 ( 4 ): 214-224. DOI: 10. 1038/nrneurol. 2018. 4.
- [6] 宋语桐, 张琴. 脊髓性肌萎缩症的药物疗法研究进展[J]. *中国合理用药探索*, 2022, 19 ( 5 ): 7-10. DOI: 10. 3969/j. issn. 2096-3327. 2022. 05. 002.
- [7] Song YT, Zhang Q. Progress in drug treatment of spinal muscular atrophy[J]. *Exploration of Rational Drug Use in China*, 2022, 19 ( 5 ): 7-10. DOI: 10. 3969/j. issn. 2096-3327. 2022. 05. 002.
- [8] Lauria F, Bernabò P, Tebaldi T, et al. SMN-primed ribosomes modulate the translation of transcripts related to spinal muscular atrophy[J]. *Nature Cell Biology*, 2020, 22 ( 10 ): 1239-1251. DOI: 10. 1038/s41556-020-00577-7.
- [9] Ramos DM, dYdewalle C, Gabbeta V, et al. Age-dependent SMN expression in disease-relevant tissue and implications for SMA treatment[J]. *The Journal of Clinical Investigation: The Official Journal of the American Society for Clinical Investigation*, 2019, 129 ( 11 ): 4817-4831. DOI: 10. 1172/JCI124120.
- [10] Alias L, Bernal S, Fuentes-Prior P, et al. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene[J]. *Human Genetics*, 2009, 125 ( 1 ): 29-39. DOI: 10. 1007/s00439-008-0598-1.
- [11] Thomsen G, Burghes AHM, Hsieh C, et al. Biodistribution of onasemnogene abeparvovec DNA, mRNA and SMN protein in human tissue[J]. *Nature Medicine*, 2021, 27 ( 10 ): 1701-1711. DOI: 10. 1038/s41591-021-01483-7.
- [12] Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in treatment of spinal muscular atrophy-New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care[J]. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 2020, 7 ( 1 ): 1-13. DOI: 10. 3233/JND-190424.
- [13] 杨君义. 一种治疗脊髓性肌萎缩症的新药:nusinersen[J]. *中国新药与临床杂志*, 2018, 37 ( 5 ): 259-261. DOI: 10. 14109/j. cnki. xyylc. 2018. 05. 003.
- [14] Yang JY. A new drug for the treatment of spinal muscular atrophy: nusinersen[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2018, 37 ( 5 ): 259-261. DOI: 10. 14109/j. cnki. xyylc. 2018. 05. 003.
- [15] 徐陆欣怡, 王妮, 尹适成, 等. 我国罕见病药品的可及性及采购使用现状研究[J]. *中国卫生政策研究*, 2022, 15 ( 2 ): 60-64. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-2982. 2022. 02. 009.
- [16] Xu LX, Wang N, Yin SC, et al. Accessibility and procurement and use status of drugs for rare diseases in China[J]. *China Health Policy Research*, 2022, 15 ( 2 ): 60-64. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-2982. 2022. 02. 009.
- [17] 常精华, 宋海, 丁若溪, 等. 中国临床医生罕见病认知度及影响因素分析: 基于唐山调研数据[J]. *中国公共卫生*, 2021, 37 ( 5 ): 883-886. DOI: 10. 11847/zgggws1128096.
- [18] Chang JH, Song H, Ding RX, et al. Analysis of awareness of rare diseases and influencing factors among Chinese clinicians: based on Tangshan research data[J]. *Chinese Public Health*, 2021, 37 ( 5 ): 883-886. DOI: 10. 11847/zgggws1128096.
- [19] 吕有标, 黄春芝, 张保寅, 等. 中国罕见病研究现状及对策建议[J]. *中国药物经济学*, 2021, 16 ( 2 ): 9-13. DOI: 10. 12010/j. issn. 1673-5846. 2021. 02. 002.
- [20] Lyu YB, Huang CZ, Zhang BY, et al. Current status of rare disease research in China and countermeasures[J]. *China Pharmacoeconomics*, 2021, 16 ( 2 ): 9-13. DOI: 10. 12010/j. issn. 1673-5846. 2021. 02. 002.



- [15] Moshe-Lilie O, Visser A, Chahin N, et al. Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy: Observations from a single center[J]. *Neurology*, 2020, 95(4): e413-e416. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009914.
- [16] Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1; Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care[J]. *Neuromuscular Disorders*; NMD, 2018, 28(2): 103-115. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
- [17] Willis T. Therapeutic advances in spinal muscular atrophy[J]. *Paediatrics and Child Health*, 2019, 29(11): 463-467. DOI: 10.1038/s41582-020-00413-4.
- [18] Bennett CF, Kordasiewicz HB, Cleveland DW. Antisense oligonucleotide therapies for neurodegenerative diseases[J]. *Annual Review of Neuroscience*, 2019, 42: 385-406. DOI: 10.1146/annurev-neuro-070918-050501.
- [19] Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377(18): 1723-1732. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752.
- [20] Binz C, Schreiber-Katz O, Kumpe M, et al. An observational cohort study on impact, dimensions and outcome of perceived fatigue in adult 5q-spinal muscular atrophy patients receiving nusinersen treatment[J]. *Journal of Neurology*, 2021, 268(3): 950-962. DOI: 10.1007/s00415-020-10227-5.
- [21] Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy[J]. *Neurology: Official Journal of the American Academy of Neurology*, 2016, 86(10): 890-897. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002445.
- [22] Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: final report of a phase 2, open-label, multicentre, dose-escalation study[J]. *The Lancet Child Adolesc Health*, 2021, 5(7): 491-500. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00100-0.
- [23] Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in later-onset spinal muscular atrophy[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2018, 378(7): 625-635. DOI: 10.1056/NEJMoa1710504.
- [24] Kirschner J, Darras B, Farrar M, et al. Interim report on the safety and efficacy of longer-term treatment with nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy (SMA): results from the SHINE study[J]. *Neuromuscular Disorders*; NMD, 2019, 29(Suppl. 1): S184. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.06.514.
- [25] Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study[J]. *Lancet Neurology*, 2020, 19(4): 317-325. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30037-5.
- [26] Saraiva J, Nobre RJ, Pereira de Almeida L. Gene therapy for the CNS using AAVs: The impact of systemic delivery by AAV9[J]. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 2016, 24: 194-109. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.09.011.
- [27] 冯艺杰, 毛姗姗. 脊髓性肌萎缩症的药物治疗研究进展[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(10): 858-861. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200320-00280.
- [28] Hoy SM. Onasemnogene abeparvec: First Global Approval[J]. *Drugs: International Journal of Current Therapeutics and Applied Pharmacology Reviews, Featuring Evaluations on New Drugs, Review Articles on Drugs and Drug Therapy, and Drug Literature Abstracts*, 2019, 79(11): 1255-1262. DOI: 10.1007/s40265-019-01162-5.
- [29] Oechsl KF, Cartwright MS. Combination therapy with onasemnogene and risdiplam in spinal muscular atrophy type 1[J]. *Muscle and Nerve*, 2021, 64(4): 487-490. DOI: 10.1002/mus.27375.
- [30] Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, et al. Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 385(5): 427-435. DOI: 10.1056/NEJMoa2102047.
- [31] Baker M, Griggs R, Byrne B, et al. Maximizing the benefit of life-saving treatments for pompe disease, spinal muscular atrophy, and duchenne muscular dystrophy through newborn screening: Essential Steps[J]. *JAMA Neurology*, 2019, 76(8): 978-983. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1206.
- [32] Milella G, Introna A, D'Errico E, et al. Cerebrospinal fluid and clinical profiles in adult type 2 - 3 spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen: An 18-Month Single-Centre Experience[J]. *Clinical Drug Investigation*, 2021, 41(9): 775-784. DOI: 10.1007/s40261-021-01071-0.
- [33] Sturm S, Günther A, Jaber B, et al. A phase 1 healthy male volunteer single escalating dose study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of risdiplam (RG7916, R07034067), a SMN2 splicing modifier[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2019, 85(1): 181-193. DOI: 10.1111/bcp.13786.
- [34] Grages SM, Bell M, Berlau DJ. New and emerging pharmacotherapy for duchenne muscular dystrophy: a focus on synthetic therapeutics[J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2020, 21(7): 841-851. DOI: 10.1080/14656566.2020.1732350.
- [35] Sheridan C. Gene therapy rescues newborns with spinal muscular atrophy[J]. *Nature Biotechnology*, 2018, 36(8): 669-670. DOI: 10.1038/nbt0818-669.
- [36] Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, et al. Onasemnogene abeparvec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Neurology*, 2021, 20(4): 284-293. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6.
- [37] Mendell JR, Al-Zaidy SA, Rodino-Klapac LR, et al. Current clinical applications of in vivo gene therapy with AAVs[J]. *Molecular Therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy*, 2021, 29(2): 464-488. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.12.007.
- [38] Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, et al. Five-year extension results of the Phase 1 START trial of onasemnogene abeparvec in spinal muscular atrophy[J]. *JAMA Neurology*, 2021, 78(7): 834-841. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.1272.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.020

综 述

# 深度学习在 MR 早期诊断膝关节骨性关节炎中的研究进展

张乐平综述 付旷审校

作者单位: 150001 哈尔滨医科大学附属第二医院磁共振诊断室

通信作者: 付旷, E-mail: zhangleping97@163.com

【摘 要】 膝关节是人体最大最复杂的关节, 膝关节的退变和损伤是中老年常见的疾病。深度学习在医学领域迅速发展, 文章就深度学习在早期膝关节骨性关节炎 MR 诊断中的研究进展进行综述。

【关键词】 膝关节骨性关节炎; 深度学习; 医学影像学; 磁共振成像

【中图分类号】 R684.3

【文献标识码】 A

**Research progress of deep learning in early diagnosis of knee osteoarthritis with MR** Zhang Leping, Fu Kuang. Department of MRI, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang Province, Harbin 150001, China  
Corresponding author: Fu Kuang, E-mail: zhangleping97@163.com

【Abstract】 The knee joint is the largest and most complex joint of the human body. Degeneration and injury of the knee joint are common diseases in the middle-aged and elderly. Deep learning is developing rapidly in the medical field. This article reviews the research progress of deep learning in the MRI diagnosis of early knee osteoarthritis.

【Key words】 Knee osteoarthritis; Deep learning; Medical imaging; Magnetic resonance imaging

深度学习(deep learning, DL)是机器学习的一个分支, 可以自动识别图像中的特征, 它是由多个处理层组成的计算学习模型, 具有多个抽象级别的数据表示, 在医学领域, 尤其是放射学领域, 已经有大量关于 DL 的研究, 显示了巨大的前景。

膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种复杂的异质性疾病, 是老龄化人群中常见的致残原因。KOA 的病理生理学特征是软骨的破坏及相邻组织和软骨下骨的相关变化, 导致关节衰弱症状, 包括疼痛和残疾, 并伴有结构性畸形<sup>[1]</sup>, 因此, 个体水平上疾病进展的预后是复杂的。常规的影像学检查对 KOA 的早期诊断及治疗预后预测是局限的。随着人工智能在医学中的蓬勃发展, 将会为其提供参考, DL 最近已被应用于 KOA 的评估、分类和进展预测<sup>[2-3]</sup>。

## 1 DL 概况

DL 不是一种特定的算法, 而是一种涉及多个层次的技术<sup>[4]</sup>。DL 方法通过组合简单但非线性的模块获得, 每个模块将一个层次的表示转换为更高、更抽象层次的表示。通过组合足够多的此类转换, 可以学习非常复杂的函数。对于分类任务, 更高层次的表示会放大对区分重要的因素, 并抑制不相关的变化, DL 的关键方面是这些功能层不是由人类工程师设计的, 它们是通用学习程序从数据中得到的<sup>[5]</sup>。DL 模型通常基于人工神经网络, 这是节点(人工神经元)的计算框架<sup>[6]</sup>。DL 可以使用 2 种基本的方法, 分别为有监督学习和无监督学习。在有监督学习中, 计算机被赋予有标记的数据集, 其中的对象已经被预先分类, 该算法寻找区分每个类别中对象的特征。在无监督学习中, 计算机算法被赋予未标记的数据, 无监督深度

学习算法的任务是确定不同类别对象的标签, 并将对象划分为相应的类别<sup>[7]</sup>。

## 2 DL 在膝关节的研究进展

2.1 DL 与膝关节图像分割 临床上通过图像分割对于确定膝关节结构组织和对分割结果进行分类具有重要意义<sup>[8]</sup>。然而, 人工分割膝关节结构是繁琐、耗时的过程, 这使得在临床常规分析更大的队列或制定个体化治疗计划变得不切实际, 由此, 基于 DL 的图像分割有了发展机遇。现阶段所研究的 DL 自动分割绝大多数是在磁共振图像上完成的。Ambellan 等<sup>[9]</sup>利用 OAI 和 SKI10 数据集结合 3D 统计形状模型(SSMs)及 2D 和 3D 卷积神经网络(CNN), 实现即使是高度病变的膝关节骨和软骨也可以准确分割的方法, 并达到了与人类观察者之间差异相当的准确性。Chen 等<sup>[10]</sup>提出在质子密度加权 MR 中自动分割股骨和胫骨的皮质骨和小梁骨的模型, 该模型是基于 3D 局部强度聚类的水平集自动分割和一种利用小梁表面的法向矢量确定皮质边界的新方法, 在使用不到 3% 时间的情况下与手动分割结果非常一致。Byra 等<sup>[11]</sup>基于 U-net 构架, 利用 3D UTE MR 序列开发了膝关节半月板自动分割的方法, 使用 2 位放射科医生提供的容积感兴趣区(ROI)开发的模型分别获得了 0.860 和 0.833 的 Dice 得分, 而放射科医生的手动分割获得了 0.820 的 Dice 得分, 深度学习模型实现了与放射科医生差异性相当的分割性能。Panfilov 等<sup>[12]</sup>介绍了一种用于关节软骨分割和亚区域评估的全自动方法, 通过多图谱配准进行了亚区域划分, 并提取了亚区域的体积和厚度, 最终通过它们对 12 个月和 24 个月影像学骨关节炎进展的判别能力进行了回顾性分析, 分割模型

与参考分割的体积测量具有很高的相关性 ( $r > 0.934$ ) 和一致性 (平均差异  $< 116 \text{ mm}^3$ ), 结果表明, 所提出的方法已经可以用于自动化骨关节炎研究中的软骨分割和亚区域评估。Gatti 等<sup>[13]</sup>提出了一种仅使用 CNN 从 MR 中分割膝关节骨和软骨的新框架, 该框架分割每个膝关节需要  $(91 \pm 11) \text{ s}$ 。所提出的算法展示了在没有人工干预的情况下如何从有和没有 KOA 个体的矢状位 MR 序列中自动分割软骨的能力。Perry 等<sup>[14]</sup>应用一种新的半自动评估方法, 使用三维主动外观建模量化滑膜组织体积 (STV), 与手动分割相比, 半自动方法明显快于手动分割 ( $18 \text{ min vs. } 71 \text{ min}$ ), 观察者内一致性非常好, 该方法比手动分割准确、可靠。

**2.2 DL 与 KOA 的评估与预测** KOA 的诊断目前依据临床表现和影像学图像<sup>[15]</sup>, 这个过程有一定的主观性。随着 DL 逐渐被用于 KOA 的疾病诊断和预后研究中, 可以更加准确地早期诊断和分类 KOA 帮助临床医生精确地制定诊疗计划, 而了解预后也可让医生和患者对于疾病的治疗有心理预期。Chang 等<sup>[16]</sup>使用 MR 图像构建了 CNN 以区分疼痛的膝关节和非疼痛的膝关节, 将模型性能提高到了 0.853, 并通过对参加研究个体的双膝进行 MR 扫描来识别与膝关节疼痛最相关的结构性病变, 该 CNN 同时可以识别与单膝引起的强烈疼痛特征相关的图像特征, 确定 KOA 引起疼痛的来源和位置, 可以极大地利于设计有针对性的个体化治疗方案, 以减轻症状和限制残疾。Joseph 等<sup>[17]</sup>基于 MR 的软骨生化成分、膝关节结构、人口统计学和临床预测因子, 开发了 8 年内发生 KOA 的影像学预测模型, 该研究机器学习模型可以预测在基线检查时无放射学 KOA 的受试者在 8 年内发生放射学 KOA 的未来发展。已有研究使用 MR 图像建立 DL 模型识别 KOA 形态学表型用于指导预防疾病进展, 针对性制定干预措施<sup>[18-19]</sup>。在 KOA 后期, 一种治疗手段是侵入性选择全膝关节置换术 (TKR), 该手术存在一定并发症风险, Tolpadi 等<sup>[20]</sup>将临床和人口统计信息与 MR 图像相结合, 基于 3D DESS MR 图像设计一个 CNN 模型来预测是否需要侵入性干预, 模型的准确度为  $(78.5 \pm 0.134) \%$ , 敏感度为  $(81.8 \pm 0.643) \%$ , 特异度为  $(78.4 \pm 0.138) \%$ 。该模型以高敏感度和特异度识别有 TKR 风险的患者, 对于没有或中度 KOA 患者, 可以延长膝关节健康并延迟 TKR 的非侵入性治疗时间。此模型是第一个应用 3D CNN 从 MR 预测 TKR 的模型。Abbas 等<sup>[21]</sup>将机器学习模型 (MLMS) 拟合到 SCIKIT-Learn 和 PyTorch 中的训练集, 并在验证集上调整参数, 模型被训练以使均方误差 (MSE) 最小, 来预测全膝关节置换 (TKA) 的手术持续时间 (DOS) 和术后住院时间 (LOS)。该研究表明, 传统和 DL 模型在预测 TKA 患者的 DOS 和 LOS 方面表现优于平均回归模型。

**2.3 DL 与膝关节软骨** KOA 会出现膝关节软骨的厚度变化和缺损, 因此, 发现软骨的变化对 KOA 的早发现、早诊断、早治疗是十分有必要的。MR 是 KOA 研究中无创评估关节软骨厚度、完整性和质量的最佳方式<sup>[22]</sup>。Vaarala 等<sup>[23]</sup>用 3D DESS 序列基于灰度共生矩阵的 3D 纹理分析开发了一种预测 KOA 软骨发病和进展的纹理方法, 该方法对放射学 KOA 前后的软骨变化都很敏感, 它能够检测对照组、缓慢进展组和快速进展组

的纵向变化, 并可以区分由于 KOA 和衰老引起的软骨改变。Thomas 等<sup>[24]</sup>设计了一款全自动股骨软骨分割模型, 用于测量 T2 松弛值和纵向变化, 结果表明对软骨健康的评估使用研究中的模型与专家评估一致性较好。Schiratti 等<sup>[25]</sup>使用 DL 来建立 KOA 未来进展的预测模型来评估 MR 图像是否可以预测未来 12 个月软骨进一步退化。研究显示利用 COR TSE 图像, 所提出的分类模型 AUC 为 65%, 以 SAG 3D DESS 图像作为输入, 该模型的 AUC 为 63%, 高级放射科医生获得的 AUC 为 59.72%, 这是监督学习方法首次应用于 MR 预测膝关节骨关节炎软骨的进展。这项可行性研究表明, DL 有可能支持放射科医生完成识别疾病进展高风险患者的艰巨任务。

**2.4 DL 与膝关节半月板** 半月板在膝关节运动过程中减震、分散重力和减少摩擦方面发挥着关键作用。Bien 等<sup>[26]</sup>开发了一种利用 CNN (主要构建块 MRNet) 来检测膝关节中的一般异常和特定诊断的 DL 模型, 研究纳入了 1 370 个数据集。在检测膝关节异常和半月板撕裂时, 该模型 AUC 值分别为 0.937 和 0.847, 该 DL 模型实现了利用 MR 图像从内部和外部数据集快速生成准确的膝关节临床病理学分类。Tack 等<sup>[27]</sup>基于 CNN, 提出了一种新颖且计算效率高的方法用于检测 MR 数据中半月板撕裂, 研究首先在 3D MR 序列 DESS 中运行, 而后推广到 IW TSE 扫描序列, 研究所提出的方法在检测 DESS 和 IW TSE MR 数据中的半月板撕裂方面实现了高精度。Hung 等<sup>[28]</sup>训练和评估一个用于自动检测 MR 半月板撕裂的深度学习模型, 在内部测试、内部验证和外部验证数据集上, 该模型检测半月板撕裂的总准确率分别为 95.4%、95.8% 和 78.8%, 具有较高的敏感度、特异度和准确度。

**2.5 DL 与膝关节软骨下骨** 软骨下骨在骨关节炎的发病机制中发挥作用, 软骨下骨也被认为是潜在的疾病修饰骨关节炎药物的靶点<sup>[29-31]</sup>。Chang 等<sup>[32]</sup>利用 CNN 和 U-Net 提出了可以提取软骨下骨长度 (SBL) 的预测模型, 研究表明 SBL 平均值越高膝关节疼痛和残疾风险越高, 并增加后期 TKR 的风险。Hirvasniemi 等<sup>[33]</sup>对 665 例膝关节数据集的胫骨软骨下骨进行半自动提取放射学特征, 研究使用了包括年龄和 BMI 的协变量模型、图像特征模型, 以及协变量加图像特征的组合模型, 使用 Elastic Net 回归降维和分类并进行 10 倍交叉验证区分有无 KOA。有无 KOA 的胫骨软骨下骨的放射特征是不同的, 可以以此来区分 KOA。

**2.6 DL 与膝关节韧带** 膝关节由韧带结构固定, 维持关节的稳定性。韧带撕裂可导致膝关节疼痛、肿胀、不稳定、骨质疏松和骨关节炎。Awan 等<sup>[34]</sup>用 917 个膝关节数据训练了标准五层 CNN 和定制 CNN 模型对健康、半撕裂、全撕裂的前交叉韧带进行分类, 结果表明, 定制 CNN 模型实现了 98% 以上的准确度、精度、特异度和敏感度, 可以实现对前交叉韧带损伤较为准确的分类。Li 等<sup>[35]</sup>提出了基于 DL 的 MR 多模态特征融合模型, 用于对前交叉韧带损伤的诊断, 结果表明矢状位检测在前交叉韧带 (ACL) 撕裂预测中具有很大的优势, 准确率达 96.28%。基于 DL 的 MR 显著提高了诊断 ACL 损伤的能力, 并提高了诊断韧带损伤的敏感度、特异度和准确度。Zhang 等<sup>[36]</sup>基于 3D

DenseNet 的架构构建的一个分类 CNN 同样证明使用基于 DL 的自动检测系统来评估 ACL 损伤的可行性。Minamoto 等<sup>[37]</sup>基于 CNN 训练了能够评估前交叉韧带损伤的深度学习模型,其敏感度、特异度、准确度、阳性预测值和阴性预测值分别为 91.0%、86.0%、88.5%、87.0% 和 91.0%,结果表明准确度可与人工相当。

### 3 小结与展望

DL 在近几年迅速发展,已经应用于 KOA 分割、诊断、预测等各个方面,但仍存在一些不足。首先是 DL 算法固有的黑盒性质和其算法的复杂性。为了满足对膝关节损伤的可信赖检测系统的需求,医学诊断算法应满足许多要求,例如透明度、可解释性、易用性,以便获得临床医生的信任。AI 可解释性和轻量级 DL 是此类系统在日常临床实践中广泛使用的关键推动因素。轻量级 DL 领域的目标是开发具有更浅层架构的模型,而且速度更快、数据效率更高,同时保持高性能标准。其次,现在已有 DL 模型研究大部分是评估单独结构或组织的病变,如软骨、半月板及韧带等,但如果大规模应用于临床,多个模型的应用就会增加诊断的复杂性,日后的研究应注重更多关注整体的诊断模型,来解决此类问题。

总之,DL 在 KOA 的评估、诊断与预测中显示了其巨大的优势,人工智能分析有望彻底改变膝关节医学信息学,实现精准医学和准确诊断。

### 参考文献

- [1] Bijlsma JWJ, Berenbaum F, Lefeber FPJG. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice [J]. The Lancet, 2011, 377 (9783): 2115-2126. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)60243-2.
- [2] Tiulpin A, Thevenot J, Rahtu E, et al. Automatic knee osteoarthritis diagnosis from plain radiographs: A Deep Learning-Based Approach [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1727. DOI: 10.1038/s41598-018-20132-7.
- [3] Tiulpin A, Klein S, Bierma-Zeinstra SMA, et al. Multimodal machine learning-based knee osteoarthritis progression prediction from plain radiographs and clinical data [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 20038. DOI: 10.1038/s41598-019-56527-3.
- [4] Moeskops P, Viergever MA, Mendrik AM, et al. Automatic segmentation of MR brain images with a convolutional neural network [J]. IEEE Trans Med Imaging, 2016, 35(5): 1252-1261. DOI: 10.1109/TMI.2016.2548501.
- [5] LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning [J]. Nature, 2015, 521 (7553): 436-444. DOI: 10.1038/nature14539.
- [6] Czum JM. Dive into deep learning [J]. J Am Coll Radiol, 2020, 17 (5): 637-638. DOI: 10.1016/j.jacr.2020.02.005.
- [7] McBee MP, Awan OA, Colucci AT, et al. Deep learning in radiology [J]. Acad Radiol, 2018, 25(11): 1472-1480. DOI: 10.1016/j.acra.2018.02.018.
- [8] Afza F, Khan MA, Sharif M, et al. Microscopic skin laceration segmentation and classification: A framework of statistical normal distribution and optimal feature selection [J]. Microsc Res Tech, 2019, 82 (9): 1471-1488. DOI: 10.1002/jemt.23301.
- [9] Ambellan F, Tack A, Ehlke M, et al. Automated segmentation of knee bone and cartilage combining statistical shape knowledge and convolutional neural networks: Data from the Osteoarthritis Initiative [J]. Med Image Anal, 2019, 52: 109-118. DOI: 10.1016/j.media.2018.11.009.
- [10] Chen H, Sprengers AMJ, Kang Y, et al. Automated segmentation of trabecular and cortical bone from proton density weighted MRI of the knee [J]. Med Biol Eng Comput, 2019, 57(5): 1015-1027. DOI: 10.1007/s11517-018-1936-7.
- [11] Byra M, Wu M, Zhang X, et al. Knee menisci segmentation and relaxation of 3D ultrashort echo time cones MR imaging using attention U-Net with transfer learning [J]. Magn Reson Med, 2020, 83(3): 1109-1122. DOI: 10.1002/mrm.27969.
- [12] Panfilov E, Tiulpin A, Nieminen MT, et al. Deep learning-based segmentation of knee MRI for fully automatic subregional morphological assessment of cartilage tissues: Data from the Osteoarthritis Initiative [J]. J Orthop Res, 2022, 40(5): 1113-1124. DOI: 10.1002/jor.25150.
- [13] Gatti AA, Maly MR. Automatic knee cartilage and bone segmentation using multi-stage convolutional neural networks: data from the osteoarthritis initiative [J]. MAGMA, 2021, 34(6): 859-875. DOI: 10.1007/s10334-021-00934-z.
- [14] Perry TA, Gait A, O'Neill TW, et al. Measurement of synovial tissue volume in knee osteoarthritis using a semiautomated MRI-based quantitative approach [J]. Magn Reson Med, 2019, 81(5): 3056-3064. DOI: 10.1002/mrm.27633.
- [15] 王波, 余楠生. 膝关节炎阶梯治疗专家共识(2018 年版) [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2019, 13(1): 124-130. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2019.01.024.
- [16] Chang GH, Felson DT, Qiu S, et al. Assessment of knee pain from MR imaging using a convolutional Siamese network [J]. Eur Radiol, 2020, 30(6): 3538-3548. DOI: 10.1007/s00330-020-06658-3.
- [17] Joseph GB, McCulloch CE, Nevitt MC, et al. Machine learning to predict incident radiographic knee osteoarthritis over 8 Years using combined MR imaging features, demographics, and clinical factors: data from the Osteoarthritis Initiative [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(2): 270-279. DOI: 10.1016/j.joca.2021.11.007.
- [18] Namiri NK, Lee J, Astuto B, et al. Deep learning for large scale MRI-based morphological phenotyping of osteoarthritis [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 10915. DOI: 10.1038/s41598-021-90292-6.
- [19] Nelson AE, Fang F, Arbeeve L, et al. A machine learning approach to knee osteoarthritis phenotyping: data from the FNIH Biomarkers Consortium [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(7): 994-1001. DOI: 10.1016/j.joca.2018.12.027.
- [20] Tolpadi AA, Lee JJ, Pedoia V, et al. Deep learning predicts total knee replacement from magnetic resonance images [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 6371. DOI: 10.1038/s41598-020-63395-9.
- [21] Abbas A, Mosseri J, Lex JR, et al. Machine learning using preoperative patient factors can predict duration of surgery and length of stay for total knee arthroplasty [J]. International Journal of Medical Informatics, 2022, 158: 104670. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2021.104670.
- [22] Friedrich KM, Reiter G, Kaiser B, et al. High-resolution cartilage imaging of the knee at 3T: basic evaluation of modern isotropic 3D MR-sequences [J]. Eur J Radiol, 2011, 78(3): 398-405. DOI: 10.1016/

- j. egrad. 2010. 01. 008.
- [23] Vaarala A, Casula V, Peuna A, et al. Predicting osteoarthritis onset and progression with 3D texture analysis of cartilage MRI DESS: 6-Year data from osteoarthritis initiative [J]. J Orthop Res, 2022, 40: 2597-2608. DOI: 10. 1002/jor. 25293.
- [24] Thomas KA, Krzeminski D, Kidzinski L, et al. Open source software for automatic subregional assessment of knee cartilage degradation using quantitative T2 relaxometry and deep learning [J]. Cartilage, 2021, 13 (1-suppl) : S747-756. DOI: 10. 1177/19476035211042406.
- [25] Schiratti JB, Dubois R, Herent P, et al. A deep learning method for predicting knee osteoarthritis radiographic progression from MRI [J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23 (1) : 262. DOI: 10. 1186/s13075-021-02634-4.
- [26] Bien N, Rajpurkar P, Ball RL, et al. Deep-learning-assisted diagnosis for knee magnetic resonance imaging: Development and retrospective validation of MRNet [J]. PLoS Med, 2018, 15 (11) : e1002699. DOI: 10. 1371/journal. pmed. 1002699.
- [27] Tack A, Shestakov A, Ludke D, et al. A multi-task deep learning method for detection of meniscal tears in MRI data from the osteoarthritis initiative database [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2021, 9: 747217. DOI: 10. 3389/fbioe. 2021. 747217.
- [28] Hung TNK, Vy VPT, Tri NM, et al. Automatic detection of meniscus tears using backbone convolutional neural networks on knee MRI [J]. J Magn Reson Imaging, 2022. DOI: 10. 1002/jmri. 28284.
- [29] Mansell JP, Collins C, Bailey AJ. Bone, not cartilage, should be the major focus in osteoarthritis [J]. Nat Clin Pract Rheumatol, 2007, 3 (6) : 306-307. DOI: 10. 1038/necprheum0505.
- [30] Weinans H, Siebelt M, Agricola R, et al. Pathophysiology of peri-articular bone changes in osteoarthritis [J]. Bone, 2012, 51 (2) : 190-196. DOI: 10. 1016/j. bone. 2012. 02. 002.
- [31] Kwan Tat S, Lajeunesse D, Pelletier JP, et al. Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2010, 24 (1) : 51-70. DOI: 10. 1016/j. berh. 2009. 08. 004.
- [32] Chang GH, Park LK, Le NA, et al. Subchondral bone length in knee osteoarthritis: A deep learning-derived imaging measure and its association with radiographic and clinical outcomes [J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73 (12) : 2240-2248. DOI: 10. 1002/art. 41808.
- [33] Hirvasniemi J, Klein S, Bierma-Zeinstra S, et al. A machine learning approach to distinguish between knees without and with osteoarthritis using MRI-based radiomic features from tibial bone [J]. Eur Radiol, 2021, 31 (11) : 8513-8521. DOI: 10. 1007/s00330-021-07951-5.
- [34] Awan MJ, Rahim MSM, Salim N, et al. Improved deep convolutional neural network to classify osteoarthritis from anterior cruciate ligament tear using magnetic resonance imaging [J]. J Pers Med, 2021, 11 (11) : 1163. DOI: 10. 3390/jpm11111163.
- [35] Li Z, Ren S, Zhou R, et al. Deep learning-based magnetic resonance imaging image features for diagnosis of anterior cruciate ligament injury [J]. J Healthc Eng, 2021, 2021 : 4076175. DOI: 10. 1155/2021/4076175.
- [36] Zhang L, Li M, Zhou Y, et al. Deep learning approach for anterior cruciate ligament lesion detection: Evaluation of diagnostic performance using arthroscopy as the reference standard [J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 52 (6) : 1745-1752. DOI: 10. 1002/jmri. 27266.
- [37] Minamoto Y, Akagi R, Maki S, et al. Automated detection of anterior cruciate ligament tears using a deep convolutional neural network [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2022, 23 (1) : 577. DOI: 10. 1186/s12891-022-05524-1.

(收稿日期: 2022-08-23)

(上接 101 页)

- [39] Ramdas S, Servais L. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data [J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2020, 21 (1/5) : 307-315. DOI: 10. 1080/14656566. 2019. 1704732.
- [40] Weber JJ, Clemensson LE, Schiöth HB, et al. Olesoxime in neurodegenerative diseases: Scrutinising a promising drug candidate [J]. Biochemical Pharmacology, 2019, 168: 305-318. DOI: 10. 1016/j. bcp. 2019. 07. 002.
- [41] Piepers S, Cobben JM, Sooda P, et al. Quantification of SMN protein in leucocytes from spinal muscular atrophy patients: effects of treatment with valproic acid [J]. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2011, 82 (8) : 850-852. DOI: 10. 1136/jnnp. 2009. 200253.
- [42] Biondi O, Branchu J, Ben Salah A, et al. IGF-1R reduction triggers neuroprotective signaling pathways in spinal muscular atrophy mice [J]. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 2015, 35 (34) : 12063-12079. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 0608-15. 2015.
- [43] Biondi O, Branchu J, Ben Salah A, et al. Reldesemtiv in patients with spinal muscular atrophy: a Phase 2 Hypothesis-Generating Study [J]. Neurotherapeutics: the Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics, 2021, 18 (2) : 1127-1136. DOI: 10. 1007/s13311-020-01004-3.

(收稿日期: 2022-08-12)

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 021

综 述

# 从经典源流探析脓毒症热毒论治

王广军综述 梁群审校

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81974557); 黑龙江省重点研发计划项目(GY2021ZB0198); 黑龙江中医药大学

“优秀创新人才支持计划”科研项目(2018RCL16)

作者单位: 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学

通信作者: 梁群, E-mail: liangqun1@sina.com

【摘 要】 脓毒症是一种临床常见的感染失控紊乱引发的急危重感染性疾病, 热毒是贯穿其整个疾病过程的重要致病因素。文章通过溯源经典古籍, 总结了热毒病邪的特性, 并结合脓毒症的疾病特点和临床表现, 探讨热毒病邪与脓毒症的关系, 在清热解毒治疗理念下, 归纳挖掘清热解毒类中药治疗脓毒症的信号通路和靶点, 阐述中药在脓毒症治疗中的应用优势, 以期拓宽中医经典及中医药在脓毒症领域的应用。

【关键词】 脓毒症; 热毒; 清热解毒; 信号通路; 经典古籍

【中图分类号】 R631<sup>+</sup>.2 【文献标识码】 A

**Analysis on the treatment of sepsis from the classical heat toxin of traditional Chinese medicine** Wang Guangjun, Liang Qun. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang Province, Harbin 150040, China

Corresponding author: Liang Qun, E-mail: liangqun1@sina.com

Funding program: General Program of National Natural Science Foundation of China (81974557); Key R&D Plan Project of Heilongjiang Province (GY2021ZB0198); Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine "Outstanding Innovative Talents Support Program" Scientific Research Project (2018RCL16)

【Abstract】 Sepsis is an acute and critical infectious diseases caused by uncontrolled infection disorder, which is a common clinical disease. Hot toxin is an important pathogenic factor throughout the whole disease process. Through tracing the source of classic ancient books, the article summarized the characteristics of heat toxin pathogen, and combined with the disease characteristics and clinical manifestations of sepsis, discussed the relationship between heat toxin pathogen and sepsis. Under the concept of heat clearing and detoxification treatment, the article summarized and excavated the signal pathways and targets of heat clearing and detoxification traditional Chinese medicine in the treatment of sepsis, and expounded the application advantages of traditional Chinese medicine in the treatment of sepsis, with a view to expanding the application of traditional Chinese medicine classics and traditional Chinese medicine in the field of sepsis.

【Key words】 Sepsis; Heat toxin; Heat-clearing and detoxifying; Signal pathway; Chinese medicine classic ancient books

脓毒症(sepsis)是宿主感染失控紊乱引发的一种急危重感染性疾病,在急诊和重症监护病房中其发病率呈上升趋势,并已成为全球危重症患者的最常见死因之一<sup>[1]</sup>。据调查统计估算,全世界脓症患者住院期间病死率高达20%<sup>[2]</sup>,中国内地严重脓症患者住院期间病死率更是高达48.7%<sup>[3]</sup>。脓毒症发病原因复杂,与呼吸道、胃肠道、泌尿生殖系统及皮肤和软组织感染密切相关<sup>[4]</sup>。当前对其临床治疗仍以使用静脉注射免疫球蛋白和抗生素,经验性使用糖皮质激素、胰岛素、免疫调节剂等药物为主,但临床效果个体差异较大,不良反应多,预后较差,缺乏特效的治疗手段<sup>[5]</sup>。随着中医药的迅猛发展,中医以整体观念为疾病的切入点,通过辨证论治,在实现整体调节、多靶点治疗脓毒症中获得医学界的认可。本文基于中医经典古

籍中的热毒致病理论,结合“正虚毒损,络脉闭阻”这一脓毒症基本病机,阐述脓毒症热毒的产生,热毒与脓毒症发生发展的关系,探析中医药针对热毒在治疗脓毒症中的作用机制,以期临床为临床治疗脓毒症及相关疾病提供中医思维和中医方法,同时推动对中医经典古籍的挖掘、继承与创新。

## 1 热毒理论经典浅析

热毒这一概念最早见于《素问·五常政大论》,曰:“太阳在泉,热毒不生”,《重订广温病论·论温热兼症疗法》曰:“其六兼毒,病名温毒,一名热毒,重称时毒”。热毒是中医经典古籍中常见的一种病邪,主要是指具有火热病性的一类阳邪病理因素郁结成毒,集火热之邪与毒邪的两种特征于一身<sup>[6]</sup>。

1.1 热毒分类 热毒根据其产生的原因可分为2类。一为外

感热毒。《诸病源候论》曰：“风气相搏，变成热毒”，《外感温病篇》曰：“风湿热毒，深入阳明营分，最为危候”，《重订广温热论》云：“风寒燥湿，悉能化火”等，这些经典古籍中的论述，皆有阐明热毒可由外感的六淫邪气日久酿而生热成毒导致，即刘完素所认为的风、寒、暑、湿、燥、火（热）等六淫之气皆能从阳化火。二是内生热毒，主要包括瘀、痰久蓄人体化热成毒和五脏虚损化热生毒两方面。《金匱要略》有载：“病者如热状，烦满……是瘀血也”，说明了瘀而化热，聚热生毒的症状表现。《外科大成·失荣》曰：“六欲不遂，隧痰失道，郁火凝结而成，乃百死一生之症”，描述了痰浊化热生毒后的疾病严重程度。《诸病源候论》中记载：“虚劳而热者，是阴气不足，阳气有余，故内外生于热。”论述了脏腑功能受损，气血阴阳失调混乱，日久使机体最终内生热毒。

**1.2 热毒致病特点** 热毒致病主要有以下 3 方面特点。一是火热之性，伤神动血。《素问·阴阳应象大论》曰：“躁踔狂越，皆属于火”“壮火食气”。热毒为阳邪，炎上燥扰燔灼，极易消灼津液，造成津液亏损，气随津伤则易气耗，津气脱失太过，津伤阴亏清窍失其濡养则可扰动心神、生风动血<sup>[7]</sup>。二是发病急骤，易成燎原之势。《朱氏集验方》云：“已毒即归于脏”。直接表明了热毒致病，病情凶险严重，极易传变入里，影响脏腑正常生理功能，同时热毒具有致病率高等特点<sup>[8]</sup>。三是繁杂缠绵，多症兼见。气瘀痰湿等病理因素之间可相互促生转化，可单独致病也可复合致病，日久皆可化热聚毒，胶着难祛，不易根治。

## 2 热毒是脓毒症发病重要因素

中医经典著作之中虽无脓毒症这一病名，但根据其临床症状和中医相关理论，脓毒症可见于中医“伤寒”“喘证”“温病”“脱证”等疾病之中<sup>[9]</sup>。在此基础上，归纳总结脓毒症相关疾病的病因病机，发现热毒炽盛是这些疾病产生与发展的共同致病因素之一。脓毒症整体疾病特点及临床症状表现与热毒致病的特征相吻合。脓毒症患者常有高热 38℃ 以上、心率大于 90 次/min、呼吸频率大于 30 次/min、尿量减少、血小板减少、凝血功能异常等临床症状，说明机体热毒炽盛，已煎灼阴液，燥乱了心神而使心神不安；同时热毒侵入血脉，灼伤脉络，热迫血液妄行，引起人体脏腑器官功能异常，造成气、血、津液受损和紊乱。脓毒症在临床上病情凶险顽固且进展迅速，并发症众多，使其迁延反复难以治愈，病死率极高。佟彤等<sup>[10]</sup>在脓毒症的相关研究中发现，近 40% 的革兰阴性菌脓毒症患者病程的 1~5 d 内可进展为脓毒症休克，且症状继续加重不易纠正，强调必须在脓毒症确诊后的 1 h 内对患者开展抗感染治疗；脓毒症还可在短期内引起患者急性肝、肺、肾等器官损伤，造成多器官功能障碍，病死率高达 30%~50%<sup>[11]</sup>。脓毒症病情快速进展的压迫感及难以调控的多器官功能损伤，从侧面直观地证明了脓毒症的骤发性、严重性与热毒致病特点相符合。

热毒与脓毒症的证候分型关系密切。外感热毒相当于致病病原体或微生物，入侵机体可导致热毒炽盛；日久热毒耗液伤津，损伤气血，可导致正气亏损；热毒煎灼血液且气虚无力行血，可导致血脉瘀阻；热毒煎液成痰，化生痰浊，痰浊中阻，气机不畅，可导致腑实不通。方华等<sup>[12]</sup>在对脓毒症证候及其演化规

律的研究中指出，脓毒症的中医证候类型可分为四型，分别是热毒炽盛证、血脉瘀阻证、腑实不通证、正气亏虚证。曹书华等<sup>[13]</sup>对脓毒症提出“四证四法”理论，认为脓毒症的证型是热毒证、瘀血证、急性虚证及腑气不通证。脓毒症热毒炽盛证是由外感邪气侵犯人体，正邪交争日久，热毒之邪入里酿而生热成毒导致；脓毒症血脉瘀阻证是气血经络运行不畅郁而生热化毒，热毒又煎熬血流瘀滞于络脉，加重瘀血阻滞，形成恶性循环。脓毒症腑实不通证由腑气不通化生热毒，热毒又煎液成痰，炼血成瘀，热毒、瘀血、痰饮及气滞等阻滞肠腑，加重造成腑气不通；脓毒症恢复期尤其是正虚和余热兼有时，因脏腑虚损，阴阳乖戾，虚而化热，热邪又耗伤气、血、津液，加重导致脏腑经络虚损无以濡养。就脓毒症不同证型分析可见，每个证型之中都有热毒病邪的参与，热毒不仅是脓毒症的发病因素还是其病理产物<sup>[14]</sup>。

## 3 清热解毒法与脓毒症

热毒在脓毒症整个疾病发生发展的过程中占据重要位置，热毒炽盛被认为是脓毒症发病的关键因素，故临床治疗脓毒症，必须把清热解毒作为重要治疗法则，重用清热解毒相关药物。

《素问·至真要大论》说：“热者寒之”“温者清之”。针对脓毒症患者因热毒侵袭导致脏腑阴阳气血津液受损逆乱，故在临床治疗中以清热解毒之品去除病邪的基本治疗理念得到了目前急危重症领域专家们的一致认同。梁群等<sup>[15]</sup>认为脓毒症的病因病机是毒损正虚、经络瘀阻，治疗应采取清热解毒、益气化瘀、通腑养阴等法；刘清泉等认为脓毒症常以痰浊、热毒及瘀血 3 种病理因素相互蕴结损伤机体，致使腑气不通，临床治疗应以清热通下、扶正祛邪之法为主<sup>[16]</sup>；王今达等<sup>[17]</sup>为脓毒症提出“三证三法”理论，指出热毒、瘀血和正虚是脓毒症最主要的致病因素，治疗应以清热除毒、活血散瘀及扶正补虚为主。姜良铎认为脓毒症所表现出的破坏性自我持续扩大的全身性炎症反应是热毒炽盛导致的，对其治疗提出清热除毒、凉血化瘀等理念<sup>[18]</sup>。

归纳临床脓毒症中医治疗采用的清热解毒相关治法，根据大量的临床观察与实验研究，发现中医中药治疗脓毒症的方法与纯粹的西药抗生素治疗相比，患者的耐药菌、广泛耐药的发生几率大大降低<sup>[19]</sup>。王西墨等<sup>[20]</sup>采用以清热解毒、凉血通下为主要功效的清气凉营汤治疗脓毒症肺损伤患者，研究结果证明，耐药菌对中医药的反应更为敏感且作用靶点多样，可明显降低脓毒症患者病死率及改善诊治过程内 APACHE II 评分，拮抗内毒素及炎症因子，减少患者在 ICU 病房的治疗时间，充分刺激机体自身免疫力的提高。

## 4 清热解毒法治疗脓毒症靶点探析

脓毒症以失控的过度炎症反应、免疫能力失衡、微循环障碍与缺血再灌注损伤及肠道内毒素细菌移位等为主要发病机制<sup>[21]</sup>。归纳总结临床脓毒症中医治疗采用的清热解毒相关治法，发现清热解毒中药治疗脓毒症主要通过以下几种信号传导机制发挥作用。

**4.1 NF-κB 通路** NF-κB 通路是炎症相关基因关键的转录调



节因子,与脓毒症过度炎症反应有着密不可分的关系。NF- $\kappa$ B 蛋白正常处于一种失活状态,主要基于促炎细胞因子如白介素 1 (IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 来活化,反过来 NF- $\kappa$ B 活化进一步促进促炎因子 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  的产生,破坏 p65 和 p50 与抑制性蛋白 I $\kappa$ B $\alpha$  结合形成的三聚体复合物的稳定,使 p65 蛋白从中分离,激活并加剧炎症反应,损伤血管内皮<sup>[22]</sup>。研究观察清热解毒类药物基于 NF- $\kappa$ B 通路治疗脓毒症的结果指出,清热解毒类中药可以明显降低 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等促炎因子的分泌,减弱 p65 蛋白在肺组织中的表达,调节了 NF- $\kappa$ B 的异常转录活性,改善了脓毒症的肺组织及血管内皮细胞的损伤,阻止了脓毒症炎症反应进一步发展<sup>[23]</sup>。陈怀宇等<sup>[24]</sup>用犀角地黄汤(水牛角、生地黄、赤芍、牡丹皮)治疗脓毒症脾损伤大鼠,结果显示犀角地黄汤能降低 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、ICAM 水平,抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的转录,减轻了脓毒症炎症级联反应,对脾组织起保护作用且改善其功能。

**4.2 Th17/Treg 相关信号通路** IL-6、IL-17、IL-23 等细胞因子可促使 Th17 细胞的分化成熟,进而分泌 IL-17、IL-21、IL-22、IL-23,诱导、刺激机体的炎症反应<sup>[25]</sup>。Treg 细胞能抑制宿主过度的免疫反应,主要通过 Foxp3 转录,减弱活化的 T 细胞功能,提高转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、IL-10、IL-35 等抑制性细胞因子的表达,增强外周免疫抵抗和免疫耐受<sup>[26]</sup>。免疫失衡贯穿脓毒症整个疾病发生发展全程,Th17/Treg 被广泛认为是调控脓毒症免疫反应,维持机体免疫平衡的关键。用清热解毒中药大黄对脓毒症患者进行干预,研究发现,大黄可干预调节 Th17/Treg 失衡,能抑制 Foxp3 转录活化,调控 ROR $\gamma$ t 和 TLR4 水平,减少 IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  分泌,提高 Treg 细胞比例,降低 Th17,促进 Th17/Treg 平衡,改善免疫反应,防止脓毒症患者病情进一步加重<sup>[27]</sup>。秦云普等<sup>[28]</sup>研究报道清热透邪方剂升降散(大黄、蝉蜕、姜黄、僵蚕)对脓毒症早期患者的影响中指出,治疗后患者血清中 IL-6、IL-4 和 TNF- $\alpha$  等促炎因子水平减少,有助于抑制内毒素和白细胞趋化,进而帮助纠正 Th17/Treg 之间的动态免疫失衡,最终起到减轻脓毒症炎症反应的作用。

**4.3 PI3K/Akt 通路** 磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)通路是一个信号转导酶家族,PI3Ks/Akt 是脓毒症免疫防御系统的关键调控蛋白,在细胞的生存凋亡及增殖等活动中发挥重要的生物学功能。PI3K/Akt 通路在炎症反应中发挥着负向调节作用,该通路能促使 NLRP3 的活化,可引发级联反应,诱导 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等促炎因子分泌水平提高,加重炎症反应<sup>[29]</sup>。付智慧等<sup>[30]</sup>采用清热解毒、泻下通腑的大承气汤(大黄、炙厚朴、炙枳实、芒硝)调控 PI3K/Akt 信号通路来干预脓毒症的发生发展,结果发现 NLRP3 的表达减少,PI3K、Akt 蛋白的表达下调,血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子分泌水平显著降低;同时大承气汤参与许多细胞的抗凋亡、增殖与分化等过程,对心、肺、脑、胃肠等人体脏腑器官有明显的保护作用,在预防器官功能障碍和改善生存率方面有显著的疗效。

**4.4 JAK/STAT 信号通路** JAK/STAT 通路主要由 4 个 JAK 家族成员识别细胞因子,7 个 STAT 家族成员产生应答组成,一直是参与脓毒症发生发展的重要关键转录节点之一,与诱导炎症

介质的分泌息息相关,包括 IL-6、IL-17、IL-23、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等多种因子<sup>[31]</sup>。当 JAK 识别细胞因子异常活化时,STAT 作为效应靶点被磷酸化,经二聚化后可进一步刺激 NF- $\kappa$ B 通路,同时促进 Th17 细胞分化,破坏 Th17/Treg 平衡状态,导致细胞因子异常分化和增殖,免疫应答混乱,激化并加重机体炎症反应损伤,在脓毒症病理过程中起重要作用<sup>[32]</sup>。王国全等<sup>[33]</sup>用清热解毒、凉血泻火为主要功效的清瘟败毒饮(生石膏、水牛角、知母、生地黄、黄连、玄参、连翘、栀子、黄芩、桔梗、赤芍、竹叶、牡丹皮、甘草)干预脓毒症急性肺损伤大鼠,结果发现,清瘟败毒饮干预组大鼠的肺泡损伤显著改善,肺组织中 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白表达较治疗前明显下降。其团队在后期用相同方药对 JAK/STAT 通路的负反馈调节机制进行观察,发现肺组织中 SOCS1 表达水平增高,反向调节能力增强,降低了炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 的水平,表明清瘟败毒饮能干预 JAK/STAT 通路异常活化和开放,在治疗脓毒症中对肺组织有明显保护作用<sup>[34]</sup>。

## 5 小结与展望

热毒是贯穿脓毒症整个疾病过程的重要致病因素。随着脓毒症相关研究的日益深入,热毒是脓毒症发病的重要因素被广泛认同。中医经典古籍中有关热毒的相关论述蕴含丰富,相关理论研究已基本完善。针对以清热解毒为基本治法治疗脓毒症的基础研究和临床研究较多,取得的成果显著且临床治疗效果良好。证明无论是从中医对脓毒症病因病机的研究,还是从脓毒症临床治疗效果的研究亦或现代中药对脓毒症作用靶点的药理研究,以清热解毒为基本治法治疗脓毒症都是行之有效的。目前现代医学对脓毒症发病的确切机制尚未彻底明确,在日后的脓毒症相关研究中,应从中医经典古籍中汲取救治脓毒症精华,从中医角度来推动脓毒症的发病机制研究,同时挖掘继承经典古籍中治疗脓毒症的方法,加以创新运用于临床治疗,这必将会成为脓毒症新的研究热点。

## 参考文献

- [1] 周晋,黄志刚. 脓毒症病原学检测技术的临床应用与进展[J]. 湖北医药学院学报,2022,41(2):214-218. DOI:10.13819/j.issn.2096-708X.
- [2] Nunnally ME, Ferrer R, Martin GS, et al. The surviving sepsis campaign: Research priorities for the administration, epidemiology, scoring and identification of sepsis[J]. Intensive Care Med Exp, 2021, 9(1):34. DOI:10.1186/s40635-021-00400-z.
- [3] 江伟,杜斌. 中国脓毒症流行病学现状[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(1):5-8. DOI:10.16571/j.cnki.1008-8199.2019.01.002.
- [4] Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: Diagnosis and Management[J]. Am Fam Physician, 2020, 101(7):409-418.
- [5] Thompson K, Venkatesh B, Finfer S. Sepsis and septic shock: current approaches to management[J]. Intern Med J, 2019, 49(2):160-170. DOI:10.1111/imj.14199.
- [6] 张欣欣,焦华琛,李运伦. 毒邪实质刍议[J]. 陕西中医, 2019, 40(4):511-514. DOI:10.3969/j.issn.1000-7369.2019.04.033.
- [7] 黄鑫磊,丁元庆.《医醇膳义》火证病机及证治规律分析[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4):2086-2088.

- [8] 刘雪梅,张允岭. 中风火毒证历史沿革及临床辨识[J]. 北京中医药, 2017, 36 (7): 600-602, 606. DOI: 10. 16025/j. 1674-1307. 2017. 07. 005.
- [9] 邓亚萍,梁思灵,王兰. 中医药治疗脓毒症免疫功能紊乱的研究进展[J]. 现代中医临床, 2019, 26(5): 6-9. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-6606. 2019. 05. 002.
- [10] 佟彤,高红,阴赅宏. 妇科相关革兰氏阴性菌脓毒症的临床特点[J]. 中国医刊, 2020, 55(9): 1002-1004. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-1070. 2020. 09. 024.
- [11] 何罗宜,赖洁,汤展宏. 肺部超声状态、液体出入量等对脓症患者预后的影响[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(1): 80-83. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2019. 01. 017.
- [12] 方华,孔立,郝浩,等. 脓毒症的中医证候及其动态演变规律[J]. 中国中医急症, 2017, 26(9): 1606-1608. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-745X. 2017. 09. 031.
- [13] 曹书华,王今达,李银平. 从“菌毒共治”到“四证四法”——关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善[J]. 中国危重病急救医学, 2005(11): 7-9.
- [14] 李丽萍,张平平,王东强,等. 中医清热解毒治法在脓毒症中的应用[J]. 中国中医急症, 2020, 29(5): 867-869. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-745X. 2020. 05. 032.
- [15] 梁群,付嘉明. 黄连解毒汤加味对脓毒症热毒炽盛证患者血流动力学和微循环灌注的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(10): 1263-1266. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-070X. 2019. 10. 020.
- [16] 赵红芳,江其敏,刘清泉. 刘清泉教授应用中医药治疗脓毒症的临床经验[J]. 中国中医急症, 2017, 26(09): 1563-1565.
- [17] 王今达,李志军,李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症[J]. 中国危重病急救医学, 2006(11): 643-644.
- [18] 蔡阳平,王兰. 姜良铎教授从状态论治脓毒性休克[J]. 现代中医临床, 2017, 24(4): 14-16. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-6606. 2017. 04. 005.
- [19] 李慕云,苏和,张雪峰,等. 脓毒症的中医药诊治进展[J]. 中国中医急症, 2019, 28(2): 371-373. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-745X. 2019. 02. 054.
- [20] 王西墨,余剑波,金胜威. 脓毒症肺损伤中西医结合诊治专家共识[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(3): 400-408. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-6948. 2020. 03. 002.
- [21] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock[J]. Lancet, 2018, 392 (10141): 75-87. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (18) 30696-2.
- [22] Mitchell JP, Carmody RJ. NF- $\kappa$ B and the transcriptional control of inflammation[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2018, 335: 41-84. DOI: 10. 1016/bs. iremb. 2017. 07. 007.
- [23] 苗雨露,张文智,张雯霞,等. 基于 NF- $\kappa$ B 信号通路的中药治疗脓毒症研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(9): 214-220. DOI: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20190706.
- [24] 陈怀宇,郑则敏,唐雪华,等. 犀角地黄汤对脓毒症大鼠脾组织 NF- $\kappa$ B 信号通路相关基因表达的影响[J]. 当代医学, 2020, 26(8): 7-10. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-4393. 2020. 08. 003.
- [25] Zhang W, Liu X, Zhu Y, et al. Transcriptional and posttranslational regulation of Th17/Treg balance in health and disease[J]. Eur J Immunol, 2021, 51(9): 2137-2150. DOI: 10. 1002/eji. 202048794.
- [26] 李鹤然,梁群,刘洋,等. 中医药对脓毒症 Th17/Treg 免疫功能障碍影响的研究进展[J]. 中国中医急症, 2022, 31(4): 733-736. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-745X. 2022. 04. 048.
- [27] 伍洋,刘英,刘济滔,等. 大黄素对重症急性胰腺炎小鼠 Treg/Th17 平衡的影响及机制研究[J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44(5): 617-621. DOI: 10. 13406/j. cnki. cyxb. 001979.
- [28] 秦云普,毕明达,张珊珊,等. 升降散治疗全身炎症反应综合征的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23): 187-192. DOI: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20201983.
- [29] 刘铭传,李林成,白晓智. 脓毒症病理生理及信号转导机制的研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(22): 3511-3514, 3520. DOI: 10. 11816/cn. ni. 2019-186586.
- [30] 付智慧,赵灵灵,周霖,等. 基于网络药理学探讨大承气汤治疗脓毒症的作用机制及关键靶点通路验证[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(20): 5351-5361. DOI: 10. 19540/j. cnki. ejcmm. 20210702. 401.
- [31] Lokau J, Schoeder V, Haybaeck J, et al. Jak-stat signaling induced by interleukin-6 family cytokines in hepatocellular carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(11): 1704. DOI: 10. 3390/cancers11111704.
- [32] 杨昕,唐哲,张鹏,张莉. JAK/STAT 信号通路在肺癌中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(1): 45-51. DOI: 10. 3779/j. issn. 1009-3419. 2019. 01. 09.
- [33] 王国全,李莎,余林中,等. 基于 JAK2/STAT3 和 IKK $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路探讨清瘟败毒饮对脓毒症急性肺损伤大鼠的保护作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(3): 2-5. DOI: 10. 13412/j. cnki. zyyj. 2018. 03. 001.
- [34] 王国全,李莎,林洁,等. 清瘟败毒饮对脓毒症急性肺损伤大鼠 JAK2/STAT3 信号通路及其负反馈机制的影响[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(4): 7-11. DOI: 10. 13412/j. cnki. zyyj. 2018. 04. 002.

(收稿日期: 2022-08-25)

## 《疑难病杂志》稿约



本刊是报道疑难病症的综合性医学学术期刊,国家卫生健康委员会主管,中国医师协会主办,月刊,112 页。本刊系中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊),美国《化学文摘(CA)》、波兰《哥白尼索引(IC)》、日本科学技术振兴机构数据库(JST)来源期刊,国内外公开发行人。本刊面向全国、注重临床、讲究实用、荟萃精华,坚持理论与实践相结合、普及与提高相结合、中西医相结合的办刊宗旨,积极倡导“百花齐放、百家争鸣”。本刊实行同行审稿制,设有述评、指南共识及解读、论著、络病论坛、诊疗技术、综述讲座、临床病例(理)讨论、疑难病例析评、罕见病例、继续教育园地等栏目。欢迎踊跃投稿。

### 1 投稿要求

1.1 稿件基本要求 来稿应具先进性、科学性、导向性和实用性。要求资料真实、数据可靠、论点明确、结构严谨、文字精炼。论著类(临床研究、实验研究)、综述等一般 6 000 字左右为宜(包括摘要、图、表、参考文献),临床经验类一般 4 000 字左右为宜(包括摘要、参考文献),病例报告类(罕见病例、误诊误治分析)一般不超过 2 000 字(包括参考文献)。

1.2 单位推荐信 来稿须附单位推荐信,应注明对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密及署名无争议等项。

1.3 作者信息 来稿请标明第一作者的姓名、最高学历、职称及工作单位。多作者可指定一名通信作者。来稿首页必须注明与编辑部联系的通信作者的姓名及其详细通讯地址、移动电话和 E-mail。

1.4 基金项目 论文所涉及的课题若取得国家或部、省级基金资助或属攻关项目,请脚注于文题页作者署名下方,如:“基金项目:国家自然科学基金资助项目(81873296)”,并请附基金证明复印件,可优先审理和刊登。

1.5 快审通道 本刊为具有创新性科研成果或国内首报论文开辟“快审通道”,提供快速同行审稿。如果作者希望来稿进入“快审通道”,需提供关于论文创新性说明和查新报告。符合标准经快速审核同意后,即给予刊出。

1.6 稿件处理 作者在接到回执满 30 个工作日未收到稿件处理通知,视为退稿。来稿一律文责自负。根据《著作权法》,本刊对决定刊用的文稿可做文字修改、删节,凡有涉及原意的修改则提请作者考虑。退修稿一律采用电子邮箱发送作者,作者修改稿首页须注明稿件编号,以 Word 格式发回。修改稿逾 1 个月不返回本编辑部者,视作自动撤稿。

1.7 相关费用 稿件经审阅确认刊载后需按通知数额付版面费,版面费可由作者单位从科研经费或其他经费中支付。稿件刊登后酌致稿酬(已含其他形式出版稿酬),赠当期杂志 2 册。

1.8 投稿方式 本刊只接受电子投稿,请登录本刊网址 [www.ynbzz.com](http://www.ynbzz.com) 点击“在线投稿”或直接登录 <https://ynbz.cbpt.cnki.net> 进行投稿。内文图片必须提供原始图片或发送电子邮件(TIF 或 JPG 格式),不能用复印件,不接受纸质稿件。

1.9 著作权 来稿决定刊用后,全部作者签署“版权转让协议”,将著作权专有许可使用权和独家代理权授予疑难病杂志社。未经疑难病杂志社书面许可,不得再授权他人以任何形式汇编、转载、出版本文的任何部分。

1.10 撤稿 对于存在以下问题的稿件编辑部有权在论文发表后撤稿。(1)已经证实论文存在较严重学术不端(包括捏造数据和篡改数据)或者非主观的错误,以至于该论文所报道的发现和结果不可信;(2)论文存在剽窃问题;(3)论文所报道的研究违反医学伦理规范;(4)重复发表;(5)在稿件发表流程中存在严重缺陷。一经查实,编辑部将按照《疑难病杂志社关于论文发表后撤稿的推荐规范》的要求处理。

### 2 撰稿要求

2.1 题名 力求简明、醒目,反映出文章的主题。除公知公用者外,尽量不用外文缩略语。中文题名一般不宜超过 25 个汉字,最好不设副标题。中、英文题名含义应一致。

2.2 作者署名 作者应具备以下条件: (1) 参与选题和设计, 或参与资料分析与解释; (2) 起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容; (3) 能按编辑部的修改意见进行核修, 对学术问题进行解答, 并最终同意论文发表; (4) 除了负责本人的研究贡献外, 同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者, 仅对科研小组进行一般管理也不宜列为作者。作者姓名在题名下按序排列, 排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定, 投稿后不应再作改动, 确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议的书面证明。所有作者的单位名称(包括科室)及邮政编码脚注于文题下方。作者从事专业应与稿件内容一致, 特殊情况应做出说明。

2.3 摘要 论著类需附中、英文结构式摘要, 摘要必须包括目的、方法、结果(应给出主要数据、检验值)及结论 4 部分, 各部分冠以相应的标题, 一般 400 个汉字。综述需附中、英文指示性摘要, 一般 200 个汉字。采用第三人称撰写, 不用“本文”等主语。英文摘要前需列出英文题名、作者姓名(汉语拼音, 姓和名字的首字母大写, 汉字名中间不加连字符)、第一作者单位名称、所在城市名、邮政编码和国名。作者应全部列出; 不属同一单位时, 在第一作者姓名右上角加“\*”, 同时在单位名称首字母左上角加“\*”, 例如: *Lin Xianyan\*, Wu Jianping, Qin Jiong.\* Department of Pediatrics, First Hospital, Peking University, Beijing 100034, China*。通信作者以“Corresponding author”表示。

2.4 关键词 论文需标引 3~8 个关键词。请尽量使用中国医学科学院医学信息研究所翻译的最新版本《医学主题词表(MeSH)》和中国中医科学院中医信息研究所编写的《中医药学主题词表》内所列的词。必要时, 可采用习惯用的专业术语(自由词), 并排列于最后。关键词中的英文缩写应按 MeSH 还原为全称。各词之间用分号(;)隔开。

2.5 临床试验注册号 逐步实施临床试验注册制度, 注册号应是从 WHO 认证的一级临床试验注册中心获得的全球唯一的注册号。以“临床试验注册”(Trial registration)为标题, 写出注册机构名称和注册号。

2.6 正文层次 用阿拉伯数字表示层次序号, 如 1、1.1、1.1.1……序号顶格, 段落内连排的序号用(1)(2)(3)……。

2.7 医学伦理问题及知情同意 须遵循医学伦理基本原则。当论文的主体是以人为研究对象时, 作者应说明其遵循的程序是否符合人体试验伦理委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准。提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中), 并注明受试对象或其亲属是否签署知情同意书。当论文主体以动物为研究对象时, 需说明是否遵循了单位和国家有关实验动物管理和使用的规定, 如获得审查批准, 应提交实验动物伦理审查委员会审批文件和批准文号。

2.8 统计学 (1) 统计学符号: 按 GB/T 3358.1—2009《统计学词汇及符号第 1 部分: 一般统计术语与用于概率的术语》的有关规定书写, 统计符号一律用斜体。(2) 资料的表达与描述: 用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的计量资料, 用  $M(Q_1, Q_3)$  表达呈偏态分布的计量资料或生存时间资料; 用频数和构成比(%)表达计数资料或等级资料。(3) 统计学分析方法选择: 对于近似服从正态分布的计量资料, 可采用  $t$  检验、方差分析等统计方法; 对于呈偏态分布的计量资料, 可采用秩和检验; 若考虑协变量的影响, 可采用协方差分析。对计数资料可采用卡方检验或秩和检验, 有分层因素或其他影响因素时, 可采用 CMH 卡方检验。对生存时间资料可采用生存分析。分析指标之间的相关性时, 可采用单因素相关分析。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型; 对具有重复实验数据检验回归分析资料, 可采用重复测量资料分析方法, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多因素分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。对于诊断试验可采用一致性分析、ROC 曲线分析。(4) 统计结果的解释和表达: 当  $P < 0.05$  (或  $P < 0.01$ ) 时, 应描述为对比组之间的差异有统计学意义, 而不应描述为对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异; 应写明所用统计分析方法的具体名称、检验具体值(如:  $t = 3.45$ ,  $\chi^2 = 4.68$ ,  $F = 6.79$  等);  $P$  值为 0.000 时应写为  $P < 0.001$  而不写  $P = 0.000$ 。当涉及总体参数估计(如总体均数、总体率、RR 值、OR 值、HR 值等)时, 在给出显著性检验结果(统计量、 $P$  值)的同时, 给出 95% 置信区间(95% CI)。

2.9 医学名词术语 应使用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词, 暂未公布者可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》《医学主题词注释字顺表》《中医药主题词表》中的主题词。药物名称应使用中国药典委员会编写的最新版《中国药典》《中国药品通用名称》中的名称, 不用商品名。冠以外国人名体的征、病名、试验、综合征等, 人名可以用中译文, 但人名后不加“氏”(单字名除外, 例如福氏杆菌); 也可以用外文, 但人名后不加“'s”, 例如: Babinski 征。

2.10 缩略语 题名一般不用缩略语。在摘要及正文中首次出现缩略语时应给出其中文全称, 在圆括号内写出缩略语, 如室性心动过速(室速), 急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)。不超过 4 个汉字的名词一般不使用

缩略语,以免影响文章的可读性。

**2.11 表和图** 每个表、图应有序号和言简意赅的中、英文题目。本刊采用三横线表(顶线、表头线及底线),若有合计或统计学处理(如  $F$  值、 $P$  值等),则在该项上面加一条分界细横线;要合理安排纵标目和横标目,并将数据的含义表达清楚;表内数据要求同一指标保留的小数位数相同,一般按标准差的  $1/3$  确定有效位数。图不宜过大,最大宽度半栏图不超过  $7.5\text{ cm}$ ,通栏图不超过  $17.0\text{ cm}$ ,高与宽的比例应掌握在  $5:7$  左右。线条图用制图软件绘制,图的类型应与资料性质匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则。照片图要求有良好的清晰度和对比度。图中需标注的符号(包括箭头)请直接标在图片上。若刊用人像,应征得本人的书面同意,并遮盖其能被辨认出系何人的部位。大体标本照片在图内应有尺度标记。组织(病理)学照片要求注明染色方法和放大倍数。引用已发表的图须注明出处,并附版权所有人同意使用该图的书面材料。

**2.12 计量单位** 执行 GB 3100-3102—1993《量和单位》中有关量、单位和符号的规定及其书写规则并以单位符号表示,具体使用参照中华医学会杂志社编辑的《法定计量单位在医学上的应用》(北京:人民军医出版社)。量的符号一律用斜体字。

**2.13 数字** 执行 GB/T 15835—2011《出版物上数字用法》。公历世纪、年代、年、月、日、时刻和计数、计量均用阿拉伯数字。小数点前或后  $\geq 4$  位数字时,每 3 位一组,组间空  $1/4$  个汉字空,如:“71329.476,56”应写成“71 329.476 56”。但序数词和年份、页数、部队番号、仪表型号、标准号不分节。百分数的范围和偏差,前一个数字的百分符号不能省略,如:5% ~ 95% 不能写成  $5 \sim 95\%$ ,  $(50.2 \pm 0.6)\%$  不能写成  $50.2 \pm 0.6\%$ 。附带尺寸单位的数值相乘,按下列方式书写:  $4\text{ cm} \times 3\text{ cm} \times 5\text{ cm}$ ,不能写成  $4 \times 3 \times 5\text{ cm}^3$ 。

**2.14 利益冲突声明** 投稿时作者需提交利益冲突公开声明,具体说明各种经济的和非经济的利益关系。作者对所提供的利益冲突公开声明的真实性负责,通信作者负责利益冲突公开声明表的签署。若所有作者认为不存在实际的或潜在的利益冲突,应在文末声明“所有作者声明无利益冲突”,置于参考文献前。

**2.15 作者贡献声明** 原创性论著必须提供作者贡献声明,声明中写明每位作者对研究的计划、实施和报告做了哪些具体工作。如直接参与(酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据),文章撰写(起草文章、对文章的知识性内容作批评性审阅),工作支持(统计分析、获取研究经费、技术或材料支持、指导、支持性贡献)。著录于正文末、参考文献前。

**2.16 参考文献** 按 GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出。参考文献中的作者列出第 1 ~ 3 名,超过 3 名时,后加“等”或其他与之相应的文字。外文期刊名称用缩写,以 Index Medicus 的格式为准;中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页。期刊文献末尽量加注数字对象唯一标识符(Digital Object Unique Identifier, DOI)。引用中文期刊文献应有相应的英文对照,排于中文文献下方参考文献必须由作者与其原文核对无误。尽量引用近期国内外有影响的期刊,如包括本刊在内的“中国科技核心期刊”的文献。举例:

#### 期刊文献

- [1] 刘颖,张稳,范建民.通心络胶囊对冠心病患者血管内皮功能影响的 Meta 分析[J].疑难病杂志,2022,21(2): 139-144,150. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.007.  
Liu Y, Zhang W, Fan JM. Meta-analysis of the effect of *Tongxinluo* capsule on vascular endothelial function in patients with coronary heart disease[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21(2): 139-144, 150. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.007.
- [2] Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19[J]. N Engl J Med, 2021, 384(3): 238-251. DOI:10.1056/NEJMoa2035002.

#### 图书文献

- [3] 俞茂华,杨永年,叶红英.糖皮质激素的内科临床应用[M]//陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学.14 版.北京:人民卫生出版社,2013:1191-1197.
- [4] Bonow RO. Guidelines for infective endocarditis[M]//Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, et al. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Science, 2011:1558-1560.

#### 报纸文献

- [5] 王辰.新冠病毒的走向有无数可能性[N].医师报,2021-12-30(A3).