



**主管**  
中华人民共和国国家  
卫生健康委员会

**主办**  
中国医师协会

**编辑**  
疑难病杂志编辑委员会

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

**名誉总编辑**  
吴以岭

**总编辑**  
贾振华

**社长 主编**  
马智

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

**印刷**  
石家庄市汇昌印刷有限公司

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

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

**零售**  
疑难病杂志编辑部

**广告发布登记号**  
石高新 13010120190001号

**定价**  
每期20.00元 全年240.00元

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

2025年版权归疑难病杂志社所有

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

### 目次

#### 指南与共识

中国成人心肌炎临床诊断与治疗指南2024解读

..... 胡蕊 郭洪霞 李刚 641

#### 心血管疾病专题

美托洛尔联合厄贝沙坦治疗高血压合并心力衰竭的临床疗效分析

..... 李慧婷 屈丽娜 张泽武 李浩 646

系统性免疫炎症指数、动态动脉硬化指数与老年原发性

高血压患者左心室肥大的关系

..... 刘川 马丽娜 曹若瑾 张仲迎 宋雨 李耘 651

冠心病患者血清 cathepsin B、CBL1 水平变化及其对

主要不良心血管事件的预测价值

..... 杨铠榕 安荣 李智 郭娅娅 茂建梅 656

血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 水平对

急性心肌梗死患者 PCI 术后不良心血管事件的预测价值

..... 邵丹 李岩 张婷 向海燕 封冲 661

心力衰竭患者血清 TAX1BP1、ETS2 水平与心室重构的

关系及对不良预后的预测效能研究

..... 李耀 韩素霞 吴晶晶 张康建 高苏莉 667

射血分数保留的心力衰竭患者预后评估指标及预测价值分析

..... 孙晶 刘鹏 孟昌 白莹 李莉 胡罗文 严宇鹏 范煜东 郑山海 673

#### 论著·临床

经阴道超声检查参数及血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  水平

与 PCOS 患者子宫内膜容受性不良的关系

..... 赵芳园 邹红 时思毛 徐芳 678

妊娠期甲状腺功能减退症患者血清  $\beta$ -HCG、PLGF 表达水平

与妊娠结局的关系 ..... 裴巧丽 李文婷 许沙沙 张小菜 683

|   |                         |     |
|---|-------------------------|-----|
| 卵巢癌组织中 ADAM10、UBE2T 的表达及其与患者临床病理特征和预后的关系<br>..... | 王婕 樊雷 刘婧 贺卓 祝鹏飞         | 688 |
| 子宫内腺癌中 NLRC5、NSUN2 表达及临床预后价值分析 .....              | 郭阳 张风格 朱丹 倪琴            | 693 |
| 血清 CARD9、NLRX1 在儿童病毒性心肌炎诊断及预后评估中的价值<br>.....      | 王雪红 陈丹 白东琴 张延峰 吴晓玉      | 699 |
| 血清 miR-132、PTEN 水平与病毒性脑膜炎患儿病情程度及预后的关系<br>.....    | 张艳芝 景晓伟 何俊花 王竹岩 杨洁辉     | 705 |
| 血清 PDK4、CHIT1 对新生儿早发型败血症预后的评估价值 .....             | 李倩 马彩艳 李琳琳 卫敏超 盖建芳      | 711 |
| 颈前微切口腔镜手术与经全乳晕入路腔镜甲状腺手术治疗分化型甲状腺癌的临床疗效比较<br>.....  | 岳森 邢朝晖 徐志 徐淑芝 万瑾        | 717 |
| 前列腺癌组织中 CPT1A、PDPK1 表达与上皮间质转化的相关性及其临床意义<br>.....  | 顾浩 李帛 苏瑞平 郭博昕 王宝        | 722 |
| 原发性喉癌组织 Sema3A、CCAT2 表达与临床病理特征的关系及预后价值 .....      | 田野 李蓓 潘庆春 赵海琪           | 728 |
| <b>论著·基础</b>                                      |                         |     |
| 虾青素调控 SLC7A11 减轻非酒精性脂肪性肝病小鼠的铁死亡和自噬水平<br>.....     | 柯月 纪文静 梁灿灿 王海昆 崔昊 姚萍    | 734 |
| <b>荟萃分析</b>                                       |                         |     |
| 益气活血法联合常规西医治疗老年心力衰竭疗效及安全性 Meta 分析 .....           | 张熹煜 卓剑丰 邱思婕 钟言          | 742 |
| <b>罕见病例</b>                                       |                         |     |
| 先天性肝纤维化伴 Caroli 病 1 例并文献复习 .....                  | 马晓莹 王荣琦                 | 749 |
| COPA 综合征 1 例并文献复习 .....                           | 刘福娟 韩亚男 杨艳君 尹美娜 韩佩桐 张东风 | 751 |
| <b>综述</b>   |                         |     |
| 老年脑梗死患者认知功能障碍病理机制及影响因素研究进展 .....                  | 张佳芳 张晨华 杨维娜 宋彦丽         | 753 |
| 血管性认知障碍非药物治疗的研究进展 .....                           | 王萍 梁燕 高霞 陈德智            | 757 |
| 尿毒症患者血液透析并发脑出血研究进展 .....                          | 王晓虎 张可 任思颖              | 761 |
| 超声在多囊卵巢综合征诊断及疗效评估中的应用进展 .....                     | 陈晓惠 丘芬芬 黄利珊 张又红         | 765 |
| <b>作者·编者·读者</b> .....                             |                         | 682 |

期刊基本参数: CN13-1316/R \* 2002 \* m \* A4 \* 128 \* zh \* P \* ¥20.00 \* 1 500 \* 25 \* 2025-06

本期责任编辑: 孙治安      英文编辑: 马晓海

# CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT AND COMPLICATED CASES

Monthly      Established in June 2002      Volume 24, Number 6      18 June, 2025

## Responsible Institution

National Health Commission of  
the People's Republic of China

## Sponsor

Chinese Medical Doctor Association

## Editing

Editorial Board of Chinese Journal of Difficult  
and Complicated Cases

## Adviser

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

## Honorary Editor-in-Chief

Wu Yiling

## Editor-in-Chief

Jia Zhenhua

## Managing Director

Ma Zhi

## Publishing

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

## Printing

Shijiazhuang Huichang Printing House

## Overseas Distributor

China International Book  
Trading Corporation  
Code No.M6888

## Overseas Price

\$ 20.00 per issue; \$ 240.00 a year

## CSSN

ISSN 1671-6450 CN 13-1316/R

Copyright 2025 by Publishing House of Chinese  
Journal of Difficult and Complicated Cases

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

## CONTENTS

### Guidelines and Consensus

**Interpretation of the 2024 clinical diagnosis and treatment guidelines for  
adult myocarditis in China** ..... Hu Rui, Guo Hongxia, Li Gang 641

### Cardiovascular Disease

**Analysis of the efficacy of metoprolol combined with irbesartan  
in treating hypertension complicated with heart failure**  
..... Li Huiting, Qu Lina, Zhang Zewu, et al 646

**The relationship between systemic immune inflammation index,  
ambulatory arterial stiffness index and left ventricular  
hypertrophy in elderly patients with essential  
hypertension** ..... Liu Chuan, Ma Lina, Cao Ruojin, et al 651

**The changes of serum cathepsin B and CBL1 levels in patients with  
coronary heart disease and their predictive value for major  
cardiovascular adverse events** ..... Yang Kairong, An Rong, Li Zhi, et al 656

**The predictive value of serum circRNA ROBO2, circRNA SLC8A1,  
and circRNA CDR1as for major adverse cardiovascular events  
after PCI in patients with acute myocardial infarction**  
..... Shao Dan, Li Yan, Zhang Ting, et al 661

**The predictive efficacy of serum TAX1BP1 and ETS2 levels on ventricular  
remodeling and poor prognosis in patients with heart failure**  
..... Li Yao, Han Suxia, Wu Jingjing, et al 667

**Analysis of prognostic indicators and predictive value in patients with  
heart failure with preserved ejection fraction**  
..... Sun Jing, Liu Peng, Meng Chang, et al 673

### Original Article: Clinical Research

**The relationship between parameters of transvaginal ultrasound and serum VEGF,  
HIF-1  $\alpha$  level and endometrial receptivity in patients with PCOS**  
..... Zhao Fangyuan, Zou Hong, Shi Simao, et al 678

**The relationship between serum  $\beta$ -HCG and PLGF expression levels and  
pregnancy outcomes in patients with gestational hypothyroidism**  
..... Pei Qiaoli, Li Wenting, Xu Shasha, et al 683

|   |  |     |
|---|--|-----|
| <b>The expression of ADAM10 and UBE2T in ovarian cancer tissue and their relationship with clinical pathological features and prognosis of patients</b>                                     | <i>Wang Jie, Fan Lei, Liu Jing, et al</i>              | 688 |
| <b>Analysis of NLRC5 and NSUN2 expression and clinical prognostic value in endometrial cancer</b>   | <i>Guo Yang, Zhang Fengge, Zhu Dan, et al</i>          | 693 |
| <b>The value of serum CARD9 and NLRX1 in the diagnosis and prognosis evaluation of viral myocarditis in children</b>  | <i>Wang Xuehong, Chen Dan, Bai Dongqin, et al</i>      | 699 |
| <b>Serum miR-132 and PTEN levels in relation to disease severity and prognosis in children with viral meningitis</b>  | <i>Zhang Yanzhi, Jing Xiaowei, He Junhua, et al</i>    | 705 |
| <b>The prognostic evaluation value of serum PDK4 and CHIT1 in neonatal early-onset sepsis</b>   | <i>Li Qian, Ma Caiyan, Li Linlin, et al</i>            | 711 |
| <b>Comparison of clinical efficacy between anterior cervical micro-incision endoscopic surgery and complete areolar approach endoscopic thyroidectomy for differentiated thyroid cancer</b> | <i>Yue Sen, Xing Chaohui, Xu Zhi, et al</i>            | 717 |
| <b>The correlation between CPT1A, PDPK1 expression and epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer and its clinical significance</b>   | <i>Gu Hao, Li Bo, Su Ruiping, et al</i>                | 722 |
| <b>The relationship between Sema3A, CCAT2 levels in primary laryngeal carcinoma and clinicopathological features and prognosis</b>  | <i>Tian Ye, Li Bei, Pan Qingchun, et al</i>            | 728 |
| <b>Original Article: Basic Research</b>   |  |     |
| <b>Astaxanthin regulates SLC7A11 to attenuate ferroptosis and autophagy levels in mice with non-alcoholic fatty liver disease</b>   | <i>Ke Yue, Ji Wenjing, Liang Cancan, et al</i>         | 734 |
| <b>Meta Analysis</b>  |  |     |
| <b>Efficacy and safety of <i>Yiqi Huoxue</i> therapy combined with conventional western medicine in the treatment of elderly patients with heart failure: A Meta-analysis</b>               | <i>Zhang Xiyu, Zhuo Jianfeng, Qiu Sijie, et al</i>     | 742 |
| <b>Rare Case Report</b>   |  |     |
| <b>Congenital liver fibrosis with Caroli's disease: A case report and literature review</b>   | <i>Ma Xiaoxuan, Wang Rongqi</i>                        | 749 |
| <b>COPA syndrome: A case report and literature review</b>   | <i>Liu Fujuan, Han Yanan, Yang Yanjun, et al</i>       | 751 |
| <b>Review</b>   |  |     |
| <b>The research progress on the pathological mechanism and influencing factors of cognitive impairment in the elderly patients with cerebral infarction</b>                                 | <i>Zhang Jiafang, Zhang Chenhua, Yang Weina, et al</i> | 753 |
| <b>Research progress of non-drug therapy for vascular cognitive impairment</b>  | <i>Wang Ping, Liang Yan, Gao Xia, et al</i>            | 757 |
| <b>Research advances in intracerebral hemorrhage complicated by hemodialysis in uremic patients</b>   | <i>Wang Xiaohu, Zhang Ke, Ren Siying</i>               | 761 |
| <b>Application progress of ultrasound in the diagnosis and efficacy evaluation of PCOS</b>  | <i>Chen Xiaohui, Qiu Fenfen, Huang Lishan, et al</i>   | 765 |

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.001

指南与共识

# 中国成人心肌炎临床诊断与治疗指南 2024 解读

胡蕊, 郭洪霞, 李刚



基金项目: 河北省自然科学基金(H2023307028, H2024206056); 河北省医学科学研究课题计划项目(20240370);

河北省医学适应技术跟踪项目(GZ2024002); 河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(ZF2025013)

作者单位: 050000 河北石家庄, 河北医科大学第二医院(胡蕊); 050051 河北石家庄, 河北省人民医院(郭洪霞、李刚)

通信作者: 李刚, E-mail: 936770315@qq.com



李刚, 主任医师, 教授, 博士生导师。毕业于日本国立信州大学医学部, 取得博士学位并作博士后研究。享受河北省政府特殊津贴专家, 河北省优秀医学科技工作者。兼任中国工程院特聘咨询研究专家, 国家科技奖励、国家自然科学基金评审专家, 中国医师协会高血压专业委员会、动脉粥样硬化专业委员会委员, 中华医学会临床流行病学分会—循证医学分会委员, 亚太心血管病大会—长城会日程委员会青年委员, 同时担任 *European Journal of Medical Research*、*Frontiers in Cardiovascular Medicine* 杂志副主编, *Glycocon J*、*CVIA*、中华高血压杂志、疑难病杂志编辑委员会通讯编委。主持承担国家级及省部级科研项目 10 余项, 包括“十二五”国家科技支撑课题子课题 1 项、国家自然科学基金 2 项、河北省自然科学基金项目 3 项。获得河北省科技进步奖二等奖 1 项, 河北省医学科学奖一等奖 2 项。发表 SCI 论文 30 余篇, 国内核心期刊论文 50 余篇, 主编专著 4 部、参编专著 5 部。

【关键词】 成人心肌炎; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R542.2<sup>+</sup>1

【文献标识码】 A

心肌炎为一种心肌炎性疾病, 因其病因的复杂性、临床表现的多样性, 在诊断与治疗上面临诸多挑战。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的广泛应用、新型冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染的全球大流行以及诊疗技术的持续进步, 不断推动着心肌炎病因谱的演变和诊疗策略的革新。在此背景下, 《中国成人心肌炎临床诊断与治疗指南 2024》(以下简称“2024 指南”) 应运而生<sup>[1]</sup>, 其整合了国内外最新的研究证据, 对心肌炎的病因、诊断标准及治疗方法进行了系统梳理, 为临床实践提供了科学、权威的指导。现将该指南的重点内容、主要亮点、更新要点进行深入解读, 以期为广大医学同仁提供全面的参考。

## 1 2024 指南重点内容解读

### 1.1 心肌炎的定义与分类

心肌炎是指由某种感染源和/或其他病因引起的心肌炎性疾病, 伴心肌炎性反

应细胞浸润和/或非缺血性坏死。新的分类体系从病理学、病因学和细胞学三个维度进行划分, 为临床精准诊疗提供了有力支持。

病理学分类依据病程和病理特征, 将心肌炎分为急性心肌炎、慢性活动性心肌炎、慢性稳定性心肌炎和慢性炎性心肌病。急性心肌炎以炎性细胞浸润伴心肌细胞坏死为特征, 其中炎性反应细胞  $>50$  个/ $\text{mm}^2$  且伴广泛坏死时为暴发性心肌炎, 有助于早期识别重症患者。慢性阶段的不同分型则为后续个性化治疗和随访方案的制定提供了依据, 如慢性活动性心肌炎需密切关注炎性反应和损伤进展, 慢性稳定性心肌炎则要警惕病情反复。

病因学分类涵盖感染性和非感染性心肌炎。感染性心肌炎常见病原体包括病毒、细菌、真菌等, 其中病毒性心肌炎最为常见, 柯萨奇病毒 B 等是主要病原体。非感染性心肌炎则包括自身免疫性心肌炎、药物/

毒性物质相关心肌炎等类型。这种分类有助于医生快速锁定病因,实施针对性治疗,例如对于使用 ICI 治疗的肿瘤患者,若出现心肌炎性反应表现,可及时考虑药物相关心肌炎的可能性并调整治疗策略。

细胞学分类将心肌炎分为淋巴细胞性、嗜酸性粒细胞性(EM)、巨细胞性心肌炎(GCM)。不同类型的细胞学特征与病因和预后密切相关,淋巴细胞性心肌炎多与病毒感染相关,而嗜酸性粒细胞性、巨细胞性心肌炎常与心脏毒性物质、药物过敏、自身免疫等有关,在诊断过程中,通过对浸润细胞的分析,有助于鉴别诊断并选择合适的治疗方法。

**1.2 流行病学** 全球心肌炎的发病率为(10~22)/10万,目前没有我国的统计数据。在慢性心肌炎病例中,约17%为慢性活动性心肌炎。我国学者报道约有24%的急性心肌炎患者最终演变为慢性炎性心肌病。近年来,ICI 相关心肌炎、SARS-CoV-2 感染及疫苗接种相关心肌炎的占比呈上升趋势,这也对临床诊疗提出了新的挑战。

### 1.3 诊断标准与流程

**1.3.1 多手段综合诊断:**指南强调心肌炎的诊断需综合症状体征、实验室检查、影像学检查和组织学检查等多方面信息。这一综合诊断策略避免了单一检查的局限性,提高了诊断的准确性。

**1.3.2 症状体征初筛价值:**急性心肌炎患者多数在发病前有发热、咽痛、腹泻等前驱症状,随后出现胸闷、心悸等心脏表现,以及心脏增大、心率改变、心音异常、心律失常、心力衰竭等体征。这些症状体征是临床医生初步判断的重要线索,如患者近期有上呼吸道感染病史,随后出现心悸、胸闷及新出现的心律失常,应高度怀疑心肌炎。

**1.3.3 实验室检查精准判断:**心肌损伤标志物如肌钙蛋白(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)等对心肌损伤的诊断敏感度和特异度较高,可反映病情严重程度和预后,但cTnI 正常不能完全排除急性心肌炎。病毒核酸、抗体检测有助于明确病因,炎性反应标志物虽特异度不高,但可辅助判断炎性反应状态。嗜酸性粒细胞计数在嗜酸性粒细胞性心肌炎等诊断中有重要价值,自身抗体检测对判断疾病进展和猝死风险有一定意义。例如,在诊断嗜酸性粒细胞性心肌炎时,若外周血嗜酸性粒细胞计数超过正常上限,结合其他临床表现和检查,可进一步明确诊断。

**1.3.4 心电图检查辅助诊断:**心电图是疑似心肌炎患者的常规检查项目,急性心肌炎心电图可出现多种心律失常表现,虽缺乏特异性,但动态心电图完全正常时

心肌炎可能性较小。

**1.3.5 影像学检查直观评估:**超声心动图(UCG)可观察心肌壁运动、心腔大小和心脏功能等,急性心肌炎时可表现为心肌壁增厚、运动减弱等,慢性阶段则有左心内径增大等表现。心脏磁共振成像(CMR)是诊断心肌炎的非创性“金标准”,通过T2相关序列和T1相关序列可评估心肌水肿、损伤和纤维化情况,且对急性心肌炎诊断的敏感度和特异度较高。冠状动脉CT血管成像/冠状动脉造影有助于排除冠状动脉疾病,在诊断不明确时具有重要价值。例如,CMR检查中,若T2加权成像显示心肌局部高信号,T1相关序列出现非缺血性高信号区域,可支持急性心肌炎的诊断。

**1.3.6 组织学检查确诊依据:**心内膜活检(EMB)是诊断心肌炎的金标准,能判断病原体及心肌炎性反应类型。指南详细说明了EMB的操作方法、适应证和注意事项。在一些疑难病例或病情严重需要明确病因指导治疗时,EMB可提供关键的诊断依据。如对于暴发性心肌炎患者,通过EMB明确病原体和炎性反应类型,有助于选择更有效的治疗方案。具体诊断标准见表1。

表1 心肌炎临床诊断

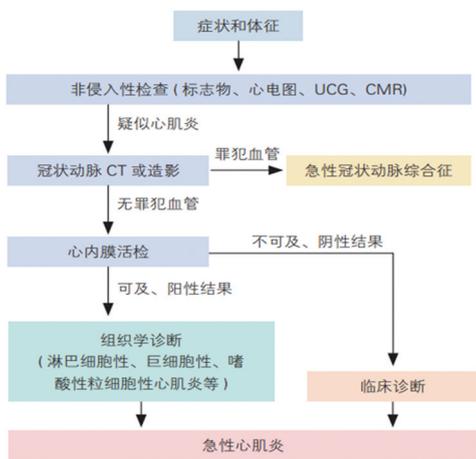
| 项目                 | 内容   |
|--------------------|--|
| 临床症状及体征            | 在感染(上呼吸道、消化道感染症状)后1~3周内出现心脏表现,如重度乏力、胸闷、胸痛、心悸、晕厥、下肢水肿;心脏扩大、心尖第一心音明显减弱、舒张期奔马律、心包摩擦音等   |
| 新出现的心电图改变          | (1)新发窦性停搏、一度至三度房室阻滞、窦房阻滞或束支阻滞。<br>(2)多源/成对室性早搏、自主性房性或交界性心动过速、持续性或非持续性室性心动过速、心房或心室扑动或颤动。<br>(3)2个以上导联ST段呈水平型或下斜型下移 $\geq 0.01$ mV或ST段异常抬高或出现异常Q波  |
| 心肌损伤标志物升高          | 心肌肌钙蛋白升高,伴或不伴CK-MB升高   |
| UCG、CMR提示心脏功能和结构异常 | (1)不能解释的左心室和/或右心室结构和功能异常:全心室收缩或舒张功能异常或局部心室壁运动异常,伴或不伴心室扩大、室壁厚度增加、心包积液、心腔内血栓形成。<br>(2)必须满足至少1项能够敏感检测心肌水肿的T2相关序列(T2加权成像或T2 mapping图谱)以及至少1项能够反映心肌损伤及纤维化的T1相关序列(心肌延迟增强成像,T1 mapping图谱,细胞外容积分数)同时阳性 |

注:UCG.超声心动图;CMR.心脏磁共振成像;CK-MB.肌酸激酶同工酶。

### 1.4 明确诊断标准及鉴别诊断

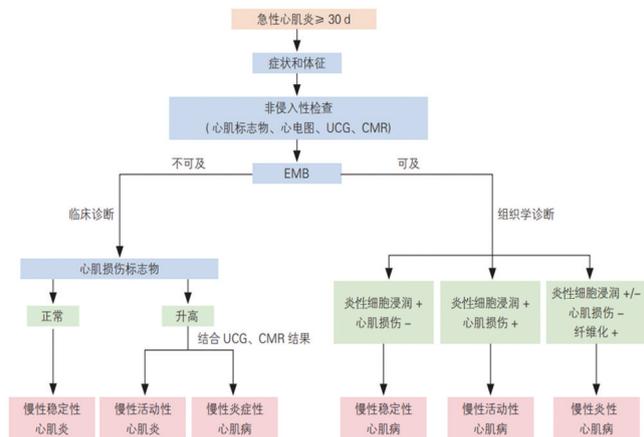
**1.4.1 诊断标准清晰明确:**2024指南分别制定了急性心肌炎(图1)和慢性心肌炎(图2)的诊断流程。急性

心肌炎临床诊断需满足感染后 1~3 周内出现心脏表现、新的心电图改变、心肌损伤标志物升高以及 UCG、CMR 提示心脏功能和结构异常等条件,并排除其他心肌疾病。暴发性心肌炎起病急骤,有严重血液动力学障碍、心电图明显变化和心肌损伤标志物显著升高等表现。慢性心肌炎则根据病程、症状、心肌损伤标志物和影像学表现等进行分类诊断。这些标准为临床医生提供了明确的诊断依据,有助于规范诊断流程。



注:UCG.超声心动图;CMR.心脏磁共振成像。

图 1 急性心肌炎诊断流程



注:UCG.超声心动图;CMR.心脏磁共振成像;EMB.心内膜活检;+.阳性;-.阴性。

图 2 慢性心肌炎诊断流程

1.4.2 鉴别诊断要点突出:指南重点阐述了心肌炎与心肌梗死、应激性心肌病、原发性扩张型心肌病、单纯急性心包炎等疾病的鉴别诊断要点。通过对病史、症状、体征、实验室检查和影像学表现的综合分析,可准确鉴别这些疾病。如心肌梗死患者多有冠心病危险因

素,胸闷、胸痛与劳累相关,冠状动脉 CT 或造影可发现冠状动脉病变;而心肌炎患者的心电图改变和心肌损伤标志物升高在发病机制和演变过程上与心肌梗死有所不同,结合其他检查可进行鉴别。

### 1.5 治疗策略

1.5.1 血液动力学稳定患者的治疗:(1)一般治疗强调规范。所有急性心肌炎患者需入院观察至少 48 h,轻症患者在症状稳定、心肌 cTnI 下降后可出院,2~4 周后随访。伴有心力衰竭症状的患者需严密监护、限制水钠摄入。这种规范的一般治疗流程有助于及时发现病情变化,保障患者安全。(2)抗心律失常治疗个体化。根据心律失常类型给予针对性治疗,对于合并三度或高度房室阻滞或不伴血液动力学不稳定的患者安装临时起搏器,二度 II 型房室阻滞且血液动力学稳定者可严密观察。病情稳定的患者定期随访动态心电图,根据结果制定治疗方案。这种个体化的治疗策略充分考虑了患者的具体情况,提高了治疗效果。(3)代谢治疗辅助作用明确。曲美他嗪和辅酶 Q10 推荐用于症状明显的急性、慢性活动性心肌炎患者的辅助治疗,可改善心肌酶、心律失常、心功能和炎症反应指标。这为临床治疗提供了更多的辅助手段,有助于促进患者康复。(4)运动康复科学指导。对急性、慢性活动性心肌炎患者,3~6 个月内限制剧烈运动,根据症状和检查结果评估后决定是否恢复运动。对于存在心肌瘢痕、心功能不全或心律失常的患者,不建议剧烈运动。慢性稳定性和慢性炎性心肌病患者在评估后可正常运动。这种科学的运动康复指导有助于避免过度运动加重心肌损伤,同时促进患者心功能恢复和生活质量提高。

1.5.2 血液动力学不稳定或慢性炎性心肌病急性加重患者的治疗:(1)机械循环支持及时有效。对于血液动力学不稳定、合并难治性心力衰竭或心源性休克的暴发性心肌炎患者,尽早给予机械循环支持。根据病情选用主动脉内球囊反搏(IABP)、体外膜肺氧合(ECMO)等技术,必要时联合使用。同时,根据呼吸情况给予相应的呼吸支持。这些生命支持技术能够维持患者生命体征,为后续治疗争取时间。(2)免疫治疗积极应用。推荐尽早、足量使用糖皮质激素和免疫球蛋白。糖皮质激素可抑制炎症反应,具体用法如下:确诊后立刻开始使用,每天甲泼尼龙 200~500 mg(或 3~8 mg/kg)静脉滴注(紧急时可在静脉注射地塞米松 10~20 mg 基础上再用甲泼尼龙),连续 3~5 d 后依据病情(通常在左心室射血分数>40%时开始)逐步减量。出院前改为口服泼尼松 20~40 mg/d,维持 1~3

个月。随访期间根据患者症状、心功能、心肌肌钙蛋白水平、炎性因子水平、CMR 或 EMB 显示的心肌炎性反应和水肿程度、对药物的耐受程度考虑停药和调整治疗。免疫球蛋白具有免疫调节作用,具体用法如下:推荐患者入院后尽早开始丙种球蛋白每天 10~20 g 静脉滴注,使用 3~5 d 后减半至 5~10 g 持续应用 3~5 d,总量约 2 g/kg。糖皮质激素和免疫球蛋白联合使用有助于减轻心肌炎性反应,改善患者预后。(3) 其他治疗按需选择。抗病毒药物仅在明确甲、乙型流感病毒感染时推荐使用。抗甲、乙型流感病毒药物神经氨酸酶抑制剂奥司他韦和帕拉米韦通过抑制心肌去唾液酸化而起到心肌保护作用。推荐甲、乙型流感病毒感染引起的暴发性心肌炎患者使用磷酸奥司他韦胶囊(75 mg 每天 2 次),或静脉使用帕拉米韦(300 mg 每天 1 次)。血管活性药物和正性肌力药物在特定情况下使用,常用的血管活性药包括多巴胺、去甲肾上腺素、间羟胺和垂体后叶素等,原则上不使用这类药物,但是在不具备机械循环支持条件时可短暂使用,使患者的平均动脉压维持在 60~65 mmHg,保证重要脏器最低灌注,为尽快转诊到有机械循环支持条件的中心创造条件。常用的正性肌力药物有钙离子增敏剂左西孟旦及洋地黄类药物。正性肌力药物增加心肌收缩力,增加心肌耗氧,急性期不推荐使用,在恢复期血液动力学稳定的患者可考虑使用。对于单独使用 ECMO 机械循环支持的患者,左西孟旦的应用可增加 ECMO 设备撤机的成功率。洋地黄类药物建议必要时可谨慎使用以控制快速性心室率。肾脏替代治疗用于合并急性肾功能损伤的患者,免疫吸附治疗可考虑用于炎性因子持续升高的患者。这些治疗措施根据患者具体病情进行选择,体现了个体化治疗原则。

1.5.3 不同病因分型心肌炎的治疗:(1) 病毒性心肌炎综合治疗。早期应用干扰素- $\beta$  抗病毒治疗,黄芪制剂等中药可作为辅助治疗。但对于血液动力学稳定的患者,不建议糖皮质激素冲击及免疫球蛋白治疗。这种综合治疗方案结合了西药和中药的优势,同时避免了不必要的治疗风险。(2) 免疫介导性心肌炎针对病因治疗。与自身免疫性疾病相关的心肌炎,治疗依从相关系统性疾病的治疗。这一治疗策略抓住了疾病的根本病因,有助于提高治疗效果。(3) ICI 相关心肌炎紧急处理。ICIs 相关心肌炎病死率高,一旦确诊,立即停用 ICI,给予大剂量糖皮质激素,必要时加用其他免疫抑制剂,病情进展时给予机械循环呼吸支持并评估心脏移植指征。这种紧急处理措施能够最大程度地挽救患者生命。(4) 特殊类型心肌炎针对性治疗。

EM 应迅速查明和处理病因,停用有害物质,使用糖皮质激素等药物。GCM 首选抗胸腺细胞球蛋白联合高剂量糖皮质激素治疗,联合其他免疫抑制剂,建议植入心脏复律除颤器(ICD)。心脏结节病心肌炎推荐糖皮质激素治疗,必要时使用二线药物。新冠疫苗相关心肌炎除使用糖皮质激素和免疫球蛋白外,非甾体类抗炎药物和秋水仙碱也有效。这些针对性的治疗方案提高了特殊类型心肌炎的治疗效果。

1.6 预后评估 良好预后因素包括左心室功能正常、早期免疫治疗等;不良预后因素有双心室功能不全、GCM、NYHA 分级 III~IV 级、EMB 持续炎性反应等。随访建议急性期后 1 年复查 CMR,评估心肌纤维化及炎性反应活动,以便及时调整治疗方案。

## 2 2024 指南主要亮点

### 2.1 诊断标准的革新:从“单一依赖”到“多模态整合”

2.1.1 CMR 的金标准地位确立:2024 指南将 CMR 列为无创诊断心肌炎的“金标准”,要求同时满足 T2(水肿)和 T1(损伤/纤维化)序列阳性。这一修订基于以下研究证据:心肌整体初始 T1 值和细胞外间质容积分数(ECV)是急性心肌炎不良心血管事件(MACE)的独立预测因子,每增加 10 毫秒 T1 值或 5% ECV,风险比分别达 1.61 和 1.70。此外,延迟钆增强(LGE)不仅能鉴别心肌炎与心肌梗死,其范围还与死亡率直接相关,即 LGE>15% 的患者死亡率显著升高<sup>[2]</sup>。CMR 的整合显著提高了诊断准确性,避免了传统 EMB 的有创性和取样误差,尤其适用于暴发性心肌炎等紧急情况<sup>[3]</sup>。

2.1.2 生物标志物的精细化补充:新增 IL-4、IL-17 作为慢性化预测因子,嗜酸性粒细胞计数>500/ $\mu$ l 提示 EM。这一更新呼应了暴发性心肌炎中“炎症反应风暴”的核心机制——固有免疫系统过度激活导致大量炎性因子释放,而 IL-4、IL-17 等 Th2 型细胞因子的持续升高可能驱动慢性免疫损伤<sup>[4]</sup>。此外,可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)作为新型标志物,其诊断暴发性心肌炎的敏感度(85.7%)和特异度(94.7%)均优于传统心肌酶谱,为早期识别高危患者提供了新工具<sup>[5]</sup>。

### 2.2 治疗策略的升级:从“经验性干预”到“精准分层”

2.2.1 免疫治疗的前移与优化:(1) 暴发性心肌炎。推荐激素+免疫球蛋白联合应用(I 类推荐),并强调 IABP/ECMO 早期介入。“中国方案”通过机械循环支持联合免疫调节<sup>[6]</sup>,将暴发性心肌炎病死率从>50% 降至 5% 以下。免疫吸附治疗的新增(II a 类推荐)进一步通过清除循环炎性因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-6)改善预

后。(2)ICIs 相关心肌炎。分层治疗方案(立即停用 ICIs+大剂量激素冲击,难治性病例加用麦考酚酯、英夫利昔单抗)基于最新临床数据显示,高剂量阿巴西普联合鲁索替尼可将病死率降至 3%,其机制与抑制 CD86 表达和 JAK-STAT 通路活化相关。此外,动态监测肌钙蛋白和早期心脏移植评估可显著提高救治成功率。

2.2.2 病因特异性干预的细化:(1) COVID-19 相关心肌炎。新增疫苗相关心肌炎<sup>[7]</sup>的诊断与治疗建议,推荐糖皮质激素+NSAIDs 联合方案。研究表明,SARS-CoV-2 疫苗相关心肌炎多发生于青年男性,以 T 细胞介导的心肌损伤为主,免疫抑制治疗可有效缓解症状。对于感染相关心肌炎,IL-4、IL-17 的持续升高提示慢性化风险,需警惕向炎性心肌病转化<sup>[8]</sup>。(2) 中药治疗的循证支持。黄芪制剂因降低心肌酶、改善心功能的作用获得 II a 类推荐,其机制可能与抗氧化应激、调节免疫平衡相关。丹红、参麦等注射液的纳入体现了中西医结合的优势,尤其适用于微循环障碍和心肌能量代谢异常患者。

2.3 管理体系的完善:从“短期救治”到“全周期管理”

2.3.1 慢性心肌炎的精准分型与长期监测:指南明确了慢性活动性、稳定性及炎性心肌病的鉴别要点,强调通过动态心电图、CMR 及 EMB 定期评估。例如,CMR 显示 LGE 范围 >15% 或 EMB 持续炎性反应浸润(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>)提示需强化免疫抑制。此外,心肌炎后心肌病概念的引入(心脏活动性炎性反应改善但存在持续性心室重构)为扩张型心肌病的鉴别提供了新视角。

2.3.2 运动康复的个体化实施:根据 CMR 结果(心肌瘢痕、LVEF)制定运动强度,避免“一刀切”。研究表明,心肌瘢痕负荷 >15% 的患者运动风险显著增加,而 LVEF >50% 者可逐步恢复中低强度有氧运动。这一更新兼顾了安全性与康复效果,体现了精准医学理念。

### 3 总结与展望

《中国成人心肌炎临床诊断与治疗指南 2024》以循证医学为基石,紧密结合中国临床实践,对心肌炎的诊断流程、分类体系及治疗策略进行了全面更新。其核心亮点在于 CMR 的标准化应用、免疫治疗的优化以及病因管理的精细化,这些更新将显著提升心肌炎的早期诊断率、规范治疗水平及长期预后。

然而,目前仍有诸多方面需要进一步探索和完善。在流行病学研究方面,应尽快建立我国人群心肌炎发病率及预后数据库,为疾病防控和临床决策提供更精准的数据支持。技术创新上,积极探索 EMB 的分子病理分型及无创生物标志物,有望提高诊断的准确性和便捷性。多学科协作方面,加强心内科、免疫科、肿瘤科等多学科联合诊疗,尤其是针对 ICIs 相关心肌炎等复杂病例,整合各学科优势资源,提升整体诊疗水平。中医药研究领域,开展高质量随机对照试验(RCT)验证中药疗效,推动中医药在心肌炎治疗领域的国际化认可,为全球心肌炎患者带来更多治疗选择。相信随着研究的深入和实践的积累,心肌炎的诊疗水平将不断提高,为患者带来更好的预后和生活质量。

### 参考文献

- [1] Nagai T, Inomata T, Kohno T, et al. JCS 2023 guideline on the diagnosis and treatment of myocarditis[J]. Circ J, 2023, 87(5): 674-754. DOI:10.1253/circj.CJ-22-0696.
- [2] 陆敏杰. 重视无创影像学在心力衰竭诊治中的价值[J]. 中国循环杂志, 2025, 40(3): 209-212. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2025.03.001.
- [3] Jiang J, Shu H, Wang DW, et al. Chinese Society of Cardiology guidelines on the diagnosis and treatment of adult fulminant myocarditis[J]. Sci China Life Sci, 2024, 67(5): 913-939. DOI: 10.1007/s11427-023-2421-0.
- [4] 裴华楠, 邵群, 张玲霞, 等. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎的诊治进展[J]. 国际心血管病杂志, 2022, 49(4): 210-215. DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2022.04.006.
- [5] Dougan M. Weighing antitumor immunity against life-threatening myocarditis from immune-checkpoint inhibitors [J]. Cancer Discov, 2023, 13(5): 1040-1042. DOI:10.1158/2159-8290.CD-23-0199.
- [6] 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. 经皮机械循环辅助在复杂心血管疾病介入治疗应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(10): 959-972. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20220104-00004.
- [7] Weirauch T, Schüttfort G, Vehreschild M. Syncope, paresis and loss of vision after COVID-19 mRNA-based vaccination and SARS-CoV-2 infection [J]. Infection, 2025, 53(2): 741-746. DOI: 10.1007/s15010-024-02439-y.
- [8] 国家老年医学中心, 中国老年医学学会心电与心功能分会, 北京医学会心血管病学分会影像学组, 等. 新型冠状病毒感染相关心肌损伤、心肌炎和感染后状态管理专家共识(第二版)[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(2): 105-115. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2023.02.001.

(收稿日期:2025-03-09)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.002

心血管疾病专题

# 美托洛尔联合厄贝沙坦治疗高血压合并心力衰竭的临床疗效分析

李慧婷, 屈丽娜, 张泽武, 李浩



基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2021JW-327)

作者单位: 716000 延安, 陕西省延安市人民医院心内科

通信作者: 屈丽娜, E-mail: 13239227117@163.com

**【摘要】目的** 探究美托洛尔(Met)联合厄贝沙坦(IB)治疗高血压合并心力衰竭(HF)的临床疗效及对患者心功能的影响。**方法** 选取2022年11月—2023年12月延安市人民医院心内科收治的高血压合并HF患者112例为研究对象,按随机数字表法分为对照组56例和观察组56例。对照组口服酒石酸美托洛尔片,观察组在对照组的基础上加用厄贝沙坦片,均治疗12周。比较2组患者临床疗效,观察血压(BP)、心率、心功能、血管内皮功能、血清炎症指标变化及不良反应。**结果** 观察组患者的总有效率为91.07%,高于对照组的73.21%( $\chi^2/P=6.087/0.014$ );治疗后,2组SBP、DBP及心率均下降,且观察组低于对照组( $t/P=2.172/0.032, 5.706/<0.001, 4.641/<0.001$ );治疗12周后,2组左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)、血浆内皮素(ET)、血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)、肌钙蛋白I(cTnI)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)及肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 水平均下降,且观察组低于对照组( $t/P=9.060/<0.001, 10.173/<0.001, 9.560/<0.001, 4.337/<0.001, 10.377/<0.001, 7.036/<0.001, 9.837/<0.001, 9.841/<0.001$ );治疗后,左室射血分数(LVEF)、一氧化氮(NO)及降钙素基因相关肽(CGRP)水平均升高,且观察组高于对照组( $t/P=9.187/<0.001, 4.460/<0.001, 5.376/0.040$ );对照组、观察组不良反应总发生率分别为35.71%、32.14%,2组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** Met联合IB治疗高血压合并HF患者有较好的临床疗效,可调节患者BP及心率,增强心功能,并能保持血管稳态,改善血管内皮功能,抑制炎症反应,且安全性好。

**【关键词】** 高血压;心力衰竭;美托洛尔;厄贝沙坦;心功能;临床疗效**【中图分类号】** R541;R544.1**【文献标识码】** A

## Analysis of the efficacy of metoprolol combined with irbesartan in treating hypertension complicated with heart failure

Li Huiting, Qu Lina, Zhang Zewu, Li Hao. Department of Cardiology, Yan'an People's Hospital, Shaanxi, Yan'an 716000, China

Funding program: Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Program Project (2021JW-327)

Corresponding author: Qu Lina, E-mail: 13239227117@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy of metoprolol (Met) combined with irbesartan (IB) in treating hypertension complicated with heart failure (HF) and its impact on cardiac function. **Methods** A total of 112 patients with hypertension complicated with HF accepted by Department of Cardiology of Yan'an People's Hospital from November 2022 to December 2023 were as the research subjects, they were divided into Met group (56 cases) and IB group (56 cases) according to the random number table method. The Met group received oral metoprolol tartrate tablets, while the IB group received irbesartan tablets in addition to the Met group. Two groups were compared in terms of efficacy, blood pressure (BP), heart rate changes, cardiac function, endothelial function, serum inflammatory indicators, and adverse reactions. **Results** The total effective rate of the IB group was 91.07%, which was prominently higher than the 73.21% of the Met group ( $\chi^2/P=6.087/0.014$ ). After treatment, SBP, DBP, and heart rate decreased in both groups, and the IB group was prominently lower than the Met group ( $t/P=2.172/0.032, 5.706/<0.001, 4.641/<0.001$ ). After treatment, the left ventricular end systolic diameter (LVESD), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), plasma endothelin (ET), angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ), cardiac troponin I (cTnI), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  decreased in both groups, and the IB group was prominently lower than the Met group ( $t/P=9.060/<0.001, 10.173/<0.001, 9.560/9.187/<0.001, 4.337/<0.001, 10.377/<0.001, 7.036/<0.001, 9.837/<0.001, 9.841/<0.001$ ). After treatment, left ventricular ejection fraction (LVEF), nitric oxide (NO), and calcitonin gene-related peptide (CGRP) all increased, and the IB group was prominently higher than the Met group ( $t/P=9.187/<0.001, 4.460/<0.001, 5.376/0.040$ ). The total incidence of

adverse reactions in the Met group and IB group was 35.71% and 32.14%, respectively, and there was no statistically significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Met combined with IB has good efficacy in treating patients with hypertension complicated with HF. It can regulate BP and heart rate, enhance cardiac function, maintain vascular homeostasis, improve endothelial function, inhibit inflammatory response, control disease progression, and has high safety.

**【Key words】** Hypertension; Heart failure; Metoprolol; Irbesartan; Cardiac function; Clinical efficacy

高血压是全球范围内导致心血管疾病和过早死亡的主要可预防风险因素<sup>[1]</sup>。约 95% 的高血压患者属于原发性高血压,而原发性高血压是心力衰竭(heart failure, HF)发生发展的最主要的风险因素。当血压(blood pressure, BP)动态平衡被打破时,会导致血管宏观和微观结构的变化,甚至有时会导致心室完全重塑,引起高血压性心脏病,最终表现为 HF<sup>[2-3]</sup>。目前,主要采用  $\beta$  受体阻滞剂治疗高血压合并 HF 患者。研究表明,美托洛尔(metoprolol, Met)作为  $\beta$  受体阻滞剂治疗高血压合并 HF 患者,可改善患者心功能、炎性反应及血流动力学<sup>[4]</sup>。但由于该疾病病理机制较复杂,单一用药不能发挥最大疗效,通常采用联合用药。厄贝沙坦(irbesartan, IB)作为抗高血压药物能够控制 BP 并减轻高血压患者左心室肥大,IB 通过抑制肾素—血管紧张素—醛固酮系统,降低血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)水平,特异性拮抗 Ang 受体,改善心肌成纤维细胞代谢,从而减轻心肌肥厚<sup>[5]</sup>。因此,本研究主要探讨 Met 联合 IB 治疗高血压合并 HF 患者的临床疗效及对患者心功能的影响,以期为联合治疗高血压合并 HF 患者提供更多临床参考,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 11 月—2023 年 12 月延安市人民医院心内科收治的高血压合并 HF 患者 112 例为研究对象,通过随机数字表法分为对照组和观察组,每组 56 例。2 组患者临床资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会审核批准[2022 伦理审查 LW(063)号],患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合高血压和 HF 相关诊断标准<sup>[6-7]</sup>,且经超声心动图确诊收缩性 HF 者;②入院前 1 个月内未使用研究药物者。(2)排除标准:①心率过低者;②合并恶性肿瘤者;③合并急性慢性感染者;④收缩压低于 100 mmHg 者;⑤严重心源性休克者;⑥对研究药物过敏者;⑦长期酗酒、滥用药物者;⑧合并精神障碍疾病、依从性差者。

1.3 治疗方法 2 组均予常规强心、利尿、扩血管等常规抗心力衰竭药物。对照组:酒石酸美托洛尔片(苏州爱美津制药有限公司,规格:25 mg)25 mg/次口

表 1 对照组与观察组高血压合并 HF 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between the control group and the observation group of hypertensive patients with HF

| 项 目                    |       | 对照组<br>(n=56)    | 观察组<br>(n=56)    | $\chi^2/t$ 值 | P 值   |
|------------------------|-------|------------------|------------------|--------------|-------|
| 性别[例(%)]               | 男     | 29(51.79)        | 32(57.14)        | 0.324        | 0.569 |
|                        | 女     | 27(48.21)        | 24(42.86)        |              |       |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁) |       | 64.15 $\pm$ 5.67 | 65.29 $\pm$ 5.45 | 1.085        | 0.280 |
| 病程( $\bar{x}\pm s$ ,年) |       | 4.31 $\pm$ 1.21  | 4.56 $\pm$ 1.13  | 1.130        | 0.261 |
| 高血压分级<br>[例(%)]        | 1 级   | 18(32.14)        | 17(30.36)        | 0.374        | 0.829 |
|                        | 2 级   | 26(46.43)        | 29(51.79)        |              |       |
|                        | 3 级   | 12(21.43)        | 10(17.86)        |              |       |
| NYHA 分级<br>[例(%)]      | II 级  | 31(55.36)        | 30(53.57)        | 0.036        | 0.850 |
|                        | III 级 | 25(44.64)        | 26(46.43)        |              |       |
| 基础病<br>[例(%)]          | 高血脂   | 23(41.07)        | 21(37.50)        | 0.150        | 0.699 |
|                        | 糖尿病   | 11(19.64)        | 13(23.21)        | 0.212        | 0.645 |
| 吸烟史[例(%)]              |       | 23(41.07)        | 27(48.21)        | 0.578        | 0.447 |
| 饮酒史[例(%)]              |       | 28(50.00)        | 31(55.36)        | 0.322        | 0.570 |
| 家族遗传史[例(%)]            |       | 5(8.93)          | 6(10.71)         | 0.101        | 0.751 |

服,早中晚饭后服用,之后每周加倍使用,直至第 4 周最大剂量为 100 mg/次,2 次/d。观察组:在应用酒石酸美托洛尔片基础上加用厄贝沙坦片(浙江诺得药业有限公司,规格:0.15 g)1 次/d 早饭后服用。治疗时间均为 12 周。

## 1.4 观察指标与方法

1.4.1 BP 及心率变化测定:分别于治疗前、后,测量患者收缩压(SBP)、舒张压(DBP)及心率变化。

1.4.2 心功能检查:于入院治疗前、后采用超声心动图检查患者左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)评估其心功能变化。

1.4.3 血管内皮功能检查:分别于患者治疗前 1 天、治疗结束后第 1 天,抽取患者空腹肘静脉血 8 ml,分别离心取血清、血浆备用,采用硝酸还原酶法检测患者血浆一氧化氮(NO)水平,ELISA 法检测其血浆内皮素(ET)、Ang II 及降钙素基因相关肽(CGRP)水平。

1.4.4 血清炎症指标检测:上述备用血清,使用 ELISA 试剂盒(杭州联科生物技术股份有限公司,货号:EK1410、EK1393、EK182HS)依次检测人肌钙蛋白 I(cTnI)、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ ,并采用免疫比浊法检测高敏 C 反应蛋白

(hs-CRP)。

1.4.5 不良反应统计:记录患者治疗过程中发生的不良反应。

1.5 临床疗效判定标准<sup>[8]</sup> (1) 显效:HF 症状明显改善, DBP 降低 20 mmHg 以上, 或恢复正常; (2) 有效:HF 症状好转, DBP 降低 10~20 mmHg; (3) 无效:DBP 水平及 HF 症状均无明显变化, 或发生恶化。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间、组内比较行 *t* 检验; 计数资料以频数或构成比(%)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 等级资料采用 Mann-Whitney *U* 检验比较。 *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 观察组患者治疗的总有效率为 91.07%, 高于对照组的 73.21%, 2 组比较差异有统计学意义(*P*<0.05), 见表 2。

表 2 对照组与观察组高血压合并 HF 患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between control group and observation group in hypertensive patients with HF

| 组别                    | 例数 | 显效              | 有效        | 无效        | 总有效率(%)         |
|-----------------------|----|-----------------|-----------|-----------|-----------------|
| 对照组                   | 56 | 20(35.71)       | 21(37.50) | 15(26.79) | 73.21           |
| 观察组                   | 56 | 25(44.64)       | 26(46.43) | 5(8.93)   | 91.07           |
| <i>U</i> / $\chi^2$ 值 |    | <i>U</i> =1.777 |           |           | $\chi^2$ =6.087 |
| <i>P</i> 值            |    | 0.076           |           |           | 0.014           |

2.2 2 组治疗前后 BP 及心率变化 治疗 12 周后, 2 组 SBP、DBP 及心率均下降, 且观察组低于对照组(*P*<0.05 或 *P*<0.01), 见表 3。

表 3 对照组与观察组高血压合并 HF 患者治疗前后 BP 及心率变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.3 Comparison of BP and heart rate changes before and after treatment in hypertensive patients with HF between the control group and the observation group

| 组别                         | 时间  | SBP(mmHg)    | DBP(mmHg)     | 心率(次/min)     |
|----------------------------|-----|--------------|---------------|---------------|
| 对照组<br>( <i>n</i> =56)     | 治疗前 | 156.35±16.82 | 98.57±3.65    | 97.34±9.82    |
|                            | 治疗后 | 133.81±14.44 | 86.61±1.64    | 78.58±5.57    |
| 观察组<br>( <i>n</i> =56)     | 治疗前 | 155.86±16.43 | 98.42±3.76    | 96.46±9.73    |
|                            | 治疗后 | 128.15±13.10 | 85.10±1.11    | 74.25±4.21    |
| <i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值  |     | 7.609/<0.001 | 22.367/<0.001 | 12.435/0.001  |
| <i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值  |     | 9.868/<0.001 | 25.425/<0.001 | 15.677/<0.001 |
| <i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值 |     | 2.172/0.032  | 5.706/<0.001  | 4.641/<0.001  |

2.3 2 组治疗前后心功能指标比较 治疗 12 周后, 2 组 LVESD、LVEDD 水平均下降, LVEF 水平增加, 且观察组变化幅度较对照组更显著(*P*<0.01), 见表 4。

表 4 对照组与观察组高血压合并 HF 患者治疗前后心功能变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.4 Comparison of changes in cardiac function between the control group and the observation group of hypertensive patients with HF before and after treatment

| 组别                         | 时间  | LVESD(mm)    | LVEDD(mm)     | LVEF(%)       |
|----------------------------|-----|--------------|---------------|---------------|
| 对照组<br>( <i>n</i> =56)     | 治疗前 | 53.57±6.33   | 64.09±6.74    | 38.46±4.54    |
|                            | 治疗后 | 46.10±4.83   | 55.13±5.85    | 47.51±5.19    |
| 观察组<br>( <i>n</i> =56)     | 治疗前 | 54.53±6.12   | 65.12±6.82    | 38.41±4.57    |
|                            | 治疗后 | 38.39±4.15   | 44.58±5.10    | 57.12±5.86    |
| <i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值  |     | 7.021/<0.001 | 7.513/<0.001  | 9.822/0.001   |
| <i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值  |     | 8.092/<0.001 | 18.049/<0.001 | 18.841/<0.001 |
| <i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值 |     | 9.060/<0.001 | 10.173/<0.001 | 9.187/<0.001  |

2.4 2 组治疗前后血管内皮功能比较 治疗 12 周后, 2 组 ET、Ang II 水平均下降, NO、CGRP 水平均升高, 且观察组变化幅度较对照组更显著(*P*<0.05), 见表 5。

2.5 2 组治疗前后血清炎性指标比较 治疗 12 周后, 2 组 cTnI、hs-CRP、NT-proBNP 及 TNF- $\alpha$  水平均下降, 且观察组下降幅度较对照组更大(*P*<0.01), 见表 6。

2.6 2 组不良反应总发生率比较 对照组、观察组不良反应总发生率分别为 35.71%、32.14%, 2 组比较差异无统计学意义(*P*>0.05), 见表 7。

## 3 讨论

高血压是最常见的心血管疾病之一, 全球疾病负担研究将高血压定义为全球伤残调整生命年的关键因素, 是全球死亡和残疾的主要原因之一<sup>[9-10]</sup>。心脏损害是最常见的高血压靶器官损害, 易引起高血压性心脏病, 导致左心室肥大, 并随病情发展逐渐导致左心室收缩或舒张功能障碍, 最终导致终末期 HF, 且高血压患者罹患 HF 的风险是 BP 正常者的 2 倍<sup>[11-13]</sup>。因此, 早期发现和适当管理对于防治 HF 以及其他心血管疾病十分关键。当前高血压合并 HF 的治疗主要是逆转左心室肥大, 临床较常使用的药物为  $\beta$  受体阻滞剂, 其常用于包括高血压、慢性稳定型心绞痛、HF、心肌梗死后以及近期心肌梗死后左心室功能下降等心血管疾病的治疗<sup>[14]</sup>。Met 作为  $\beta$  受体阻滞剂治疗高血压合并 HF 患者具有显著疗效, 能够较好控制 BP, 改善心功能及血管内皮功能, 降低炎性反应<sup>[15]</sup>。IB 作为 Ang II 受体抑制剂治疗高血压合并 HF 患者能够显著改善病情, 控制炎性反应, 减轻相关临床症状<sup>[16]</sup>。因此, 推测 Met 联合 IB 治疗高血压合并 HF 患者能够发挥更好的疗效。

本研究结果显示, 观察组患者治疗总有效率为 91.07%, 显著高于对照组的 73.21%, 提示 Met 联合 IB 治疗高血压合并 HF 患者具有良好的临床疗效。治疗

表 5 对照组、观察组高血压合并 HF 患者血管内皮功能比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.5 Comparison of vascular endothelial function between control group and observation group of hypertensive patients with HF

| 组别            | 时间  | NO ( $\mu\text{mol/L}$ ) | ET ( $\mu\text{mol/L}$ ) | Ang II (ng/L) | CGRP (ng/L)   |
|---------------|-----|--------------------------|--------------------------|---------------|---------------|
| 对照组<br>(n=56) | 治疗前 | 71.61±8.16               | 204.24±22.51             | 64.28±7.26    | 11.36±2.77    |
|               | 治疗后 | 87.58±8.95               | 182.45±19.27             | 60.54±6.81    | 30.16±3.58    |
| 观察组<br>(n=56) | 治疗前 | 72.13±8.09               | 204.58±22.37             | 63.75±7.43    | 11.59±2.54    |
|               | 治疗后 | 95.42±9.64               | 150.33±16.15             | 55.31±5.92    | 34.07±4.10    |
| t/P 对照组内值     |     | 9.867/<0.001             | 5.503/<0.001             | 2.812/0.006   | 31.081/<0.001 |
| t/P 观察组内值     |     | 13.849/<0.001            | 14.714/<0.001            | 6.648/<0.001  | 34.880/<0.001 |
| t/P 治疗后组间值    |     | 4.460/<0.001             | 9.560/<0.001             | 4.337/<0.001  | 5.376/0.040   |

表 6 对照组与观察组高血压合并 HF 患者治疗前后血清炎症性指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.6 Comparison of serum inflammatory markers between the control group and the observation group of hypertensive patients with HF before and after treatment

| 组别            | 时间  | cTnI ( $\mu\text{g/L}$ ) | NT-proBNP (ng/L) | TNF- $\alpha$ (ng/L) | hs-CRP (ng/L) |
|---------------|-----|--------------------------|------------------|----------------------|---------------|
| 对照组<br>(n=56) | 治疗前 | 0.84±0.15                | 1570.54±163.43   | 14.56±3.48           | 9.34±1.72     |
|               | 治疗后 | 0.67±0.09                | 1145.27±125.36   | 12.31±2.56           | 8.62±1.33     |
| 观察组<br>(n=56) | 治疗前 | 0.86±0.14                | 1575.81±161.71   | 14.87±3.21           | 9.60±1.45     |
|               | 治疗后 | 0.52±0.06                | 932.54±102.35    | 8.54±1.29            | 7.11±0.90     |
| t/P 对照组内值     |     | 7.272/<0.001             | 15.451/<0.001    | 3.897/0.006          | 2.478/<0.001  |
| t/P 观察组内值     |     | 16.704/<0.001            | 25.153/<0.001    | 13.693/<0.001        | 10.918/<0.001 |
| t/P 治疗后组间值    |     | 10.377/<0.001            | 9.837/<0.001     | 9.841/<0.001         | 7.036/<0.001  |

表 7 对照组与观察组高血压合并 HF 患者不良反应总发生率比较 [例(%)]

Tab.7 Comparison of the total incidence of adverse reactions in hypertensive patients with HF between the control group and the observation group

| 组别         | 例数 | 眩晕       | 腹泻      | 消化不良     | 呕吐       | 疲劳       | 总发生率 (%) |
|------------|----|----------|---------|----------|----------|----------|----------|
| 对照组        | 56 | 4(7.14)  | 5(8.93) | 7(12.50) | 7(12.50) | 6(10.71) | 35.71    |
| 观察组        | 56 | 6(10.71) | 4(7.14) | 6(10.71) | 9(16.07) | 5(8.93)  | 32.14    |
| $\chi^2$ 值 |    | 0.439    | <0.001  | 0.087    | 0.292    | 0.101    | 0.159    |
| P 值        |    | 0.508    | 1.000   | 0.768    | 0.589    | 0.751    | 0.690    |

12 周后,2 组 SBP、DBP、心率、LVESD 及 LVEDD 水平均下降,LVEF 水平增加,且观察组较对照组更显著,提示 Met 联合 IB 治疗高血压合并 HF 患者可调节患者 BP 及心率,改善心功能。该结果与周平等<sup>[17]</sup>的研究结果一致,分析其原因,Met 作为  $\beta$  受体阻滞剂,可通过拮抗心脏  $\beta$  受体,抑制交感神经过度活跃以及儿茶酚胺、肾素的释放来降低 BP,并且可通过降低窦房结的自律性和延长房室传导时间减慢心率,还可通过降低心脏耗氧量,抑制心肌收缩力及心肌细胞凋亡改善心功能。IB 作为 Ang II 受体抑制剂,可阻断 Ang II 与 Ang 受体的结合,抑制血管收缩,进而降低 BP,而其心率调节作用与 Ang II 系统的抑制作用有关,并且可通过减轻心脏负荷和改善心率变异性来改善心功能<sup>[18]</sup>。NO 对于保持血管稳态、调节血管扩张具有重要作用,Ang II 是收缩血管的物质,CGRP 是一种扩血管物质,能够舒张血管、降低 BP、减轻心脏负荷,ET 水平的升高与心力衰竭的严重程度密切相关。本研究结果显示,治疗后,2 组 ET、Ang II 水平均下降,NO、

CGRP 水平均升高,且观察组较对照组更显著。提示 Met 联合 IB 治疗高血压合并 HF 患者能够改善血管内皮功能,保持血管稳态。该结果与庞明群等<sup>[15]</sup>的研究结果一致,分析原因可能是 Met 通过拮抗心脏  $\beta$  受体,抑制交感神经活性,间接降低 Ang II 及 ET 的生成,促进 NO 及 CGRP 的释放,从而降低其血管收缩作用,增加血流量,改善血管舒张功能,加之 IB 可通过特异性拮抗 Ang 受体,阻断 Ang II 与之结合,从而减少 Ang II 释放,间接降低 ET 的生成,同时通过抑制血管收缩和醛固酮的释放,使 NO、CGRP 水平升高,进而改善血管内皮功能<sup>[19-20]</sup>。cTnI 是心肌损伤标志物,NT-proBNP 是诊断 HF 的重要生物标志物,hs-CRP 与高血压关系密切,TNF- $\alpha$  属于炎症反应促进因子<sup>[21-22]</sup>。治疗后,2 组 cTnI、hs-CRP、NT-proBNP、TNF- $\alpha$  水平均下降,且观察组显著低于对照组,提示 Met 联合 IB 治疗高血压合并 HF 患者能够抑制炎症反应,控制病情发展。2 种药物联用可通过多种机制相互作用,促进心肌细胞的修复和再生,进而减少心肌纤

维化和炎性反应,从而控制疾病进展。对照组、观察组不良反应总发生率分别为 35.71%、32.14%,2 组患者不良反应主要表现为眩晕、腹泻、消化不良、疲劳及呕吐等,但均较为可控,且 2 组间比较差异无统计学意义,表明联合使用药物安全性较高,未增加用药风险。

#### 4 结 论

综上所述,Met 联合 IB 治疗高血压合并 HF 患者有较好的临床疗效,可调节患者 BP 及心率,增强心功能,并能保持血管稳态,改善血管内皮功能,抑制炎症反应,控制病情发展,且安全性高。但是本研究缺乏深层机制研究,后续应扩大样本量,进一步探究其相关作用机制。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

李慧婷:研究构思,课题设计,论文撰写;屈丽娜:课题设计,统计分析,论文终审;张泽武:数据收集,分析整理,参与论文撰写;李浩:资料搜集,参与论文撰写

#### 参考文献

- [1] Leache L, Gutiérrez-Valencia M, Finizola RM, et al. Pharmacotherapy for hypertension-induced left ventricular hypertrophy [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021, 10(10):120-139. DOI:10.1002/14651858.CD012039.pub3.
- [2] Climie RE, Gallo A, Picone DS, et al. Measuring the interaction between the macro- and micro-vasculature [J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2019, 6(4):169-181. DOI:10.3389/fcvm.2019.00169.
- [3] Di Palo KE, Barone NJ. Hypertension and heart failure: Prevention, targets, and treatment [J]. *Cardiology Clinics*, 2022, 40(2):237-244. DOI:10.1016/j.ccl.2021.12.011.
- [4] Chen C, Zhang W, Jiao D, et al. Improvement in hemodynamics of amlodipine besylate combined with metoprolol in patients with hypertension complicated by heart failure [J]. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2023, 36(3):909-914.
- [5] Zhang J, Yang L, Ding Y. Effects of irbesartan on phenotypic alterations in monocytes and the inflammatory status of hypertensive patients with left ventricular hypertrophy [J]. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2021, 21(1):194-212. DOI:10.1186/s12872-021-02004-7.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版) [J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1):24-56. DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- [7] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10):760-789. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [8] 何红涛, 甄建雅, 段慧杰, 等. 中药治疗冠心病合并高血压临床观察 [J]. *中国中医急症*, 2008, 17(12):1661, 1687. DOI:10.3969/j.issn.1004-745X.2008.12.005.
- [9] Maleki B, Alani B, Tamehri Zadeh SS, et al. MicroRNAs and exosomes: Cardiac stem cells in heart diseases [J]. *Pathology Research*

And Practice, 2022, 229:153-170. DOI:10.1016/j.prp.2021.153701.

- [10] Olczak KJ, Taylor-Bateman V, Nicholls HL, et al. Hypertension genetics past, present and future applications [J]. *Journal of Internal Medicine*, 2021, 290(6):1130-1152. DOI:10.1111/joim.13352.
- [11] Franco C, Sciatti E, Favero G, et al. Essential hypertension and oxidative stress: Novel future perspectives [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(22):144-159. DOI:10.3390/ijms232214489.
- [12] Vasileiadis K, Antza C, Kotsis V. The depiction of hypertension in heart imaging examinations: An up-to-date review of the evidence [J]. *Vascular Health and Risk Management*, 2023, 19(5):789-796. DOI:10.2147/VHRM.S436133.
- [13] Díez J, Butler J. Growing heart failure burden of hypertensive heart disease: A call to action [J]. *Hypertension*, 2023, 80(1):13-21. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19373.
- [14] Tadic M, Cuspidi C, Plein S, et al. Comprehensive assessment of hypertensive heart disease: Cardiac magnetic resonance in focus [J]. *Heart Failure Reviews*, 2021, 26(6):1383-1390. DOI:10.1007/s10741-020-09943-x.
- [15] 庞明群, 方茹, 程永凤. 美托洛尔缓释片联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗高血压合并心衰患者临床疗效的观察 [J]. *河北医学*, 2023, 29(12):2092-2097. DOI:10.3969/j.issn.1006-6233.2023.12.030.
- [16] 侯绪英, 杨红, 房修燕, 等. 厄贝沙坦与硝普钠联合治疗高血压合并心衰对患者心率、血管内皮功能、TNF- $\alpha$  及 hs-CRP 水平的影响 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2023, 15(3):329-332. DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2023.03.18.
- [17] 周平, 周长文. 益气泄肺养血方联合厄贝沙坦对高血压伴心力衰竭患者心功能及血清指标的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(5):645-647. DOI:10.3969/j.issn.1006-3250.2020.05.029.
- [18] 邓红亮, 李琦. 美托洛尔和福辛普利联合治疗对冠心病伴心力衰竭患者临床疗效和心功能的影响 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(1):176-178.
- [19] 邱清艳, 戴闽, 牟英, 等. 美托洛尔联合曲美他嗪对慢性心力衰竭患者血清血管紧张素 II、血管内皮功能的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(3):99-102, 106. DOI:10.7619/jcmp.20200912.
- [20] 宋梦莹, 蒙健军. 厄贝沙坦对高血压合并冠心病患者的疗效及血管内皮功能的影响 [J]. *中国医刊*, 2019, 54(3):266-269. DOI:10.3969/j.issn.1008-1070.2019.03.010.
- [21] Chauin A. The main causes and mechanisms of increase in cardiac troponin concentrations other than acute myocardial infarction (part 1): Physical exertion, inflammatory heart disease, pulmonary embolism, renal failure, sepsis [J]. *Vascular Health and Risk Management*, 2021, 17(3):601-617. DOI:10.2147/VHRM.S327661.
- [22] Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC [J]. *European Journal of Heart Failure*, 2023, 25(11):1891-1898. DOI:10.1002/EJHF.3036.

(收稿日期:2024-12-31)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.003

心血管疾病专题

# 系统性免疫炎症性指数、动态动脉硬化指数与老年原发性高血压患者左心室肥大的关系

刘川, 马丽娜, 曹若瑾, 张仲迎, 宋雨, 李耘



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81600927)

作者单位: 100053 北京, 首都医科大学宣武医院老年医学科

通信作者: 李耘, E-mail: liy\_xw@sina.com

**【摘要】目的** 探讨系统性免疫炎症性指数(SII)、动态动脉硬化指数(AASI)与老年原发性高血压患者左心室肥大(LVH)的关系。**方法** 选取2022年1月—2023年12月首都医科大学宣武医院老年医学科收治的老年原发性高血压患者101例,根据是否出现LVH分为LVH组( $n=35$ )和非LVH组( $n=66$ )。采集患者入院时的基线资料、首次实验室检查指标及超声心动图特征;Pearson相关系数分析SII、AASI与LVH指标的相关性;多因素Logistic回归分析老年原发性高血压患者发生LVH影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析SII、AASI对老年原发性高血压患者发生LVH的预测价值。**结果** LVH组左心室舒张末期径(LVEDD)、左心室收缩末期径(LVESD)、左心室质量(LVM)、左心室质量指数(LVMI)均高于非LVH组( $t/P=5.633/<0.001$ 、 $2.249/0.027$ 、 $8.289/<0.001$ 、 $11.492/<0.001$ );LVH组SII、AASI高于非LVH组( $t/P=13.824/<0.001$ 、 $8.290/<0.001$ );SII、AASI分别与LVEDD、LVESD、LVM、LVMI呈正相关,AASI与LVEF呈负相关(SII: $r/P=0.456/<0.001$ 、 $0.287/0.019$ 、 $0.563/<0.001$ 、 $0.621/<0.001$ ;AASI: $r/P=0.523/<0.001$ 、 $0.345/0.003$ 、 $0.612/<0.001$ 、 $0.689/<0.001$ 、 $-0.211/0.047$ );多因素Logistic回归分析显示,LVEDD高、LVM高、SII高、AASI高为老年原发性高血压患者发生LVH的独立危险因素[ $OR(95\%CI)=1.425(1.215\sim1.670)$ 、 $1.039(1.024\sim1.055)$ 、 $1.136(1.068\sim1.208)$ 、 $1.174(1.025\sim4.697)$ ];SII、AASI及二者联合预测老年原发性高血压患者发生LVH的曲线下面积(AUC)分别为0.782、0.753、0.812,二者联合优于各自单独预测的价值( $Z/P=2.594/0.010$ 、 $2.109/0.034$ )。**结论** SII和AASI作为老年原发性高血压患者左心室肥大的独立预测因素,联合使用时具有较高的预测效能。

**【关键词】** 原发性高血压;左心室肥大;系统性免疫炎症性指数;动态动脉硬化指数;影响因素;老年人

**【中图分类号】** R541.3;R544.1

**【文献标识码】** A

**The relationship between systemic immune inflammation index, ambulatory arterial stiffness index and left ventricular hypertrophy in elderly patients with essential hypertension** Liu Chuan, Ma Lina, Cao Ruojin, Zhang Zhongying, Song Yu, Li Yun. Department of Geriatric Medicine, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

**Funding program:** Projects funded by the NSFC(81600927)

**Corresponding author:** Li Yun, E-mail: liy\_xw@sina.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between systemic immune-inflammation index (SII) and ambulatory arterial stiffness index (AASI) and left ventricular hypertrophy (LVH) in elderly patients with essential hypertension. **Methods** A total of 101 elderly patients with essential hypertension admitted to the Geriatric Medicine Department of Xuanwu Hospital, Capital Medical University from January 2022 to December 2023 were selected and divided into LVH group ( $n=35$ ) and non-LVH group ( $n=66$ ) according to whether LVH occurred. Baseline data, indicators of the first laboratory examination and echocardiographic characteristics of the patients at admission were collected. Multiple Logistic regression analysis was conducted to analyze the influencing factors of LVH in elderly patients with essential hypertension, and ROC curve was used to analyze the predictive value of SII and AASI in elderly patients with essential hypertension. **Results** Compared with LVH group, LVEDD, LVESD, LVM and LVMI in non-LVH group were decreased ( $t/P=5.633/<0.001$ ,  $2.249/0.027$ ,  $8.289/<0.001$ ,  $11.493/<0.001$ ), and there was no significant difference in LVEF between the two groups ( $P>0.05$ ). Compared with LVH group, the levels of SII and AASI in non-LVH group were decreased ( $t/P=13.824/<0.001$ ,  $8.290/<0.001$ ). The lev-

els of SII and AASI were higher than those of LVEDD ( $r/P=0.456/<0.001$ ,  $0.523/<0.001$ ), LVESD ( $r/P=0.287/0.019$ ,  $0.345/0.003$ ) and LVM ( $r/P=0.563/<0.001$ ,  $0.612/<0.001$ ), respectively. There was positive correlation between SII and LVEF ( $r/P=0.621/<0.001$ ,  $0.689/<0.001$ ), and negative correlation between SII and LVEF ( $r/P=-0.156/0.165$ ,  $-0.211/0.047$ ), but no significant correlation between SII and LVEF ( $P>0.05$ ). High SII, high AASI, high LVEDD and high LVM are all independent influencing factors for LVH in elderly patients with essential hypertension [ $OR(95\% CI)=1.136(1.068-1.208), 1.174(1.025-4.697), 1.425(1.215-1.670), 1.039(1.024-1.055)$ ]; The AUC of AASI, SII and their combination in predicting LVH in elderly patients with essential hypertension was 0.753, 0.782 and 0.812, respectively. The combined value of AASI, SII and their combination was superior to each other (the difference was compared by DeLong method) ( $Z=2.594, 2.109, P=0.010, 0.034$ ).

**Conclusion** SII and AASI are independent predictors of left ventricular hypertrophy in elderly patients with essential hypertension, and their combination has a high predictive efficacy.

**【Key words】** Essential hypertension; Left ventricular hypertrophy; Systemic immune inflammation index; Ambulatory arterial stiffness index; Influencing factor; Elderly

原发性高血压是心血管疾病常见的危险因素,可对机体重要脏器产生损伤,大大增加致残风险<sup>[1-2]</sup>。《中国心血管健康与疾病报告 2021》公布,我国原发性高血压患病率为 27.5%,随着人口老龄化趋势加剧,老年高血压患病率也不断增加<sup>[3]</sup>。左心室肥大(left ventricular hypertrophy, LVH)是高血压心脏病的一个典型表现,是常见的亚临床器官损害,发病率为 20%~40%<sup>[4]</sup>。LVH 为心血管疾病死亡危险因素,早期识别和干预 LVH 对预防心血管事件至关重要<sup>[5]</sup>。系统性免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SII)是通过白细胞、中性粒细胞和血小板计算得出的炎症反应指标,近年来被发现在多种疾病中具有一定的预测和评估价值<sup>[6]</sup>。动态动脉硬化指数(ambulatory arterial stiffness index, AASI)近年来作为反映动脉硬化状态的重要指标,逐渐引起临床关注, AASI 能够反映动脉压力的动态变化,为评估高血压患者的心血管风险提供新的视角<sup>[7]</sup>。基于此,现探讨 SII 和 AASI 与老年原发性高血压患者 LVH 之间的关系,以期为临床诊断和治疗提供新的参考依据,为预防心血管事件提供科学依据,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2022 年 1 月—2023 年 12 月首都医科大学宣武医院老年医学科收治的老年原发性高血压患者 101 例,按患者是否出现 LVH 分为 LVH 组( $n=35$ )和非 LVH 组( $n=66$ )。与非 LVH 组比较, LVH 组冠心病史比例升高、收缩压升高、TG 升高、NEUT 升高、LYM 降低( $P<0.05$ ); 2 组其他临床资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。本研究经医院医学伦理委员会审核通过(临研审[2021]060号),患者或家属知情同意并签署同意书。

**1.2 病例选择标准** (1)纳入标准:原发性高血压符合《中国高血压防治指南》诊断标准<sup>[8]</sup>;纽约心脏病协

表 1 非 LVH 组与 LVH 组老年原发性高血压患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between non LVH and LVH groups in elderly patients with primary hypertension

| 项 目                                      | 非 LVH 组<br>( $n=66$ ) | LVH 组<br>( $n=35$ ) | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值  |
|--|-----------------------|---------------------|--------------|--------|
| 性别[例(%)]                                 |                       |                     |              |        |
| 男  | 33(50.00)             | 20(57.14)           | 0.468        | 0.494  |
| 女  | 33(50.00)             | 15(42.86)           |              |        |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)                   | 73.41 $\pm$ 3.45      | 72.29 $\pm$ 3.51    | 1.543        | 0.126  |
| BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) | 24.31 $\pm$ 3.26      | 24.18 $\pm$ 2.77    | 0.201        | 0.842  |
| 吸烟史[例(%)]                                | 28(42.42)             | 21(60.00)           | 2.829        | 0.093  |
| 饮酒史[例(%)]                                | 24(36.36)             | 17(48.57)           | 1.413        | 0.234  |
| 冠心病史[例(%)]                               | 21(31.82)             | 23(65.71)           | 10.688       | 0.001  |
| 糖尿病史[例(%)]                               | 7(10.61)              | 5(14.29)            | 0.296        | 0.587  |
| SBP( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)               | 149.65 $\pm$ 17.16    | 156.88 $\pm$ 13.32  | 2.168        | 0.033  |
| DBP( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)               | 99.02 $\pm$ 10.02     | 102.15 $\pm$ 10.17  | 1.486        | 0.140  |
| TC( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)              | 5.13 $\pm$ 0.41       | 5.31 $\pm$ 0.55     | 1.860        | 0.066  |
| TG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)              | 1.55 $\pm$ 0.38       | 1.82 $\pm$ 0.42     | 3.276        | 0.002  |
| LDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)           | 3.15 $\pm$ 0.25       | 3.23 $\pm$ 0.41     | 1.217        | 0.226  |
| HDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)           | 1.14 $\pm$ 0.31       | 1.12 $\pm$ 0.25     | 0.329        | 0.743  |
| SCr( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ mol/L)       | 69.63 $\pm$ 14.35     | 70.52 $\pm$ 15.16   | 0.291        | 0.772  |
| UA( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ mol/L)        | 297.21 $\pm$ 98.22    | 305.27 $\pm$ 115.11 | 0.369        | 0.713  |
| CK( $\bar{x}\pm s$ ,U/L)                 | 70.15 $\pm$ 22.17     | 76.12 $\pm$ 25.51   | 1.222        | 0.225  |
| CK-MB( $\bar{x}\pm s$ ,U/L)              | 14.34 $\pm$ 3.25      | 15.01 $\pm$ 3.12    | 0.999        | 0.320  |
| PLT( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/L$ )  | 169.15 $\pm$ 25.31    | 168.14 $\pm$ 22.15  | 0.199        | 0.843  |
| NEUT( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/L$ ) | 4.62 $\pm$ 0.18       | 4.91 $\pm$ 0.26     | 6.575        | <0.001 |
| LYM( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/L$ )  | 1.32 $\pm$ 0.07       | 1.21 $\pm$ 0.08     | 7.149        | <0.001 |

注: BMI. 体质量指数; SBP. 收缩压; DBP. 舒张压; TC. 总胆固醇; TG. 三酰甘油; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; SCr. 肌酐; UA. 尿酸; CK. 肌酸激酶; CK-MB. 肌酸激酶同工酶; PLT. 血小板计数; NEUT. 中性粒细胞计数; LYM. 淋巴细胞计数。

会(NYHA)心功能分级为 I 级; LVH 符合 2007 年欧洲高血压指南中 LVH 的诊断标准<sup>[9]</sup>; 临床资料完整。(2)排除标准:继发性高血压;伴有其他严重心血管疾病,如严重冠心病、心肌梗死、心力衰竭等;伴有其他系统性疾病,如肾脏疾病、肝脏疾病等;曾接受过心脏手

术或介入治疗;曾接受过放射治疗或化疗;存在严重的感染或炎症反应状态;患有严重的认知障碍或精神障碍,无法配合研究要求;未能提供完整临床资料或不愿意参与研究。

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 资料收集:(1)基本信息与病史采集:患者入院后 24 h 内,由经过统一培训的医护人员通过面对面询问及查阅电子病历系统,详细记录患者的性别、年龄、BMI、吸烟史(每日吸烟 $\geq 1$ 支,持续 $\geq 1$ 年定义为有吸烟史)、饮酒史(每周饮酒 $\geq 1$ 次,且平均每次酒精摄入量 $\geq 40$ g,持续 $\geq 1$ 年定义为有饮酒史)、冠心病史、糖尿病史。(2)血压测量采用经校准的欧姆龙 HEM-7200 电子血压计(欧姆龙健康医疗有限公司)。(3)实验室指标检测:患者入院次日清晨空腹抽取静脉血 5 ml,离心留取血清用于以下指标检测。TC、TG、LDL-C、HDL-C 采用酶法测定,使用日立 7600 全自动生化分析仪(日立高新技术公司)及配套试剂盒(罗氏诊断产品有限公司)检测;SCr 采用苦味酸法测定;UA 采用尿酸酶—过氧化物酶偶联法测定,使用贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪(贝克曼库尔特商贸有限公司)及配套试剂盒(中生北控生物科技股份有限公司)检测;CK、CK-MB 采用免疫比浊法测定,使用雅培 C16000 全自动生化分析仪(雅培贸易有限公司)及配套试剂盒(上海科华生物工程股份有限公司)检测;PLT、NEUT、LYM 采用 Sysmex XN-9000 全自动血液分析仪(希森美康医用电子有限公司)及配套试剂(希森美康株式会社)检测。

1.3.2 超声心动图检查 LVH 指标:采用荷兰飞利浦公司生产的 EPIQ 7C 超声诊断仪,仪器配备 S5-1 相控阵探头,频率设置为 3.0 MHz,该参数设置可清晰显示心脏结构。患者取左侧卧位,充分暴露胸部检查部位,检查范围涵盖整个心脏。测量指标包括左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室射血分数(LVEF)、左心室质量(LVM)、左心室质量指数(LVMI)。测量时严格遵循美国超声心动图学会(ASE)推荐的标准方法,确保测量数据的准确性和一致性。

1.3.3 SII 计算: $SII = PLT(\times 10^9/L) \times NEUT(\times 10^9/L) / LYM(\times 10^9/L)^{[10]}$ 。

1.3.4 AASI 计算:收集动态血压数据,将 DBP 作为纵坐标,SBP 作为横坐标,进行回归分析以计算出 DBP 对 SBP 的回归直线斜率( $\beta$ )。根据 AASI 的定义, $AASI = 1 - \beta$ 。AASI 无单位,其值为 0~1。AASI 值越接近 1,表示动脉的顺应性越差<sup>[11]</sup>。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 27.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验;Pearson 相关系数分析 SII、AASI 与 LVH 指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析老年原发性高血压患者发生 LVH 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 SII、AASI 对老年原发性高血压患者发生 LVH 的预测价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组 LVH 指标比较 LVH 组 LVEDD、LVESD、LVM、LVMI 均高于非 LVH 组( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ),2 组 LVEF 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 非 LVH 组与 LVH 组老年原发性高血压患者 LVH 指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of LVH indicators between non LVH group and LVH group in elderly patients with primary hypertension

| 项 目                     | 非 LVH 组<br>( <i>n</i> = 66) | LVH 组<br>( <i>n</i> = 35) | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------|------------|
| LVEDD(mm)               | 45.17 $\pm$ 3.25            | 49.21 $\pm$ 3.75          | 5.633      | <0.001     |
| LVESD(mm)               | 30.79 $\pm$ 3.51            | 32.42 $\pm$ 3.38          | 2.249      | 0.027      |
| LVEF(%)                 | 64.29 $\pm$ 7.31            | 63.33 $\pm$ 6.95          | 0.639      | 0.525      |
| LVM(g)                  | 179.58 $\pm$ 34.69          | 246.98 $\pm$ 45.85        | 8.289      | <0.001     |
| LVMI(g/m <sup>2</sup> ) | 91.41 $\pm$ 12.52           | 124.76 $\pm$ 16.16        | 11.492     | <0.001     |

2.2 2 组 SII、AASI 比较 LVH 组 SII、AASI 高于非 LVH 组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 3 非 LVH 组与 LVH 组老年原发性高血压患者 SII、AASI 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.3 Comparison of SII and AASI between non LVH and LVH groups in elderly patients with primary hypertension

| 组 别        | 例数 | SII                | AASI            |
|------------|----|--------------------|-----------------|
| 非 LVH 组    | 66 | 551.24 $\pm$ 23.38 | 0.37 $\pm$ 0.11 |
| LVH 组      | 35 | 620.81 $\pm$ 25.33 | 0.58 $\pm$ 0.14 |
| <i>t</i> 值 |    | 13.824             | 8.290           |
| <i>P</i> 值 |    | <0.001             | <0.001          |

2.3 SII、AASI 与 LVH 指标的相关性 SII、AASI 分别与 LVEDD、LVESD、LVM、LVMI 呈正相关,AASI 与 LVEF 呈负相关( $P < 0.05$ ),SII 与 LVEF 无相关性( $P > 0.05$ ),见表 4。

2.4 多因素 Logistic 回归分析老年原发性高血压患者发生 LVH 的影响因素 以老年原发性高血压患者是否发生 LVH 为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Logistic

回归分析,结果显示:LVEDD 高、LVM 高、SII 高、AASI 高为老年原发性高血压患者发生 LVH 的独立危险因素 ( $P < 0.01$ ),见表 5。

表 4 SII、AASI 与 LVH 指标的相关性分析

Tab.4 Correlation analysis of SII, AASI, and LVH indicators

| 指 标   | SII    |        | AASI   |        |
|-------|--------|--------|--------|--------|
|       | r 值    | P 值    | r 值    | P 值    |
| LVEDD | 0.456  | <0.001 | 0.523  | <0.001 |
| LVESD | 0.287  | 0.019  | 0.345  | 0.003  |
| LVEF  | -0.156 | 0.156  | -0.211 | 0.047  |
| LVM   | 0.563  | <0.001 | 0.612  | <0.001 |
| LVMI  | 0.621  | <0.001 | 0.689  | <0.001 |

表 5 多因素 Logistic 回归分析老年原发性高血压患者发生 LVH 的影响因素

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing LVH in elderly patients with primary hypertension

| 自变量     | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值    | OR 值  | 95%CI       |
|---------|-----------|-------|--------|--------|-------|-------------|
| 冠心病史    | 0.235     | 0.127 | 3.364  | 0.067  | 1.265 | 0.986~1.613 |
| 收缩压高    | 0.087     | 0.052 | 2.784  | 0.095  | 1.091 | 0.972~1.207 |
| TG 高    | 0.150     | 0.075 | 4.000  | 0.042  | 1.161 | 1.032~1.305 |
| NEUT 高  | 0.056     | 0.041 | 1.876  | 0.170  | 1.058 | 0.976~1.145 |
| LYM 低   | -0.098    | 0.068 | 2.054  | 0.152  | 0.907 | 0.789~1.043 |
| LVESD 高 | 0.043     | 0.032 | 1.845  | 0.174  | 1.044 | 0.981~1.110 |
| LVMI 高  | 0.062     | 0.048 | 1.763  | 0.184  | 1.064 | 0.969~1.168 |
| LVEDD 高 | 0.354     | 0.081 | 19.038 | <0.001 | 1.425 | 1.215~1.670 |
| LVM 高   | 0.039     | 0.008 | 25.958 | <0.001 | 1.039 | 1.024~1.055 |
| SII 高   | 0.127     | 0.031 | 16.657 | <0.001 | 1.136 | 1.068~1.208 |
| AASI 高  | 1.633     | 2.511 | 15.306 | <0.001 | 1.174 | 1.025~4.697 |

2.5 SII、AASI 对老年原发性高血压患者发生 LVH 的预测价值 绘制 AASI、SII 预测老年原发性高血压患者发生 LVH 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:SII、AASI 及二者联合预测老年原发性高血压患者发生 LVH 的 AUC 分别为 0.782、0.753、0.812,二者联合优于各自单独预测的价值 ( $Z/P = 2.594/0.010, 2.109/0.034$ ),见表 6、图 1。

表 6 SII、AASI 对老年原发性高血压患者发生 LVH 的预测价值

Tab.6 The predictive value of SII and AASI for LVH in elderly patients with primary hypertension

| 变 量  | cut-off 值 | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|------|-----------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| SII  | 600.35    | 0.782 | 0.695~0.869 | 0.743 | 0.712 | 0.455 |
| AASI | 0.55      | 0.753 | 0.653~0.853 | 0.657 | 0.773 | 0.430 |
| 二者联合 |           | 0.812 | 0.729~0.894 | 0.886 | 0.636 | 0.522 |

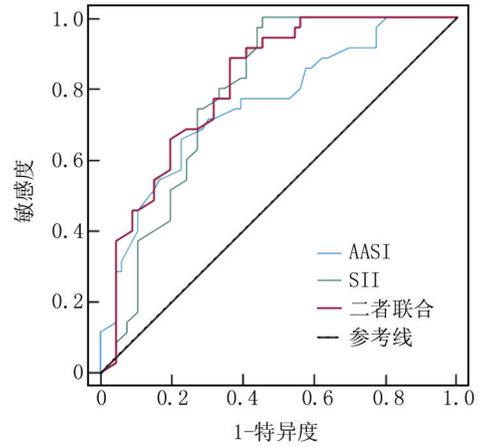


图 1 SII、AASI 预测老年原发性高血压患者发生 LVH 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of SII and AASI for predicting LVH in elderly patients with primary hypertension

### 3 讨论

LVH 被认为既是高血压引起的机体应激反应的结果,也是神经激素、生长因子和细胞因子影响的反应。在高血压的情况下,心脏需要承受更大的负荷,为了适应这种负荷,心肌细胞会发生肥大,形成 LVH,这是一种代偿性的机体反应,旨在增加心肌纤维数量和增加心脏收缩力,以弥补高血压带来的心脏负荷增加。此外,神经激素如肾上腺素、去甲肾上腺素、生长因子如胰岛素样生长因子-1 和细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  等分子在 LVH 的发展中也发挥着重要的作用,这些分子可以直接影响心肌细胞的生长和代谢过程,促进心肌细胞的肥大和增生,从而导致 LVH 的进展<sup>[12]</sup>。多项研究表明,高血压患者的 LVH 发展更快<sup>[13-14]</sup>。既往研究发现,对门诊高血压患者进行随访,1 年后发现 LVH 患病率依旧超过 20%<sup>[15]</sup>。LVH 导致左心室壁变厚,心脏肌肉质量增加,但心室内腔容积减小,使心脏舒张受阻,影响心室的舒张功能,导致心脏舒张功能减弱,心脏填充受限,影响心脏的舒张期功能,进而影响心脏的整体泵血功能<sup>[16]</sup>。LVH 患者心脏的结构和功能发生改变,使其更容易发生心律失常、心力衰竭、心肌梗死等心血管事件,增加了心血管疾病的风险<sup>[17]</sup>。

SII 指数整合了外周血 NEUT、PLT 与 LYM,能精准反映机体炎症反应与免疫平衡。本研究显示, LVH 组 SII 显著高于非 LVH 组,且是老年原发性高血压患者 LVH 的独立影响因素。高血压长期作用下,心肌细胞肥大增生,引发局部炎症反应。此过程中,肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6 等炎症因子大量释放,炎症介质增

多, 损害心脏结构与功能。炎症反应通过丝裂原活化蛋白激酶等信号通路, 激活关键蛋白, 上调基因表达, 使心肌细胞肥大, 同时刺激成纤维细胞, 加重心肌间质纤维化, 是 LVH 形成的关键路径<sup>[18]</sup>。炎症介质还干扰血管内皮细胞功能, 打破血管活性物质平衡, 影响心肌血供与营养交换, 并调节心肌细胞增殖和凋亡信号通路, 间接推动 LVH 发展<sup>[19]</sup>。本研究还发现, AASI 也是老年原发性高血压患者 LVH 的独立影响因素。AASI 升高表明动脉顺应性减弱、动脉硬化加重。老年高血压患者的动脉壁在长期高压下, 内膜增厚、平滑肌细胞增殖、胶原沉积, 导致大动脉弹性降低, 脉压差增大、脉动传导加快, 心脏负荷剧增<sup>[20]</sup>。同时, 升高的 AASI 使心室收缩舒张时压力变化更显著, 心脏后负荷升高, 心肌细胞为代偿而肥大、重构, 引发左心室肥厚<sup>[21]</sup>。因此, SII 与 AASI 升高与心血管风险密切相关, 对临床评估老年原发性高血压患者 LVH 风险意义重大。

本研究还发现, LVEDD、LVESD、LVM 均为老年原发性高血压患者 LVH 的独立影响因素。在老年原发性高血压状态下, 外周血管阻力持续升高, 心脏需要克服更大压力将血液泵出, 这使得左心室在舒张期时, 面临的回心血量增加且压力升高, 导致 LVEDD 增大, 意味着左心室舒张功能受损且负荷过重, 长期处于这种状态, 心脏为维持泵血功能, 逐渐发生扩张性改变, 扩张性负荷不断增加, 心肌细胞受到牵拉刺激, 为适应这种变化, 心肌细胞通过一系列信号通路, 如丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路被激活, 促进蛋白质合成增加, 细胞体积增大, 从而推动 LVH 的发展, 而 LVM 和 LVMI 的增加, 本质上是心肌细胞在长期压力负荷刺激下, 不仅细胞体积增大, 数量也有所增多, 这是心肌细胞肥大与增生的直接体现, 直接促成了 LVH 的形成, 进一步揭示了高血压引发心脏结构重塑的内在机制<sup>[22]</sup>。

本研究中 ROC 曲线显示 SII、AASI 联合预测 LVH 的效能高于单一指标, 其敏感度为 0.886, 能准确识别多数 LVH 患者, 特异度为 0.636, 也有一定诊断价值。二者联合可提升预测准确性, 助力医生精准评估、干预, 建议用于临床, 以便早期识别 LVH, 改善患者预后。

#### 4 结 论

综上所述, SII 和 AASI 作为老年原发性高血压患者 LVH 的独立预测因素, 联合使用时具有较高的预测效能。但是本研究也存在不足, 如本研究是一项单中心的横断面研究, 缺乏多中心、大样本进行验证和外部

验证, 可能存在选择偏倚和一般性的限制; 其次本研究中采用的是回顾性设计, 无法确定因果关系, 仅能观察相关性, 未来需要进行更多的前瞻性研究来验证 SII 与 LVH 之间的因果关系; 另外对于 SII 的确切生物学机制尚不清楚, 目前的研究主要关注其作为炎症反应状态的反映指标, 但其在 LVH 发生中的具体作用机制尚待深入探究。此外, 本研究中并未考虑不同年龄段和不同性别的患者之间可能存在的差异, 因此在未来的研究中可以进一步探讨这些因素对 SII 与 LVH 之间关系的影响。

**利益冲突:** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

刘川: 设计研究方案, 论文撰写; 马丽娜: 实施研究过程, 论文修改; 曹若瑾: 资料搜集整理; 张仲迎: 进行统计学分析; 宋雨: 实施研究过程; 李耘: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核

**参考文献**

- [1] 吕燕, 庞芳芳, 宋珍玉, 等. 积极应对方式与原发性高血压关系的病例对照研究[J]. 北京大学学报: 自然科学版, 2023, 59(5): 729-734. DOI: 10.13209/j.0479-8023.2023.059.
- [2] 隋小芳, 王浩, 王凤玲, 等. 原发性高血压合并高尿酸血症患者生活方式中存在的危险因素分析[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(4): 555-557. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2022.04.024.
- [3] 马丽媛, 王增武, 樊静, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2021》关于中国高血压流行和防治现状[J]. 中国全科医学, 2022, 25(30): 3715-3720. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0502.
- [4] Da Silva-deAbreu A, Alhafez BA, Lavie CJ, et al. Interactions of hypertension, obesity, left ventricular hypertrophy, and heart failure[J]. Curr Opin Cardiol, 2021, 36(4): 453-460. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000868.
- [5] 陶涛, 祁俊峰. 心电图左室肥厚与脑卒中发病风险及预后的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(17): 26-28. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2016.17.015.
- [6] Teke K, Avci IE, Cinar NB, et al. Immune-inflammatory-nutritional status predicts oncologic outcomes after radical cystectomy for urothelial carcinoma of bladder[J]. Actas Urol Esp (Engl Ed), 2023, 47(7): 430-440. DOI: 10.1016/j.acuroe.2023.01.001.
- [7] 高媛媛, 李硕, 朱仕芳, 等. 中老年高血压患者肾内动脉血流动力学变化与动态动脉硬化指数和脉压的相关性分析[J]. 中华老年医学杂志, 2023, 42(12): 1464-1467. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2023.12.013.
- [8] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- [9] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2013, 34(28): 2159-2219. DOI: 10.1093/eurheartj/eh151.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.004

心血管疾病专题

# 冠心病患者血清 cathepsin B、CBLL1 水平变化及其对主要不良心血管事件的预测价值

杨铠榕, 安荣, 李智, 郭娅娅, 茂建梅



基金项目: 陕西省科技计划项目(2021JQ-726)

作者单位: 716000 陕西延安, 延安大学附属医院心血管内科

通信作者: 茂建梅, E-mail: 1401136660@qq.com

**【摘要】目的** 探讨冠心病患者血清组织蛋白酶 B (cathepsin B)、CBL 原癌基因样 1 (CBLL1) 水平变化及其对主要不良心血管事件 (MACE) 的预测价值。**方法** 选取 2019 年 1 月—2023 年 7 月延安大学附属医院心血管内科收治的冠心病患者 196 例为研究对象, 随访 12 个月, 失访 3 例, 根据是否发生 MACE 将冠心病患者分为 MACE 组 46 例和非 MACE 组 147 例。采用酶联免疫吸附试验检测血清 cathepsin B 水平, 实时荧光聚合酶链反应检测血清 CBLL1 相对表达量; Pearson 分析血清 cathepsin B、CBLL1 水平与冠状动脉病变、心肌损伤程度的相关性; 多因素 Logistic 回归分析冠心病患者发生 MACE 的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 cathepsin B、CBLL1 水平对冠心病患者发生 MACE 的预测价值。**结果** MACE 组血清 cathepsin B、CBLL1 水平高于非 MACE 组 ( $t/P=19.522/<0.001, 22.809/<0.001$ ); 冠心病患者血清 cathepsin B、CBLL1 水平与冠状动脉病变支数、冠状动脉狭窄率、Gensini 评分、肌钙蛋白 I (cTnI)、B 型脑钠肽 (BNP) 均呈正相关 (cathepsin B:  $r/P=0.462/<0.001, 0.391/<0.001, 0.501/<0.001, 0.341/0.001, 0.329/0.003$ ; CBLL1:  $r/P=0.377/<0.001, 0.320/0.008, 0.419/<0.001, 0.322/0.006, 0.306/0.013$ ); 多因素 Logistic 回归分析显示, 冠状动脉多支病变、cathepsin B 高、CBLL1 高是冠心病患者随访期间发生 MACE 的独立危险因素 [OR (95%CI) = 2.125 (1.133~3.987)、1.997 (1.121~3.562)、1.685 (1.126~2.524)]; 血清 cathepsin B、CBLL1 水平及二者联合预测冠心病患者随访期间发生 MACE 的 AUC 分别为 0.764、0.790、0.887, 二者联合预测的 AUC 大于单独预测 ( $Z/P=2.591/<0.001, 2.170/0.005$ )。**结论** 冠心病患者血清 cathepsin B、CBLL1 水平增高与随访期间发生 MACE 有关, 二者联合可有效预测 MACE 风险。

**【关键词】** 冠心病; 主要不良心血管事件; 组织蛋白酶 B; CBL 原癌基因样 1; 预测价值**【中图分类号】** R541.4 **【文献标识码】** A

**The changes of serum cathepsin B and CBLL1 levels in patients with coronary heart disease and their predictive value for major cardiovascular adverse events** Yang Kairong, An Rong, Li Zhi, Guo Yaya, Mao Jianmei. Department of Cardiovascular Medicine, Yan'an University Affiliated Hospital, Shaanxi, Yan'an 716000, China

*Funding program: Shaanxi Provincial Science and Technology Plan Project (2021JQ-726)*

*Corresponding author: Mao Jianmei, E-mail: 1401136660@qq.com*

**【Abstract】 Objective** To investigate the changes of serum cathepsin B (cathepsin B) and CBL proto-oncogene-like 1 (CBLL1) levels in patients with coronary heart disease and their predictive value for major adverse cardiovascular events (MACE). **Methods** A total of 196 patients with coronary heart disease admitted to the Department of Cardiovascular Medicine, Yan'an University Affiliated Hospital from January 2019 to July 2023 were selected as the research objects. After 12 months of follow-up, 3 cases were lost to follow-up. According to the occurrence of MACE, the patients with coronary heart disease were divided into MACE group (46 cases) and non-MACE group (147 cases). The level of serum cathepsin B was detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the relative expression of serum CBLL1 was detected by real-time fluorescent polymerase chain reaction; Pearson was used to analyze the correlation between serum cathepsin B and CBLL1 levels and the degree of coronary artery disease and myocardial injury; Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of MACE in patients with coronary heart disease; the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum cathepsin B and CBLL1 levels for MACE in patients with coronary heart disease. **Results** The levels of serum cathepsin B and CBLL1 in the MACE group were higher than those in the non-MACE group ( $t/P=19.522/<0.001, 22.809/<0.001$ ); the levels of serum cathepsin B and CBLL1 in patients with coronary heart disease

were positively correlated with the number of coronary artery lesions, coronary stenosis rate, Gensini score, troponin I (cTnI) and B-type brain natriuretic peptide (BNP) (cathepsin B:  $r/P=0.462/<0.001,0.391/<0.001,0.501/<0.001,0.341/0.001,0.329/0.003$ ; cBLL1:  $r/P=0.377/<0.001,0.320/0.008,0.419/<0.001,0.322/0.006,0.306/0.013$ ); Multivariate Logistic regression analysis showed that coronary multivessel disease, high cathepsin B, and high CBLL1 were independent risk factors for MACE in patients with coronary heart disease during follow-up [  $OR(95\% CI)=2.125(1.133-3.987),1.997(1.121-3.562),1.685(1.126-2.524)$  ]; the AUC of serum cathepsin B, CBLL1 levels and their combined prediction of MACE during follow-up in patients with coronary heart disease were 0.764, 0.790 and 0.887, respectively. The AUC of the combined prediction was greater than that of the single prediction (  $Z/P=2.591/<0.001,2.170/0.005$  ). **Conclusion** The increase of serum cathepsin B and CBLL1 levels in patients with coronary heart disease is related to the occurrence of MACE during follow-up, and the combination of the two can effectively predict the risk of MACE.

**【Key words】** Coronary heart disease ; Major cardiovascular adverse events; Cathepsin B; CBL proto-oncogene-like 1; Predictive value

随着冠状动脉旁路移植术和经皮冠状动脉介入治疗技术的进步,冠心病患者病死率已显著降低,但部分患者治疗后仍存在主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 风险<sup>[1-2]</sup>。组织蛋白酶 B (cathepsin B) 是溶酶体组织蛋白酶的成员,在压力超负荷期间 cathepsin B 可通过促进 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体激活介导心肌细胞焦亡<sup>[3]</sup>。抑制 cathepsin B 可减少炎症浸润,保护心肌缺血/再灌注损伤<sup>[4]</sup>。CBL 原癌基因样 1 (CBLL1) 是 N6-甲基腺苷 (m6A) 调节因子,参与 m6A 修饰,调节 RNA 的稳定性、剪接、翻译、核输出等,与生长发育以及疾病的发生密切相关<sup>[5]</sup>。有研究认为, m6A 异常甲基化与心脏肥大、心力衰竭、血管钙化等心血管疾病有关<sup>[6]</sup>。然而 cathepsin B、CBLL1 与冠心病的关系尚不清楚,基于此,本研究拟探讨两者在冠心病患者 MACE 中的应用价值,旨在为临床防范和治疗指导提供参考,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2023 年 7 月延安大学附属医院心血管内科收治的冠心病患者 196 例为研究对象,随访期间失访 3 例,根据是否发生 MACE 将冠心病患者分为 MACE 组 46 例和非 MACE 组 147 例。2 组性别、年龄、体质指数 (BMI)、吸烟史、饮酒史、基础疾病史、临床治疗、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、空腹血糖 (FPG) 比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); MACE 组冠状动脉多支病变比例、冠状动脉狭窄率、Gensini 评分、肌钙蛋白 I (cTnI)、B 型脑钠肽 (BNP) 高于非 MACE 组,左心室射血分数 (LVEF) 低于非 MACE 组 ( $P<0.01$ ),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (2019-0034),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 非 MACE 组与 MACE 组冠心病患者临床资料比较  
**Tab.1** Comparison of clinical data between non-MACE group and MACE group of coronary heart disease patients

| 项 目                                      | 非 MACE 组<br>(n=147) | MACE 组<br>(n=46) | $t/\chi^2$ 值 | P 值    |       |
|--|---------------------|------------------|--------------|--------|-------|
| 性别[例(%)]                                 | 男                   | 93(63.27)        | 28(60.87)    | 0.086  | 0.769 |
|  | 女                   | 54(36.73)        | 18(39.13)    |        |       |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)                   | 64.03±8.47          | 65.46±9.09       | 0.982        | 0.327  |       |
| BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) | 23.54±1.19          | 23.72±1.26       | 0.883        | 0.378  |       |
| 吸烟史[例(%)]                                | 62(42.18)           | 21(45.65)        | 0.173        | 0.678  |       |
| 饮酒史[例(%)]                                | 67(45.58)           | 23(50.00)        | 0.275        | 0.600  |       |
| 基础疾病史[例(%)]                              |                     |                  |              |        |       |
| 高血压                                      | 61(41.50)           | 25(54.35)        | 2.342        | 0.126  |       |
| 糖尿病                                      | 56(38.10)           | 23(50.00)        | 2.054        | 0.152  |       |
| 高脂血症                                     | 53(36.05)           | 20(43.48)        | 0.821        | 0.365  |       |
| 冠状动脉病变                                   |                     |                  |              |        |       |
| 单支                                       | 51(34.69)           | 9(19.57)         | 11.873       | 0.003  |       |
| 双支                                       | 66(44.90)           | 16(34.78)        |              |        |       |
| 多支                                       | 30(20.41)           | 21(45.65)        |              |        |       |
| 冠状动脉狭窄率(%)                               | 68.42±4.35          | 75.71±6.29       | 8.848        | <0.001 |       |
| Gensini 评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)           | 55.16±7.03          | 63.06±9.08       | 6.183        | <0.001 |       |
| 临床治疗[例(%)]                               |                     |                  | 0.406        | 0.816  |       |
| 抗血小板                                     | 35(23.81)           | 13(28.26)        |              |        |       |
| 抗心肌缺血药物                                  | 53(36.05)           | 15(32.61)        |              |        |       |
| 冠状动脉血运重建                                 | 59(40.14)           | 18(39.13)        |              |        |       |
| LVEF( $\bar{x}\pm s$ ,%)                 | 53.29±8.02          | 43.48±7.10       | 7.432        | <0.001 |       |
| TC( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)              | 5.16±0.64           | 5.21±0.71        | 0.450        | 0.653  |       |
| TG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)              | 1.68±0.31           | 1.71±0.33        | 0.564        | 0.573  |       |
| FPG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)             | 7.50±2.01           | 7.69±2.04        | 0.558        | 0.578  |       |
| cTnI( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)              | 0.25±0.05           | 0.39±0.11        | 12.009       | <0.001 |       |
| BNP( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)               | 411.05±76.43        | 623.05±139.65    | 13.183       | <0.001 |       |

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①冠状动脉造影证实任何一支冠状动脉狭窄程度  $\geq 50\%$ <sup>[7]</sup>; ②入院 > 24 h, 临床资料完整; ③年龄 18 岁以上。(2) 排除标准: ①早期接受过冠状动脉造影和冠状动脉旁路移植术; ②血液系统疾病、恶性肿瘤、严重肝肾功能不全、急性或慢性感染性疾病; ③各种原因引起的活动性出血; ④外周血管疾病。

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 实验室指标检测:于冠心病患者入院 24 h 内采集外周静脉血 3 ml,离心留取血清后-80℃保存备检。使用 AU680 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测血清 TC、TG、FPG 水平;Chemclin 600 全自动化学发光仪(北京科美生物技术有限公司)应用化学发光法检测血清 cTnI、BNP 水平。

1.3.2 血清 cathepsin B 水平检测:取上述血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清 cathepsin B 水平,试剂盒购自加拿大 Biomatik 公司(货号 EKC41008),具体操作步骤严格按照说明书进行。

1.3.3 血清 CBLL1 相对表达量检测:采用实时荧光聚合酶链反应检测血清 CBLL1 表达。使用 TRIzol LS RNA 提取试剂盒(美国赛默飞世尔科技公司)从上述血清中提取总 RNA, TaqMan<sup>®</sup> MicroRNA 逆转录试剂盒(美国赛默飞世尔科技公司)合成 cDNA。LightCycler480 II 实时荧光定量 PCR(瑞士罗氏公司)进行 RT-PCR。引物序列:CBLL1 上游引物 5'-GGAGTTGGATAGTAGAGGCGAGAG-3', 下游引物 5'-AACATCAAGACCACCAAGGA-3'; GAPDH 上游引物, 5'-CAGGAGGCATTGCTGATGAT-3', 下游引物 5'-GAAGGCTGGGGCTCATT-3'。反应条件:95℃下预变性 3 min, 然后 95℃变性 10 s, 60℃退火以及延伸 30 s, 循环 40 次。反应体系:1.0 μl 上游和下游引物(浓度为 10 μmol/L), 0.8 μl cDNA, 12.2 μl 无 RNase H<sub>2</sub>O 和 10 μl SYBRP Primmix Ex TaqTM, 共 25 μl。以 GAPDH 为内参, 2<sup>-ΔΔCt</sup>法计算 CBLL1 相对表达量。

1.3.4 随访及 MACE 评估:所有冠心病患者出院后随访 12 个月, 1、3、6、12 个月各随访 1 次, 采用门诊复查和电话随访。记录随访期间 MACE 发生情况:心源性死亡、非致死性心肌梗死、心力衰竭、严重心律失常等<sup>[8]</sup>。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 29.0 统计学软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验; Pearson 分析血清 cathepsin B、CBLL1 水平与冠状动脉病变、心肌损伤程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析冠心病患者发生 MACE 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 cathepsin B、CBLL1 水平对冠心病患者发生 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 cathepsin B、CBLL1 水平比较 MACE 组血清 cathepsin B、CBLL1 水平高于非 MACE 组( $P < 0.01$ ), 见表 2。

表 2 非 MACE 组与 MACE 组冠心病患者血清 cathepsin B、CBLL1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of serum cathepsin B and CBLL1 levels in coronary heart disease patients between non-MACE group and MACE group

| 组别         | 例数  | cathepsin B(μg/L) | CBLL1     |
|------------|-----|-------------------|-----------|
| 非 MACE 组   | 147 | 2.11±0.61         | 1.21±0.26 |
| MACE 组     | 46  | 4.51±1.02         | 2.96±0.81 |
| <i>t</i> 值 |     | 19.522            | 22.809    |
| <i>P</i> 值 |     | <0.001            | <0.001    |

2.2 冠心病患者血清 cathepsin B、CBLL1 水平与冠状动脉病变、心肌损伤程度的相关性分析 Pearson 分析显示,冠心病患者血清 cathepsin B、CBLL1 水平与冠状动脉病变支数、冠状动脉狭窄率、Gensini 评分、cTnI、BNP 均呈正相关( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 冠心病患者血清 cathepsin B、CBLL1 水平与冠状动脉病变、心肌损伤程度的相关性分析

Tab.3 Correlation analysis of serum cathepsin B and CBLL1 levels with coronary artery disease and myocardial injury severity in patients with coronary heart disease

| 指标         | cathepsin B |            | CBLL1      |            |
|------------|-------------|------------|------------|------------|
|            | <i>r</i> 值  | <i>P</i> 值 | <i>r</i> 值 | <i>P</i> 值 |
| 冠状动脉病变支数   | 0.462       | <0.001     | 0.377      | <0.001     |
| 冠状动脉狭窄率    | 0.391       | <0.001     | 0.320      | 0.008      |
| Gensini 评分 | 0.501       | <0.001     | 0.419      | <0.001     |
| cTnI       | 0.341       | 0.001      | 0.322      | 0.006      |
| BNP        | 0.329       | 0.003      | 0.306      | 0.013      |

2.3 多因素 Logistic 回归分析冠心病患者发生 MACE 的影响因素 以冠心病患者随访期间是否发生 MACE 为因变量(0=否, 1=是), 以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示:冠状动脉多支病变、cathepsin B 高、CBLL1 高是冠心病患者随访期间发生 MACE 的独立危险因素( $P < 0.01$ ), 见表 4。

2.4 血清 cathepsin B、CBLL1 水平对冠心病患者发生 MACE 的预测价值 绘制血清 cathepsin B、CBLL1 水平单独与联合预测冠心病患者发生 MACE 的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示:血清 cathepsin B、CBLL1 水平及二者联合预测冠心病患者随访期间发生 MACE 的 AUC 分别为 0.764、0.790、0.887, 二者联合预测的 AUC 大于单独预测( $Z/P = 2.591 / < 0.001, 2.170 / 0.005$ ), 见表 5、图 1。

## 3 讨论

冠心病致残率和病死率高, 同时发病率也在上升, 严重影响人类健康, 是导致全球死亡主要原因之一, 其特征是动脉粥样硬化斑块介导的冠状动脉管腔狭窄甚

表 4 冠心病患者发生 MACE 的多因素 Logistic 回归模型

Tab.4 Multivariate Logistic regression model for MACE in coronary heart disease patients

| 自变量           | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值    | OR 值  | 95%CI       |
|---------------|-----------|-------|--------|--------|-------|-------------|
| 常数项           | 5.326     | 1.935 | 7.576  | -      | -     | -           |
| 冠状动脉多支病变      | 0.754     | 0.321 | 5.517  | 0.003  | 2.125 | 1.133~3.987 |
| 冠状动脉狭窄率高      | 0.201     | 0.189 | 1.131  | 0.485  | 1.222 | 0.844~1.771 |
| Gensini 评分高   | 0.186     | 0.177 | 1.104  | 0.623  | 1.204 | 0.851~1.704 |
| LVEF 低        | 0.086     | 0.079 | 1.185  | 0.432  | 1.089 | 0.933~1.272 |
| cTnI 高        | 0.124     | 0.107 | 1.342  | 0.253  | 1.132 | 0.918~1.396 |
| BNP 高         | 0.071     | 0.063 | 1.270  | 0.325  | 1.073 | 0.949~1.215 |
| cathepsin B 高 | 0.692     | 0.316 | 4.796  | 0.009  | 1.997 | 1.121~3.562 |
| CBLL1 高       | 0.522     | 0.206 | 6.421  | <0.001 | 1.685 | 1.126~2.524 |

表 5 血清 cathepsin B、CBLL1 水平对冠心病患者发生 MACE 的预测价值

Tab.5 The predictive value of serum cathepsin B and CBLL1 levels for MACE in patients with coronary heart disease

| 指 标         | 截断值                  | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|-------------|----------------------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| cathepsin B | 3.46 $\mu\text{g/L}$ | 0.764 | 0.705~0.828 | 0.717 | 0.860 | 0.577 |
| CBLL1       | 2.21                 | 0.790 | 0.726~0.853 | 0.696 | 0.849 | 0.545 |
| 二者联合        |                      | 0.887 | 0.831~0.932 | 0.957 | 0.814 | 0.771 |

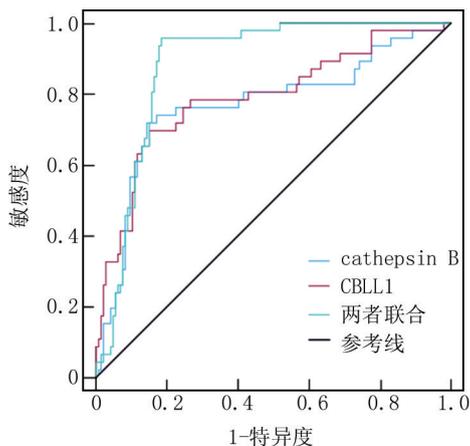


图 1 血清 cathepsin B、CBLL1 水平预测冠心病患者发生 MACE 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum cathepsin B and CBLL1 levels predicting MACE in patients with coronary heart disease

至堵塞,引起发作性或持续性心绞痛<sup>[9]</sup>。尽管冠心病治疗技术不断提高,然而由于疾病复杂性和合并症的存在,冠心病患者预后依然很差,约 35% 的患者在首次发病 5 年内仍会出现心肌缺血, MACE 发病风险显著增加<sup>[10]</sup>。预测 MACE 的发生对于及时调整治疗策略和改善患者预后至关重要。

cathepsin B 是一种在各种细胞中广泛表达的半胱氨酸蛋白水解酶,主要位于溶酶体中,负责降解溶酶体

酸性环境中不必要的细胞器和蛋白质,参与细胞凋亡、炎症反应、氧化应激和自噬过程<sup>[11-12]</sup>。既往研究显示 cathepsin B 可激活 NLRP3 炎症小体和促炎细胞因子分泌,促进 caspase-1 诱导的细胞焦亡,加重川崎病患者冠状动脉内皮损伤<sup>[13]</sup>。在病毒性心肌炎动物模型中, cathepsin B 高表达通过激活 NLRP3 炎症小体信号通路,促使炎症细胞在心肌组织浸润,导致心功能不全<sup>[14]</sup>。本研究发现, MACE 组血清 cathepsin B 水平增高可能加重冠状动脉病变严重程度和心肌损伤。研究认为 cathepsin B 活性显著增加可抑制心肌线粒体功能,促使线粒体 DNA 损伤,加重心肌损伤<sup>[15]</sup>。另外, cathepsin B 高表达通过上调受体相互作用蛋白 1 激酶表达,启动自噬途径,诱导心肌坏死性凋亡<sup>[16]</sup>。 cathepsin B 还可激活核转录因子- $\kappa\text{B}$  信号通路,诱导氧化应激和心肌细胞凋亡<sup>[17]</sup>。由此可见, cathepsin B 水平增高可能加剧心肌组织损伤,与冠心病病情进展有关,本研究 Logistic 回归分析也显示,高水平 cathepsin B 是冠心病患者发生 MACE 的危险因素,提示血清 cathepsin B 水平增高可能导致冠心病患者不良结局。

m6A 是真核 RNA 中最普遍、最丰富和最保守的内部共转录修饰,被 m6A 甲基转移酶修饰,与心脏肥大、心力衰竭、缺血性心脏病和肺动脉高压等心血管疾病的发生和发展密切相关<sup>[18]</sup>。CBLL1 是一种进化上保守的 E3 泛素连接酶,包含 1 个典型的无名指、短 pTyr 结合结构域和富含脯氨酸的结构域, CBLL1 属于 m6A 甲基转移酶复合物的组成部分,结合并募集复合物至特定位点,催化 RNA 上的 m6A 修饰形成,影响甲基化修饰过程,从而调控细胞增殖凋亡等病理生理过程<sup>[19]</sup>。目前有关 CBLL1 的研究多集中于肿瘤学领域,但是 CBLL1 在心血管疾病的报道寥寥无几,本研究发现 MACE 组血清中 CBLL1 表达显著增高, CBLL1 高表达与冠状动脉病变和心肌损伤程度加重有关,是冠心病患者发生 MACE 的危险因素,表明 CBLL1 可能参与冠心病病情进展过程。Guo 等<sup>[20]</sup>在冠心病患者中检测到 m6A 甲基转移酶活性显著升高,表明 m6A 修饰与心血管疾病病理过程有关。分析可能的机制为: CBLL1 作为 m6A 甲基转移酶,其表达增高可能形成高 m6A 修饰模式,导致免疫细胞在心肌细胞中浸润,加剧心肌损伤,增加不良结局风险。另外, m6A 修饰可促使肿瘤坏死因子- $\alpha$  诱导的叉头盒转录因子 O1 表达,介导内皮细胞炎症反应和动脉粥样硬化斑块形成<sup>[21]</sup>, CBLL1 可能参与 m6A 修饰促使冠状动脉粥样硬化进展,进而增加 MACE 风险。

通过绘制 ROC 曲线发现, cathepsin B、CBLL1 均

可预测冠心病患者 MACE 风险,且联合预测效能更高,表明 cathepsin B、CBLL1 有望作为冠心病患者 MACE 风险评估的标志物。回归方程中冠状动脉多支病变与 MACE 也有关,说明冠状动脉病变越重,累及范围越大,不良结局风险越高,临床应重视此类患者,加强随访和复诊。

#### 4 结 论

综上所述,冠心病患者血清 cathepsin B 和 CBLL1 水平增高与冠状动脉病变和心肌损伤程度加重有关,是随访期间发生 MACE 的危险因素,联合 cathepsin B 和 CBLL1 可预测冠心病患者 MACE 风险。本研究为临床冠心病患者 MACE 风险评估提供了新的参考和标志物,但也存在不足之处,尚不能直接证明 cathepsin B 和 CBLL1 在冠心病发病机制中的作用,仍待开展基础研究证实。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

#### 作者贡献声明

杨锐榕:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;安荣、李智:实施研究过程,资料搜集整理;郭娅娅:进行统计学分析;茂建梅:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

#### 参考文献

- [1] 杨瑛,周剑如. MPV、TG、NT-proBNP 水平对冠心病患者 PCI 术后发生 MACE 的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(23): 3432-3434, 3438. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.23.019.
- [2] Okkonen M, Havulinna AS, Ukkola O, et al. Risk factors for major adverse cardiovascular events after the first acute coronary syndrome [J]. *Ann Med*, 2021, 53(1): 817-823. DOI: 10.1080/07853890.2021.1924395.
- [3] Liu C, Yao Q, Hu T, et al. Cathepsin B deteriorates diabetic cardiomyopathy induced by streptozotocin via promoting NLRP3-mediated pyroptosis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 30: 198-207. DOI: 10.1016/j.omtn.2022.09.019.
- [4] Wu J, Chen S, Wu P, et al. Cathepsin B/HSP70 complex induced by Ilexsaponin I suppresses NLRP3 inflammasome activation in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Phytomedicine*, 2022, 105: 154358. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154358.
- [5] Li D, Liu Y, Zhou J, et al. m6A regulator-mediated RNA methylation modulates immune microenvironment of hepatitis B virus-related acute liver failure[J]. *Inflammation*, 2023, 46(5): 1777-1795. DOI: 10.1007/s10753-023-01841-2.
- [6] Qin Y, Li L, Luo E, et al. Role of m6A RNA methylation in cardiovascular disease (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(6): 1958-1972. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4746.
- [7] Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies; A statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung,

- and Blood Institute [J]. *Circulation*, 2003, 108(20): 2543-2549. DOI: 10.1161/01.CIR.0000100560.46946.EA.
- [8] 康铁朵,刘文娟,杨鲲,等.急性心肌梗死患者入院血糖水平对急性冠状动脉介入术后心肌灌注及近期不良心血管事件的影响[J]. *心肺血管病杂志*, 2012, 31(6): 673-677. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2012.06.011.
- [9] 秦道铎,赵江峰,杨旭明,等.血清 CCL18、sTLT-1 水平与冠心病患者冠状动脉病变关系及预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(9): 1080-1084. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.011.
- [10] 高玲,刘金涛,刘岩,等.高压氧联合心脏康复训练对冠心病 PCI 术后患者临床疗效及 MACE 的影响[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2024, 31(5): 625-629. DOI: 10.3760/cma.j.cn311847-20240130-00022.
- [11] Cai Z, Xu S, Liu C. Cathepsin B in cardiovascular disease: Underlying mechanisms and therapeutic strategies [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(17): e70064. DOI: 10.1111/jemm.70064.
- [12] Chen N, Ou Z, Zhang W, et al. Cathepsin B regulates non-canonical NLRP3 inflammasome pathway by modulating activation of caspase-11 in Kupffer cells [J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(6): e12487. DOI: 10.1111/cpr.12487.
- [13] Jia C, Zhang J, Chen H, et al. Endothelial cell pyroptosis plays an important role in Kawasaki disease via HMGB1/RAGE/cathepsin B signaling pathway and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 778. DOI: 10.1038/s41419-019-2021-3.
- [14] Wang Y, Jia L, Shen J, et al. Cathepsin B aggravates coxsackievirus B3-induced myocarditis through activating the inflammasome and promoting pyroptosis [J]. *PLoS Patho*, 2018, 14(1): e1006872. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006872.
- [15] Sivasangari S, Asaikumar L, Vennila L. Arbutin prevents alterations in mitochondrial and lysosomal enzymes in isoproterenol-induced myocardial infarction; An in vivo study [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(1): 100-112. DOI: 10.1177/0960327120945790.
- [16] Qiao S, Zhao WJ, Li HQ, et al. Necrostatin-1 analog dimo exerts cardioprotective effect against ischemia reperfusion injury by suppressing necroptosis via autophagic pathway in rats [J]. *Pharmacology*, 2021, 106(3-4): 189-201. DOI: 10.1159/000510864.
- [17] Liu C, Cai Z, Hu T, et al. Cathepsin B aggravated doxorubicin-induced myocardial injury via NF- $\kappa$ B signalling [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 4848-4856. DOI: 10.3892/mmr.2020.11583.
- [18] Jiang X, Liu B, Nie Z, et al. The role of m6A modification in the biological functions and diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 74. DOI: 10.1038/s41392-020-00450-x.
- [19] Su H, Wang Y, Li H. RNA m6A methylation regulators multi-omics analysis in prostate cancer [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 768041. DOI: 10.3389/fgene.2021.768041.
- [20] Guo F, He M, Hu B, et al. Levels and clinical significance of the m6A methyltransferase METTL14 in patients with coronary heart disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1167132. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1167132.
- [21] Li Z, Song Y, Wang M, et al. m6A regulator-mediated RNA methylation modification patterns are involved in immune microenvironment regulation of coronary heart disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 905737. DOI: 10.3389/fcvm.2022.905737.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.005

心血管疾病专题

# 血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 水平对急性心肌梗死患者 PCI 术后不良心血管事件的预测价值

邵丹, 李岩, 张婷, 向海燕, 封冲



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2020D01A15)

作者单位: 834000 新疆克拉玛依市中心医院心血管内科

通信作者: 李岩, E-mail: 421533281@qq.com

**【摘要】** **目的** 分析血清环状 RNA (circRNA) 轴突导向受体蛋白 2 (ROBO2)、circRNA 溶质载体家族 8 成员 A1 (SLC8A1)、circRNA 小脑变性相关蛋白 1 反义转录物 (CDR1as) 水平对急性心肌梗死 (AMI) 患者经皮冠状动脉介入 (PCI) 术后不良心血管事件 (MACE) 的预测价值。**方法** 选择 2020 年 1—12 月新疆克拉玛依市中心医院心血管内科行 PCI 手术的 AMI 患者 140 例作为 AMI 组, 同期医院健康体检者 140 例作为健康对照组。根据 AMI 患者 PCI 术后是否发生 MACE 将其分为 MACE 亚组 ( $n=42$ ) 和非 MACE 亚组 ( $n=98$ )。实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 水平; Logistic 回归分析术后发生 MACE 的影响因素; ROC 曲线评估血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 对 AMI 患者术后发生 MACE 的预测价值。**结果** AMI 组血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 水平均高于健康对照组 ( $t/P=9.192/<0.001$ 、 $10.903/<0.001$ 、 $11.152/<0.001$ ), MACE 亚组血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 水平均高于非 MACE 亚组 ( $t/P=5.655/<0.001$ 、 $7.935/<0.001$ 、 $5.797/<0.001$ ); MACE 亚组的冠状动脉病变支数、术中无复流情况与非 MACE 亚组比较差异有统计学意义 ( $\chi^2/P=14.799/<0.001$ 、 $8.057/<0.001$ ); 冠状动脉病变支数  $\geq 2$  支、术中无复流及血清 circRNA ROBO2 高、circRNA SLC8A1 高、circRNA CDR1as 高是 AMI 患者 PCI 术后发生 MACE 的危险因素 [ $OR(95\%CI)=4.639(1.970\sim 10.925)$ 、 $4.722(1.917\sim 11.633)$ 、 $5.337(1.949\sim 14.616)$ 、 $5.082(1.798\sim 14.361)$ 、 $4.734(1.925\sim 11.640)$ ]; circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 及三者联合预测术后 MACE 的 AUC 分别为 0.754、0.749、0.752、0.870, 三者联合预测的 AUC 显著大于三者单独预测 ( $Z/P=2.660/0.008$ 、 $2.321/0.020$ 、 $2.740/0.006$ )。**结论** AMI 患者血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 水平显著升高, 三者联合检测对患者 PCI 术后 MACE 有较好的预测价值。

**【关键词】** 急性心肌梗死; 环状 RNA 轴突导向受体蛋白 2; 环状 RNA 溶质载体家族 8 成员 A1; 环状 RNA 小脑变性相关蛋白 1 反义转录物; 经皮冠状动脉介入; 不良心血管事件

【中图分类号】 R542.2<sup>+</sup>2

【文献标识码】 A

**The predictive value of serum circRNA ROBO2, circRNA SLC8A1, and circRNA CDR1as for major adverse cardiovascular events after PCI in patients with acute myocardial infarction** Shao Dan, Li Yan, Zhang Ting, Xiang Haiyan, Feng Chong. Department of Cardiology, Karamay Central Hospital of Xinjiang, Xinjiang, Karamay 834000, China

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2020D01A15)

Corresponding author: Li Yan, E-mail: 421533281@qq.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the predictive value of serum circular RNA (circRNA) roundabout homolog 2 (ROBO2), circRNA solute carrier family 8 member A1 (SLC8A1), and circRNA cerebellar degeneration related protein 1 anti-sense (CDR1as) for major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with acute myocardial infarction (AMI) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Between January 2020 and December 2020, 140 AMI patients who underwent PCI surgery in our hospital were included as AMI group, and 140 healthy individuals who underwent physical examination were included as control group. AMI patients were assigned into MACE group and non-MACE group based on whether MACE occurred after PCI. Real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect serum circRNA ROBO2,

circRNA SLC8A1, and circRNA CDR1as. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of postoperative MACE. ROC curve was used to evaluate the predictive value of serum circRNA ROBO2, circRNA SLC8A1, and circRNA CDR1as for postoperative MACE in AMI patients. **Results** The AMI group had higher serum circRNA ROBO2, circRNA SLC8A1, and circRNA CDR1as than control group ( $t/P=9.192/<0.001, 10.903/<0.001, 11.152/<0.001$ ). The MACE group had higher serum circRNA ROBO2, circRNA SLC8A1, and circRNA CDR1as than non-MACE group ( $t/P=5.655/<0.001, 7.935/<0.001, 5.797/<0.001$ ). There was a statistically conspicuous difference in the number of coronary artery lesions and no reflow during surgery between MACE group and non-MACE group ( $\chi^2/P=14.799/<0.001, 8.057/<0.001$ ). Logistic regression analysis revealed that the number of coronary artery lesions  $\geq 2$ , no reflow during surgery, serum circRNA ROBO2, circRNA SLC8A1, and circRNA CDR1as were the influencing factors for MACE in AMI patients after PCI [ $OR(95\% CI) = 4.639(1.970-10.925), 4.722(1.917-11.633), 5.337(1.949-14.616), 5.082(1.798-14.361), 4.734(1.925-11.640)$ ]. The AUC predicted by the joint of the three was conspicuously greater than that predicted by circRNA ROBO2, circRNA SLC8A1, and circRNA CDR1as alone ( $Z=2.660, 2.321, 2.740, P=0.008, 0.020, 0.006$ ). **Conclusion** Serum circRNA ROBO2, circRNA SLC8A1, and circRNA CDR1as are conspicuously elevated in AMI patients, and the joint of the three has good predictive value for MACE after PCI in patients.

**【Key words】** Acute myocardial infarction; Circular RNA roundabout homolog 2; CircRNA solute carrier family 8 member A1; CircRNA cerebellar degeneration related protein 1 antisense; Percutaneous coronary intervention; Major adverse cardiovascular events

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 致死率高达 5%~10%<sup>[1]</sup>。经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 能够有效预防心肌缺血的再次发生以及梗死相关动脉的二次闭塞,但仍有一部分患者术后出现不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE), 影响患者生活质量<sup>[2]</sup>。环状 RNA (circRNA) 作为一类特殊的非编码 RNA, 因其稳定的环状结构而在疾病的发生和发展中扮演重要角色, 有研究证实, circRNA 对心血管疾病的发生发展具有重要作用<sup>[3]</sup>。近年来, circRNA 轴突导向受体蛋白 2 (ROBO2)、circRNA 溶质载体家族 8 成员 A1 (SLC8A1) 和 circRNA 小脑变性相关蛋白 1 反义转录物 (CDR1as) 在心血管疾病研究中广受关注。研究报道, circRNA ROBO2 在冠状动脉疾病患者中表达上调<sup>[4]</sup>。circRNA SLC8A1 已被报道可促进心脏肥厚和心力衰竭, 降低 circRNA SLC8A1 表达可减轻缺血再灌注诱导的心肌细胞凋亡和心肌损伤<sup>[5-6]</sup>。circRNA CDR1as 在心脑血管疾病中发挥作用, 其在心肌梗死中的高水平是心肌细胞凋亡的主要原因<sup>[7]</sup>。但上述 circRNA 与 PCI 术后 MACE 的关系尚未完全阐明, 基于此, 本研究通过临床研究进一步探讨, 以期为临床该病症治疗提供参考, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2020 年 1—12 月新疆克拉玛依市中心医院心血管内科行 PCI 手术的 AMI 患者 140 例作为 AMI 组, 男 74 例, 女 66 例, 年龄 (59.47±7.03) 岁, 体质指数 (BMI) 为 (22.21±1.49) kg/m<sup>2</sup>。选取同

期健康体检者 140 例作为健康对照组, 其中男 76 例, 女 64 例, 年龄 (59.25±6.81) 岁, BMI (22.28±1.20) kg/m<sup>2</sup>。2 组一般资料比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (20191005), 受试者或家属知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合 AMI 的诊断标准<sup>[8]</sup>; ②具备 PCI 手术指征; ③发病时间 < 12 h; ④临床资料完整。(2) 排除标准: ①患有出血性疾病; ②患有心力衰竭、瓣膜性心脏病等其他心脏疾病; ③患有严重肝肾功能衰竭; ④合并恶性肿瘤; ⑤患有脑血管疾病; ⑥近期服用影响血脂的药物; ⑦精神障碍者。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集 AMI 患者的性别、年龄、BMI、烟酒史、高血压、糖尿病、心肌梗死部位、疾病类型、冠状动脉病变支数、术中无复流情况、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 等。

1.3.2 血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 水平检测: AMI 组 PCI 术前/健康对照组体检时采集肘静脉血 5 ml, 离心取得上层血清后, 使用 Trizol 试剂 (Beyotime 公司, 上海晶抗生物科技有限公司) 从血清中提取总 RNA, 并采用 PrimeScript RT 试剂盒 [TaKaRa, 宝生物工程 (大连) 有限公司] 利用随机引物将等量的 RNA 进行逆转录。随后, 使用 TB Green<sup>®</sup> Premix Ex Taq<sup>™</sup> II [TaKaRa, TaKaRa (大连) 有限公司] 与 LightCycler<sup>®</sup> 480 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 系统 [瑞士 Roche, 罗氏制药 (上海)] 对合成的

cDNA 进行分析。反应条件:95℃ 下初始变性 10 min, 95℃ 30 s 和 58℃ 30 s, 共计 40 个循环, 引物序列见表 1。以 GAPDH 为内参, 通过  $2^{-\Delta\Delta ct}$  法计算 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 的相对表达水平。

表 1 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 引物序列

Tab. 1 Primer sequences for circRNA ROBO2, circRNA SLC8A1, and circRNA CDR1as

| 指标             | 上游引物                         | 下游引物                         |
|----------------|------------------------------|------------------------------|
| circRNA ROBO2  | 5'-AGAAGTCAGAAT-ACAGCAGG-3'  | 5'-GGTGAGATACAA-GTGAAAAT-3'  |
| circRNA SLC8A1 | 5'-ATTGAAGGCACA-GCCCGAGG-3'  | 5'-GGTGGGAGACTT-AATCGAAG-3'  |
| circRNA CDR1as | 5'-TGTCTCCAGTGT-ACTGGTC-3'   | 5'-AAGACATGGATT-GTCCGGAA-3'  |
| GAPDH          | 5'-AAGGCTGTGGGC-AAGGTCATC-3' | 5'-GCGTCAAAGGTG-GAGGAGTGG-3' |

1.3.3 MACE 判定: PCI 术后对患者随访 1 年, 记录 1 年内发生心肌梗死、恶性心律失常、心力衰竭、心脏骤停、心源性休克和死亡等情况, 并将患者分为 MACE 亚组和非 MACE 亚组。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2 组比较采用独立样本  $t$  检验; 计数资料以频数/构成比 (%) 表示, 2 组比较行  $\chi^2$  检验; Logistic 回归分析 AMI 患者术后发生 MACE 的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 对 AMI 患者术后 MACE 的预测价值。  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 水平比较 AMI 组血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 水平均高于健康对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

2.2 2 亚组血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 水平比较 随访 1 年, AMI 组中 MACE 患者有 42 例, 非 MACE 患者有 98 例, MACE 亚组血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 水平均高于非 MACE 亚组 ( $P < 0.01$ ), 见表 3。

2.3 2 亚组临床资料比较 MACE 亚组的冠状动脉病变  $\geq 2$  支、术中无复流比例高于非 MACE 亚组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 2 健康对照组及 AMI 组血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of serum circRNA ROBO2, circRNA SLC8A1, and circRNA CDR1as between healthy control group and AMI group

| 组别    | 例数  | circRNA ROBO2 | circRNA SLC8A1 | circRNA CDR1as |
|-------|-----|---------------|----------------|----------------|
| 健康对照组 | 140 | 1.00±0.19     | 1.00±0.22      | 0.99±0.19      |
| AMI 组 | 140 | 1.22±0.21     | 1.30±0.24      | 1.25±0.20      |
| $t$ 值 |     | 9.192         | 10.903         | 11.152         |
| $P$ 值 |     | <0.001        | <0.001         | <0.001         |

表 3 非 MACE 亚组及 MACE 亚组血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of serum levels of circRNA ROBO2, circRNA SLC8A1, and circRNA CDR1as between non-MACE and MACE subgroups

| 组别        | 例数 | circRNA ROBO2 | circRNA SLC8A1 | circRNA CDR1as |
|-----------|----|---------------|----------------|----------------|
| 非 MACE 亚组 | 98 | 1.14±0.24     | 1.19±0.23      | 1.17±0.24      |
| MACE 亚组   | 42 | 1.40±0.27     | 1.56±0.30      | 1.44±0.28      |
| $t$ 值     |    | 5.655         | 7.935          | 5.797          |
| $P$ 值     |    | <0.001        | <0.001         | <0.001         |

2.4 多因素 Logistic 回归分析 AMI 患者 PCI 术后发生 MACE 的影响因素 以 AMI 患者 PCI 术后发生 MACE 为因变量 (赋值: 是为“1”; 否为“0”), 以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 冠状动脉病变支数  $\geq 2$  支、术中无复流、血清 circRNA ROBO2 高、circRNA SLC8A1 高、circRNA CDR1as 高是 AMI 患者 PCI 术后发生 MACE 的危险因素 ( $P < 0.01$ ), 见表 5。

2.5 血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 预测 AMI 患者 PCI 术后发生 MACE 的价值 绘制血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 预测 AMI 患者 PCI 术后发生 MACE 价值的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示: circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 及三者联合预测术后 MACE 的 AUC 分别为 0.754、0.749、0.752、0.870, 三者联合预测的 AUC 显著大于三者单独预测 ( $Z = 2.660、2.321、2.740, P = 0.008、0.020、0.006$ ), 见表 6、图 1。

## 3 讨论

PCI 手术过程中, 常伴有斑块碎屑的脱落现象, 会导致激活血小板, 促使其聚集并形成微血栓, 同时还会引发炎症因子的大量释放, 加剧局部的炎症反应, 导致病情恶化<sup>[9]</sup>。炎症因子的过度分泌会对心肌细胞造成直接损伤, 还促使心脏结构的变化, 诱发心力衰竭等

表 4 MACE 亚组与非 MACE 亚组临床资料比较

Tab.4 Comparison of clinical data between MACE subgroups and non-MACE subgroups

| 项 目                                       | MACE 亚组 (n=42) | 非 MACE 亚组 (n=98) | t/χ <sup>2</sup> 值 | P 值    |
|---|----------------|------------------|--------------------|--------|
| 性别[例(%)]                                  |                |                  |                    |        |
| 男   | 22(52.38)      | 52(53.06)        | 0.005              | 0.941  |
| 女   | 20(47.62)      | 46(46.94)        |                    |        |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)                   | 59.77±6.64     | 59.34±6.92       | 0.341              | 0.734  |
| BMI( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) | 22.29±1.35     | 22.17±1.66       | 0.413              | 0.680  |
| 吸烟[例(%)]                                  | 14(33.33)      | 35(35.71)        | 0.073              | 0.787  |
| 饮酒[例(%)]                                  | 17(40.98)      | 45(45.92)        | 0.353              | 0.552  |
| 高血压[例(%)]                                 | 12(28.57)      | 30(30.61)        | 0.058              | 0.809  |
| 糖尿病[例(%)]                                 | 9(21.43)       | 23(23.47)        | 0.069              | 0.792  |
| 心肌梗死部位[例(%)]                              |                |                  |                    |        |
| 下后壁                                       | 17(40.48)      | 34(34.69)        | 0.699              | 0.705  |
| 前壁  | 16(38.10)      | 37(37.76)        |                    |        |
| 其他  | 9(21.43)       | 27(27.55)        |                    |        |
| 疾病类型[例(%)]                                |                |                  |                    |        |
| ST 段抬高型                                   | 23(54.76)      | 47(47.96)        | 0.544              | 0.461  |
| 非 ST 段抬高型                                 | 19(45.24)      | 51(52.04)        |                    |        |
| 冠状动脉病变支数[例(%)]                            |                |                  |                    |        |
| <2 支                                      | 14(33.33)      | 67(68.37)        | 14.799             | <0.001 |
| ≥2 支                                      | 28(66.67)      | 31(31.63)        |                    |        |
| 术中无复流[例(%)]                               | 20(47.62)      | 23(23.47)        | 8.057              | <0.001 |
| TC( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)              | 4.88±1.39      | 4.65±1.18        | 1.001              | 0.319  |
| TG( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)              | 1.75±0.35      | 1.77±0.39        | 0.286              | 0.775  |
| LDL-C( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)           | 2.67±0.59      | 2.63±0.60        | 0.363              | 0.717  |
| HDL-C( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)           | 0.99±0.20      | 1.02±0.27        | 0.647              | 0.518  |

表 5 多因素 Logistic 回归分析 AMI 患者 PCI 术后发生 MACE 的影响因素

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of MACE in AMI patients after PCI

| 变 量              | β 值   | SE 值  | Wald 值 | P 值    | OR 值  | 95%CI        |
|------------------|-------|-------|--------|--------|-------|--------------|
| 冠状动脉病变≥2 支       | 1.534 | 0.437 | 12.330 | <0.001 | 4.639 | 1.970~10.925 |
| 术中无复流            | 1.552 | 0.460 | 11.387 | <0.001 | 4.722 | 1.917~11.633 |
| circRNA ROBO2 高  | 1.675 | 0.514 | 10.615 | <0.001 | 5.337 | 1.949~14.616 |
| circRNA SLC8A1 高 | 1.626 | 0.530 | 9.409  | <0.002 | 5.082 | 1.798~14.361 |
| circRNA CDR1as 高 | 1.555 | 0.459 | 11.474 | <0.001 | 4.734 | 1.925~11.640 |

表 6 血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 预测 AMI 患者 PCI 术后发生 MACE 的价值

Tab.6 The value of serum circRNA ROBO2, circRNA SLC8A1, and circRNA CDR1as in predicting MACE after PCI in AMI patients

| 变 量            | 最佳截断值 | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|----------------|-------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| circRNA ROBO2  | 1.34  | 0.754 | 0.674~0.823 | 0.786 | 0.806 | 0.592 |
| circRNA SLC8A1 | 1.47  | 0.749 | 0.669~0.818 | 0.762 | 0.827 | 0.588 |
| circRNA CDR1as | 1.36  | 0.752 | 0.672~0.821 | 0.762 | 0.816 | 0.578 |
| 三者联合           |       | 0.870 | 0.803~0.921 | 0.881 | 0.816 | 0.697 |

严重后果<sup>[10]</sup>。

circRNA 在心脏发育和各种病理过程中起关键作用,包括心肌梗死、心肌缺血/再灌注和心力衰竭,研究证实,circRNA ROBO2 通过海绵 miR-186-5p 和调节包含 14 的三联基序(TRIM14)在氧化低密度脂蛋白诱导的心脏微血管内皮细胞损伤中发挥促进作用<sup>[11]</sup>。circRNA ROBO2 通过调控 miR-590-3p/SOX4 轴,进一步促进了缺氧条件下心肌细胞的损伤<sup>[12]</sup>。研究报道,降低 circRNA ROBO2 的表达能够有效抑制 PDGF-BB

处理后的人主动脉平滑肌细胞的增殖与迁移<sup>[13]</sup>。本研究显示,AMI 组血清 circRNA ROBO2 水平显著升高,提示 circRNA ROBO2 表达异常与 AMI 的发生有关,与上述研究报道相似。进一步分析发现,MACE 亚组血清 circRNA ROBO2 水平明显更高,且 circRNA ROBO2 是 AMI 患者术后 MACE 的影响因素,表明血清 circRNA ROBO2 水平可用于评估 PCI 术后 MACE。可能是由于 circRNA ROBO2 过表达通过调控相关信号通路加重 AMI 患者心肌损伤<sup>[11-12]</sup>,增加术后 MACE

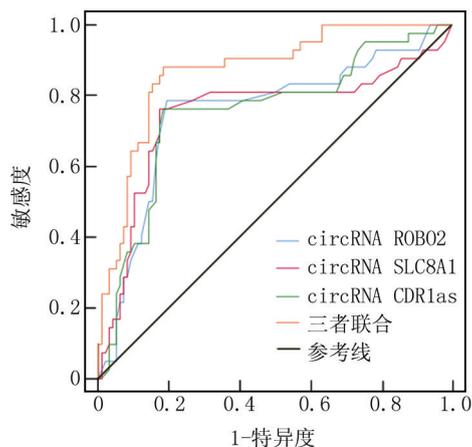


图 1 血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 预测 AMI 患者 PCI 术后 MACE 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of serum circRNA ROBO2, circRNA SLC8A1, and circRNA CDR1as predicting MACE after PCI in AMI patients

的风险。

circRNA SLC8A1 源于心律失常相关钠钙交换基因 SLC8A1 的第二个外显子,是心肌细胞中最丰富的 circRNA<sup>[14]</sup>。研究发现,外泌体通过释放 circRNA SLC8A1,靶向 miR-214-4p/TEAD1 轴,从而加剧缺氧引起的心肌损伤<sup>[15]</sup>。研究发现,circRNA SLC8A1 敲除后可减轻压力超负荷引起的心脏肥大,而 circRNA SLC8A1 在心肌细胞特异性过表达将导致心力衰竭<sup>[16]</sup>,与上述研究报道相似。本研究观察到,AMI 组血清 circRNA SLC8A1 水平高于健康对照组,提示 circRNA SLC8A1 可能参与 AMI 的病理机制。另外 MACE 亚组血清 circRNA SLC8A1 水平高于非 MACE 亚组,且 circRNA SLC8A1 是术后 MACE 的影响因素,提示 circRNA SLC8A1 的水平变化可能与 PCI 术后 MACE 的发生相关,推测血清 circRNA SLC8A1 水平越高提示 AMI 患者心肌损伤越严重,PCI 术后发生 MACE 的风险就越大。

circRNA CDR1as 与心肌梗死、结直肠癌、肝微管侵袭等多种疾病相关<sup>[17]</sup>。circRNA CDR1as 已被发现在 AMI 患者血浆中显著高表达,是一个潜在的诊断标志物<sup>[18]</sup>。研究表明,circRNA CDR1as 可能通过间接调控 Caspase-3、Bcl-2 和 Bax 的表达,诱导心肌细胞凋亡,从而促进心肌梗死的发生<sup>[19]</sup>。研究报道,心肌梗死中 circRNA CDR1as 异常上调会加剧心肌损伤和心脏收缩功能障碍<sup>[20]</sup>。本研究发现,AMI 患者血清 circRNA CDR1as 显著升高,表明 circRNA CDR1as 参与 AMI 的发生过程。另外 MACE 亚组血清 circRNA

CDR1as 水平显著上升,且 circRNA CDR1as 是 PCI 术后 MACE 的影响因素,提示 circRNA CDR1as 与 AMI 患者 PCI 术后 MACE 关联密切。

本研究还发现,冠状动脉病变支数  $\geq 2$  支和术中无复流是 PCI 术后发生 MACE 的影响因素,提示临床需加强观察上述因素,以减少 MACE 的发生。ROC 曲线进一步分析显示, circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 及三者联合预测术后 MACE 的 AUC 分别为 0.754、0.749、0.752、0.870,提示三者均对 AMI 患者 PCI 术后 MACE 有预测价值,三者联合检测可进一步提高预测效能,临床上应多关注这类指标,用于辅助医师评估 AMI 患者 PCI 术后的预后情况。

综上,AMI 患者血清 circRNA ROBO2、circRNA SLC8A1、circRNA CDR1as 水平显著升高,其水平变化与 PCI 术后 MACE 的发生有关,且三者联合对患者 PCI 术后 MACE 有较好的预测价值。但本研究未监测上述 circRNA 在 PCI 术后的水平变化,且本研究样本量偏小,后续将进一步在大样本的基础上验证本研究结果。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

邵丹:构思课题,研究设计,数据分析,论文撰写与修改;李岩:研究设计,论文审核、修改与终审;张婷:文献调研,数据收集;向海燕:数据整理;封冲:统计学处理,结果分析

**参考文献**

- [1] 俞奇,王斌,王焱,等. 我国 2002—2016 年间急性心肌梗死死亡趋势分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(1): 5-9,28. DOI: CNKI:SUN:JBKZ.0.2019-01-002.
- [2] Sun LY, Gaudino M, Chen RJ, et al. Long-term outcomes in patients with severely reduced left ventricular ejection fraction undergoing percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting[J]. JAMA Cardiol, 2020, 5(6): 631-641. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0239.
- [3] Huang S, Li X, Zheng H, et al. Loss of super-enhancer-regulated circrna nfx induces cardiac regeneration after myocardial infarction in adult mice[J]. Circulation, 2019, 139(25): 2857-2876. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038361.
- [4] Zhao Z, Li X, Gao C, et al. Peripheral blood circular RNA hsa\_circ\_0124644 can be used as a diagnostic biomarker of coronary artery disease[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1-9. DOI: 10.1038/srep39918.
- [5] Jahn C, Bar C, Thum T. CircSle8a1, breaking a vicious circle in cardiac hypertrophy[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(14): 1946-1947. DOI: 10.1093/cvr/cvz147.
- [6] Ruan Z, Yu W, Wang S. CircNXC1/miR-133a: A potential novel biomarker and risk factor predictor for myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Int J Cardiol, 2020, 299(1): 256-271. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.07.014.
- [7] Geng HH, Li R, Su YM, et al. The circular RNA CDR1as promotes

- myocardial infarction by mediating the regulation of miR-7a on its target genes expression [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151753. DOI:10.1371/journal.pone.0151753.
- [8] 汪道文,曾和松.心血管内科疾病诊疗指南[M].3版.北京:科学出版社,2013;25-26.
- [9] 杨余,卫慧,谭晓,等.血清 CXCR7,SGK1 水平与急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术后预后不良的关系[J].*疑难病杂志*, 2024, 23(8): 897-901, 912. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.001.
- [10] Ma M, Wu K, Sun T, et al. Impacts of systemic inflammation response index on the prognosis of patients with ischemic heart failure after percutaneous coronary intervention[J]. *Front Immunol*, 2024, 15(1): 1-13. DOI:10.3389/fimmu.2024.1324890.
- [11] Ye Q, Ju C, Ye Z, et al. Circ\_ROBO2/miR-186-5p/TRIM14 axis regulates oxidized low-density lipoprotein-induced cardiac microvascular endothelial cell injury[J]. *Regen Ther*, 2022, 20(1): 138-146. DOI:10.1016/j.reth.2022.04.005.
- [12] Tan J, Pan W, Chen H, et al. Circ\_0124644 serves as a ceRNA for miR-590-3p to promote hypoxia-induced cardiomyocytes injury via regulating SOX4[J]. *Front Genet*, 2021, 12(1): 1-10. DOI: 10.3389/fgene.2021.667724.
- [13] Lin DS, Zhang CY, Li L, et al. Circ\_ROBO2/miR-149 axis promotes the proliferation and migration of human aortic smooth muscle cells by activating NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2021, 161(8-9): 414-424. DOI:10.1159/000517294.
- [14] Tan WL, Lim BT, Anene-Nzulu CG, et al. A landscape of circular RNA expression in the human heart[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(3): 298-309. DOI:10.1093/cvr/cvw250.
- [15] Lan Z, Wang T, Zhang L, et al. CircSLC8A1 exacerbates hypoxia-induced myocardial injury via interacting with MiR-214-5p to upregulate TEAD1 expression[J]. *Int Heart J*, 2022, 63(3): 591-601. DOI:10.1536/ihj.21-547.
- [16] Lim TB, Aliwarga E, Luu TDA, et al. Targeting the highly abundant circular RNA circSlc8a1 in cardiomyocytes attenuates pressure overload induced hypertrophy[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(14): 1998-2007. DOI:10.1093/cvr/cvz130.
- [17] Chen J, Yang J, Fei X, et al. CircRNA ciRS-7: A novel oncogene in multiple cancers[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(1): 379-389. DOI: 10.7150/ijbs.54292.
- [18] 邵丹,李岩,刘晓红. circRNA-CDR1 as 与 AMI 患者并发室性心律失常的相关性[J]. *心血管康复医学杂志*, 2023, 32(2): 115-118. DOI:10.3969/j.issn.1008-0074.2023.02.01.
- [19] 张杰,贾丽萍,周辉,等.上调 Cdr1as 表达对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡的影响[J].*郑州大学学报:医学版*, 2018, 53(6): 772-775. DOI:10.13705/j.issn.1671-6825.2018.04.004.
- [20] Liu Y, Wang J, Zhao X, et al. CDR1as promotes arrhythmias in myocardial infarction via targeting the NAMPT-NAD pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165(1): 1-7. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115267.

(收稿日期:2025-01-10)

(上接 655 页)

- [10] Huang L. Increased systemic immune-inflammation index predicts disease severity and functional outcome in acute ischemic stroke patients [J]. *Neurologist*, 2023, 28(1): 32-38. DOI: 10.1097/NRL.0000000000000464.
- [11] Dolan E, Li Y, Thijs L, et al. Ambulatory arterial stiffness index: Rationale and methodology [J]. *Blood Press Monit*, 2006, 11(2): 103-105. DOI:10.1097/01.mbp.0000200478.19046.dd.
- [12] Sahin AA, Ozben B, Sunbul M, et al. The effect of cardiac rehabilitation on blood pressure, and on left atrial and ventricular functions in hypertensive patients [J]. *J Clin Ultrasound*, 2020. DOI: 10.1002/jcu.22956.
- [13] Tandon A, Grayburn PA. Imaging of low-gradient severe aortic stenosis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(2): 184-195. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.11.005.
- [14] 周湘鸿,蔡建平,刘伟利,等.循环微小 RNA-29b 在高血压左心室肥厚诊断中的价值[J].*中华内科杂志*, 2019, 58(4): 278-281. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.04.008.
- [15] 周亚琼,严鹏,杨怡,等.嗜铬细胞瘤与原发高血压左心室肥厚检出率的差异[J].*中华高血压杂志*, 2021, 29(6): 555-561. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2021.06.009.
- [16] Fabiani I, Santoni T, Angelillis M, et al. Growth differentiation factor 15 in severe aortic valve stenosis: Relationship with left ventricular remodeling and frailty [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9): 2998. DOI: 10.3390/jcm9092998.
- [17] Liu T, Wen H, Li H, et al. Oleic acid attenuates ang II (angiotensin II)-induced cardiac remodeling by inhibiting FGF23 (fibroblast growth factor 23) expression in mice [J]. *Hypertension*, 2020, 75(3): 680-692. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14167.
- [18] Dhar A, Leung TM, Appiah-Kubi A, et al. Longitudinal analysis of cardiac abnormalities in pediatric patients with sickle cell anemia and effect of hydroxyurea therapy [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(21): 4406-4412. DOI:10.1182/bloodadvances.2021005076.
- [19] Zhang CL, Hong CD, Wang HL, et al. The role of semaphorins in small vessels of the eye and brain [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105044. DOI:10.1016/j.phrs.2020.105044.
- [20] 唐杨,王梁谦. 动态动脉硬化指数与老年原发性高血压病患者左心室肥厚及尿微量白蛋白的关系研究 [J]. *川北医学院学报*, 2016, 31(1): 42-45. DOI:10.3969/j.issn.1005-3697.2016.01.12.
- [21] 钱盼盼,王晓丽,王传庆,等.老年 H 型高血压患者同型半胱氨酸、尿酸水平及动态动脉硬化指数与左心室肥厚的关系 [J]. *中国医师进修杂志*, 2019, 42(5): 422-426. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2019.05.011.
- [22] Coplan JD, Rozenboym AV, Fulton SL, et al. Reduced left ventricular dimension and function following early life stress: A thrifty phenotype hypothesis engendering risk for mood and anxiety disorders [J]. *Neurobiol Stress*, 2017, 8: 202-210. DOI:10.1016/j.ynstr.2017.01.001.

(收稿日期:2025-01-20)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.006

心血管疾病专题

# 心力衰竭患者血清 TAX1BP1、ETS2 水平与心室重构的关系及对不良预后的预测效能研究

李耀, 韩素霞, 吴晶晶, 张康建, 高苏莉



基金项目: 上海市浦江人才计划资助项目(2021PJD037)

作者单位: 201299 上海市浦东新区人民医院心血管内科

通信作者: 高苏莉, E-mail: gaosuli@shpdph.com

**【摘要】目的** 探讨心力衰竭(HF)患者血清 TAX1 结合蛋白 1(TAX1BP1)、E26 转化特异性因子 2(ETS2)水平与心室重构(VR)的关系及对不良预后的预测效能。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 7 月上海市浦东新区人民医院心血管内科收治的 HF 患者 165 例为 HF 组,另选取同期医院体检健康者 85 例为健康对照组。根据 1 年预后将 HF 患者分为不良预后亚组(53 例)和良好预后亚组(112 例)。超声心动图测量 VR 指标[左心室后壁厚度(LVPWT)、左心室舒张末期室内径(LVEDD)、舒张末期室间隔厚度(IVST)、左心室心肌质量指数(LVMI)],酶联免疫吸附法检测血清 TAX1BP1、ETS2 水平;通过 Pearson 相关分析 HF 患者血清 TAX1BP1、ETS2 水平与 VR 指标的相关性;多因素非条件 Logistic 回归分析和 ROC 曲线分析血清 TAX1BP1、ETS2 水平与 HF 患者预后的关系及预测效能。**结果** 与健康对照组比较, HF 组 LVPWT、LVEDD、IVST、LVMI 和血清 TAX1BP1、ETS2 水平升高( $t/P=24.786/<0.001$ 、 $15.123/<0.001$ 、 $24.411/<0.001$ 、 $19.466/<0.001$ 、 $15.581/<0.001$ 、 $17.897/<0.001$ ); HF 患者血清 TAX1BP1、ETS2 水平与 LVPWT、LVEDD、IVST、LVMI 均呈正相关(TAX1BP1: $r/P=0.646/<0.001$ 、 $0.658/<0.001$ 、 $0.649/<0.001$ 、 $0.679/<0.001$ ; ETS2: $r/P=0.676/<0.001$ 、 $0.634/<0.001$ 、 $0.642/<0.001$ 、 $0.681/<0.001$ )。165 例 HF 患者 1 年不良预后率为 32.12%(53/165)。与良好预后亚组比较,不良预后亚组血清 TAX1BP1、ETS2 水平升高( $t/P=6.805/<0.001$ 、 $6.721/<0.001$ ); NYHA 心功能 $\geq$  III 级、NT-proBNP 高、LVPWT 高、LVEDD 高、IVST 高、LVMI 高、TAX1BP1 高、ETS2 高是 HF 患者不良预后的独立危险因素[OR(95%CI)=6.832(1.623~28.762)、1.001(1.000~1.001)、2.362(1.205~4.629)、1.340(1.109~1.618)、2.343(1.262~4.349)、1.073(1.007~1.142)、1.117(1.014~1.231)、1.774(1.296~2.428)], LVEF 高为 HF 患者不良预后的保护因素[OR(95%CI)=0.812(0.712~0.927)];血清 TAX1BP1、ETS2 水平及二者联合预测 HF 患者不良预后的曲线下面积分别为 0.790、0.783、0.865,二者联合的 AUC 大于二者单独预测( $Z/P=2.000/0.046$ 、 $2.412/0.016$ )。**结论** HF 患者血清 TAX1BP1、ETS2 水平升高,与 VR 加重和不良预后密切相关,且血清 TAX1BP1、ETS2 水平联合对 HF 患者不良预后的预测效能较高。

**【关键词】** 心力衰竭; TAX1 结合蛋白 1; E26 转化特异性因子 2; 心室重构; 不良预后**【中图分类号】** R541.6 **【文献标识码】** A

**The predictive efficacy of serum TAX1BP1 and ETS2 levels on ventricular remodeling and poor prognosis in patients with heart failure** Li Yao, Han Suxia, Wu Jingjing, Zhang Kangjian, Gao Suli. Department of Cardiovascular of Medicine, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299, China

Funding program: Shanghai Pujiang Talent Program Funded Project (2021PJD037)

Corresponding author: Gao Suli, E-mail: gaosuli@shpdph.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the levels of serum tax1 binding protein 1(TAX1BP1) and E26 transformation specific 2(ETS2) in patients with heart failure(HF) and their predictive efficacy for ventricular remodeling(VR) and poor prognosis. **Methods** From January 2021 to July 2023, 165 patients with HF admitted to the Department of Cardiology, Shanghai Pudong New Area People's Hospital were selected as the HF group, and 85 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. HF patients were divided into poor prognosis subgroup(53 cases) and good prognosis subgroup(112 cases) according to the 1-year prognosis. VR indexes[ left ventricular posterior wall thickness(LVPWT), left ventricular end-diastolic diameter(LVEDD), end-diastolic interventricular septum thickness(IVST), left ventricular mass index(LVMI)] were measured by echocardiography, and serum TAX1BP1 and

ETS2 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum TAX1BP1, ETS2 levels and VR indexes in HF patients. Multivariate unconditional Logistic regression analysis and ROC curve were used to analyze the relationship between serum TAX1BP1 and ETS2 levels and the prognosis of HF patients and their predictive efficacy. **Results** Compared with the control group, LVPWT, LVEDD, IVST, LVMI and serum TAX1BP1, ETS2 levels were increased in the HF group ( $tP=24.786/<0.001, 15.123/<0.001, 24.411/<0.001, 19.466/<0.001, 15.581/<0.001, 17.897/<0.001$ ); Serum TAX1BP1 and ETS2 levels were positively correlated with LVPWT, LVEDD, IVST and LVMI in HF patients ( $rP=0.646/<0.001, 0.658/<0.001, 0.649/<0.001, 0.679/<0.001, 0.676/<0.001, 0.634/<0.001, 0.642/<0.001, 0.681/<0.001$ ). The 1-year poor prognosis rate of 165 HF patients was 32.12% (53 / 165). Compared with the good prognosis subgroup, the serum levels of TAX1BP1 and ETS2 in the poor prognosis subgroup were increased ( $tP=6.805/<0.001, 6.721/<0.001$ ). NYHA cardiac function  $\geq$  grade III, high NT-proBNP, high LVPWT, high LVEDD, high IVST, high LVMI, high TAX1BP1 and high ETS2 were independent risk factors for poor prognosis in HF patients, high LVEF was a protective factor for poor prognosis in HF patients [ $OR(95\% CI)=6.832(1.623-28.762), 1.001(1.000-1.001), 2.362(1.205-4.629), 1.340(1.109-1.618), 2.343(1.262-4.349), 1.073(1.007-1.142), 1.117(1.014-1.231), 1.774(1.296-2.428), 0.812(0.712-0.927)$ ]; the area under the curve of serum TAX1BP1, ETS2 levels and the combination of the two in predicting the poor prognosis of HF patients were 0.790, 0.783, and 0.865, respectively. The combination of the two was greater than the AUC predicted by serum TAX1BP1 and ETS2 levels alone ( $ZP=2.000/0.046, 2.412/0.016$ ). **Conclusion** The levels of serum TAX1BP1 and ETS2 in HF patients are increased, which are closely related to the aggravation of VR and poor prognosis, and the combination of serum TAX1BP1 and ETS2 levels has a high predictive efficiency for the poor prognosis of HF patients.

**【Key words】** Heart failure; TAX1 binding protein 1; E26 transformation-specific 2; Ventricular remodeling; Poor prognosis

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心血管疾病的晚期阶段或严重表现,目前我国每年新发 HF 约 300 万例<sup>[1-2]</sup>。HF 患者出院后 30 d 全因死亡率为 2.4%, 1 年、3 年全因死亡率为 13.7% 和 28.2%<sup>[3]</sup>。故及时预测 HF 患者不良预后尤为重要。HF 过程中心室重构(ventricular remodeling, VR)发挥重要作用,与细胞自噬和凋亡等密切相关<sup>[4]</sup>。TAX1 结合蛋白 1(TAX1 binding protein 1, TAX1BP1)是一种衔接蛋白,能通过促进自噬小体形成而促进自噬,并与细胞凋亡密切相关<sup>[5]</sup>。Wu 等<sup>[6]</sup>实验报道, TAX1BP1 在 HF 小鼠中高表达,并与心肌细胞自噬和凋亡有关。E26 转化特异性因子 2(E26 transformation-specific 2, ETS2)是一种转录因子,能通过调控多种基因来参与细胞自噬和凋亡等过程<sup>[7]</sup>。Li 等<sup>[8]</sup>研究报道, ETS2 为 HF 患者的差异表达基因之一。但关于 HF 患者血清 TAX1BP1、ETS2 水平与 VR 的关系及对不良预后的预测效能尚无报道,本研究就此进行分析,以期改善 HF 患者预后提供更多依据,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2023 年 7 月上海市浦东新区人民医院心血管内科收治的 HF 患者 165 例为 HF 组,男 86 例,女 79 例;年龄 32~85(60.96±8.61)岁;病程 1~11(5.92±2.04)年;合并疾病:糖尿病 20 例,高血压 38 例,冠心病 78 例,心房颤动 34 例,高脂血症 29 例;有吸烟史 61 例,饮酒史 26 例。另选取

同期医院体检健康者 85 例为健康对照组,男 47 例,女 38 例;年龄 22~75(59.22±7.02)岁。2 组性别和年龄差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准[2021 年(科)伦审第 22 号],受试者或家属知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合慢性 HF 相关诊断标准<sup>[9]</sup>;②年龄 18 岁以上,且临床资料完整。(2)排除标准:①不能随访者;②精神疾病患者;③急性或慢性失代偿 HF;④哺乳期、妊娠期妇女;⑤近 3 个月内服用免疫抑制剂;⑥先天性心脏病;⑦心脏瓣膜病;⑧恶性肿瘤;⑨合并肝、肾、肺等其他器官严重功能损害;⑩血液系统疾病。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 VR 指标测量:HF 患者于入院次日和健康志愿者体检时以飞利浦 EPIQ7 超声诊断系统进行经胸超声心动图检查,按照《中国成人心力衰竭超声心动图规范化检查专家共识》<sup>[10]</sup>方法测量左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)、左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、舒张末期室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST)、左心室心肌质量指数(left ventricular myocardial mass index, LVMI)等,连续测量 3 个心动周期,取平均值。

1.3.2 血清 TAX1BP1、ETS2 水平检测:采集 HF 患者入院次日和健康志愿者体检时肘静脉血 3 ml,离心留

取血清,通过酶联免疫吸附法检测 TAX1BP1(科鹿生物科技有限责任公司试剂盒,货号 ELK0522)、ETS2(上海康朗生物科技有限公司试剂盒,货号 KL-8321H)水平。

1.3.3 预后分组:HF 患者按照文献[9]进行相关治疗,出院后通过门诊或电话行为期 1 年的随访,每 3 个月 1 次,随访截至 2024 年 7 月,根据是否出现心血管事件、再次 HF 加重住院、心源性死亡分为不良预后亚组(53 例)和良好预后亚组(112 例)<sup>[11]</sup>。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用 Student's *t* 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验;相关性采用 Pearson 相关性分析;血清 TAX1BP1、ETS2 水平与 HF 患者预后的关系及预测效能分别采用多因素非条件 Logistic 回归分析和受试者工作特征(ROC)曲线分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 血清 TAX1BP1、ETS2 水平比较 与健康对照组比较,HF 组患者血清 TAX1BP1、ETS2 水平升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 健康对照组与 HF 组血清 TAX1BP1、ETS2 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

Tab.1 Comparison of serum levels of TAX1BP1 and ETS2 between control group and HF group

| 组别         | 例数  | TAX1BP1    | ETS2      |
|------------|-----|------------|-----------|
| 健康对照组      | 85  | 30.68±5.19 | 4.44±1.50 |
| HF 组       | 165 | 42.91±7.03 | 9.55±3.02 |
| <i>t</i> 值 |     | 15.581     | 17.897    |
| <i>P</i> 值 |     | <0.001     | <0.001    |

2.2 2 组 VR 指标比较 与健康对照组比较,HF 组患者 LVPWT、LVEDD、IVST、LVMI 均增厚/升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 2。

2.3 HF 患者血清 TAX1BP1、ETS2 与 VR 指标的相关性分析 Pearson 相关性显示,血清 TAX1BP1、ETS2

水平均与 HF 患者 LVPWT、LVEDD、IVST、LVMI 呈正相关( $r = 0.646、0.658、0.649、0.679、0.676、0.634、0.642、0.681, P$  均<0.001)。

2.4 不同预后 HF 患者临床资料和血清 TAX1BP1、ETS2 水平及 VR 指标比较 165 例 HF 患者 1 年不良预后率为 32.12%(53/165)。与良好预后亚组比较,不良预后亚组 NYHA 心功能分级  $\geq$  III 级比例和 N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、TAX1BP1、ETS2 水平及 LVPWT、LVEDD、IVST、LVMI 升高,左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)降低( $P < 0.05$ ),见表 3。

2.5 多因素非条件 Logistic 回归分析 HF 患者不良预后的独立危险因素 以 HF 患者不良预后为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:NYHA 心功能  $\geq$  III 级、NT-proBNP 高、LVPWT 高、LVEDD 高、IVST 高、LVMI 高、TAX1BP1 高、ETS2 高是 HF 患者不良预后的独立危险因素,LVEF 高为 HF 患者不良预后的保护因素( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 多因素非条件 Logistic 回归分析 HF 患者不良预后的独立危险因素

Tab.4 Multivariate unconditional Logistic regression analysis of independent risk factors for poor prognosis in HF patients

| 变量                | $\beta$ 值 | SE 值   | Wald 值 | <i>P</i> 值 | OR 值   | 95%CI        |
|-------------------|-----------|--------|--------|------------|--------|--------------|
| 常量                | -56.730   | 14.098 | 16.192 | <0.001     | <0.001 | -            |
| NYHA $\geq$ III 级 | 1.922     | 0.733  | 6.865  | 0.009      | 6.832  | 1.623~28.762 |
| LVEF 高            | -0.208    | 0.067  | 9.563  | 0.002      | 0.812  | 0.712~0.927  |
| NT-proBNP 高       | 0.001     | 0.000  | 6.553  | 0.010      | 1.001  | 1.000~1.001  |
| LVPWT 高           | 0.859     | 0.343  | 6.267  | 0.012      | 2.362  | 1.205~4.629  |
| LVEDD 高           | 0.292     | 0.096  | 9.222  | 0.002      | 1.340  | 1.109~1.618  |
| IVST 高            | 0.851     | 0.316  | 7.283  | 0.007      | 2.343  | 1.262~4.349  |
| LVMI 高            | 0.070     | 0.032  | 4.732  | 0.030      | 1.073  | 1.007~1.142  |
| TAX1BP1 高         | 0.111     | 0.049  | 5.020  | 0.025      | 1.117  | 1.014~1.231  |
| ETS2 高            | 0.573     | 0.160  | 12.790 | <0.001     | 1.774  | 1.296~2.428  |

2.6 血清 TAX1BP1、ETS2 水平对 HF 患者不良预后的预测效能 绘制 HF 患者不良预后的预测效能 ROC

表 2 健康对照组与 HF 组 VR 指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of VR indicators between control group and HF group

| 组别         | 例数  | LVPWT(mm)  | LVEDD(mm)  | IVST(mm)   | LVMI( $\text{g}/\text{m}^2$ ) |
|------------|-----|------------|------------|------------|-------------------------------|
| 健康对照组      | 85  | 9.04±1.15  | 40.84±4.91 | 9.14±1.08  | 80.19±7.76                    |
| HF 组       | 165 | 13.19±1.31 | 50.20±4.49 | 13.24±1.55 | 106.70±13.75                  |
| <i>t</i> 值 |     | 24.786     | 15.123     | 24.411     | 19.466                        |
| <i>P</i> 值 |     | <0.001     | <0.001     | <0.001     | <0.001                        |

表 3 不同预后 HF 患者临床资料和血清 TAX1BP1、ETS2 水平及 VR 指标比较

Tab.3 Comparison of clinical data and serum levels of TAX1BP1, ETS2, and VR indicators in HF patients with different prognoses

| 项 目                                      | 良好预后亚组 (n = 112)        | 不良预后亚组 (n = 53)         | $\chi^2/t$ 值 | P 值    |        |
|--|-------------------------|-------------------------|--------------|--------|--------|
| 性别[例(%)]                                 | 男                       | 57(50.89)               | 29(54.72)    | 0.211  | 0.646  |
|  | 女                       | 55(49.11)               | 24(45.28)    |        |        |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)                   | 60.19 $\pm$ 9.16        | 62.58 $\pm$ 7.14        | 1.679        | 0.095  |        |
| 病程( $\bar{x}\pm s$ ,年)                   | 5.71 $\pm$ 2.06         | 6.36 $\pm$ 1.92         | 1.913        | 0.058  |        |
| NYHA 心功能分级[例(%)]                         | $\geq$ III 级            | 34(30.36)               | 35(66.04)    | 18.824 | <0.001 |
|  | < III 级                 | 78(69.64)               | 18(33.96)    |        |        |
| 合并疾病[例(%)]                               | 糖尿病                     | 12(10.71)               | 8(15.09)     | 0.648  | 0.421  |
|  | 高血压                     | 25(22.32)               | 13(24.53)    | 0.099  | 0.753  |
|  | 冠心病                     | 52(46.43)               | 26(49.06)    | 0.100  | 0.752  |
|  | 心房颤动                    | 17(15.18)               | 17(32.08)    | 3.604  | 0.058  |
|  | 高脂血症                    | 21(18.75)               | 8(15.09)     | 0.332  | 0.565  |
| 吸烟史[例(%)]                                | 42(37.50)               | 19(35.85)               | 0.042        | 0.837  |        |
| 饮酒史[例(%)]                                | 15(13.39)               | 11(20.75)               | 1.469        | 0.226  |        |
| 收缩压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)               | 138.13 $\pm$ 16.05      | 142.70 $\pm$ 18.19      | 1.636        | 0.104  |        |
| 舒张压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)               | 82.17 $\pm$ 14.03       | 86.36 $\pm$ 16.41       | 1.695        | 0.092  |        |
| LVEF( $\bar{x}\pm s$ ,%)                 | 50.82 $\pm$ 4.93        | 46.83 $\pm$ 4.48        | 4.989        | <0.001 |        |
| NT-proBNP( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)         | 2 466.43 $\pm$ 1 000.57 | 3 299.84 $\pm$ 1 149.59 | 4.759        | <0.001 |        |
| LVPWT( $\bar{x}\pm s$ ,mm)               | 12.90 $\pm$ 1.28        | 13.79 $\pm$ 1.17        | 4.304        | <0.001 |        |
| LVEDD( $\bar{x}\pm s$ ,mm)               | 49.17 $\pm$ 4.38        | 52.38 $\pm$ 3.94        | 4.539        | <0.001 |        |
| IVST( $\bar{x}\pm s$ ,mm)                | 12.86 $\pm$ 1.54        | 14.06 $\pm$ 1.25        | 4.984        | <0.001 |        |
| LVMI( $\bar{x}\pm s$ ,g/m <sup>2</sup> ) | 102.90 $\pm$ 12.32      | 114.73 $\pm$ 13.25      | 5.623        | <0.001 |        |
| TAX1BP1( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ g/L)     | 40.64 $\pm$ 6.24        | 47.70 $\pm$ 6.17        | 6.805        | <0.001 |        |
| ETS2( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ g/L)        | 8.59 $\pm$ 2.73         | 11.59 $\pm$ 2.58        | 6.721        | <0.001 |        |

曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 TAX1BP1、ETS2 水平及二者联合预测 HF 患者不良预后的 AUC 分别为 0.790、0.783、0.865,二者联合大于血清 TAX1BP1、ETS2 水平单独预测的 AUC ( $Z = 2.000$ 、 $2.412$ ,  $P = 0.046$ 、 $0.016$ ),见表 5 和图 1。

表 5 血清 TAX1BP1、ETS2 水平对 HF 患者不良预后的预测效能

Tab.5 Predictive efficacy of serum TAX1BP1 and ETS2 levels for adverse prognosis in HF patients

| 指 标     | Cut-off         | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|---------|-----------------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| TAX1BP1 | 43.68 $\mu$ g/L | 0.790 | 0.720~0.850 | 0.943 | 0.563 | 0.506 |
| ETS2    | 9.76 $\mu$ g/L  | 0.783 | 0.712~0.843 | 0.868 | 0.571 | 0.439 |
| 二者联合    |                 | 0.865 | 0.803~0.913 | 0.814 | 0.759 | 0.573 |

### 3 讨 论

慢性 HF 常因各种诱因引起急性加重而住院治疗,虽然近年来药物或非药物的治疗进展极大改善了 HF 患者预后,但受复杂病因、高异质性、个体因素等影响,部分患者预后较差<sup>[12-13]</sup>。本研究中,32.12%的 HF 患者在出院 1 年后出现不良预后,与章则陈等<sup>[14]</sup>报道的 32.41% 接近,说明 HF 患者预后较差。LVEF 和 NT-proBNP 是常用的 HF 患者预后预测指标,但

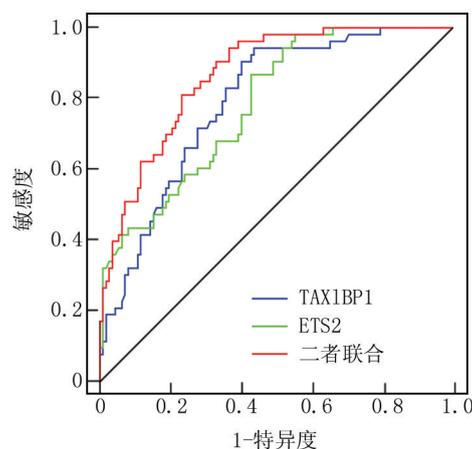


图 1 血清 TAX1BP1、ETS2 水平预测 HF 患者不良预后的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of predicting poor prognosis in HF patients based on serum levels of TAX1BP1 and ETS2

LVEF 受不同 HF 分类的影响,NT-proBNP 也受到年龄、用药、肾功能等因素影响<sup>[15]</sup>。有必要寻找新型血清标志物,帮助临床医师更有效地预测 HF 患者预后。

VR 是 HF 的基本病理改变,压力或容量负荷增加引发心肌细胞损伤,导致心肌组织重建和形态改变,特征为心肌肥大、心肌纤维化和心肌细胞凋亡,最终改变

心脏结构和功能,促进 HF 发生发展<sup>[16]</sup>。LVPWT、LVEDD、IVST、LVMI 是常用的 VR 指标<sup>[10]</sup>。本研究中, HF 患者 LVPWT、LVEDD、IVST、LVMI 显著升高,提示 HF 患者存在明显的 VR,寻找影响 HF 患者 VR 的因素,可能有助于新型血清标志物的发现。越来越多的研究证实<sup>[17]</sup>,细胞自噬和凋亡在 VR 过程中起重要作用,自噬通过降解损伤细胞器和蛋白质维持内环境稳态,但在 HF 中,由于炎症反应、氧化应激等因素的影响,过度自噬通过激活线粒体凋亡机制诱导心肌细胞凋亡,从而促进 VR 的发生和发展。TAX1BP1 最初因与人类 T 细胞白血病病毒 1 型 TAX 蛋白相互作用而命名,并发现其具有抑制炎症反应的作用。近年来的研究发现, TAX1BP1 是一种关键的自噬受体蛋白,能通过识别并与自噬相关蛋白相互作用,将损伤成分招募到自噬体中,促进自噬<sup>[5]</sup>。如 TAX1BP1 在急性心肌梗死小鼠中低表达,能以无名指蛋白 34/线粒体抗病毒信号蛋白/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 依赖性方式抑制炎症反应小体激活,从而抑制心肌炎性反应和改善心脏功能<sup>[18]</sup>。然而,在苯肾上腺素诱导的大鼠心肌细胞凋亡中, TAX1BP1 高表达促进心肌细胞凋亡<sup>[19]</sup>。在压力超负荷诱导的 HF 小鼠中, TAX1BP1 高表达激活泛素蛋白连接酶/p73/BCL2 相互作用蛋白 3,促进心肌细胞过度自噬和凋亡<sup>[6]</sup>。但关于血清 TAX1BP1 水平对 HF 患者的临床意义尚未可知。本研究发现 HF 患者血清 TAX1BP1 水平升高,与实验报道中的 HF 模型高表达一致。进一步分析显示, TAX1BP1 水平升高与 HF 患者 VR 加重和不良预后风险增加相关。分析原因与 TAX1BP1 能促进自噬有关, TAX1BP1 作为自噬关键调节因子,能通过自噬增强细胞器和受损蛋白的清除,但 TAX1BP1 水平升高会导致过度自噬,启动线粒体凋亡途径诱导心肌细胞凋亡,从而促进 VR 和降低 HF 患者预后<sup>[20]</sup>。对于 TAX1BP1 能通过抗炎作用改善心肌损伤和心脏功能的作用<sup>[17]</sup>,推测与 TAX1BP1 可能在不同疾病中发挥不同作用有关。既往研究也指出, TAX1BP1 介导的自噬在糖尿病心肌病中能抑制心肌细胞炎症反应、凋亡和纤维化,但 HF 患者由于心肌损伤严重, TAX1BP1 介导的自噬会导致过度自噬,从而促进心肌细胞凋亡<sup>[6,21]</sup>。

ETS2 是心肌细胞、免疫细胞、上皮细胞等表达的转录因子,参与细胞增殖、分化、炎症反应、自噬、凋亡等多种病理生理过程<sup>[7]</sup>。Zheng 等<sup>[22]</sup>实验报道, ETS2 是心脏发育的关键基因,通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路,减弱心肌细胞的增殖和分化能

力。Li 等<sup>[8]</sup>研究报道, ETS2 在 HF 患者左心室组织中高表达,且与细胞活力降低和凋亡增加有关。过氧化氢建立的 HF 细胞模型中,敲除 ETS2 基因能减少心肌细胞自噬和凋亡,从而缓解 HF 的进展<sup>[23]</sup>。然而,血清 ETS2 水平对 HF 患者的临床意义尚不明确。本研究中, HF 患者血清 ETS2 水平显著升高,且与上述实验结果一致。进一步分析表明, HF 患者血清 ETS2 水平升高与 VR 加重和不良预后风险增加相关。ETS2 通过与长链非编码 RNA 牛磺酸上调基因 1 启动子结合,增强其表达,并靶向下调微小 RNA-129-5p,进而上调自噬相关基因 7。通过促进自噬, ETS2 导致心肌细胞凋亡,从而加重 VR 并降低 HF 患者的预后<sup>[23-25]</sup>。此外, ETS2 作为转录因子,能够激活细胞外信号调节酶 1/2 信号通路,刺激心脏肥大基因的表达,加重心脏的压力负荷和功能障碍,进一步促进 VR 并增加 HF 患者不良预后的风险<sup>[26-27]</sup>。本研究通过 ROC 曲线评价指标预测 HF 患者不良预后发现,血清 TAX1BP1、ETS2 水平联合预测的 AUC 大于两者单独预测。说明血清 TAX1BP1、ETS2 水平联合对 HF 患者预后具有较高的预测效能。

综上所述,血清 TAX1BP1、ETS2 水平升高与 HF 患者 VR 加重和不良预后有关,且二者联合预测 HF 患者不良预后的效能较高。但本研究样本量相对较小,且未对不同类型 HF 患者的血清 TAX1BP1、ETS2 水平进行分析,未来研究应扩大样本量,涵盖不同 HF 亚型,并深入探讨 TAX1BP1、ETS2 在 HF 进展中的具体机制,以了解血清 TAX1BP1、ETS2 水平对 HF 患者的临床意义。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

李耀:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;韩素霞:实施研究过程,分析试验数据;吴晶晶:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;张康建:资料搜集整理,进行统计学分析;高苏莉:论文审核

**参考文献**

- [1] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J].中国循环杂志,2024,39(7):625-660. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2024.07.001.
- [2] 中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024[J].中华心血管病杂志,2024,52(3):235-275. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20231101-00405.
- [3] Wang H, Li Y, Chai K, et al. Mortality in patients admitted to hospital with heart failure in China: A nationwide cardiovascular association database-heart failure centre registry cohort study[J]. Lancet Glob Health, 2024, 12(4): e611-e622. DOI: 10.1016/S2214-109X

- (23)00605-8.
- [4] 李文静,王庆海.自噬在心血管疾病及其危险因素中作用机制的研究进展[J].中国医药导报,2023,20(29):34-38. DOI:10.20047/j.issn1673-7210.2023.29.07.
- [5] White J, Suklabaidya S, Vo MT, et al. Multifaceted roles of TAX1BP1 in autophagy[J]. *Autophagy*, 2023, 19(1):44-53. DOI: 10.1080/15548627.2022.2070331.
- [6] Wu QQ, Yao Q, Hu TT, et al. Tax1 banding protein 1 exacerbates heart failure in mice by activating ITCH-P73-BNIP3-mediated cardiomyocyte apoptosis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(10):2562-2572. DOI:10.1038/s41401-022-00950-2.
- [7] Choi Y, Lee Y, Kim JS, et al. USP39-mediated non-proteolytic control of ETS2 suppresses nuclear localization and activity[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(10):1475. DOI:10.3390/biom13101475.
- [8] Li J, Su H, Zhu Y, et al. ETS2 and microRNA-155 regulate the pathogenesis of heart failure through targeting and regulating GPR18 expression[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(6):3469-3478. DOI:10.3892/etm.2020.8642.
- [9] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [10] 国家老年医学中心国家老年疾病临床医学研究中心,中国老年医学学会心血管病分会,北京医学会心血管病学影像学组.中国成人心力衰竭超声心动图规范化检查专家共识[J].中国循环杂志,2019,34(5):422-436. DOI:10.3969/j.issn1000-3614.2019.05.002.
- [11] 潘虹,戴敏,陶涛,等.不同 NYHA 分级慢性心力衰竭患者血清 cTn I、NT-proBNP、UA 水平变化及其与预后转归的关系[J].西部医学,2024,36(7):1062-1067. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2024.07.024.
- [12] 中国医师协会心血管内科医师分会,中国心衰中心联盟,《慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识》工作组.慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识[J].中国循环杂志,2022,37(8):769-781. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2022.08.003.
- [13] 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.心脏再同步治疗慢性心力衰竭的中国专家共识(2021年修订版)[J].中华心律失常学杂志,2021,25(6):465-478. DOI:10.3760/cma.j.cn113859-20210901-00177.
- [14] 章则陈,刘艳群,雷育军.血清 APPL1 和 HDAC3 水平对慢性心力衰竭病人心功能和预后的预测价值[J].中西医结合心脑血管病杂志,2024,22(17):3176-3180. DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2024.17.018.
- [15] 中国医师协会心力衰竭专业委员会,国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会,中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会.心力衰竭生物标志物临床应用中国专家共识[J].中华心力衰竭和心肌病杂志,2022,6(3):175-192. DOI:10.3760/cma.j.cn101460-20220810-00071.
- [16] 卢子望,李飞,陈万林,等.血清 HDAC2、SFRP2 水平与老年慢性心力衰竭患者心室重构的关系[J].疑难病杂志,2023,22(3):231-235,240. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.03.002.
- [17] 李伟,赵卓,赵添,等.细胞自噬与心室重构的相关研究进展[J].心肺血管病杂志,2022,41(4):436-439. DOI:10.3969/j.issn.1007-5062.2022.04.021.
- [18] Xu H, Yu W, Sun S, et al. TAX1BP1 protects against myocardial infarction-associated cardiac anomalies through inhibition of inflammasomes in a RNF34/MAVS/NLRP3-dependent manner[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2021, 66(16):1669-1683. DOI:10.1016/j.scib.2021.01.030.
- [19] 谢青文,吴青青,唐其柱.TAX1 结合蛋白 1 加重苯肾上腺素诱导的心肌细胞凋亡[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(1):74-77. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2022.01.020.
- [20] Zhang M, Wang Y, Gong X, et al. Mechanistic insights into the interactions of TAX1BP1 with RB1CC1 and mammalian ATG8 family proteins[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(11):e2315550121. DOI:10.1073/pnas.2315550121.
- [21] Xiao Y, Wu QQ, Duan MX, et al. TAX1BP1 overexpression attenuates cardiac dysfunction and remodeling in STZ-induced diabetic cardiomyopathy in mice by regulating autophagy[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(5 Pt A):1728-1743. DOI:10.1016/j.bbdis.2018.02.012.
- [22] Zheng G, He Z, Lu Y, et al. SRF-derived miR210 and miR30c both repress beating cardiomyocyte formation in the differentiation system of embryoid body[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 626:58-65. DOI:10.1016/j.bbrc.2022.08.016.
- [23] Tan L, Xiong D, Zhang H, et al. ETS2 promotes cardiomyocyte apoptosis and autophagy in heart failure by regulating lncRNA TUG1/miR-129-5p/ATG7 axis[J]. *FASEB J*, 2023, 37(6):e22937. DOI:10.1096/fj.202202148RR.
- [24] 张博成,章小稳,龚艳青,等.老年慢性充血性心力衰竭患者血 NT-proBNP 水平与心功能、心室重构相关性研究[J].中国当代医药,2021,28(12):8-11. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2021.12.004.
- [25] 田朝晖,路康,马红彦.心宝丸对慢性心力衰竭患者心室重构及血管内皮功能和氧化应激的影响[J].河北医药,2024,46(15):2291-2294,2299. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2024.15.010.
- [26] Luo Y, Jiang N, May HI, et al. Cooperative binding of ETS2 and NFAT links Erk1/2 and calcineurin signaling in the pathogenesis of cardiac hypertrophy[J]. *Circulation*, 2021, 144(1):34-51. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052384.
- [27] 杨国珍,吕媛媛,秦梦云,等.心力衰竭生物标志物的研究进展[J].心脑血管病防治,2023,23(9):39-42. DOI:10.3969/j.issn.1009-816x.2023.09.010.

(收稿日期:2025-01-09)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.007

心血管疾病专题

# 射血分数保留的心力衰竭患者预后评估指标及预测价值分析

孙晶, 刘鹏, 孟昌, 白莹, 李莉, 胡罗文, 严宇鹏, 范煜东, 郑山海



基金项目: 2023 年内蒙自治区自然科学基金资助项目(2023QN08004)

作者单位: 100028 北京, 应急总医院重症医学科(孙晶、白莹、李莉、胡罗文、严宇鹏、郑山海), 急诊科(孟昌), 心血管内科(范煜东); 017000 鄂尔多斯, 鄂尔多斯市中心医院心血管内科(刘鹏)

通信作者: 郑山海, E-mail: 18601141505@163.com

**【摘要】目的** 探讨腰围身高比(WHTR)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)指标对射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)患者预后的预测价值。**方法** 回顾性选取2021年2月—2022年2月在应急总医院就诊的HFpEF患者183例,全部患者均在规范治疗后随访1年,根据患者1年内因主要不良心血管事件(MACE)再入院情况进行分组,分为MACE组49例和No-MACE组134例,对比2组的临床资料,采用多因素Logistic回归分析影响HFpEF患者预后不良的影响因素,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析入院时WHTR、HbA<sub>1c</sub>、HDL-C、SBP、DBP评估不良预后的预测价值。**结果** 183例患者在1年随访期间MACE发生率为26.78%(49/183)。2组患者比较,MACE组HbA<sub>1c</sub>、SBP、DBP、BMI、WC、肌钙蛋白I、NT-proBNP、NYHA心功能分级Ⅲ+Ⅳ级比例、系统性免疫炎症指数(SII)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)均显著高于No-MACE组,而WHTR、HDL-C、左室射血分数(LVEF)均低于No-MACE组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );经多因素Logistic回归分析,结果显示WHTR、HDL-C高是影响HFpEF患者预后不良的独立保护因素[OR(95%CI) = 0.874(0.786~0.971)、0.855(0.757~0.965), $P$ 均 $< 0.05$ ],而SII、NLR高以及NYHA心功能分级Ⅲ+Ⅳ级均是其独立危险因素[OR(95%CI) = 1.143(1.013~1.291)、1.134(1.024~1.256)、2.784(1.121~6.913), $P$ 均 $< 0.05$ ]。ROC曲线显示,WHTR、HbA<sub>1c</sub>、HDL-C、SBP、DBP预测不良预后的曲线下面积分别为0.845、0.732、0.785、0.669、0.683,具有良好的预测价值。**结论** WHTR、HDL-C、NYHA心功能分级、SII、NLR可影响HFpEF患者治疗后因MACE再入院,导致其不良预后发生率较高,WHTR、HbA<sub>1c</sub>、HDL-C、SBP、DBP对其不良预后有重要的预测价值。

**【关键词】** 射血分数保留型心力衰竭;腰围身高比;高密度脂蛋白胆固醇;收缩压;预后**【中图分类号】** R541.6 **【文献标识码】** A

## Analysis of prognostic indicators and predictive value in patients with heart failure with preserved ejection fraction

Sun Jing\*, Liu Peng, Meng Chang, Bai Ying, Li Li, Hu Luowen, Yan Yupeng, Fan Yudong, Zheng Shanhai. \* Department of Critical Care Medicine, Emergency General Hospital, Beijing 100028, China

Funding program: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2023QN08004)

Corresponding author: Zheng Shanhai, E-mail: 18601141505@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the predictive value of waist to height ratio (WHTR), glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP) indicators for the prognosis of patients with preserved ejection fraction heart failure (HFpEF). **Methods** A retrospective study was conducted on 183 patients with HFpEF who visited the Emergency General Hospital from February 2021 to February 2022. All patients were followed up for one year after standardized treatment. The patients were divided into MACE group (49 cases) and No MACE group (134 cases) based on their readmission due to major adverse cardiovascular events (MACE) within one year. The clinical data of the two groups were compared. Multivariate logistic regression was used to analyze the factors affecting the poor prognosis of HFpEF patients, and receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to analyze the predictive value of WHTR, HbA<sub>1c</sub>, HDL-C, SBP, and DBP in evaluating poor prognosis at admission. **Results** The incidence of MACE in 183 patients during the 1-year follow-up period was 26.78% (49/183). Compared with the No MACE group, the MACE group had significantly higher HbA<sub>1c</sub>, SBP, DBP, BMI, WC, troponin I, NT proBNP, NYHA functional class Ⅲ+Ⅳ ratio, systemic inflammatory index (SII), and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), while WHTR, HDL-C, and left ventricular

ejection fraction (LVEF) were lower than those in the No MACE group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ); Through multiple logistic regression analysis, the results showed that high WHTR and HDL-C were independent protective factors affecting poor prognosis in HFpEF patients [OR(95% CI)=0.874 (0.786–0.971), 0.855 (0.757–0.965), all  $P < 0.05$ ], while high SII, NLR, and NYHA functional class III+IV were independent risk factors [OR(95% CI)=1.143 (1.013–1.291), 1.134 (1.024–1.256), 2.784 (1.121–6.913), all  $P < 0.05$ ]. The ROC curve shows that the area under the curve of WHTR, HbA<sub>1c</sub>, HDL-C, SBP, and DBP predicting poor prognosis is 0.845, 0.732, 0.785, 0.669, and 0.683, respectively, indicating good predictive value. **Conclusion** WHTR, HDL-C, NYHA functional classification, SII, and NLR can affect the re-admission of HFpEF patients after treatment with MACE, leading to a higher incidence of adverse prognosis. WHTR, HbA<sub>1c</sub>, HDL-C, SBP, and DBP have important predictive value for their adverse prognosis.

**【Key words】** Preserved ejection fraction heart failure; Waist to height ratio; High density lipoprotein cholesterol; Systolic blood pressure; Prognosis

心力衰竭是多种原因导致心脏结构和/或功能异常,使得心脏收缩和/或舒张功能受损的一种临床综合征<sup>[1]</sup>。中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024 版根据左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)将心力衰竭患者进行了分类<sup>[2]</sup>,其中将 LVEF<40%归纳为射血分数减低型心力衰竭,将 40%≤LVEF<50%归纳为射血分数轻度下降型心力衰竭,将 LVEF≥50%的患者则归纳为射血分数保留型心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)。而临床既往研究中对于 HFpEF 患者的重视程度远远低于前两者。且有研究发现,部分 HFpEF 患者在采取有效规范的治疗后,仍然有发生主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的风险,是导致患者死亡的主要原因之一<sup>[3-4]</sup>。因此认为积极寻找预测该类患者预后不良发生的指标,对于改善其预后有重要的意义。腰围身高比(waist to height ratio, WHTR)是临床上用来评估肥胖的指标,有研究发现,WHTR 是预测心脏代谢风险的重要指标<sup>[5]</sup>。另有研究发现,糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA<sub>1c</sub>)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)等糖脂代谢指标与心血管疾病的发病机制密切相关<sup>[6]</sup>。高血压是导致 HFpEF 的重要危险因素之一,长期血压水平较高会使患者心脏负荷加重,进而容易导致不良预后结局<sup>[7]</sup>。但目前关于 WHTR、糖脂指标、血压指标对 HFpEF 患者 1 年内因 MACE 再入院风险预测的研究较少。基于此,本研究旨在探讨 WHTR、HbA<sub>1c</sub>、HDL-C、SBP、DBP 对 HFpEF 预后的评估分析,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2021 年 2 月—2022 年 2 月应急总医院收治的 HFpEF 患者 183 例的临床资料,其中男 103 例,女 80 例;年龄 51~72(62.06±7.64)岁。经规范治疗后随访 1 年,根据患者因 MACE 再入院情

况分为 MACE 组( $n=49$ )、No-MACE 组( $n=134$ )。本研究已获得应急总医院伦理委员会批准(K22-9),全部患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 纳入标准:(1)符合 HFpEF 的诊断标准<sup>[8]</sup>;(2)LVEF≥50%;(3)超声心动图至少符合以下 1 条:①左心房肥厚和/或扩大,②心脏舒张功能异常证据;(4)纽约心脏病协会(NYHA)<sup>[9]</sup>心功能分级为 II~IV 级。排除标准:(1)肾小球滤过率估计值<30 ml·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>;(2)代谢性心脏病;(3)肺源性心脏病;(4)原发性心肌病;(5)先天性心脏病;(6)心脏瓣膜病;(7)合并恶性肿瘤;(8)肝肾功能障碍者;(9)合并感染性疾病者。

## 1.3 检测指标与方法

1.3.1 基线资料信息收集:收集全部患者的性别、年龄、病程、体质量指数(body mass index, BMI)、腰围(waist circumference, WC)、WHTR、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP),记录合并症情况(高血压、糖尿病、高血脂、心房颤动);吸烟史(每日吸烟支数≥5 支,且持续 1 年时间及以上)、饮酒史(每日酒精摄入量>30 g,且持续 1 年时间及以上);NYHA 心功能分级等基本资料。

1.3.2 实验室检查:全部患者均在入院次日清晨抽取空腹肘静脉血 3 ml,测定的指标主要包括:血糖(空腹血糖、HbA<sub>1c</sub>);血脂[总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和 HDL-C];采用全自动生化分析仪(北京美德美康生物技术有限公司生产,MD-1001 型)检测肌钙蛋白 I;取血浆采用电化学发光免疫法检测 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)。检测血中性粒细胞计数、血小板计数、淋巴细胞计数,以此计算出系统性免疫炎症反应指数(systemic immune-inflammation index, SII)=中性粒细胞计数×血小板计数/淋巴细胞计数;中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)=中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。

1.3.3 超声心动检测:全部患者取左侧卧位,连接同步心电图,采用飞利浦公司 Ie Elite 型超声仪进行检查,探头频率设置为 1.7~3.4 MHz,扫描速度 50 mm/s,测定左心室舒张末期内径(LVEDD)、LVEF,每个指标均测量 3 次,取最终平均值,由同一组影像科医生检查和记录数据。

1.4 随访情况 全部患者随访 12 个月,每间隔 3 个月随访 1 次,随访方式为电话随访、门诊回访。以患者发生 MACE 为观察终点,包括心力衰竭、心律失常、心源性休克、死亡等<sup>[10]</sup>。记录全部患者因 MACE 发生再入院情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件分析研究数据。计数资料用频数或构成比(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;以多因素 Logistic 回归分析患者预后不良发生的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析患者 WHTR、HbA<sub>1c</sub>、HDL、SBP、DBP 预测不良预后的价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组一般临床资料比较 与 No-MACE 组比较, MACE 组 NT-proBNP、肌钙蛋白 I、NYHA 心功能分级 III~IV 级比例、SII、NLR、HbA<sub>1c</sub>、SBP、DBP 均升高,而 BMI、WC、LVEF、WHTR、HDL-C 均降低,差异均有统计学意义(*P*<0.05 或 *P*<0.001);组间其他临床资料比较无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 HFpEF 患者预后不良的影响因素 将随访期间是否因 MACE 再入院作为因变量(0=未发生,1=发生),将单因素分析中差异有统计学意义的项目作为自变量,其中 WHTR、HbA<sub>1c</sub>、HDL-C、SBP、DBP、BMI、WC、NT-proBNP、肌钙蛋白 I、LVEF、SII、NLR 等均为连续型变量,纳入实测值, HYHA 心功能分级(1=III+IV 级,0=II 级),进行 Logistic 多因素回归分析,结果显示,WHTR、HDL-C 高是影响 HFpEF 患者预后不良的独立保护因素、而 SII、NLR 高以及 NYHA 心功能分级 III+IV 级均是其独立危险因素(*P*<0.05),见表 2。

表 1 2 组 HFpEF 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of the general clinical datas of two groups of patients with HFpEF

| 项 目                                      |          | No-MACE 组( <i>n</i> =134) | MACE 组( <i>n</i> =49) | $\chi^2/t$ 值 | <i>P</i> 值 |
|--|----------|---------------------------|-----------------------|--------------|------------|
| 性别[例(%)]                                 | 男        | 71(52.99)                 | 32(66.67)             | 2.214        | 0.137      |
|  | 女        | 63(47.01)                 | 17(34.69)             |              |            |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)                   |          | 61.94±6.76                | 62.38±7.34            | 0.380        | 0.703      |
| 病程( $\bar{x}\pm s$ ,年)                   |          | 3.56±3.22                 | 3.71±0.53             | 0.323        | 0.746      |
| BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) |          | 25.91±3.71                | 22.64±2.43            | 5.731        | <0.001     |
| WC( $\bar{x}\pm s$ ,cm)                  |          | 80.39±3.46                | 77.14±2.34            | 6.080        | <0.001     |
| WHTR                                     |          | 0.67±0.12                 | 0.52±0.09             | 7.963        | <0.001     |
| 合并症[例(%)]                                | 高血压      | 85(63.43)                 | 30(61.22)             | 0.075        | 0.784      |
|  | 糖尿病      | 42(31.34)                 | 18(36.73)             | 0.473        | 0.491      |
|  | 高血脂      | 51(38.06)                 | 21(42.86)             | 0.346        | 0.556      |
|  | 心房颤动     | 18(13.43)                 | 10(20.41)             | 1.347        | 0.246      |
|  | 吸烟史      | 58(43.28)                 | 22(44.90)             | 0.038        | 0.845      |
|  | 饮酒史      | 37(27.61)                 | 15(30.61)             | 0.159        | 0.690      |
| NT-proBNP( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)         |          | 254.39±59.53              | 398.34±64.25          | 14.177       | <0.001     |
| 肌钙蛋白 I( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)            |          | 139.30±13.43              | 158.85±15.57          | 8.347        | <0.001     |
| 总胆固醇( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)            |          | 3.97±0.38                 | 4.04±0.36             | 1.118        | 0.264      |
| LDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)           |          | 2.32±0.54                 | 2.29±0.51             | 0.337        | 0.736      |
| HDL-C(mmol/L)                            |          | 1.19±0.21                 | 0.96±0.17             | 6.882        | <0.001     |
| TG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)              |          | 1.37±0.24                 | 1.41±0.27             | 0.964        | 0.335      |
| NYHA 心功能分级                               | II 级     | 119(88.81)                | 33(67.35)             | 11.743       | 0.001      |
|  | III+IV 级 | 15(11.19)                 | 16(32.65)             |              |            |
| LVEDD( $\bar{x}\pm s$ ,mm)               |          | 44.28±5.17                | 44.86±4.68            | 0.688        | 0.491      |
| LVEF( $\bar{x}\pm s$ ,%)                 |          | 62.94±4.24                | 61.28±3.58            | 2.439        | 0.015      |
| SBP(mmHg)                                |          | 125.28±6.34               | 149.34±9.53           | 3.321        | 0.001      |
| DBP(mmHg)                                |          | 70.73±5.82                | 93.28±5.48            | 2.664        | 0.008      |
| FPG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)             |          | 6.12±1.08                 | 6.47±1.25             | 1.859        | 0.064      |
| HbA <sub>1c</sub> (%)                    |          | 5.46±1.02                 | 7.21±1.16             | 4.242        | <0.001     |
| SII( $\bar{x}\pm s$ )                    |          | 685.11±134.85             | 1021.24±243.35        | 11.809       | <0.001     |
| NLR( $\bar{x}\pm s$ )                    |          | 2.61±0.57                 | 4.58±0.99             | 16.710       | <0.001     |

表 2 HFpEF 患者预后不良的 Logistic 多因素分析

Tab.2 Logistic multivariate analysis of poor prognosis in patients with HFpEF

| 变量                  | $\beta$ | SE    | Wald  | P 值   | OR    | 95%CI       |
|---------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------------|
| WHTR 高              | -0.135  | 0.054 | 6.250 | 0.012 | 0.874 | 0.786~0.971 |
| HDL-C 高             | -0.157  | 0.062 | 6.412 | 0.011 | 0.855 | 0.757~0.965 |
| NYHA 心功能分级 III+IV 级 | 1.024   | 0.464 | 4.870 | 0.027 | 2.784 | 1.121~6.913 |
| SII 高               | 0.134   | 0.062 | 4.671 | 0.031 | 1.143 | 1.013~1.291 |
| NLR 高               | 0.126   | 0.052 | 5.871 | 0.015 | 1.134 | 1.024~1.256 |

2.3 WHTR、HbA<sub>1c</sub>、HDL-C、SBP、DBP 预测 HFpEF 患者发生不良预后的价值 ROC 曲线分析结果显示, WHTR、HbA<sub>1c</sub>、HDL-C、SBP、DBP 预测 HFpEF 患者不良预后的曲线下面积分别为 0.845、0.732、0.785、0.669、0.683,见表 3、图 1。

表 3 HFpEF 患者发生不良预后的 ROC 曲线分析

Tab.3 ROC curve analysis of poor prognosis in patients with HFpEF

| 指标                | Cut-off 值   | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|-------------------|-------------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| WHTR              | 0.59        | 0.845 | 0.775~0.914 | 0.592 | 0.985 | 0.576 |
| HbA <sub>1c</sub> | 6.35%       | 0.732 | 0.652~0.813 | 0.551 | 0.821 | 0.373 |
| HDL-C             | 1.05 mmol/L | 0.785 | 0.716~0.855 | 0.837 | 0.687 | 0.525 |
| SBP               | 141.36 mmHg | 0.669 | 0.564~0.773 | 0.510 | 0.918 | 0.429 |
| DBP               | 93.03 mmHg  | 0.683 | 0.596~0.771 | 0.653 | 0.687 | 0.340 |

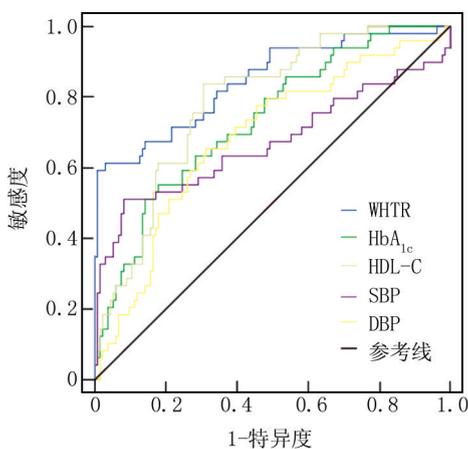


图 1 HFpEF 患者发生预后不良的 ROC 曲线分析

Fig.1 ROC curve of poor prognosis in patients with HFpEF

### 3 讨论

目前我国慢性心力衰竭患病率呈现出逐年增加的趋势,该疾病在临床上主要表现为呼吸困难、乏力疲劳、肺水肿、下肢水肿等,是各种心脏疾病终末期阶段,对患者的生命安全造成了严重的威胁<sup>[11-12]</sup>。HFpEF

是心力衰竭的一种亚型,其 LVEF 通常保持在 50% 及以上,但仍然会有患者存在心力衰竭相关症状及体征的表现。尽管 HFpEF 患者与非 HFpEF 患者的病情存在较大的差异,但近些年研究中发现, HFpEF 患者的病死率与非 HFpEF 患者几乎相当<sup>[13]</sup>,因此逐步受到了国内外的重视。于彦彦等<sup>[14]</sup>研究发现, HFpEF 患者群体中因 MACE 再入院的风险也同样较高。因此,若能在早期对 HFpEF 患者 MACE 再入院的预后情况进行预测,并予以采取及时有效的干预措施,或可能改善患者的预后。

HFpEF 因心肌功能障碍等问题,出院后容易发生急性 MACE,从而导致其再度入院。HFpEF 的影响机制较为复杂,多涉及心血管功能、代谢等多个方面。近年来从代谢角度出发,其在 HFpEF 患者的诊疗评估、预后判断中实现了广泛的应用。既往临床观点均认为肥胖是心血管疾病的诱因之一。而现有的研究中对肥胖与心力衰竭患者预后之间的关系仍然存在一定的争议。彭龙华等<sup>[15]</sup>研究表明,随着肥胖程度的增加,心力衰竭患者机体内的循环血容量越高。魏周仙等<sup>[16]</sup>研究结果也显示,超重组、肥胖组 HFpEF 患者在随访期间 MACE 发生率以及累积 MACE 发生率均低于正常组、过轻组。而 WHTR 是评估机体肥胖状态的指标之一,本研究中 MACE 组患者 WHTR 更低于 No-MACE 组患者,也证实了上述观点。考虑是因 HFpEF 患者多存在热量、蛋白质出入量的失衡,当其机体摄入不足的影响下会导致 WHTR 降低,而对于 WHTR 较高的患者,其具备更好的能量代谢储存能力,进而导致预后不良风险性相对更低。对于低 WHTR 的患者,当其营养不良的状况下会进一步加剧心源性恶病质。而 Nishikido 等<sup>[17]</sup>研究中表明,心源性恶病质是 HFpEF 患者预后的独立影响因素之一。

糖脂代谢异常是心血管疾病患者预后不良的危险因素。Zhou 等<sup>[18]</sup>研究发现,导致慢性心力衰竭患者预后不良的重要因素包括血脂异常,特别是 HDL-C 水平降低等。目前全血细胞衍生的炎症标志物作为新型炎症指标,因检测成本低廉并且容易获得,已被广泛应用于心血管疾病的预后风险评估。有研究证实,高 SII 与急性心力衰竭患者全因死亡风险独立相关<sup>[19]</sup>。NLR 是一种反映全身炎症反应状态的简单血液指标,近年来在心血管疾病中的预测和预后价值受到广泛关注。钟山等<sup>[20]</sup>研究中也证实, NLR 可预测急性心力衰竭患者出院后的心血管死亡。此外在本研究中 MACE 组患者的 SII、NLR 更高于 No-MACE 组,且 HDL-C 则更低于 No-MACE 组,也对上述观点进行了证实。分

析其机制,机体内长期高血糖会增强氧化应激反应,致使血压偏高,同时会进一步增强血小板黏附作用,引起血脂代谢紊乱,进而会促进 HFpEF 的发生及进展,也是导致其预后不佳的重要因素。此外本研究通过 1 年的随访研究,进一步证实了上述指标及 NYHA 心功能分级是导致 HFpEF 患者预后不良的独立危险因素。并通过进一步的 ROC 曲线分析,发现 WHTR、HbA<sub>1c</sub>、HDL、SBP、DBP 对于 HFpEF 患者预后评估有一定的价值,能够帮助筛选出可能发生 MACE 的 HFpEF 患者。因此临床上可根据上述指标指导对 HFpEF 患者的干预治疗,或可成为 HFpEF 患者治疗的新靶点。

#### 4 结论

综上,WHTR、HbA<sub>1c</sub>、HDL-C、SBP、DBP 对 HFpEF 患者预后的评估有一定的价值,可为临床降低 HFpEF 患者 MACE 再入院风险提供参考。但本研究仍有局限之处,纳入样本量较少,且为单中心研究,可能会造成研究结论存在一定的偏倚,因此在今后研究中还有待进一步扩大样本量、实施多中心研究以进一步验证本结论。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

#### 作者贡献声明

孙晶、孟昌、白莹:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘鹏:实施研究过程,资料搜集整理;李莉、胡罗文:分析实验数据,进行统计学分析;严宇鹏、范煜东:课题设计;郑山海:提出研究思路,论文审核

#### 参考文献

- [1] Greene SJ, Bauersachs J, Brugs JJ, et al. Worsening heart failure: nomenclature, epidemiology, and future directions; JACC Review Topic of the Week [J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 81(4): 413-424. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.023.
- [2] 中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024 [J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(3): 235-275. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20231101-00405.
- [3] Deanfield J, Verma S, Scirica BM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial [J]. Lancet, 2024, 404(10454): 773-786. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01498-3.
- [4] 刘若楠,王妮,王大新.系统性免疫炎症指数对冠心病合并心力衰竭患者主要不良心血管事件的预测价值研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024, 26(4): 368-371. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2024.04.003.
- [5] Nevill AM, Duncan MJ, Myers T. BMI is dead; long live waist-circumference indices: But which index should we choose to predict cardio-metabolic risk? [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2022, 32(7): 1642-1650. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.04.003.
- [6] 王小华,马文辉,郭爽.常规急救方案联合灯盏生脉饮治疗急性

- 心力衰竭合并糖尿病患者的疗效及对血气指标、心功能和糖脂代谢的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(11): 1145-1149. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.11.007.
- [7] 梁建军,徐元胜,刘锦涛.伊伐布雷定治疗高血压合并心力衰竭老年患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(20): 2920-2923. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.20.002.
- [8] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [9] Bredy C, Ministeri M, Kempny A, et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome [J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2018, 4(1): 51-58. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcx031.
- [10] 王伟民,霍勇,葛均波.冠状动脉钙化病变诊治中国专家共识 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22(2): 69-73. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2014.02.001.
- [11] Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(9): 559-573. DOI: 10.1038/s41569-020-0363-2.
- [12] 周美玲,徐爱群. N 末端脑钠肽前体和同型半胱氨酸水平与心力衰竭患者病情的相关性 [J]. 川北医学院学报, 2021, 36(1): 111-114. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2021.01.027.
- [13] Guazzi M, Ghio S, Adir Y. Pulmonary hypertension in HFpEF and HFrEF: JACC Review Topic of the Week [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(9): 1102-1111. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.069.
- [14] 于彦彦,王文志,吴聪. Tp-Te 间期、血清磷酸根水平与 HFpEF 患者预后的相关性分析 [J]. 医学临床研究, 2021, 38(8): 1229-1231. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2021.08.032.
- [15] 彭龙华,李伟. 高体质量指数所导致血浆脑钠肽水平下降对慢性心力衰竭预后判断的影响 [J]. 护理实践与研究, 2019, 16(23): 9-11. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2019.23.004.
- [16] 魏周仙,张倩,吕文魁,等.不同体质指数慢性心力衰竭患者预后的差异性研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(12): 28-32. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.12.005.
- [17] Nishikido T, Oyama JI, Nagatomo D, et al. A reduction of BMI predicts the risk of rehospitalization and cardiac death in non-obese patients with heart failure [J]. Int J Cardiol, 2019, 276: 166-170. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.054.
- [18] Zhou Z, Liu Q, Zheng M, et al. Comparative study on the predictive value of TG/HDL-C, TyG and TyG-BMI indices for 5-year mortality in critically ill patients with chronic heart failure: a retrospective study [J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 213. DOI: 10.1186/s12933-024-02308-w.
- [19] 高蓉蓉,徐芳,祝绪,等.全血细胞衍生的炎症标志物对急性心力衰竭患者的长期预后价值 [J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(12): 980-987. DOI: 10.13201/j.issn.10011439.2022.12.010.
- [20] 钟山,王庆航,李志豪,等.基于 GNRI 评分、NLR 的列线图模型预测慢性心力衰竭患者预后 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2024, 16(8): 946-951. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2024.08.09.

(收稿日期:2025-01-08)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.008

论著 · 临床

# 经阴道超声检查参数及血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$ 水平与 PCOS 患者子宫内膜容受性不良的关系

赵芳园, 邹红, 时思毛, 徐芳



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82004401); 黑龙江省中医药科研项目(ZHY2025-023)

作者单位: 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学附属第一医院超声医学科(赵芳园、邹红), 妇科(时思毛、徐芳)

通信作者: 徐芳, E-mail: xu15084662718@163.com

**【摘要】** 目的 分析经阴道超声检查参数及血清血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )与多囊卵巢综合征(PCOS)患者子宫内膜容受性不良的关系。方法 选取 2019 年 4 月—2021 年 12 月黑龙江中医药大学附属第一医院妇科诊治 PCOS 患者 120 例, 根据患者子宫内膜腔检查结果分为容受良好组 42 例与容受不良组 78 例, 比较 2 组一般资料、经阴道超声检查参数及血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  水平, Pearson 法分析超声参数与血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  的相关性, Logistic 回归分析影响子宫内膜容受性不良的危险因素。结果 2 组患者年龄、体质量、体质量指数(BMI)比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 容受不良组患者合并高雄激素血症、高胰岛素血症占比高于容受良好组( $\chi^2/P=12.897/<0.001$ 、 $5.500/0.019$ ); 容受不良组腔内平均数量、子宫内膜厚度、子宫内膜容积及血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  水平低于容受良好组( $t=13.804$ 、 $9.021$ 、 $15.004$ 、 $11.453$ 、 $11.671$ ,  $P$  均 $<0.001$ ), 子宫螺旋动脉阻力指数(RI)、搏动指数(PI)高于容受良好组( $t=4.198$ 、 $8.008$ ,  $P$  均 $<0.001$ ); PCOS 患者子宫内膜腔内数量、子宫内膜厚度、子宫内膜容积与血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  呈正相关(VEGF:  $r/P=0.364/0.007$ 、 $0.562/<0.001$ 、 $0.482/0.011$ ; HIF-1 $\alpha$ :  $r/P=0.405/0.014$ 、 $0.409/0.017$ 、 $0.597/<0.001$ ), 子宫 RI、PI 与血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  均为负相关(VEGF:  $r/P=-0.631/0.002$ 、 $-0.593/0.007$ ; HIF-1 $\alpha$ :  $r/P=-0.689/<0.001$ 、 $-0.571/0.009$ ); 合并高雄激素血症、合并高胰岛素血症、子宫内膜厚度薄、子宫内膜容积小、RI 高、PI 高及血清 VEGF 低、HIF-1 $\alpha$  低均为 PCOS 患者发生子宫内膜容受性不良的危险因素[OR(95%CI)=1.361(1.115~1.607)、1.294(1.017~1.571)、1.852(1.324~2.380)、2.586(1.714~3.458)、1.763(1.203~2.320)、1.608(1.182~2.034)、1.526(1.056~1.996)、1.267(0.571~1.963)]。结论 PCOS 患者经阴道超声检查参数与血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  具有相关性, 且均为患者发生子宫内膜容受性不良的危险因素, 可有效评估患者子宫内膜容受性。

**【关键词】** 多囊卵巢综合征; 子宫内膜容受性; 经阴道超声; 血管内皮生长因子; 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ; 相关性**【中图分类号】** R711.75 **【文献标识码】** A

**The relationship between parameters of transvaginal ultrasound and serum VEGF, HIF-1  $\alpha$  level and endometrial receptivity in patients with PCOS** Zhao Fangyuan\*, Zou Hong, Shi Simao, Xu Fang.\* Department of Ultrasound Medicine, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin 150040, China  
Funding program: National Nature Science Foundation of China (82004401); Heilongjiang Traditional Chinese Medicine Research Project (ZHY2025-023)

Corresponding author: Xu Fang, E-mail: xu15084662718@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between transvaginal ultrasonography parameters, serum vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and endometrial receptivity in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** From April 2019 to December 2021, the Department of Gynecology of the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine diagnosed and treated 120 PCOS patients. According to the results of endometrial pinocytosis, 42 patients were divided into good receptive group and 78 patients into poor receptive group. Compare the general data, transvaginal ultrasound parameters and serum VEGF, HIF-1  $\alpha$ . Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of endometrial receptivity impairment. **Results** There was no significant difference in age, body mass and body mass index (BMI) between the two groups ( $P>0.05$ ). The proportion of patients with hyperandrogenism

and hyperinsulinemia in the poor receptive group was higher than that in the good receptive group ( $\chi^2/P=12.897/<0.001$ 、 $5.500/0.019$ ). The mean number of pinocytotic processes, endometrial thickness, endometrial volume and serum VEGF, HIF-1 $\alpha$  in patients with poor receptivity were lower than those in the well tolerated group ( $t=13.804, 9.021, 15.004, 11.453, 11.671, P<0.001$ ), and the resistance index (RI) and pulsatility index (PI) of uterine spiral artery were higher than those in the well tolerated group ( $t=4.198, 8.008, P<0.001$ ). Endometrial pinocytosis, endometrial thickness, endometrial volume and serum VEGF, HIF-1 $\alpha$  in patients with PCOS were positive correlation (VEGF:  $r/P=0.364/0.007, 0.562/<0.001, 0.482/0.011$ ; HIF-1  $\alpha$ :  $r/P=0.405/0.014, 0.409/0.017, 0.597/<0.001$ ), RI and PI of uterus, serum VEGF and HIF-1 $\alpha$  were negative correlation (VEGF:  $r/P=-0.631/0.002, -0.593/0.007$ ; HIF-1  $\alpha$ :  $r/P=-0.689/0.001, -0.571/0.009$ )。Hyperandrogenism, hyperinsulinemia, low endometrial thickness, low endometrial volume, high RI, high PI, low serum VEGF and HIF-1  $\alpha$  were risk factors for poor endometrial receptivity in PCOS patients [OR (95% CI)=1.361 (1.115–1.607)、1.294 (1.017–1.571)、1.852 (1.324–2.380)、2.586 (1.714–3.458)、1.763 (1.203–2.320)、1.608 (1.182–2.034)、1.526 (1.056–1.996)、1.267 (0.571–1.963)]。Conclusion Transvaginal ultrasound parameters and serum VEGF, HIF-1 $\alpha$  in patients with PCOS is related and is a risk factor for patients with poor endometrial receptivity, which can effectively evaluate patients' endometrial receptivity.

**【Key words】** Polycystic ovary syndrome; Endometrial receptivity; Transvaginal ultrasound; Vascular endothelial growth factor; Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ ; Correlation

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)具体病因未明,临床以多毛、不排卵等为主要特征,育龄期女性发病率达 4%~12%<sup>[1]</sup>。不孕为多数 PCOS 患者就诊原因,研究认为,此类患者激素水平异常及子宫、卵巢微环境改变引起的子宫内膜容受性降低是导致不孕的重要原因之一,评估患者子宫内膜容受性对于临床治疗的开展具有指导意义<sup>[2]</sup>。目前子宫内膜容受性评估最具有代表性的方法为子宫内膜活检,但该项检查需对患者进行子宫内膜活检,操作具有一定创伤性,且检查效率较低,应用存在一定局限<sup>[3]</sup>。超声检查为 PCOS 患者临床常用检查方法,经阴道超声检查可弥补常规腹部超声的不足,避免肠气及腹部脂肪对检查结果的影响,近年在多种妇科疾病诊疗中均有应用,其无创伤、可重复性、成本低等优点具有更强实用性<sup>[4]</sup>。在 PCOS 的相关研究中发现,血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )低表达影响患者子宫内膜血管新生,可能是 PCOS 患者子宫内膜容受性下降的原因<sup>[5]</sup>。现分析经阴道超声检查参数及血清 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 水平与 PCOS 患者子宫内膜容受性不良的关系,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 4 月—2021 年 12 月黑龙江中医药大学附属第一医院妇科诊治 PCOS 患者 120 例,年龄 25~38(29.69 $\pm$ 4.33)岁;体质量 43.25~56.31(50.31 $\pm$ 4.29) kg,体质量指数(BMI) 20.08~27.71(23.77 $\pm$ 3.15)kg/m<sup>2</sup>。按照子宫内膜容受性分为容受不良组 78 例、容受良好组 42 例。2 组患者年龄、体质量、BMI 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但容受不良组高雄激素血症、高胰岛素血症患者占比显著

高于容受良好组( $P<0.05$ ),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(201904-09),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 容受良好组与容受不良组临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical datas between the group with good tolerance and the group with poor tolerance

| 项 目                                      | 容受良好组<br>(n=42)  | 容受不良组<br>(n=78)  | $\chi^2/t$ 值 | P 值    |
|--|------------------|------------------|--------------|--------|
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)                   | 29.01 $\pm$ 4.56 | 30.05 $\pm$ 4.53 | 1.197        | 0.234  |
| 体质量( $\bar{x}\pm s$ ,kg)                 | 50.79 $\pm$ 4.31 | 50.06 $\pm$ 4.35 | 0.880        | 0.381  |
| BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) | 23.48 $\pm$ 3.61 | 23.97 $\pm$ 3.72 | 0.695        | 0.488  |
| 合并高雄激素血症[例(%)]                           | 29(69.05)        | 73(93.59)        | 12.897       | <0.001 |
| 合并高胰岛素血症[例(%)]                           | 23(54.76)        | 59(75.64)        | 5.500        | 0.019  |

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合“多囊卵巢综合征中国诊疗指南”<sup>[6]</sup>中有关诊断标准,并伴不孕;②超声检查子宫、卵巢形态无异常;③依从性良好,可配合血清、超声及子宫内膜容受性检查。(2)排除标准:①年龄>40 岁或<20 岁;②其他原因引起的高雄激素血症/高胰岛素血症;③合并子宫内膜异位、先天性子宫畸形等其他生殖系统疾病;④合并糖尿病、肿瘤疾病;⑤合并严重心、肺、肾等脏器功能不全。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 子宫内膜容受性检查:子宫内膜容受性为判断子宫内膜容受性的形态学标志物,从自然月经周期的第 16~22 天开始取材观察,无排卵患者月经周期后第 5 天开始服用克罗米芬(上海衡山药业有限公司) 50 mg/次,每天 1 次,持续服用 6 d,以电子显微镜(深圳市迈瑞克科技有限公司,型号 MIX02)观察卵泡容受发育情况;高倍镜下选取 5 个视野,进行完全发育胞

饮突数量计数,取其平均值。

1.3.2 经阴道超声检查:应用 Voluson-E10 型超声系统(美国 GE 公司)进行超声检查,于患者月经结束第 3~7 天经阴道超声检查,对患者子宫纵切面、横切面及多切面进行扫查,二维超声下检查子宫内膜厚度,三维超声下检查子宫内膜容积,并在多普勒超声下检查患者子宫螺旋动脉血流情况,计算阻力指数(RI)、搏动指数(PI),RI 正常范围 0.6~0.8,RI 过高提示动脉阻力过大,血流灌注量少,子宫内缺氧、缺血风险较高;PI 正常范围 1.4~1.8,PI 过大提示患者存在妊娠期高血压风险。

1.3.3 血清 VEGF HIF-1 $\alpha$  水平检测:清晨采集患者肘静脉血 3 ml,离心留取血清后置于 -60 $^{\circ}$ C ~ -20 $^{\circ}$ C 下待检,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  水平,试剂盒购自上海通蔚生物科技有限公司,试验步骤严格按照厂商说明书进行。

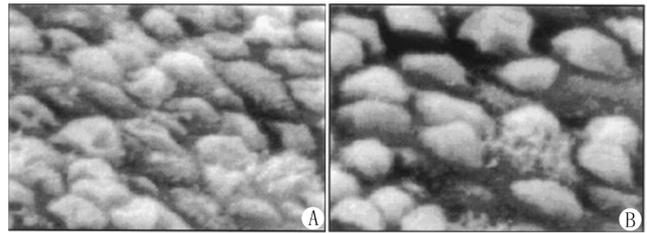
1.4 统计学方法 使用 SPSS 24.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;利用 Pearson 分析血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  与子宫内膜胞饮突数量、经阴道超声检查参数的相关性;Logistic 回归分析 PCOS 患者发生子宫内膜容受性不良的危险因素。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 子宫内膜胞饮突检查 正常月经周期的第 16 天,患者子宫内膜无特殊发现;第 17 天微绒毛细胞的微绒毛发育旺盛;第 18 天微绒毛可见肿胀、变粗;第 19 天,膜状突起逐渐形成,并向细胞顶部发展,微绒毛减少,并有相互融合,发展至胞饮突;第 20 天微绒毛消失,膜状突起变大并超过纤维细胞,形状似蘑菇,属于完全成熟胞饮突;第 21 天,胞饮突开始萎缩,微绒毛重新出现;第 22 天,胞饮突大部分萎缩,微绒毛细胞顶部重新覆盖粗短的微绒毛。所有患者完全发育的胞饮突平均数量为(18.31 $\pm$ 1.21)个;容受良好组为(20.54 $\pm$ 1.51)个,容受不良组为(17.11 $\pm$ 1.17)个,容受不良组胞饮突平均数量显著低于容受良好组( $t=13.804, P<0.001$ ),见图 1。

2.2 2 组阴道超声检查参数比较 容受不良组患者子宫内膜厚度、子宫内膜容积低于容受良好组,子宫 RI、PI 高于容受良好组( $P$  均 $<0.01$ ),见表 2。

2.3 2 组血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  水平比较 容受不良组血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  水平低于容受良好组,差异有统计学意义( $P$  均 $<0.01$ ),见表 3。



注:正常月经周期的第 20 天,子宫内膜容受性良好患者胞饮突排列紧密(A);容受性不良患者胞饮突排列稀疏(B)。

图 1 2 组患者子宫内膜完全发育胞饮突扫描电镜图( $\times 2000$ )  
Fig.1 Scanning electron microscopy of endometrial fully developed pinocytosis in patients with good receptivity( $\times 2000$ )

表 2 容受良好组与容受不良组经阴道超声检测参数比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.2 Comparison of transvaginal ultrasonic testing parameters between the group with good tolerance and the group with poor tolerance

| 组别    | 例数 | 子宫内膜厚度 (mm)     | 子宫内膜容积 (ml)     | RI              | PI              |
|-------|----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 容受良好组 | 42 | 7.61 $\pm$ 1.07 | 2.36 $\pm$ 0.39 | 0.71 $\pm$ 0.14 | 1.41 $\pm$ 0.26 |
| 容受不良组 | 78 | 5.99 $\pm$ 0.86 | 1.45 $\pm$ 0.27 | 0.85 $\pm$ 0.19 | 1.86 $\pm$ 0.31 |
| $t$ 值 |    | 9.021           | 15.004          | 4.198           | 8.008           |
| $P$ 值 |    | <0.001          | <0.001          | <0.001          | <0.001          |

表 3 容受良好组与容受不良组血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.3 Comparison of serum VEGF and HIF-1 $\alpha$  levels between the poor tolerance group and the well tolerated group

| 组别    | 例数 | VEGF(ng/L)         | HIF-1 $\alpha$ ( $\mu$ g/L) |
|-------|----|--------------------|-----------------------------|
| 容受良好组 | 42 | 185.31 $\pm$ 20.68 | 173.52 $\pm$ 19.66          |
| 容受不良组 | 78 | 145.94 $\pm$ 16.33 | 137.25 $\pm$ 14.08          |
| $t$ 值 |    | 11.453             | 11.671                      |
| $P$ 值 |    | <0.001             | <0.001                      |

2.4 血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  水平与子宫内膜胞饮突数量、经阴道超声检查参数相关性分析 经 Pearson 相关性分析显示,PCOS 患者子宫内膜胞饮突数量、子宫内膜厚度、子宫内膜容积与血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  均呈正相关,子宫 RI、PI 与血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  水平均呈负相关( $P$  均 $<0.05$ ),见表 4。

2.5 PCOS 患者发生子宫内膜容受性不良的危险因素分析 以 PCOS 患者发生子宫内膜容受性为因变量,合并高雄激素血症、合并高胰岛素血症、子宫内膜厚度、子宫内膜容积、RI、PI 及血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  为自变量,经 Logistic 回归分析显示,合并高雄激素血症、合并高胰岛素血症、子宫内膜厚度薄、子宫内膜容积小、RI 高、PI 高及血清 VEGF 低、HIF-1 $\alpha$  低均为 PCOS 患

者发生子宫内膜容受性不良的危险因素( $P$  均 $<0.05$ ), 见表 5。

表 4 血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  水平与子宫内膜容受性不良、经阴道超声检查参数相关性分析

Tab.4 Correlation analysis between the level of serum VEGF, HIF-1  $\alpha$  and the number of endometrial pinocytosis, parameters of transvaginal ultrasound

| 项 目       | VEGF   |        | HIF-1 $\alpha$ |        |
|-----------|--------|--------|----------------|--------|
|           | r 值    | P 值    | r 值            | P 值    |
| 子宫内膜容受性不良 | 0.364  | 0.007  | 0.405          | 0.014  |
| 子宫内膜厚度    | 0.562  | <0.001 | 0.409          | 0.017  |
| 子宫内膜容积分   | 0.482  | 0.011  | 0.597          | <0.001 |
| 子宫 RI     | -0.631 | 0.002  | -0.689         | 0.001  |
| 子宫 PI     | -0.593 | 0.007  | -0.571         | 0.009  |

表 5 PCOS 患者发生子宫内膜容受性不良的 Logistic 回归分析

Tab.5 Logistic regression analysis of endometrial receptivity impairment in PCOS patients

| 因 素                 | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值   | OR 值  | 95%CI       |
|---------------------|-----------|-------|--------|-------|-------|-------------|
| 合并高雄激素血症            | 0.536     | 0.321 | 13.354 | 0.005 | 1.361 | 1.115~1.607 |
| 合并高胰岛素血症            | 0.482     | 0.258 | 19.148 | 0.012 | 1.294 | 1.017~1.571 |
| 子宫内膜厚度薄             | 0.689     | 0.384 | 23.311 | 0.001 | 1.852 | 1.324~2.380 |
| 子宫内膜容积分小            | 0.752     | 0.405 | 19.334 | 0.001 | 2.586 | 1.714~3.458 |
| RI 高                | 0.608     | 0.247 | 21.085 | 0.002 | 1.763 | 1.203~2.320 |
| PI 高                | 0.589     | 0.293 | 31.254 | 0.004 | 1.608 | 1.182~2.034 |
| 血清 VEGF 低           | 0.348     | 0.374 | 28.419 | 0.001 | 1.526 | 1.056~1.996 |
| 血清 HIF-1 $\alpha$ 低 | 0.582     | 0.254 | 26.057 | 0.002 | 1.267 | 0.571~1.963 |

### 3 讨 论

经阴道超声检查在 PCOS 影像学诊断中应用广泛,通过阴道置入超声探头进行扫查可避免肠气、脂肪的影响,清晰显示患者子宫结构,测量子宫血流动力学变化情况<sup>[7-8]</sup>。本结果显示,容受不良组子宫内膜厚度、子宫内膜容积分均显著小于容受良好组,子宫 RI、PI 均显著高于容受良好组;后续危险因素分析中,子宫内膜厚度小、子宫内膜容积分小、RI 高、PI 高均为 PCOS 患者发生子宫内膜容受性不良的危险因素,提示不同子宫内膜容受性患者间经阴道超声检查参数存在显著差异,子宫内膜厚度、容积分下降及子宫 RI、PI 上升与 PCOS 患者子宫内膜容受性不良的发生关系密切。笔者认为子宫内膜厚度及子宫内膜容积分可有效反映当前患者子宫内膜发育情况,当子宫内膜较薄、容积分较小时,子宫内膜营养供给较少,对胚胎的黏附能力降低,伴随机体孕激素水平下降的影响,导致子宫内膜容受性降低<sup>[9-10]</sup>。子宫内膜下螺旋动脉是子宫内膜主要供血血管,当其出现阻力上升、血流减缓等血流动力学改变时,子宫内膜血液灌注减少,营养供给不足,影响子宫内膜发育,同样也对子宫内膜容受性造成影响。陶

沙等<sup>[11]</sup>的研究指出,容受性良好与容受性不良的 PCOS 患者间子宫内膜容积分、子宫内膜厚度均有显著差异,且均为 PCOS 不孕患者子宫内膜容受性不良发生的危险因素,与本研究相似。

VEGF 具有诱导血管内皮细胞增殖分裂,促进新血管生成的作用<sup>[12]</sup>;HIF-1 $\alpha$  作为一种特异的转录激活因子,可直接调控 VEGF 的表达,影响机体新血管的形成<sup>[13]</sup>。金经纬等<sup>[14]</sup>在研究中指出,PCOS 患者子宫内膜组织中 VEGF、HIF-1 $\alpha$  基因及蛋白相对表达量较非 PCOS 患者显著降低,并认为 VEGF、HIF-1 $\alpha$  表达水平降低是导致此类患者子宫内膜容受性下降的关键。血清学检测较组织内基因、蛋白表达水平的测量更为便捷,在本研究中容受不良组血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  水平显著低于容受良好组,与既往研究相符。相关性分析提示 PCOS 患者多项经阴道超声检查参数与血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  均有相关性,危险因素分析表明血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  下降为 PCOS 患者发生子宫内膜容受性不良的危险因素。笔者认为 PCOS 患者子宫内膜组织内 VEGF、HIF-1 $\alpha$  表达水平下降导致血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  水平降低,而 VEGF、HIF-1 $\alpha$  低表达影响机体子宫内膜组织内新血管的形成,子宫内膜血液灌注减少,引起血流动力学改变,导致子宫发育受限,最终导致子宫内膜容受性不良的发生。冯苗等<sup>[15]</sup>认为子宫内膜息肉不孕症患者种植窗子宫内膜组织内 VEGF 低表达与子宫内膜容受性欠佳有关,此类不孕症患者种植窗子宫内膜组织内 VEGF 阳性表达显著低于子宫内膜健康的女性,证实了 VEGF 表达水平对子宫内膜容受性的影响,与本研究结果相符。研究表明,合并高雄激素血症、高胰岛素血症也是 PCOS 患者发生子宫内膜容受性不良的危险因素( $P$  均 $<0.05$ ),笔者认为高雄激素血症及高胰岛素血症均可导致患者胰岛素代谢通路受损,引起胰岛素抵抗,促使子宫内膜对葡萄糖的摄取及利用效果降低,造成子宫内膜蜕膜化障碍,最终影响子宫内膜容受性<sup>[16-18]</sup>。

综上所述,PCOS 患者发生子宫内膜容受性不良可能与血清 VEGF、HIF-1 $\alpha$  水平下降引起的子宫内膜厚度、容积分及血流动力学改变有关,经阴道超声检查可用于此类患者子宫内膜容受性的评估。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赵芳园:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;邹红:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;时思毛:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;徐芳:课题设计,进行统计学分析,论文撰写

## 参考文献

- [1] Pea J, Bryan J, Wan C, et al. Ultrasonographic criteria in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: A systematic review and diagnostic meta-analysis [J]. Hum Reprod Update, 2024, 30(1): 109-130. DOI: 10.1093/humupd/dmad027.
- [2] 张泰, 李瑞玮, 杨丽菁, 等. 非编码 RNA 与子宫内膜容受性的研究进展 [J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42(2): 270-274. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.11236.
- [3] Zhao J, Chen Q, Xue X. An update on the progress of endometrial receptivity in women with polycystic ovary syndrome [J]. Reproductive Sciences, 2022, 29(8): 2136-2144. DOI: 10.1007/s43032-021-00641-z.
- [4] 曾绮卿. 青少年多囊卵巢综合征的临床、超声和生化特征及其诊断意义 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(1): 435-442. DOI: 10.13417/j.gab.039.000435.
- [5] 秦薇, 黄筱竝, 黄慧莲. HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 及 AMH 在多囊卵巢综合征中的表达及其临床意义 [J]. 中华全科医学, 2021, 19(10): 1693-1696. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002134.
- [6] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南 [J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.01.002.
- [7] Shi S, Hong T, Jiang F, et al. Letrozole and human menopausal gonadotropin for ovulation induction in clomiphene resistance polycystic ovary syndrome patients: A randomized controlled study [J]. Medicine, 2020, 99(4): e18383. DOI: 10.1097/MD.00000000000018383.
- [8] Jarrett BY, Heidi VB, Oldfield AL, et al. Ultrasound characterization of disordered antral follicle development in women with polycystic ovary syndrome [J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020, 105(11): e3847-3861. DOI: 10.1210/clinem/dgaa515.
- [9] Paulson EE, Comizzoli P. Endometrial receptivity and embryo implantation in carnivores—commonalities and differences with other mammalian species [J]. Biology of Reproduction, 2021, 104(4): 771-783. DOI: 10.1093/biolre/iwab001.
- [10] 赵敏, 李蕊, 白亚妮. 多囊卵巢综合征患者三维能量多普勒超声指标与子宫内膜厚度、性激素水平的相关性 [J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(11): 2561-2565, 2663.
- [11] 陶沙, 吕莎, 曾贞. 经阴道超声检测参数对 PCOS 不孕症患者子宫内膜容受性的评估研究 [J]. 中国性科学, 2020, 29(8): 75-78. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.08.023.
- [12] Huang L, Wang L. Association between VEGF gene polymorphisms (11 sites) and polycystic ovary syndrome risk [J]. Bioscience Reports, 2020, 40(3): BSR20191691. DOI: 10.1042/BSR20191691.
- [13] 欧英霞, 杨盼, 龙玲, 等. 多囊卵巢综合征患者血清 IMA、HIF1 $\alpha$ 、Vaspin、IGF-1 水平与性激素、糖脂代谢及胰岛素抵抗的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(14): 2773-2777. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.14.037.
- [14] 金纬伟, 蔡平生, 方轶萍, 等. 多囊卵巢综合征患者子宫内膜 HIF-1 $\alpha$  表达及与子宫内膜容受性的关系 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26(7): 612-614, 626. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2016.07.006.
- [15] 冯苗, 韩立薇, 吴穗妹, 等. 子宫内膜息肉不孕症患者增殖期与种植窗期子宫内膜组织 VEGF、Ki-67 表达变化 [J]. 山东医药, 2019, 59(31): 58-60. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.31.014.
- [16] 董梦姣, 张杉杉, 李程, 等. 多囊卵巢综合征患者肥胖指标对胰岛素抵抗的预测价值 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(8): 811-815. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.08.012.
- [17] 黄琦, 叶明珠, 杜瑜, 等. 微小 RNA-21-5p、性激素结合球蛋白对多囊卵巢综合征患者促性腺激素释放激素受体激动剂长方案助孕结局预测价值分析 [J]. 临床军医杂志, 2022, 50(5): 520-522, 525. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2022.05.20.
- [18] 吴静, 梁若笏, 陈瑶. 不同雄激素指标在多囊卵巢综合征高雄激素血症诊断中的意义 [J]. 浙江医学, 2021, 43(5): 537-539. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.5.2020-3297.

(收稿日期: 2022-08-26)

作者 · 编者 · 读者

## “诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

近年来, 各类疾病的诊断治疗趋于规范化、标准化, 相应的诊疗指南、专家共识也层出不穷, 对该类临床诊疗指南及专家共识进行深度权威解读, 可为国内同行提供相关参考证据, 有助于临床医师更好地学习、理解并应用于临床实践, 有利于规范临床诊疗活动, 提高医疗服务水平。《疑难病杂志》近年组织策划了“中国专家共识”“指南解读”等栏目, 邀请相关专家组织了一系列专栏文章, 收到良好的效果, 文章获得较高的下载率和引用率。2025 年我刊继续面向广大专家学者进行征稿, 对最新修订的诊疗指南、专家共识进行解读, 其内容包括: 指南形成背景、指南重点内容解读、指南主要亮点等, 字数 5 000~6 000 字。稿件一经专家审定, 即可在《疑难病杂志》当期发表, 稿酬从优, 欢迎踊跃赐稿。

投稿邮箱: ynbzz@163.com

投稿系统: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>

联系电话: (0311) 85901735

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.009

论著 · 临床

# 妊娠期甲状腺功能减退症患者血清 $\beta$ -HCG、PLGF 表达水平与妊娠结局的关系

裴巧丽, 李文婷, 许沙沙, 张小菜

基金项目: 陕西省卫生健康科研基金项目(2018D085)

作者单位: 712000 陕西咸阳, 陕西中医药大学第二附属医院产科

通信作者: 张小菜, E-mail: 411791886@qq.com



**【摘要】目的** 探究妊娠期甲状腺功能减退症(甲减)患者血清人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)、胎盘生长因子(PLGF)表达水平与妊娠结局的关系。**方法** 选取2023年5月—2024年5月陕西中医药大学第二附属医院产科收治的妊娠期甲减患者102例为妊娠甲减组,根据妊娠结局将患者分为不良妊娠亚组36例和良好妊娠亚组66例。另选取同期医院进行孕检且健康的产妇102例为健康妊娠组。采用化学发光免疫法检测血清 $\beta$ -HCG水平,ELISA法检测血清PLGF水平;多因素Logistic回归分析不良妊娠结局的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 $\beta$ -HCG、PLGF水平对不良妊娠结局的预测价值。**结果** 妊娠甲减组血清 $\beta$ -HCG水平高于健康妊娠组,血清PLGF水平低于健康妊娠组( $t/P=18.208/<0.001, 31.703/<0.001$ );妊娠甲减组胎膜早破比例高于健康妊娠组( $\chi^2/P=4.293/0.038$ );不良妊娠亚组促甲状腺激素(TSH)、 $\beta$ -HCG水平高于良好妊娠亚组,PLGF水平低于良好妊娠亚组( $t/P=4.940/<0.001, 7.015/<0.001, 5.260/<0.001$ );多因素Logistic回归分析显示,TSH高、 $\beta$ -HCG高是妊娠期甲减患者不良妊娠结局的独立危险因素[ $OR(95\%CI)=5.037(1.909\sim 13.290), 4.156(2.005\sim 8.616)$ ],PLGF高是独立保护因素[ $OR(95\%CI)=0.320(0.121\sim 0.781)$ ];血清 $\beta$ -HCG、PLGF水平及二者联合预测不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为0.776、0.761、0.880,二者联合的AUC大于单独预测( $Z/P=2.224/0.026, 2.546/0.011$ )。**结论** 妊娠期甲减患者血清 $\beta$ -HCG水平升高、PLGF水平降低,与妊娠期甲减患者不良妊娠结局密切相关,二者联合预测不良妊娠结局的效能较高。

**【关键词】** 妊娠期甲状腺功能减退症;人绒毛膜促性腺激素;胎盘生长因子;妊娠结局

**【中图分类号】** R714.256 **【文献标识码】** A

**The relationship between serum  $\beta$ -HCG and PLGF expression levels and pregnancy outcomes in patients with gestational hypothyroidism** Pei Qiaoli, Li Wenting, Xu Shasha, Zhang Xiaocai. Department of Obstetrics, The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi, Xianyang 712000, China

Funding program: Shaanxi Provincial Health Research Fund Project (2018D085)

Corresponding author: Zhang Xiaocai, E-mail: 411791886@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between serum human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -HCG), placental growth factor (PLGF) and pregnancy outcomes in patients with gestational hypothyroidism. **Methods** From May 2023 to May 2024, 102 patients with hypothyroidism during pregnancy in our hospital were selected to form the hypothyroidism group. At the same time, 102 healthy pregnant women who underwent pregnancy examination during the same period were considered as control group. Patients with hypothyroidism were assigned into the adverse group and the good group based on pregnancy outcomes. Chemiluminescence immunoassay was used to detect serum  $\beta$ -HCG. ELISA was used to detect serum PLGF. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of adverse pregnancy outcomes. ROC curve was used to evaluate the predictive value of serum  $\beta$ -HCG and PLGF for adverse pregnancy outcomes. **Results** For the control group, the hypothyroidism group had higher serum  $\beta$ -HCG and lower serum PLGF ( $t/P=18.208/<0.001, 31.703/<0.001$ ). For the control group, the hypothyroidism group had a higher overall incidence of adverse pregnancy outcomes ( $\chi^2/P=4.293/0.038$ ). The adverse group had higher thyroid stimulating hormone and  $\beta$ -HCG, and lower PLGF than good group ( $t/P=4.940/<0.001, 7.015/<0.001, 5.260/<0.001$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that high TSH and  $\beta$ -HCG were independent risk factors for adverse pregnancy outcomes in patients with hypothyroidism during pregnancy [ $OR(95\%CI)=5.037(1.909\sim 13.290), 4.456(2.005\sim 8.616)$ ]. High PLGF was an independent protective factor [ $OR(95\%CI)=0.320(0.121\sim 0.781)$ ].

ROC curve showed that the AUC of serum  $\beta$ -HCG, PLGF, and their joint in predicting adverse pregnancy outcomes was 0.776 (95% CI: 0.683–0.853), 0.761 (95% CI: 0.666–0.840), and 0.880 (95% CI: 0.801–0.936), respectively. The AUC predicted by the joint of  $\beta$ -HCG and PLGF was manifestly greater than the AUC predicted by them alone ( $Z/P=2.224/0.026$ ,  $Z/P=2.546/0.011$ ). **Conclusion** Serum  $\beta$ -HCG increases and PLGF decreases in patients with gestational hypothyroidism. Both are influencing factors for adverse pregnancy outcomes, and the joint detection of these two indicators has higher value in predicting adverse pregnancy outcomes.

**【Key words】** Gestational hypothyroidism; Human chorionic gonadotropin; Placental growth factor; Pregnancy outcome

妊娠期甲状腺功能减退症(甲减)是因妊娠期间甲状腺不能充分生成和/或分泌游离甲状腺素(free thyroxine,  $FT_4$ )与游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine,  $FT_3$ )所引发的疾病<sup>[1]</sup>。甲减的发病率较高,但缺乏典型的临床症状,若未能得到有效治疗,将增加妊娠期高血压疾病、流产、早产及低出生体质量儿等风险,甚至导致死胎<sup>[2-3]</sup>。人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,  $\beta$ -HCG)在受精后开始合成,并随着妊娠进展逐渐增加,特别是在妊娠初期急剧上升,约妊娠 8 周时达到其浓度的最高峰, $\beta$ -HCG 水平变化与胎盘功能密切相关,是评估妊娠状态和监测胚胎发育的重要指标<sup>[4]</sup>。胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)在胚胎发育过程中发挥着关键作用,能够有效促进滋养层细胞迁移与增殖,并诱导血管生成,对于血管重塑具有重要意义<sup>[5]</sup>。 $\beta$ -HCG 和 PLGF 是与妊娠过程密切相关的生物标志物,但二者在甲减中的表达以及与甲减患者妊娠结局的关系尚未完全阐明。基于此,本研究探讨妊娠期甲减患者血清  $\beta$ -HCG、PLGF 表达及二者与妊娠情况的相关性,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 5 月—2024 年 5 月陕西中医药大学第二附属医院产科收治的妊娠期甲减患者 102 例为妊娠甲减组,另选取同期医院进行孕检且结果健康的产妇 102 例为健康妊娠组。2 组临床资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(LLZN-08310),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 健康妊娠组与妊娠甲减组孕妇临床资料比较

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

| 项目   | 健康妊娠组<br>( $n=102$ ) | 妊娠甲减组<br>( $n=102$ ) | $\chi^2/t$ 值 | $P$ 值 |
|--|----------------------|----------------------|--------------|-------|
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)                      | 28.07 $\pm$ 2.44     | 28.29 $\pm$ 2.36     | 0.655        | 0.514 |
| 孕前 BMI( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) | 22.42 $\pm$ 2.03     | 22.39 $\pm$ 1.88     | 0.110        | 0.913 |
| 采血时孕周( $\bar{x}\pm s$ , 周)                   | 30.66 $\pm$ 1.40     | 30.59 $\pm$ 1.37     | 0.361        | 0.719 |
| 分娩史[例(%)]                                    | 34(33.33)            | 39(38.24)            | 0.533        | 0.465 |

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合妊娠期甲减的诊断标准<sup>[6]</sup>;②妊娠周数超过 28 周;③单胎妊娠,均无糖尿病、高血压、高血脂史;④临床资料完整。(2) 排除标准:①近期服用过影响甲状腺功能的药物;②甲状腺自身抗体阳性或有甲状腺病史;③合并其他妊娠期并发症;④严重心、肝、肾等功能障碍;⑤合并恶性肿瘤;⑥合并感染性疾病;⑦合并自身免疫性疾病。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清  $\beta$ -HCG、PLGF 水平检测:于妊娠甲减组入院第 2 日/健康妊娠组孕检时采集空腹静脉血 5 ml,离心后收集上清液待测。使用全自动化学发光免疫分析仪(武汉明德生物科技股份有限公司,型号:CF10)检测血清  $\beta$ -HCG 水平;采用 ELISA 试剂盒(上海烜雅生物科技有限公司,货号:XYH487)检测血清 PLGF 水平。

1.3.2 不良妊娠结局评估及分组:随访记录 2 组受试者的妊娠情况,不良妊娠包括早产(28~37 周分娩)、胎膜早破(临产前胎膜自然破裂)、羊水异常(妊娠期间羊水量 $\geq 2\ 000$  ml、晚期 $\leq 300$  ml)、胎儿窘迫(在子宫内因急性或慢性缺氧危及其健康和生命的情况)、产后出血(阴道娩出胎儿后产妇出血 $\geq 500$  ml)、新生儿窒息(新生儿 1 min Apgar 评分 $<7$  分)、低体质量儿(足月胎儿出生体质量 $<2\ 500$  g)<sup>[7]</sup>。根据妊娠结局将妊娠期甲减患者分为不良妊娠亚组 66 例和良好妊娠亚组 36 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS27.0 和 MedCalc 20.1.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验;多因素 Logistic 回归分析妊娠期甲减患者不良妊娠结局的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清  $\beta$ -HCG、PLGF 水平对妊娠期甲减患者不良妊娠结局的预测价值。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清  $\beta$ -HCG、PLGF 水平比较 妊娠甲减组血清  $\beta$ -HCG 水平高于健康妊娠组,血清 PLGF 水平低

于健康妊娠组 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

表 2 健康妊娠组与妊娠甲减组孕妇血清  $\beta$ -HCG、PLGF 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of serum  $\beta$ -HCG and PLGF levels between healthy control group and hypothyroidism group

| 组别         | 例数  | $\beta$ -HCG(IU/ml) | PLGF(ng/L)       |
|------------|-----|---------------------|------------------|
| 健康妊娠组      | 102 | 35.26 $\pm$ 3.47    | 73.88 $\pm$ 7.50 |
| 妊娠甲减组      | 102 | 47.60 $\pm$ 5.90    | 40.34 $\pm$ 7.61 |
| <i>t</i> 值 |     | 18.208              | 31.703           |
| <i>P</i> 值 |     | <0.001              | <0.001           |

2.2 2 组不良妊娠结局比较 2 组早产、羊水异常、胎儿窘迫、产后出血、新生儿窒息、低体质量儿比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 妊娠甲减组胎膜早破比例高于健康妊娠组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 健康妊娠组与妊娠甲减组孕妇不良妊娠结局比较 [例(%)]

Tab.3 Comparison of adverse pregnancy outcomes between healthy control group and hypothyroidism group

| 项目    | 健康妊娠组<br>( <i>n</i> = 102) | 妊娠甲减组<br>( <i>n</i> = 102) | $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 |
|-------|----------------------------|----------------------------|------------|------------|
| 早产    | 2(1.96)                    | 6(5.88)                    | 1.171      | 0.279      |
| 胎膜早破  | 0                          | 6(5.88)                    | 4.293      | 0.038      |
| 羊水异常  | 2(1.96)                    | 5(4.90)                    | 0.592      | 0.442      |
| 胎儿窘迫  | 0                          | 5(4.90)                    | 3.280      | 0.070      |
| 产后出血  | 4(3.92)                    | 6(5.88)                    | 0.421      | 0.517      |
| 新生儿窒息 | 0                          | 3(2.94)                    | 1.353      | 0.245      |
| 低体质量儿 | 2(1.96)                    | 5(4.90)                    | 0.592      | 0.442      |

2.3 不同妊娠结局妊娠期甲减患者临床资料比较 不良妊娠亚组促甲状腺激素 (TSH)、 $\beta$ -HCG 水平高于良好妊娠亚组, PLGF 水平低于良好妊娠亚组 ( $P < 0.01$ ), 见表 4。

2.4 多因素 Logistic 回归分析妊娠期甲减患者不良妊娠结局的影响因素 以妊娠期甲减患者的不良妊娠结局为因变量 (不良妊娠结局 = 1, 良好妊娠结局 = 0), 以 TSH、 $\beta$ -HCG、PLGF 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示: TSH 高、 $\beta$ -HCG 高是妊娠期甲减患者不良妊娠结局的独立危险因素, PLGF 高是独立保护因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

2.5 血清  $\beta$ -HCG、PLGF 水平对妊娠期甲减患者不良妊娠结局的预测价值 绘制血清  $\beta$ -HCG、PLGF 水平单独与联合预测妊娠期甲减患者不良妊娠结局的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示: 血清  $\beta$ -HCG、PLGF 水平及二者联合预测不良妊娠结局的

AUC 分别为 0.776、0.761、0.880, 二者联合的 AUC 大于单独预测的 AUC ( $Z/P = 2.224/0.026$ 、 $2.546/0.011$ ), 见表 6、图 1。

表 4 良好妊娠亚组与不良妊娠亚组妊娠期甲减患者临床资料比较

Tab.4 Comparison of clinical data between good pregnancy subgroup and adverse pregnancy subgroup of pregnant women with hypothyroidism during pregnancy

| 项目   | 良好妊娠亚组<br>( <i>n</i> = 66) | 不良妊娠亚组<br>( <i>n</i> = 36) | $\chi^2/t$ 值 | <i>P</i> 值 |
|--|----------------------------|----------------------------|--------------|------------|
| 年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)                      | 28.21 $\pm$ 2.08           | 28.43 $\pm$ 2.15           | 0.504        | 0.615      |
| 孕前 BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) | 22.37 $\pm$ 1.95           | 22.43 $\pm$ 1.85           | 0.151        | 0.880      |
| 分娩史 [例(%)]                                     | 23(34.85)                  | 16(44.44)                  | 0.908        | 0.341      |
| 分娩孕周 [例(%)]                                    | 38.03 $\pm$ 1.22           | 37.88 $\pm$ 1.29           | 0.582        | 0.562      |
| 收缩压 ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)                  | 115.68 $\pm$ 11.82         | 116.65 $\pm$ 12.54         | 0.388        | 0.699      |
| 舒张压 ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)                  | 71.79 $\pm$ 6.75           | 72.03 $\pm$ 6.47           | 0.174        | 0.862      |
| TSH ( $\bar{x} \pm s$ , mU/L)                  | 4.77 $\pm$ 1.12            | 6.02 $\pm$ 1.39            | 4.940        | <0.001     |
| FT <sub>3</sub> ( $\bar{x} \pm s$ , mU/L)      | 3.81 $\pm$ 0.59            | 3.84 $\pm$ 0.50            | 0.258        | 0.797      |
| FT <sub>4</sub> ( $\bar{x} \pm s$ , pmol/L)    | 15.29 $\pm$ 2.49           | 15.20 $\pm$ 2.37           | 0.177        | 0.860      |
| FPG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)                | 3.89 $\pm$ 0.52            | 3.75 $\pm$ 0.48            | 1.334        | 0.185      |
| TC ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)                 | 6.26 $\pm$ 0.77            | 6.42 $\pm$ 0.81            | 0.985        | 0.327      |
| TG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)                 | 1.73 $\pm$ 0.45            | 1.77 $\pm$ 0.42            | 0.439        | 0.662      |
| $\beta$ -HCG ( $\bar{x} \pm s$ , IU/ml)        | 46.05 $\pm$ 2.96           | 50.43 $\pm$ 3.11           | 7.015        | <0.001     |
| PLGF ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)                 | 42.39 $\pm$ 5.35           | 36.59 $\pm$ 5.27           | 5.260        | <0.001     |

表 5 影响妊娠期甲减患者不良妊娠结局的多因素 Logistic 回归分析

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of adverse pregnancy outcomes in patients with gestational hypothyroidism

| 自变量            | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | <i>P</i> 值 | OR 值  | 95%CI        |
|----------------|-----------|-------|--------|------------|-------|--------------|
| TSH 高          | 1.617     | 0.495 | 10.669 | 0.001      | 5.037 | 1.909~13.290 |
| $\beta$ -HCG 高 | 1.425     | 0.372 | 14.665 | <0.001     | 4.156 | 2.005~8.616  |
| PLGF 高         | -0.139    | 0.455 | 6.271  | 0.012      | 0.320 | 0.121~0.781  |

表 6 血清  $\beta$ -HCG、PLGF 水平对妊娠期甲减患者不良妊娠结局的预测价值

Tab.6 The predictive value of serum  $\beta$ -HCG and PLGF levels for adverse pregnancy outcomes in patients with gestational hypothyroidism

| 指标           | 最佳截断值       | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|--------------|-------------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| $\beta$ -HCG | 48.53 IU/ml | 0.776 | 0.683~0.853 | 0.778 | 0.803 | 0.581 |
| PLGF         | 38.44 ng/L  | 0.761 | 0.666~0.840 | 0.750 | 0.833 | 0.583 |
| 二者联合         |             | 0.880 | 0.801~0.936 | 0.833 | 0.849 | 0.682 |

### 3 讨论

甲状腺是人体至关重要的内分泌腺体, 在调控机体发育、生长及代谢方面发挥着不可替代的关键作

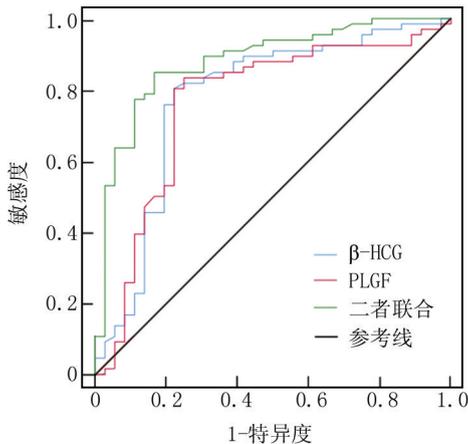


图 1 血清  $\beta$ -HCG、PLGF 水平预测妊娠期甲减患者不良妊娠结局的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting adverse pregnancy outcomes in pregnant women with hypothyroidism based on serum  $\beta$ -HCG and PLGF levels

用<sup>[8]</sup>。妊娠期妇女是甲减的高发群体,其发病率可高达 2%。妊娠期间母体与胎儿对甲状腺激素的需求量显著增加,若甲状腺分泌的甲状腺激素无法满足二者的需求,便会导致孕妇出现甲减的情况<sup>[9-10]</sup>。

$\beta$ -HCG 在孕早期起着维持黄体功能和支持早期妊娠的作用<sup>[11]</sup>。研究发现, $\beta$ -HCG 与血红素加氧酶协同作用,促进胎盘血管构建及滋养细胞增殖迁移,使子宫—胎盘—胎儿循环更顺畅,并增强母体内分泌系统的适应性<sup>[12]</sup>。研究表明,血清  $\beta$ -HCG 水平在甲减患者中显著升高<sup>[13]</sup>。与上述研究报道相似,本研究显示,妊娠甲减组血清  $\beta$ -HCG 水平升高,提示血清  $\beta$ -HCG 水平升高与甲减的发生有关。 $\beta$ -HCG 具有类似促甲状腺激素的作用,能够刺激甲状腺细胞上的促甲状腺激素受体,导致甲状腺激素的释放<sup>[14]</sup>。在正常情况下,这种刺激有助于维持妊娠期间的甲状腺功能,但过高的  $\beta$ -HCG 水平可能会导致甲状腺功能异常<sup>[15]</sup>。研究表明,随着  $T_3$  和  $T_4$  浓度的增加,每日  $\beta$ -HCG 的分泌量达到最大增幅<sup>[16]</sup>。研究表明,对于甲减患者,异常的  $\beta$ -HCG 水平可能预示不良妊娠结局,如过高的  $\beta$ -HCG 水平可能提示妊娠剧吐、流产、胚胎发育不良的风险增加<sup>[17-18]</sup>。本研究发现,不良妊娠亚组血清  $\beta$ -HCG 水平明显较高,与上述相关报道相似,说明血清  $\beta$ -HCG 水平与不良妊娠结局增加有关, $\beta$ -HCG 可用于评估甲减妊娠结局情况。

PLGF 参与胎盘形成及功能调节,在妊娠过程中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。本研究发现,妊娠甲减组血清 PLGF 水平较低,提示血清 PLGF 水平降低可能影响甲

减的发生。研究表明,PLGF 水平降低可能是预测早产和先兆流产的潜在指标<sup>[20]</sup>。较低的 PLGF 水平与胎盘灌注不足密切相关,而胎盘灌注不足会增加子痫前期、胎儿生长受限等多种并发症的发生风险<sup>[21]</sup>。与上述研究报道相似,本研究发现,不良妊娠亚组血清 PLGF 水平显著低于良好妊娠亚组,提示血清 PLGF 水平较低可能与不良妊娠结局有关。研究发现,PLGF 能够与可溶性 Flt-1 受体 (sFlt-1) 相互作用,起到拮抗作用,sFlt-1 具有抗血管生成的潜能,通过抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 来阻碍血管生成,引发血管生成障碍和内皮损伤<sup>[22-24]</sup>。PLGF 通过对抗 sFlt-1,减缓内皮细胞凋亡,减轻子宫动脉受损,从而维持子宫与胎盘之间的正常血液供应,为胎儿在子宫内的健康发育提供有利条件<sup>[25]</sup>。推测甲减患者血清 PLGF 水平降低引起胎盘血管重塑异常,进而影响胎盘功能,造成胎儿宫内发育迟缓、早产等不良妊娠结局<sup>[26-28]</sup>。

本研究中 ROC 曲线进一步分析显示,血清  $\beta$ -HCG、PLGF 水平及二者联合预测妊娠期甲减患者不良妊娠结局的 AUC 分别为 0.776、0.761、0.880,二者联合预测的 AUC 大于二者单独预测的 AUC,提示  $\beta$ -HCG、PLGF 均可用于预测甲减患者不良妊娠结局的发生,且二者联合检测可提高预测效能。 $\beta$ -HCG 和 PLGF 的异常表达可能会进一步加剧母婴健康问题,监测这两个指标有助于评估妊娠风险并采取相应的预防措施,当发现  $\beta$ -HCG 或 PLGF 水平偏离正常范围,医生应结合其他临床信息(如甲状腺功能测试结果、超声检查等),全面评估患者的状况,并适时调整治疗方案以改善妊娠结局。

#### 4 结论

综上所述,妊娠期甲减患者血清  $\beta$ -HCG 水平升高、PLGF 水平降低,与妊娠期甲减患者不良妊娠结局密切相关,二者联合预测不良妊娠结局的效能较高,可以帮助识别高危妊娠并采取适当的管理策略来确保最佳的母婴健康结果,然而具体的关联程度以及如何利用这些标志物进行个性化医疗决策仍需更多研究支持。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

裴巧丽:提出研究思路,设计研究方案,实施研究过程,分析试验数据,论文撰写;李文婷:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;许沙沙:进行统计学分析,实施研究过程,资料搜集整理;张小菜:论文审核

#### 参考文献

- [1] Patrizio A, Ferrari SM, Elia G, et al. Hypothyroidism and metabolic cardiovascular disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15

- (1): 1-6. DOI: 10.3389/fendo.2024.1408684.
- [2] 樊祯翠,徐志红. 妊娠期甲状腺功能减退发生情况及影响因素[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(2): 388-391. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8189.2021.02.044.
- [3] 《孕产期甲状腺疾病防治管理指南》编撰委员会,中华医学会内分泌学分会,中华预防医学会妇女保健分会. 孕产期甲状腺疾病防治管理指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(7): 539-551. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20220416-00234.
- [4] Hughes LM, Schuler A, Sharmuk M, et al. Early  $\beta$ -hCG levels predict live birth after single embryo transfer [J]. J Assist Reprod Genet, 2022, 39(10): 2355-2364. DOI: 10.1007/s10815-022-02606-w.
- [5] Dröge LA, Perschel FH, Stütz N, et al. Prediction of preeclampsia-related adverse outcomes with the sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)/PLGF (placental growth factor)-ratio in the clinical routine: A real-world study [J]. Hypertension, 2021, 77(2): 461-471. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15146.
- [6] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第2版)编撰委员会,中华医学会内分泌学分会,中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第2版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(8): 636-665. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.08.003.
- [7] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013: 129-130.
- [8] Kravchenko V, Zakharchenko T. Thyroid hormones and minerals in immunocorrection of disorders in autoimmune thyroid diseases [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14(1): 1-13. DOI: 10.3389/fendo.2023.1225494.
- [9] 刘晓静,张世芳,马海燕. 血清 TPO-Ab、IGF-1 及肥胖抑制素与妊娠期亚临床甲状腺功能减退患者不良妊娠结局的相关性研究[J]. 生殖医学杂志, 2024, 33(10): 1351-1356.
- [10] Lee SY, Pearce EN. Testing, monitoring, and treatment of thyroid dysfunction in pregnancy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(3): 883-892. DOI: 10.1210/clinem/dgaa945.
- [11] Komarnicki P, Gut P, Cieslewicz M, et al. Serum  $\beta$ -hCG as a biomarker in pancreatic neuroendocrine tumors: Rethinking single-analyte approach [J]. Cancers (Basel), 2024, 16(11): 2060-2075. DOI: 10.3390/cancers16112060.
- [12] Gallardo V, González M, Toledo F, et al. Role of heme oxygenase 1 and human chorionic gonadotropin in pregnancy associated diseases [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(2): 1-8. DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.07.016.
- [13] Pasińska M, Balcerek E, Repczyńska A, et al. The levels of pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) and chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) in the blood serum of women with hypothyroidism in the 1st trimester of pregnancy [J]. Int J Womens Health, 2023, 15(1): 167-176. DOI: 10.2147/IJWH.S386414.
- [14] Zheng H, Wang Q, Chen F. Correlation between serum beta-human chorionic gonadotropin levels and thyroid metabolic function in pregnant women with hyperemesis gravidarum [J]. Chin J Physiol, 2023, 66(5): 359-364. DOI: 10.4103/cjop.CJOP-D-23-00045.
- [15] 刘艳,陈金玲,丁竞成,等. 孕期不同时期血清 HCG 水平与妊娠期孕妇甲状腺功能减退的相关性[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(3): 544-546, 563. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2020.03.038.
- [16] Korevaar TI, De Rijke YB, Chaker L, et al. Stimulation of thyroid function by human chorionic gonadotropin during pregnancy: A risk factor for thyroid disease and a mechanism for known risk factors [J]. Thyroid, 2017, 27(3): 440-450. DOI: 10.1089/thy.2016.0527.
- [17] 谢萍,肖燕,罗汝琼,等. B 族链球菌孕妇感染血清炎症因子、Th1/Th2、 $\beta$ -hCG 的变化及其对胎膜早破、妊娠结局的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(21): 78-85. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.21.013.
- [18] 李凤,鲁海峰,崔冰漪,等. 血清  $\beta$ -hCG 和孕酮表达与妊娠剧吐患者甲状腺功能和胃动素相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(4): 511-515. DOI: CNKI:SUN:YXYQ.0.2020-04-026.
- [19] Albonici L, Benvenuto M, Focaccetti C, et al. PLGF immunological impact during pregnancy [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8714-8739. DOI: 10.3390/ijms21228714.
- [20] Zhang P, Jin Y, Hu X. Association of serum levels of vascular endothelial growth factor and placental growth factor in early threatened abortion and premature delivery: A casecontrol study [J]. Exp Ther Med, 2023, 26(5): 529-533. DOI: 10.3892/etm.2023.12228.
- [21] 王凤梅,杨悦,李娜. 子痫前期孕妇脐动脉血流参数及血清 PLGF 和 VEGF 水平与胎儿生长受限的关系[J]. 山东医药, 2024, 64(25): 87-90. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2024.25.021.
- [22] Stepan H, Galindo A, Hund M, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PLGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2023, 61(2): 168-180. DOI: 10.1002/uog.26032.
- [23] 于晶,许可,王泽野,等. 左旋甲状腺素治疗妊娠期亚临床甲状腺功能减退对胎儿心脏功能影响研究[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(11): 1298-1300. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.11.12.
- [24] 吕冬梅,尚敏捷,田晓颖,等. 左甲状腺素钠片治疗妊娠期合并甲状腺功能减退的临床效果及对患者甲状腺激素水平变化的观察[J]. 中国当代医药, 2021, 28(21): 125-127. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.21.035.
- [25] 张雨杰,赵雪莲,单爽,等. 早发型子痫前期患者血清 PLGF、sFlt-1 水平与妊娠结局的关系[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(12): 2236-2240. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2020.12.024.
- [26] 沈娟娟,哈丽亚·哈力木别克,王登兰,等. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IGF-1 水平与血脂、甲状腺功能和妊娠结局的关系[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(2): 176-181. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.012.
- [27] 杨春丽,杨敬敬. 妊娠期甲状腺功能异常与血脂代谢和妊娠结局的相关性研究[J]. 中国临床实用医学, 2022, 13(2): 39-42. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20220105-00015.
- [28] 王宪娟,何昆,李正川,等. 孕早期叶酸及细胞因子水平对妊娠期亚临床甲状腺功能减退患者妊娠结局的判定价值[J]. 河北医药, 2023, 45(8): 1137-1141, 1147. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.08.003.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.010

论著 · 临床

# 卵巢癌组织中 ADAM10、UBE2T 的表达及其与患者临床病理特征和预后的关系

王婕, 樊雷, 刘婧, 贺卓, 祝鹏飞



基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2019SF-116)

作者单位: 727000 陕西省铜川市人民医院(北院)妇产科(王婕、贺卓、祝鹏飞), (南院)肿瘤科(樊雷、刘婧)

通信作者: 樊雷, E-mail: 441025321@qq.com

**【摘要】目的** 探究卵巢癌组织中解整合素和金属蛋白酶 10(ADAM10)、泛素结合酶 E2T(UBE2T) 表达及其与患者临床病理特征和预后的关系。**方法** 选取 2020 年 9 月—2023 年 9 月陕西省铜川市人民医院(北院)妇产科治疗并经病理确诊为卵巢癌的患者 78 例。采用免疫组化法测定组织 ADAM10、UBE2T 表达;Kaplan-Meier 法分析卵巢癌组织不同 ADAM10、UBE2T 表达患者的生存率;多因素 Logistic 回归分析卵巢癌患者预后的影响因素。**结果** 卵巢癌组织 ADAM10、UBE2T 阳性表达率高于癌旁组织( $\chi^2/P=12.955/<0.001, 13.952/<0.001$ )。卵巢癌组织 ADAM10、UBE2T 的表达在 FIGO III~IV 期、淋巴结转移、低分化中高于 FIGO I~II 期、无淋巴结转移、中/高分化(ADAM10: $\chi^2/P=14.857/<0.001, 9.916/0.002, 10.858/0.001$ ;UBE2T: $\chi^2/P=13.791/<0.001, 16.458/<0.001, 6.334/0.012$ );78 例卵巢癌患者随访 1 年,共存活 56 例,死亡 22 例,1 年总体生存率为 71.79%(56/78)。死亡亚组卵巢癌组织 ADAM10、UBE2T 阳性表达率高于存活亚组( $\chi^2/P=13.038/<0.001, 14.832/<0.001$ )。2 亚组 FIGO III~IV 期、淋巴结转移、分化程度低比例差异有统计学意义( $\chi^2/P=8.104/0.004, 7.503/0.006, 9.254/0.002$ )。卵巢癌组织 ADAM10、UBE2T 阳性表达患者 1 年生存率分别为 54.76%(23/42)、54.55%(24/44),ADAM10、UBE2T 阴性表达患者 1 年生存率分别为 91.67%(33/36)、94.12%(32/34),卵巢癌组织 ADAM10、UBE2T 阳性表达患者 1 年生存率显著低于阴性表达(Log Rank  $\chi^2=13.305, 13.978, P$  均 $<0.01$ )。Logistic 回归分析表明,FIGO III~IV 期、淋巴结转移、分化程度低、ADAM10、UBE2T 阳性是影响卵巢癌患者预后的独立危险因素[OR(95%CI)=2.537(1.545~1.166)、2.614(1.646~4.151)、1.397(1.297~3.001)、2.625(1.481~4.625)、1.674(1.245~2.251)]。**结论** 卵巢癌组织中 ADAM10、UBE2T 阳性表达与患者临床病理特征及预后密切相关。

**【关键词】** 卵巢癌;解整合素和金属蛋白酶 10;泛素结合酶 E2T;临床病理特征;预后**【中图分类号】** R737.31 **【文献标识码】** A

## The expression of ADAM10 and UBE2T in ovarian cancer tissue and their relationship with clinical pathological features and prognosis of patients

Wang Jie\*, Fan Lei, Liu Jing, He Zhuo, Zhu Pengfei. \* Department of Obstetrics and Gynecology, Shaanxi Tongchuan People's Hospital (North Hospital), Shaanxi, Tongchuan 727000, China

Funding program: Key Research and Development Program of Shaanxi Province (2019SF-116)

Corresponding author: Fan Lei, E-mail: 441025321@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression of a disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10), ubiquitin-conjugating enzyme E2T (UBE2T) in ovarian cancer tissues and their relationship with clinical pathological features and prognosis of patients. **Methods** From September, 2020 to September, 2023, 78 cases of ovarian cancer were diagnosed by pathology after gynecological treatment in Tongchuan People's Hospital (North Hospital), Shaanxi Province. The relationship between the expression of ADAM10 and UBE2T in ovarian cancer tissues and prognosis was analyzed using Kaplan-Meier method. The factors influencing the prognosis of ovarian cancer patients were analyzed using multiple Logistic regression. **Results** The positive expression rates of ADAM10 and UBE2T in ovarian cancer tissues were greatly higher than those in adjacent tissues ( $\chi^2=12.955, 13.952, P<0.001$ ). The expressions of ADAM10 and UBE2T in ovarian cancer were higher than those in FIGO III~IV, lymph node metastasis and low differentiation, and no lymph node metastasis and moderate/high differentiation ( $\chi^2/P=14.857/<0.001, 9.916/0.002, 10.858/0.001, 13.791/<0.001, 16.458/<0.001, 6.334/0.012$ ). The 78 ovarian cancer patients were followed up for 1 year, with a total of 56 survivors and 22 deaths. The overall 1-year survival rate was 71.79% (56/78). The positive expression rate of ADAM10 and UBE2T in ovarian cancer tissue of death subgroup was higher

than that of survival subgroup ( $\chi^2=13.038, 14.832, P<0.001$ ). There was a statistically significant difference in the proportions of patients in subgroup 2 with FIGO stage III-IV, lymph node metastasis, and low degree of differentiation ( $\chi^2/P=8.104/0.004, 7.503/0.006, 9.254/0.002$ ). The one-year survival rates of patients with positive expression of ADAM10 and UBE2T in ovarian cancer tissues were 54.76% (23/42) and 54.55% (24/44), respectively. The one-year survival rates of patients with negative expression of ADAM10 and UBE2T were 91.67% (33/36) and 94.12% (32/34), respectively. The one-year survival rates of patients with positive expression of ADAM10 and UBE2T in ovarian cancer tissues were greatly lower than those of patients with negative expression of ADAM10 and UBE2T (Log Rank  $\chi^2=13.305, 13.978, P<0.01$ ). FIGO III ~ IV stage, lymph node metastasis, low degree of differentiation, positive ADAM10 and UBE2T were independent risk factors for the prognosis of ovarian cancer patients [OR(95% CI)=2.537(1.545-1.166), 2.614(1.646-4.151), 1.3 97 (1.297-3.001), 2.625(1.481-4.625), 1.674(1.245-2.251)]. **Conclusion** The positive expression of ADAM10 and UBE2T in ovarian cancer tissues is closely related to the clinical pathological features and prognosis of patients.

**【Key words】** Ovarian cancer; Disintegrin and metalloprotease 10; Ubiquitin-conjugating enzyme E2T; Clinical pathological features; Prognosis

卵巢癌为女性生殖系统中最具挑战性的恶性肿瘤之一,其高病死率和复杂的发病机制一直是医学界关注的焦点<sup>[1-2]</sup>。卵巢癌患者的总体生存率较低,晚期卵巢癌患者的预后较差<sup>[3-4]</sup>。因此,寻找与卵巢癌预后有关的生物标志物,对于延长患者生存期具有重要意义。解整合素和金属蛋白酶 10 (A disintegrin and metalloproteinase 10, ADAM10) 作为一种重要的金属蛋白酶,在细胞外基质重构、细胞迁移和侵袭等过程中发挥关键作用,其异常表达与多种肿瘤的发生发展密切相关<sup>[5-6]</sup>。泛素结合酶 E2T (ubiquitin conjugating enzyme E2 T, UBE2T) 在卵巢癌中异常表达,其高表达与不良预后相关,并通过特定通路调控肿瘤细胞增殖和耐药性<sup>[7-9]</sup>。然而,目前关于 ADAM10 和 UBE2T 在卵巢癌中的研究尚不充分。因此,本研究旨在通过检测卵巢癌组织中 ADAM10 和 UBE2T 表达水平,分析其与患者临床病理特征之间的关系,并探讨其作为预后标志物的潜在价值,为卵巢癌精准治疗提供新思路,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2020 年 9 月—2023 年 9 月陕西省铜川市人民医院(北院)妇产科治疗并经病理确诊为卵巢癌的患者 78 例,患者年龄 30~75(52.15±7.86)岁;按照 FIGO 标准分期: I ~ II 期 26 例, III ~ IV 期 52 例;病理类型:浆液性癌 53 例,黏液性癌 17 例,内膜样癌 8 例;分化程度:高分化 19 例,中分化 36 例,低分化 23 例;有淋巴结转移 41 例,有腹水 45 例;有家族遗传史 35 例;卵巢癌病程 2~14(8.14±2.64)月;基础病:高血压 28 例,糖尿病 19 例,高脂血症 15 例;诱因:妇科疾病 34 例,环境因素 17 例,遗传因素 14 例,其他 13 例。本研究经医院伦理委员会批准通过(2020012),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

**1.2 病例选择标准** (1)纳入标准:①首次确诊;②经病理组织学确诊为卵巢癌<sup>[10]</sup>;③年龄>18 岁。(2)排除标准:①术前有放化疗史;②合并有其他严重疾病(如肝、肾功能损伤,自身免疫性疾病,血栓及出血性疾病等);③合并其他恶性肿瘤;④妊娠期、哺乳期妇女;⑤临床资料不完整。

## 1.3 观测指标与方法

**1.3.1 ADAM10、UBE2T 表达检测:**收集手术切除的卵巢癌组织及癌旁组织样本(距离癌组织边缘>5 cm),迅速置于-80℃液氮中冷冻保存。应用免疫组化法检测卵巢癌组织中 ADAM10、UBE2T 表达,严格按照试剂盒(购自上海羽喙生物科技有限公司,货号:YDDEF001)说明书进行:取出样本用福尔马林液固定,石蜡包埋,制作 5 μm 切片,酒精水化、0.01 mol/L 磷酸盐缓冲液(PBS, pH 7.4)漂洗、微波修复抗原、PBS 漂洗后加入一抗(1:200)4℃孵育过夜,加入二抗(1:1000)、DAB 显色处理后,酒精脱水、二甲苯透明、中性树胶封片后显微镜(购自广州科适特科学仪器有限公司,型号:UMC 800TFL)下观察。

**1.3.2 ADAM10、UBE2T 表达判定标准<sup>[11]</sup>:**采用半定量法进行评分。染色强度分级标准:0 级,表现为无色;1 级,呈现淡黄色;2 级,显示为棕黄色;3 级,呈现出棕褐色或深褐色。阳性细胞占比评分:1 分,阳性细胞百分比≤10%;2 分,阳性细胞百分比为 11%~50%;3 分,阳性细胞百分比为 51%~75%;4 分,阳性细胞百分比>75%。通过将染色强度评分与阳性细胞占比评分相乘,得出综合评分,综合评分<3 分判定为阴性;≥3 分判定为阳性。

**1.3.3 随访及预后分析:**手术后患者门诊定期复查,以电话形式随访 1 年,随访截止日期为 2024 年 9 月,均未失访,随访率为 100%,记录患者生存情况。终点

为随访结束或患者死亡,并分为存活亚组 56 例和死亡亚组 22 例。

1.4 统计学方法 利用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Kaplan-Meier 法分析卵巢癌组织不同 ADAM10、UBE2T 表达患者的生存率;采用多因素 Logistic 回归分析卵巢癌患者预后的影响因素。*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 卵巢癌患者不同组织中 ADAM10、UBE2T 阳性表达比较 卵巢癌组织和癌旁组织中 ADAM10 的阳性表达率分别为 53.85%、25.64%,UBE2T 的阳性表达率分别为 56.41%、26.92%。卵巢癌组织 ADAM10、UBE2T 阳性表达率高于癌旁组织(*P*<0.01),见表 1、图 1。

表 1 卵巢癌旁组织与癌组织中 ADAM10、UBE2T 的表达比较

Tab.1 Comparison of ADAM10 and UBE2T expression in ovarian cancer adjacent tissues and cancer tissues

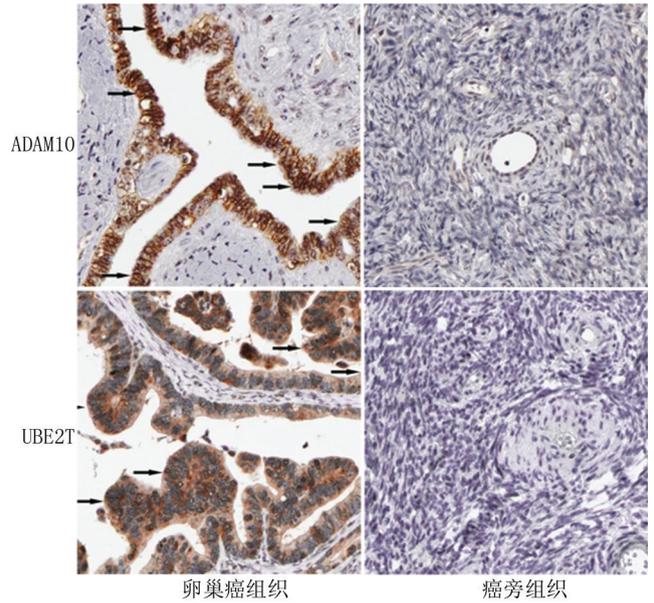
| 组别         | 例数 | ADAM10    |           | UBE2T     |           |
|------------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|
|            |    | 阳性        | 阴性        | 阳性        | 阴性        |
| 癌旁组织       | 78 | 20(25.64) | 58(74.36) | 21(26.92) | 57(73.08) |
| 卵巢癌组织      | 78 | 42(53.85) | 36(46.15) | 44(56.41) | 34(43.59) |
| $\chi^2$ 值 |    | 12.955    |           | 13.952    |           |
| <i>P</i> 值 |    | <0.001    |           | <0.001    |           |

2.2 卵巢癌组织 ADAM10、UBE2T 表达在不同临床病理特征中的差异比较 卵巢癌组织 ADAM10、UBE2T 的表达与年龄、病理类型、腹水无关(*P*>0.05),二者在 FIGO III~IV 期、淋巴结转移、低分化卵巢癌组织中表达高于 FIGO I~II 期、无淋巴结转移、中/高分化(*P*<0.01 或 *P*<0.05),见表 2。

表 2 卵巢癌组织 ADAM10、UBE2T 表达在不同临床病理特征中的差异比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of differences in ADAM10 and UBE2T expression in ovarian cancer tissues with different clinical pathological features

| 项目      | 例数       | ADAM10 阳性<br>( <i>n</i> =42) | ADAM10 阴性<br>( <i>n</i> =36) | $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 | UBE2T 阳性<br>( <i>n</i> =44) | UBE2T 阴性<br>( <i>n</i> =34) | $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 |           |           |           |
|---------|----------|------------------------------|------------------------------|------------|------------|-----------------------------|-----------------------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| 年龄(岁)   | <55      | 22(52.38)                    | 20(47.62)                    | 0.079      | 0.779      | 25(59.52)                   | 17(40.48)                   | 0.359      | 0.549      |           |           |           |
|         | ≥55      | 20(55.56)                    | 16(44.44)                    |            |            |                             |                             |            |            |           |           |           |
| 病理类型    | 浆液性癌     | 26(49.06)                    | 27(50.94)                    | 1.537      | 0.464      | 26(49.06)                   | 27(50.94)                   | 2.254      | 0.324      |           |           |           |
|         | 黏液性癌     | 17                           | 11(64.71)                    |            |            |                             |                             |            |            | 6(35.29)  | 12(70.59) | 5(29.41)  |
|         | 内膜样癌     | 8                            | 5(62.50)                     |            |            |                             |                             |            |            | 3(37.50)  | 6(75.00)  | 2(25.00)  |
| 有腹水     | 45       | 25(55.56)                    | 20(44.44)                    | 0.125      | 0.724      | 27(60.00)                   | 18(40.00)                   | 0.557      | 0.455      |           |           |           |
| FIGO 分期 | I~II 期   | 6(23.08)                     | 20(76.92)                    | 14.857     | <0.001     | 7(26.92)                    | 19(73.08)                   | 13.791     | <0.001     |           |           |           |
|         | III~IV 期 | 52                           | 36(69.23)                    |            |            |                             |                             |            |            | 16(30.77) | 37(71.15) | 15(28.85) |
| 有淋巴结转移  | 41       | 29(70.73)                    | 12(29.27)                    | 9.916      | 0.002      | 32(78.05)                   | 9(21.95)                    | 16.458     | <0.001     |           |           |           |
| 分化程度    | 中/高分化    | 55                           | 23(41.82)                    | 10.858     | 0.001      | 26(47.27)                   | 29(52.73)                   | 6.334      | 0.012      |           |           |           |
|         | 低分化      | 23                           | 19(82.61)                    |            |            |                             |                             |            |            | 4(17.39)  | 18(78.26) | 5(21.74)  |



注:箭头指向典型阳性细胞。

图 1 ADAM10、UBE2T 在卵巢癌组织及癌旁组织中的表达(免疫组化法,×200)

Fig.1 Expression of ADAM10 and UBE2T in ovarian cancer tissues and adjacent tissues (immunohistochemistry, × 200)

2.3 2 亚组 ADAM10、UBE2T 表达及临床病理特征比较 78 例卵巢癌患者随访 1 年,存活 56 例,死亡 22 例,1 年总体生存率为 71.79%(56/78)。死亡亚组卵巢癌组织 ADAM10、UBE2T 阳性表达率及 FIGO III~IV 期、淋巴结转移、分化程度低比例高于存活亚组(*P*<0.01),见表 3。

2.4 ADAM10、UBE2T 表达与卵巢癌患者预后的关系

Kaplan-Meier 生存分析结果显示:卵巢癌组织 ADAM10、UBE2T 阳性表达患者 1 年生存率分别为 54.76%(23/42)、54.55%(24/44),ADAM10、UBE2T 阴性

**表 3** 存活亚组与死亡亚组卵巢癌组织 ADAM10、UBE2T 表达及临床病理特征比较

**Tab.3** Comparison of ADAM10, UBE2T expression and clinicopathological features between survival subgroup and death subgroup of ovarian cancer

| 项目            | 存活亚组<br>(n=56) | 死亡亚组<br>(n=22) | $t/\chi^2$ 值 | P 值    |
|---------------|----------------|----------------|--------------|--------|
| 年龄(岁)         | 52.19±7.89     | 52.05±7.78     | 0.071        | 0.944  |
| FIGO III~IV 期 | 32(57.14)      | 20(90.91)      | 8.104        | 0.004  |
| 淋巴结转移         | 24(42.86)      | 17(77.27)      | 7.503        | 0.006  |
| 分化程度低         | 11(19.64)      | 12(54.55)      | 9.254        | 0.002  |
| ADAM10 阳性     | 23(41.07)      | 19(86.36)      | 13.038       | <0.001 |
| UBE2T 阳性      | 24(42.86)      | 20(90.91)      | 14.832       | <0.001 |

表达患者 1 年生存率分别为 91.67% (33/36)、94.12% (32/34)。卵巢癌组织 ADAM10、UBE2T 阳性表达患者 1 年生存率显著低于 ADAM10、UBE2T 阴性表达 (Log Rank  $\chi^2 = 13.305, 13.978, P < 0.01$ )。

**2.5 多因素 Logistic 回归分析影响卵巢癌患者预后的因素** 以卵巢癌患者是否死亡为因变量(赋值:是“1”;否“0”),以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:FIGO III~IV 期、淋巴结转移、分化程度低、ADAM10、UBE2T 阳性是影响卵巢癌患者预后的独立危险因素 ( $P < 0.01$ ),见表 4。

**表 4** 多因素 Logistic 回归分析影响卵巢癌患者预后的因素  
**Tab.4** Factors influencing the prognosis of ovarian cancer patients through multivariate Logistic regression analysis

| 影响因素          | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值    | OR 值  | 95%CI       |
|---------------|-----------|-------|--------|--------|-------|-------------|
| FIGO III~IV 期 | 0.931     | 0.253 | 13.541 | <0.001 | 2.537 | 1.545~1.166 |
| 淋巴结转移         | 0.961     | 0.236 | 16.577 | <0.001 | 2.614 | 1.646~4.151 |
| 分化程度低         | 0.680     | 0.214 | 10.084 | 0.001  | 1.973 | 1.297~3.001 |
| ADAM10 阳性     | 0.965     | 0.292 | 10.923 | <0.001 | 2.625 | 1.481~4.652 |
| UBE2T 阳性      | 0.515     | 0.151 | 11.642 | <0.001 | 1.674 | 1.245~2.251 |

### 3 讨论

卵巢癌是一种常见的妇科恶性肿瘤,预后较差,尽管手术和药物治疗最近取得了进展,但存活率仍然有待提升<sup>[12]</sup>。因此,需要寻找有效的生物标志物并探究其与卵巢癌患者临床病理特征及预后的关系,以期改善患者预后至关重要。

ADAM10 作为一种关键的锌离子依赖性跨膜蛋白酶,在生物体内执行着精细的分子调控功能<sup>[13]</sup>。Chen 等<sup>[14]</sup>研究表明,ADAM10 是一种涉及 MAP4K4 介导的 N-钙黏蛋白稳定性的特殊底物,能够影响癌细胞黏附、迁移和侵袭。除此之外,ADAM10 通过调控 Notch

信号通路、表皮生长因子受体信号通路、N-钙黏蛋白及其他信号传导途径,在癌症的发生和发展中发挥着不可或缺的作用<sup>[15-16]</sup>。李根林等<sup>[17]</sup>研究表明,miR-122-5p 通过靶向下调 ADAM10 表达抑制人卵巢癌细胞 SKOV-3 细胞的迁移侵袭以及上皮-间质转化 (EMT)。本研究发现,卵巢癌组织 ADAM10 阳性表达率显著高于癌旁组织,且其表达与患者 FIGO 分期、淋巴结转移、分化程度密切相关。这一结果提示,ADAM10 可能在卵巢癌的发生发展过程中发挥重要作用,其异常表达可能与肿瘤的侵袭性和转移性增强有关。进一步分析发现,ADAM10 高表达的患者预后较差,提示其可作为卵巢癌预后评估的一个重要指标。

UBE2T 作为泛素-蛋白酶体系统 (UPS) 中的关键酶,在多种肿瘤的发生与发展过程中扮演着至关重要的角色,作为酶促泛素化过程的关键组成部分,影响着肿瘤细胞的生长、增殖、迁移及侵袭等多个方面,从而成为肿瘤生物学的一个核心调控因子<sup>[18]</sup>。Wu 等<sup>[19]</sup>研究显示,UBE2T 在结直肠癌中表达显著上调,与临床特征相关,UBE2T 通过 p53 泛素化和降解促进结直肠癌细胞生长。赵楠等<sup>[20]</sup>研究表明,UBE2T 过表达可诱导 DNA 损伤修复 FA/BRCA 通路关键蛋白 FANCF 和 FANCD2 表达增加,提示 FA/BRCA 通路途径可能是 UBE2T 在卵巢癌中发挥促癌作用的重要机制之一。Cui 等<sup>[21]</sup>研究表明,UBE2T 通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K-AKT) 通路调节 EMT,并在卵巢癌中起致癌作用。Huang 等<sup>[22]</sup>研究表明,UBE2T 上调可预测不良预后并促进卵巢癌的恶性进展,UBE2T 上调抑制自噬,随后通过激活 AKT/mTOR 轴促进 EMT,这解释了 UBE2T 在卵巢癌中致癌作用的潜在机制。本研究发现,卵巢癌组织 UBE2T 阳性表达率显著高于癌旁组织,且其表达与患者 FIGO 分期、淋巴结转移、分化程度密切相关。这一结果提示了 UBE2T 可能在卵巢癌的发生发展过程中发挥重要作用。进一步分析发现,UBE2T 高表达患者预后较差,提示其可作为卵巢癌预后评估的一个重要指标,为卵巢癌的精准治疗提供了新思路。

本研究中 78 例卵巢癌患者随访 1 年,共存活 56 例,总体生存率为 71.79%,死亡亚组卵巢癌组织 ADAM10、UBE2T 阳性表达率高于存活亚组。Kaplan-Meier 生存分析结果显示:卵巢癌组织 ADAM10、UBE2T 阳性表达患者 1 年生存率显著低于 ADAM10、UBE2T 阴性表达;FIGO III~IV 期、淋巴结转移、分化程度低、ADAM10、UBE2T 阳性是影响卵巢癌患者预后的独立危险因素。提示 ADAM10、UBE2T 阳性会降低卵

巢癌患者生存率,临床需对 ADAM10、UBE2T 表达异常患者加大关注,改善患者预后。针对 ADAM10 和 UBE2T 的靶向治疗可能成为卵巢癌治疗的新方向。

#### 4 结 论

综上所述,卵巢癌组织中 ADAM10、UBE2T 阳性表达率升高,与患者临床病理特征及预后密切相关。尽管本研究关于 ADAM10 和 UBE2T 在卵巢癌中的表达及其与患者临床病理特征及预后关系方面的研究取得了一定进展,但仍存在许多挑战和不足之处,本研究纳入的样本量相对较小,可能存在一定的偏倚和误差,未来需要扩大样本量进行进一步验证,并进一步探讨 ADAM10 和 UBE2T 之间的相互作用机制,以及其作为卵巢癌治疗靶点的潜力。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

王婕:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;樊雷、刘婧:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;贺卓、祝鹏飞:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析

**参考文献**

- [1] Zhang R, Siu MKY, Ngan HYS, et al. Molecular biomarkers for the early detection of ovarian cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 12041. DOI: 10.3390/ijms231912041.
- [2] 洪佳,黄金玲,杨琼琼,等. miR-200c 联合 MORC2 检测在卵巢癌病情及预后评估中的临床价值[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(4): 407-411. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.005.
- [3] Mahima M, Mahmood T, Ved A, et al. An in-depth analysis of ovarian cancer: Pathogenesis and clinical manifestation [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2022, 72(8): 424-434. DOI: 10.1055/a-1867-4654.
- [4] Cui M, Liu Y, Cheng L, et al. Research progress on anti-ovarian cancer mechanism of miRNA regulating tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(1): 1-10. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1050917.
- [5] Trerotola M, Guerra E, Ali Z, et al. Trop-2 cleavage by ADAM10 is an activator switch for cancer growth and metastasis[J]. *Neoplasia*, 2021, 23(4): 415-428. DOI: 10.1016/j.neo.2021.03.006.
- [6] Alakus H, Kaya M, Ozer H, et al. ADAM10 expression in gastric adenocarcinoma: Results of a curative gastrectomy cohort[J]. *Pak J Med Sci*, 2021, 37(2): 543-549. DOI: 10.12669/pjms.37.2.3613.
- [7] Sun J, Zhu Z, Li W, et al. UBE2T-regulated H2AX monoubiquitination induces hepatocellular carcinoma radioresistance by facilitating CHK1 activation[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 222-234. DOI: 10.1186/s13046-020-01734-4.
- [8] Wang Y, Gao G, Wei X, et al. UBE2T promotes temozolomide resistance of glioblastoma through regulating the Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17(1): 1357-1369. DOI: 10.2147/DDDT.S405450.
- [9] Zou R, Xu H, Li F, et al. Increased expression of UBE2T predicting poor survival of epithelial ovarian cancer: Based on comprehensive analysis of UBE2s, clinical samples, and the GEO database[J]. *DNA*

*Cell Biol*, 2021, 40(1): 36-60. DOI: 10.1089/dna.2020.5823.

- [10] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(7): 739-749. DOI: 10.19538/j.fk2018070110.
- [11] 梁运霞,张玉文,秦珍珠,等. STAT2、CD24 和 CD44 在卵巢癌组织中的表达及其与卵巢癌临床病理特征的关系[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2021, 30(4): 354-358. DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2021.04.008.
- [12] Kobayashi Y, Banno K, Aoki D. Current status and future directions of ovarian cancer prognostic models[J]. *J Gynecol Oncol*, 2021, 32(2): 34-46. DOI: 10.3802/jgo.2021.32.e34.
- [13] Sivakumar S, Lieber S, Librizzi D, et al. Basal cell adhesion molecule promotes metastasis-associated processes in ovarian cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(1): 1-11. DOI: 10.1002/ctm2.1176.
- [14] Chen K, Yuan X, Wang S, et al. MAP4K4 promotes ovarian cancer metastasis through diminishing ADAM10-dependent N-cadherin cleavage[J]. *Oncogene*, 2023, 42(18): 1438-1452. DOI: 10.1038/s41388-023-02650-5.
- [15] Carriqui-Madronal B, Sheldon J, Duven M, et al. The matrix metalloproteinase ADAM10 supports hepatitis C virus entry and cell-to-cell spread via its sheddase activity[J]. *PLoS Pathog*, 2023, 19(11): e1011759. DOI: 10.1371/journal.ppat.1011759.
- [16] Meng H, Huang Q, Zhang X, et al. MiR-449a regulates the cell migration and invasion of human non-small cell lung carcinoma by targeting ADAM10[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 3829-3838. DOI: 10.2147/OTT.S190282.
- [17] 李根林,刘杰,谢晶,等. miR-122-5p 靶向 ADAM10 调控 Notch 信号通路对人卵巢癌细胞 SKOV-3 的上皮-间质转化的抑制作用[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(1): 54-59. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.01.011.
- [18] Perez-Pena J, Corrales-Sánchez V, Amir E, et al. Ubiquitin-conjugating enzyme E2T (UBE2T) and denticleless protein homolog (DTL) are linked to poor outcome in breast and lung cancers[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1-7. DOI: 10.1038/s41598-017-17836-7.
- [19] Wu M, Li X, Huang W, et al. Ubiquitin-conjugating enzyme E2T (UBE2T) promotes colorectal cancer progression by facilitating ubiquitination and degradation of p53[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(2): 101493. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.06.018.
- [20] 赵楠,邹丽娟,苏晗,等. UBE2T 基因对卵巢癌细胞增殖的调控作用及其机制[J]. *中国医科大学学报*, 2022, 51(8): 725-729. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2022.08.011.
- [21] Cui P, Li H, Wang C, et al. UBE2T regulates epithelial-mesenchymal transition through the PI3K-AKT pathway and plays a carcinogenic role in ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1): 1-13. DOI: 10.1186/s13048-022-01034-9.
- [22] Huang W, Huang H, Xiao Y, et al. UBE2T is upregulated, predicts poor prognosis, and promotes cell proliferation and invasion by promoting epithelial-mesenchymal transition via inhibiting autophagy in an AKT/mTOR dependent manner in ovarian cancer[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(8): 780-791. DOI: 10.1080/15384101.2022.2031426.

(收稿日期: 2024-11-01)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.011

论著 · 临床

# 子宫内膜癌中 NLRC5、NSUN2 表达及临床预后价值分析

郭阳, 张风格, 朱丹, 倪琴

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(首发 2021-2-6125)

作者单位: 101300 北京市顺义妇幼保健院/北京儿童医院顺义妇儿医院妇科

通信作者: 郭阳, E-mail: 15010252289@126.com



**【摘要】目的** 研究子宫内膜癌(EC)中核苷酸结合寡聚化结构域样受体 5(NLRC5)、NOP2/Sun RNA 甲基转移酶家族成员 2(NSUN2)表达及其与临床病理因素的关系及预后意义。**方法** 选取 2016 年 2 月—2019 年 2 月北京市顺义妇幼保健院妇科诊治的 EC 患者 136 例的癌组织及癌旁组织。分别采用免疫组织化学、qPCR 检测 EC 癌组织和癌旁组织中 NLRC5、NSUN2 蛋白和 mRNA 表达;比较不同临床病理参数 EC 患者 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达差异;受试者工作特征(ROC)曲线分析 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达对 EC 患者预后的评估价值;Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析影响 EC 患者预后的因素。**结果** 与癌旁组织比较,癌组织中 NLRC5 mRNA 和蛋白阳性率降低,NSUN2 mRNA 和蛋白阳性率升高(NLRC5: $t=14.428$ ,  $\chi^2=159.835$ ,  $P$  均 $<0.001$ ;NSUN2: $t=31.642$ ,  $\chi^2=143.753$ ,  $P$  均 $<0.001$ );在 FIGO 分期Ⅲ期、淋巴结转移 EC 患者癌组织 NLRC5 mRNA 表达较低,NSUN2 mRNA 表达较高(NLRC5: $t/P=51.911/<0.001$ 、 $6.777/<0.001$ ;NSUN2: $t/P=47.251/<0.001$ 、 $16.033/<0.001$ );EC 癌组织中 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达对预后评估的最佳截断值分别为 2.52、3.83。NLRC5 mRNA 高表达组与低表达组 5 年总生存率分别为 91.67%(22/24)、73.21%(82/112),差异有统计学意义(Log-Rank  $\chi^2=3.402$ ,  $P=0.012$ )。NSUN2 mRNA 高表达组与低表达组 5 年总生存率分别为 42.31%(11/26)、84.55%(93/110),差异有统计学意义(Log-Rank  $\chi^2=18.910$ ,  $P<0.001$ )。FIGO 分期Ⅲ期、淋巴结转移、NSUN2 mRNA 高是影响 EC 患者预后的危险因素[ $HR(95\%CI)=1.449(1.148\sim 1.830)$ 、 $1.442(1.124\sim 1.850)$ 、 $1.570(1.145\sim 2.152)$ ],NLRC5 mRNA 高是保护因素[ $HR(95\%CI)=0.611(0.462\sim 0.807)$ ]。**结论** EC 中 NLRC5 表达降低,NSUN2 表达升高,与 FIGO 分期、淋巴结转移相关,是评估 EC 预后的可能标志物。

**【关键词】** 子宫内膜癌;核苷酸结合寡聚化结构域样受体 5;NOP2/Sun RNA 甲基转移酶家族成员 2;预后

**【中图分类号】** R737.33 **【文献标识码】** A

**Analysis of NLRC5 and NSUN2 expression and clinical prognostic value in endometrial cancer** Guo Yang, Zhang Fengge, Zhu Dan, Ni Qin. Department of Gynecology, Beijing Shunyi Maternity and Child Health Hospital, Beijing 101300, China

**Funding program:** Capital Health Development Research Special Project (First Release 2021-2-6125)

**Corresponding author:** Guo Yang, E-mail: 15010252289@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between nucleotide binding oligomerization domain like receptor 5 (NLRC5), NOP2/Sun RNA methyltransferase family member 2 (NSUN2) in endometrial cancer (EC) and clinical pathological features and prognosis. **Methods** One hundred and thirty-six EC patients admitted to the Department of Gynecology, Shunyi Maternal and Child Health Hospital of Beijing from February 2016 to February 2019 were selected. Immunohistochemistry and qPCR were used to detect the protein and mRNA expression of NLRC5 and NSUN2 in EC cancer tissues and adjacent tissues. The differential expression of NLRC5 and NSUN2 mRNA in EC patients with different clinical pathological parameters were compared. The value of NLRC5 and NSUN2 mRNA expression in evaluating the prognosis of EC patients analyzed by the receiver operating characteristic curve. Kaplan Meier curves and COX regression analysis were used to investigate the factors affecting the prognosis of EC patients. **Results** Compared with adjacent tissues, the positivity rates of NLRC5 mRNA and protein were lower in cancer tissues, while the positivity rates of NSUN2 mRNA and protein were higher ( $t\chi^2=14.428, 159.835, 31.642, 143.753, P<0.001$ ). There were significant differences in NLRC5 and NSUN2 mRNA expres-

sion among EC patients with different FIGO stages and lymph node metastasis. Patients with FIGO stage III and lymph node metastasis EC had lower NLRC5 mRNA expression and higher NSUN2 mRNA expression in cancer tissues (both  $P < 0.05$ ). The optimal cutoff values for prognostic evaluation of NLRC5 and NSUN2 mRNA expression in EC cancer tissues are 2.52 and 3.83, respectively. The 5-year overall survival (OS) of the NLRC5 mRNA high and low group were 91.67% (22/24) and 73.21% (82/112), respectively, with statistically significant differences in the curves (Log Rank  $\chi^2 = 3.402$ ,  $P = 0.012$ ). The 5-year OS of the NSUN2 mRNA high and low group were 42.31% (11/26) and 84.55% (93/110), respectively, with statistically significant differences (Log Rank  $\chi^2 = 18.910$ ,  $P < 0.001$ ). FIGO stage III, lymph node metastasis, high NSUN2 mRNA were risk factors affecting the prognosis of EC patients, while high NLRC5 mRNA was a protective factor [HR (95% CI) = 1.449 (1.148–1.830), 1.442 (1.124–1.850), 1.570 (1.145–2.152), 0.611 (0.462–0.807)]. **Conclusion** The decreased expression of NLRC5 and increased expression of NSUN2 in EC are associated with FIGO staging and lymph node metastasis, and are biomarkers for evaluating the prognosis of EC.

**【Key words】** Endometrial cancer; Nucleotide binding oligomerization domain like receptor 5; NOP2/Sun RNA methyltransferase family member 2; Prognosis

子宫内膜癌 (endometrial cancer, EC) 是常见的女性恶性肿瘤, 2022 年中国癌症统计数据显示新发 EC 病例 8.45 万例, 死亡 1.75 万例<sup>[1]</sup>。EC 的治疗包括全面分期手术、化疗等, 但仍有部分患者术后可发生肿瘤复发、转移及死亡<sup>[2]</sup>。核苷酸结合寡聚化结构域样受体 5 (NLR family CARD domain containing 5, NLRC5) 属于含有半胱天冬酶募集结构域的 NLR 家族成员, 能负调控 I 型干扰素信号通路, 发挥抗病毒免疫效应<sup>[3]</sup>。研究表明, 肺癌、肝癌等恶性肿瘤中 NLRC5 低表达, 能促进肿瘤细胞免疫逃逸, 是潜在的肿瘤免疫治疗靶点<sup>[4-5]</sup>。NOP2/Sun RNA 甲基转移酶家族成员 2 (NOP2/Sun RNA methyltransferase 2, NSUN2) 是一种甲基转移酶, 能够催化 tRNA 前体的第 34 位胞嘧啶甲基化为 5-甲基胞嘧啶 (5-methylcytosine, m5C), 促进 mRNA 密码子配对和翻译过程<sup>[6]</sup>。研究表明, 结直肠癌中 NSUN2 表达上调, 可诱导 SKI 样原癌基因 mRNA 的 m5C 修饰并稳定其 mRNA, 促进癌细胞的恶性增殖及转移<sup>[7]</sup>。目前 EC 中 NLRC5、NSUN2 的表达及临床意义尚不明确。本研究旨在分析 EC 中 NLRC5、NSUN2 表达的临床预后意义, 报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2016 年 2 月—2019 年 2 月北京市顺义区妇幼保健院妇科诊治的 EC 患者 136 例的癌组织及癌旁组织, 年龄 33~78 (63.43±9.21) 岁; 病程 2~21 (8.12±2.03) 年, 均无明显诱因及 EC 家族遗传史; 并发高血压 32 例, 糖尿病 21 例; 肿瘤浸润深度: <1/2 肌层 48 例, ≥1/2 肌层 88 例; 参考国际妇产科联盟 FIGO 分期系统进行肿瘤分期: I 期 54 例, II 期 42 例, III 期 40 例; 肿瘤分化程度: 高分化 44 例, 中分化 52 例, 低分化 40 例; 脉管侵犯 41 例; 淋巴结转移 33 例。本研究经医院伦理委员会审核通过 (2016-01-4), 患者

或家属知情同意并签署知情同意书。

**1.2 病例选择标准** (1) 纳入标准: ①患者入院后均行全子宫切除术, 术后病理确诊为 EC; ②术前无新辅助化疗等; ③随访资料完整。(2) 排除标准: ①EC 已出现远处器官转移; ②非原发性 EC; ③合并其他恶性肿瘤。

## 1.3 观测指标与方法

**1.3.1 NLRC5、NSUN2 蛋白检测:** 将保存的 EC 癌和癌旁组织石蜡块切片, 65℃ 烤片 1 h。免疫组化 SP 法试剂盒购自福州迈新生物技术公司, 货号 KIT-0105M。于二甲苯 I、II 中浸泡脱蜡, 依次于 100%、100%、95%、85%、75% 乙醇浸泡各 5 min; 抗原修复缓冲液 100℃ 10 min, 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 阻断 10 min, 用一抗 (兔抗人 NLRC5 单克隆抗体购自美国 Abcam 公司, 型号 ab105411, 稀释比 1:100; 兔抗人 NSUN2 单克隆抗体购自美国 Abcam 公司, 货号 ab259941, 稀释比 1:100) 溶液 4℃ 孵育过夜, DAB 显色, 苏木素复染, 梯度酒精脱水、二甲苯透明, 中性树胶封片。依据光镜观察结果 (光学显微镜购自日本奥林巴斯有限公司, 型号 BPX-82), 在高倍镜下每张切片随机观察 5 个视野。染色强度评为 0 分 (无染色), 1 分 (浅黄色), 2 分 (棕黄色), 3 分 (褐色)。阳性细胞百分比评为: 0 分 (<10%), 1 分 (10%~25%), 2 分 (26%~50%), 3 分 (>50%)。两项乘积 ≥2 分为阳性, <2 分为阴性。

**1.3.2 NLRC5、NSUN2 mRNA 检测:** 留取术中获得的癌和癌旁组织各约 50 mg, 组织研磨后, 离心留取上清, 采用 Trizol 提取总 RNA, OD160/OD280 = 1.8~2.1, 将总 RNA 反转录为 cDNA, 进行 qPCR 反应。引物由上海生工公司设计合成。PowerTrack SYBR Green Master Mix 试剂盒购自美国赛默飞公司, 货号 A46111。qPCR 仪器购自美国 ABI 公司, 型号 ABI7500。总体

系;SYBR Green Master Mix 10  $\mu$ l,上下游引物分别 0.5  $\mu$ l,cDNA 1  $\mu$ l,双蒸水 8  $\mu$ l。程序:95 $^{\circ}$ C 5 min,95 $^{\circ}$ C 30 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 15 s,共 40 个循环。引物序列:NLRC5 上游 5'-GCTCGGCAACAAGAACCTGT-3',下游 5'-GGTCCAAGGTCTCGTTCCT-3';NSUN2 上游 5'-AACGAGACCTTGGACCCTGAA-3',下游 5'-GCTGGTGAACCCATCATCATAG-3';GAPDH 上游 5'-ACAGCATCCTTAGACTCCG-3',下游 5'-CCTTCCC AAAAGCACGGT-3'。以 GAPDH 为内参,采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法表示 NLRC5、NSUN2 mRNA 的相对表达量。

1.3.3 随访:以门诊、电话方式随访,采用查体、影像学检查等进行随访。记录 EC 患者术后生存情况,死亡时间、死亡原因。随访终点为发生 EC 相关死亡或到达随访截止日期(2024 年 3 月 1 日)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件对数据进行分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;受试者工作特征(ROC)曲线分析 NLRC5、NSUN2 mRNA 对 EC 预后的评估价值;Kaplan-Meier 曲线和多因素 Cox 回归模型分析影响 EC 预后的因素。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 组织中 NLRC5、NSUN2 蛋白比较 NLRC5 蛋白位于癌旁组织的细胞浆,NSUN2 蛋白位于癌组织的细胞核。癌组织中 NLRC5 阳性率低于癌旁组织[25.00%(34/136)vs. 92.65%(126/136)],癌组织中 NSUN2 阳性率高于癌旁组织[79.41%(108/136)vs. 7.35%(10/

136)],差异均有统计学意义( $\chi^2 = 159.835、143.753,P$  均 $<0.001$ ),见图 1。

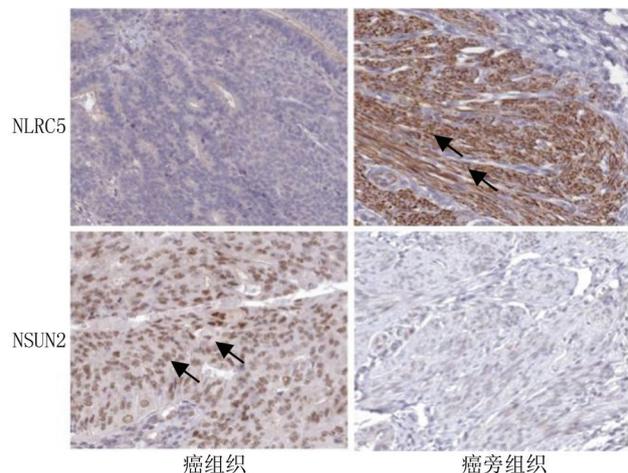


图 1 组织 NLRC5、NSUN2 蛋白比较(免疫组化, $\times 200$ )

Fig.1 Expression of NLRC5 and NSUN2 proteins in tissues (immunohistochemistry,  $\times 200$ )

2.2 组织中 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达 EC 癌组织中 NLRC5 mRNA 表达为  $(2.45\pm 0.63)$ ,低于癌旁组织  $(3.85\pm 0.94)$  ( $t = 14.428,P<0.001$ )。EC 癌组织中 NSUN2 mRNA 为  $(3.11\pm 0.73)$ ,高于癌旁组织  $(1.07\pm 0.18)$  ( $t = 31.642,P<0.001$ )。

2.3 NLRC5、NSUN2 mRNA 在不同 EC 临床病理中的差异比较 在 FIGO 分期 III 期、淋巴结转移 EC 患者中癌组织 NLRC5 mRNA 表达较低,NSUN2 mRNA 表达较高( $P$  均 $<0.01$ ),见表 1。

表 1 NLRC5、NSUN2 mRNA 在不同 EC 临床病理中的差异比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.1 Comparison of differences in NLRC5 and NSUN2 mRNA in clinical pathology of different ECs

| 项目      | 例数            | NLRC5 mRNA | $t/F$ 值         | $P$ 值  | NSUN2 mRNA | $t/F$ 值         | $P$ 值  |        |
|---------|---------------|------------|-----------------|--------|------------|-----------------|--------|--------|
| 年龄(岁)   | <60           | 59         | 2.52 $\pm$ 0.60 | 1.093  | 0.276      | 3.02 $\pm$ 0.70 | 1.269  | 0.207  |
|         | $\geq$ 60     | 77         | 2.40 $\pm$ 0.66 |        |            | 3.18 $\pm$ 0.75 |        |        |
| 浸润深度    | <1/2 肌层       | 48         | 2.52 $\pm$ 0.59 | 0.953  | 0.342      | 3.00 $\pm$ 0.71 | 1.275  | 0.204  |
|         | $\geq$ 1/2 肌层 | 88         | 2.41 $\pm$ 0.67 |        |            | 3.17 $\pm$ 0.76 |        |        |
| 脉管侵犯    | 有             | 41         | 2.39 $\pm$ 0.68 | 0.823  | 0.412      | 3.20 $\pm$ 0.79 | 0.965  | 0.337  |
|         | 无             | 95         | 2.48 $\pm$ 0.54 |        |            | 3.07 $\pm$ 0.69 |        |        |
| 肿瘤分化程度  | 高分化           | 44         | 2.49 $\pm$ 0.61 | 0.262  | 0.771      | 3.05 $\pm$ 0.68 | 0.402  | 0.670  |
|         | 中分化           | 52         | 2.46 $\pm$ 0.64 |        |            | 3.10 $\pm$ 0.72 |        |        |
|         | 低分化           | 40         | 2.39 $\pm$ 0.70 |        |            | 3.19 $\pm$ 0.77 |        |        |
| FIGO 分期 | I 期           | 54         | 3.06 $\pm$ 0.57 | 51.911 | <0.001     | 2.52 $\pm$ 0.68 | 47.251 | <0.001 |
|         | II 期          | 42         | 2.32 $\pm$ 0.61 |        |            | 3.05 $\pm$ 0.71 |        |        |
|         | III 期         | 40         | 1.76 $\pm$ 0.69 |        |            | 3.97 $\pm$ 0.77 |        |        |
| 淋巴结转移   | 无             | 103        | 2.65 $\pm$ 0.59 | 6.777  | <0.001     | 2.56 $\pm$ 0.68 | 16.033 | <0.001 |
|         | 有             | 33         | 1.83 $\pm$ 0.65 |        |            | 4.83 $\pm$ 0.79 |        |        |

2.4 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达对 EC 患者预后评估价值及分组 EC 患者随访过程中,死亡 32 例,5 年总生存率为 76.47% (104/136)。绘制 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达对 EC 患者预后评估 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达对 EC 患者预后评估的 AUC 分别为 0.826、0.851,差异无统计学意义 ( $Z = 2.541, P = 0.213$ ); EC 癌组织中 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达对预后评估的最佳截断值分别为 2.52, 3.83, 分为 NLRC5 mRNA 高表达组 ( $\geq 2.52, 24$  例) 和低表达组 ( $< 2.52, 112$  例), NSUN2 mRNA 高表达组 ( $\geq 3.79, 26$  例) 和低表达组 ( $< 3.79, 110$  例), 见表 2、图 2。

表 2 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达对 EC 患者预后的评估价值

Tab.2 The prognostic value of NLRC5 and NSUN2 mRNA expression in EC patients

| 指 标        | 最佳截断值 | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|------------|-------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| NLRC5 mRNA | 2.52  | 0.826 | 0.767~0.858 | 0.758 | 0.783 | 0.551 |
| NSUN2 mRNA | 3.83  | 0.851 | 0.810~0.898 | 0.812 | 0.795 | 0.607 |

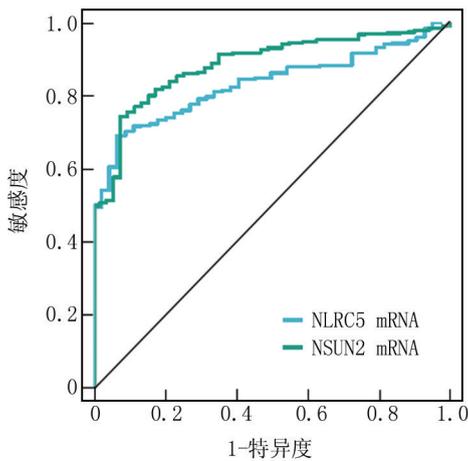


图 2 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达对 EC 患者预后评估的 ROC 曲线分析

Fig.2 ROC curve analysis of NLRC5 and NSUN2 mRNA expression for prognostic evaluation of EC patients

2.5 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达对 EC 患者预后的影响 NLRC5 mRNA 高表达组与低表达组 5 年总生存率分别为 91.67% (22/24)、73.21% (82/112), 差异有统计学意义 ( $\text{Log-Rank } \chi^2 = 3.402, P = 0.012$ )。NSUN2 mRNA 高表达组与低表达组 5 年总生存率分别为 42.31% (11/26)、84.55% (93/110), 差异有统计学意义 ( $\text{Log-Rank } \chi^2 = 18.910, P < 0.001$ ), 见图 3。

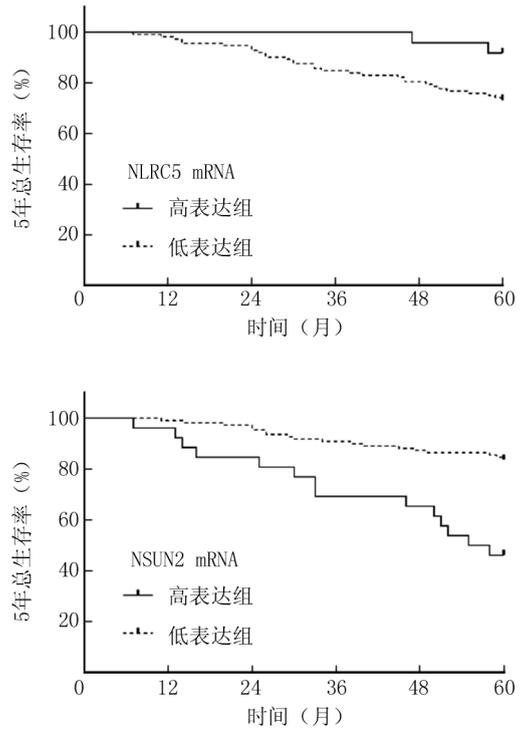


图 3 Kaplan-Meier 曲线分析 NLRC5、NSUN2 mRNA 对 EC 患者预后的影响

Fig.3 Kaplan-Meier curve analysis of the impact of NLRC5 and NSUN2 mRNA on the prognosis of EC patients

2.6 多因素 Cox 风险比例回归分析 EC 预后影响因素 以 EC 预后死亡为因变量(赋值:是“1”;否为“0”),以 FIGO 分期、淋巴结转移、NLRC5 mRNA 和 NSUN2 mRNA 为自变量进行多因素 Cox 风险比例回归分析,结果显示:FIGO 分期 III 期、淋巴结转移、NSUN2 mRNA 高是影响 EC 患者预后的危险因素, NLRC5 mRNA 高是保护因素 ( $P$  均  $< 0.001$ ), 见表 3。

表 3 多因素 Cox 风险比例回归分析 EC 预后影响因素

Tab.3 Multivariate Cox proportional hazards regression analysis of prognostic factors in EC

| 因 素           | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值       | HR 值  | 95%CI       |
|---------------|-----------|-------|--------|-----------|-------|-------------|
| FIGO 分期 III 期 | 0.371     | 0.119 | 9.720  | $< 0.001$ | 1.449 | 1.148~1.830 |
| 淋巴结转移         | 0.366     | 0.127 | 8.305  | $< 0.001$ | 1.442 | 1.124~1.850 |
| NLRC5 mRNA 高  | -0.493    | 0.142 | 12.054 | $< 0.001$ | 0.611 | 0.462~0.807 |
| NSUN2 mRNA 高  | 0.451     | 0.161 | 7.847  | $< 0.001$ | 1.570 | 1.145~2.152 |

### 3 讨 论

EC 是仅次于宫颈癌的第二大女性生殖系统恶性肿瘤。近年来,我国 EC 的发病率呈现上升趋势,粗发病率达 9.57/10 万<sup>[8]</sup>。EC 的发病机制及预后影响因素尚未完全阐明,亟待发现新的 EC 预后评估标志物。

EC 的预后评估因素包括组织学分级、FIGO 分期等,但 EC 具有高度异质性,仍然难以准确评估患者预后。近年来微卫星不稳定性、肿瘤干细胞及参与细胞周期调控、凋亡、血管生成的生物标志物已被证实与 EC 不良预后相关<sup>[2]</sup>。研究 EC 预后的肿瘤标志物,有利于指导临床治疗及随访。

NLRC5 属于核苷酸结合寡聚化样受体家族的成员,作为 HLA I 类基因转录的反式激活因子,广泛参加机体的炎性反应和免疫反应,是先天性和适应性免疫重要的调节因子<sup>[9]</sup>。研究表明,NLRC5 在肾癌、肝癌中均表达下调,其能够通过增强 YY1 转录因子的致癌作用,促进癌细胞的恶性增殖<sup>[10]</sup>。本研究中,EC 癌组织中 NLRC5 mRNA 和蛋白表达阳性率均低于癌旁组织,与既往学者研究结果一致<sup>[11]</sup>,但该研究中 NLRC5 表达阳性率稍高于本研究中的报道结果,其原因可能与纳入研究的 EC 患者以低分期为主有关。分析其原因,肿瘤中蛋白精氨酸甲基转移酶 5 的表达升高能够抑制 NLRC5 基因的转录,继而抑制细胞中 DNA 诱导的干扰素- $\gamma$  和趋化因子的表达,抑制抗肿瘤免疫能力,促进肿瘤免疫逃逸<sup>[12]</sup>。本研究中,FIGO 分期 III 期、淋巴结转移 EC 患者癌组织 NLRC5 mRNA 表达降低,提示 NLRC5 的表达降低促进 EC 的恶性进展。分析其机制,EC 癌组织中 NLRC5 的表达能够抑制癌细胞中程序性死亡因子配体 1 的表达,IPPK 等基因的突变导致 NLRC5 的表达缺失,引起程序性死亡因子配体 1 的异常高表达,抑制肿瘤杀伤 T 淋巴细胞的免疫浸润,导致肿瘤免疫逃逸及肿瘤恶性进展<sup>[11]</sup>。此外,体外实验中,过表达 EC 细胞中 NLRC5 的表达后,能够上调干扰素- $\beta$  的表达,促进共培养系统中 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的增殖,诱导 EC 癌细胞的凋亡,抑制 EC 癌细胞的增殖和迁移,在动物体内也证实,NLRC5 过表达增加肿瘤微环境中 CD8<sup>+</sup>T 细胞的浸润比例,抑制 EC 癌细胞的转移<sup>[13]</sup>。本研究中,NLRC5 高表达是影响 EC 预后的保护因素,与既往学者的研究结果相似<sup>[4]</sup>,NLRC5 作为肿瘤抗原提呈的关键分子,其表达水平有助于反映机体抗肿瘤免疫的能力,通过检测癌组织中 NLRC5 的表达有助于评估 EC 患者的预后。有学者在 EC 中发现,EC 癌组织中 NLRC5 表达的缺失不仅导致肿瘤免疫逃避,还能够增强癌细胞对免疫治疗的耐药性形成,导致患者不良预后。研究表明,EC 中 NLRC5 的表达下调能够促进自噬蛋白 MAP1LC3/LC3 的表达,抑制 NLRC5 介导的 MHC-I 基因表达及抗原呈递过程,增强自噬介导的免疫逃避及免疫耐药性形成<sup>[14]</sup>。

NSUN2 是一种主要的 RNA 甲基转移酶,可以将 S-腺苷甲硫氨酸作为甲基供体生成 5-甲基胞嘧啶,在 RNA 转录后修饰水平调控蛋白的表达,在肿瘤的发生发展中发挥重要作用<sup>[15]</sup>。研究表明,卵巢癌、肾癌中 NSUN2 表达上调,其能够激活 Hedgehog 信号通路,促进肿瘤的恶性增殖及转移<sup>[16-17]</sup>。本研究中,EC 中 NSUN2 mRNA 和蛋白表达上调,与既往学者报道的结果一致,但该研究未能在较大样本量基础上对 EC 癌组织中 NSUN2 的表达进行验证,结果可能存在一定的偏倚<sup>[18]</sup>。本研究同时在 mRNA 和蛋白表达水平证实 EC 癌组织中 NSUN2 表达升高,其原因与组蛋白赖氨酸去甲基化酶 5A 的表达调控有关。研究表明,EC 中组蛋白赖氨酸去甲基化酶 5A 能够增强 EC 癌细胞中 NSUN2 启动子区域 H3K4me3 的表观遗传学修饰,显著上调 NSUN2 的表达<sup>[18]</sup>。此外,NSUN2 还能够促进 EC 癌细胞中胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白溶质载体家族 7 成员 11 mRNA 的 m5C 修饰并增加其蛋白表达水平,以及促进 EC 癌细胞的脂质过氧化及铁死亡的发生<sup>[18]</sup>。本研究中,NSUN2 mRNA 在 FIGO 分期 III 期、淋巴结转移的 EC 癌组织中表达升高。分析其机制,NSUN2 作为一种致癌基因,其能够与小泛素样修饰子相互作用,以 m5C 的形式激活磷脂酰肌醇-3 激酶调节亚基 1 信号通路,促进癌细胞的恶性增殖、迁移和侵袭<sup>[19]</sup>。此外,胰腺癌中 NSUN2 还能促进 T 细胞淋巴瘤侵袭转移因子 2 mRNA 的 5-甲基胞嘧啶修饰,转录激活 T 细胞淋巴瘤侵袭转移因子 2,促进癌细胞上皮间质转化,增加肿瘤的侵袭和转移能力<sup>[20]</sup>。本研究中,NSUN2 高表达是影响 EC 预后的危险因素,表明 NSUN2 的表达有助于评估 EC 患者的预后。其原因可能是 NSUN2 的表达能够降低术后辅助治疗的效果,导致患者不良生存预后。研究表明,NSUN2 的过表达能够通过促进 YBX1 的 m5C 修饰,上调巯基氧化酶-1 的表达,增强表皮生长因子受体突变型肺癌细胞对吉非替尼治疗的耐药性,增加肿瘤术后复发的风险<sup>[21]</sup>。此外,NSUN2 还能与葡萄糖结合,促进 TREX2 mRNA 的 m5C 甲基化修饰,抑制细胞质 dsDNA 的积累和 cGAS/STING 通路的激活,抑制癌细胞凋亡和 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润,促进肿瘤发生和抗 PD-L1 免疫检查点治疗耐药性的形成,导致不良预后<sup>[22-23]</sup>。

#### 4 结 论

综上所述,EC 中 NLRC5 mRNA 表达降低,NSUN2 mRNA 表达升高,与 FIGO 分期、淋巴结转移相关,是评估 EC 预后的标志物。临床医生可参考 EC 癌组织中 NLRC5、NSUN2 mRNA 的表达水平评估患者的临床

预后,对于不良预后的高危 EC 患者积极进行治疗和随访,以改善 EC 患者的临床预后。本研究也存在一定的局限,本研究样本量较小,受试者的自身情况等因素会使研究可能存在一定的偏倚,未来将设计前瞻性多中心临床研究,进一步探索 NLRC5、NSUN2 的临床意义。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

郭阳:实施研究过程,数据收集,分析整理,进行文献调研与整理,论文撰写;张风格、朱丹:提出研究方向、研究思路,研究选题;倪琴:设计研究方案、研究流程

**参考文献**

- [1] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022,135(5):584-590. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002108.
- [2] Crosbie EJ, Kitson SJ, Mcalpine JN, et al. Endometrial cancer[J]. Lancet, 2022, 399 ( 10333 ): 1412-1428. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00323-3.
- [3] Meng XY. NLRC5 germline variants as potential pharmacogenomic markers for immune checkpoint inhibitors [ J ]. J Immunother Cancer, 2023, 11 ( 6 ): 7255-7261. DOI: 10.1136/jitc-2023-007255.
- [4] Cho SX, Vijayan S, Yoo JS, et al. MHC class I transactivator NLRC5 in host immunity, cancer and beyond[J]. Immunology, 2021, 162(3):252-261. DOI: 10.1111/imm.13235.
- [5] Shukla A, Cloutier M, Appiya SM, et al. The MHC class-I transactivator NLRC5: Implications to cancer immunology and potential applications to cancer immunotherapy[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1964-1977. DOI: 10.3390/ijms22041964.
- [6] Fang T, Sun S, Zhao B, et al. NLRC5 modulates phenotypic transition and inflammation of human venous smooth muscle cells by activating Wnt/beta-catenin pathway via TLR4 in varicose veins[J]. Microvasc Res, 2022, 143(8): 1044-1055. DOI: 10.1016/j.mvr.2022.104405.
- [7] Zou S, Huang Y, Yang Z, et al. NSUN2 promotes colorectal cancer progression by enhancing SKIL mRNA stabilization[J]. Clin Transl Med, 2024, 14(3): 1621-1633. DOI: 10.1002/ctm2.1621.
- [8] 赵湘铃, 段朝晖, 张敏, 等. 中国子宫内腺癌疾病负担状况及流行趋势预测[J]. 中国慢性病预防与控制, 2023, 31(8): 568-573. DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2023.08.002.
- [9] Sundaram B, Pangian N, Kim HJ, et al. NLRC5 senses NAD(+) depletion, forming a PANoptosome and driving PANoptosis and inflammation[J]. Cell, 2024, 187(15): 4061-4077. DOI: 10.1016/j.cell.2024.05.034.
- [10] Tang F, Xu Y, Zhao B. NLRC5: New cancer buster[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(3): 2265-2277. DOI: 10.1007/s11033-020-05253-5.
- [11] Zhu SD, Zhang J, Liu XJ, et al. NLRC5 might promote endometrial cancer progression by inducing PD-L1 expression [ J ]. Technol Cancer Res Treat, 2022, 21 ( 8 ): 2081-2896. DOI: 10.1177/15330338221112742.
- [12] Kim H, Kim H, Feng Y, et al. PRMT5 control of cGAS/STING and NLRC5 pathways defines melanoma response to antitumor immunity [ J ]. Sci Transl Med, 2020, 12(551): 5683-5697. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaz5683.
- [13] Zhang J, Guo B, Chen JH, et al. NLRC5 potentiates anti-tumor CD8(+) T cells responses by activating interferon-beta in endometrial cancer[J]. Transl Oncol, 2023, 36(8): 1017-1032. DOI: 10.1016/j.tranon.2023.101742.
- [14] Zhan L, Zhang J, Wei B, et al. Selective autophagy of NLRC5 promotes immune evasion of endometrial cancer[J]. Autophagy, 2022, 18(4): 942-943. DOI: 10.1080/15548627.2022.2037119.
- [15] Yang X, Yang Y, Sun BF, et al. 5-methylcytosine promotes mRNA export - NSUN2 as the methyltransferase and ALYREF as an m(5)C reader[J]. Cell Res, 2017, 27(5): 606-625. DOI: 10.1038/er.2017.55.
- [16] 何婉珊, 洪小山, 陈冠桥, 等. 基于转录组测序技术筛选 NSUN2 在卵巢癌细胞的基因差异表达[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(9): 1079-1085. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.09.003.
- [17] 连佳, 曹娜, 崔旭锋. NSUN2 对肾癌细胞癌患者预后的影响及潜在机制探讨[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(15): 2524-2528. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2022.15.002.
- [18] Chen SJ, Zhang J, Zhou T, et al. Epigenetically upregulated NSUN2 confers ferroptosis resistance in endometrial cancer via m(5)C modification of SLC7A11 mRNA[J]. Redox Biol, 2024, 69(9): 1029-1035. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102975.
- [19] Hu Y, Chen C, Tong X, et al. NSUN2 modified by SUMO-2/3 promotes gastric cancer progression and regulates mRNA m5C methylation[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(9): 842-856. DOI: 10.1038/s41419-021-04127-3.
- [20] Zhang G, Liu L, Li J, et al. NSUN2 stimulates tumor progression via enhancing TIAM2 mRNA stability in pancreatic cancer[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 219-227. DOI: 10.1038/s41420-023-01521-y.
- [21] Wang Y, Wei J, Feng L, et al. Aberrant m5C hypermethylation mediates intrinsic resistance to gefitinib through NSUN2/YBX1/QSOX1 axis in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 81-88. DOI: 10.1186/s12943-023-01780-4.
- [22] 刘艳红, 李虎, 杨翔, 等. 子宫内腺癌组织 LncRNACARLo-5、CDK2、CDKN1A 表达及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(11): 1100-1105. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.11.005.
- [23] Chen T, Xu ZG, Luo J, et al. NSUN2 is a glucose sensor suppressing cGAS/STING to maintain tumorigenesis and immunotherapy resistance[J]. Cell Metab, 2023, 35(10): 1782-1798. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.07.009.

(收稿日期: 2024-12-11)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.012

论著 · 临床

# 血清 CARD9、NLRX1 在儿童病毒性心肌炎诊断及预后评估中的价值

王雪红, 陈丹, 白东琴, 张延峰, 吴晓玉

基金项目: 陕西省社会发展科技攻关项目(2021SF-061)

作者单位: 716000 延安市人民医院儿科(王雪红、陈丹、白东琴、张延峰), 新生儿科(吴晓玉)

通信作者: 吴晓玉, E-mail: 1052221740@qq.com



**【摘要】目的** 探讨血清半胱天冬酶募集结构域家族成员 9 (CARD9)、核苷酸结合寡聚结构域样受体家族成员 X1 (NLRX1) 在儿童病毒性心肌炎 (VMC) 诊断及预后评估中的价值。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 9 月延安市人民医院儿科收治的 VMC 患儿 110 例作为 VMC 组, 同期健康体检儿童 110 例为健康对照组。根据 VMC 患儿 1 年预后分为不良预后亚组 32 例和良好预后亚组 78 例。采用酶联免疫吸附法检测血清 CARD9、NLRX1 水平; 多因素 Logistic 回归分析血清 CARD9、NLRX1 水平与儿童 VMC 不良预后的关系; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 CARD9、NLRX1 水平对儿童 VMC 的诊断价值和预后价值。**结果** 与健康对照组比较, VMC 组血清 CARD9 水平升高, NLRX1 水平降低 ( $t/P=10.679/<0.001$ 、 $10.203/<0.001$ ); 随访 1 年, 110 例 VMC 患儿不良预后率为 29.09% (32/110)。与良好预后亚组比较, 不良预后亚组血清 CARD9 水平升高, NLRX1 水平降低 ( $t/P=5.863/<0.001$ 、 $5.808/<0.001$ )。Logistic 回归分析显示, 高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 高、肌酸激酶同工酶 MB (CK-MB) 高、心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 高、CARD9 高为儿童 VMC 不良预后的独立危险因素 [OR (95% CI) = 3.372 (1.421~8.005)、1.178 (1.002~1.386)、3.104 (1.420~6.789)、1.081 (1.030~1.133)], NLRX1 高为独立保护因素 [OR (95% CI) = 0.613 (0.397~0.946)]。ROC 曲线显示, 血清 CARD9、NLRX1 及二者联合诊断儿童 VMC 的 AUC 分别为 0.848、0.840、0.919, 二者联合优于各自单独预测价值 ( $Z/P=3.855/<0.001$ 、 $3.884/<0.001$ ); 血清 CARD9、NLRX1 及二者联合评估儿童 VMC 不良预后的 AUC 分别为 0.805、0.787、0.894, 二者联合优于各自单独评估不良价值 ( $Z/P=2.611/<0.001$ 、 $2.737/<0.001$ )。**结论** 儿童 VMC 血清 CARD9 水平升高、NLRX1 水平降低, 与预后密切相关, 血清 CARD9、NLRX1 水平联合对儿童 VMC 诊断和预后评估具有较高的价值。

**【关键词】** 病毒性心肌炎; 半胱天冬酶募集结构域家族成员 9; 核苷酸结合寡聚结构域样受体家族成员 X1; 诊断; 预后评估; 儿童

**【中图分类号】** R725.4 **【文献标识码】** A

## The value of serum CARD9 and NLRX1 in the diagnosis and prognosis evaluation of viral myocarditis in children

Wang Xuehong\*, Chen Dan, Bai Dongqin, Zhang Yanfeng, Wu Xiaoyu.\* Department of Pediatrics, Yan'an People's Hospital, Shaanxi, Yan'an 716000, China

Funding program: Shaanxi Province Social Development Science and Technology Research Project (2021SF-061)

Corresponding author: Wu Xiaoyu, E-mail: 1052221740@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the value of serum caspase recruitment domain family member 9 (CARD9) and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family member X1 (NLRX1) in the diagnosis and prognosis evaluation of viral myocarditis (VMC) in children. **Methods** A total of 110 children with VMC admitted to the Department of Pediatrics of Yan'an People's Hospital from January 2021 to September 2023 were selected as VMC group and 110 healthy children in the same period were selected as healthy control group. VMC children were divided into poor prognosis subgroup (32 cases) and good prognosis subgroup (78 cases) according to 1-year prognosis. The levels of serum CARD9 and NLRX1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Multivariate unconditional Logistic regression analysis was used to analyze the relationship between serum CARD9, NLRX1 levels and poor prognosis of VMC in children. ROC curve was used to analyze the diagnostic value and prognostic value of serum CARD9 and NLRX1 levels in children with VMC. **Results** Compared with the healthy control group, the level of serum CARD9 of the VMC group increased and the level of NLRX1

decreased ( $tP=10.679/<0.001,10.203/<0.001$ ); After 1 year of follow-up, the poor prognosis rate of 110 children with VMC was 29.09% (32/110); compared with the good prognosis subgroup, the level of serum CARD9 increased and the level of NLRX1 decreased in the poor prognosis subgroup ( $tP=5.863/<0.001,5.808/<0.001$ ); High-sensitivity C-reactive protein, high creatine kinase isoenzyme MB, high cardiac troponin I and high CARD9 were independent risk factors for poor prognosis of children with VMC, and high NLRX1 was an independent protective factor [ $OR(95\% CI)=3.372(1.421-8.005),1.178(1.002-1.386),3.104(1.420-6.789),1.081(1.030-1.133),0.613(0.397-0.946)$ ]; the AUC of serum CARD9, NLRX1 and the two in the diagnosis of VMC in children were 0.848, 0.840 and 0.919, respectively. The combination of the two was superior to their respective predictive values ( $ZP=3.855/<0.001,3.884/<0.001$ ); the AUC of serum CARD9, NLRX1 and the two in evaluating the poor prognosis of children with VMC were 0.805, 0.787 and 0.894, respectively. The combination of the two was superior to the value of each alone in evaluating the poor prognosis of children with VMC ( $ZP=2.611/0.009,2.737/0.006$ ). **Conclusion**

The increase of serum CARD9 level and the decrease of serum NLRX1 level of children with VMC are closely related to the decrease of prognosis, the combination of serum CARD9 and NLRX1 levels has high value in the diagnosis and prognosis evaluation of children with VMC.

**【Key words】** Viral myocarditis; Caspase recruitment domain family member 9; Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family member X1; Diagnosis; Prognostic evaluation; Children

心肌炎是一种心肌炎性反应性疾病,儿童为主要发病人群,其中以病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)最为常见,重症者可引起心力衰竭甚至猝死<sup>[1-2]</sup>。目前 VMC 主要依靠影像学和心肌损伤标志物进行诊断,但存在影像学检查费用高,心肌损伤标志物敏感度有限和特异度不足等问题<sup>[3]</sup>。因此还需寻找其他可靠的生物标志物。炎性反应、氧化应激和细胞凋亡是儿童 VMC 发生发展的重要机制<sup>[4]</sup>。半胱天冬酶募集结构域家族成员 9(caspase recruitment domain family member 9, CARD9)是一种适配蛋白,能通过激活炎性反应信号通路和调节免疫细胞功能促进炎性反应<sup>[5]</sup>。核苷酸结合寡聚结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)样受体家族成员 X1(NOD-like receptor family member X1, NLRX1)是一种模式识别受体,能通过调节多条信号通路发挥抗炎、抗氧化和抗凋亡作用<sup>[6]</sup>。实验报道, CARD9 在 VMC 小鼠模型中高表达, NLRX1 在 VMC 细胞模型中低表达,二者与心肌炎性反应和细胞损伤有关<sup>[7-8]</sup>。但关于二者在儿童 VMC 诊断及预后评估中的价值尚不清楚,本研究基于此报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2023 年 9 月延安市人民医院儿科收治的 VMC 患儿 110 例作为 VMC 组,男 59 例,女 51 例,年龄 1~12(6.29±2.29)岁;病程 1~8(4.77±1.39)d;病毒类型:肠道病毒 36 例,腺病毒 26 例,流感病毒 14 例,EB 病毒 12 例,巨细胞病毒 9 例,细小病毒 B19 7 例,其他 6 例。另选取同期健康体检儿童 110 例为健康对照组,男 60 例,女 50 例,年龄 1~12(6.15±2.30)岁。2 组性别、年龄比较,差异无统

计学意义( $P>0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准(YJ-M2020-24-03),受试儿童家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①首次心肌炎;②年龄 1~12 岁;③有完整的临床信息;④符合《儿童心肌炎的诊断和治疗:美国心脏协会的科学声明》<sup>[9]</sup>诊断标准。(2)排除标准:①院内死亡者;②血液系统疾病与先天性心脏病、原发性心肌病、小儿心律失常等其他心脏疾病者;④恶性肿瘤者;⑤自身免疫性疾病者;⑥合并川崎病等可导致心肌损害的疾病者;⑦近 1 个月内使用免疫抑制剂者。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 CARD9、NLRX1 水平检测:采集 VMC 患儿入院翌日和健康儿童体检时外周静脉血 2 ml,离心留取上清待测, CARD9 试剂购自上海恒斐生物科技有限公司(货号:CSB-EL004524HU-1), NLRX1 试剂购自上海百生跃生物科技有限公司(货号:BR5211408),采用酶联免疫吸附法检测血清 CARD9、NLRX1 水平。

1.3.2 血清心肌损伤标志物检测:根据上述步骤采集静脉血,离心留取血清采用全自动生化分析仪(深圳迈瑞,型号:BS-1000M),以免疫比浊法检测高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)(试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司,货号:SBJ-H1429);免疫吸附法检测肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)(试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司,货号:SBJ-H1356)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)(试剂盒购自深圳市科润达生物工程有限公司,货号:1105Z)。

1.3.3 预后及分组:VMC 患儿均参考《儿童心肌炎的诊断和治疗:美国心脏协会的科学声明》<sup>[9]</sup>接受相关

治疗,通过门诊复查随访 1 年,根据预后情况分为不良预后亚组(32 例)和良好预后亚组(78 例)。不良预后包括死亡、扩张型心肌病、心力衰竭、遗留心律失常、恢复迁延( $\geq 6$  个月的轻度自觉症状,超声心动图和心电图发现轻度改变,但无心功能不全表现);良好预后定义为患儿无相关症状,且超声心动图和心电图无异常表现<sup>[10]</sup>。

**1.4 统计学方法** 选用 SPSS 28.0 软件统计处理数据。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验;多因素非条件 Logistic 回归分析血清 CARD9、NLRX1 水平与儿童 VMC 不良预后的关系;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CARD9、NLRX1 水平对儿童 VMC 诊断和预后评估的价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2 组血清 CARD9、NLRX1 水平比较** 与健康对照组比较,VMC 组血清 CARD9 水平升高,NLRX1 水平降低( $P < 0.01$ ),见表 1。

**表 1** 健康对照组与 VMC 组血清 CARD9、NLRX1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

**Tab.1** Comparison of serum CARD9 and NLRX1 levels between healthy control group and VMC group

| 组别    | 例数  | CARD9(ng/L)       | NLRX1( $\mu$ g/L) |
|-------|-----|-------------------|-------------------|
| 健康对照组 | 110 | 35.50 $\pm$ 8.75  | 10.79 $\pm$ 2.80  |
| VMC 组 | 110 | 55.01 $\pm$ 17.04 | 7.30 $\pm$ 2.24   |
| $t$ 值 |     | 10.679            | 10.203            |
| $P$ 值 |     | <0.001            | <0.001            |

**2.2 2 亚组 VMC 患儿临床资料及心肌标志物、血清 CARD9、NLRX1 水平比较** 随访 1 年,110 例 VMC 患儿不良预后率为 29.09%(32/110)。2 亚组患儿临床资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与良好预后亚组比较,不良预后亚组 hs-CRP、CK-MB、cTnI、CARD9 水平升高,NLRX1 水平降低( $P < 0.01$ ),见表 2。

**2.3 儿童 VMC 不良预后的多因素非条件 Logistic 回归分析** 以儿童 VMC 预后(不良/良好 = 1/0)为因变量,hs-CRP、CK-MB、cTnI、CARD9、NLRX1 为自变量(连续型变量原值录入)进行多因素非条件 Logistic 回归分析。结果显示:hs-CRP 高、CK-MB 高、cTnI 高、CARD9 高为儿童 VMC 不良预后的独立危险因素( $P < 0.05$ ),NLRX1 高为独立保护因素( $P < 0.05$ ),见表 3。

**2.4 血清 CARD9、NLRX1 水平诊断儿童 VMC 的价值** 通过 Logistic 回归拟合血清 CARD9、NLRX1 水平联

合诊断儿童 VMC 的概率[ $\text{Logit}(P) = -0.248 + 0.121 \times \text{CARD9} - 0.559 \times \text{NLRX1}$ ]。绘制血清 CARD9、NLRX1 水平诊断儿童 VMC 的价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 CARD9、NLRX1 及二者联合诊断儿童 VMC 的 AUC 分别为 0.848、0.840、0.919,二者联合优于各自单独预测效能( $Z/P = 3.855 / < 0.001, 3.884 / < 0.001$ ),见表 4、图 1。

**表 2** 良好预后亚组与不良预后亚组 VMC 患儿临床资料及心肌标志物、血清 CARD9、NLRX1 水平比较

**Tab.2** Comparison of clinical data, myocardial markers, and serum CARD9/NLRX1 levels between good prognosis and poor prognosis subgroups in children with VMC

| 项目                                  | 良好预后亚组<br>(n=78)  | 不良预后亚组<br>(n=32)  | $\chi^2/t$ 值 | $P$ 值  |       |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|--------|-------|
| 性别[例(%)]                            | 男                 | 44(56.41)         | 15(46.88)    | 0.830  | 0.362 |
|                                     | 女                 | 34(43.59)         | 17(53.12)    |        |       |
| 年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)            | 6.13 $\pm$ 2.33   | 6.69 $\pm$ 2.18   | 1.164        | 0.247  |       |
| 病程( $\bar{x} \pm s$ , d)            | 4.74 $\pm$ 1.39   | 4.84 $\pm$ 1.42   | 0.341        | 0.734  |       |
| 病毒类型                                | 肠道病毒              | 25(32.05)         | 11(34.38)    | 0.431  | 0.999 |
| [例(%)]                              | 腺病毒               | 18(23.08)         | 8(25.00)     |        |       |
|                                     | 流感病毒              | 10(12.82)         | 4(12.50)     |        |       |
|                                     | EB 病毒             | 9(11.54)          | 3(9.38)      |        |       |
|                                     | 巨细胞病毒             | 7(8.97)           | 2(6.25)      |        |       |
|                                     | 细小病毒 B19          | 5(6.41)           | 2(6.25)      |        |       |
|                                     | 其他                | 4(5.13)           | 2(6.25)      |        |       |
| hs-CRP( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)     | 3.95 $\pm$ 0.80   | 4.82 $\pm$ 0.97   | 4.880        | <0.001 |       |
| CK-MB( $\bar{x} \pm s$ , U/L)       | 31.06 $\pm$ 4.73  | 35.75 $\pm$ 4.08  | 4.912        | <0.001 |       |
| cTnI( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ g/L)  | 0.43 $\pm$ 0.09   | 0.53 $\pm$ 0.09   | 5.503        | <0.001 |       |
| CARD9( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)      | 49.67 $\pm$ 14.69 | 68.02 $\pm$ 15.44 | 5.863        | <0.001 |       |
| NLRX1( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ g/L) | 7.92 $\pm$ 2.19   | 5.79 $\pm$ 1.53   | 5.808        | <0.001 |       |

**表 3** 儿童 VMC 不良预后的多因素非条件 Logistic 回归分析

**Tab.3** Multivariate unconditional Logistic regression analysis of poor prognosis in pediatric VMC

| 变量       | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | $P$ 值  | OR 值  | 95%CI       |
|----------|-----------|-------|--------|--------|-------|-------------|
| 常量       | -18.521   | 5.029 | 13.565 | <0.001 | -     | -           |
| hs-CRP 高 | 1.216     | 0.441 | 7.596  | 0.006  | 3.372 | 1.421~8.005 |
| CK-MB 高  | 0.164     | 0.083 | 3.914  | 0.048  | 1.178 | 1.002~1.386 |
| cTnI 高   | 1.133     | 0.399 | 8.051  | 0.005  | 3.104 | 1.420~6.789 |
| CARD9 高  | 0.077     | 0.024 | 10.224 | 0.001  | 1.081 | 1.030~1.133 |
| NLRX1 高  | -0.490    | 0.222 | 4.888  | 0.027  | 0.613 | 0.397~0.946 |

**表 4** 血清 CARD9、NLRX1 水平诊断儿童 VMC 的价值比较

**Tab.4** Diagnostic value of serum CARD9 and NLRX1 levels for pediatric VMC

| 指标    | Cut-off 值      | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|-------|----------------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| CARD9 | 47.43 ng/L     | 0.848 | 0.790~0.896 | 0.727 | 0.903 | 0.630 |
| NLRX1 | 8.72 $\mu$ g/L | 0.840 | 0.775~0.879 | 0.686 | 0.846 | 0.532 |
| 二者联合  |                | 0.919 | 0.874~0.946 | 0.819 | 0.909 | 0.728 |

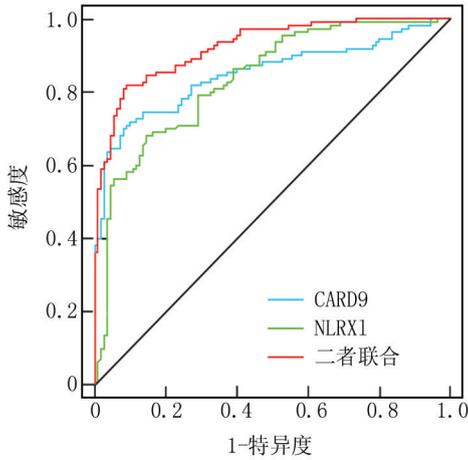


图 1 血清 CARD9、NLRX1 水平诊断儿童 VMC 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of serum CARD9 and NLRX1 levels for diagnosing pediatric VMC

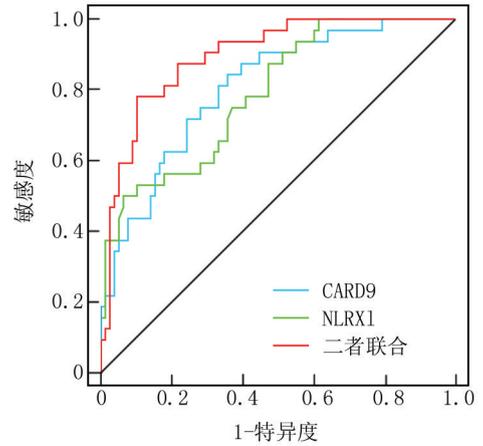


图 2 血清 CARD9、NLRX1 水平评估儿童 VMC 不良预后的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curves of serum CARD9 and NLRX1 levels for predicting poor prognosis in pediatric VMC

2.5 血清 CARD9、NLRX1 水平评估儿童 VMC 不良预后的价值 通过 Logistic 回归拟合血清 CARD9、NLRX1 水平联合评估儿童 VMC 不良预后的概率 [Logit(P) = -1.037+0.083×CARD9-0.708×NLRX1]。绘制血清 CARD9、NLRX1 水平评估儿童 VMC 不良预后的价值 ROC 曲线,并计算 AUC,结果显示:血清 CARD9、NLRX1 及二者联合评估儿童 VMC 不良预后的 AUC 分别为 0.805、0.787、0.894,二者联合优于各自单独评估儿童 VMC 不良预后的价值 (Z/P = 2.611/<0.001、2.737/<0.001),见表 5、图 2。

表 5 血清 CARD9、NLRX1 水平评估儿童 VMC 不良预后的价值  
Tab.5 Predictive value of serum CARD9 and NLRX1 levels for poor prognosis in pediatric VMC

| 指 标   | Cut-off 值  | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|-------|------------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| CARD9 | 60.64 ng/L | 0.805 | 0.719~0.877 | 0.843 | 0.639 | 0.481 |
| NLRX1 | 6.05 μg/L  | 0.787 | 0.701~0.866 | 0.501 | 0.937 | 0.438 |
| 二者联合  |            | 0.894 | 0.820~0.948 | 0.787 | 0.899 | 0.686 |

### 3 讨论

儿童 VMC 是一种由肠道病毒、细小病毒 B19、巨细胞病毒、EB 病毒、流感病毒和腺病毒等病毒感染引起的炎症反应性疾病,其临床表现多样,从无临床症状或有轻微症状至休克、心力衰竭或猝死,严重者常因心功能受损而影响日常生活或遗留心肌病变<sup>[11]</sup>。目前针对儿童 VMC 尚缺乏针对性的治疗措施,多以支持治疗和对症处理为主,故临床预后一直较差<sup>[12]</sup>。本研究中 29.09% 的 VMC 患儿在随访 1 年出现不良预后,与李涛等<sup>[10]</sup>报道的 29.27% 相近,也提示儿童 VMC 预后

较差。寻找可靠的生物标志物早期诊断和进行预后评估,对尽早采取治疗措施、降低心脏功能长期损害风险和改善 VMC 患儿预后的意义重大。

VMC 发生发展过程中炎症反应、氧化应激和细胞凋亡发挥重要作用,病毒感染后能激活免疫细胞释放大量促炎细胞因子和活性氧,共同损伤心肌细胞并诱导细胞凋亡,从而导致心脏结构和功能损害,促进 VMC 的发生发展<sup>[4]</sup>。CARD9 是由骨髓来源免疫细胞表达的一种适配蛋白,能作为桥梁蛋白与模式识别受体和下游信号分子相互作用,传递信号以激活核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号通路来促进炎症反应,还能通过影响免疫细胞活性进一步增加炎症因子释放来增强炎症反应<sup>[13]</sup>。如小鼠心肌梗死模型中,CARD9 能激活 NF-κB 信号通路,介导心肌梗死后心脏功能恶化和不良重塑<sup>[14]</sup>;CARD9 在心力衰竭小鼠中上调,能激活 NF-κB 信号通路和上调巨噬细胞炎症基因表达,促进心肌细胞炎症反应、心肌纤维化和重塑<sup>[15]</sup>;肥胖相关心脏肥大小鼠中,CARD9 能激活 MAPK 信号通路,促进心脏炎症反应、重塑和功能障碍<sup>[16]</sup>,说明 CARD9 在心肌损伤中发挥重要作用。既往研究指出,CARD9 在病毒感染中发挥重要作用,在病毒感染后能激活炎症反应信号通路和免疫细胞活化以促进病毒清除,但炎症反应信号通路的过度激活和免疫细胞过度活化也会导致炎症反应损伤<sup>[17]</sup>。Sun 等<sup>[7]</sup>实验显示,CARD9 在柯萨奇病毒 B3 诱导的 VMC 小鼠心肌组织和血液中高表达,敲除 CARD9 能减少心肌炎症反应。但关于血清 CARD9 在儿童 VMC 诊断

及预后评估中的价值尚未可知。本研究中, VMC 患儿血清 CARD9 水平升高, 与上述实验结果相符。进一步分析显示, 血清 CARD9 水平每升高 1 ng/L, 儿童 VMC 不良预后风险增加 8.1%, 说明血清 CARD9 水平升高与儿童 VMC 发生及不良预后风险增加有关。其原因可能是, 血清 CARD9 水平升高可能由免疫系统对病毒感染的过度应答而引起, 宿主细胞中的模式识别受体在病毒感染后能识别病原分子模式, 激活下游 CARD9 信号以发挥清除病毒的作用<sup>[17]</sup>; 但随着 CARD9 大量表达, CARD9 能与模式识别受体和下游信号分子相互作用激活 NF- $\kappa$ B、MAPK 信号通路和诱导免疫细胞过度活化, 促使大量促炎细胞因子释放, 引发心肌细胞炎性浸润、细胞凋亡、心肌纤维化, 从而增加儿童 VMC 不良预后风险<sup>[7,18]</sup>。

NLRX1 是多种细胞表达并定位于线粒体的受体蛋白, 病毒感染后 NLRX1 能与线粒体抗病毒信号分子相互作用防止过度免疫反应, 同时还能与下游信号蛋白相互作用抑制相关信号通路发挥抗炎、抗氧化和抗凋亡等保护作用<sup>[19]</sup>。如脂多糖诱导的小鼠心脏损伤模型中, 敲除 NLRX1 能增强 NF- $\kappa$ B、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎性小体激活, 从而加重心脏损伤<sup>[20]</sup>; 小鼠心脏肥大模型中, NLRX1 过表达能抑制干扰素基因刺激因子减弱内质网应激, 从而减轻心肌细胞凋亡和心脏肥大<sup>[21]</sup>; 敲低 NLRX1 能导致心肌梗死小鼠线粒体结构损伤和功能受损, 从而促进心肌炎性反应、氧化应激和降低心脏功能<sup>[22]</sup>。这说明 NLRX1 在心肌损伤中发挥重要作用。Tong 等<sup>[8]</sup>实验显示, NLRX1 在柯萨奇病毒 B3 诱导的 VMC 大鼠心肌细胞中低表达, 上调 NLRX1 能减少心肌细胞炎性反应和细胞凋亡。但关于血清 NLRX1 在儿童 VMC 诊断及预后评估中的价值尚未可知。本研究中, VMC 患儿血清 NLRX1 水平降低, 与上述实验结果相符。进一步分析显示, 血清 NLRX1 水平每升高 1  $\mu$ g/L, 儿童 VMC 不良预后风险降低 38.7%, 说明血清 NLRX1 水平升高与儿童 VMC 不良预后风险降低有关。其原因可能是, NLRX1 能与下游信号蛋白相互作用抑制 NF- $\kappa$ B、NLRP3 炎性小体激活, 减轻心肌细胞炎性反应, 从而降低儿童 VMC 不良预后风险<sup>[8]</sup>; 同时 NLRX1 能抑制蛋白激酶 R-样内质网激酶/真核翻译起始因子 2 亚基  $\alpha$ /激活转录因子 4/CEBP 同源蛋白信号通路, 减轻内质网应激诱导的心肌细胞凋亡, 从而降低儿童 VMC 不良预后风险<sup>[21,23]</sup>; NLRX1 能促进线粒体自噬, 减少活性氧积累来抑制心肌细胞氧化应激和炎性反应, 从

而改善儿童 VMC 预后<sup>[22,24]</sup>。

本研究还发现, hs-CRP 高、CK-MB 高、cTnI 高会增加儿童 VMC 不良预后风险。hs-CRP 升高反映患儿持续炎症反应, 会增加心肌损伤, CK-MB 高、cTnI 高则直接反映心肌损伤加重, 因此不良预后风险更高<sup>[25-28]</sup>。ROC 曲线显示, 血清 CARD9、NLRX1 水平联合诊断儿童 VMC 和评估不良预后的 AUC 大于血清 CARD9、NLRX1 水平单独诊断和评估, 说明血清 CARD9、NLRX1 水平联合诊断儿童 VMC 和评估儿童 VMC 预后的价值较高。

#### 4 结 论

综上所述, 血清 CARD9 水平升高和 NLRX1 水平降低与儿童 VMC 发生及不良预后有关, 血清 CARD9、NLRX1 水平联合诊断儿童 VMC 和评估儿童 VMC 预后的价值较高。但本研究样本量较少, 未来还需扩大样本量研究血清 CARD9、NLRX1 水平对儿童 VMC 诊断及预后评估的价值, 并深入研究 CARD9、NLRX1 参与儿童 VMC 的具体作用机制。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

王雪红:设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 陈丹:提出研究思路, 分析试验数据; 白东琴:实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改; 张延峰:实施研究过程, 资料搜集整理, 进行统计学分析; 吴晓玉:课题设计, 论文审核

#### 参 考 文 献

- [1] 于君平, 王梦龙, 徐瑶, 等. 1990 年和 2019 年中国人群心肌炎疾病负担研究[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(11): 1247-1252. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211115-00812.
- [2] 李欣, 碧碧海, 张妮妮, 等. 血清 APE1、YB-1 水平与病毒性心肌炎患儿病情严重程度及预后关系研究[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(12): 1439-1443, 1449. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.006.
- [3] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会儿科学分会心血管学组心肌炎协作组, 中华儿科杂志编辑委员会, 等. 儿童心肌炎诊断建议(2018 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(2): 87-89. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.02.004.
- [4] Yan HW, Feng YD, Tang N, et al. Viral myocarditis: From molecular mechanisms to therapeutic prospects[J]. Eur J Pharmacol, 2024, 982: 176935. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176935.
- [5] Liu X, Jiang B, Hao H, et al. CARD9 signaling, inflammation, and diseases[J]. Front Immunol, 2022, 5(13): 880879. DOI: 10.3389/fimmu.2022.880879.
- [6] Wang J, He W, Li C, et al. Focus on negatively regulated NLRs in inflammation and cancer[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 136: 112347. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112347.
- [7] Sun C, Zhang X, Yu Y, et al. CARD9 mediates T cell inflammatory response in coxsackievirus B3-induced acute myocarditis[J]. Cardiovasc Pathol, 2020, 11(49): 107261. DOI: 10.1016/j.carpath.

- 2020.107261.
- [ 8 ] Tong R, Jia T, Shi R, et al. Inhibition of microRNA-15 protects H9c2 cells against CVB3-induced myocardial injury by targeting NLRX1 to regulate the NLRP3 inflammasome [ J ]. *Cell Mol Biol Lett*, 2020, 25 ( 6 ): DOI: 10.1186/s11658-020-00203-2.
- [ 9 ] American Heart Association Pediatric Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young and Stroke Council. Diagnosis and management of myocarditis in children; A scientific statement from the American Heart Association [ J ]. *Circulation*, 2021, 144 ( 6 ): e149. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001011.
- [ 10 ] 李涛, 黄宗宣, 张娣, 等. 血清 SAA 及 PTX-3 和肌钙蛋白在儿童病毒性心肌炎诊断及预后评估中的价值 [ J ]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32 ( 18 ): 2860-2864. DOI: 10.11816/cn.ni.2022-212844.
- [ 11 ] Khan K, Hussain I, Ilyas S, et al. Clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcomes of myocarditis in children; A tertiary care hospital experience [ J ]. *Cureus*, 2024, 16 ( 3 ): e57178. DOI: 10.7759/cureus.57178.
- [ 12 ] Sun J, Guo Y, Li L, et al. Epidemiology of childhood enterovirus infections in Hangzhou, China, 2019-2023 [ J ]. *Virology*, 2024, 21 ( 1 ): 198. DOI: 10.1186/s12985-024-02469-w.
- [ 13 ] Zhang H, Wang Y, Men H, et al. CARD9 regulation and its role in cardiovascular diseases [ J ]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18 ( 3 ): 970-982. DOI: 10.7150/ijbs.65979.
- [ 14 ] Liu Y, Shao YH, Zhang JM, et al. Macrophage CARD9 mediates cardiac injury following myocardial infarction through regulation of lipocalin 2 expression [ J ]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 ( 1 ): 394. DOI: 10.1038/s41392-023-01635-w.
- [ 15 ] Qian J, Wang Q, Xu J, et al. Macrophage OTUD1-CARD9 axis drives isoproterenol-induced inflammatory heart remodelling [ J ]. *Clin Transl Med*, 2024, 14 ( 8 ): e1790. DOI: 10.1002/ctm2.1790.
- [ 16 ] Zhang H, Cai L. Zinc homeostasis plays an important role in the prevention of obesity-induced cardiac inflammation, remodeling and dysfunction [ J ]. *J Trace Elem Med Biol*, 2020, 12 ( 62 ): 126615. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126615.
- [ 17 ] Hu A, Hu Z, Zou H, et al. CARD9 in host immunity to fungal, bacterial, viral, and parasitic infections: An update [ J ]. *Front Microbiol*, 2022, 11 ( 13 ): 1021837. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1021837.
- [ 18 ] Lee JS, Kim C. Role of CARD9 in cell- and organ-specific immune responses in various infections [ J ]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 ( 5 ): 2598. DOI: 10.3390/ijms25052598.
- [ 19 ] Liu M, Liu K, Cheng D, et al. The regulatory role of NLRX1 in innate immunity and human disease [ J ]. *Cytokine*, 2022, 160: 156055. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.156055.
- [ 20 ] Zhao G, Wang X, Edwards S, et al. NLRX1 knockout aggravates lipopolysaccharide ( LPS )-induced heart injury and attenuates the anti-LPS cardioprotective effect of CYP2J2/11, 12-EET by enhancing activation of NF- $\kappa$ B and NLRP3 inflammasome [ J ]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881: 173276. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173276.
- [ 21 ] Mi K, Wang X, Ma C, et al. NLRX1 attenuates endoplasmic reticulum stress via STING in cardiac hypertrophy [ J ]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2024, 1871 ( 8 ): 119852. DOI: 10.1016/j.bbamer.2024.119852.
- [ 22 ] Sun X, Han Y, Dong C, et al. Daming capsule protects against myocardial infarction by promoting mitophagy via the SIRT1/AMPK signaling pathway [ J ]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113162. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113162.
- [ 23 ] 唐智奇, 杨帆, 卢东东, 等. 基于 PI3K/AKT 通路探究沉默 TRAF6 对柯萨奇病毒性心肌炎模型小鼠的干预效果 [ J ]. *疑难病杂志*, 2021, 20 ( 9 ): 874-878, 893. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.09.003.
- [ 24 ] 施帅, 赵佳, 白晓鹏, 等. 外周血微小 RNA-216a 与小儿病毒性心肌炎的相关性研究 [ J ]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27 ( 6 ): 35-39. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.06.008.
- [ 25 ] Gao J, Qin L, Guo Q, et al. Diagnostic value and clinical significance of lncRNA NEAT1 combined with miR-425-3p in children with viral myocarditis [ J ]. *Turk J Pediatr*, 2024, 66 ( 4 ): 439-447. DOI: 10.24953/turkjpediatr.2024.4579.
- [ 26 ] 彭颖, 陈石娇, 符珍珠, 等. 病毒性心肌炎小儿外周血 FOXP3 mRNA、GARP mRNA、miR98 的变化与预后的关系研究 [ J ]. *四川医学*, 2021, 42 ( 2 ): 145-149. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2021.02.009.
- [ 27 ] 邓国清, 鲁利群, 杨欣, 等. 病毒性心肌炎患儿血清 miR-133 及 miR-155 水平的表达及临床意义 [ J ]. *疑难病杂志*, 2019, 18 ( 4 ): 339-343. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.004.
- [ 28 ] 李雁卓, 徐琳, 张群辉. 心肌损伤标志物辅助诊断病毒性心肌炎的 Meta 分析 [ J ]. *中国当代医药*, 2019, 26 ( 4 ): 11-14. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2019.04.005.

( 收稿日期: 2024-11-30 )

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.013

论著 · 临床

# 血清 miR-132、PTEN 水平与病毒性脑膜炎患儿病情程度及预后的关系

张艳芝, 景晓伟, 何俊花, 王竹岩, 杨洁辉



基金项目: 山西省卫生健康委科研课题计划(2020017)

作者单位: 030000 太原, 山西省儿童医院神经内科(张艳芝、景晓伟、王竹岩、杨洁辉), 新生儿重症医学科(何俊花)

通信作者: 景晓伟, E-mail: 304080960@qq.com

**【摘要】目的** 探讨血清微小 RNA-132(miR-132)、磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)水平与病毒性脑膜炎(VM)患儿病情程度及预后的关系。**方法** 选取 2022 年 1 月—2024 年 3 月山西省儿童医院神经内科收治 VM 患儿 203 例为 VM 组,另选取同期医院健康体检儿童 50 例为健康对照组。VM 患儿根据格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分分为轻度 VM 亚组 77 例、中度 VM 亚组 67 例、重度 VM 亚组 59 例,再根据 6 个月预后分为不良预后亚组 70 例和良好预后亚组 133 例。采用实时荧光定量聚合酶链反应与酶联免疫吸附法检测血清 miR-132、PTEN 水平;通过在线数据库预测 miR-132 与 PTEN 的结合位点;Pearson 相关分析 VM 患儿血清 miR-132 与 PTEN 水平的相关性,Spearman 秩相关分析二者与 GCS 评分的相关性;多因素非条件 Logistic 回归分析血清 miR-132、PTEN 水平与 VM 患儿预后的关系;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-132、PTEN 水平预测 VM 患儿预后的效能。**结果** 与健康对照组比较,VM 组血清 miR-132 水平降低,PTEN 水平升高( $t/P=12.097/<0.001$ 、 $13.517/<0.001$ );miR-132 与 PTEN 的 3'-非翻译端 1246-1252 处存在结合位点。VM 患儿血清 miR-132 与 PTEN 水平呈负相关( $r/P=-0.656/P<0.001$ );轻度 VM 亚组、中度 VM 亚组、重度 VM 亚组血清 miR-132 水平依次降低,PTEN 水平依次升高( $F/P=298.691/<0.001$ 、 $358.809/<0.001$ )。VM 患儿 GCS 评分与血清 miR-132 水平呈正相关( $r/P=0.660/<0.001$ ),与 PTEN 水平呈负相关( $r/P=-0.695/<0.001$ );随访 6 个月,203 例 VM 患儿不良预后率为 34.48%(70/203)。Logistic 回归分析显示,癫痫发作、PTEN 高为 VM 患儿不良预后的独立危险因素[ $OR(95\%CI)=3.035(1.083\sim 8.506)$ 、 $1.428(1.207\sim 1.689)$ ],GCS 评分高、miR-132 高为独立保护因素[ $OR(95\%CI)=0.678(0.572\sim 0.802)$ 、 $0.299(0.176\sim 0.509)$ ];ROC 曲线显示,血清 miR-132、PTEN 水平及二者联合预测 VM 患儿不良预后的 AUC 分别为 0.836、0.822、0.914,二者联合优于各自单独预测效能( $Z/P=2.202/0.028$ 、 $2.579/0.010$ )。**结论** VM 患儿血清 miR-132 水平降低、PTEN 水平升高,与病情程度加重及预后不良有关,血清 miR-132、PTEN 水平联合检测对 VM 患儿预后具有较高的预测效能。

**【关键词】** 病毒性脑膜炎;微小 RNA-132;磷酸酶和张力蛋白同源物;病情程度;预后;儿童**【中图分类号】** R725.1 **【文献标识码】** A

**Serum miR-132 and PTEN levels in relation to disease severity and prognosis in children with viral meningitis** Zhang Yanzhi\*, Jing Xiaowei, He Junhua, Wang Zhuyan, Yang Jiehui.\* Department of Neurology, Shanxi Children's Hospital, Shanxi, Taiyuan 030000, China

Funding program: Research Project Plan of Shanxi Provincial Health Commission (2020017)

Corresponding author: Jing Xiaowei, E-mail: 304080960@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between serum microRNA-132(miR-132), phosphatase and tensin homolog(PTEN) levels, and the disease severity and prognosis of children with viral meningitis(VM). **Methods** A total of 203 children diagnosed with VM at Shanxi Children's Hospital from January 2022 to March 2024 were enrolled in the VM group. The healthy control group consisted of 50 children undergoing health checks during the same period. VM patients were classified into mild(77 cases), moderate(67 cases), and severe(59 cases) VM subgroups according to the Glasgow Coma Scale(GCS) score. Based on 6-month prognosis, the children were further divided into poor and good prognosis subgroups. Serum miR-132 and PTEN levels were detected by real-time quantitative PCR and enzyme-linked immunosorbent assay. The TargetScan database was used to predict the binding site between miR-132 and PTEN. Pearson correlation analysis was performed to evaluate the correlation between serum miR-132 and PTEN levels, and Spearman rank correlation analysis

was performed to assess their relationship with GCS scores. Multivariate Logistic regression analysis was used to investigate the association between serum miR-132 and PTEN levels and the prognosis of VM patients. The predictive performance of serum miR-132 and PTEN levels for prognosis was analyzed using ROC curves. **Results** Compared with the healthy control group, serum miR-132 levels were lower, and PTEN levels were higher in the VM group ( $t/P=12.097/<0.001,13.517/<0.001$ ). There was a binding site between miR-132 and PTEN at the 3'-untranslated region (1246-1252), and the serum miR-132 level was negatively correlated with PTEN ( $r/P=-0.656/<0.001$ ). Serum miR-132 levels decreased, and PTEN levels increased in the mild, moderate, and severe VM subgroups ( $F/P=298.691/<0.001,358.809/<0.001$ ). The GCS score was positively correlated with serum miR-132 levels and negatively correlated with PTEN levels ( $r/P=0.660/<0.001,-0.695/<0.001$ ). After 6 months of follow-up, the poor prognosis rate was 34.48% (70/203) in the VM group. Seizures and high PTEN levels were independent risk factors for poor prognosis, while high GCS scores and high miR-132 levels were independent protective factors [ $OR(95\% CI)=3.035(1.083-8.506),1.428(1.207-1.689),0.678(0.572-0.802),0.299(0.176-0.509)$ ]. The AUC for predicting poor prognosis in VM children using serum miR-132, PTEN, and their combination were 0.836, 0.822, and 0.914, respectively. The combined prediction was superior to either alone ( $Z/P=2.202/0.028,2.579/0.010$ ). **Conclusion** Reduced serum miR-132 levels and increased PTEN levels in children with VM are associated with more severe disease and poorer prognosis. The combined use of serum miR-132 and PTEN levels has a high predictive value for the prognosis of VM children.

**【Key words】** Viral meningitis; MicroRNA-132; Phosphatase and tensin homolog; Disease severity; Prognosis; Children

病毒性脑膜炎(viral meningitis, VM)是虫媒病毒、肠道病毒、人疱疹病毒、呼吸道病毒、人双埃可病毒等多种病毒侵入中枢神经系统累及脑部而引起的软脑膜弥漫性炎症反应,其中肠道病毒(以肠道病毒 A71 型为主)是 VM 患儿最常见的 VM 病原体<sup>[1-2]</sup>。VM 起病急、进展快,能在短期内引起严重神经损伤并危及生命,造成了巨大的医疗和经济负担<sup>[3]</sup>。因此及时对 VM 患儿病情程度及预后进行评估非常重要。神经炎症反应和神经元凋亡是 VM 发生发展的重要机制,而微小 RNA(microRNA, miRNA)能通过调控多种靶基因参与该过程<sup>[4-5]</sup>。miR-132 是一种保守 miRNA, Mukherjee 等<sup>[6]</sup>通过鉴定发现,miR-132 是日本脑炎病毒感染的差异表达 miRNA 之一。磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)是一种抑癌基因,在神经炎症反应和神经元凋亡等过程中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。Desingu 等<sup>[8]</sup>实验报道,PTEN 在日本脑炎病毒感染小鼠中高表达,与脑炎发生密切相关。但关于血清 miR-132、PTEN 水平与 VM 患儿病情程度及预后的关系鲜见报道,基于此本研究拟分析如下,以期改善 VM 患儿预后提供更多的依据。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2024 年 3 月山西省儿童医院神经内科收治 VM 患儿 203 例为 VM 组,男 134 例,女 69 例;年龄 1~14(7.11±3.56)岁;临床表现:高热 165 例,嗜睡 106 例,癫痫发作 71 例,意识障碍 100 例;格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分 3~15(10.63±3.45)分;病毒类型:肠道病毒

133 例,巨细胞病毒 26 例,EB 病毒 16 例,单纯疱疹病毒 18 例,其他 10 例。根据病情程度(GCS 评分)将 VM 患儿分为轻度 VM 亚组(13~15 分,77 例)、中度 VM 亚组(9~12 分,67 例)、重度 VM 亚组(3~8 分,59 例)<sup>[9]</sup>。同期医院健康体检儿童 50 名为健康对照组,男 31 例,女 19 例;年龄 1~14(7.24±3.43)岁。2 组性别、年龄比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(2022-1204),受试儿童法定监护人知情同意并自愿签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①首次诊断为 VM,符合《临床诊疗指南—神经病学分册》<sup>[10]</sup>标准;②年龄 1~14 岁;③有完整的临床资料;④急性起病。(2)排除标准:①细菌、真菌等其他致病微生物引起的颅内感染;②血液系统疾病;③病毒性脑膜脑炎;④恶性肿瘤;⑤合并其他非 VM 病毒感染;⑥肺、肝、肾等重要脏器功能损害、免疫系统疾病;⑦入院前已接受其他治疗;⑧其他神经系统疾病。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 资料收集:收集 VM 患儿资料,包括性别、年龄、脑炎家族史、病毒类型、临床表现、头部 MR 异常、头部 CT 异常、脑电图异常、GCS 评分、白细胞计数、血小板计数、白蛋白及脑脊液相关检查(总蛋白、白细胞计数、葡萄糖、氯、压力)等。

1.3.2 血清 miR-132、PTEN 水平检测:采集 VM 患儿入院时和健康儿童体检时静脉血 2 ml,离心留取上层血清保存于-80℃冰箱中待检。取血清 1 ml 加入总 RNA 提取试剂(深圳华大智造科技股份有限公司,货

号:940-000880-00)提取总 RNA,miRNA cDNA 第一链合成试剂[生工生物工程(上海)股份有限公司,货号:B532451-0020]合成 cDNA。使用 ABI 9700 PCR 扩增仪和 miRNA 荧光定量试剂(南京诺唯赞生物科技股份有限公司,货号:MQ102-01)进行扩增,反应体系:2×miRNA Unimodal SYBR qPCR Master Mix 10 μl、RT Product 2 μl、上下游引物各 0.8 μl、cDNA 模板 1 μl、ddH<sub>2</sub>O 补充至 20 μl;反应程序:95℃ 10 min 1 次,95℃ 2 s、60℃ 2 s、70℃ 10 s,共计 40 次。miR-132 上游引物 5'-CGTAACAGTCCAGCCATG-3',下游引物 5'-TG-GTGTCTGGAGTCG-3';内参 U6 上游引物 5'-CTCGCT-TCGGCAGACA-3',下游引物 5'-AACGCT-TCACGAATTTGCGT-3'。采用 2<sup>-ΔΔCT</sup> 法计算血清 miR-132 相对表达量。采用酶联免疫吸附法(温州科森生物科技有限公司,货号:KM090410)检测 PTEN 表达。

1.3.3 结合位点预测:通过 TargetScan 数据库、StarBase 数据库、miRWalk 数据库等在线数据库预测 miR-132 与 PTEN 的结合位点。

1.3.4 预后随访及分组:VM 患儿入院要采取对症支持治疗措施,包括退热、镇痛、补液和营养支持等,若出现癫痫发作,依据发作类型及年龄选择合适的抗癫痫药物(如丙戊酸钠、苯巴比妥等);对于由特定病毒(如单纯疱疹病毒)引起的病例,给予靶向的抗病毒治疗(如阿昔洛韦);同时密切观察并积极防治并发症,如脑水肿、电解质紊乱等。通过格拉斯哥预后量表<sup>[11]</sup>(分为 1~5 级,分级越低表示预后越差)评估患儿入院后 6 个月随访情况,≤3 级定义为不良预后,据此将 VM 患儿分为不良预后亚组和良好预后亚组。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以频数/构成比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;Pearson 相关分析 VM 患儿血清 miR-132 与 PTEN 水平的相关性,Spearman 秩相关分析二者与 GCS 评分的相关性;多因素 Logistic 回归分析血清 miR-132、PTEN 水平与 VM 患儿预后的关系;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-132、PTEN 水平对 VM 患儿预后的预测效能。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 miR-132、PTEN 水平比较 与健康对照组比较,VM 组血清 miR-132 水平降低,PTEN 水平升高(*P*<0.01),见表 1。

表 1 VM 组与健康对照组血清 miR-132、PTEN 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Comparison of serum miR-132 and PTEN levels between VM group and healthy control group

| 组别         | 例数  | miR-132   | PTEN(μg/L) |
|------------|-----|-----------|------------|
| 健康对照组      | 50  | 1.08±0.19 | 7.27±1.81  |
| VM 组       | 203 | 0.74±0.13 | 12.45±4.07 |
| <i>t</i> 值 |     | 12.097    | 13.517     |
| <i>P</i> 值 |     | <0.001    | <0.001     |

## 2.2 血清 miR-132 与 PTEN 结合位点预测及相关性

在线数据库预测发现,miR-132 与 PTEN 的 3'-非翻译端 1246-1252 处存在结合位点,见图 1。Pearson 相关分析显示,VM 患儿血清 miR-132 与 PTEN 水平呈负相关(*r/P*=-0.656/<0.001)。

Position 1246-1252 of PTEN 3' UTR 5' ... UUUUAAAUGUCAUUAACUGUUAAG... 3'  
 hsa-miR-132 3' ... GCUGGUACCGACAUCUGACAAU... 5'

图 1 miR-132 与 PTEN 结合位点图

Fig.1 Binding site map of miR-132 and PTEN

2.3 不同病情程度 VM 患儿血清 miR-132、PTEN 水平比较 轻度 VM 亚组、中度 VM 亚组、重度 VM 亚组血清 miR-132 水平依次降低,PTEN 水平依次升高(*P*<0.01),见表 2。Spearman 秩相关显示,VM 患儿 GCS 评分与血清 miR-132 水平呈正相关,与 PTEN 水平呈负相关(*r/P*=0.660/<0.001、-0.695/<0.001)。

表 2 不同病情程度 VM 患儿血清 miR-132、PTEN 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of serum miR-132 and PTEN levels in VM patients with different degrees of illness

| 组别         | 例数 | miR-132   | PTEN(μg/L) |
|------------|----|-----------|------------|
| 轻度 VM 亚组   | 77 | 0.85±0.09 | 8.59±2.29  |
| 中度 VM 亚组   | 67 | 0.73±0.07 | 13.29±2.14 |
| 重度 VM 亚组   | 59 | 0.61±0.07 | 16.52±2.84 |
| <i>F</i> 值 |    | 298.691   | 358.809    |
| <i>P</i> 值 |    | <0.001    | <0.001     |

2.4 不同预后 VM 患儿临床资料和血清 miR-132、PTEN 水平比较 随访 6 个月,203 例 VM 患儿不良预后率为 34.48%(70/203)。与良好预后亚组比较,不良预后亚组癫痫发作比例、意识障碍比例和 PTEN 水平升高,GCS 评分和 miR-132 水平降低(*P*<0.01),见表 3。

表 3 不同预后 VM 患儿临床资料和血清 miR-132、PTEN 水平比较

Tab.3 Comparison of clinical data and serum miR-132 and PTEN levels in VM patients with different prognoses

| 项 目  | 良好预后亚组 (n = 133)    | 不良预后亚组 (n = 70)     | $\chi^2/t$ 值 | P 值    |        |
|--|---------------------|---------------------|--------------|--------|--------|
| 性别 [例 (%) ]                                    | 男                   | 83 (62.41)          | 51 (72.86)   | 2.233  | 0.135  |
|  | 女                   | 50 (37.59)          | 19 (27.14)   |        |        |
| 年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)                      | 6.91 $\pm$ 3.43     | 7.50 $\pm$ 3.79     | 1.123        | 0.266  |        |
| 脑炎家族史 [例 (%) ]                                 | 0                   | 3 (4.29)            | 3.216        | 0.076  |        |
| 病毒类型 [例 (%) ]                                  | 肠道病毒                | 88 (66.17)          | 45 (64.29)   | 1.262  | 0.868  |
|  | 巨细胞病毒               | 16 (12.03)          | 10 (14.29)   |        |        |
|  | EB 病毒               | 9 (6.77)            | 7 (10.00)    |        |        |
|  | 单纯疱疹病毒              | 13 (9.77)           | 5 (7.14)     |        |        |
|  | 其他                  | 7 (5.26)            | 3 (4.29)     |        |        |
| 临床表现 [例 (%) ]                                  | 高热                  | 106 (79.70)         | 59 (84.29)   | 0.634  | 0.426  |
|  | 嗜睡                  | 63 (47.37)          | 43 (61.43)   | 3.634  | 0.057  |
|  | 癫痫发作                | 35 (26.32)          | 36 (51.43)   | 12.718 | <0.001 |
|  | 意识障碍                | 56 (42.11)          | 44 (62.86)   | 7.902  | 0.005  |
| 头部 MR 异常 [例 (%) ]                              | 52 (39.10)          | 37 (52.86)          | 3.527        | 0.060  |        |
| 头部 CT 异常 [例 (%) ]                              | 27 (20.30)          | 20 (28.57)          | 1.763        | 0.184  |        |
| 脑电图异常 [例 (%) ]                                 | 10 (7.52)           | 7 (10.00)           | 0.368        | 0.544  |        |
| GCS 评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)                  | 12.04 $\pm$ 2.45    | 7.96 $\pm$ 3.49     | 8.714        | <0.001 |        |
| 白细胞计数 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )    | 11.70 $\pm$ 4.60    | 12.81 $\pm$ 5.04    | 1.577        | 0.116  |        |
| 血小板计数 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )    | 242.36 $\pm$ 85.86  | 225.26 $\pm$ 68.81  | 1.440        | 0.152  |        |
| 白蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)                   | 38.21 $\pm$ 4.18    | 37.97 $\pm$ 4.91    | 0.347        | 0.729  |        |
| 脑脊液总蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)               | 493.94 $\pm$ 322.57 | 509.89 $\pm$ 297.52 | 0.498        | 0.619  |        |
| 脑脊液白细胞计数 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^6/L$ ) | 124.67 $\pm$ 87.48  | 108.57 $\pm$ 58.88  | 1.556        | 0.121  |        |
| 脑脊液葡萄糖 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)             | 3.31 $\pm$ 0.89     | 3.29 $\pm$ 1.19     | 0.152        | 0.879  |        |
| 脑脊液氯 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)               | 123.62 $\pm$ 3.18   | 121.43 $\pm$ 9.52   | 1.867        | 0.066  |        |
| 脑脊液压力 ( $\bar{x} \pm s$ , mmH <sub>2</sub> O)  | 186.21 $\pm$ 49.81  | 172.70 $\pm$ 89.59  | 1.170        | 0.245  |        |
| miR-132 ( $\bar{x} \pm s$ )                    | 0.79 $\pm$ 0.11     | 0.65 $\pm$ 0.10     | 9.429        | <0.001 |        |
| PTEN ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )     | 10.85 $\pm$ 3.37    | 15.48 $\pm$ 3.52    | 9.164        | <0.001 |        |

2.5 多因素非条件 Logistic 回归分析 VM 患儿预后的危险因素 以 VM 患儿预后不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:癫痫发作、PTEN 高为 VM 患儿不良预后的独立危险因素,GCS 评分高、miR-132 高为独立保护因素 ( $P < 0.05$  或 0.01),见表 4。

表 4 多因素非条件 Logistic 回归分析 VM 患儿预后的危险因素

Tab.4 Multivariate unconditional Logistic regression analysis of risk factors for prognosis in children with VM

| 变 量       | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值    | OR 值    | 95%CI       |
|-----------|-----------|-------|--------|--------|---------|-------------|
| 常量        | 6.360     | 2.463 | 6.669  | 0.010  | 578.326 |             |
| 癫痫发作      | 1.110     | 0.526 | 4.460  | 0.035  | 3.035   | 1.083~8.506 |
| 意识障碍      | 0.807     | 0.524 | 2.370  | 0.124  | 2.240   | 0.802~6.257 |
| GCS 评分高   | -0.389    | 0.086 | 20.376 | <0.001 | 0.678   | 0.572~0.802 |
| miR-132 高 | -1.207    | 0.271 | 19.753 | <0.001 | 0.299   | 0.176~0.509 |
| PTEN 高    | 0.356     | 0.086 | 17.247 | <0.001 | 1.428   | 1.207~1.689 |

2.6 血清 miR-132、PTEN 水平预测 VM 患儿不良预后

的效能 绘制血清 miR-132、PTEN 水平预测 VM 患儿不良预后的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 miR-132、PTEN 水平及二者联合预测 VM 患儿不良预后的 AUC 分别为 0.836、0.822、0.914,二者联合优于各自单独预测效能 ( $Z/P = 2.202/0.028$ 、 $2.579/0.010$ ),见表 5、图 2。

表 5 血清 miR-132、PTEN 水平对 VM 患儿不良预后的预测效能

Tab.5 Predictive efficacy of serum miR-132 and PTEN levels for poor prognosis in VM patients

| 指 标     | 截断值                   | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|---------|-----------------------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| miR-132 | 0.77                  | 0.836 | 0.778~0.884 | 0.914 | 0.587 | 0.501 |
| PTEN    | 12.15 $\mu\text{g/L}$ | 0.822 | 0.762~0.872 | 0.829 | 0.662 | 0.491 |
| 二者联合    |                       | 0.914 | 0.866~0.948 | 0.771 | 0.910 | 0.681 |

### 3 讨 论

VM 是病毒感染引起的一种脑膜炎性反应,儿童群体由于免疫系统尚未完全成熟和血脑屏障功能脆弱,针对病毒感染的适应性免疫反应较弱,脑膜容易受

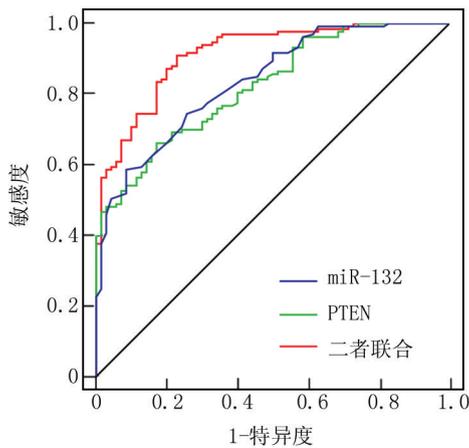


图 2 血清 miR-132、PTEN 水平预测 VM 患儿不良预后的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curves of serum miR-132 and PTEN levels predicting poor prognosis in VM patients

到病毒侵袭而引发 VM<sup>[12]</sup>。尽管 VM 相对病毒性脑炎 (viral encephalitis, VE) 的总体预后更好,但患儿无法准确表达病情、就诊延迟、免疫功能低下等因素影响,预后仍不理想<sup>[13]</sup>。因此,及时评估 VM 患儿病情及预后对指导临床治疗和促进预后改善至关重要,但目前较多研究均报道与 VE 患儿病情及预后的相关指标<sup>[14-15]</sup>,缺乏对 VM 患儿的研究,还需进一步分析。

VM 的发生发展与神经炎症反应和神经元凋亡密切相关,神经系统病毒感染后能激活胶质细胞,释放大量的炎症因子引发神经炎症反应,破坏血脑屏障导致 VM 发生,随着神经炎症反应加重,可诱导神经元凋亡,进一步加剧神经功能损害,从而促进 VM 的发展<sup>[4]</sup>。miRNA 为表观遗传调控因子,通过结合靶 mRNA 的 3'-非翻译区,在转录后水平调控基因表达,参与 VM 病理过程<sup>[16]</sup>。miR-132 是定位于人染色体 17p13.3 处的一种神经系统疾病相关 miRNA,研究显示,其上调能通过激活 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白、PTEN/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路,改善动物模型的神经炎症反应,抑制神经元凋亡并促进修复<sup>[17-18]</sup>;反之,miR-132 表达下调能上调高迁移率族蛋白 B1 表达,从而加剧神经炎症反应和神经细胞凋亡<sup>[19]</sup>,说明 miR-132 具有抑制神经炎症反应和细胞凋亡的作用。Mukherjee 等<sup>[6]</sup>研究发现,miR-132 在日本脑炎病毒感染中降低。Aggarwal 等<sup>[20]</sup>研究指出,结核性脑膜炎患者脑脊液中 miR-132 表达下调,并与血脑屏障破坏和神经炎症反应相关。故推测血清 miR-132 水平可能对 VM 患儿具有一定的临床价值。本研究发现,VM 患儿血清 miR-132 水平降低,并随着病情加重而降低,血清

miR-132 水平升高为 VM 患儿不良预后的独立保护因素。说明血清 miR-132 水平升高与 VM 患儿病情减轻和不良预后风险降低有关。目前尚不清楚 miR-132 参与 VM 的作用机制,结合既往研究推测可能为,miR-132 可能靶向调节多种基因和信号通路,如高迁移率族蛋白 B1、Wnt/ $\beta$ -连环蛋白、PTEN/Akt 等,通过抑制炎症因子过度释放,减轻神经炎症反应和血脑屏障损伤,并通过神经细胞凋亡促进神经元损伤后修复,从而改善 VM 患儿病情程度和预后,提示 miR-132 可能是 VM 诊疗的新潜在靶点<sup>[17-19]</sup>。但关于 miR-132 的具体作用机制还有待进一步研究。

PTEN 是一种重要的双特异性磷酸酶,不仅参与肿瘤过程,还能通过蛋白磷酸酶活性作用调节多种蛋白和信号通路,从而参与神经系统疾病过程<sup>[7]</sup>。如 PTEN 在创伤性脑损伤大鼠中高表达,能通过抑制磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt 信号通路,增强炎症因子和凋亡分子表达,从而促进神经炎症反应和增强神经损伤<sup>[21]</sup>;PTEN 能正向调节白介素-1 $\beta$  和核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 的转录,促进帕金森病细胞模型的神经炎症反应和神经元凋亡<sup>[22]</sup>;反之下调 PTEN 能激活 PI3K/Akt 信号通路,抑制脑缺血再灌注大鼠海马神经元凋亡<sup>[23]</sup>。这说明 PTEN 具有促进神经炎症反应和细胞凋亡的作用。Desingu 等<sup>[8]</sup>实验报道,PTEN 高表达与小鼠脑炎发生有关,而下调 PTEN 能负向调节 Akt 和增加叉头框蛋白 O 活性,通过抑制自噬来防止小鼠脑炎发病。故推测血清 PTEN 水平可能对 VM 患儿具有一定的临床价值。本研究发现,VM 患儿血清 PTEN 水平升高,并随着病情加重而升高,血清 PTEN 水平升高为 VM 患儿不良预后的独立危险因素。说明血清 PTEN 水平升高与 VM 患儿病情加重和不良预后风险增加有关。其机制可能为,PTEN 能通过去磷酸化磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸,抑制 PI3K/Akt 信号通路,PI3K/Akt 生存信号活性降低可增强炎症因子和凋亡分子表达,从而加重神经元损伤,促进 VM 的病情进展<sup>[24]</sup>;同时 PTEN 能通过促进 NF- $\kappa$ B 的磷酸化,激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,诱导炎症因子的过度释放,加剧神经炎症反应,导致 VM 患儿病情加重和不良预后风险增加<sup>[25-27]</sup>。

本研究通过在线数据库预测和相关性分析发现,miR-132 与 PTEN 存在结合位点,VM 患儿血清 miR-132 与 PTEN 水平呈负相关,提示 miR-132 可能靶向 PTEN 影响 VM 患儿病情及预后。赵孟等<sup>[28]</sup>实验指出,miR-132 能靶向下调 PTEN 表达,促进 Akt 和叉头框蛋白 O3 磷酸化,从而抑制细菌性脑膜炎大鼠神

经元凋亡。但关于 miR-132 是否靶向 PTEN 还需进一步实验证实。本研究还发现,癫痫发作和 GCS 评分与 VM 患儿预后有关。考虑原因,癫痫发作和 GCS 评分降低均反映 VM 患儿存在更严重的神经损伤,因此不良预后风险更高。本研究 ROC 曲线显示,血清 miR-132、PTEN 水平联合预测 VM 患儿不良预后的 AUC 大于两者单独预测。这说明血清 miR-132、PTEN 水平有助于预测 VM 患儿预后,而联合检测具备更强的预测效能。

#### 4 结论

综上所述,血清 miR-132 水平降低、PTEN 水平升高与 VM 患儿病情程度加重及预后不良有关,二者联合预测 VM 患儿预后的价值较高。但本研究样本量较小,未能深入研究 miR-132、PTEN 参与 VM 的具体机制,且未对其他可能影响预后的因素进行深入分析。未来可通过多中心研究纳入更多样本及临床变量来验证本研究结果,并通过基础实验探索 miR-132、PTEN 参与 VM 的机制,为改善 VM 患儿预后提供全面的依据。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

张艳芝、景晓伟、何俊花:设计研究方案,数据获取,统计分析,实施研究过程,论文撰写,论文终审;王竹岩、杨洁辉:参与论文撰写、修改

**参考文献**

- [1] 中国初级卫生保健基金会病原检测专业委员会,中国医疗保健国际交流促进会分子诊断学分会,中国研究型医院学会神经科学专委会脑炎协作组.病毒性脑(膜)炎病原体诊断技术应用专家共识[J].中华医学杂志,2023,103(9):648-657. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20221014-02154.
- [2] Wang LP, Yuan Y, Liu YL, et al. Etiological and epidemiological features of acute meningitis or encephalitis in China: A nationwide active surveillance study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2022, 20:100361. DOI:10.1016/j.lanwpc.2021.100361.
- [3] Li Q, Wang R, Xu H, et al. Epidemiology and disease burden of hospitalized children with viral central nervous system infections in China, 2016 to 2020[J]. Pediatr Neurol, 2023, 138:38-44. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2022.09.003.
- [4] Gundamraj V, Hasbun R. Viral meningitis and encephalitis: An update[J]. Curr Opin Infect Dis, 2023, 36(3):177-185. DOI:10.1097/QCO.0000000000000922.
- [5] Imran M, Abida, Kamal M, et al. Non-coding RNAs in meningitis: Key regulators of immune response and inflammation[J]. Pathol Res Pract, 2024, 263:155626. DOI:10.1016/j.prp.2024.155626.
- [6] Mukherjee S, Akbar I, Bhagat R, et al. Identification and classification of Hubs in microRNA target gene networks in human neural stem/progenitor cells following Japanese encephalitis virus infection[J]. mSphere, 2019, 4(5):e00588-19. DOI:10.1128/mSphere.

00588-19.

- [7] Li Y, Ma R, Hao X. Therapeutic role of PTEN in tissue regeneration for management of neurological disorders; Stem cell behaviors to an in-depth review[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(4):268. DOI:10.1038/s41419-024-06657-y.
- [8] Desingu PA, Mishra S, Dindi L, et al. PARP1 inhibition protects mice against Japanese encephalitis virus infection[J]. Cell Rep, 2023, 42(9):113103. DOI:10.1016/j.celrep.2023.113103.
- [9] 徐玉真,戴锦,卢孝鹏,等.脑脊液/血清 PCT 比值与小儿病毒性脑炎病情、预后转归的关系[J].联勤军事医学,2023,37(6):491-495. DOI:10.13730/j.issn.2097-2148.2023.06.008.
- [10] 中华医学会.临床诊疗指南—神经病学分册[M].北京:人民卫生出版社,2006:21-23.
- [11] 朱莉,姜远安,肖冠华,等.miR-125b 在病毒性脑炎患儿中的表达水平及其与 Th17/Treg 平衡及预后的关系[J].疑难病杂志,2021,20(2):129-133. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.02.005.
- [12] 陈英虎.儿童中枢神经系统感染的抗感染治疗策略[J].中华儿科杂志,2022,60(2):166-168. DOI:10.3760/cma.j.cn112140-20211203-01018.
- [13] 赵虹,马永涛,张涛,等.血清富亮氨酸  $\alpha$ 2 糖蛋白 1、新蝶呤与病毒抗体检测对病毒性脑膜炎患儿病情评估及预后预测的价值[J].新乡医学院学报,2024,41(9):884-889,894. DOI:10.7683/xyxyxb.2024.09.015.
- [14] 赵艳,苏彩云,朱敏,等.体液免疫指标、炎症反应标志物联合预测病毒性脑炎患儿预后价值分析[J].中国医师进修杂志,2024,47(4):352-356. DOI:10.3760/cma.j.cn115455-20230510-00497.
- [15] 宋婕,王祎琳,褚佳琪.病毒性脑炎患儿脑脊液和血清中 SIL-2R、eNOS、CD93 水平与疾病进展及预后的关系[J].中国当代儿科杂志,2024,26(10):1072-1077. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2405043.
- [16] Zhu P, Chen S, Zhang W, et al. Essential role of non-coding RNAs in enterovirus infection: From basic mechanisms to clinical prospects[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6):2904. DOI:10.3390/ijms22062904.
- [17] 赵金慧,滕文,刘婵媛,等.基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路探究上调 miR-132 对认知功能障碍模型大鼠的干预效果[J].中国老年学杂志,2023,43(8):1917-1920. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2023.08.033.
- [18] 程宝仓,齐林,曾利敏.miR-132-3p 靶向调控 PTEN/Akt 信号通路对缺氧/复氧诱导海马神经元 HT22 细胞损伤的影响[J].中国实验诊断学,2024,28(6):693-701. DOI:10.3969/j.issn.1007-4287.2024.06.014.
- [19] 韩玉琴,苏凤龙,关海飞,等.miR-132 对新生小鼠认知功能障碍的预防作用及其机制[J].山东医药,2022,62(27):6-10. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2022.27.002.
- [20] Aggarwal A, Singla N, Konar M, et al. Role of MicroRNAs as post transcription regulators of matrix metalloproteinases and their association in tuberculous meningitis[J]. Tuberculosis (Edinb), 2024, 146:102501. DOI:10.1016/j.tube.2024.102501.

(下转 716 页)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.014

论著 · 临床

# 血清 PDK4、CHIT1 对新生儿早发型败血症预后的评估价值

李倩, 马彩艳, 李琳琳, 卫敏超, 盖建芳

基金项目: 山西省卫生健康委科研课题(2022023)

作者单位: 030000 太原, 山西省儿童医院/山西省妇幼保健院新生儿重症监护病房

通信作者: 盖建芳, E-mail: gejianfang73@sohu.com



**【摘要】目的** 研究早发型败血症(EOS)患儿血清丙酮酸脱氢酶激酶4(PDK4)、几丁质酶1(CHIT1)表达水平及其对EOS的预后评估价值。**方法** 选取2021年2月—2024年2月山西省儿童医院新生儿重症监护病房(NICU)诊治的EOS新生儿114例为EOS组,根据预后情况分为预后不良亚组( $n=31$ )和预后良好亚组( $n=83$ ),以同期医院分娩的健康新生儿100例为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清PDK4、CHIT1水平;Pearson相关分析血清PDK4、CHIT1水平与EOS患儿炎性指标的相关性;多因素Logistic回归分析影响EOS患儿预后的因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清PDK4、CHIT1水平对EOS预后的评估价值。**结果** EOS组患儿血清PDK4、CHIT1水平高于健康对照组( $t/P=44.576/<0.001, 38.771/<0.001$ );预后不良亚组EOS患儿呼吸窘迫综合征、坏死性小肠结肠炎、休克比例及血清降钙素原、PDK4、CHIT1水平均高于预后良好亚组( $t/P=42.970/<0.001, 14.742/<0.001, 15.754/<0.001, 10.229/<0.001, 20.405/<0.001, 12.158/<0.001$ );血清PDK4、CHIT1水平与白细胞计数、C反应蛋白、降钙素原呈正相关(PDK4: $r/P=0.667/<0.001, 0.702/<0.001, 0.723/<0.001$ , CHIT1: $r/P=0.766/<0.001, 0.669/<0.001, 0.758/<0.001$ );降钙素原高、呼吸窘迫综合征、坏死性小肠结肠炎、休克及血清PDK4、CHIT1水平高是影响EOS患儿不良预后的危险因素[OR(95%CI)=1.594(1.252~2.028)、1.465(1.214~1.769)、1.384(1.088~1.761)、1.323(1.124~1.557)、1.589(1.258~2.006)、1.733(1.249~2.404)];血清PDK4、CHIT1及二者联合预测EOS患儿不良预后的曲线下面积(AUC)分别为0.836、0.825、0.926,二者联合优于各自单独预测价值( $Z/P=4.560/<0.001, 4.563/<0.001$ )。**结论** EOS患儿血清PDK4、CHIT1水平升高,两者与患儿病情程度有关,两项联合对EOS患儿的预后具有较高的评估效能。

**【关键词】** 早发型败血症;丙酮酸脱氢酶激酶4;几丁质酶1;预后;新生儿**【中图分类号】** R722.13<sup>+</sup>1**【文献标识码】** A

**The prognostic evaluation value of serum PDK4 and CHIT1 in neonatal early-onset sepsis** Li Qian, Ma Caiyan, Li Linlin, Wei Minchao, Ge Jianfang. NICU, Shanxi Children's Hospital (Shanxi Maternal and Child Health Hospital), Shanxi, Taiyuan 030000, China

*Funding program: Research Project of Shanxi Provincial Health Commission (2022023)*

*Corresponding author: Ge Jianfang, E-mail: gejianfang73@sohu.com*

**【Abstract】 Objective** To study the expression levels of serum pyruvate dehydrogenase kinase 4 (PDK4) and chitinase 1 (CHIT1) in neonatal early-onset sepsis (EOS), and to analyze their prognostic value for EOS. **Methods** From February 2021 to February 2024, 114 EOS children diagnosed and treated in NICU of Shanxi Children's Hospital (Shanxi Maternal and Child Health Hospital) were selected as EOS group. According to the prognosis, they were divided into poor prognosis subgroup ( $n=31$ ) and good prognosis subgroup ( $n=83$ ), and 100 healthy newborns in the same period were selected as healthy control group. Serum PDK4 and CHIT1 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay; Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum PDK4, CHIT1 and clinical parameters in children with EOS; Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the prognosis of EOS children; The receiver operating characteristic curve was used to analyze the value of serum PDK4 and CHIT1 in the evaluation of EOS. **Results** The serum levels of PDK4 and CHIT1 in EOS group were higher than those in healthy control group ( $t=44.576, 38.771, all P<0.001$ ). The levels of procalcitonin, respiratory distress syndrome, necrotizing enterocolitis, shock, serum PDK4 and CHIT1 in

EOS children in the poor prognosis subgroup were higher than those in the good prognosis subgroup ( $t=10.229, 42.970, 14.742, 15.754, 20.405, 12.158$ , all  $P<0.001$ ). Serum PDK4 and CHIT1 were positively correlated with white blood cell count, C-reactive protein and procalcitonin ( $r=0.667, 0.702, 0.723, 0.766, 0.669, 0.758$ , all  $P<0.001$ ). Procalcitonin, respiratory distress syndrome, necrotizing enterocolitis, shock, serum PDK4 and CHIT1 were risk factors for poor prognosis in children with EOS [ $OR(95\% CI)=1.594(1.252-2.028), 1.465(1.214-1.769), 1.384(1.088-1.761), 1.323(1.124-1.557), 1.589(1.258-2.006), 1.733(1.249-2.404)$ ]. The AUC of serum PDK4, CHIT1 and the combination of the two in predicting the poor prognosis of EOS children were 0.836, 0.825 and 0.926, respectively. The combination of the two was superior to their respective predictive values ( $Z=4.560, 4.563, P<0.001$ ). **Conclusion** The levels of serum PDK4 and CHIT1 in children with EOS are increased, which are related to the severity of the disease. The combination of the two has a high evaluation efficiency for the prognosis of children with EOS.

**【Key words】** Early onset sepsis; Acetoacetate dehydrogenase kinase 4; Chitinase 1; Prognosis; Newborns

新生儿早发型败血症 (early-onset sepsis, EOS) 是新生儿期病原微生物进入血液循环引起的全身性感染<sup>[1]</sup>。EOS 病情变化快, 病死率高, 可达 11% ~ 19%<sup>[2]</sup>。寻找与 EOS 患儿预后的相关因素, 对于病情的评估及治疗方案的选择至关重要。丙酮酸脱氢酶激酶 4 (pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4) 是 PDK 蛋白酶家族的成员, 参与葡萄糖、糖皮质激素、胰岛素等的代谢调节<sup>[3]</sup>。研究表明, PDK4 的表达升高导致丙酮酸脱氢酶复合物的失活, 引起线粒体功能障碍, 导致脓毒症、糖尿病等疾病的发生<sup>[4]</sup>。几丁质酶 1 (chitinase 1, CHIT1) 是一种壳三糖苷酶, 在含甲壳质病原体的降解中发挥作用<sup>[5]</sup>。研究显示, 肠道细菌感染后 CHIT1 表达升高, 维持肠道黏膜免疫及黏膜屏障的完整性<sup>[6]</sup>。但目前 EOS 患儿血清 PDK4、CHIT1 水平及其在预后评估的价值尚不清楚。本研究通过检测新生儿 EOS 血清 PDK4、CHIT1 水平, 分析两者的预后评估意义, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 2 月—2024 年 2 月山西省儿童医院新生儿重症监护病房 (NICU) 诊治的 EOS 患儿 114 例为 EOS 组, 男 62 例, 女 52 例; 胎龄 171 ~ 240 (209.69 ± 13.34) d; 出生体质量 1.12 ~ 2.31 (1.58 ± 0.47) kg; 新生儿湿肺 22 例, 新生儿低血糖 31 例, 非感染性腹泻 28 例, 轻度高胆红素血症 19 例。选取同期医院无感染临床表现并且血液非特异性检查和血培养证实为非感染性疾病新生儿 100 例为健康对照组, 男 48 例, 女 52 例; 胎龄 181 ~ 236 (212.61 ± 11.36) d; 出生体质量 1.15 ~ 2.40 (1.62 ± 0.58) kg。2 组性别、胎龄、出生体质量比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (20210113), 新生儿监护人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发病日龄均 < 3 d; ②EOS 的诊断符合《新生儿败血症诊断及治疗专

家共识 (2019 年版)》标准<sup>[7]</sup>; ③新生儿和母亲的临床资料完整。(2) 排除标准: ①合并遗传代谢性疾病、先天畸形、免疫缺陷、染色体异常、重度窒息疾病者; ②入院前接受过激素或抗生素治疗; ③新生儿监护人拒绝参加该项研究。

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: (1) 新生儿资料: 性别、胎龄、出生体质量、有无围产期窒息、实验室检查 (白细胞计数、血小板计数、C 反应蛋白、降钙素原)、紫绀、发热、机械通气时间、病理性黄疸、呼吸窘迫综合征、坏死性小肠结肠炎、脑出血及休克等; (2) 新生儿母亲资料: 分娩方式、羊水粪染情况、胎膜早破、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病等资料。

1.3.2 血清 PDK4、CHIT1 水平检测: EOS 组新生儿均在入院开始治疗前及健康对照组体检时采集股动脉血 2 ml, 置于不含抗凝剂的真空采血管内, 室温自然凝固 30 min, 离心留取上清液待测。PDK4 ELISA 试剂盒购自上海艾连达生物科技有限公司 (货号: ALD24828), CHIT1 ELISA 试剂盒购自上海抚生实业有限公司 (货号: A102485), 操作流程严格按照说明书执行。酶标仪购自宝特公司 (美国) (型号: ELX800), 测定标准品及待测样品 OD 值, 根据标准曲线计算血清 PDK4、CHIT1 水平。

1.3.3 预后评估及分组: 根据患儿出院时情况评估预后, 预后不良定义为住院期间患儿死亡或放弃治疗自动出院 3 d 内死亡, 出现支气管肺发育不良、肠穿孔、遗留神经系统后遗症, 频繁抽搐、肌张力异常、肢体活动障碍等症状体征, 脑脊液检查无好转, 各种并发症无好转<sup>[8]</sup>。根据不同预后将患儿分为预后良好亚组 83 例和预后不良亚组 31 例。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 26.0 软件分析数据。正态分布或近似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/构成比 (%) 表示,

组间比较采用  $\chi^2$  检验; Pearson 相关分析血清 PDK4、CHIT1 水平与 EOS 患儿炎性指标的相关性; 多因素 Logistic 回归分析影响 EOS 患儿预后的因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 PDK4、CHIT1 水平对 EOS 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 组血清 PDK4、CHIT1 水平比较 EOS 组患儿血清 PDK4、CHIT1 水平分别为  $(68.24 \pm 12.37)$  ng/L、 $(218.24 \pm 42.60)$  ng/L, 高于健康对照组  $(12.24 \pm 2.32)$  ng/L、 $(51.28 \pm 6.64)$  ng/L, 差异均有统计学意义 ( $t/P = 44.576 / < 0.001, 38.771 / < 0.001$ )。

2.2 不同预后 EOS 患儿临床资料比较 预后不良亚组 EOS 患儿呼吸窘迫综合征、坏死性小肠结肠炎、休克比例及血清降钙素原、PDK4、CHIT1 水平均高于预后良好亚组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。

2.3 血清 PDK4、CHIT1 水平与炎性指标的相关性 EOS 患儿血清 PDK4、CHIT1 水平分别与白细胞计数、C 反应蛋白、降钙素原呈正相关 (PDK4:  $r/P = 0.667 / < 0.001, 0.702 / < 0.001, 0.723 / < 0.001$ ; CHIT1:  $r/P = 0.766 / < 0.001, 0.669 / < 0.001, 0.758 / < 0.001$ )。

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响 EOS 患儿预后的因

素 以 EOS 患儿预后不良为因变量 (赋值: 是为“1”, 否为“0”), 以呼吸窘迫综合征 (1=有, 0=无)、坏死性小肠结肠炎 (1=有, 0=无)、休克 (1=有, 0=无)、降钙素原 (原值录入)、PDK4 (原值录入)、CHIT1 (原值录入) 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 呼吸窘迫综合征、坏死性小肠结肠炎、休克及血清降钙素原、PDK4、CHIT1 水平高是影响 EOS 患儿不良预后的危险因素, 见表 2。

表 2 影响 EOS 患儿预后的多因素 Logistic 回归分析

Tab.2 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting the prognosis of children with EOS

| 因素       | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值    | OR 值  | 95%CI       |
|----------|-----------|-------|--------|--------|-------|-------------|
| 呼吸窘迫综合征  | 0.382     | 0.096 | 15.834 | <0.001 | 1.465 | 1.214~1.769 |
| 坏死性小肠结肠炎 | 0.325     | 0.123 | 6.982  | <0.001 | 1.384 | 1.088~1.761 |
| 休克       | 0.280     | 0.083 | 11.380 | <0.001 | 1.323 | 1.124~1.557 |
| 降钙素原高    | 0.466     | 0.123 | 14.354 | <0.001 | 1.594 | 1.252~2.028 |
| PDK4 高   | 0.463     | 0.119 | 15.666 | <0.001 | 1.589 | 1.258~2.006 |
| CHIT1 高  | 0.550     | 0.167 | 10.847 | <0.001 | 1.733 | 1.249~2.404 |

2.5 血清 PDK4、CHIT1 水平评估 EOS 患儿不良预后的价值 绘制血清 PDK4、CHIT1 水平评估 EOS 患儿不良预后价值的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC),

表 1 不同预后 EOS 患儿临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data of EOS patients with different prognoses

| 项目   | 预后良好亚组<br>(n=83)   | 预后不良亚组<br>(n=31)   | $t/\chi^2$ 值 | P 值    |
|--|--------------------|--------------------|--------------|--------|
| 男性 [例 (%)]                                 | 44 (53.01)         | 18 (58.06)         | 0.074        | 0.786  |
| 胎龄 ( $\bar{x} \pm s, d$ )                  | 209.47 $\pm$ 12.12 | 210.27 $\pm$ 14.61 | 0.296        | 0.768  |
| 出生体质量 ( $\bar{x} \pm s, kg$ )              | 1.59 $\pm$ 0.50    | 1.55 $\pm$ 0.41    | 0.398        | 0.691  |
| 剖宫产 [例 (%)]                                | 43 (51.81)         | 17 (54.84)         | 0.491        | 0.483  |
| 胎膜早破 [例 (%)]                               | 22 (26.51)         | 11 (35.48)         | 2.443        | 0.119  |
| 羊水粪染 [例 (%)]                               | 20 (24.10)         | 11 (35.48)         | 2.920        | 0.087  |
| 妊娠期糖尿病 [例 (%)]                             | 17 (20.48)         | 8 (25.81)          | 1.252        | 0.263  |
| 妊娠期高血压 [例 (%)]                             | 14 (16.87)         | 6 (19.35)          | 0.565        | 0.452  |
| 宫内窘迫 [例 (%)]                               | 10 (12.05)         | 5 (16.13)          | 0.649        | 0.421  |
| 紫绀 [例 (%)]                                 | 29 (34.94)         | 15 (48.39)         | 3.449        | 0.063  |
| 发热 [例 (%)]                                 | 5 (6.02)           | 3 (9.68)           | 2.030        | 0.154  |
| 病理性黄疸 [例 (%)]                              | 39 (46.99)         | 15 (48.39)         | 0.032        | 0.857  |
| 呼吸窘迫综合征 [例 (%)]                            | 9 (10.84)          | 15 (48.39)         | 42.970       | <0.001 |
| 坏死性小肠结肠炎 [例 (%)]                           | 11 (13.25)         | 11 (35.48)         | 14.742       | <0.001 |
| 脑出血 [例 (%)]                                | 22 (26.51)         | 10 (32.26)         | 0.671        | 0.413  |
| 休克 [例 (%)]                                 | 3 (3.61)           | 6 (19.35)          | 15.754       | <0.001 |
| 白细胞计数 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^9 / L$ ) | 12.64 $\pm$ 3.13   | 13.21 $\pm$ 3.26   | 0.856        | 0.394  |
| 血小板计数 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^9 / L$ ) | 254.21 $\pm$ 30.19 | 250.54 $\pm$ 28.66 | 0.585        | 0.560  |
| C 反应蛋白 ( $\bar{x} \pm s, mg / L$ )         | 19.69 $\pm$ 6.54   | 21.30 $\pm$ 6.08   | 1.191        | 0.236  |
| 降钙素原 ( $\bar{x} \pm s, ng / L$ )           | 5.61 $\pm$ 1.14    | 8.20 $\pm$ 1.36    | 10.229       | <0.001 |
| PDK4 ( $\bar{x} \pm s, ng / L$ )           | 54.78 $\pm$ 10.33  | 104.28 $\pm$ 14.29 | 20.405       | <0.001 |
| CHIT1 ( $\bar{x} \pm s, ng / L$ )          | 188.65 $\pm$ 40.91 | 297.46 $\pm$ 46.63 | 12.158       | <0.001 |

结果显示:血清 PDK4、CHIT1 及二者联合预测 EOS 患儿不良预后的 AUC 分别为 0.836、0.825、0.926,二者联合优于各自单独预测价值 ( $Z/P = 4.560 / < 0.001$ 、 $4.563 / < 0.001$ ),见表 3、图 1。

表 3 血清 PDK4、CHIT1 水平评估 EOS 患儿不良预后的价值

Tab.3 The value of serum PDK4 and CHIT1 levels in evaluating adverse prognosis of children with EOS

| 指标    | 最佳截断值       | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| PDK4  | 91.24 ng/L  | 0.836 | 0.791~0.878 | 0.707 | 0.864 | 0.571 |
| CHIT1 | 284.17 ng/L | 0.825 | 0.811~0.876 | 0.729 | 0.857 | 0.586 |
| 二者联合  |             | 0.926 | 0.884~0.967 | 0.824 | 0.798 | 0.622 |

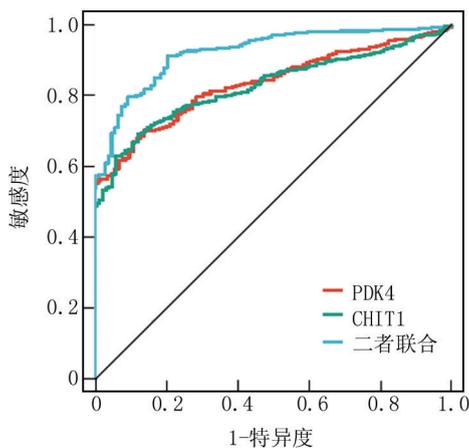


图 1 血清 PDK4、CHIT1 评估 EOS 患儿不良预后的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of serum PDK4 and CHIT1 for evaluating poor prognosis in children with EOS

### 3 讨论

新生儿败血症是威胁新生儿生命的重大疾病,其发病率高,起病隐匿,病情变化快,可快速发展为感染性休克及多脏器功能衰竭。近年来新生儿诊治中心的医疗水平取得较大的发展,EOS 患儿的预后已有明显改善,尽管高危新生儿的存活率增加,EOS 的发生率和病死率仍不容乐观。EOS 主要以产前或产时感染为主,早产、低出生体质量、围生期窒息、机械通气等因素均是导致 EOS 患儿死亡的高危因素<sup>[9]</sup>。寻找能够准确评估 EOS 预后的危险因素,有利于疾病早期诊治及病情评估,进而及时采取相应的治疗以降低其危害。

PDK4 是最常见的丙酮酸脱氢酶同工酶,广泛表达于骨骼肌、肝脏等组织中,参与细胞中葡萄糖到脂肪酸氧化的代谢调节过程。研究表明,脓毒症患者肌细胞中 PDK4 的表达显著升高,引起葡萄糖正常的氧化磷酸化过程失调,加重机体内毒素血症诱导的肌肉蛋

白损失<sup>[10]</sup>。本研究中,EOS 组患儿血清 PDK4 明显升高,与既往学者报道的结果一致<sup>[11]</sup>,但该研究纳入患儿例数较少,结果可能存在偏倚,本研究在较大样本量基础上进一步证实 EOS 患儿血清 PDK4 水平升高。EOS 患儿血清 PDK4 的表达上调与细菌脂多糖对肌细胞的刺激有关。实验研究表明,败血症时细菌脂多糖能够激活 C2C12 肌细胞中 c-Jun 氨基末端激酶,引起 PDK4 mRNA 和蛋白质表达水平上调,葡萄糖代谢改变,乳酸产生显著增加<sup>[12]</sup>。本研究中,EOS 患儿血清 PDK4 水平与炎症指标呈正相关,提示血清 PDK4 的升高能够反映机体炎症反应感染的程度。分析其原因,PDK4 的过表达能够促进细胞活性氧的产生,激活凋亡信号调节激酶 1/P38 通路,导致肿瘤坏死因子  $\alpha$  等促炎性细胞因子的产生,促进脑组织氧化应激损伤及神经元凋亡,导致蛛网膜下腔出血及神经功能障碍的发生<sup>[13]</sup>。本研究中,血清 PDK4 水平升高是影响 EOS 患儿不良预后的危险因素,既往临床研究也发现,血清 PDK4 升高的 EOS 患儿总体生存预后较差,是潜在的 EOS 预后评估的非侵袭性血清标志物<sup>[11]</sup>。分析原因,PDK4 的表达上调能够加重 EOS 患儿心、肺等器官组织的损伤程度,导致患儿不良预后。有学者在脓毒症诱导的大鼠肺损伤模型中发现,大鼠肺组织中 ASC9 能够结合 miR-195-5p,上调 PDK4 的表达,使抗凋亡相关分子 Bcl-2 和 Bad 表达降低,促进气道上皮细胞的凋亡,导致脓毒症诱导的肺损伤的发生<sup>[14]</sup>。另有学者报道,败血症时脂多糖能够通过上调 PDK4 的表达,促进细胞中乳酸堆积,细胞内脂质积累和钙超载,造成线粒体电子传递链能力降低及线粒体功能障碍,引起 H9C2 心肌细胞收缩功能障碍<sup>[15]</sup>。有学者利用瑞芬太尼对脓毒症大鼠模型进行治疗,发现其能够抑制心脏和肾脏组织中 PDK4 蛋白的表达,减轻组织氧化应激损伤,抑制组织中肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白介素-6 等促炎性细胞因子的释放,改善机体的能量代谢,保护脓毒症时脂多糖等引起的组织器官损伤<sup>[16]</sup>。

CHIT1 是糖基水解酶家族成员,由活化的巨噬细胞产生、分泌及储存,调节机体固有免疫、组织重建等生理病理学过程,在感染性疾病、糖尿病及炎症肠病等疾病中发挥重要作用<sup>[17]</sup>。本研究中,EOS 患儿血清 CHIT1 水平升高,与既往学者研究报道一致<sup>[11]</sup>,提示 CHIT1 参与 EOS 疾病的发生。分析其原因,败血症时机体促炎性细胞因子如干扰素- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  和脂多糖等能够激活人单核细胞/巨噬细胞,上调巨噬细胞中 CHIT1 mRNA 的转录及蛋白表达,导致患者血清 CHIT1 的表达升高<sup>[18]</sup>。本研究中,EOS 患儿血清

CHIT1 与白细胞数目、C 反应蛋白及降钙素原呈正相关,与既往学者在动物实验中发现的干扰素- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等促炎性细胞因子能够诱导 CHIT1 表达的结果相似<sup>[18]</sup>,本研究在临床血清样本中进一步证实 CHIT1 与炎性指标的相关性,提示血清 CHIT1 有助于反映 EOS 患儿机体炎性反应程度。研究表明,败血症时病原相关分子模式能够结合中性粒细胞和巨噬细胞表面的 Toll 样受体,导致 CHIT1 的释放增加,促进干扰素- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、粒细胞—巨噬细胞集落刺激因子的释放,加重肺组织的炎性反应损伤,同时 CHIT1 与转化生长因子  $\beta$  相互作用,激活成纤维细胞表面的转化生长因子- $\beta$  受体 1 和 2,导致组织过度纤维化和组织重塑<sup>[19-20]</sup>。本研究中,血清 CHIT1 水平升高是 EOS 患儿不良预后的独立危险因素,提示血清 CHIT1 水平有助于评估 EOS 患儿的预后。研究表明,CHIT1 能够通过上调小胶质细胞中组蛋白脱乙酰酶 3 的表达,激活神经元核因子  $\kappa$ B 信号通路,抗炎因子(Arg-1、白介素-10、CD206)表达降低,而促炎因子(肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、诱导型一氧化氮合酶、白介素-1 $\beta$ )升高,加重患儿脑组织炎性反应,导致认知障碍的发生<sup>[21-23]</sup>。此外,败血症时极化的巨噬细胞中 CHIT1 高度表达,其能够增强转化生长因子  $\beta_1$  受体的表达和信号传导,促进了白介素-8、单核细胞趋化蛋白-1 和基质金属蛋白酶-9 的释放,加重肺组织炎性损伤,导致肺功能障碍的发生,增加患者死亡风险<sup>[24-26]</sup>。本研究中,血清 PDK4、CHIT1 联合对 EOS 不良预后评估的 AUC 大于两指标单独应用,表明检测 EOS 患儿血清 PDK4、CHIT1 水平对评估其预后具有一定预示作用,临床医生针对血清 PDK4、CHIT1 升高的 EOS 患儿需加强监护、及时采取干预,改善预后。

#### 4 结 论

综上所述,EOS 患儿血清 PDK4、CHIT1 水平升高,两者与患儿病情程度有关,两项联合对 EOS 患儿的预后具有较高的评估效能。医护人员应重视 EOS 患儿血清 PDK4、CHIT1 水平,密切观察患儿病情变化,早期采取相应措施,降低 EOS 预后不良的发生率。但本研究属于单中心研究,样本量有限,试验结果还需要大样本和多中心的深入研究和论证。此外,本研究未能监测 EOS 组新生儿血清 PDK4、CHIT1 的动态变化,在后续研究中可进一步完善。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

李倩:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;马彩艳:实施研究过程,资料搜集整理;李琳琳:实施研究过程,资料搜集

整理,论文修改;卫敏超:进行统计学分析;盖建芳:提出研究思路,论文审核

#### 参考文献

- [1] Flannery DD, Puopolo KM. Neonatal early-onset sepsis[J]. *Neoreviews*, 2022,23(11):756-770. DOI: 10.1542/neo.23-10-e756.
- [2] Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, et al. Neonatal sepsis: A review of pathophysiology and current management strategies[J]. *Adv Neonatal Care*, 2021,21(1):49-60. DOI: 10.1097/ANC.0000000000000769.
- [3] Kim MJ, Sinam IS, Siddique Z, et al. The link between mitochondrial dysfunction and sarcopenia: An update focusing on the role of pyruvate dehydrogenase kinase 4[J]. *Diabetes Metab J*, 2023,47(2):153-163. DOI: 10.4093/dmj.2022.0305.
- [4] Jeon JH, Thoudam T, Choi EJ, et al. Loss of metabolic flexibility as a result of overexpression of pyruvate dehydrogenase kinases in muscle, liver and the immune system: Therapeutic targets in metabolic diseases[J]. *J Diabetes Investig*, 2021,12(1):21-31. DOI: 10.1111/jdi.13345.
- [5] 阿布都黑力力·买买提艾力,王健,艾克热木江·艾尔肯,等.血清 CHIT1、Apelin-13 水平对老年创伤性骨折患者延迟愈合的预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2024,23(5):595-598. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.017.
- [6] Holen MM, Vaaje-Kolstad G, Kent MP, et al. Gene family expansion and functional diversification of chitinase and chitin synthase genes in Atlantic salmon (*Salmo salar*) [J]. *Bethesda*, 2023,13(6):69-78. DOI: 10.1093/g3journal/jkad069.
- [7] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2019,57(4):252-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.04.005.
- [8] 陈永照,钟丽花,杨辉,等.血清乳酸和正五聚蛋白 3 及单核细胞趋化蛋白 1 联合检测对新生儿早发型败血症诊断及预后评估的价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022,32(8):1215-1219. DOI:10.11816/cn.ni.2022-210938.
- [9] 方巧巧,王艳芬,李林科.早发型新生儿败血症危险因素及炎症指标分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022,33(7):13-18. DOI:10.3969/j.issn.1673-5293.2022.07.003.
- [10] Pin F, Novinger LJ, Huot JR, et al. PDK4 drives metabolic alterations and muscle atrophy in cancer cachexia[J]. *FASEB J*, 2019,33(6):7778-7790. DOI: 10.1096/fj.201802799R.
- [11] Zhang Y, Li J, Qi H, et al. Mechanisms of PALLD, PRKCH, AKAP12, PDK4, and CHIT1 proteins in serum diagnosis of neonatal sepsis[J]. *Clin Lab*, 2022,68(11):917-926. DOI: 10.7754/Clin. Lab.2022.210917.
- [12] Park H, Jeoung NH. Inflammation increases pyruvate dehydrogenase kinase 4 (PDK4) expression via the Jun N-Terminal Kinase (JNK) pathway in C2C12 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016,469(4):1049-1054. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.12.113.
- [13] Gao X, Gao YY, Yan HY, et al. PDK4 decrease neuronal apoptosis via inhibiting ROS-ASK1/P38 pathway in early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022,36(7-9):505-524. DOI: 10.1089/ars.2021.0083.
- [14] Wang HR, Guo XY, Liu XY, et al. Down-regulation of lncRNA

- CASC9 aggravates sepsis-induced acute lung injury by regulating miR-195-5p/PDK4 axis[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(6):559-568. DOI: 10.1007/s00011-020-01316-2.
- [15] Chen T, Xie Q, Tan B, et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase 4 protects cardiomyocytes from lipopolysaccharide-induced mitochondrial damage by reducing lactate accumulation[J]. *Inflammation*, 2024, 47(4):1356-1370. DOI: 10.1007/s10753-024-01981-z.
- [16] Yang MX, Wu ZZ, Liao XY, et al. Remifentanyl reduces multiple organ and energy metabolism disturbances in a rat sepsis model[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2022, 73(1):6402-6411. DOI: 10.26402/jpp.2022.1.08.
- [17] 程广杰, 苑平, 吴芬. miR-152、CHIT1、SAA 在 2 型糖尿病微血管并发症患者中的表达及临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(19):2664-2666, 2671. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.019.
- [18] Adzic-Vukicevic T, Stosic M, Surac Z, et al. Impact of serum chitotriosidase activity on tuberculosis treatment response: Single center study from Serbia[J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24(1):385-396. DOI: 10.1186/s12890-024-03196-2.
- [19] Choi YJ, Han H, Lee JH, et al. Particulate matter(10)-induced airway inflammation and fibrosis can be regulated by chitinase-1 suppression[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1):85-93. DOI: 10.1186/s12931-023-02392-8.
- [20] 曾雅丽, 黄鹏, 刁诗光, 等. 降钙素原 C 反应蛋白及血小板计数在鉴别早产儿晚发型败血症病原菌中的参考意义[J]. *中国临床新医学*, 2019, 12(7):768-772. DOI:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.07.17.
- [21] Yu X, Yu W, Wu L, et al. Chitotriosidase attenuates brain inflammation via HDAC3/NF-kappaB pathway in D-galactose and aluminum-induced rat model with cognitive impairments[J]. *Neurosci Res*, 2021, 172(9):73-79. DOI: 10.1016/j.neures.2021.05.014.
- [22] 刘延霞, 麦菁芸, 林则彬, 等. 新生儿脓毒血症血清 miR-141、miR-181a 水平及对病情严重程度的影响[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(5):499-504. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.011.
- [23] 陈果, 李存桂, 石延岭. 血清降钙素原与新生儿败血症炎症因子及心功能损伤相关性研究[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(1):101-102. DOI:10.16680/j.1671-3826.2019.01.38.
- [24] Tanwar N, Hasija Y. Explicate molecular landscape of combined pulmonary fibrosis and emphysema through explainable artificial intelligence: A comprehensive analysis of ILD and COPD interactions using RNA from whole lung homogenates[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2024, 62(8):2557-2570. DOI: 10.1007/s11517-024-03099-8.
- [25] 姚彦莉. 早产儿脐血 AAG、IL-6、TNF- $\alpha$  水平对早发型败血症的预测价值[J]. *河北医药*, 2023, 45(8):1170-1173. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2023.08.010.
- [26] 吴小妮. 胎膜早破新生儿脐血维生素 D、降钙素原、C 反应蛋白水平及新生儿早发型败血症的关系分析[J]. *中国当代医药*, 2022, 29(12):22-25. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2022.12.006.

(收稿日期:2025-01-17)

(上接 710 页)

- [21] Zhang J, Gu Y, Sun W, et al. Tetrahydrocurcumin protects against GSK3 $\beta$ /PTEN/PI3K/Akt-mediated neuroinflammatory responses and microglial polarization following traumatic brain injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(9):7026-7036. DOI: 10.1007/s12035-024-04034-6.
- [22] Johnson AM, Jose S, Palakkott AR, et al. Pharmacological inhibition of PTEN rescues dopaminergic neurons by attenuating apoptotic and neuroinflammatory signaling events[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2023, 18(3):462-475. DOI: 10.1007/s11481-023-10077-8.
- [23] 王晨, 夏征, 王光安, 等. 番茄红素对脑缺血再灌注大鼠海马神经元 PTEN-PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. *郑州大学学报:医学版*, 2023, 58(3):415-418. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2023.03.053.
- [24] Rastogi M, Singh SK. Modulation of type-I interferon response by hsa-miR-374b-5p during Japanese encephalitis virus infection in human microglial cells[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9:291. DOI:10.3389/fcimb.2019.00291.
- [25] Pandey N, Rastogi M, Singh SK. Chandipura virus dysregulates the expression of hsa-miR-21-5p to activate NF- $\kappa$ B in human microglial cells[J]. *J Biomed Sci*, 2021, 28(1):52. DOI: 10.1186/s12929-021-00748-0.
- [26] 郑惠心, 孙嵩, 陈玉雯, 等. 病毒性脑炎患儿血清 RANTES、Eotaxin 表达水平及其临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(5):461-465. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.05.004.
- [27] 贺巧峰, 苏乐, 吴婷婷. 血清 PCT、CRP 及 NSE 检测在小儿急性脑膜炎诊疗过程中的应用价值[J]. *河北医药*, 2020, 42(22):3428-3430, 3434. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2020.22.016.
- [28] 赵孟, 姜艳. MiR-132 调节 PTEN/Akt/Foxo3 信号通路对细菌性脑膜炎大鼠神经元凋亡的影响[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(12):1411-1415, 1423. DOI:10.13350/j.cjpb.231209.

(收稿日期:2025-01-19)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.015

论著 · 临床

# 颈前微切口腔镜手术与经全乳晕入路腔镜甲状腺手术 治疗分化型甲状腺癌的临床疗效比较

岳森, 邢朝晖, 徐志, 徐淑芝, 万瑾



基金项目: 江苏省科技计划(基础研究计划自然科学基金)(BK20221220)

作者单位: 221005 江苏徐州, 徐州市肿瘤医院头颈外科

通信作者: 徐志, E-mail: xyxdz@126.com

**【摘要】目的** 比较颈前微切口腔镜手术与经全乳晕入路腔镜甲状腺手术治疗分化型甲状腺癌的临床疗效。**方法** 回顾性收集 2022 年 2 月—2023 年 2 月徐州市肿瘤医院头颈外科诊治的分化型甲状腺癌患者 102 例的临床资料,按手术方式分为颈前组和全乳晕组,每组 51 例。颈前组采用颈前微切口腔镜甲状腺手术治疗,全乳晕组采用经全乳晕入路腔镜甲状腺手术治疗。比较 2 组手术指标、创伤应激指标、凝血功能、甲状腺功能、疼痛程度、并发症、美容满意度。**结果** 颈前组淋巴结清扫数量多于全乳晕组,手术时间长于全乳晕组,术中出血量少于全乳晕组( $t/P=2.589/0.011, 2.617/0.010, 2.265/0.026$ );术后 2 组血清 CRP、PGE<sub>2</sub>、Cor 水平高于术前(颈前组: $t/P=37.105/<0.001, 40.582/<0.001, 37.955/<0.001$ ,全乳晕组: $t/P=39.336/<0.001, 43.655/<0.001, 36.791/<0.001$ ),组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );2 组术后 APTT、PT 比术前缩短, Fib 升高(颈前组: $t/P=7.671/0.014, 20.546/<0.001, 4.447/0.021$ ,全乳晕组: $t/P=13.323/<0.001, 23.695/<0.001, 14.533/<0.001$ ),组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );2 组术后 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 水平低于术前, TSH 水平高于术前(颈前组: $t/P=96.024/<0.001, 27.446/<0.001, 64.267/<0.001, 54.574/<0.001, 30.796/<0.001$ ,全乳晕组: $t/P=42.866/<0.001, 26.519/<0.001, 60.782/<0.001, 57.527/<0.001, 34.083/<0.001$ ),组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );2 组术后 2 d 疼痛轻于术后 1 d( $t/P=32.582/<0.001, 32.566/<0.001$ ),组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );2 组术后并发症总发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后 1 年颈前组温哥华瘢痕评价量表(VSS)评分及观察者瘢痕评估量表(POSAS)评分均低于全乳晕组( $t/P=16.964/<0.001, 9.023/<0.001$ )。**结论** 颈前微切口腔镜手术与经全乳晕入路腔镜甲状腺手术治疗分化型甲状腺癌的临床疗效相当,但颈前微切口腔镜手术淋巴结清扫数量更多、手术时间更长、术中出血量更少、美容满意度更高。

**【关键词】** 分化型甲状腺癌;颈前微切口腔镜手术;经全乳晕入路腔镜甲状腺手术;疗效**【中图分类号】** R736.1 **【文献标识码】** A

**Comparison of clinical efficacy between anterior cervical micro-incision endoscopic surgery and complete areolar approach endoscopic thyroidectomy for differentiated thyroid cancer** Yue Sen, Xing Chaohui, Xu Zhi, Xu Shuwen, Wan Jin. Department of Head and Neck Surgery, Xuzhou Cancer Hospital, Jiangsu, Xuzhou 221005, China

Funding program: Jiangsu Science and Technology Program (Natural Science Foundation of Basic Research Program)

(BK20221220)

Corresponding author: Xu Zhi, E-mail: xyxdz@126.com

**【Abstract】 Objective** To compare the clinical efficacy of anterior cervical micro-incision endoscopic surgery and complete areolar approach endoscopic thyroidectomy in treating differentiated thyroid cancer. **Methods** From February 2022 to February 2023, Clinical data of 102 patients with differentiated thyroid cancer diagnosed and treated by Head and Neck Surgery in Xuzhou Cancer Hospital were collected. They were assigned into anterior cervical group and complete areolar approach group complying with surgical methods, with 51 patients in each group. The anterior cervical group underwent anterior cervical micro-incision endoscopic surgery, while the complete areolar approach group underwent complete areolar approach endoscopic thyroidectomy. Two groups were compared for surgical indicators, trauma stress indicators, coagulation function, thyroid function, pain level, complications, and cosmetic satisfaction. **Results** The anterior cervical group had unusually larger number of lymph node dissection( $t/P=2.589/0.011$ ), longer surgical time( $t/P=2.265/0.026$ ), and less intraoper-

ative blood loss than complete areolar approach group ( $t/P=2.617/0.010$ ). The C-reactive protein (CRP), prostaglandin E2 (PGE2), and cortisol (Cor) in both groups unusually increased after surgery (anterior cervical group:  $t/P=37.105/<0.001, 40.582/<0.001, 37.955/<0.001$ ; complete areolar approach group:  $t/P=39.336/<0.001, 43.655/<0.001, 36.791/<0.001$ ). The postoperative activated partial thromboplastin time (APTT) and prothrombin time (PT) of both groups were prominently shortened, while fibrinogen (FIB) was prominently increased (anterior cervical group:  $t/P=7.671/0.014, 20.546/<0.001, 4.447/0.021$ ; complete areolar approach group:  $t/P=13.323/<0.001, 23.695/<0.001, 14.533/<0.001$ ). The postoperative triiodothyronine (T3), thyroxine (T4), free triiodothyronine (FT3), and free thyroxine (FT4) in both groups reduced unusually, while thyroid stimulating hormone (TSH) raised higher (anterior cervical group:  $t/P=96.024/<0.001, 27.446/<0.001, 64.267/<0.001, 54.574/<0.001, 30.796/<0.001$ ; complete areolar approach group:  $t/P=42.866/<0.001, 26.519/<0.001, 60.782/<0.001, 57.527/<0.001, 34.083/<0.001$ ). The pain in both groups on postoperative day 2rd was unusually milder than on postoperative 1st day (anterior cervical group:  $t/P=32.582/<0.001$ ; complete areolar approach group:  $t/P=32.566/<0.001$ ). The total incidence of postoperative complications was not unusually different between the two groups ( $P>0.05$ ). The anterior cervical group had prominently lower Vancouver Scar Scale (VSS) score and Patient And Observer Scar Assessment Scale (POSAS) score than complete areolar approach group one year after surgery ( $t/P=16.964/<0.001, 9.023/<0.001$ ). **Conclusion** The clinical efficacy of anterior cervical micro-incision endoscopic surgery is comparable to that of complete areolar approach endoscopic thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. However, anterior cervical micro-incision endoscopic surgery has more lymph node dissection, longer operation time, less intraoperative bleeding, and higher aesthetic satisfaction.

**【Key words】** Differentiated thyroid cancer; Anterior cervical micro-incision endoscopic surgery; Complete areolar approach endoscopic thyroidectomy; Efficacy

甲状腺癌源自甲状腺滤泡上皮细胞,属于头颈部恶性肿瘤常见类型,女性受其影响比男性更为显著。按肿瘤细胞组织学分化程度,主要分为分化型和未分化型,其中约 90% 为分化型,预后通常较好<sup>[1]</sup>。分化型甲状腺癌早期隐匿,只有颈部会出现无痛性结节或肿块,初期不易察觉,随着时间推移可能迅速增大,压迫喉部结构,导致吞咽不适、声音变化、呼吸困难等症状。若不干预,可能侵犯临近器官经淋巴转移,出现声音改变、剧烈咳嗽、咳血等<sup>[2]</sup>。分化型甲状腺癌若能早期诊断并手术全切,预后良好。传统开放式手术虽病理清除效果好,却会留下颈部可见疤痕,并发症风险高,对患者身心有长远影响。近年来,随着腔镜技术发展,经全乳晕入路腔镜甲状腺手术成为主要手术方式,该手术经乳房与甲状腺间通道入路,兼顾切口隐蔽与操作精准、安全<sup>[3-4]</sup>。社会审美观念变化及技术进步,患者对术后外观要求提高。颈前微切口腔镜手术快速发展,为分化型甲状腺癌患者带来创口小、美观、并发症风险低等好处<sup>[5]</sup>。为给临床提供参考,本研究旨在分析这两种手术方式在治疗分化型甲状腺癌方面的临床效果,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性收集 2022 年 2 月—2023 年 2 月徐州市肿瘤医院头颈外科诊治的分化型甲状腺癌患者 102 例的临床资料,按手术方式分为颈前组和全乳晕组,每组 51 例。颈前组:男 20 例,女 31 例;年龄

27~54 ( $42.44\pm 4.36$ ) 岁;肿瘤直径 1~3 ( $1.75\pm 0.43$ ) cm;病理类型:乳头状甲状腺癌 46 例,滤泡状甲状腺癌 5 例;病程 1~7 ( $3.75\pm 0.55$ ) 年;基础病:高血压 29 例,冠心病 16 例,糖尿病 6 例;有烟酒嗜好 17 例;无家族遗传史。全乳晕组:男 21 例,女 30 例;年龄 28~55 ( $42.78\pm 4.39$ ) 岁;肿瘤直径 1~3 ( $1.81\pm 1.39$ ) cm;病理类型:乳头状甲状腺癌 47 例,滤泡状甲状腺癌 4 例;病程 1~7 ( $3.72\pm 0.53$ ) 年;基础病:高血压 28 例,冠心病 17 例,糖尿病 6 例;有烟酒嗜好 16 例;无家族遗传史。2 组临床资料比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (XYKY20230220-039),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》<sup>[6]</sup>中的相关诊断标准;②年龄>18 岁;③经病理学检查证实为分化型甲状腺癌(乳头状或滤泡状甲状腺癌);④心脏、肝脏、肾脏等功能无异常;⑤预计生存期至少大于 1 年;⑥临床资料完整。(2) 排除标准:①具有严重高血压、糖尿病的患者;②妊娠或哺乳期女性;③具有严重精神疾病的患者;④近期接受过大型手术的患者;⑤对颈前微切口腔镜手术与经全乳晕入路腔镜甲状腺手术使用的药物或其他相关药品成分过敏的患者。

1.3 手术方法 颈前组采用颈前微切口腔镜手术治疗;在预定部位切开皮肤及皮下组织,用透明输液贴防

感染。经左侧锁骨下切口插入 Trocar 建腔镜工作空间,首次分离皮瓣构建视野,沿颈前做小切口,切开各层组织直至颈白线,暴露甲状腺,注入纳米碳混悬液辅助识别,小心切断甲状腺峡部后分离腺叶,沿气管前切断腺叶,保留重要血管,切除腺体上极;详细清扫淋巴结,完整剥离并摘除腺叶及必要淋巴结,检查术区,清除残余组织,放置引流管,重新定位喉返神经及邻近结构,逆向引出引流管,仔细缝合带状肌,逐层闭合伤口,清洁切口后结束手术。

全乳晕组采用经全乳晕入路腔镜甲状腺手术治疗。切口定位:在右侧乳晕边缘的特定点位(2~4 点方向)做一 12 mm 弧形切口作为观察孔,另两侧(右 11~12 点钟方向、左 10~11 点钟方向)分别制作 6 mm 切口,形成手术通道;气腹建立与腔隙扩张:通过主操作孔注入膨胀液,形成适当的工作空间,并置入加长 Trocar,调节 CO<sub>2</sub> 气腹参数(流量 6 L/min,压力 6 mmHg),扩展手术视野;分离与暴露:在可视指导下,利用电凝钩和超声刀对筋膜层进行分离,拓宽手术空间至上达甲状软骨水平,两侧至胸锁乳突肌边缘;腺体处理:切开颈白线,使用专用拉钩充分暴露甲状腺,结合术前评估和病灶分布,确定手术范围,进行腺叶+峡部+中央区淋巴结清扫;手术完成:彻底止血后,安置引流管,逐层关闭切口,结束手术。

#### 1.4 观察指标与方法

1.4.1 围手术期指标:记录患者手术的淋巴结清扫数量、手术时间及术中出血量等。

1.4.2 创伤应激指标检测:于术前、术后 2 d 采集患者空腹静脉血 3 ml,离心留取血清待测,以酶联免疫吸附试验检测 C 反应蛋白(CRP,试剂盒购自尚宝生物公司,货号 EIA1024)、前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>,试剂盒购自广州奥瑞达生物公司,货号 ARD20720)、皮质醇(Cor,试剂盒购自广州奥瑞达生物公司,货号 ARD40275)水平。

1.4.3 凝血功能检测:上述血清以全自动凝血分析仪(上海名元实业公司,型号 C2000-A)检测活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)。

1.4.4 甲状腺功能检测:上述血清以时间分辨荧光免疫分析法检测三碘甲状腺原氨酸(T<sub>3</sub>,试剂盒购自信裕生物公司,货号 XY-T3-Ge)、甲状腺素(T<sub>4</sub>,试剂盒购自广州奥瑞达生物公司,货号 ARD05710)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>,试剂盒购自广州奥瑞达生物公司,货号 ARD05711)、游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>,试剂盒购自上海联祖生物公司,货号 LZ-E028666)、促甲状腺激

素(TSH,试剂盒购自上海轩泽康公司,货号 XZK-1426)水平。

1.4.5 疼痛程度:使用视觉模拟评分法(VAS)<sup>[7]</sup>评估患者术后 1、2 d 疼痛程度,VAS 评分 0~10 分,得分越低,疼痛越轻。

1.4.6 并发症:记录患者术后切口感染、吞咽梗阻等并发症发生情况。

1.4.7 美容满意度评价:使用温哥华瘢痕评价量表(VSS)及观察者瘢痕评估量表(POSAS)评估患者术后 1 年美观程度<sup>[8]</sup>。VSS 评分主要包括瘢痕颜色、厚度、柔软度、表面不平整度等方面,总分 12 分,得分越高,美观程度越低;POSAS 评分包括瘢痕色泽、质地、高度、面积、瘙痒等症状、患者美观满意度等方面,总分 80 分,得分越低,代表瘢痕愈合质量及患者的美观满意度越好。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析统计数据。正态分布的计量资料以均值±标准差表示,组间比较采用独立 *t* 检验,组内采用配对 *t* 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组围手术期指标比较 颈前组淋巴结清扫数量多于全乳晕组,手术时间长于全乳晕组,术中出血量少于全乳晕组( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 颈前组及全乳晕组患者围手术期指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Comparison of surgical indicators between anterior cervical group and full areola group patients

| 组别         | 例数 | 淋巴结清扫数量(个) | 手术时间(min)    | 术中出血量(ml)  |
|------------|----|------------|--------------|------------|
| 颈前组        | 51 | 5.94±0.62  | 125.66±13.52 | 22.55±2.35 |
| 全乳晕组       | 51 | 5.59±0.74  | 119.85±12.36 | 23.81±2.51 |
| <i>t</i> 值 |    | 2.589      | 2.265        | 2.617      |
| <i>P</i> 值 |    | 0.011      | 0.026        | 0.010      |

2.2 2 组手术前后血清创伤应激指标比较 术前/术后 2 组间 CRP、PGE<sub>2</sub>、Cor 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );术后 2 d,2 组 CRP、PGE<sub>2</sub>、Cor 水平均较术前升高( $P < 0.01$ ),见表 2。

2.3 2 组手术前后凝血功能指标比较 术前/术后 2 组间 APTT、PT、Fib 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );术后 2 d,2 组 APTT、PT 均较术前缩短,Fib 均较术前升高( $P < 0.05$ ),见表 3。

2.4 2 组手术前后甲状腺功能指标比较 术前/术后 2 组间 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 及 TSH 水平比较差异无统计学

意义 ( $P>0.05$ ); 术后 2 d, 2 组  $T_3$ 、 $T_4$ 、 $FT_3$ 、 $FT_4$  水平低于术前, TSH 水平高于术前 ( $P<0.01$ ), 见表 4。

表 2 颈前组及全乳晕组患者手术前后血清创伤应激指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.2 Comparison of trauma stress indicators between cervical anterior group and whole areola group patients

| 组别             | 时间 | CRP (mg/L)    | PGE <sub>2</sub> (ng/L) | Cor (μg/L)    |
|----------------|----|---------------|-------------------------|---------------|
| 颈前组<br>(n=51)  | 术前 | 3.24±0.33     | 93.01±9.44              | 230.01±23.44  |
|                | 术后 | 4.61±0.52     | 131.04±13.26            | 315.04±31.66  |
| 全乳晕组<br>(n=51) | 术前 | 3.22±0.34     | 92.93±9.43              | 232.93±23.43  |
|                | 术后 | 4.76±0.55     | 133.87±13.27            | 316.87±32.27  |
| t/P 颈前组内值      |    | 37.105/<0.001 | 40.582/<0.001           | 37.955/<0.001 |
| t/P 全乳晕组内值     |    | 39.336/<0.001 | 43.655/<0.001           | 36.791/<0.001 |
| t/P 术前组间值      |    | 0.301/0.764   | 0.043/0.966             | 0.629/0.531   |
| t/P 术后组间值      |    | 1.415/0.160   | 1.077/0.284             | 0.289/0.773   |

表 3 颈前组及全乳晕组患者手术前后凝血功能比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.3 Comparison of coagulation function between anterior cervical group and full areola group patients

| 组别             | 时间 | APTT (s)      | PT (s)        | Fib (g/L)     |
|----------------|----|---------------|---------------|---------------|
| 颈前组<br>(n=51)  | 术前 | 31.22±3.82    | 12.01±1.34    | 1.91±0.24     |
|                | 术后 | 29.11±3.22    | 10.01±1.17    | 2.14±0.66     |
| 全乳晕组<br>(n=51) | 术前 | 32.24±3.83    | 12.13±1.36    | 1.83±0.26     |
|                | 术后 | 28.56±3.25    | 9.84±1.06     | 2.21±0.37     |
| t/P 颈前组内值      |    | 7.671/0.014   | 20.546/<0.001 | 4.447/0.021   |
| t/P 全乳晕组内值     |    | 13.323/<0.001 | 23.695/<0.001 | 14.533/<0.001 |
| t/P 术前组间值      |    | 1.347/0.181   | 0.449/0.655   | 1.615/0.110   |
| t/P 术后组间值      |    | 0.859/0.393   | 0.769/0.444   | 0.661/0.510   |

2.5 2 组疼痛程度 (VAS 评分) 比较 术后 1、2 d 2 组间 VAS 评分比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 术后 2 d 2 组 VAS 评分均低于术后 1 d ( $P<0.01$ ), 见表 5。

2.6 2 组并发症比较 颈前组发生吞咽梗阻 2 例, 皮下积液 1 例, 并发症总发生率为 5.88%; 全乳晕组发生吞咽梗阻 1 例, 并发症总发生率为 1.96%。2 组术后并发症总发生率比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

表 4 颈前组及全乳晕组患者手术前后甲状腺功能比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.4 Comparison of thyroid function between cervical anterior group and whole areola group patients

| 组别             | 时间 | $T_3$ (ng/L)  | $T_4$ (ng/L)  | $FT_3$ (ng/L) | $FT_4$ (ng/dl) | TSH (mU/L)    |
|----------------|----|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| 颈前组<br>(n=51)  | 术前 | 1.82±0.20     | 102.01±11.34  | 4.91±0.54     | 16.91±1.74     | 2.91±0.34     |
|                | 术后 | 0.46±0.15     | 80.01±8.17    | 2.34±0.26     | 10.14±1.06     | 4.14±0.56     |
| 全乳晕组<br>(n=51) | 术前 | 1.81±0.20     | 101.13±11.36  | 4.83±0.56     | 17.13±1.76     | 2.83±0.36     |
|                | 术后 | 0.41±0.12     | 79.84±8.06    | 2.31±0.27     | 9.91±1.07      | 4.21±0.57     |
| t/P 颈前组内值      |    | 96.024/<0.001 | 27.446/<0.001 | 64.267/<0.001 | 54.574/<0.001  | 30.796/<0.001 |
| t/P 全乳晕组内值     |    | 42.866/<0.001 | 26.519/<0.001 | 60.782/<0.001 | 57.527/<0.001  | 34.083/<0.001 |
| t/P 术前组间值      |    | 0.252/0.801   | 0.550/0.583   | 0.734/0.464   | 0.635/0.527    | 1.154/0.251   |
| t/P 术后组间值      |    | 1.859/0.066   | 0.106/0.916   | 0.572/0.569   | 1.091/0.278    | 0.626/0.533   |

2.7 2 组美容满意度比较 颈前组术后 1 年 VSS 评分、POSAS 评分低于全乳晕组 ( $P<0.01$ ), 见表 6。

表 5 颈前组及全乳晕组患者疼痛程度比较 ( $\bar{x}\pm s$ , 分)

Tab.5 Comparison of pain levels between cervical anterior group and whole areola group patients

| 组别        | 例数 | 术后 1 d      | 术后 2 d      | t 值    | P 值    |
|-----------|----|-------------|-------------|--------|--------|
| 颈前组       | 51 | 4.82±0.52   | 3.61±0.42   | 32.582 | <0.001 |
| 全乳晕组      | 51 | 5.01±0.63   | 3.56±0.45   | 32.566 | <0.001 |
| t/P 术后组间值 |    | 1.661/0.100 | 0.580/0.563 |        |        |

表 6 颈前组及全乳晕组患者美容满意度比较 ( $\bar{x}\pm s$ , 分)

Tab.6 Comparison of beauty satisfaction between cervical anterior group and whole areola group patients

| 组别   | 例数 | VSS 评分    | POSAS 评分   |
|------|----|-----------|------------|
| 颈前组  | 51 | 3.41±0.44 | 54.33±5.52 |
| 全乳晕组 | 51 | 5.01±0.51 | 65.23±6.63 |
| t 值  |    | 16.964    | 9.023      |
| P 值  |    | <0.001    | <0.001     |

### 3 讨论

分化型甲状腺癌作为一种常见恶性肿瘤, 其治疗的核心在于早期诊断和彻底切除<sup>[9]</sup>。传统开放式手术曾是治疗的主流方式, 能在直视下提供确切的肿瘤边界识别和淋巴结清扫。然而, 这种方法所带来的颈部显著切口和潜在并发症, 对患者的心理健康和生活质量造成了较大的压力<sup>[10]</sup>。随着腔镜技术的迅速发展, 颈前微切口腔镜手术与经全乳晕入路腔镜甲状腺手术成为了两大热门选项, 前者利用颈部细微切口, 后者则巧妙地利用乳晕周边作为入路点, 两者都能在最大程度上兼顾手术效果与美观。然而, 腔镜下甲状腺手术的不同入路方式各自具备独特的优势与局限性<sup>[11-12]</sup>。基于此, 本研究深入探讨 2 种微创手术方式在治疗分化型甲状腺癌方面的临床效果与患者满意度

差异,对比安全性、美观效果等方面的表现,选择最合适的手术入路。

颈前微切口腔镜手术与经全乳晕入路腔镜甲状腺手术作为新兴的微创技术,因其各自特点,正在逐步改变传统的手术格局。相比于传统开放式手术,经全乳晕入路腔镜甲状腺手术通过乳晕周围绕行切口,切口位置不易察觉,保持了胸部的自然美感,具有较强的隐蔽性;减少了对颈部肌肉和其他软组织的损伤,术后瘢痕不明显,美容效果良好<sup>[13]</sup>。相比于传统开放式手术,经全乳晕入路腔镜甲状腺手术面临的挑战为:手术过程中需要分离较多的皮瓣,增加了手术的时间和复杂度;对医生的技术要求较高,需掌握乳房与甲状腺间复杂的解剖关系<sup>[14]</sup>。而颈前微切口腔镜手术采用帐篷式建腔,2 cm 左右的微小切口,相比于传统开放性甲状腺切除术,显著减小了对手术区域的破坏,促进快速恢复,具有极小创口的特点;精确的解剖可保护喉返神经,特制拉钩、建腔器和超声刀让止血效果更佳,具有较强的保护作用及手术时间长的特点;切口小,损伤性小,可将患者的心理压力降至最低,美容效果较好<sup>[15-16]</sup>。面临的挑战为:切口小,皮瓣未大范围游离,操作空间狭窄,对医生的操作要求高<sup>[17]</sup>。

本研究中颈前微切口腔镜手术淋巴结清扫数量更多、手术时间更长、术中出血量更少、美容满意度更高,可能是其更接近肿瘤及其周围淋巴结的位置,有利于彻底清除潜在的癌细胞,而经全乳晕入路时患者的胸骨等结构可能会影响视野,造成淋巴结清扫程度不彻底<sup>[17-19]</sup>;颈前组手术时间普遍较全乳晕组长,可能是对医生手术技能的要求更高;颈前组手术的出血量较少,可能在于精准的操控和对血管的良好控制,减少了不必要的血液损失;颈前组美容满意度更高可能是因为颈前微切口腔镜手术的切口微小,大大减轻了术后瘢痕形成的风险<sup>[12-13, 18, 20-21]</sup>。颈前微切口腔镜手术与经全乳晕入路腔镜甲状腺手术各有优劣,为分化型甲状腺癌患者提供了多样化治疗方案。因此,患者可根据自身需求、结合医生建议,选择最适合自己的治疗方式,追求个性化与高质量的医疗服务。

综上所述,颈前微切口腔镜手术与经全乳晕入路腔镜甲状腺手术治疗分化型甲状腺癌的临床疗效相当,但颈前微切口腔镜手术淋巴结清扫数量更多、手术时间更长、术中出血量更少、美容满意度更高。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

岳森:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;邢朝晖:提出研究思路,分析试验数据,论文修改;徐志:实施研究过程,进

行统计学分析,论文审核;徐淑芝:实施研究过程,资料搜集整理,分析试验数据;万瑾:课题设计,资料搜集整理,论文撰写

**参考文献**

[1] 易茂林,黄能为,张志文,等. 经口前庭入路在腔镜微创甲状腺癌手术中的应用价值[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(9): 949-953. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.012.

[2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[3] Giancarlo V, Rosa MM. Faculty Opinions recommendation of 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. Faculty Opinions Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature, 2019, 1(1):1-2. DOI: 10.3410/f.725851631.793556551.

[4] Chen CB, Kuanhuai H, Jian Y, et al. The therapeutic effect analysis of endoscopic thyroidectomy via breast areola in the treatment of early differentiated thyroid carcinoma[J]. Chin J Oper Proc Gen Surg(Electronic Edition), 2019, 13(2): 190-192. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2019.02.025.

[5] Jin XX, Zhang QY, Gao C, et al. Thyroidectomy using the lateral cervical small incision approach for early thyroid cancer[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2022, 15(1): 713-720. DOI: 10.2147/CCID.S358959.

[6] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33(2): 96-115. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2012.17.001.

[7] 彭亚, 柳岸, 彭小伟. 经口腔前庭内镜甲状腺癌切除术治疗甲状腺癌的临床疗效[J]. 癌症进展, 2019, 17(13): 1531-1533. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.13.13.

[8] 薛景毅, 胡喜娥, 唐海利, 等. 经口腔前庭内镜甲状腺切除术与传统开放式甲状腺切除术治疗分化型甲状腺癌疗效比较的 meta 分析[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2020, 27(12): 1548-1555. DOI: 10.7507/1007-9424.202004061.

[9] 郭明月, 刘臻. 分化型甲状腺癌上皮间质转化相关信号通路的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(7): 740-743. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.07.022.

[10] 曾兴玲, 夏旭良, 江志强. 全腔镜下手术治疗对分化型甲状腺癌患者围术期指标、炎症因子及认知功能的影响[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(2): 88-92. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2021.02.020.

[11] 冯萍, 马立, 陈曦, 等. 经口腔前庭入路与胸乳入路腔镜单侧甲状腺微小癌手术的临床疗效比较[J]. 安徽医药, 2021, 25(12): 2445-2448. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.12.026.

[12] 程卫, 戚新春, 李阳, 等. 颈前微切口腔镜甲状腺切除术对分化型甲状腺癌患者的治疗效果[J]. 癌症进展, 2023, 21(4): 388-390, 409. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2023.21.04.09.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.016

论著 · 临床

# 前列腺癌组织中 CPT1A、PDPK1 表达与上皮间质转化的相关性及其临床意义

顾浩, 李帛, 苏瑞平, 郭博昕, 王宝



基金项目: 陕西省自然科学基金资助项目(2023-JC-ZD-60)

作者单位: 710000 陕西省西安市人民医院/西安市第四医院/西北大学附属人民医院泌尿外科

通信作者: 王宝, E-mail: 272567593@qq.com

**【摘要】** **目的** 研究前列腺癌组织中肉碱棕榈酰转移酶 1A (CPT1A)、3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDPK1) 表达及其与上皮间质转化(EMT)的相关性及临床意义。**方法** 选择 2019 年 1 月—2021 年 12 月西安市人民医院泌尿外科收治的前列腺癌患者 110 例。实时荧光定量 PCR 检测癌组织和癌旁组织中 CPT1A、PDPK1 及 EMT 基因[ Twist、E 钙黏素 (E-cad)、N 钙黏素 (N-cad) ] mRNA 表达水平,免疫组化检测组织 CPT1A、PDPK1 蛋白水平; Pearson 相关研究 CPT1A、PDPK1 mRNA 与 EMT 基因的相关性;Kaplan-Meier 曲线分析 CPT1A、PDPK1 蛋白水平对前列腺癌患者生存预后的影响;多因素 Cox 回归分析前列腺癌患者预后的影响因素。**结果** 与癌旁组织比较,癌组织中 CPT1A、PDPK1、Twist、N-cad mRNA 表达升高, E-cad mRNA 表达降低 ( $t/P = 37.485 / <0.001, 42.555 / <0.001, 41.666 / <0.001, 33.161 / <0.001, 37.382 / <0.001$ ); 前列腺癌患者癌组织中 CPT1A、PDPK1 mRNA 分别与 Twist、N-cad mRNA 表达呈正相关,与 E-cad mRNA 呈负相关 (CPT1A:  $r/P = 0.722 / <0.001, 0.630 / <0.001, -0.712 / <0.001$ ; PDPK1:  $r/P = 0.651 / <0.001, 0.643 / <0.001, -0.730 / <0.001$ ); 前列腺癌组织中 CPT1A、PDPK1 蛋白阳性率为 70.91% (78/110)、65.45% (72/110), 高于癌旁组织的 5.45% (6/110)、6.36% (7/110) ( $\chi^2/P = 99.832 / <0.001, 52.011 / <0.001$ ); TNM 分期 T3a 期、Gleason 评分>7 分的前列腺癌患者癌组织中 CPT1A、PDPK1 蛋白阳性率高于 TNM 分期 T1~2 期、Gleason 评分≤7 分的患者 (CPT1A:  $\chi^2/P = 9.870 / 0.002, 7.405 / 0.007$ , PDPK1:  $\chi^2/P = 13.062 / <0.001, 12.351 / <0.001$ ); CPT1A 阳性组、PDPK1 阳性组 3 年无进展生存率分别为 51.28% (40/78)、48.61% (35/72), 低于 CPT1A 阴性组、PDPK1 阴性组的 81.25% (26/32)、81.58% (31/38) (Log-rank  $\chi^2 = 7.845, 10.980, P = 0.005, 0.001$ ); TNM 分期 T3a 期、Gleason 评分>7 分、CPT1A 阳性、PDPK1 阳性是影响前列腺癌患者预后的危险因素 [HR (95% CI) = 1.324 (1.074~1.633), 1.370 (1.092~1.720), 1.326 (1.077~1.632), 1.301 (1.110~1.525)]。**结论** 前列腺癌组织中 CPT1A、PDPK1 表达升高,与 EMT 基因表达具有相关性,是评估前列腺癌预后的肿瘤标志物。

**【关键词】** 前列腺癌; 肉碱棕榈酰转移酶 1A; 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1; 上皮间质转化; 预后**【中图分类号】** R737.25 **【文献标识码】** A

**The correlation between CPT1A, PDPK1 expression and epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer and its clinical significance** Gu Hao, Li Bo, Su Ruiping, Guo Boxin, Wang Bao. Urology, Xi'an People's Hospital/Xi'an Fourth Hospital/Northwestern University Affiliated People's Hospital, Shaanxi, Xi'an 710000, China

Funding program: Natural Science Foundation of Shaanxi Province (2023-JC-ZD-60)

Corresponding author: Wang Bao, E-mail: 272567593@qq.com

**【Abstract】 Objective** To study the expression of carnitine palmitoyltransferase 1A (CPT1A) and 3-phosphoinositide dependent protein kinase 1 (PDPK1) in prostate cancer and its correlation with epithelial mesenchymal transition (EMT) and its clinical significance. **Method:** A total of 110 patients with prostate cancer treated in the Department of Urology of Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital / Northwest University Affiliated People's Hospital) from January 2019 to December 2021 were selected. The expression levels of CPT1A mRNA, PDPK1 mRNA and EMT genes [ Twist, E-cadherin (E-cad), N-cadherin (N-cad) ] mRNA in tissues were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. Pearson correlation was used to study the correlation between CPT1A mRNA, PDPK1 mRNA and EMT gene; the expression of CPT1A and PDPK1 protein was detected by immunohistochemistry; the effect of CPT1A and PDPK1 protein expression on the prognosis of prostate cancer was statistically analyzed. **Results** Compared with the adjacent tissues, the expression of CPT1A mRNA, PDPK1

mRNA, Twist mRNA, N-cad mRNA in cancer tissues was higher, and the expression of E-cad mRNA was lower ( $t/P=37.485/<0.001, 42.555/<0.001, 41.666/<0.001, 33.161/<0.001, 37.382/<0.001$ ); the expression of CPT1A mRNA and PDPK1 mRNA in prostate cancer was positively correlated with the expression of EMT gene Twist mRNA and N-cad mRNA ( $r=0.722, 0.630; 0.651, 0.643, all P<0.001$ ), and negatively correlated with E-cad mRNA ( $r=-0.712, -0.730, all P<0.001$ ); the positive rates of CPT1A and PDPK1 protein in prostate cancer tissues were 70.91% (78 / 110) and 65.45% (72 / 110), which were higher than those in adjacent tissues 5.45% (6 / 110) and 6.36% (7 / 110) ( $\chi^2=99.832, 52.011, all P<0.001$ ); the positive rates of CPT1 A and PDPK1 protein in prostate cancer tissues with T3 a stage and Gleason score > 7 were increased ( $\chi^2/P=9.870/0.002, 7.405/0.007; 13.062/<0.001, 12.351/<0.001$ ). The 3-year progression-free survival rates of CPT1A positive group and PDPK1 positive group were 51.28% (40 / 78) and 48.61% (35 / 72), respectively, which were lower than 81.25 % (26 / 32) and 81.58% (31/38) of CPT1A negative group and PDPK1 negative group (Log-rank  $\chi^2=7.845, 10.980, P=0.005, 0.001$ ). CPT1 A positive, PDPK1 positive, T3 a stage and Gleason score > 7 were risk factors affecting the prognosis of prostate cancer [OR(95% CI)=1.326(1.077-1.632), 1.301(1.110-1.525), 1.324(1.074-1.633), 1.370(1.092-1.720)]. **Conclusion** The expression of CPT1 A and PDPK1 in prostate cancer is increased, which is positively correlated with the expression of EMT gene, and is a tumor marker for evaluating the prognosis of prostate cancer.

**【Key words】** Prostate cancer; Carnitine palmitoyltransferase 1A; 3-phosphate inositol dependent protein kinase 1; Epithelial mesenchymal transition; Prognosis

前列腺癌是男性生殖系统常见的恶性肿瘤,2020 年前列腺癌发病人数占全球男性癌症发病的 14.1%, 病死率占 6.8%<sup>[1]</sup>。前列腺癌的治疗包括手术、内分泌治疗及放疗等,但患者的预后仍存在较大的差异<sup>[2]</sup>。肉碱棕榈酰转移酶 1A (carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A) 是肉碱依赖性转运到线粒体内膜的关键酶,参与长链脂肪酸的线粒体氧化过程<sup>[3]</sup>。研究表明,肾癌、肺癌中 CPT1A 的表达上调能促进癌细胞的迁移与侵袭,是新的预后评估分子靶标<sup>[4-5]</sup>。3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1(3-phosphoinositide dependent protein kinase 1, PDPK1) 具有 3-磷酸依赖性蛋白激酶活性,其能激活细胞表面受体信号通路,调节细胞内信号转导过程<sup>[6]</sup>。研究表明,胰腺癌、卵巢癌中 PDPK1 的过表达能上调基质金属蛋白酶 2 的表达,促进肿瘤增殖及迁移。上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)指细胞丧失上皮基底特征,获得迁移能力的间质特征,是前列腺癌进展的重要机制<sup>[7-9]</sup>。目前,前列腺癌中 CPT1A、PDPK1 表达的临床意义尚不清楚,本研究旨在研究前列腺癌中 CPT1A、PDPK1 表达与 EMT 基因及预后的关系,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2019 年 1 月—2021 年 12 月西安市人民医院泌尿外科收治的前列腺癌患者 110 例。年龄 38~80(64.25±8.17)岁;病程 7~60(16.71±7.20) d;合并高血压 34 例,糖尿病 12 例;TNM 分期:T1~2 期 64 例, T3a 期 46 例;病理分级:Gleason 评分≤7 分者 50 例, Gleason 评分>7 分者 60 例;总前列腺特异抗原(PSA):<20 μg/L 67 例, ≥20 μg/L 43 例;吸烟史 34

例,均无明显诱因及家族遗传史。本研究经医院伦理委员会批准(2018 伦审第 029-11 号),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

**1.2 病例选择标准** (1)纳入标准:①经术后病理证实为前列腺癌;②术后均接受内分泌治疗;③临床资料完整;④既往无放疗化疗。(2)排除标准:①合并其他肿瘤;②合并脑卒中、冠心病、慢性肾功能不全、慢性肝功能不全;③合并精神系统疾病;④N1 或 M1 期患者。

## 1.3 观测指标与方法

**1.3.1 CPT1A、PDPK1 及 EMT 基因 mRNA 表达检测:**取前列腺癌组织和癌旁组织各 50 mg,液氮中研磨,采用 TRIzol 法提取组织总 RNA,微量分光光度计(美国赛默飞公司, Narodrop2000)测量 OD<sub>260</sub>/OD<sub>280</sub> 比值=1.8~2.0。采用逆转录试剂盒(日本 TaKaRa 公司,货号 RR047A)逆转录成 cDNA,于-20℃保存。使用荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司, StepOnePlus™ 型)进行实时荧光定量 PCR 反应,按 SYBR@ Premix Ex Iag 试剂盒说明操作(日本 TaKaRa 公司,货号 RR420A)。引物序列由上海华大公司设计并合成。总体系:SYBR@ Premix Ex Tag(Tli RNaseH Plus) 10 μl, PCR 上下游引物(10 μmol/L)各 0.4 μl, ROX Reference Dye (50×) 0.4 μl, cDNA 2 μl, ddH<sub>2</sub>O 6.8 μl。反应程序:预变性(1 次)95℃ 5 min, PCR 反应(循环 40 次)95℃ 30 s, 60℃ 30 s。以 GAPDH 为内参, 2<sup>-ΔΔCT</sup>法计算 CPT1A、PDPK1 及 EMT 基因 [ Twist、N-钙黏素(N-cadherin、N-cad)、E-钙黏素(E-cadherin、E-cad) ] mRNA 的相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 CPT1A、PDPK1 mRNA 及 EMT 基因引物序列

Tab.1 Primer sequences for CPT1A, PDPK1 mRNA, and EMT genes

| 基因    | 上游引物                          | 下游引物                           |
|-------|-------------------------------|--------------------------------|
| CPT1A | 5'-CTGTGATACGGATCA-GAAACCG-3' | 5'-TCCACCAAACAATAA-AGAGTGCT-3' |
| PDPK1 | 5'-GAGAGCCACTATGGA-ACACCA-3'  | 5'-GGAGGTCTCAACACG-AGGT-3'     |
| Twist | 5'-GGATTGCCATATCA-CCTCTTT-3'  | 5'-TCCCGTAACCCTCTA-GGGAATA-3'  |
| N-cad | 5'-TCCAGTTGGCTTATC-GTGCTG-3'  | 5'-TCCAGAGTCCGATTG-ATTTTTGC-3' |
| E-cad | 5'-ATCAATCGGACTCTG-GAAACCG-3' | 5'-TCAGGGAGTAGCGCA-TGGT-3'     |
| GAPDH | 5'-ATGCGCTACTCCCTG-AAAGTG-3'  | 5'-GTGGCAGCACTCATC-TTGC-3'     |

1.3.2 CPT1A、PDPK1 蛋白水平检测:将癌组织和癌旁组织石蜡切片经脱蜡、酒精水化后进行柠檬酸盐溶液中抗原修复,95℃ 10 min,自然冷却后,用 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 浸泡 15 min 阻断内源性过氧化物酶,滴加 10% 山羊血清封闭液封闭 30 min,滴加配制好相应浓度(CPT1A、PDPK1 一抗稀释比均为 1:100)的一抗(abcam 公司,货号 ab220789、ab52893),4℃ 孵育过夜,滴加二抗,室温孵育 60 min,DAB 显色液显色 5 min,浸入苏木素染液中 3 min,0.1% 盐酸酒精中分化约 5 s,0.2% 氨水中返蓝 30 s,脱水透明然后封片。采用双盲阅片进行免疫组化评分,然后根据染色强度(0 分:无染色,1 分:淡黄色,2 分:黄褐色)及阳性细胞的比例(0 分:≤ 5%,1 分:6%~25%,2 分:26%~50%,3 分:51%~100%)进行评分评级。两项得分相乘,<2 分为阴性,≥ 2 分为阳性。

1.3.3 随访:患者出院后通过电话或门诊复查随访,术后每 1~3 个月复查 PSA,每 6 个月~1 年复查前列腺 MR 与全身骨断层显像 1 次,随访 3 年。疾病无进展生存期定义为前列腺癌根治术后至出现肿瘤复发、转移、死亡或随访结束的时间。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用卡方检验;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;Pearson 相关研究 CPT1A、PDPK1 mRNA 与 EMT 基因的相关性;使用 GraphPad Prism 9.0 软件按 Kaplan-Meier 生存法绘制 CPT1A、PDPK1 阳性组和阴性组的生存曲线,采用 Log-Rank 检验分析 2 组的差异;多因素 Cox 回归分析前列腺癌患者不良预后的影响因素。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 癌组织和癌旁组织中 CPT1A、PDPK1 及 EMT 基因 mRNA 表达比较 与癌旁组织比较,癌组织中 CPT1A、PDPK1、Twist、N-cad mRNA 表达升高,E-cad mRNA 表达降低(*P*<0.01),见表 2。

2.2 前列腺癌组织中 CPT1A、PDPK1 mRNA 与 EMT 基因的相关性 前列腺癌组织中 CPT1A、PDPK1 mRNA 分别与 Twist、N-cad mRNA 表达呈正相关,与 E-cad mRNA 呈负相关(CPT1A:*r*/*P* = 0.722/<0.001、0.630/<0.001、-0.712/<0.001;PDPK1:*r*/*P* = 0.651/<0.001、0.643/<0.001、-0.730/<0.001)。

2.3 癌组织和癌旁组织中 CPT1A、PDPK1 蛋白水平比较 CPT1A、PDPK1 蛋白位于细胞浆和细胞膜。前列腺癌组织中 CPT1A、PDPK1 蛋白阳性率为 70.91% (78/110)、65.45% (72/110),分别高于癌旁组织的 5.45% (6/110)、6.36% (7/110) ( $\chi^2/P$  = 99.832/<0.001、52.011/<0.001),见图 1。

2.4 前列腺癌组织中 CPT1A、PDPK1 蛋白水平在不同临床病理特征中比较 TNM 分期 T3a 期、Gleason 评分>7 分的前列腺癌患者癌组织中 CPT1A、PDPK1 蛋白阳性率高于 TNM 分期 T1~2 期、Gleason 评分≤ 7 分患者,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 3。

2.5 癌组织中 CPT1A、PDPK1 蛋白水平对前列腺癌患者预后的影响 前列腺癌患者 110 例随访 3 年,死亡 10 例,复发 12 例,转移 22 例,3 年无进展生存率为 60.00% (66/110)。CPT1A 阳性组、PDPK1 阳性组 3 年无进展生存率分别为 51.28% (40/78)、48.61% (35/72),低于 CPT1A 阴性组、PDPK1 阴性组的 81.25% (26/32)、81.58% (31/38) (Log-rank  $\chi^2$  = 7.845、10.980,*P* = 0.005、0.001),见表 2。

表 2 癌旁组织和癌组织中 CPT1A、PDPK1 及 EMT 基因 mRNA 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of mRNA expression of CPT1A, PDPK1, and EMT genes between adjacent and cancerous tissues

| 组别         | 例数  | CPT1A     | PDPK1     | Twist     | N-cad     | E-cad     |
|------------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 癌旁组织       | 110 | 1.06±0.20 | 0.88±0.23 | 0.81±0.15 | 0.98±0.21 | 2.65±0.48 |
| 癌组织        | 110 | 2.82±0.45 | 3.15±0.51 | 2.47±0.39 | 3.20±0.67 | 0.81±0.19 |
| <i>t</i> 值 |     | 37.485    | 42.555    | 41.666    | 33.161    | 37.382    |
| <i>P</i> 值 |     | <0.001    | <0.001    | <0.001    | <0.001    | <0.001    |

表 3 前列腺癌组织 CPT1A、PDPK1 蛋白水平在不同临床/病理特征中差异比较 [例(%)]

Tab.3 Comparison of differences in CPT1A and PDPK1 protein levels in prostate cancer tissues with different clinical/pathological features

| 项目         | 例数                        | CPT1A 阳性(n=78) | $\chi^2$ 值 | P 值   | PDPK1 阳性(n=72) | $\chi^2$ 值 | P 值    |
|------------|---------------------------|----------------|------------|-------|----------------|------------|--------|
| 年龄         | <60 岁                     | 28(66.67)      | 0.593      | 0.441 | 23(54.76)      | 3.435      | 0.064  |
|            | $\geq 60$ 岁               | 50(73.53)      |            |       | 49(72.06)      |            |        |
| 吸烟史        | 有                         | 28(82.35)      | 3.124      | 0.077 | 26(76.47)      | 2.641      | 0.104  |
|            | 无                         | 50(65.79)      |            |       | 46(60.53)      |            |        |
| 肿瘤分期       | T1~2 期                    | 38(59.38)      | 9.870      | 0.002 | 33(51.56)      | 13.062     | <0.001 |
|            | T3a 期                     | 40(86.96)      |            |       | 39(84.78)      |            |        |
| Gleason 评分 | $\leq 7$ 分                | 29(58.00)      | 7.405      | 0.007 | 24(48.00)      | 12.351     | <0.001 |
|            | >7 分                      | 60(81.67)      |            |       | 48(80.00)      |            |        |
| 术前 PSA     | <20 $\mu\text{g/L}$       | 46(68.66)      | 0.422      | 0.516 | 41(61.19)      | 1.376      | 0.241  |
|            | $\geq 20$ $\mu\text{g/L}$ | 43(74.42)      |            |       | 31(72.09)      |            |        |

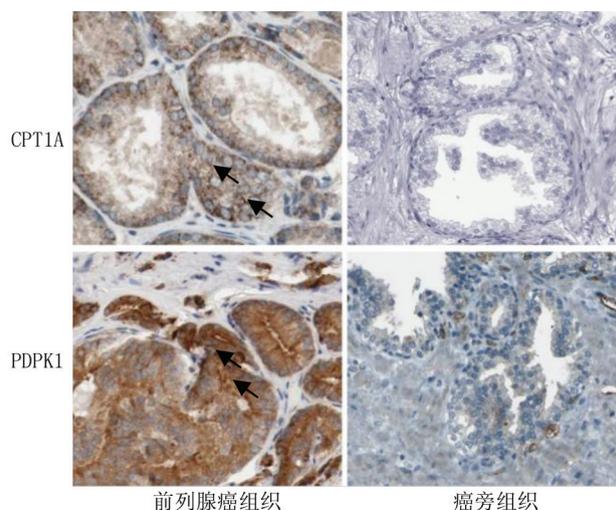


图 1 前列腺癌组织和癌旁组织 CPT1A、PDPK1 蛋白水平比较 (免疫组化,  $\times 200$ )

Fig.1 Comparison of CPT1A and PDPK1 protein levels between prostate cancer tissue and adjacent tissue (immunohistochemistry,  $\times 200$ )

2.6 多因素 Cox 回归分析前列腺癌患者不良预后的影响因素 以前列腺癌患者预后不良为因变量(1=进展,0=未进展),以 TNM 分期(T3a 期=1, T1~2 期=0)、Gleason 评分(>7 分=1,  $\leq 7$  分=0)、CPT1A(阳性=1, 阴性=0)、PDPK1(阳性=1, 阴性=0)为自变量进行 Cox 回归分析,结果显示:TNM 分期 T3a 期、Gleason 评分>7 分、CPT1A 阳性、PDPK1 阳性是影响前列腺癌患者不良预后的危险因素( $P<0.01$ ),见表 4。

### 3 讨论

前列腺癌是好发于前列腺外周带的上皮源性恶性肿瘤,其发病机制与遗传、环境、肥胖、雄激素水平等有关。目前,前列腺癌的治疗包括根治性前列腺切除术、根治性外放射治疗、雄激素剥夺治疗等,但肿瘤仍可发

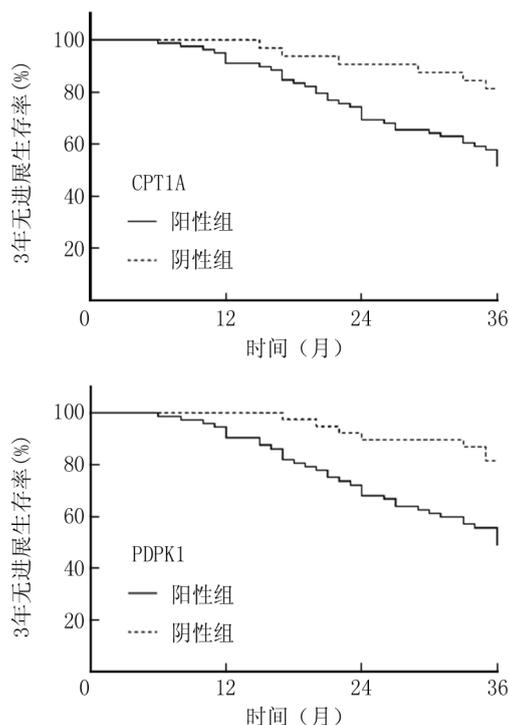


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 CPT1A、PDPK1 蛋白水平对前列腺癌患者预后的影响

Fig.2 Kaplan-Meier curve analysis of the impact of CPT1A and PDPK1 protein levels on the prognosis of prostate cancer patients

表 4 多因素 Cox 回归分析前列腺癌患者预后的影响因素

Tab.4 Multivariate Cox regression analysis of factors influencing the prognosis of prostate cancer patients

| 因素             | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值    | HR 值  | 95%CI       |
|----------------|-----------|-------|--------|--------|-------|-------------|
| TNM 分期 T3a 期   | 0.281     | 0.107 | 6.897  | <0.001 | 1.324 | 1.074~1.633 |
| Gleason 评分>7 分 | 0.315     | 0.116 | 7.374  | <0.001 | 1.370 | 1.092~1.720 |
| CPT1A 阳性       | 0.282     | 0.106 | 7.078  | <0.001 | 1.326 | 1.077~1.632 |
| PDPK1 阳性       | 0.263     | 0.081 | 10.542 | <0.001 | 1.301 | 1.110~1.525 |

生局部复发或远处转移。目前前列腺癌预后评估主要根据 TNM 分期、Gleason 分级、血清 PSA 水平等临床参数,但炎性反应、感染及出血等因素均可影响血清 PSA 水平及分期的准确性<sup>[10]</sup>。因此,有必要深入研究前列腺癌预后评估的标志物,为临床制定个性化治疗方案提供指导意义。

CPT1A 是一种存在于线粒体外膜中的肉碱棕榈酰转移酶,催化脂酰肉碱转移到线粒体内膜,是脂肪酸氧化的重要代谢通路。研究表明,CPT1A 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、胶质瘤、肺癌中高表达,其能增强乙酰辅酶 A 的代谢,促进肿瘤淋巴管生成和肿瘤转移<sup>[10]</sup>。本研究中,前列腺癌组织中 CPT1A 表达升高,与既往学者在前列腺癌细胞系 PC-3 中报道的结果一致<sup>[11]</sup>。研究表明,前列腺癌细胞系 PC-3 中可溶性肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂的表达上调能够磷酸化激活细胞外调节信号激酶 1/2 和 AKT,促进癌细胞脂质分解代谢,上调 CPT1A 的基因表达,促进癌细胞的增殖<sup>[11]</sup>。本研究发现,前列腺癌中 CPT1A mRNA 与 EMT 基因表达有关,与既往学者在体外细胞实验中的研究结果相似<sup>[12]</sup>,本研究在组织样本水平也观察到 CPT1A 表达与 EMT 基因的相关性,表明 CPT1A 可能通过促进 EMT 过程,促进肿瘤进展。分析其机制,CPT1A 能够结合并稳定转录因子 Snail,Snail 能在转录水平上调 N-cad mRNA 的表达,同时诱导无氧糖酵解,促进癌细胞的增殖和转移扩散<sup>[12]</sup>。本研究也证实,T3a 期、Gleason 评分>7 分的前列腺癌组织中 CPT1A 蛋白阳性率较高。分析其原因,CPT1A 的过表达能够增加细胞内 NADP<sup>+</sup>/NADPH 比值,促进胃癌细胞脂肪酸氧化过程,促进 EMT 的发生,增强癌细胞增殖和迁移能力,导致肿瘤分期分级升高<sup>[13]</sup>。本研究中,CPT1A 阳性的前列腺癌患者预后较差。其原因是 CPT1A 阳性的前列腺癌细胞的葡萄糖代谢由氧化磷酸化向有氧糖酵解转换,同时脂肪酸  $\beta$ -氧化代谢增强,肿瘤微环境中 ALDH<sup>+</sup>/CD133<sup>+</sup>干细胞亚群数量显著增加,增强肿瘤对化疗及内分泌治疗的抵抗性<sup>[14]</sup>。有学者通过靶向抑制 CPT1A 的表达,促进 c-Myc 的泛素化和降解,抑制核因子 E2 相关因子 2/谷胱甘肽过氧化物酶 4 系统,导致细胞内活性氧的产生及铁死亡的发生,可能是新的癌症治疗策略<sup>[15]</sup>。

PDPK1 是一种丙酮酸脱氢酶激酶,主要分布在线粒体基质中,其作为糖酵解途径的关键酶,通过抑制丙酮酸脱氢酶复合物的活性,抑制三羧酸循环,促进细胞糖酵解<sup>[16]</sup>。研究表明,子宫内膜癌、肺癌中 PDPK1 表达上调,其能磷酸化激活 AKT,促进肿瘤血管生成、细

胞增殖和迁移,是新的预后相关肿瘤标志物<sup>[17-18]</sup>。本研究中,前列腺癌组织中 PDPK1 表达升高,与既往学者在前列腺癌细胞 DU145、PC-3 中鉴定的结果一致<sup>[19]</sup>。研究表明,前列腺癌中 CPT1A 的高表达可促进转录因子特异蛋白 5 的琥珀酰化修饰,增强特异蛋白 5 与 PDPK1 启动子结合,促进 PDPK1 mRNA 的转录和蛋白水平,PDPK1 进一步激活 AKT/人哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,促进癌细胞的糖酵解和细胞增殖<sup>[20]</sup>。本研究中,前列腺癌组织中 PDPK1 mRNA 与 EMT 基因表达有关,提示 PDPK1 可能通过诱导前列腺癌 EMT 过程,促进前列腺癌的恶性进展。研究表明,胶质母细胞瘤中转化生长因子  $\beta$  能够上调 PDPK1 蛋白表达,PDPK1 通过激活转录因子 c-Jun 诱导 EMT 过程,促进癌细胞迁移和侵袭<sup>[21]</sup>。另有学者报道,在鳞癌中 PDPK1 以蛋白激酶 B 非依赖的方式抑制泛素介导的 Notch1 的蛋白降解,Notch1 能够激活下游信号通路,诱导癌细胞 EMT 过程,促进癌细胞的侵袭和转移<sup>[22]</sup>。本研究在蛋白水平发现,T3a 期、Gleason 评分>7 分的前列腺癌组织中 PDPK1 蛋白阳性率升高。有研究表明,前列腺癌中白血病抑制因子受体 K620 位点的异常乙酰化修饰促进其同源二聚化,进一步招募 PDPK1 激活 AKT 信号传导,促进组蛋白乙酰化酶合成通用控制蛋白 5 的蛋白表达,癌细胞侵袭能力增强,导致前列腺癌的肿瘤分期增加<sup>[23]</sup>。本研究中,PDPK1 阳性的前列腺癌患者预后较差,既往学者在细胞水平也证实 PDPK1 的过表达能促进癌细胞的增殖,导致患者不良预后<sup>[19]</sup>。笔者分析,PDPK1 阳性表达的癌细胞磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 通路过度激活,导致干性标志物 SOX2、KLF4 的表达显著上调,增强癌细胞对 DNA 损伤的修复能力,对放疗化疗等治疗的抵抗性增加,导致患者不良预后<sup>[24-25]</sup>。

#### 4 结 论

综上所述,前列腺癌组织中 CPT1A、PDPK1 表达升高,两者与 EMT 基因表达具有相关性,与 TNM 分期及 Gleason 评分有关。临床中可通过检测前列腺癌组织中 CPT1A、PDPK1 的表达,评估前列腺癌患者的预后。但本研究样本量有限,缺乏外部数据以验证其广泛适用性,未来将设计前瞻性大样本的临床试验进行研究。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

顾浩:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李帛:提出研究思路,分析试验数据,论文修改;苏瑞平:实施研究过程,资料搜集整理;郭博昕:实施研究过程,进行统计学分析;王宝:提

出研究选题, 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] 王潇然, 陆巍, 于欣, 等. NRG1、HER3 在前列腺癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(1):63-67. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.01.011.
- [3] Frigini EN, Barrera EE, Pantano S, et al. Role of membrane curvature on the activation/deactivation of carnitine palmitoyltransferase 1A: A coarse grain molecular dynamic study[J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2020, 1862(2):1830-1844. DOI: 10.1016/j.bbmem.2019.183094.
- [4] 黄义强, 彭松, 唐朋, 等. CPT1A、CPT2 表达水平在肾透明细胞癌预后评估中的价值[J]. *陆军军医大学学报*, 2023, 45(1):45-53. DOI:10.16016/j.2097-0927.202205078.
- [5] 贾建博, 王涛, 辛向兵, 等. CPT1A 促进肺癌转移的调控作用[J]. *海南医学*, 2019, 30(1):5-8. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2019.01.002.
- [6] Zheng N, Wei J, Wu D, et al. Master kinase PDK1 in tumorigenesis[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(6):1889-1899. DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.188971.
- [7] 燕坤, 邱爱燕, 薛栋, 等. TRIM28、PDK1 及 N-cadherin 在胰腺癌中的表达和临床意义[J]. *国际外科学杂志*, 2024, 51(10):682-687. DOI:10.3760/cma.j.cn115396-20240327-00091.
- [8] Wang Y, Chang H, Li X, et al. Estrogen regulates PDPK1 to promote cell proliferation in epithelial ovarian cancer[J]. *Heliyon*, 2024, 10(22):40296-40308. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e40296.
- [9] Masola V, Franchi M, Zaza G, et al. Heparanase regulates EMT and cancer stem cell properties in prostate tumors[J]. *Front Oncol*, 2022, 12(7):9184-9199. DOI: 10.3389/fonc.2022.918419.
- [10] Liu J, Dong L, Zhu Y, et al. Prostate cancer treatment - China's perspective[J]. *Cancer Lett*, 2022, 550(6):2159-2167. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215927.
- [11] Altuna-Coy A, Ruiz-Plazas X, Alves-Santiago M, et al. Serum levels of the cytokine TWEAK are associated with metabolic status in patients with prostate cancer and modulate cancer cell lipid metabolism in vitro[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(18):4688-4697. DOI: 10.3390/cancers13184688.
- [12] Yang S, Liu Y, Tang C, et al. The CPT1A/Snail axis promotes pancreatic adenocarcinoma progression and metastasis by activating the glycolytic pathway[J]. *iScience*, 2023, 26(10):1078-1089. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107869.
- [13] Wang L, Li C, Song Y, et al. Inhibition of carnitine palmitoyl transferase 1A-induced fatty acid oxidation suppresses cell progression in gastric cancer[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 696(9):1086-1094. DOI: 10.1016/j.abb.2020.108664.
- [14] Nimmakayala RK, Leon F, Rachagani S, et al. Metabolic programming of distinct cancer stem cells promotes metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Oncogene*, 2021, 40(1):215-231. DOI: 10.1038/s41388-020-01518-2.
- [15] Ma L, Chen C, Zhao C, et al. Targeting carnitine palmitoyl transferase 1A (CPT1A) induces ferroptosis and synergizes with immunotherapy in lung cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):64-73. DOI: 10.1038/s41392-024-01772-w.
- [16] Hu B, Zhang Y, Deng T, et al. PDPK1 regulates autophagosome biogenesis by binding to PIK3C3[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9):2166-2183. DOI: 10.1080/15548627.2020.1817279.
- [17] 何建清, 杨立芬, 陈莹, 等. 子宫内膜癌血清 PDK1、Lin28B、HMGA2 变化及意义[J]. *山东医药*, 2024, 64(4):73-76. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2024.04.017.
- [18] Tang N, Hu B, Zhang Y, et al. Possible involvement of the hedgehog and PDPK1-Akt pathways in the growth and migration of small-cell lung cancer[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(5):6758-6766. DOI: 10.1177/03000605211016562.
- [19] Nalairndran G, Hassan ARA, Mai CW, et al. Phosphoinositide-dependent Kinase-1 (PDPK1) regulates serum/glucocorticoid-regulated Kinase 3 (SGK3) for prostate cancer cell survival[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(20):12188-12198. DOI: 10.1111/jcmm.15876.
- [20] Liu S, Chen X, Zhang L, et al. CPT1A mediates the succinylation of SP5 which activates transcription of PDPK1 to promote the viability and glycolysis of prostate cancer cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1):2329-2337. DOI: 10.1080/15384047.2024.2329372.
- [21] Luo D, Xu X, Li J, et al. The PDK1/c-Jun pathway activated by TGF-beta induces EMT and promotes proliferation and invasion in human glioblastoma[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(5):2067-2080. DOI: 10.3892/ijo.2018.4525.
- [22] Jing P, Zhou S, Xu P, et al. PDK1 promotes metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition in hypopharyngeal carcinoma via the Notch1 signaling pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 386(2):1117-1126. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111746.
- [23] Ding Y, Chi H, Shao J, et al. Leukemia inhibitory factor receptor homodimerization mediated by acetylation of extracellular lysine promotes prostate cancer progression through the PDPK1/AKT/GCN5 axis[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(2):676-689. DOI: 10.1002/ctm2.676.
- [24] 李鸿斌, 贺宝忠, 侯琳, 等. KMT2D 在前列腺癌患者中的表达及其与临床病理特征和预后的关系[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(4):373-376, 382. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.04.007.
- [25] Bamodu OA, Chang HL, Ong JR, et al. Elevated PDK1 expression drives PI3K/AKT/MTOR signaling promotes radiation-resistant and dedifferentiated phenotype of hepatocellular carcinoma[J]. *Cells*, 2020, 9(3):746-753. DOI: 10.3390/cells9030746.

(收稿日期:2025-01-20)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.017

论著 · 临床

# 原发性喉癌组织 Sema3A、CCAT2 表达与临床病理特征的关系及预后价值

田野, 李蓓, 潘庆春, 赵海琪

基金项目: 四川省医学科研课题项目 (S23012)

作者单位: 637000 四川南充, 川北医学院附属医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者: 李蓓, E-mail: Libei\_nc@163.com



**【摘要】目的** 研究原发性喉癌(PLC)组织脑信号蛋白 3A(Sema3A)、长链非编码 RNA 结肠癌相关转录本 2 (CCAT2) 的表达及其临床意义。**方法** 选取 2019 年 2 月—2021 年 2 月川北医学院附属医院耳鼻咽喉头颈外科行手术治疗(部分或全喉切除)的 PLC 患者 104 例的癌组织和癌旁组织。采用实时荧光定量 PCR 检测癌组织和癌旁组织 Sema3A mRNA、CCAT2 表达; Pearson 相关分析 PLC 癌组织中 Sema3A mRNA 与 CCAT2 表达的相关性; 受试者工作特征(ROC)曲线分析 Sema3A mRNA、CCAT2 表达对 PLC 患者预后的评估价值; Kaplan-Meier 曲线分析癌组织中 Sema3A mRNA、CCAT2 表达与 PLC 患者预后的关系; Cox 回归分析 PLC 不良预后的影响因素。**结果** PLC 患者癌组织 Sema3A mRNA、CCAT2 相对表达量高于癌旁组织( $t/P=38.470/<0.001$ 、 $35.015/<0.001$ )。PLC 患者癌组织中 Sema3A mRNA 与 CCAT2 表达呈正相关( $r/P=0.678/<0.001$ )。TNM 分期 III~IV 期、有淋巴结转移的 PLC 患者癌组织中 Sema3A mRNA、CCAT2 表达高于 TNM I~II 期、无淋巴结转移患者(Sema3A:  $t/P=8.986/<0.001$ 、 $10.526/<0.001$ ; CCAT2:  $t/P=11.195/<0.001$ 、 $5.225/<0.001$ )。Sema3A mRNA、CCAT2 及二者联合预测 PLC 患者预后价值的曲线下面积(AUC)分别为 0.844、0.815、0.905, 二者联合优于各自单独预测价值( $Z/P=4.641/<0.001$ 、 $4.910/<0.001$ )。Sema3A 高表达组 3 年总生存率为 63.42% (26/41), 低于 Sema3A 低表达组的 95.24% (60/63) (Log Rank  $\chi^2=10.680$ ,  $P=0.001$ ); CCAT2 高表达组 3 年总生存率为 67.50% (27/40), 低于 CCAT2 低表达组的 92.19% (59/64) (Log Rank  $\chi^2=11.870$ ,  $P<0.001$ )。TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移、Sema3A mRNA 高、CCAT2 高是 PLC 患者不良预后的危险因素 [ $HR(95\%CI)=1.433(1.128\sim1.821)$ 、 $1.458(1.106\sim1.922)$ 、 $1.377(1.125\sim1.685)$ 、 $1.315(1.105\sim1.565)$ ]。**结论** PLC 患者癌组织中 Sema3A mRNA、CCAT2 表达升高, 且与不良临床病理特征有关, 是 PLC 患者不良预后的危险因素。

**【关键词】** 原发性喉癌; 脑信号蛋白 3A; 长链非编码 RNA 结肠癌相关转录本 2; 预后**【中图分类号】** R739.65**【文献标识码】** A

**The relationship between Sema3A, CCAT2 levels in primary laryngeal carcinoma and clinicopathological features and prognosis** Tian Ye, Li Bei, Pan Qingchun, Zhao Haiqi. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan, Nanchong 637000, China

**Funding program:** Sichuan Medical Research Project (S23012)

**Corresponding author:** Li Bei, E-mail: Libei\_nc@163.com

**【Abstract】 Objective** To study the expression of serum semaphorin3a (Sema3A), long non coding RNA colon cancer associated transcript 2 (CCAT2) and their clinical significance in patients with primary laryngeal cancer (PLC), and to analyze the prognostic value. **Methods** From February 2019 to February 2021, 104 patients with PLC who underwent surgical treatment (partial or total laryngectomy) were admitted to the department of otolaryngology and head and neck surgery at the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College. The expression of Sema3A mRNA, CCAT2 in tissues was detected by qPCR. Kaplan Meier curve and Cox regression were used to analyze the prognostic factors. **Results** The levels of Sema3A mRNA and CCAT2 in cancer tissues were higher than those in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ( $t=38.470$ ,  $35.015$ ,  $P<0.001$ ). The expression of Sema3A mRNA in PLC cancer tissue was significantly positively correlated with CCAT2 ( $r=0.678$ ,  $P<0.001$ ). The levels of Sema3A mRNA and CCAT2 in PLC patients with TNM stage III-IV, lymph node metastasis were higher ( $t=8.986$ ,  $10.526$ ,  $11.195$ ,  $5.225$ ,  $P<0.001$ ). The area under the curve (95% CI) of the combination of Sema3A mRNA and CCAT2 for the prognosis of PLC patients was 0.905 (0.880–0.948), which was higher

than that of *Sema3A* mRNA [0.844 (0.809–0.887)] and *CCAT2* [0.815 (0.781–0.852)], the difference was statistically significant ( $Z=4.641, 4.910, P<0.001$ ). The 3-year overall survival rate in the high expression group of *Sema3A* was 63.42% (26/41), which was lower than 95.24% (60/63) in the low expression group (log rank  $\chi^2=10.680, P=0.001$ ); The 3-year overall survival rate in the high expression group of *CCAT2* was 67.50% (27/40), which was lower than 92.19% (59/64) in the low expression group (log rank  $\chi^2=11.870, P<0.001$ ). TNM stage, lymph node metastasis, *Sema3A* mRNA and *CCAT2* were the factors affecting the prognosis of PLC [OR(95% CI)=1.458 (1.106–1.922), 1.433 (1.128–1.821), 1.377 (1.125–1.685), 1.315 (1.105–1.565)]. **Conclusion** Elevated levels of *Sema3A* mRNA and *CCAT2* in PLC are associated with adverse clinical pathological features and poor prognosis of PLC patients.

**【Key words】** Primary laryngeal carcinoma; Brain signal protein 3A; Long non coding RNA colon cancer related transcript 2; Prognosis

原发性喉癌(primary laryngeal carcinoma, PLC)是头颈部常见的恶性肿瘤,全球每年新发 18.9 万例,死亡 10 万例<sup>[1]</sup>。PLC 的治疗方法包括手术、放化疗等,但患者的远期预后不佳<sup>[2]</sup>。脑信号蛋白 3A(*sema*-*phorin3A*, *Sema3A*)是信号蛋白家族的成员,与精神分裂症、阿尔茨海默病及肿瘤关系密切<sup>[3]</sup>。研究表明,结直肠癌、胰腺癌中 *Sema3A* 表达上调,其能抑制 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的免疫浸润,促进肿瘤细胞恶性增殖<sup>[4-5]</sup>。长链非编码 RNA 结肠癌相关转录本 2(colon cancer associated transcript 2, *CCAT2*)是一种长链非编码 RNA,参与基因转录、染色体重构过程,与细胞增殖、分化及细胞凋亡关系密切<sup>[6]</sup>。研究表明,肝癌、宫颈癌中 *CCAT2* 表达上调,通过上调基质金属蛋白酶 2 的表达,促进肿瘤的侵袭和转移<sup>[7-8]</sup>。目前 PLC 中 *Sema3A*、*CCAT2* 表达及预后价值还不明确。本研究通过检测 PLC 组织中 *Sema3A*、*CCAT2* 水平,探讨两者的预后意义,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 2 月—2021 年 2 月川北医学院附属医院耳鼻咽喉头颈外科收入院行手术治疗(部分或全喉切除)的 PLC 患者 104 例的癌组织和癌旁组织,其中男 69 例,女 35 例,年龄 38~80(64.27±10.16)岁;病程 4~49(16.23±7.18)d;吸烟史 36 例,饮酒史 32 例,均无明显诱因及家族遗传史;合并高血压 35 例,糖尿病 12 例;声门型 60 例,声门上型 23 例,声门下型 21 例;高分化 31 例,中分化 40 例,低分化 33 例;TNM 分期: I~II 期 43 例, III~IV 期 61 例;淋巴结转移 62 例。本研究通过医院伦理委员会的审查批准(2019ER450-1),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①术后病理明确为喉鳞状细胞癌;②均为首次治疗;③年龄>18 岁。(2)排除标准:①临床资料获取不完整或中途失访;②伴有其他恶性肿瘤患者;③合并炎症感染、血液及免疫

系统疾病。

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 *Sema3A* mRNA、*CCAT2* 表达检测:研钵研磨 PLC 癌组织和癌旁组织,取上清,采用 Trizol 法提取 RNA,对提取的 RNA 测定其浓度和纯度。将 RNA 逆转录为 cDNA,进行实时荧光定量 PCR 反应。引物序列由北京天一辉远生物科技公司设计合成。引物序列:*Sema3A* 上游引物:5'-CTATCTTCCGAAGCTCTGGGCA-3',下游引物:5'-CTTTGGATCATTGAGCCACCT-3';*CCAT2* 上游引物:5'-GTCGCCCCGTTGTAATAAGGC-3',下游引物:5'-TGCTGGCAGTGCTCTTACTTC-3';*GAPDH* 上游引物:5'-ACGCAGACATAGCAGCACTTG-3',下游引物:5'-ACAGTAGGTGCCATGATTTTCAG-3'。在实时荧光定量 PCR 仪(购自德国耶拿科技公司,型号 qTOWER 2.2)中放入配置的反应液。TB Green Premix Ex Tag 实时荧光定量 PCR 试剂盒购自日本 TAKARA 公司(型号 RR420L)。总体积 20  $\mu$ l, TB Green Premix 10  $\mu$ l,上下游引物各 0.8  $\mu$ l, cDNA 样品溶液 2  $\mu$ l, Nuclease-free Water 6.4  $\mu$ l。第一程序:95 $^{\circ}$ C 60 s,第二程序:95 $^{\circ}$ C 15 s, 60 $^{\circ}$ C 15 s, 72 $^{\circ}$ C 45 s, 共计 40 个循环。内参为 *GAPDH*,采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算相对表达量。

1.3.2 随访:PLC 患者出院后进行随访,主要通过门诊和/或电话随访,术后 1 年内每 3 个月随访 1 次,随访 3 年,截至 2024 年 3 月 1 日或患者死亡。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;Pearson 相关分析 *Sema3A* mRNA 与 *CCAT2* 表达的相关性;受试者工作特征(ROC)曲线分析 *Sema3A* mRNA、*CCAT2* 对 PLC 患者预后的评估价值;Kaplan-Meier 曲线分析癌组织中 *Sema3A* mRNA、*CCAT2* 表达与 PLC 患者预后的关系;多因素 Cox 回归分析 PLC 患者预后的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 PLC 患者癌组织和癌旁组织 Sema3A mRNA、CCAT2 表达比较** PLC 癌组织 Sema3A mRNA、CCAT2 的相对表达量分别为  $3.14 \pm 0.58$ 、 $3.23 \pm 0.46$ ，高于癌旁组织的  $0.86 \pm 0.17$ 、 $1.01 \pm 0.25$  ( $t/P = 38.470 / < 0.001$ 、 $35.015 / < 0.001$ )。

Pearson 相关分析显示, PLC 患者癌组织中 Sema3A mRNA 与 CCAT2 的表达呈正相关( $r/P=0.678 / < 0.001$ )。

**2.2 不同临床/病理特征 PLC 患者癌组织中 Sema3A mRNA、CCAT2 差异比较** TNM 分期 III ~ IV 期、有淋巴结转移的 PLC 患者癌组织中 Sema3A mRNA、CCAT2 表达高于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移患者( $P < 0.05$ ), 见表 1。

**2.3 Sema3A mRNA、CCAT2 评估 PLC 患者预后的价值** 绘制 Sema3A mRNA、CCAT2 评估 PLC 患者预后价值的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: Sema3A mRNA、CCAT2 及二者联合预测 PLC 患者预后价值的 AUC 分别为 0.844、0.815、0.905, 二者联合优于各自单独预测价值( $Z/P = 4.641 / < 0.001$ 、 $4.910 / < 0.001$ ), 见表 2、图 1。

表 2 Sema3A mRNA、CCAT2 评估 PLC 患者预后的价值

Tab.2 The value of Sema3A mRNA and CCAT2 in evaluating the prognosis of PLC patients

| 指标          | 最佳截断值 | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|-------------|-------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| Sema3A mRNA | 3.26  | 0.844 | 0.809~0.887 | 0.752 | 0.823 | 0.575 |
| CCAT2       | 3.34  | 0.815 | 0.781~0.852 | 0.656 | 0.815 | 0.471 |
| 二者联合        |       | 0.905 | 0.880~0.948 | 0.822 | 0.803 | 0.625 |

表 1 不同临床/病理特征 PLC 患者癌组织中 Sema3A mRNA、CCAT2 差异比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Comparison of Sema3A mRNA and CCAT2 differences in cancer tissues of PLC patients with different clinical/pathological features

| 项目     | 例数         | Sema3A | t 值       | P 值    | CCAT2     | t 值    | P 值    |
|--------|------------|--------|-----------|--------|-----------|--------|--------|
| 性别     | 男          | 69     | 3.18±0.61 | 0.994  | 3.27±0.48 | 1.271  | 0.207  |
|        | 女          | 35     | 3.06±0.52 |        | 3.15±0.40 |        |        |
| 年龄     | <60 岁      | 38     | 3.04±0.53 | 1.334  | 3.12±0.42 | 1.792  | 0.076  |
|        | ≥60 岁      | 66     | 3.20±0.62 |        | 3.29±0.49 |        |        |
| 临床分型   | 声门型        | 60     | 3.20±0.56 | 1.003  | 3.18±0.42 | 1.360  | 0.263  |
|        | 声门上型       | 23     | 3.11±0.60 |        | 3.36±0.47 |        |        |
|        | 声门下型       | 21     | 3.00±0.56 |        | 3.23±0.49 |        |        |
| 分化程度   | 高分化        | 31     | 3.04±0.55 | 1.290  | 3.11±0.41 | 1.711  | 0.185  |
|        | 中分化        | 40     | 3.11±0.59 |        | 3.24±0.47 |        |        |
|        | 低分化        | 33     | 3.27±0.63 |        | 3.33±0.54 |        |        |
| TNM 分期 | I ~ II 期   | 43     | 2.54±0.49 | 8.986  | 2.63±0.37 | 11.195 | <0.001 |
|        | III ~ IV 期 | 61     | 3.56±0.62 |        | 3.65±0.51 |        |        |
| 淋巴结转移  | 无          | 42     | 2.45±0.47 | 10.526 | 2.93±0.41 | 5.225  | <0.001 |
|        | 有          | 62     | 3.61±0.60 |        | 3.43±0.52 |        |        |

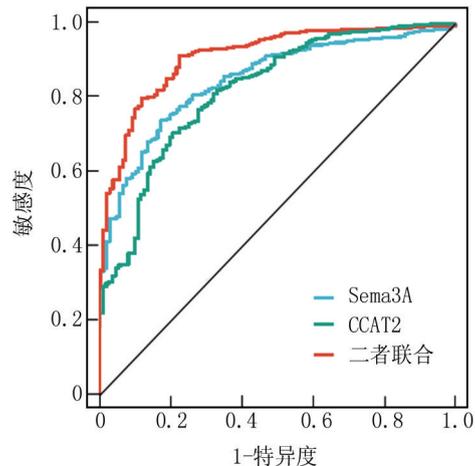


图 1 Sema3A mRNA、CCAT2 评估 PLC 患者预后价值的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of Sema3A mRNA and CCAT2 for evaluating the prognostic value of PLC patients

**2.4 癌组织中 Sema3A mRNA、CCAT2 表达与 PLC 患者预后的关系** PLC 患者 104 例至随访结束时死亡 18 例, 3 年总生存率为 80.77% (86/104)。以 ROC 曲线中的最佳截断值为临界值, 分为 Sema3A 高表达组 41 例 ( $\geq 3.26$ ) 和低表达组 63 例 ( $< 3.26$ ), CCAT2 高表达组 40 例 ( $\geq 3.34$ ) 和低表达组 64 例 ( $< 3.34$ )。Sema3A 高表达组 3 年总生存率为 63.42% (26/41), 低于 Sema3A 低表达组的 95.24% (60/63) ( $\text{Log Rank } \chi^2 = 10.680, P = 0.001$ ); CCAT2 高表达组 3 年总生存率为 67.50% (27/40), 低于 CCAT2 低表达组的 92.19% (59/64) ( $\text{Log Rank } \chi^2 = 11.870, P < 0.001$ ), 见图 2。

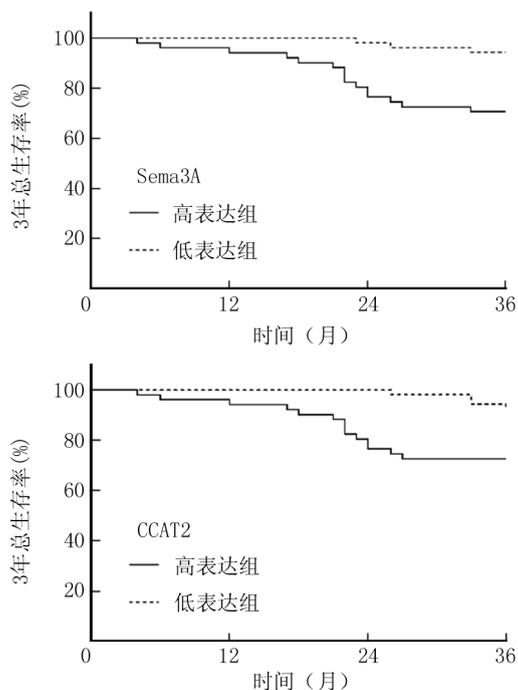


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 Sema3A mRNA、CCAT2 对 PLC 预后的影响

Fig.2 Kaplan-Meier curve analysis of the impact of Sema3A mRNA and CCAT2 on the prognosis of PLC

### 2.5 多因素 Cox 回归分析 PLC 患者预后的影响因素

以 PLC 患者的预后为因变量(1=死亡,0=生存),将上述结果中  $P < 0.05$  的因素作为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:TNM 分期 III ~ IV 期、淋巴结转移、Sema3A mRNA 高、CCAT2 高是 PLC 患者不良预后的危险因素( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 多因素 Cox 回归分析 PLC 患者预后的影响因素

Tab.3 Multivariate Cox regression analysis of factors influencing the prognosis of PLC patients

| 因素                | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值    | HR 值  | 95%CI       |
|-------------------|-----------|-------|--------|--------|-------|-------------|
| TNM 分期 III ~ IV 期 | 0.360     | 0.122 | 8.707  | <0.001 | 1.433 | 1.128~1.821 |
| 淋巴结转移             | 0.377     | 0.141 | 7.149  | <0.001 | 1.458 | 1.106~1.922 |
| Sema3A mRNA 高     | 0.320     | 0.103 | 9.652  | <0.001 | 1.377 | 1.125~1.685 |
| CCAT2 高           | 0.274     | 0.089 | 9.478  | <0.001 | 1.315 | 1.105~1.565 |

### 3 讨论

PLC 的病因和发病机制尚不清楚,香烟烟雾、酒精代谢产物中的毒素及遗传因素等均能导致 PLC 的发生。传统的用于预测 PLC 预后的因素包括肿瘤分期及分级、肿瘤大小及原发部位等,但大量研究结果表明上述参数对 PLC 预后的预测作用相对有限,并且由于肿瘤存在异质性,不同 PLC 患者的预后存在较大

差异<sup>[9]</sup>。

Sema3A 属于细胞外信号分子家族成员,具有 Sema 结构域,介导细胞间的通信和引导神经轴突的生长,参与免疫调节、骨质代谢、细胞迁移及血管生成等生物学过程<sup>[10]</sup>。研究表明,胰腺癌中 Sema3A 表达上调,其能促进神经纤毛蛋白 2 及丝裂原活化蛋白激酶的表达,促进癌细胞迁移、侵袭和转移<sup>[11]</sup>。本研究中,PLC 癌组织中 Sema3A mRNA 表达升高,与既往学者在喉癌组织中利用免疫组化检测的结果一致<sup>[12]</sup>,但该研究的样本量较小( $n = 35$ ),结果可能存在偏倚。PLC 中 Sema3A 的表达受肿瘤微环境中缺氧诱导因子表达上调的影响。研究表明,鼻咽癌肿瘤微环境中缺氧诱导因子 1 $\alpha$  能够在转录水平上调 Sema3A 的表达,促进肿瘤血管生成及肿瘤血管生成拟态,导致肿瘤血行转移<sup>[13]</sup>。本研究中,TNM 分期 III ~ IV 期、淋巴结转移 PLC 癌组织 Sema3A mRNA 明显升高,表明 Sema3A 有助于反映 PLC 的肿瘤进展。分析其机制,Sema3A 通过重塑 T 细胞丝状肌动蛋白细胞骨架,抑制 CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞迁移和细胞突触的组装,减少肿瘤微环境中 CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞向肿瘤的免疫浸润,促进肿瘤的免疫逃逸和肿瘤进展<sup>[14]</sup>。有学者发现,胶质母细胞瘤中 Sema3A 能与其受体神经纤毛蛋白-1 结合,促进转化生长因子  $\beta$  受体的激活,导致肿瘤的自我更新和侵袭转移<sup>[15]</sup>。本研究中,Sema3A mRNA 是 PLC 不良预后的危险因素,与既往学者报道结果相似<sup>[12]</sup>,但该研究中高 Sema3A 表达组患者预后明显较差,其原因可能是与该研究中远处转移及高分期的 NPC 患者占比较大有关。分析其原因,Sema3A 能够通过激活癌细胞中磷脂酰肌醇 3 激酶/Akt 信号通路,增强肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞的浸润,增强癌细胞对放疗治疗的抵抗性,导致患者不良预后<sup>[16]</sup>。有学者利用吴茱萸碱抑制前列腺癌细胞中 Sema3A 的转录,下调缺氧诱导因子 1A 和程序性死亡因子配体 1 的表达,可抑制肿瘤的血管生成、细胞黏附和免疫浸润,提高荷瘤小鼠的生存率<sup>[17]</sup>。

CCAT2 编码基因位于人类染色体 8q24.2,其能作为分子诱饵或竞争性内源性 RNA,与转录因子、RNA 结合蛋白或非编码 RNA 相互作用,调控细胞分化及增殖过程。研究表明,CCAT2 能够促进宫颈癌细胞的上皮-间质转化和癌细胞的侵袭、迁移,可作为肿瘤诊断及预后判断的良好指标<sup>[18]</sup>。本研究中,PLC 癌组织 CCAT2 升高,与既往学者在喉癌细胞系 TU-212 细胞中观察结果一致,但该研究仅在组织细胞水平进行研究<sup>[19]</sup>,本研究在组织水平对 PLC 癌组织 CCAT2 表达

进行大样本验证。有学者报道,CCAT2 基因单核苷酸多态性可引起 CCAT2 转录本结构和功能的改变,如 CCAT2 基因 rs6983267 位点的多态性能够促进 CCAT2 的转录,增加肿瘤发生的易感性,导致甲状腺癌等肿瘤的发生<sup>[20]</sup>。本研究中,TNM 分期 III~IV 期,淋巴结转移的 PLC 癌组织 CCAT2 升高。有学者在细胞实验中发现,喉癌细胞中 CCAT2 的表达能够激活 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路,同时上调细胞周期素依赖蛋白激酶 8 的表达,促进癌细胞的增殖和侵袭<sup>[19]</sup>。另有学者报道,喉鳞癌细胞中 CCAT2 的表达能够直接结合 Yes 相关蛋白,阻断大肿瘤抑制基因-1 诱导的 Y 相关蛋白的磷酸化,促进 Yes 相关蛋白的核转位和结缔组织生长因子、富含半胱氨酸 61 等致癌靶点的激活,促进喉鳞癌细胞的增殖、侵袭和 DNA 合成,导致肿瘤进展<sup>[21]</sup>。本研究中,CCAT2 升高是影响 PLC 预后的危险因素。其原因可能是 CCAT2 的表达能够促进 PLC 肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,增强肿瘤对放疗治疗的抵抗性,导致患者不良预后。有学者发现,结直肠癌中 CCAT2 能够上调下游靶基因 MYC 的表达,激活 Wnt 信号通路,促进结直肠癌的肝转移,缩短患者的生存期<sup>[22]</sup>。有学者发现,乳腺癌中 CCAT2 表达上调,其能够作为分子海绵结合微小 RNA-145,抑制 p53 的表达,促进乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭,降低癌细胞对 5-氟尿嘧啶化疗治疗的敏感性<sup>[23]</sup>。本研究通过相关性分析发现,PLC 中 Sema3A mRNA 与 CCAT2 表达呈正相关,提示 PLC 中两者可能存在相互作用。分析其机制,CCAT2 为长链非编码 RNA,其能够作为内源竞争性 RNA,结合微小 RNA-4496、miR-493 及 miR-424 等,进而增加 Sema3A mRNA 的稳定性,上调 Sema3A 的表达,促进肿瘤转移及耐药性形成<sup>[24-27]</sup>。

综上所述,PLC 中 Sema3A mRNA、CCAT2 表达升高,均与 PLC 不良临床病理特征相关。癌组织中 Sema3A mRNA、CCAT2 的表达升高能降低 PLC 患者的生存率,是影响 PLC 患者预后的肿瘤标志物。本研究由于样本量有限,未来需要多中心研究来进一步证实 Sema3A mRNA、CCAT2 在评估 PLC 患者预后中的临床意义。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

田野、李蓓:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;潘庆春:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;赵海琪:实施研究过程,资料搜集整理

**参考文献**

- [1] Pecorari G, Lorenzi A, C aria M, et al. Clinical and pathological staging discrepancies in laryngeal cancer: A systematic review[J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(3):455-468. DOI: 10.3390/cancers17030455.
- [2] 曾妮,高芳芳,王爱华,等. miR-552 和 HSP90 $\alpha$  与喉癌临床病理因素及预后的相关性研究[J]. *疑难病杂志*,2024,23(1):57-62. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.01.010.
- [3] 王雯,郑芄芃,孟浩浩,等. 过表达 Sema3A 促进骨髓干细胞和 MC3T3-E1 的成骨分化[J]. *中国组织工程研究*,2024,28(7):993-999. DOI:10.12307/2023.122.
- [4] 岳峰,江旗琳,陈森,等. 直肠癌患者血清 TEM1、Sema3A 水平与临床病理特征和预后的关系分析[J]. *国际检验医学杂志*,2023,44(12):1484-1489. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.015.
- [5] Lupo F, Pezzini F, Pasini D, et al. Axon guidance cue SEMA3A promotes the aggressive phenotype of basal-like PDAC [J]. *Gut*, 2024, 73(8):1321-1335. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329807.
- [6] 周立远,叶玉祥,林琳,等. LncRNA CCAT1 调节 miR-155 表达增强 CD8<sup>+</sup>T 细胞对食管癌抗肿瘤活性的机制研究[J]. *现代检验医学杂志*,2023,38(3):79-85. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.03.014.
- [7] 邓欢,曹博,卫勃. LncRNA CCAT2 参与肿瘤侵袭转移机制的研究进展[J]. *中华转移性肿瘤杂志*,2023,6(3):305-309. DOI:10.3760/cma.j.cn101548-20220810-00058.
- [8] Cao X, Yao J, Jia M, et al. Serum CCAT2 as a biomarker for adjuvant diagnosis and prognostic prediction of cervical cancer [J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1):20-32. DOI: 10.1186/s13048-022-00950-0.
- [9] Song L, Zhang S, Yu S, et al. Cellular heterogeneity landscape in laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(10):2879-2890. DOI: 10.1002/ijc.33192.
- [10] Mei H, Li Z, Lv Q, et al. Sema3A secreted by sensory nerve induces bone formation under mechanical loads [J]. *Int J Oral Sci*, 2024, 16(1):5-14. DOI: 10.1038/s41368-023-00269-6.
- [11] Lupo F, Pezzini F, Pimias D, et al. Axon guidance cue SEMA3A promotes the aggressive phenotype of basal-like PDAC [J]. *Gut*, 2024, 73(8):1321-1335. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329807.
- [12] Imoto T, Kondo S, Wakisaka N, et al. Overexpression of semaphorin 3A is a marker associated with poor prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(3):423-435. DOI: 10.3390/microorganisms8030423.
- [13] Luo Y, Yang Z, Yu Y, et al. HIF1 $\alpha$  lactylation enhances KIAA1199 transcription to promote angiogenesis and vasculogenic mimicry in prostate cancer [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 222(Pt B):2225-2243. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.10.014.
- [14] Barnkob MB, Micaels YS, Andre V, et al. Semmaphorin 3 A causes immune suppression by inducing cytoskeletal paralysis in tumour-specific CD8(+) T cells [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):3173-3184. DOI: 10.1038/s41467-024-47424-z.
- [15] Jeon HM, Shin YJ, Lee J, et al. The semaphorin 3A/neuropilin-1 pathway promotes clonogenic growth of glioblastoma via activation of TGF-beta signaling [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(21):423-435. DOI: 10.1172/jci.insight.167049.
- [16] Liu F, Wang C, Huang H, et al. SEMA3A-mediated crosstalk between prostate cancer cells and tumor-associated macrophages pro-

- motes androgen deprivation therapy resistance [ J ]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18 ( 3 ): 752-754. DOI: 10.1038/s41423-021-00637-4.
- [ 17 ] Yu Y, Huang X, Liang C, et al. Evodiamine impairs HIF1A histone lactylation to inhibit Sema3A-mediated angiogenesis and PD-L1 by inducing ferroptosis in prostate cancer[ J ]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 957(8) :176007. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.176007.
- [ 18 ] 史跃燕, 曹晓莉, 岑春伟, 等. LncRNA CCAT2 和 miR-200a-3p 在宫颈癌患者血清中的表达水平及临床意义[ J ]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(2) :205-210. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.02.015.
- [ 19 ] Li M, An J, Rrm H, et al. Knockdown of long noncoding RNA CCAT2 suppresses malignant phenotype in human laryngeal squamous cell carcinoma[ J ]. *Bull Exp Biol Med*, 2023, 175(5) : 673-680. DOI: 10.1007/s10517-023-05924-w.
- [ 20 ] Jabraili M, Moniri-Oniri-Javadhesari S, Pouladi N, et al. Evaluating the association of rs6983267 polymorphism of the CCAT2 gene with thyroid cancer susceptibility in the Iranian Azeri population[ J ]. *Mol Biol Res Commun*, 2023, 12(3) : 127-131. DOI: 10.22099/mbrc.2023.47622.1839.
- [ 21 ] Zang Y, Li J, Wan B, et al. Long non-coding RNA CCAT2 drives the growth of laryngeal squamous cell carcinoma via regulating YAP activity[ J ]. *Hum Cell*, 2021, 34(6) :1878-1887. DOI: 10.1007/s13577-021-00606-z.
- [ 22 ] Franz C, Wuehri M, Hartmann S, et al. Long non-coding RNAs CCAT1 and CCAT2 in colorectal liver metastases are tumor-suppressive via MYC interaction and might predict patient outcomes[ J ]. *PLoS One*, 2023, 18(6) : 2864-2886. DOI: 10.1371/journal.pone.0286486.
- [ 23 ] Zhang Z, Wang X, Wang Y, et al. Effect of long noncoding RNA CCAT2 on drug sensitivity to 5-fluorouracil of breast cancer cells through microRNA-145 mediated by p53 [ J ]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(11) :2317-2326, DOI: 10.1002/jbt.23176.
- [ 24 ] 凡丹丹, 高芳芳, 邹婧, 等. 喉癌肿瘤组织 NOC2L、p53 表达及其临床价值研究[ J ]. *疑难病杂志*, 2024, 23(10) :1177-1181. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.10.005.
- [ 25 ] 陶维平, 李琴, 李湘胜. AQP1、miR-3195、PINCH-1 在喉癌中的表达及作用机制研究[ J ]. *河北医药*, 2022, 44(22) : 3389-3392. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.22.006.
- [ 26 ] 要兆旭, 冯志星, 彭丽娜, 等. miR-218 和 Survivin 基因/蛋白在喉癌中的表达及其与喉癌化疗敏感性的关系[ J ]. *疑难病杂志*, 2019, 18(11) : 1128-1133. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.11.011.
- [ 27 ] Pirlog R, Drula R, Nutu A, et al. The roles of the colon cancer associated transcript 2 ( CCAT2 ) long non-coding rna in cancer: A comprehensive characterization of the tumorigenic and molecular functions[ J ]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22) : 12491-12499. DOI: 10.3390/ijms222212491.

( 收稿日期: 2025-01-22 )

( 上接 721 页 )

- [ 13 ] 王纯娜, 林珍妃, 汪冬艳. 经乳晕入路腔镜甲状腺手术治疗分化型甲状腺癌的疗效及术后复发因素分析[ J ]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(8) : 834-838. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2022.08.014.
- [ 14 ] 朱超, 金功圣, 金鑫, 等. 经全乳晕入路腔镜甲状腺手术治疗早期分化型甲状腺癌的临床疗效研究[ J ]. *蚌埠医学院学报*, 2024, 49(8) : 1010-1014. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.08.006.
- [ 15 ] 金钟奎, 刘长山, 徐旺, 等. 对分化型甲状腺癌患者采用不同手术方式治疗的临床效果观察[ J ]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 1(1) : 26-27. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2017.29.013.
- [ 16 ] 许正强, 朱军华, 余永豪. 经颈部入路微创腔镜手术治疗对甲状腺微小癌患者临床疗效及并发症发生的影响[ J ]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(6) : 636-639. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.06.021
- [ 17 ] 李振华, 江春容, 张卫卫, 等. 不同手术方式治疗甲状腺癌的临  
床疗效分析[ J ]. *腹腔镜外科杂志*, 2023, 28(9) : 659-663. DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2023.09.659.
- [ 18 ] 李志宏, 檀谊洪, 朱明章, 等. 不同入路腔镜手术治疗甲状腺微小乳头状癌临床疗效比较的回顾性研究[ J ]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(9) : 1656-1660. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.09.011.
- [ 19 ] 贺亮, 李蕾蕾, 武亚磊, 等. 经口腔前庭入路腔镜术对单侧甲状腺癌患者美容效果及远期预后的影响[ J ]. *中国临床实用医学*, 2021, 12(1) : 25-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20200914.01423.
- [ 20 ] 唐杰, 历芝, 魏万, 等. 颈侧胸锁乳突肌前缘入路术式治疗单侧甲状腺癌的临床效果观察[ J ]. *中国临床新医学*, 2023, 16(10) : 1048-1052. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2023.10.13.
- [ 21 ] 吴世鹏, 李杰华, 覃积昊, 等. 日间手术模式下经胸前入路腔镜甲状腺癌根治术应用研究[ J ]. *临床军医杂志*, 2024, 52(10) : 1060-1062. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.10.19.

( 收稿日期: 2024-12-24 )

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.018

论著 · 基础

# 虾青素调控 SLC7A11 减轻非酒精性脂肪性肝病小鼠的铁死亡和自噬水平

柯月, 纪文静, 梁灿灿, 王海昆, 崔旻, 姚萍



基金项目: 国家自然科学基金(82460110); 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01C356)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院消化内科(柯月、王海昆、崔旻、姚萍); 830063 乌鲁木齐, 新疆医科大学第二附属医院消化内科(纪文静、梁灿灿)

通信作者: 姚萍, E-mail: pingyaozh@sina.com

**【摘要】目的** 探讨虾青素(AST)干预对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)小鼠病理过程影响及其分子机制。**方法** 于2023年6—11月在新疆医科大学动物中心进行实验。通过高脂饮食建立NAFLD小鼠模型,随机分为NAFLD组、NAFLD+铁死亡激活剂(Erastin)组、NAFLD+AST组,每组10只,并行相应干预,另取10只正常小鼠作空白对照组。利用免疫组化检测肝组织中溶质载体家族7成员11(SLC7A11)蛋白表达;HE染色观察肝组织炎症反应和结构变化;ELISA检测脂代谢指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、氧化应激[谷胱甘肽(GSH)、活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]、炎症因子[白介素-6(IL-6)]水平;RT-qPCR及Western blot检测铁死亡[谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)、血红素加氧酶1(HMOX1)、SLC7A11]、自噬(LC3B、p62)相关指标mRNA及蛋白表达。**结果** 免疫组化显示,与空白对照组比较,NAFLD组SLC7A11蛋白表达下降( $P < 0.05$ );与NAFLD组比较,NAFLD+Erastin组SLC7A11蛋白表达下降,NAFLD+AST组SLC7A11蛋白表达升高( $P < 0.05$ );与NAFLD+AST组比较,NAFLD+Erastin组的SLC7A11蛋白表达水平降低( $P < 0.05$ )。HE染色结果表明,与空白对照组比较,NAFLD组的肝组织中炎症反应表现加重;与NAFLD组比较,NAFLD+Erastin组的炎症反应进一步加重,NAFLD+AST组的炎症反应则有所减轻;NAFLD+AST组的炎症反应较NAFLD+Erastin组明显减轻。与空白对照组比较,NAFLD组小鼠血清TG、TC、LDL-C水平均显著升高( $P < 0.05$ );与NAFLD组比较,NAFLD+Erastin组TG、TC、LDL-C水平均升高,NAFLD+AST组TG、TC、LDL-C水平均降低( $P < 0.05$ );NAFLD+Erastin组的TG、TC、LDL-C水平较NAFLD+AST组明显升高( $P < 0.05$ )。与空白对照组比较,NAFLD组血清GSH水平降低,ROS、MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平升高( $P < 0.05$ );与NAFLD组比较,NAFLD+Erastin组GSH降低,ROS、MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平升高( $P < 0.05$ ),NAFLD+AST组GSH水平升高,ROS、MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平降低( $P < 0.05$ );与NAFLD+Erastin组比较,NAFLD+AST组GSH水平升高,ROS、MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平降低( $P < 0.05$ )。与空白对照组比较,NAFLD组肝组织中GPX4、HMOX1、SLC7A11、p62 mRNA及蛋白表达下调,LC3B mRNA及蛋白表达上调( $P < 0.05$ );与NAFLD组比较,NAFLD+Erastin组GPX4、HMOX1、SLC7A11、p62 mRNA及蛋白表达均降低,LC3B mRNA及蛋白表达升高( $P < 0.05$ ),NAFLD+AST组GPX4、HMOX1、SLC7A11、p62 mRNA及蛋白表达均升高,LC3B mRNA及蛋白表达降低( $P < 0.05$ );与NAFLD+Erastin组比较,NAFLD+AST组GPX4、HMOX1、SLC7A11、p62 mRNA及蛋白表达升高,LC3B mRNA及蛋白表达降低( $P < 0.05$ )。**结论** AST干预可能通过上调SLC7A11的表达调控铁死亡与自噬途径,从而改善NAFLD小鼠的肝组织病理变化,降低氧化应激及炎症反应水平。

**【关键词】** 非酒精性脂肪性肝病; 虾青素; 溶质载体家族7成员11; 铁死亡; 自噬; 小鼠**【中图分类号】** R575.5**【文献标识码】** A**Astaxanthin regulates SLC7A11 to attenuate ferroptosis and autophagy levels in mice with non-alcoholic fatty liver disease** Ke Yue\*, Ji Wenjing, Liang Cancan, Wang Haikun, Cui Min, Yao Ping.\* Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830000, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82460110); the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region(2021D01C356)

Corresponding author: Yao Ping, E-mail: pingyaozh@sina.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of astaxanthin (AST) intervention on the pathological process of mice

with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its molecular mechanism. **Methods** This study was conducted from June to November 2023 at the Animal Center of Xinjiang Medical University. A NAFLD mouse model was established using a high-fat diet, and mice were randomly divided into four groups: Control group, NAFLD group, NAFLD+Erastin group and NAFLD+AST group. Immunohistochemistry was used to detect the protein expression of SLC7A11 in liver tissues. Hematoxylin-eosin (HE) staining was performed to observe inflammatory responses and structural changes in liver tissues. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was conducted to measure the levels of blood lipids and inflammatory factors. Additionally, quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR) and Western blot analyses were used to assess the expression levels of ferroptosis - related molecules (GPX4, HMOX1, SLC7A11) and autophagy - related molecules (LC3, p62). **Results**

Immunohistochemistry showed that, compared with the blank control group, the expression of SLC7A11 protein in the NAFLD group decreased ( $P<0.05$ ). Compared with the NAFLD group, the expression of SLC7A11 protein in the NAFLD+Erastin group decreased ( $P<0.05$ ), while the expression of SLC7A11 protein in the NAFLD+AST group increased ( $P<0.05$ ). Compared with the NAFLD+AST group, the expression level of SLC7A11 protein in the NAFLD+Erastin group was lower ( $P<0.05$ ). The results of HE staining indicated that, compared with the blank control group, the inflammatory response in the liver tissue of the NAFLD group was exacerbated. When compared with the NAFLD group, the inflammatory response in the NAFLD+Erastin group was further aggravated, while that in the NAFLD+AST group was alleviated. AST can effectively reduce the inflammatory response in the liver tissue. The inflammatory response in the NAFLD+AST group was significantly milder than that in the NAFLD+Erastin group. The detection of serum indicators showed that, compared with the blank control group, the levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), and low-density lipoprotein Cholesterol (LDL-C) in the serum of mice in the NAFLD group were significantly increased ( $P<0.05$ ). Compared with the NAFLD group, the levels of TG, TC, and LDL-C in the NAFLD+Erastin group were all increased ( $P<0.05$ ), while the levels of TG, TC, and LDL-C in the NAFLD+AST group were all decreased ( $P<0.05$ ). The levels of TG, TC, and LDL-C in the NAFLD+Erastin group were significantly higher than those in the NAFLD+AST group ( $P<0.05$ ). Compared with the blank control group, the level of glutathione (GSH) in the NAFLD group was decreased ( $P<0.05$ ), while the levels of reactive oxygen species (ROS), malondialdehyde (MDA), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and interleukin-6 (IL-6) were increased ( $P<0.05$ ). Compared with the NAFLD group, the level of GSH in the NAFLD+AST group was increased ( $P<0.05$ ), and the levels of ROS, MDA, TNF- $\alpha$ , and IL-6 were decreased ( $P<0.05$ ). In the NAFLD+Erastin group, except that the level of GSH was decreased ( $P<0.05$ ), the levels of ROS, MDA, TNF- $\alpha$ , and IL-6 were all increased ( $P<0.05$ ). Compared with the NAFLD+Erastin group, the level of GSH in the NAFLD+AST group was significantly increased ( $P<0.05$ ), and the levels of ROS, MDA, TNF- $\alpha$ , and IL-6 were decreased to some extent ( $P<0.05$ ). Molecular - level analysis revealed that qRT - PCR results showed that, compared with the blank control group, the expressions of GPX4, HMOX1, p62, and SLC7A11 in the NAFLD group were downregulated ( $P<0.05$ ), while the expression of LC3B was upregulated ( $P<0.05$ ). Compared with the NAFLD group, the expressions of GPX4, HMOX1, SLC7A11, and p62 in the NAFLD+Erastin group were all decreased ( $P<0.05$ ), and the level of LC3B was increased ( $P<0.05$ ). In the NAFLD+AST group, the level of LC3B was decreased ( $P<0.05$ ), and the expressions of GPX4, HMOX1, SLC7A11, and p62 were all increased ( $P<0.05$ ). The expression levels of GPX4, HMOX1, SLC7A11, and p62 in the NAFLD+AST group were higher than those in the NAFLD+Erastin group ( $P<0.05$ ), while the expression of LC3B was decreased ( $P<0.05$ ). The results of Western Blot showed that compared with the blank control group, the expression of LC3B in the NAFLD group was upregulated ( $P<0.05$ ), and the protein expressions of GPX4, HMOX1, p62, and SLC7A11 were all downregulated ( $P<0.05$ ). Compared with the NAFLD group, the expression of LC3B in the NAFLD+Erastin group was upregulated ( $P<0.05$ ), and the expressions of GPX4, HMOX1, SLC7A11, and p62 were downregulated ( $P<0.05$ ). In the NAFLD+AST group, the expression of LC3B was downregulated ( $P<0.05$ ), and the expressions of GPX4, HMOX1, SLC7A11, and p62 were all upregulated ( $P<0.05$ ). The expression of LC3B in the NAFLD+Erastin group was lower than that in the NAFLD+AST group ( $P<0.05$ ), and the expressions of GPX4, HMOX1, SLC7A11, and p62 were all increased ( $P<0.05$ ). **Conclusion** AST intervention may regulate the ferroptosis and autophagy pathways by upregulating the expression of SLC7A11, thereby improving the pathological changes of liver tissues in NAFLD mice, reducing the levels of oxidative stress and inflammatory response, and providing potential new targets and innovative ideas for the treatment of NAFLD.

**[ Key words ]** Non-alcoholic fatty liver disease; Astaxanthin; SLC7A11; Ferroptosis; Autophagy; Mice

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 作为全球肝病的主要原因之一, 2021 年全球汇总患病率为 32.4%, 预计到 2030 年将进一步增加<sup>[1]</sup>。NAFLD 与肥胖、糖尿病等代谢疾病密切相关, 涉及脂质代谢紊乱、氧化应激、炎症反应及细胞信号通路异常, 可能发展为肝硬化或肝癌, 严重威胁患者健康<sup>[2-3]</sup>。尽管其病理机制复杂, 调控上述过程的关键分子仍有待深入探索。溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 负责输入半胱氨酸和输出谷氨酸, 通过调节氧化、减少炎症反应和纤维化起到保护作用<sup>[4]</sup>。然而, 目前关于 SLC7A11 在 NAFLD 中的表达和功能的研究较少。虾青素 (astaxanthin, AST) 具有抗氧化活性, 在心血管疾病、糖尿病和癌症动物模型中显示出治疗潜力, 可清除活性氧自由基, 减轻氧化应激损伤, 并可能改善肝脏脂质代谢和炎症反应, 但其在 NAFLD 中对 SLC7A11 及相关细胞通路的调控机制尚不明确<sup>[5-6]</sup>。铁死亡涉及脂质的铁依赖性过氧化, 与 NAFLD 的发病机制密切相关<sup>[7]</sup>。此外, 自噬可以维持非实质细胞类型的稳态和功能, 从而抑制肝脏炎症反应和纤维化, 减缓 NAFLD 的进展<sup>[8]</sup>。本研究通过建立 NAFLD 小鼠模型, 观察 AST 干预对肝脏组织形态、脂质代谢、氧化应激、炎症因子、铁死亡和自噬的影响, 旨在揭示 AST 治疗 NAFLD 的分子机制, 为临床提供新理论依据和潜在靶点, 报道如下。

## 1 材料与方法

1.1 材料 (1) 动物: C57BL/6J 品系小鼠 40 只, 雄性, 体质量 18~20 g, 6~8 周龄, 购自新疆医科大学动物中心 [许可证号 SYXK (新) 2023-0004]。本研究严格遵循国际实验动物伦理学要求, 并已获得新疆医科大学第一附属医院医学伦理委员会的审批 (K202309-11)。(2) 药物与试剂: AST (上海源叶生物科技有限公司, 货号: 472-61-7); 二甲亚砜 (DMSO, 上海碧云天生物技术有限公司, 货号: ST038-500ml); 铁死亡诱导剂 (Erastin, 美国 MCE 公司, 货号: 571203-78-6); 血脂、炎症因子测定试剂盒 (南京建成生物工程研究所有限公司); 活性氧 (ROS) 测定试剂盒 (上海艾博抗贸易有限公司, 货号: ab279910); 总 RNA 提取试剂 (TRIzol 试剂, 美国 Invitrogen 公司, 货号: 15596018CN); 逆转录试剂盒 (日本 Takara, 货号: RR430S); TB Green Premix Ex Taq II (日本 Takara, 货号: RR820A); BeyoBCA 蛋白浓度快速测定试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司, 货号: P0398S); 抗体测定试剂盒 (武汉爱博泰克

公司)。(3) 仪器设备: Leica RM2245 石蜡切片机 (德国徕卡显微系统有限公司), 正置显微镜 (日本奥林巴斯公司), ABI 7500 Fast 实时荧光定量聚合酶链式反应仪 (赛默飞世尔科技公司), Amersham Imager 600 化学发光成像仪 (美国 GE 公司)。

1.2 NAFLD 小鼠模型的构建与分组 于 2023 年 6—11 月在新疆医科大学动物中心进行实验。选取 C57BL/6J 品系雌性小鼠 40 只, 适应性饲养 1 周 (温度 22~25℃、湿度为 40%~60%, 12 h 光照/12 h 黑暗循环) 后开始建模。将小鼠随机分为 4 组: 空白对照组 (正常小鼠给予 DMSO 干预)、NAFLD 组 (NAFLD 小鼠给予 DMSO 干预)、NAFLD+Erastin 组 (NAFLD 小鼠给予 Erastin 干预)、NAFLD+AST 组 (NAFLD 小鼠给予 AST 干预), 每组 10 只。除空白对照组给予普通饲料喂养外, 其余小鼠均给予高脂饲料 (饲料配方: 88% 基础饲料、10% 猪油、2% 胆固醇) 喂养, 持续喂养 12 周, 诱导建立 NAFLD 小鼠模型 (成功条件: 造模 12 周后处死小鼠, 取肝组织经 HE 染色观察其病理学特征, NAFLD 组可见肝细胞内脂滴沉积, 部分脂滴形成空泡, 肝细胞体积增大)。造模期间每周监测小鼠体质量、饮食量等。干预措施: 从实验开始至第 12 周, NAFLD+Erastin 组小鼠每周 3 次腹腔注射 Erastin 10 mmol/kg, NAFLD+AST 组小鼠每日 1 次灌胃给予 AST 30 mg/kg。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 免疫组化检测肝组织 SLC7A11 表达水平: 取小鼠肝脏组织, 用 4% 多聚甲醛固定 24 h 后进行脱水、透明、浸蜡、包埋, 切片厚度约 4 μm。将切片脱蜡至水后采用高压修复法进行抗原修复, 用 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 室温孵育 10 min 以阻断内源性过氧化物酶活性, 正常山羊血清封闭 30 min。加入一抗 (SLC7A11 抗体, 1:200 稀释), 4℃ 孵育过夜。用磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 洗片 3 次, 每次 5 min, 加入二抗 (1:200 稀释), 室温孵育 30 min。再次用 PBS 洗片后, 使用二氨基联苯胺 (DAB) 显色试剂盒显色, 苏木精复染细胞核, 梯度酒精脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片。在显微镜下观察并采集图像。

1.3.2 HE 染色观察肝组织炎症反应和结构变化: 将上述小鼠肝脏组织切片经二甲苯脱蜡, 梯度酒精水化, 用苏木精染液染色 5 min, 水洗后用 1% 盐酸酒精分化 3~5 s, 再用伊红染液染色 2 min。脱水、透明、封片后在显微镜下观察肝组织的病理形态学变化, 包括肝细胞脂肪变性程度、炎症细胞浸润情况以及肝小叶结构完整性等。

1.3.3 ELISA 检测血清脂代谢、氧化应激、炎症因子水

平:将小鼠血样在室温静置 2 h 后,离心留取血清待测。使用 ELISA 试剂盒(南京建成)分别检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、谷胱甘肽(GSH)、ROS、丙二醛(MDA)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)水平。加样后,在 37℃ 孵育 2 h,洗板 3 次,每次浸泡 1~2 min,拍干后加入酶标抗体,再在 37℃ 孵育 1 h,洗板后加入底物溶液,避光显色 15 min,加入终止液。在酶标仪上测定各孔在特定波长下的吸光度值,根据标准曲线计算各指标的含量。

**1.3.4 RT-qPCR 检测肝组织中铁死亡、自噬相关指标 mRNA 表达:**铁死亡相关指标包括谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、血红素加氧酶 1(HMOX1)、SLC7A11,自噬相关指标包括 LC3B、p62。采用 TRIzol 试剂提取小鼠肝组织的总 RNA,用紫外分光光度计测定 RNA 的浓度和纯度,A260/A280 在 1.8~2.0 之间为合格。取 RNA 1  $\mu$ g 进行逆转录反应,使用逆转录试剂盒(Takara)合成 cDNA。逆转录反应在 37℃ 孵育 60 min,85℃ 加热 5 min 后终止反应。qPCR 反应体系 20  $\mu$ l:SYBR Green PCR Master Mix(Takara)10  $\mu$ l,上下游引物各 0.5  $\mu$ l,cDNA 模板 2  $\mu$ l,ddH<sub>2</sub>O 7  $\mu$ l。qPCR 扩增条件为:预变性 95℃ 5 min,95℃ 15 s,退火 60℃ 30 s,延伸 72℃ 30 s,共计 40 个循环。引物序列:GPX4 上游引物 5'-GCCAAAGTCCTAGGAAACGC-3',下游引物 5'-CCGGGTTGAAAGGTTTCAGGA-3';HMOX1 上游引物 5'-CCTCACAGATGGCGTCACTT-3',下游引物 5'-TGGGGGCCAGTATTGCATTT-3';SLC7A11 上游引物 5'-AATACGGAGCCTTCCACGAG-3',下游引物 5'-CTC-CAGGGGCAGTCAGTTAG-3';p62 上游引物 5'-GGACCATCTACAGAGGCTG-3',下游引物 5'-ATCACAATG-GTGGAGGGTGC-3';LC3B 上游引物 5'-GGGACCCTAAC-CCCATAGGA-3',下游引物 5'-GGCACCAGGAACCTG-GTCTT-3'; $\beta$ -actin 上游引物 5'-CTTCGCGGGCCGACGAT-3',下游引物 5'-CCACATAGGAATCCTTCTGACC-3'。以  $\beta$ -actin 为内参基因,采用 2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup> 法计算目的基因相对表达量。

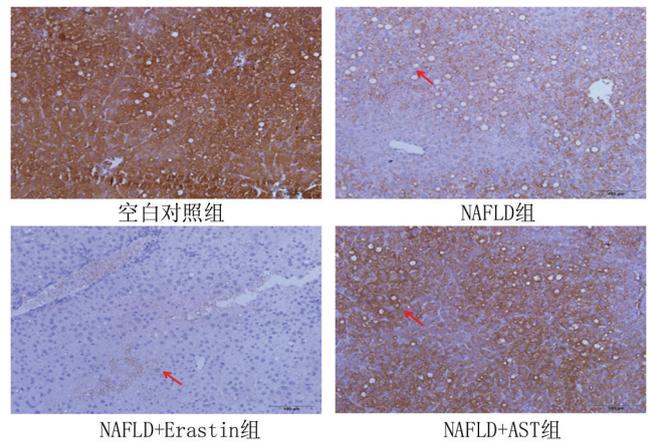
**1.3.5 Western blot 检测肝组织中铁死亡、自噬相关指标蛋白水平:**将小鼠肝组织按 1:10 加入含有蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液中提取总蛋白,使用 BCA 蛋白定量试剂盒(Biosharp)测定蛋白浓度。取 30  $\mu$ g 蛋白样品进行 SDS-PAGE 电泳(浓缩胶浓度为 5%,分离胶浓度为 12%)分离。随后将蛋白转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜上。用 5%脱脂奶粉室温封闭膜 1 h,加入按 1:1 000 比例稀释的一抗工作液

(GPX4、HMOX1、SLC7A11、LC3B、p62 及内参蛋白  $\beta$ -actin 的抗体),4℃ 孵育过夜。次日用 TBST 洗膜 3 次,每次 10 min,加入按 1:5 000 比例稀释的二抗工作液,室温孵育 1 h,再次用 TBST 洗膜后。用 ECL 化学发光试剂(索莱宝)显色,在凝胶成像系统中曝光并采集图像,用 ImageJ 软件分析目的蛋白条带的灰度值,以  $\beta$ -actin 为内参,计算蛋白的相对表达量。

**1.4 统计学方法** 采用 Graphpad Prism 4.0 软件对数据进行统计分析。正态分布计量资料以均值 $\pm$ 标准差表示,2 组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA);计数资料以频数/构成比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组小鼠肝组织 SLC7A11 蛋白水平比较** 与空白对照组比较,NAFLD 组 SLC7A11 蛋白表达下降(*t/P* = 6.225/0.003);与 NAFLD 组比较,NAFLD+Erastin 组 SLC7A11 蛋白表达下降(*t/P* = 2.852/0.046),NAFLD+AST 组 SLC7A11 蛋白表达升高(*t/P* = 3.111/0.036);与 NAFLD+Erastin 组比较,NAFLD+AST 组 SLC7A11 蛋白表达水平升高(*t/P* = 5.595/0.005),见图 1、表 1。



**图 1** 各组小鼠肝组织 SLC7A11 水平比较(免疫组化染色,×100)

**Fig.1** Comparison of SLC7A11 levels in liver tissues of mice in different groups (immunohistochemistry staining, × 100)

**2.2 各组小鼠肝组织炎症反应与结构变化** 与空白对照组比较,NAFLD 组肝组织中炎症反应表现严重;与 NAFLD 组比较,NAFLD+Erastin 组的炎症反应进一步加重,NAFLD+AST 组的炎症反应则有所减轻;NAFLD+AST 组的炎症反应较 NAFLD+Erastin 组明显减轻,见图 2。

表 1 免疫组化检测各组小鼠肝组织 SLC7A11 蛋白水平 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.1 Immunohistochemical detection of SLC7A11 protein levels in liver tissues of mice in each group

| 组别              | n  | SLC7A11                   |
|-----------------|----|---------------------------|
| 空白对照组           | 10 | 0.517±0.105               |
| NAFLD 组         | 10 | 0.114±0.039 <sup>a</sup>  |
| NAFLD+Erastin 组 | 10 | 0.037±0.025 <sup>b</sup>  |
| NAFLD+AST 组     | 10 | 0.238±0.057 <sup>bc</sup> |
| F/P 值           |    | 32.352/<0.001             |

注:与空白对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 NAFLD 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 NAFLD+Erastin 组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

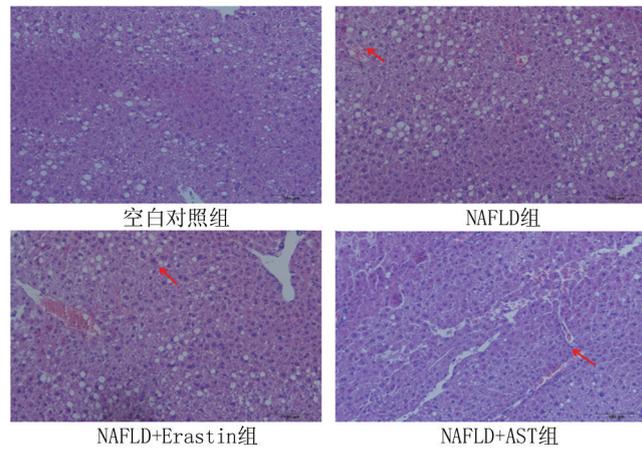


图 2 各组小鼠肝组织炎症反应与结构变化比较(HE 染色, × 100)

Fig.2 Comparison of inflammatory response and structural changes in liver tissue of mice in each group (HE staining, × 100)

2.3 各组小鼠血清脂质代谢指标比较 与空白对照组比较,NAFLD 组小鼠血清 TG、TC、LDL-C 水平均显著升高( $t/P=13.087/<0.001, 7.813/0.001, 119.520/<0.001$ );与 NAFLD 组比较,NAFLD+Erastin 组 TG、TC、LDL-C 水平均升高( $t/P=8.176/<0.001, 4.649/0.010, 7.914/<0.001$ ), NAFLD+AST 组 TG、TC、LDL-C 水平均降低( $t/P=4.747/0.001, 4.073/0.015, 26.863/<0.001$ );

NAFLD+AST 组 TG、TC、LDL-C 水平均低于 NAFLD+Erastin 组( $t/P=16.438/<0.001, 8.104/0.001, 10.049/<0.001$ ),见表 2。

表 2 各组小鼠血清 TG、TC、LDL-C 水平比较 ( $\bar{x}\pm s, \text{mmol/L}$ )

Tab.2 Comparison of serum TG, TC, and LDL-C levels among different groups of mice

| 组别              | n  | TG                        | TC                        | LDL-C                     |
|-----------------|----|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 空白对照组           | 10 | 0.545±0.023               | 1.425±0.047               | 0.761±0.016               |
| NAFLD 组         | 10 | 0.983±0.071 <sup>a</sup>  | 2.290±0.186 <sup>a</sup>  | 1.684±0.006 <sup>a</sup>  |
| NAFLD+Erastin 组 | 10 | 1.272±0.034 <sup>b</sup>  | 3.172±0.271 <sup>b</sup>  | 2.469±0.222 <sup>b</sup>  |
| NAFLD+AST 组     | 10 | 0.791±0.056 <sup>bc</sup> | 1.737±0.145 <sup>bc</sup> | 1.460±0.045 <sup>bc</sup> |
| F/P 值           |    | 190.889/<0.001            | 53.781/<0.001             | 198.534/<0.001            |

注:与空白对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 NAFLD 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 NAFLD+Erastin 组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

2.4 各组小鼠血清氧化应激、炎症因子水平比较 与空白对照组比较,NAFLD 组 GSH 水平降低,ROS、MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平升高( $t/P=10.114/<0.001, 6.642/<0.001, 33.771/<0.001, 20.481/<0.001, 8.998/<0.001$ );与 NAFLD 组比较,NAFLD+Erastin 组 GSH 水平降低,ROS、MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平升高( $t/P=10.523/<0.001, 4.365/0.002, 7.222/<0.001, 9.659/0.031, 2.520/0.036$ ), NAFLD+AST 组 GSH 水平升高,ROS、MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平降低( $t/P=10.817/<0.001, 2.805/0.023, 11.430/<0.001, 2.618/0.031, 4.762/0.001$ );与 NAFLD+Erastin 组比较,NAFLD+AST 组 GSH 水平升高,ROS、MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平降低( $t/P=33.715/<0.001, 13.032/<0.001, 15.512/<0.001, 6.281/<0.001, 4.874/0.001$ ),见表 3。

2.5 各组小鼠肝组织铁死亡相关基因、自噬标志物 mRNA 及蛋白表达比较 与空白对照组比较,NAFLD 组 GPX4、HMOX1、SLC7A11、p62 mRNA 表达下调,LC3B mRNA 表达上调( $t/P=14.896/<0.001, 13.147/<0.001, 9.392/<0.001, 10.179/<0.001, 15.184/<0.001$ );与 NAFLD 组比较,NAFLD+Erastin 组 GPX4、HMOX1、

表 3 各组小鼠血清 GSH、ROS、MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.3 Comparison of serum GSH, ROS, MDA, TNF -  $\alpha$ , and IL-6 levels among different groups of mice

| 组别              | n  | GSH (ng/L)                | ROS( $\mu\text{g/L}$ )    | MDA( $\mu\text{g/L}$ )    | TNF- $\alpha$ ( $\mu\text{g/L}$ ) | IL-6(ng/L)                |
|-----------------|----|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| 空白对照组           | 10 | 1.392±0.200               | 1.254±0.033               | 1.051±0.026               | 1.579±0.055                       | 1.500±0.227               |
| NAFLD 组         | 10 | 0.472±0.035 <sup>a</sup>  | 1.717±0.152 <sup>a</sup>  | 1.943±0.053 <sup>a</sup>  | 2.195±0.038 <sup>a</sup>          | 2.415±0.008 <sup>a</sup>  |
| NAFLD+Erastin 组 | 10 | 0.300±0.010 <sup>b</sup>  | 2.030±0.051 <sup>b</sup>  | 2.272±0.087 <sup>b</sup>  | 2.682±0.106 <sup>b</sup>          | 2.622±0.184 <sup>b</sup>  |
| NAFLD+AST 组     | 10 | 0.673±0.022 <sup>bc</sup> | 1.504±0.074 <sup>bc</sup> | 1.451±0.080 <sup>bc</sup> | 1.882±0.264 <sup>bc</sup>         | 2.122±0.137 <sup>bc</sup> |
| F/P 值           |    | 109.787/<0.001            | 66.829/<0.001             | 330.367/<0.001            | 51.834/<0.001                     | 45.778/<0.001             |

注:与空白对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 NAFLD 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 NAFLD+Erastin 组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

SLC7A11、p62 mRNA 表达均降低,LC3B mRNA 表达水平升高 ( $t/P = 5.900/0.004, 9.314/<0.001, 12.049/<0.001, 3.830/0.019, 6.922/0.002$ ), NAFLD + AST 组 GPX4、HMOX1、SLC7A11、p62 mRNA 表达升高,LC3B mRNA 表达降低 ( $t/P = 6.980/0.002, 3.870/0.018, 4.263/0.013, 3.702/0.021, 5.081/0.007$ ); 与 NAFLD + Erastin 组比较, NAFLD + AST 组 GPX4、HMOX1、SLC7A11、p62 mRNA 表达水平升高,LC3B mRNA 表达水平降低 ( $t/P = 9.592/<0.001, 6.757/0.003, 11.494/<0.001, 7.840/0.001, 13.782/<0.001$ ), 见表 4。

与空白对照组比较, NAFLD 组 GPX4、HMOX1、SLC7A11、p62 蛋白表达下调,LC3B 蛋白表达上调 ( $t/P = 7.693/0.002, 23.170/<0.001, 9.587/<0.001, 11.353/<0.001, 21.355/<0.001$ ); 与 NAFLD 组比较, NAFLD+Erastin 组 GPX4、HMOX1、SLC7A11、p62 蛋白表达下调,LC3B 蛋白表达上调 ( $t/P = 4.169/0.014, 16.906/<0.001, 6.364/0.003, 10.635/<0.001, 3.559/0.024$ ), NAFLD + AST 组 GPX4、HMOX1、SLC7A11、p62 蛋白表达上调,LC3B 蛋白表达下调 ( $t/P = 3.922/0.017, 11.236/<0.001, 4.932/0.008, 3.342/0.029, 5.234/0.006$ ); 与 NAFLD + Erastin 组比较, NAFLD + AST 组 GPX4、HMOX1、SLC7A11、p62 蛋白表达升高,LC3B 蛋白表达降低 ( $t/P = 11.255/<0.001, 47.450/<0.001, 25.612/<0.001, 33.910/<0.001, 10.622/<0.001$ ), 见表 5。

### 3 讨论

本研究显示,AST 通过激活抗氧化和抗炎机制,以

及可能通过促进 SLC7A11 表达减轻铁死亡,进而缓解 NAFLD 小鼠模型中的肝脏炎性反应和氧化损伤。

首先,SLC7A11 在 NAFLD 小鼠模型中的表达上调显著减轻了肝脏的炎性反应。SLC7A11 作为一个重要的氨基酸转运蛋白,已知它在细胞的氧化还原平衡中发挥着关键作用<sup>[4, 9]</sup>。在 NAFLD 中,氧化应激是推动肝脏病理进展的核心因素,SLC7A11 的表达上调可能通过增强细胞内的抗氧化能力,调节脂质代谢,减少脂肪沉积,从而缓解肝脏的氧化损伤和炎性反应,这一结果与以往研究中 SLC7A11 对抗氧化损伤的作用相吻合<sup>[10-11]</sup>。本研究进一步表明,SLC7A11 在 NAFLD 发展过程中可能通过调节自噬和铁死亡的途径发挥作用。

此外,AST 作为具有抗氧化活性的天然化合物,可通过激活特定的转录因子或信号通路来影响细胞的氧化还原稳态和代谢功能<sup>[12]</sup>。AST 干预能够显著减少肝脏炎性反应,这一结果与既往研究中 AST 在肝脏疾病模型中的抗炎作用相吻合<sup>[13-14]</sup>。本研究进一步揭示,AST 可能通过调控 SLC7A11 的表达增强细胞抗氧化能力,进而抑制脂质过氧化和铁死亡。同时,AST 介导的 SLC7A11 上调也有效调控了异常激活的自噬通路,表现为 LC3B 水平降低,p62 水平恢复,进而减轻自噬异常激活对肝细胞造成的损伤。这一发现进一步明确了 AST 通过 SLC7A11 表达调控 NAFLD 中铁死亡和自噬异常的具体机制。这一点与其他文献中 AST 的作用机制略有不同,提供了新的药物互作机制的思路。

表 4 各组小鼠肝组织 GPX4、HMOX1、SLC7A11、LC3B、p62 mRNA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.4 Comparison of GPX4, HMOX1, SLC7A11, LC3B, and p62 mRNA levels in liver tissues of mice in each group

| 组别              | n  | GPX4                      | HMOX1                     | SLC7A11                   | LC3B                      | p62                       |
|-----------------|----|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 空白对照组           | 10 | 1.001±0.028               | 1.027±0.046               | 0.994±0.040               | 0.991±0.017               | 1.007±0.017               |
| NAFLD 组         | 10 | 0.728±0.015 <sup>a</sup>  | 0.640±0.021 <sup>a</sup>  | 0.754±0.008 <sup>a</sup>  | 1.470±0.052 <sup>a</sup>  | 0.690±0.056 <sup>a</sup>  |
| NAFLD+Erastin 组 | 10 | 0.571±0.044 <sup>b</sup>  | 0.522±0.007 <sup>b</sup>  | 0.519±0.033 <sup>b</sup>  | 1.709±0.287 <sup>b</sup>  | 0.506±0.061 <sup>b</sup>  |
| NAFLD+AST 组     | 10 | 0.864±0.030 <sup>bc</sup> | 0.811±0.074 <sup>bc</sup> | 0.846±0.037 <sup>bc</sup> | 1.261±0.048 <sup>bc</sup> | 0.836±0.040 <sup>bc</sup> |
| F/P 值           |    | 107.201/<0.001            | 71.308/<0.001             | 116.120/<0.001            | 182.037/<0.001            | 62.329/<0.001             |

注:与空白对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 NAFLD 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 NAFLD+Erastin 组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

表 5 各组小鼠肝组织 GPX4、HMOX1、SLC7A11、LC3B、p62 蛋白水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.5 Comparison of GPX4, HMOX1, SLC7A11, LC3B, and p62 protein levels in liver tissues of mice in each group

| 组别              | n  | GPX4                      | HMOX1                     | SLC7A11                   | LC3B                      | p62                       |
|-----------------|----|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 空白对照组           | 10 | 1.000±0.030               | 1.000±0.015               | 1.000±0.014               | 1.000±0.039               | 1.000±0.029               |
| NAFLD 组         | 10 | 0.762±0.044 <sup>a</sup>  | 0.657±0.021 <sup>a</sup>  | 0.800±0.027 <sup>a</sup>  | 1.834±0.055 <sup>a</sup>  | 0.730±0.039 <sup>a</sup>  |
| NAFLD+Erastin 组 | 10 | 0.633±0.031 <sup>b</sup>  | 0.450±0.004 <sup>b</sup>  | 0.693±0.010 <sup>b</sup>  | 1.982±0.046 <sup>b</sup>  | 0.479±0.012 <sup>b</sup>  |
| NAFLD+AST 组     | 10 | 0.873±0.021 <sup>bc</sup> | 0.816±0.013 <sup>bc</sup> | 0.882±0.009 <sup>bc</sup> | 1.645±0.296 <sup>bc</sup> | 0.808±0.011 <sup>bc</sup> |
| F/P 值           |    | 69.549/<0.001             | 786.174/<0.001            | 183.822/<0.001            | 182.037/<0.001            | 296.000/<0.001            |

注:与空白对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 NAFLD 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 NAFLD+Erastin 组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

氧化应激和炎症反应是推动疾病进展的重要因素,其导致的脂质代谢紊乱在 NAFLD 的发生发展中起着核心作用<sup>[15-17]</sup>。本研究发现,AST 能显著改善肝脏的脂质代谢,降低血液中的脂质水平。这一发现与 AST 通过调节脂质代谢相关酶来促进脂质分解代谢的作用一致,并且 SLC7A11 可能通过参与脂质的转运,协同调节脂质的分配和排泄<sup>[18-20]</sup>。此外,Erastin 也表现出对脂质指标的调控作用,这可能与 Erastin 对细胞代谢途径的特殊影响有关<sup>[21-22]</sup>。氧化应激与炎症反应的密切关系在 NAFLD 的发病过程中得到了广泛关注。本研究发现,NAFLD 组小鼠中 GSH 水平下降、ROS 和 MDA 水平升高,以及 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的上调,这些变化表明氧化应激与炎症反应相互作用,形成恶性循环,促进疾病的进展<sup>[23-24]</sup>。AST 的干预通过抑制氧化应激反应,显著改善上述指标,这与文献中 AST 的抗炎和抗氧化作用一致<sup>[25]</sup>。

本研究发现,NAFLD 小鼠模型中自噬标志物 LC3B 上调而 p62 下调,表明自噬通路发生了异常激活<sup>[26]</sup>。这一变化可能加剧了氧化应激和炎症反应,促进了病理进展。AST 干预能够有效逆转这一变化,调节自噬通路,减轻肝细胞损伤<sup>[27]</sup>。这一发现与以往关于自噬在 NAFLD 中的双重作用的研究相吻合,并为进一步探讨自噬、氧化应激与炎症反应在 NAFLD 中的相互作用提供了新的见解<sup>[28]</sup>。铁死亡作为一种以铁依赖性脂质过氧化为特征的程序性细胞死亡形式,在 NAFLD 发生发展中的作用已受到广泛关注<sup>[29-30]</sup>。在本研究中,SLC7A11 和 GPX4 表达的下降与铁死亡标志物的上升相吻合,提示氧化应激和脂质过氧化可能是铁死亡的诱因<sup>[31]</sup>。AST 通过抑制铁死亡,间接改善了自噬通路,显示出其在 NAFLD 治疗中的潜力,这一点与文献中关于铁死亡在肝脏疾病中的作用相一致<sup>[32-33]</sup>。本研究进一步提出了铁死亡与自噬之间的相互作用,这一发现可能为 NAFLD 的综合治疗提供新的策略<sup>[34]</sup>。

#### 4 结 论

综上所述,本研究明确了 AST 可抑制 NAFLD 模型中铁死亡和自噬异常激活,其机制可能通过上调 SLC7A11 表达实现,为进一步探索 AST 和 SLC7A11 联合治疗 NAFLD 提供了理论基础。然而,本研究仍有部分问题有待进一步研究,如 AST 与 SLC7A11 之间的详细分子交互作用机制尚未完全阐明,其在细胞内可能通过何种信号转导通路相互影响仍需深入探索。此外,本研究主要基于动物模型,其结果在人体中的转化应用潜力还需要详实的临床研究来验证。未来的研究

将进一步聚焦于这些关键问题,以期为 NAFLD 的临床治疗带来新的突破。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

柯月、纪文静:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;梁灿灿、王海昆、崔旻:收集资料,分析实验数据,论文修改;姚萍:课题设计,论文修改、审核

**参考文献**

- [1] Lou TW, Yang RX, Fan JG. The global burden of fatty liver disease: The major impact of China [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2024, 13 (1): 119-123. DOI: 10.21037/hbsn-23-556.
- [2] Targher G, Tilg H, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: A multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(7): 578-588. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00020-0.
- [3] Abdelmalek MF. Nonalcoholic fatty liver disease: Another leap forward [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(2): 85-86. DOI: 10.1038/s41575-020-00406-0.
- [4] Lv T, Fan X, He C, et al. SLC7A11-ROS/ $\alpha$ KG-AMPK axis regulates liver inflammation through mitophagy and impairs liver fibrosis and NASH progression [J]. *Redox Biol*, 2024, 72: 103159. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103159.
- [5] Kohandel Z, Farkhondeh T, Aschner M, et al. Anti-inflammatory action of astaxanthin and its use in the treatment of various diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145: 112179. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112179.
- [6] Chang MX, Xiong F. Astaxanthin and its effects in inflammatory responses and inflammation-associated diseases: Recent advances and future directions [J]. *Molecules*, 2020, 25(22): 5342. DOI: 10.3390/molecules25225342.
- [7] Yu Q, Song L. Unveiling the role of ferroptosis in the progression from NAFLD to NASH: Recent advances in mechanistic understanding [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1431652. DOI: 10.3389/fendo.2024.1431652.
- [8] Shen Q, Yang M, Wang S, et al. The pivotal role of dysregulated autophagy in the progression of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1374644. DOI: 10.3389/fendo.2024.1374644.
- [9] Han JH, Ju JH, Lee YS, et al. Astaxanthin alleviated ethanol-induced liver injury by inhibition of oxidative stress and inflammatory responses via blocking of STAT3 activity [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14090. DOI: 10.1038/s41598-018-32497-w.
- [10] Maschalidi S, Mehrotra P, Keceli BN, et al. Targeting SLC7A11 improves efferocytosis by dendritic cells and wound healing in diabetes [J]. *Nature*, 2022, 606(7915): 776-784. DOI: 10.1038/s41586-022-04754-6.
- [11] Wu H, Li N, Peng S, et al. Maresin1 improves hippocampal neuroinflammation and cognitive function in septic rats by activating the SLC7A11 / GPX4 ferroptosis signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 131: 111792. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111792.
- [12] Ferreira MJ, Rodrlgues TA, Pesrosa AG, et al. Glutathione and per-

- oxisome redox homeostasis [J]. *Redox Biol*, 2023, 67: 102917. DOI:10.1016/j.redox.2023.102917.
- [13] Li Y, Liu J, Ye B, et al. Astaxanthin alleviates nonalcoholic fatty liver disease by regulating the intestinal flora and targeting the AMPK/Nrf2 signal axis [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(34): 10620-10634. DOI:10.1021/acs.jafc.2c04476.
- [14] 赵磊, 王毅, 刘云卓, 等. 虾青素对脂多糖诱导乌鳢肝脏抗氧化、炎症和糖皮质激素受体蛋白表达的影响 [J]. *中国畜牧兽医*, 2023, 50(11): 4776-4782. DOI: 10.16431/j.cnki.1671-7236.2023.11.044.
- [15] Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(1): 23-37. DOI:10.1016/j.cld.2017.08.007.
- [16] Anwar SD, Foster C, Ashraf A. Lipid disorders and metabolic-associated fatty liver disease [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2023, 52(3): 445-457. DOI:10.1016/j.ecl.2023.01.003.
- [17] Badmus OO, Hillhouse SA, Anderson CD, et al. Molecular mechanisms of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD): Functional analysis of lipid metabolism pathways [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(18): 1347-1366. DOI:10.1042/CS20220572.
- [18] Yuan Y, Zhao T, Gao W, et al. Reactive oxygen species derived from NADPH oxidase as signaling molecules regulate fatty acids and astaxanthin accumulation in *Chromochloris zofingiensis* [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1387222. DOI:10.3389/fmicb.2024.1387222.
- [19] Rochette L, Dogon G, Rigal E, et al. Lipid peroxidation and iron metabolism: Two corner stones in the homeostasis control of ferroptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 449. DOI:10.3390/ijms24010449.
- [20] 宋玮, 张钟艺, 张小波, 等. 茱萸丸调控 p53/SLC7A11 信号通路介导氧化损伤及铁死亡减轻动脉粥样硬化 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(15): 4118-4127. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20240401.401.
- [21] Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: Ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy [J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8): 599-620. DOI: 10.1007/s13238-020-00789-5.
- [22] Chen H, Tan H, Wan J, et al. PPAR- $\gamma$  signaling in nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and therapeutic targets [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 245: 108391. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2023.108391.
- [23] Aljobaily N, Viereckl MJ, Hydock DS, et al. Creatine alleviates doxorubicin-induced liver damage by inhibiting liver fibrosis, inflammation, oxidative stress, and cellular senescence [J]. *Nutrients*, 2021, 13(41): 1-15. DOI:10.3390/nu13010041.
- [24] Li M, He Y, Zhou Z, et al. MicroRNA-223 ameliorates alcoholic liver injury by inhibiting the IL-6-p47 (phox)-oxidative stress pathway in neutrophils [J]. *Gut*, 2017, 66(4): 705-715. DOI:10.1136/gutjnl-2016-311861.
- [25] Wang X, Liu Z, Peng P, et al. Astaxanthin attenuates osteoarthritis progression via inhibiting ferroptosis and regulating mitochondrial function in chondrocytes [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 366: 110148. DOI:10.1016/j.cbi.2022.110148.
- [26] Tanaka S, Hikita H, Tatsumi T, et al. Rubicon inhibits autophagy and accelerates hepatocyte apoptosis and lipid accumulation in nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. *Hepatology*, 2016, 64(6): 1994-2014. DOI:10.1002/hep.28820.
- [27] Liu J, Huang C, Liu J, et al. Nrf2 and its dependent autophagy activation cooperatively counteract ferroptosis to alleviate acute liver injury [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 187: 106563. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106563.
- [28] Nasiri-Ansari N, Nikolopoulou C, Papoutsi K, et al. Empagliflozin attenuates non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in high fat diet fed ApoE(-/-) mice by activating autophagy and reducing ER stress and apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 818. DOI:10.3390/ijms22020818.
- [29] Zhao S, Guo Y, Yin X. Lipid Peroxidation in ferroptosis and association with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2023, 28(12): 332. DOI:10.31083/j.fbl2812332.
- [30] 刘鸣昊, 刘素彤, 张丽慧, 等. 铁死亡的发生机制及其在非酒精性脂肪性肝病/非酒精性脂肪性肝发生发展中的作用 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(5): 1152-1155. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.05.037.
- [31] Ursini F, Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 175-185. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.027.
- [32] Park E, Chung SW. Ros-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 822. DOI:10.1038/s41419-019-2064-5.
- [33] 骆倩, 罗涛, 宋针珍, 等. 基于 Nrf2/SLC7A11/GPX4 通路探讨葛根苓连汤通过抑制铁死亡改善非酒精性脂肪性肝病作用机制 [J]. *中国比较医学杂志*, 2025, 35(1): 1-13. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.01.
- [34] Honma K, Kirihara S, Nakayama H, et al. Selective autophagy associated with iron overload aggravates non-alcoholic steatohepatitis via ferroptosis [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2023, 248(13): 1112-1123. DOI:10.1177/15353702231191197.

(收稿日期:2024-12-27)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.019

荟萃分析

# 益气活血法联合常规西医治疗老年心力衰竭疗效及安全性 Meta 分析

张熹煜, 卓剑丰, 邱思婕, 钟言

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目(2022A1515220016)

作者单位: 510006 广州, 广东省中医院老年病科(张熹煜、卓剑丰、钟言), 综合二科(邱思婕)

通信作者: 张熹煜, E-mail: bd22336677@163.com



**【摘要】目的** 探究益气活血法联合常规西医治疗老年心力衰竭的临床疗效和安全性。**方法** 计算机检索 2015 年 1 月 1 日—2024 年 12 月 1 日期间公开发表的益气活血法联合常规西医治疗老年心力衰竭的相关临床原始文献资料, 中文数据库包括中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据、维普期刊数据库平台, 英文数据库包括 PubMed、Embase、The CochraneLibrary 文献数据库。获取相关文献后, 应用 Revman 5.4 软件对纳入研究的相关数据进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入符合要求的随机对照试验(RCTS) 21 项, 研究对象(患者) 共计 2 070 例, 其中对照组 1 033 例, 试验组 1 037 例。Meta 分析结果显示, 试验组心功能疗效显著高于对照组, 差异具有统计学意义 [ $MD=4.11, 95\%CI(2.90, 5.82), P<0.001$ ]; 试验组 LVEF 显著高于对照组, 差异具有统计学意义 [ $MD=5.41, 95\%CI(4.18, 6.64), P<0.001$ ]; 试验组 6 min 步行距离(6MWD) 显著高于对照组, 差异具有统计学意义 [ $MD=64.61, 95\%CI(49.39, 79.83), P<0.001$ ]; 试验组 NT-proBNP 显著低于对照组, 差异具有统计学意义 [ $MD=-119.07, 95\%CI(-148.56, -89.58)$ ]; 试验组 LVEDD 显著低于对照组, 差异具有统计学意义 [ $MD=-2.41, 95\%CI(-4.43, -0.39), P<0.001$ ]。**结论** 益气活血法联合常规西医治疗老年心力衰竭安全有效, 还需今后开展高质量、大样本、随机双盲试验加以佐证。

**【关键词】** 心力衰竭; 益气活血法; 临床疗效; 不良反应; Meta 分析; 老年人

**【中图分类号】** R541.6

**【文献标识码】** A

**Efficacy and safety of Yiqi Huoxue therapy combined with conventional western medicine in the treatment of elderly patients with heart failure: A Meta-analysis** Zhang Xiyu\*, Zhuo Jianfeng, Qiu Sijie, Zhong Yan. \* Department of Geriatrics, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong, Guangzhou 510006, China

**Funding program:** Guangdong Province Basic and Applied Basic Research Fund Project (2022A1515220016)

**Corresponding author:** Zhang Xiyu, E-mail: bd22336677@163.com

**【Abstract】 Objective** To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of Yiqi Huoxue therapy combined with conventional western medicine in the treatment of heart failure in the elderly through systematic review and Meta-analysis. **Methods** The original clinical literature related to the treatment of senile heart failure with Yiqi Huoxue therapy combined with conventional western medicine was searched by computer. The database was selected from commonly used Chinese and English databases, including China National Knowledge Infrastructure (CNKI), China Biology Medicine Disc (CBM), Wanfang Literature Data platform, VIP journal database platform. English databases included PubMed, Embase and The CochraneLibrary. The literature retrieval period was from January 1, 2015 to December 1, 2020. The latest version of Revman 5.4 software was used to conduct statistical meta-analysis of the relevant data of the included studies. **Results** A total of 21 RCTS were included, involving 2070 patients (1033 in the control group and 1037 in the experimental group). The results of Meta-analysis showed that The efficacy of cardiac function in the experimental group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant [ $MD=4.11, 95\%CI(2.90, 5.82), P<0.00001$ ]. LVEF in the experimental group was significantly higher than that in the control group [ $MD=5.41, 95\%CI(4.18, 6.64), P<0.01$ ], the 6MWD of the experimental group was significantly higher than that of the control group [ $MD=64.61, 95\%CI(49.39, 79.83), P<0.01$ ]. NT-proBNP in the experimental group was significantly lower than that in the control group, and the difference was statistically significant [ $MD=-119.07, 95\%CI(-148.56, -89.58)$ ]; LVEDD in the experimental group was significantly lower than that in the control group, the difference was statistically significant [ $MD=-2.41, 95\%CI(-4.43, -0.39), P<0.01$ ]. **Conclusion**

Yiqi Huoxue therapy combined with conventional western medicine is safe and effective in the treatment of heart failure in the elderly. However, due to the small number of included studies and the general quality of the studies, high-quality, large-sample, randomized, double-blind trials are needed to confirm it in the future.

**【Key words】** Heart failure; Yiqi Huoxue therapy; Clinical efficacy; Adverse reactions; Meta analysis; Elderly

心力衰竭是一种常见且严重的心血管疾病,其发病率和病死率在老年人群中尤为显著<sup>[1]</sup>。随着人口老龄化的加剧,心力衰竭的管理与治疗成为临床医学研究的重要课题。传统的西医治疗方法包括利尿剂、ACE 抑制剂和  $\beta$  受体拮抗剂等,虽然在改善症状、延缓疾病进展方面取得了一定效果,但仍存在药物疗效不均、患者耐药性增加及不良反应等局限性。因此,越来越多的研究开始关注中医治疗,以改善老年心力衰竭患者的整体疗效和生活质量。益气活血法作为一种传统中医治疗理念,主要通过益气、活血改善血液循环,增强心肌功能,在临床上已显示出对心力衰竭患者的良好疗效<sup>[2-3]</sup>。此外,益气活血法在改善老年患者的生活质量、缓解症状及降低心力衰竭相关并发症发生方面也具有潜在优势。尽管已有研究探讨了益气活血法与西医结合治疗心力衰竭的效果,但相关数据仍较为零散,缺乏系统性的评估。因此,本研究旨在通过 Meta 分析的方法,对益气活血法联合常规西医治疗老年心力衰竭的疗效及安全性进行综合分析,以期为临床实践提供更为明确的指导,并为后续研究奠定基础,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 检索策略** 检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据、维普期刊数据库平台等中文数据库,以及 PubMed、Embase、The Cochrane Library 文献数据库等英文数据库。文献检索 2015 年 1 月 1 日—2024 年 12 月 1 日公开发表的与本研究相关的文献。中文检索词为:益气活血法;心力衰竭;老年人;随机对照试验。英文检索词为:Yiqi Huoxue method; Heart failure; Invigorating qi and activating blood; Old age; Yiqi Wenyang Huayu decoction; Qili Qiangxin capsule; Yiqi Yangxin Huoxue decoction; Wenyang Yiqi Huoxue decoction; Invigorating qi, nourishing Yin and activating blood; Yiqi Wenyang Huoxue Lishui formula; Randomized controlled trial; Adverse reactions。

**1.2 文献选择标准** (1)纳入标准:①研究类型为随机对照试验(randomized control trial, RCT),不限随机方式,如随机数字表法、奇偶数法、盲抽法等皆可;②近 10 年以来国内外已经公开发表的数据库文献;③不限

制盲法的使用情况;④语言种类限定为英文和中文;⑤研究对象为老年心力衰竭患者。(2)排除标准:①非临床 RCT 类型的研究,如回顾性研究、队列研究、病例报道、综述、专家意见等;②未明确描述益气活血治疗方案的文献;③研究对象与题目不符;④结局指标不一致;⑤重复出版文献。

**1.3 资料提取与质量评价** 由 2 名研究者独立完成文献筛选与数据提取,依据 Cochrane 手册 5.1.0 版评估文献质量。通过 EndNote X9.1 去重后,经标题/摘要初筛排除非 RCT、综述等文献,全文复筛剔除设计缺陷或数据不全的研究,出现分歧由第 3 位研究者仲裁。采用 Excel 表格提取数据,内容包括:研究基本信息(作者、年份),方法学特征(随机分组、盲法、分配隐藏),样本特征(总例数、性别、年龄、脱落情况),干预措施与对照方案,结局指标及安全性数据。研究质量评估包括 7 个方面:采用随机分配方式、配置项目有无被隐瞒、研究对象和研究者能否遵循盲法、评估者是否采用盲法、资料整体性、有无选择性报道结果或者任何可能导致偏倚的因素。以 Cochrane 系统评价手册中风险偏倚条例进行单独评估,参照每个项目的评分要求逐个计分,最后将分数汇总。

**1.4 统计学方法** 采用 RevMan5.4 软件进行数据分析。异质性检验以  $I^2 > 50\%$  或  $P \leq 0.1$  为界,低异质性( $I^2 \leq 50\%$  且  $P > 0.1$ )采用固定效应模型,高异质性时分析潜在原因, $I^2 > 95\%$  则仅作描述性分析。发表偏倚通过漏斗图(文献  $\geq 10$  篇)结合 Begg 检验评估,对称性分布且  $P > 0.05$  视为无显著偏倚。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 纳入文献基线资料特征** 检索相关数据库获文献 346 篇,经去重处理后剩余 287 篇。随后阅读标题与摘要进行初筛,保留 233 篇,排除无相关内容文献 144 篇、综述 27 篇,累计排除 171 篇。对剩余 62 篇文献阅读全文进一步筛查,排除无相关数据资料 26 篇、综述/Meta 分析 9 篇、回顾性研究 4 篇、专家述评 2 篇,共排除 41 篇。最终纳入 21 篇文献<sup>[4-24]</sup>,共计 2 070 例研究对象,其中对照组 1 033 例,试验组 1 037 例。文献基线资料详细特征见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

Tab.1 Basic characteristics of included literature

| 作者                  | 年份   | 性别(男/女) |       | 年龄(岁)       |             | 干预措施  | 结局指标  |
|---------------------|------|---------|-------|-------------|-------------|---|-------|
|                     |      | 试验组     | 对照组   | 试验组         | 对照组         |   |       |
| 吴凌华 <sup>[4]</sup>  | 2021 | 21/19   | 20/20 | 68.63±5.14  | 68.68±5.77  | 试验组:自拟益气活血方+常规标准化降压、抗心衰治疗;对照组:常规标准化降压、抗心衰治疗 | ①②③⑥  |
| 谢健燕 <sup>[5]</sup>  | 2018 | 19/12   | 21/10 | 65.48±4.63  | 67.58±5.38  | 试验组:健心汤+西药;对照组:西药                           | ①②⑤⑥  |
| 魏浩洋 <sup>[6]</sup>  | 2018 | 17/13   | 18/12 | 79.01±4.43  | 78.80±4.18  | 试验组:参芪强心汤+常规治疗;对照组:常规治疗                     | ①②③④⑥ |
| 钟黎 <sup>[7]</sup>   | 2018 | 31/24   | 30/25 | 65.52±8.12  | 66.58±8.03  | 试验组:益气温阳化痰方+常规西药;对照组:常规西药                   | ①②③   |
| 陈树松 <sup>[8]</sup>  | 2021 | 30/24   | 31/21 | 72.3±1.7    | 72.0±1.5    | 试验组:芪蒯强心胶囊+常规西药;对照组:常规西药                    | ①②③   |
| 李曼曼 <sup>[9]</sup>  | 2019 | 27/53   | 25/55 | 70.86±7.65  | 71.34±7.37  | 试验组:曲美他嗪联合芪蒯强心胶囊+常规慢性心力衰竭方案;对照组:常规慢性心力衰竭方案  | ②④⑤   |
| 赵志坤 <sup>[10]</sup> | 2022 | 30/19   | 28/20 | 71.84±4.76  | 71.39±3.82  | 试验组:芪蒯强心胶囊+沙库巴曲缬沙坦钠;对照组:沙库巴曲缬沙坦钠            | ①②③⑥  |
| 余佳蔚 <sup>[11]</sup> | 2021 | 20/14   | 21/13 | 68.15±2.25  | 69.22±2.18  | 试验组:通心络胶囊+美托洛尔片和曲美他嗪口服;对照组:美托洛尔片和曲美他嗪口服     | ①②⑤   |
| 陈日锦 <sup>[12]</sup> | 2021 | 11/22   | 18/15 | 85.06±5.45  | 86.94±4.25  | 试验组:芪参益气滴丸+沙库巴曲缬沙坦钠;对照组:沙库巴曲缬沙坦钠            | ①②④⑤⑥ |
| 朱智聪 <sup>[13]</sup> | 2018 | 25/19   | 27/17 | 68.56±7.85  | 69.02±7.62  | 试验组:脑心痛胶囊+常规西医;对照组:常规西医                     | ②     |
| 程伟 <sup>[14]</sup>  | 2024 | 18/22   | 20/20 | 67.83±4.79  | 67.78±4.17  | 试验组:益气养阴活血汤+厄贝沙坦氢氯噻嗪;对照组:安慰剂+厄贝沙坦氢氯噻嗪       | ②⑤⑥   |
| 屈增强 <sup>[15]</sup> | 2024 | 81/75   | 83/73 | 68.45±6.25  | 68.21±6.21  | 试验组:参元益气活血汤加减+常规西药;对照组:常规西药                 | ①②③④  |
| 唐薇 <sup>[16]</sup>  | 2024 | 16/34   | 18/31 | 77.52±12.10 | 79.14±9.54  | 试验组:益气活血汤+沙库巴曲缬沙坦;对照组:沙库巴曲缬沙坦               | ①②④⑤⑥ |
| 唐胜 <sup>[17]</sup>  | 2018 | 34/26   | 35/25 | 68.32±6.05  | 67.32±4.95  | 试验组:自拟益气活血方+西医综合治疗;对照组:西医综合治疗               | ①②④⑤  |
| 安敬芝 <sup>[18]</sup> | 2022 | 16/15   | 18/13 | 71.09±6.78  | 70.66±7.42  | 试验组:温阳益气活血汤+常规西医治疗;对照组:常规西医治疗               | ②④⑤   |
| 黄咏欣 <sup>[19]</sup> | 2022 | 23/17   | 22/18 | 72.26±3.24  | 71.56±3.51  | 试验组:自拟益气养阴活血方+常规西药;对照组:常规西药                 | ①②④⑤  |
| 徐佳杨 <sup>[20]</sup> | 2020 | 16/14   | 17/13 | 69.7±6.7    | 68.8±4.9    | 试验组:益气活血温阳颗粒+常规西药;对照组:常规西药                  | ①②③   |
| 李博玉 <sup>[21]</sup> | 2023 | 40/28   | 36/32 | 69.76±1.13  | 65.85±1.79  | 试验组:补肾益气活血汤+常规治疗;对照组:常规治疗                   | ②④⑥   |
| 赵萌 <sup>[22]</sup>  | 2023 | 22/14   | 23/13 | 74.5±9.08   | 71.97±11.93 | 试验组:益气温阳活血利水方+常规西药;对照组:常规西药                 | ②③④⑤⑥ |
| 何标 <sup>[23]</sup>  | 2023 | 20/17   | 21/16 | 69.47±3.11  | 69.12±3.05  | 试验组:益气活血养心汤+常规西药;对照组:常规西药                   | ②④⑤⑥  |
| 杨振 <sup>[24]</sup>  | 2023 | 26/13   | 25/14 | 68.62±4.15  | 68.57±4.12  | 试验组:益气活血法+常规抗心衰治疗;对照组:常规抗心衰治疗               | ①②④⑤⑥ |

注:①心功能疗效;②左室射血分数(LVEF);③6 min 步行距离(6MWD);④氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP);⑤左心室舒张末期内径(LVEDD);⑥不良反应。

## 2.2 Meta 分析结果

2.2.1 心功能疗效:共 14 项研究报道了心功能疗效<sup>[4-8,10-12,15-17,19,20,24]</sup>。各研究结果间无异质性( $P=0.99$ ,  $I^2=0\%$ ),故采用固定效应模型合并。结果显示:试验组心功能疗效显著高于对照组,差异具有统计学意义

$[MD=4.11, 95\%CI(2.90, 5.82), P<0.001]$ , 见图 1。

2.2.2 LVEF:共 21 项研究报道了 LVEF<sup>[4-24]</sup>。各研究结果间存在明显异质性( $P<0.001$ ,  $I^2=89\%$ ),故采用随机效应模型合并。结果显示:试验组 LVEF 显著高于对照组,差异具有统计学意义 $[MD=5.41, 95\%CI$

(4.18, 6.64),  $P < 0.001$ ], 见图 2。

2.2.3 6MWD: 共 8 个随机对照试验报道了 6MWD<sup>[4,6-8,10,15,20,22]</sup>。各研究结果间存在明显异质性 ( $P < 0.001, I^2 = 86%$ ), 故采用随机效应模型合并。结果显示: 试验组 6MWD 显著高于对照组, 差异具有统计学意义 [ $MD = 64.61, 95\% CI (49.39, 79.83), P < 0.001$ ], 见图 3。

2.2.4 NT-proBNP: 共 12 项研究报道了 NT-proBNP<sup>[6,9,12,15-19,21-24]</sup>。各研究结果间存在明显异质性 ( $P < 0.001, I^2 = 99%$ ), 故采用随机效应模型合并。结果显

示: 试验组 NT-proBNP 显著低于对照组, 差异具有统计学意义 [ $MD = -119.07, 95\% CI (-148.56, -89.58), P < 0.001$ ], 见图 4。

2.2.5 LVEDD: 共 13 项研究报道了 LVEDD<sup>[4-5,8-9,11-12,14,16-19,22-24]</sup>。各研究结果间存在明显异质性 ( $P < 0.001, I^2 = 95%$ ), 故采用随机效应模型合并。结果显示: 试验组 LVEDD 显著低于对照组, 差异具有统计学意义 [ $MD = -2.41, 95\% CI (-4.43, -0.39), P < 0.001$ ], 见图 5。

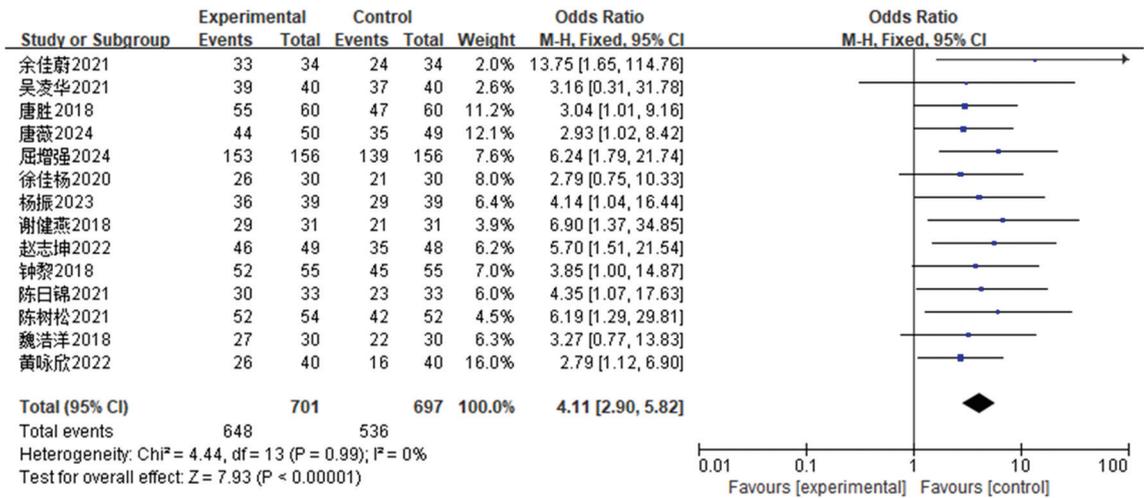


图 1 心功能疗效的森林图

Fig.1 Forest diagram of cardiac function efficacy

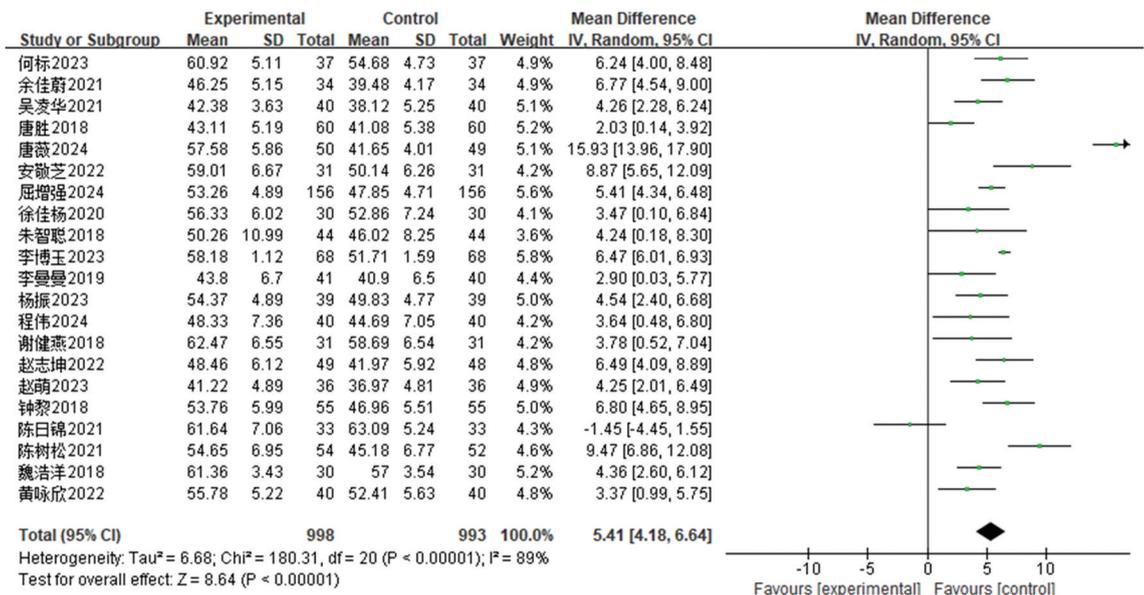


图 2 LVEF 的森林图

Fig.2 Forest map of LVEF

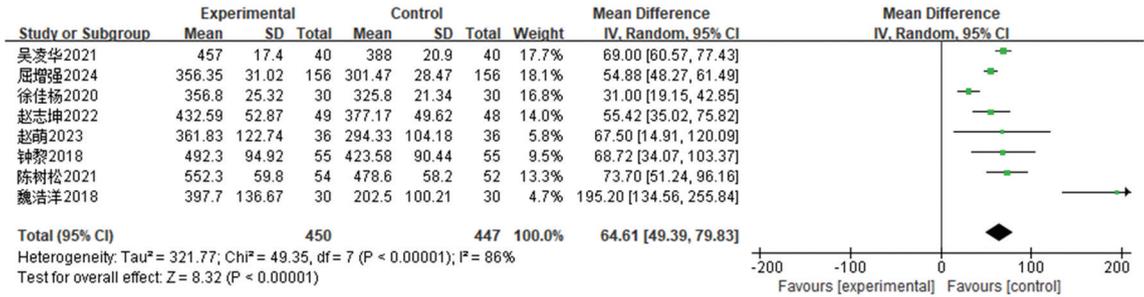


图 3 6MWD 的森林图

Fig.3 Forest map of 6MWD

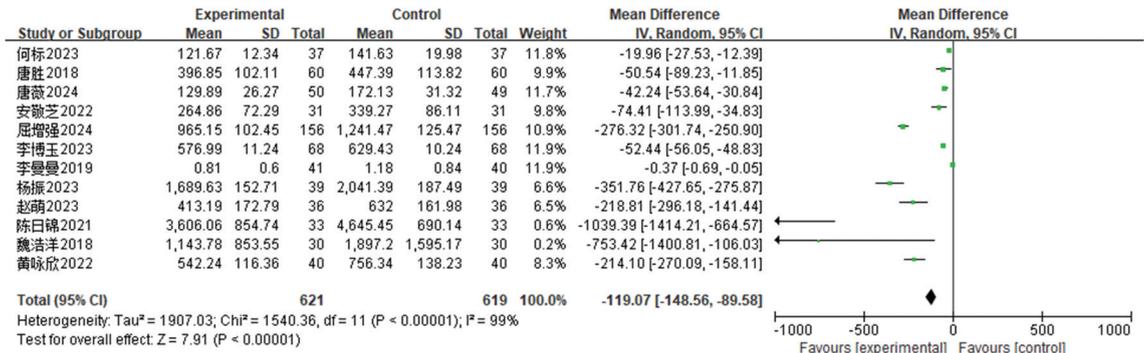


图 4 NT-proBNP 的森林图

Fig.4 Forest map of NT-proBNP

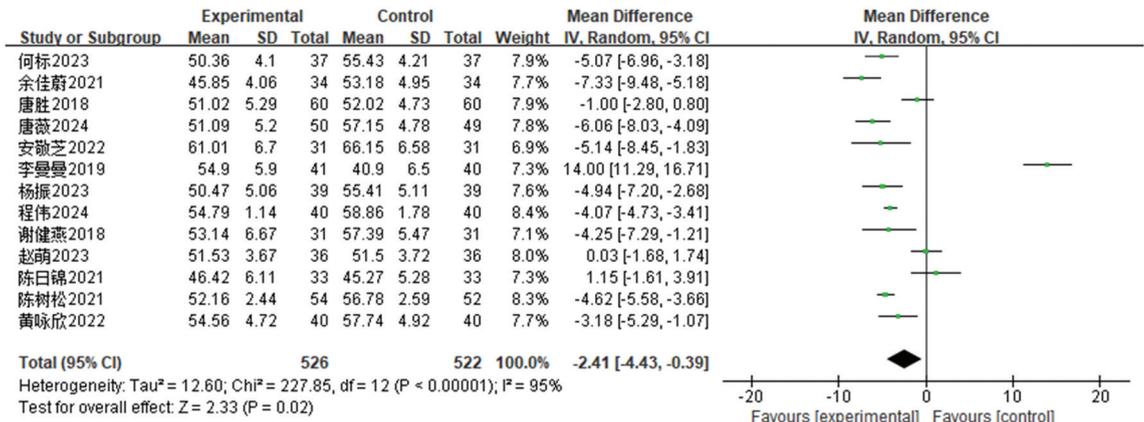


图 5 LVEDD 的森林图

Fig.5 Forest map of LVEDD

2.2.6 不良反应发生率:共 11 项研究涉及了不良反应<sup>[4-6,10,12,14,16,21-24]</sup>,因各项研究不良反应判断标准不一,故研究只进行描述性分析。

2.2.7 偏倚分析:绘制漏斗图比较纳入研究的结局指标,结果漏斗图略有不对称,考虑研究间可能存在小样本效应或发表偏倚,见图 6。

### 3 讨论

Meta 分析是对多个研究结果进行系统性整合和综合分析的方法,旨在提供更加准确和可靠的结论。通过 Meta 分析,可以得出益气化痰活血法联合常规西医治疗老年心力衰竭的整体效果,并进一步探讨益气化痰活血法联合常规西医在特定人群中的疗效差

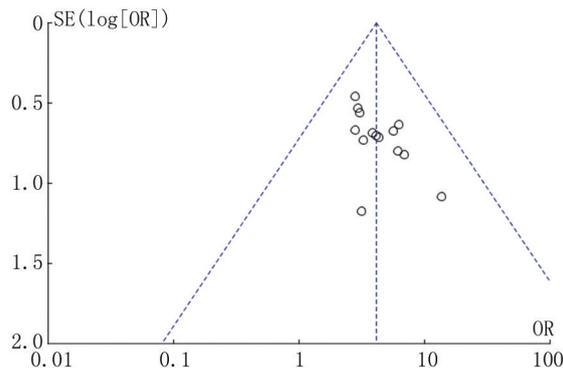


图 6 发表偏倚漏斗图

Fig.6 Publication bias funnel plot

异<sup>[25]</sup>。进行 Meta 分析可以整合多个研究的样本量,增加研究的统计功效,提高结论的可靠性。其次可以解决单个研究中样本量小、结论不一致等问题,从整体上评估治疗的效果<sup>[26]</sup>。此外还可以通过亚组分析和敏感性分析,探讨不同因素对治疗效果的影响,提供更详尽的信息和指导临床实践。也可以为进一步的研究提供依据,发现潜在的研究偏倚和不一致性,促进未来研究的设计和质量提升<sup>[27]</sup>。

本研究通过 Meta 分析发现,益气活血法联合常规西医在老年心力衰竭的治疗中具有优越性,特别是在心功能改善、LVEF、6MWD 等关键指标的改善上。益气活血法作为一种传统中医治疗手段,旨在通过增强机体气血循环、改善微循环及促进心肌供血来改善心功能<sup>[28]</sup>。心力衰竭患者通常伴有心肌供血不足及心脏功能减退,而益气活血法的应用能够通过增强血流动力学,促进心肌细胞的代谢和修复,从而改善心功能<sup>[29]</sup>。在本研究中,试验组的 LVEF 显著高于对照组,提示其心脏泵血能力得到了改善。这可能与益气活血法通过促进心脏肌肉的氧供给,以及减轻心室的负担相关。此外,试验组的 6MWD 显著高于对照组,反映出患者的运动耐受能力提升,这与心脏功能的改善、血流动力学的稳定密切相关,患者能更好地完成日常活动并减少心力衰竭所带来的不适。另一方面,NT-proBNP 水平的显著降低也是心力衰竭改善的重要标志。NT-proBNP 是心肌在负荷增加时释放的标志物,其水平的升高通常与心力衰竭的严重程度相关<sup>[30-31]</sup>。试验组 NT-proBNP 显著低于对照组,说明益气活血法的联合使用有助于减轻心脏的负荷,改善心室的功能状态,从而降低心力衰竭症状的发生率。此外,LVEDD 的显著降低表明,试验组在降低心室重塑方面具有更好的效果。心力衰竭患者常伴有室扩

张,LVEDD 的减少意味着心室的结构和功能得到了改善,进一步改善了心力衰竭患者的总体预后<sup>[32-33]</sup>。

综合以上分析,益气活血法联合常规西医治疗,能够通过改善心肌代谢、促进供血、减轻心脏负担,显著提高心功能改善、LVEF、6MWD,而通过减少 NT-proBNP 和 LVEDD 的水平则进一步证明了该疗法在减轻心力衰竭的临床效果及其潜在的安全性。这样的组合治疗策略为老年心力衰竭患者提供了一种具有临床价值的治疗方案。但本研究也存在局限性,首先纳入的研究数量较少,可能导致结果的样本填充不充分。由于纳入研究的数量不足,可能无法获取足够的统计功效来得出准确的结论。其次纳入研究的质量差异较大。一些研究的方法学设计不够严谨,研究样本的选择和分配存在偏倚,可能会对 Meta 分析的结果产生影响。此外纳入研究之间存在显著的异质性。异质性的存在可能是由于纳入研究的特征、干预措施、随访时间、仪器检测方法等方面的差异所致,这可能会导致结果的 inconsistency。另外,由于研究文献的限制,无法获得未发表研究的数据,这可能导致发表偏倚的存在。最后本研究未对纳入研究的亚组进行进一步的分析。因此在今后的研究中,需要加强研究设计的严谨性,提高纳入研究的数量和质量,探索潜在的异质性来源,并进行亚组分析和敏感性分析,以更准确、全面地评估益气活血法联合常规西医治疗老年心力衰竭的效果。

参考文献

- [1] Gharagozloo K, Mehdizadeh M, Heckman G, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly population: Basic mechanisms and clinical considerations [J]. Can J Cardiol, 2024, 40 (8): 1424-1444. DOI: 10.1016/j.cjca.2024.04.006.
- [2] 赵云华. 基于“瘀毒”理论应用益气活血、化瘀解毒法治疗继发性心室重构致慢性心力衰竭(射血分数保留型)的临床疗效观察 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [3] 方路敏, 汤立蓉, 潘俊玮, 等. 益气活血法治疗慢性心力衰竭病人疗效、生活质量及运动耐量的 Meta 分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21 (14): 2543-2549. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2023.14.004.
- [4] 吴凌华, 康善平, 刘华盛, 等. 中西医结合治疗老年高血压病慢性射血分数降低性心力衰竭临床研究 [J]. 山东中医杂志, 2021, 40 (7): 710-714. DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2021.07.008.
- [5] 谢健燕. 健心汤对慢性心力衰竭患者细胞炎症因子水平与心功能的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35 (2): 209-215. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2018.02.003.
- [6] 魏浩洋. “参芪强心汤”对气虚血瘀水停型慢性心力衰竭的临床疗效观察 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [7] 钟黎. 益气温阳化瘀方联合西药治疗慢性充血性心力衰竭临床观察 [J]. 新中医, 2018, 50 (5): 55-58. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.05.013.
- [8] 陈树松, 万保涛. 芪蒺强心胶囊治疗老年慢性心力衰竭患者的临

- 床疗效[J].临床合理用药杂志,2021,14(30):55-57. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.30.018.
- [9] 李曼曼.探讨曲美他嗪联合芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭患者脑钠肽及心功能的影响[J].海峡药学,2019,31(5):145-146. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2019.05.069.
- [10] 赵志坤,王磊,张津津,等.芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠对老年慢性心力衰竭患者血清 Gal-3、Copeptin 水平及 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(3):486-490. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.03.018.
- [11] 余佳蔚.通心络胶囊联合美托洛尔及曲美他嗪治疗冠心病心力衰竭的疗效观察[J].吉林医学,2021,42(5):1057-1059. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2021.05.011.
- [12] 陈日锦,江玲,王晓玉.芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦治疗高龄射血分数保留心力衰竭的疗效观察[J].心血管病防治知识,2021,11(10):25-28. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3015(x).2021.10.009.
- [13] 朱智聪,陈剑平.中西医结合治疗老年慢性心衰 44 例临床观察[J].中国民族民间医药,2018,27(19):101-103. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8517.2018.19.zgmzmjyzz201819034.
- [14] 程伟,谢继宏,陈艳俏.益气养心活血汤联合厄贝沙坦氢氯噻嗪对气虚血瘀证慢性心力衰竭患者心肺功能、血清羟脯氨酸水平及心室重构的影响[J].检验医学与临床,2024,21(24):3730-3734. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.24.028.
- [15] 屈增强,沈海涛,李垚.参元益气活血汤加减辅助治疗慢性心力衰竭的效果及对氧化应激指标的影响[J].临床医学研究与实践,2024,9(22):150-153. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202422037.
- [16] 唐薇,常佩芬,刘博,等.益气活血汤联合沙库巴曲缬沙坦治疗扩张型心肌病并心力衰竭的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2024,22(10):1756-1760. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2024.10.004.
- [17] 唐胜,沈建锋,谢玉华,等.自拟益气活血方治疗冠心病慢性心力衰竭临床效果及对炎症因子水平的影响[J].河北中医药学报,2018,33(1):11-14.
- [18] 安敬芝,徐静,步玮,等.温阳益气活血汤治疗慢性左室射血分数正常的心力衰竭患者的临床效果[J].广西医学,2022,44(19):2241-2244. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2022.19.09.
- [19] 黄咏欣.自拟益气养阴活血方联合心脏康复对心力衰竭患者的影响[J].中外医学研究,2022,20(21):52-55. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2022.21.013.
- [20] 徐佳杨,严容,彭吉新.益气活血温阳颗粒对慢性心力衰竭患者左室功能的临床研究[J].江西中医药大学学报,2020,32(01):55-58.
- [21] 李博玉,戈志华,封亚丽,等.补肾益气活血汤治疗心肾气虚血瘀型慢性心力衰竭的疗效观察[J].中医学报,2023,51(9):82-86. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.230198.
- [22] 赵萌.益气温阳活血利水方对慢性心力衰竭阳气亏虚血瘀水停证的临床研究[D].济南:山东中医药大学,2023.
- [23] 何标.益气活血养心汤对老年气虚血瘀型失代偿期慢性心力衰竭患者心功能及血清 NT-proBNP、CysC 的影响[J].心血管病防治知识,2023,13(14):14-16. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3015(x).2023.14.005.
- [24] 杨振.益气活血法对老年气虚血瘀型失代偿期慢性心力衰竭患者心功能及血清 NT-proBNP、CysC 的影响[J].心血管病防治知识,2023,13(9):28-30. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3015(x).2023.09.009.
- [25] Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, et al. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: An updated meta-analysis[J]. Eur J Heart Fail, 2023, 25(4): 528-537. DOI: 10.1002/ejhf.2810.
- [26] Ponikowski P, Mentz RJ, Hernandez AF, et al. Efficacy of ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta-analysis[J]. Eur Heart J, 2023, 44(48): 5077-5091. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad586.
- [27] Colin-Ramirez E, Sepehrvand N, Rathwell S, et al. Sodium restriction in patients with heart failure: A systematic review and Meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Circ Heart Fail, 2023, 16(1): e009879. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009879.
- [28] 陈梦婷,苏天生.基于“阳化气,阴成形”理论探讨益气活血利水法在慢性心力衰竭中的应用[J].中外医学研究,2023,21(36):163-166. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2023.36.040.
- [29] 刘静,徐江林,石晓路,等.益气活血法对舒张性心力衰竭大鼠心肌细胞钙稳态的影响[J].北京中医药大学学报,2022,45(2):165-175. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2022.02.011.
- [30] 何海刚,李勇,施盛锋,等.血清 hs-cTn、MYO、NT-proBNP 与 AMI 后心力衰竭患者心室重塑的关系[J].中南医学科学杂志,2023,51(6):960-962. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2023.06.040.
- [31] 李光智,林称心,王转转.生脉散合血府逐瘀汤加减方对气阴两虚、心血瘀阻型慢性心力衰竭患者相关疗效性指标及 NT-proBNP、ACR 的影响[J].广州中医药大学学报,2023,40(6):1349-1354. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2023.06.007.
- [32] 周洁,王丽.LA 联合 NT-proBNP、LVEDD 联合 NT-proBNP 对慢性心力衰竭患者的诊断价值[J].吉林医学,2021,42(9):2073-2075. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2021.09.008.
- [33] Mallavarapu A, Taksande A. dilated cardiomyopathy in children: early detection and treatment[J]. Cureus, 2022, 14(11): e31111. DOI: 10.7759/cureus.31111.

(收稿日期:2024-12-31)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.020

罕见病病例

## 先天性肝纤维化伴 Caroli 病 1 例并文献复习

马晓萱, 王荣琦

基金项目: 河北省自然科学基金 (H2021206140)

作者单位: 050051 石家庄, 河北医科大学第三医院中西医结合肝病科

通信作者: 王荣琦, E-mail: wangrongqi@163.com



【摘要】 报道 1 例先天性肝纤维化伴 Caroli 病患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 先天性肝纤维化; Caroli 病; 门静脉高压; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R575 【文献标识码】 B

**Congenital liver fibrosis with Caroli's disease: A case report and literature review** Ma Xiaoxuan, Wang Rongqi. Department of Hepatology, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, The Third Hospital of Hebei Medical University, Hebei, Shijiazhuang 050051, China

Funding program: Natural Science Foundation of Hebei Province (H2021206140)

Corresponding author: Wang Rongqi, E-mail: wangrongqi@163.com

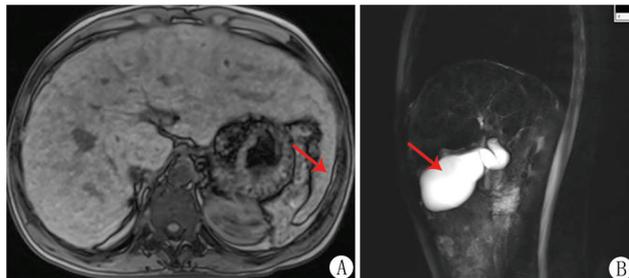
【Abstract】 Report one case of congenital hepatic fibrosis with Caroli patients clinical data, and carry on the literature review.

【Key words】 Congenital hepatic fibrosis; Caroli's disease; Portal hypertension; Diagnosis; Treatment

患者, 男, 29 岁, 因“间断呕血 10 年余, 病情加重伴巩膜黄染 6 个月”于 2023 年 3 月 3 日入院。患者 10 余年前无明显诱因呕血, 伴有黑便, 就诊于外院, 诊断为“肝硬化伴食管胃底静脉曲张破裂出血”, 行内镜下食管静脉曲张套扎术及脾切除术, 术后未出现呕血及黑便。6 个月前无明显诱因再次呕血, 量约 50 ml, 伴恶心、巩膜黄染, 无黑便。查血 ALT 95.6 U/L, AST 150.6 U/L, TBil 213.6  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 182.7  $\mu\text{mol/L}$ ,  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶 (GGT) 222 U/L, 碱性磷酸酶 (ALP) 510 U/L, 血氨 55  $\mu\text{mol/L}$ 。胃镜示: 食管胃底静脉曲张套扎术后, 门脉高压性胃病; 腹部 CT: 肝硬化, 伴少量腹水, 肝门、肠系膜及腹膜后多发增大淋巴结。诊断为“自身免疫性肝病?”, 给予降门脉压、保肝、降血氨等治疗, 效果欠佳, 15 d 前复查 ALT 116.1 U/L, AST 198.4 U/L, TBil 140.6  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 84.2  $\mu\text{mol/L}$ , 为求进一步诊治入院。既往出生时因脑缺氧形成智力低下。个人史、家族史无特殊。

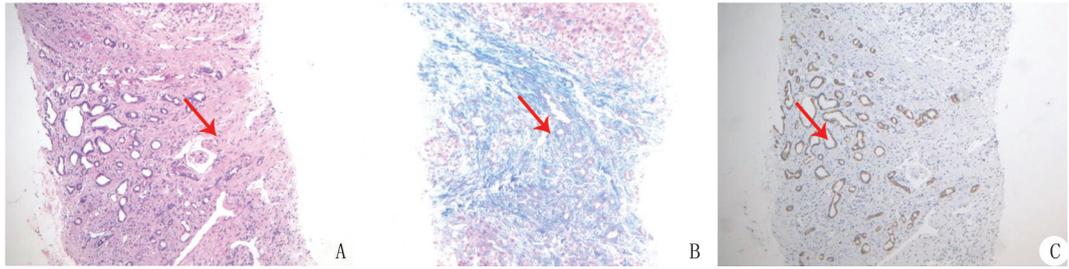
入院查体: 慢性肝病面容, 皮肤巩膜中度黄染, 未见肝掌蜘蛛痣, 脾缺如, 余查体未见异常。实验室检查: WBC  $11.50 \times 10^9 / \text{L}$ , RBC  $2.60 \times 10^{12} / \text{L}$ , Hb 79 g/L; Alb 27.79 g/L, ALT 77 U/L, AST 148 U/L, TBil 162.85  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 128.63  $\mu\text{mol/L}$ , GGT 114 U/L, ALP 239 U/L; INR 1.42, 异常凝血酶原 5 892.44 mAU/ml; 血氨 51.6  $\mu\text{mol/L}$ ; IgG 40.8 g/L, IgA 5.36 g/L; 肝脏自身抗体、病毒学检测、铁蛋白、铜蓝蛋白、肿瘤标志物、甲状腺功能均未见异常。门脉彩色超声无异常; 腹部超声: 肝内外胆管增宽, 不除外胆管梗阻。上腹部 MR: 肝硬化、少许腹水、腹膜后多发淋巴结可能; MRCP: 胆囊体积增大, 见图 1。3 月 15 日查 IgG4 3.62

g/L。3 月 16 日行肝脏穿刺病理检查示 HBsAg (-), HBeAg (-), Cu 染色 (+), Fe 染色 (-)。镜下可见小叶内炎性细胞浸润, 窦周细胞增生稍活跃, 窦周纤维化轻度, 汇管区明显扩大, 中等量混合性炎细胞浸润, 可见中性粒细胞、浆细胞, 小叶间胆管增生伴扩大, 部分可见胆栓形成, 纤维组织增生明显, 包绕肝细胞形成结节样结构, 小叶界板轻度损伤, 见图 2。诊断为先天性肝纤维化伴 Caroli 病。住院期间, 予以保肝、退黄、抗纤维化等治疗, 患者胆红素较前无降低, 进一步行激素冲击治疗效果欠佳, 后自动出院。截至 2023 年 10 月, 患者未再出现上消化道出血, 但因“黄疸”于 6 月、10 月再次入院, 住院期间胆红素及转氨酶持续高于正常水平, 且 10 月住院期间出现“胆酶分离”现象, 发生肝衰竭, 肝细胞损伤加重, 肝脏功能严重失代偿, 建议患者行肝移植术。但因患者麻醉后出现极度烦躁, 无法行胃镜检查及肝移植手术治疗, 遂给予保肝、利胆等内科综合治疗。2023 年 11 月, 患者因肝性脑病死亡。



注: A. 肝硬化, 肝左叶代偿性增大; B. 胆囊体积增大。

图 1 患者上腹部 MR 影像学表现



注:A.肝小叶炎性细胞浸润(HE染色);B.肝纤维化(Masson染色);C.肝汇管区扩张(CK19免疫组化染色)

图2 患者肝穿刺组织病理学检查(×100)

**讨论** 先天性肝纤维化(congenital hepatic fibrosis, CHF)是一种以门管区结缔组织增生、小胆管增生为特征的纤维囊性肝病,通常伴有 Caroli 病、肝脏胆管扩张错构瘤、常染色体隐性遗传性多囊肾病等。CHF 由 Kerr 等<sup>[1]</sup>在 1961 年首次命名,为常染色体隐性遗传病,发病率为 1/20 000~1/10 000<sup>[2]</sup>。先天性肝内胆管扩张症首先由法国学者 Caroli 于 1958 年报道并描述<sup>[3]</sup>,因此,又被命名为 Caroli 病。其发病率约为 1/100 万<sup>[4]</sup>。CHF 伴 Caroli 病好发于女性、青少年,均与 PKHD1 基因突变有关。PKHD1 基因突变使胆管细胞的 FPC 蛋白功能缺陷,在 FPC 缺陷的胆管细胞中,Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 3(STAT3)介导趋化因子配体 10 的产生,β-连环蛋白参与 pSTAT3 核易位,白介素-1β 参与 STAT3 磷酸化<sup>[5]</sup>,导致胆管板发育畸形,从而继发胆道狭窄和门脉周围纤维化,最终出现门脉高压等一系列并发症。

CHF 早期起病隐匿,中晚期表现多种多样,但缺乏特异性。根据不同的临床表现,可将其分为 4 种类型:门静脉高压型、胆管炎型、混合型和隐匿型,其中门静脉高压型最为常见。CHF 伴 Caroli 病所致的门静脉高压症主要为非肝硬化门静脉高压症(NCPH)。与肝硬化门静脉高压症相比,NCPH 具有正常的合成功能,因此不易形成腹水,而主要表现为食管胃底静脉曲张破裂出血及脾肿大。Caroli 病在临床上分为 I 型和 II 型, I 型为单纯型,表现为肝内大胆管节段性扩张,但不伴 CHF; II 型为复杂型,为肝内胆管扩张合并 CHF<sup>[4]</sup>。其临床表现与胆囊炎、胆石症大致相同。

通常 NCPH 患者的血转氨酶和胆红素均正常,若继发脾功能亢进可出现血小板减少和中性粒细胞减少等表现。目前用于诊断 CHF 伴 Caroli 病的影像学检查主要包括肝脏超声、CT、MR 及胆管造影,若观察到肝内胆管扩张、胆管囊状结构、门静脉高压等表现,则有助于诊断该病。肝穿刺活检组织病理为 CHF 诊断的金标准,CHF 病理学表现为肝汇管区—实质界面处可见许多不规则扩张的小胆管,肝小叶结构完整,肝板放射状排列,中央静脉居中<sup>[6]</sup>,多发囊性扩张的胆管可见于 Caroli 病。

目前,尚无特效药物可以终止或逆转 CHF 伴 Caroli 病的疾病进程。但传统的抗肝纤维化药有助于延缓疾病进展,常见的有安络化纤丸、扶正化瘀胶囊、益气活血方等。另外,CC 趋化因子受体 2/5 拮抗剂、法尼醇 X 受体激动剂、细胞凋亡信号调节酶抑制剂等抗肝纤维化药正处于临床试验阶段<sup>[7]</sup>。除抗肝纤维化之外,还需对症治疗,尤其是针对并发症的治疗,如门静脉高压症、胆管炎和肝内胆管癌等。降门静脉压力药物主要

包括减少门静脉血流类药物(如非选择性 β 受体阻滞剂、生长抑素及其类似物、血管升压素)和降低肝内阻力类药物(如肾素—血管紧张素系统拮抗剂、硝酸酯类)两大类。NCPH 若出现门脉高压食管胃静脉曲张出血,则应行急诊内镜下治疗;若出现脾大继发脾功能亢进,严重者可脾切除术。胆管炎主要继发于肝内胆管结石,而肝内胆管结石是 Caroli 病常见的并发症。若患者出现急性胆管炎,应早期应用抗感染治疗,同时可加用利胆药物减轻胆汁淤积,如丁二磺酸腺苷蛋氨酸。若为慢性胆管炎且不存在胆道梗阻,中等剂量的熊去氧胆酸可改善 CHF 伴 Caroli 病患者的生化指标<sup>[8]</sup>。肝移植是治疗 CHF 伴 Caroli 病最有效的手段。当内科保守治疗、经颈静脉门体分流及脾切除联合断流术治疗效果不佳时,应尽早行肝移植术。

总之,CHF 伴 Caroli 病是一种罕见的以门静脉高压及其并发症为主要表现的常染色体隐性遗传病,多经肝穿刺活检病理或基因检测确诊,临床上极易发生误诊或漏诊。临床医生应提升临床思维,对于不明病因的门静脉高压及肝纤维化应考虑到此病,该病目前尚无根治方法,应积极对症治疗,若内科综合治疗效果不佳,应尽早行肝移植。

**参考文献**

[1] Kerr DN, Harrison CV, Sherlock S, et al. Congenital hepatic fibrosis [J]. The Quarterly Journal of Medicine, 1961, 30:91-117.

[2] Alsomali MI, Yearsley MM, Levin DM, et al. Diagnosis of congenital hepatic fibrosis in adulthood [J]. Am J Clin Pathol, 2020, 153(1): 119-125. DOI: 10.1093/ajcp/aqz140.

[3] 李菲菲,傅兆庆,任万华.先天性肝纤维化伴 Caroli 病一例[J].中华肝脏病杂志,2019,27(6):463-465. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.06.015.

[4] 李莉,姚晶晶,杨江辉,等.5例 Caroli 病临床病理学特征分析[J].临床肝病杂志,2019,35(11):2523-2527.

[5] Kaffe E, Fiorotto R, Pellegrino F, et al. β-Catenin and interleukin-1β-dependent chemokine (C-X-C motif) ligand 10 production drives progression of disease in a mouse model of congenital hepatic fibrosis [J]. Hepatology, 2018, 67(5):1903-1919. DOI: 10.1002/hep.29652.

[6] 赵新颜,王宝恩,贾继东.36例先天性肝纤维化的临床病理特点[J].中华消化杂志,2005,25(12):748-749.

[7] 牛伟萍,何红伟,王菊仙,等.处于临床试验阶段的抗肝纤维化药物研究进展[J].中国新药杂志,2023,32(5):492-500.

[8] 孙雪林,胡欣,张亚同.熊去氧胆酸的临床应用进展[J].中国药物警戒,2022,19(10):1149-1153.

(收稿日期:2024-07-21)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.021

罕见病病例

## COPA 综合征 1 例并文献复习

刘福娟, 韩亚男, 杨艳君, 尹美娜, 韩佩桐, 张东风

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目 (20180647)

作者单位: 050031 石家庄, 河北省儿童医院肾脏免疫科

通信作者: 张东风, E-mail: zdf7812@126.com



【摘要】 报道 1 例 COPA 综合征患儿的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 COPA 综合征; 肺间质病变; 关节炎; 类风湿因子阳性; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R596.2 【文献标识码】 B

**COPA syndrome: A case report and literature review** Liu Fujuan, Han Yanan, Yang Yanjun, Yin Meina, Han Peitong, Zhang Dongfeng. Department of Pediatric Nephrology and Rheumatology, Children's Hospital of Hebei province, Hebei, Shijiazhuang 050031, China

Funding program: Medical Science Research Project of Hebei (20180647)

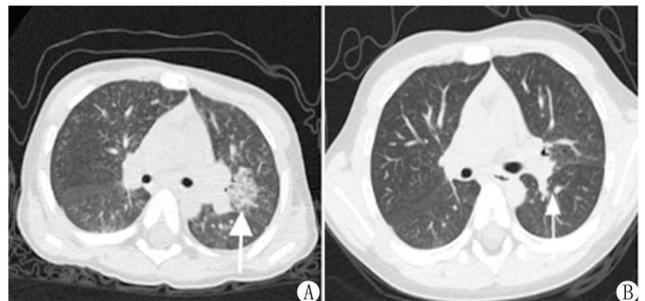
Corresponding author: Zhang Dongfeng, E-mail: zdf7812@126.com

【Abstract】 Report the clinical data of a case with COPA syndrome and conduct literature review.

【Key words】 COPA syndrome; Interstitial lung; Arthritis; Rheumatoid factor positive; Diagnosis; Treatment

患儿,男,3岁,主因“间断发热伴左膝关节疼痛2个月余”于2022年10月29日入院。2个月前患儿出现发热,体温最高38.5℃,每日热峰2次,同时伴左膝关节疼痛。当地医院静脉滴注“头孢类”药物3d,患儿发热、关节疼痛可缓解。15d前患儿再次出现发热伴关节疼痛,给予抗感染药物治疗效果差。既往体健,父母非近亲结婚,有一个姐姐,体健。入院体格检查:T 36.5℃(口服布洛芬后),P 92次/min,R 28次/min,BP 104/66 mmHg。两肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音。左膝关节活动时疼痛,局部无肿胀,皮温正常。血常规:WBC  $11.0 \times 10^9/L$ ,N  $0.59 \times 10^9/L$ ,Hb 123 g/L,PLT  $358 \times 10^9/L$ ;CRP 66.82 mg/L;ESR 120 mm/h;IL-6 74.38 ng/L;ANA 1:100(核颗粒型);类风湿因子(RF) > 650 IU/ml;抗环瓜氨酸肽抗体(CCP)、抗角蛋白抗体阳性;尿常规、肝肾功能正常。抗中性粒细胞胞浆抗体、抗磷脂抗体、自身抗体均阴性。超声检查:双腕关节、双肘关节、双肩关节、双髋关节、双膝关节、双踝关节均见关节腔积液及滑膜增厚。髋关节MR:双髋关节滑膜增厚伴线样强化,双髋关节积液。肺部高分辨CT示:双肺可见斑片状高密度影,边界不清,右肺上叶肺大疱(图1A)。对患儿及其家属行基因检测,结果显示患儿携带COPA基因杂合突变:c.698G > A,(NM\_001098398):exon8 c.G698A:p.R233H。患儿母亲该位点为杂合变异,父亲、姐姐该位点无变异(图2)。根据患儿表现及基因检测结果诊断为COPA综合征。给予甲泼尼龙琥珀酸钠、甲氨蝶呤、叶酸、茶普生治疗,患儿发热、关节疼痛缓解。随访过程中,随激素逐渐减量,患儿炎性指标下降复升,且再次发热,关节肿痛明显,肺部间质病变无好转,停用甲氨蝶呤,先后加用托珠单

抗、托法替布治疗。随访至今,患儿口服泼尼松5 mg/d,托珠单抗240 mg(约12 mg/kg)、每4周1次,托法替布3 mg,每天2次。无发热,关节疼痛缓解,复查胸部CT示左肺上叶团状高密度明显吸收(图1B),监测肾功能、尿常规正常。但ESR、CRP仍高,RF滴度无下降,CCP持续阳性,目前仍继续随访中。



注:A.治疗前肺部CT示左肺上叶团片状高密度伴间质性线条,右肺下叶胸膜下条索形间质改变;B.治疗后肺部CT左肺上叶团状高密度明显吸收。

图1 患者治疗前后肺部CT影像学表现

**讨论** COPA综合征在2015年由Watkin等<sup>[1]</sup>首次报道,是一种罕见的常染色体显性遗传病,由COPA基因的致病性变异所致的免疫失调性疾病。COPA综合征多在儿童早期发病,文献报道最小起病年龄为2个月,表现为呼吸急促,肺部CT提示双肺弥漫性毛玻璃样改变;最晚起病年龄为56岁,症状较轻,在年轻的先证者中发现突变后通过家族测序确定<sup>[2-3]</sup>。

COPA基因位于1q23.2,编码外壳蛋白复合物I的α亚基。

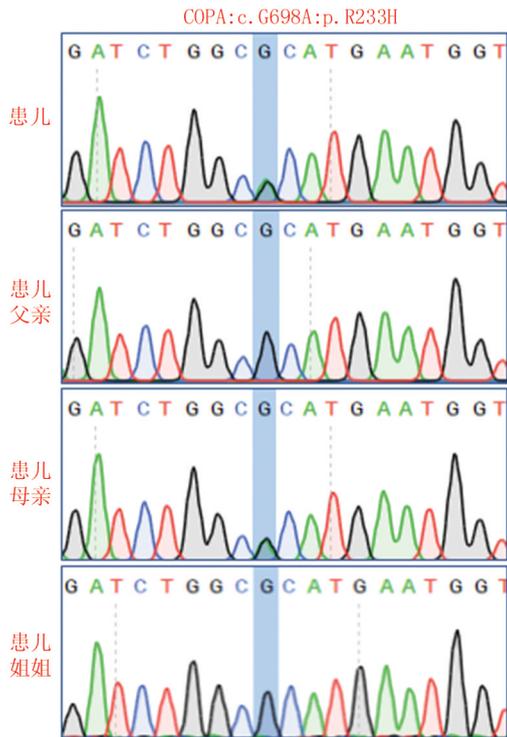


图2 患儿及其家属基因测序图

外壳蛋白复合物 I 的  $\alpha$  亚基负责囊泡从高尔基体到内质网的蛋白逆行运输,蛋白质返回受损导致细胞内应激,使内质网处于应激状态,炎性细胞因子增多,从而导致疾病的发生<sup>[1]</sup>。迄今为止共报道了 20 个与 COPA 综合征相关的突变,包括 COPA 基因的 N 末端 WD40 结构域的外显子的 17 个错义突变,以及 C 末端结构域(CTD)中的 3 个杂合突变。本例患儿 COPA 基因变异位点位于 8 号外显子 WD40 结构域,编码蛋白质第 233 位氨基酸由缬氨酸(R)变为组氨酸(H)(p.R233H)。患儿母亲存在相同的基因位点变异,但无相关的临床表现,与文献中存在外显不全的报道相一致。

COPA 综合征临床主要表现为弥漫性肺泡出血或间质性肺病、炎性关节炎和肾脏损伤。严重的肺部疾病是 COPA 综合征的一个显著特征,是导致患者死亡的主要原因。肺部受累常表现为咳嗽、呼吸困难、运动不耐受,部分患儿可以咯血起病,甚至是危及生命的肺部出血,但纵向评估显示肺部疾病进展比较缓慢。肺部 CT 可表现为毛玻璃影、实变、囊肿、结节、胸膜增厚、纤维化、肺门/纵隔淋巴结肿大。关节常累及膝关节和指间关节,可同时伴随高滴度自身抗体、RF、CCP 阳性。本患儿表现为多关节疼痛及高滴度 RF,同时合并 CCP 阳性。肾脏损伤多在青少年后期发生,其特征性改变为蛋白尿及肾功能下降,部分患儿出现肾功能衰竭<sup>[4-5]</sup>。COPA 综合征肾脏病变的主要组织学特征是新月体性肾小球肾炎和局灶性系膜细胞增生,伴免疫复合物沉积,免疫荧光可见 IgA、IgG、IgM、C3、C1q 的沉积<sup>[1,6]</sup>。本例患儿以发热、关节疼痛起病,无明显呼吸道症状,肺部高分辨 CT 发现双肺可见斑片状高密度影,边界不清,右肺上叶肺大疱。考虑可能患儿肺部影像学异常出现较早,病变处于早期,尚未出现咯血、呼吸困难等表现;患儿入院后查尿常规及肾功能正常,未提示存在肾脏病变,但不能排除后期有累及

肾脏可能,需继续监测。COPA 综合征的诊断方面,Vecce 等<sup>[7]</sup>指出,对于临床上年龄较小起病,同时合并肺部、关节、肾脏等多系统受累,尤其是自身抗体阳性的患儿,在有家族史和多器官受累的复发性关节炎病例中,应怀疑有遗传疾病,需早期进行基因检测。

COPA 综合征无特异性治疗,对类固醇或其他免疫抑制治疗多反应不佳。有文献报道,内质网应激可能最终导致 mTOR 活性的增加<sup>[7]</sup>,西罗莫司是一种 mTOR 的抑制剂,可能对 COPA 综合征的治疗有价值。Guan 等<sup>[8]</sup>报道 2 例 COPA 综合征病例,表明西罗莫司对 COPA 综合征患者的 ILD 和肺外疾病(如关节炎)有效。Volpi 等<sup>[9]</sup>提出使用 Janus 激酶抑制剂或抗干扰素单克隆抗体治疗 COPA 综合征可能会有效果。关于肺部受累,目前无法确定对治疗的反应,严重肺出血多用糖皮质激素联合环磷酰胺或利妥昔单抗治疗,维持治疗可使用免疫抑制剂。尽管积极的免疫抑制治疗后,仍有一些患者进展到需要肺或肾移植,但肺移植对这些患者的生存益处尚不清楚<sup>[10]</sup>。随访期间应该重视尿液检查,尽早发现肾脏损伤。不同基因位点突变的 COPA 综合征预后可能会有很大差异,远期预后尚不明确。

#### 参考文献

- Watkin LB, Jessen B, Wisniewski W, et al. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis [J]. *Nat Genet*, 2015, 47(6): 654-660. DOI: 10.1038/ng.3279.
- Kato T, Yamamoto M, Honda Y, et al. Augmentation of stimulator of interferon genes-induced type I interferon production in COPA syndrome [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(11): 2105-2115. DOI: 10.1002/art.41790.
- Taveira-DaSilva AM, Markello TC, Kleiner DE, et al. Expanding the phenotype of COPA syndrome: A kindred with typical and atypical features [J]. *J Med Genet*, 2019, 56(11): 778-782. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105560.
- Zheng Y, Du Y, Wu Y, et al. COPA syndrome caused by a novel p.Arg227Cys COPA gene variant [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2023, 12(1): e2309. DOI: 10.1002/mgg3.2309.
- Noorelahi R, Perez G, Otero HJ. Imaging findings of COPA syndrome in a 12-year-old boy [J]. *Pediatr Radiol*, 2018, 48(2): 279-282. DOI: 10.1007/s00247-017-3961-3.
- Tsui JL, Estrada OA, Deng Z, et al. Analysis of pulmonary features and treatment approaches in the COPA syndrome [J]. *ERJ Open Res*, 2018, 4(2): 00017-2018. DOI: 10.1183/23120541.00017-2018.
- Vecce TJ, Watkin LB, Nicholas S, et al. COPA syndrome: A novel autosomal dominant immune dysregulatory disease [J]. *J Clin Immunol*, 2016, 36(4): 377-387. DOI: 10.1007/s10875-016-0271-8.
- Guan Y, Liu H, Tang X, et al. Effective sirolimus treatment of 2 COPA syndrome patients [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(2): 999-1001. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.10.019.
- Volpi S, Tsui J, Mariani M, et al. Type I interferon pathway activation in COPA syndrome [J]. *Clin Immunol*, 2018, 187: 33-36. DOI: 10.1016/j.clim.2017.10.001.
- Mallea JM, Kornafeld A, Khoor A, et al. Lung transplantation in a patient with COPA syndrome [J]. *Case Rep Transplant*, 2020, 2020: 3624795. DOI: 10.1155/2020/3624795.

(收稿日期: 2024-08-20)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.022

综 述

## 老年脑梗死患者认知功能障碍病理机制及影响因素研究进展

张佳芳,张晨华,杨维娜综述 宋彦丽审校



基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20211754)

作者单位:056004 河北邯郸,邯郸市第一医院神内一科

通信作者:宋彦丽,E-mail:syanli1987@126.com

【摘要】 脑梗死是一种由于脑部血液供应不足导致的神经损伤,特别在老年人中发生率较高,严重影响患者的生活质量和认知功能。认知功能障碍不仅影响脑梗死恢复过程,还可能导致长期的生活依赖性和心理困扰。因此,了解老年脑梗死患者认知功能障碍的相关影响因素显得尤为重要。文章对此进行综述,为临床医生提供科学依据,以制定更有效的干预措施,帮助患者改善认知能力,提升生活质量,从而尽可能减少脑梗死对老年患者的负面影响。

【关键词】 脑梗死;认知功能障碍;影响因素;老年人

【中图分类号】 R743.33 【文献标识码】 A

**The research progress on the pathological mechanism and influencing factors of cognitive impairment in the elderly patients with cerebral infarction** Zhang Jiafang, Zhang Chenhua, Yang Weina, Song Yanli. Department of Neurology, Handan First Hospital, Hebei, Handan 056004, China

Funding program: Medical Research Project of Hebei Provincial Health Commission (20211754)

Corresponding author: Song Yanli, E-mail:syanli1987@126.com

【Abstract】 Cerebral infarction is a kind of nerve damage caused by insufficient blood supply to the brain, especially in the elderly, which seriously affects the quality of life and cognitive function of patients. Cognitive impairment not only affects their recovery process, but may lead to long-term life dependence and psychological distress. Therefore, it is particularly important to understand the related factors affecting cognitive impairment in elderly patients with cerebral infarction. Through the review of this topic, a scientific basis can be provided for clinical medical staff, so as to develop more effective interventions to help patients improve cognitive function and quality of life, thereby minimizing the negative impact of cerebral infarction on elderly patients.

【Key words】 Cerebral infarction; Cognitive impairment; Influencing factors; Elderly

脑梗死主要是因向脑部供血的动脉血管中的血流突然停止,致使大脑某个区域的血液供应被切断,进而导致该区域的神经细胞发生变性和坏死,最终引发相应脑区的神经功能障碍<sup>[1-2]</sup>。流行病学研究显示,2020 年我国脑梗死发病中位年龄约为 69 岁,2021 年为 69.1 岁,>50 岁人群脑梗死发病率迅速升高,老年人是脑梗死发病高危人群<sup>[3]</sup>。部分脑梗死患者表现为头晕、眩晕、一侧肢体无力等短暂性脑缺血发作症状;急性发作时表现为言语障碍、偏身麻木、偏瘫,严重情况下出现认知功能障碍(cognitive impairment, CI)<sup>[4-5]</sup>。有研究称,老年脑梗死患者 CI 发生率接近 75%,其独立影响因素包括性别、文化程度与患者健康行为<sup>[6]</sup>。脑梗死后 CI 是一个复杂的多因素共同作用的结果,国内外学者对此进行了大量的研究,探讨了各种可能的影响因素,包括生物学因素、社会学因素、环境因素等<sup>[7-9]</sup>。然而,尽管已有诸多研究成果,脑梗死后 CI 的具体机制及影响因素仍尚未完全明确。文章就老年脑梗死患者 CI 发病机制及相

关影响因素进行综述。

### 1 老年脑梗死后 CI 发生的病理、生理及发病机制

1.1 病理机制 大脑皮质是人类认知功能的高级中枢,包括语言、记忆、思维等,脑梗死发生后,大脑皮质受损,特别是与认知功能相关的区域,如皮质边缘区域、额叶皮质等,会导致 CI<sup>[10-11]</sup>。大脑皮质下结构包括丘脑、基底节、小脑等,这些结构与大脑皮质协同工作,共同完成认知功能,脑梗死后上述结构受损则会对认知功能产生影响<sup>[12]</sup>。另外,大脑中存在功能复杂、数量繁多的神经环路,它们使大脑各个区域成为密不可分、相互联系的整体,某些关键部位的梗死会破坏这些神经环路,导致神经环路不完整,从而引起相应的 CI<sup>[13]</sup>。

1.2 生理机制 脑梗死是由于脑部血管阻塞导致的脑组织缺血缺氧性坏死,这种缺血缺氧状态会导致神经元死亡,进而影响大脑的认知功能。另外,脑梗死后,大脑内的神经递质可能会发生变化,导致神经递质失衡,这种失衡会影响大脑的认知

功能,导致 CI 的出现<sup>[14]</sup>。

1.3 发病机制 脑缺血所导致的器质性损伤会直接对神经元造成伤害,从而引起认知功能的减退,这是脑梗死患者认知障碍的一个核心发病机制。此外,脑梗死后还可能出现皮质与皮质下区域联络的中断,这种中断会阻碍思维活动的神经传导,加剧认知功能的下降。同时,脑梗死后认知障碍的出现是血管性危险因素与遗传因素共同作用的结果,这些因素的叠加会增加患者在脑梗死后发生 CI 的概率。

## 2 老年急性脑梗死后认知障碍影响因素及干预

2.1 性别及年龄因素 有研究发现,首发急性脑梗死患者 CI 发生的独立危险因素涉及年龄  $\geq 55$  岁与女性<sup>[13]</sup>。马珊珊等<sup>[15]</sup>研究发现年龄  $\geq 65$  岁是脑梗死患者 CI 发生的独立危险因素 ( $OR=4.400$ ),而性别与之无关。吴佳宏等<sup>[16]</sup>对 195 例轻型急性脑梗死患者进行调查,其中认知障碍占比 76.92%,且认知障碍患者  $>70$  岁比例较非认知障碍者显著升高 (61.33% vs. 44.44%),但多因素 Logistic 回归分析显示,年龄并非轻型急性脑梗死患者认知障碍发生的独立危险因素,这可能与该研究纳入对象年龄受限 (65~75 岁) 有关,同时发现女性是 CI 发生的独立危险因素。可见年龄、女性可能会影响脑梗死患者认知功能,这可能是因为年龄超过 55 岁特别是高龄患者多合并糖尿病等基础疾病,血管、脑组织相对退化,对缺血缺氧的耐受能力降低,促淀粉样蛋白沉积,同时随着年龄的增长,人体的神经系统会发生退行性改变,这种改变可能导致大脑皮质的功能和结构出现异常,最终导致 CI<sup>[17-18]</sup>。另外,女性  $>60$  岁相比男性更易出现脑梗死后 CI,此年龄段女性大部分绝经,卵巢功能不同程度衰退,雌激素水平相应下降,减小雌激素对脑血管的保护作用<sup>[15]</sup>。受样本量、纳入对象年龄范围或性别比例影响,关于性别、年龄是否为 CI 发生独立影响因素仍需更多研究进一步分析。

2.2 受教育程度 有研究称,教育程度和肠道微生物组成与轻度 CI 风险相关,认为教育程度是微生物组研究的重要协变量<sup>[19]</sup>。王颖等<sup>[6]</sup>研究发现文化程度是老年脑梗死患者 CI 发生独立保护因素 ( $OR=0.264$ )。Ohlmeier 等<sup>[20]</sup>研究显示腔隙性脑梗死患者血管性 CI 发生率为 38.8%,Logistic 回归分析发现全日制教育年数与 CI 风险增加独立相关,为其保护因素 ( $OR=0.92$ )。国外一项调查显示,老年人轻度 CI 发生率为 59.4%,大部分患者年龄在 65~74 岁之间,Logistic 回归分析可见接受过高等教育的受访者患轻度 CI 的可能性降低 82% ( $OR=0.18$ )<sup>[21]</sup>。教育水平的高低往往与个体的认知储备量密切相关,认知储备是个体在大脑处理信息、解决问题和学习时所使用的认知资源的总量,较高的教育水平通常意味着更丰富的认知储备,这可能有助于个体在面临大脑损伤时更好地应对和适应;相反,教育水平较低的个体可能拥有较少的认知储备,因此在脑梗死等大脑损伤发生后,可能更容易出现 CI。但目前关于教育程度对 CI 发生的影响及作用机制尚不明确。

2.3 心血管相关因素 一项 Meta 分析发现,基线认知障碍是脑卒中患者 CI 发生的最强危险因素,同时发现糖尿病 ( $OR=1.29$ )、存在房颤或房颤病史 ( $OR=1.29$ )、中或重度脑白质高信

号 ( $OR=1.51$ ) 是 CI 的危险因素,与年龄、卒中严重程度无关<sup>[22]</sup>。倪华夫等<sup>[23]</sup>研究通过多元回归分析表明老年腔隙性脑梗死患者 CI 发生独立危险因素包括糖尿病、高血压;Ma 等<sup>[24]</sup>研究表明 2 型糖尿病是脑梗死后 CI 发生独立危险因素 ( $OR=2.125$ )。可见糖尿病、高血压等相关心血管疾病与 CI 发生密切相关。长期高血压会引起平滑肌细胞变性,导致管腔狭窄;另外长期的血管压力增高还会引起脑血管病变,激发机体氧化应激及炎性反应,进一步破坏血脑屏障,进而影响认知功能<sup>[23,25]</sup>。糖尿病患者血糖水平控制欠佳,血糖升高会引起小血管透明样变性及大血管动脉粥样硬化,导致血管闭塞或狭窄,进而损害脑部海马区的功能。同时,脑组织中糖基化反应亦会影响神经递质活性,干扰神经生理活动的正常进行,最终造成机体认知功能的下降<sup>[26]</sup>。张亚萍等<sup>[27]</sup>研究中亦提出,除了高血压、糖尿病外,高脂血症是影响老年脑梗死患者轻度认知障碍的危险因素。高脂血症是指血液中的脂质含量超标,包括胆固醇和三酰甘油等脂类物质,长期处于高脂状态下,脂质沉积在血管壁会引起血管壁受损,进而促进动脉粥样硬化的形成和发展,而脑梗死造成的脑部缺血缺氧很容易引起脑细胞的坏死,导致永久性脑损伤,这种脑损伤不仅会影响患者的运动、感觉等功能,还可能对认知功能造成严重影响<sup>[27]</sup>。提示临床需加强对老年脑梗死患者高血压、糖尿病、高脂血症的监测,以降低患者 CI 风险。

2.4 脑梗死部位及梗死相关血管 李丹等<sup>[28]</sup>通过 Logistic 回归分析显示,急性脑梗死患者 CI 发生与脑梗死部位 (额叶、颞叶、小脑) 相关。董凯生等<sup>[13]</sup>研究发现颞叶梗死是急性脑梗死患者 CI 发生的独立危险因素 ( $OR=4.21$ )。神经网络学说认为认知功能不局限于某个脑叶,某些部位之间密切关联;颞叶等部位脑梗死可能对海马—内侧颞叶—皮质下功能通路不同程度阻断,进而导致 CI 发生。顾福一等<sup>[26]</sup>研究发现大动脉粥样硬化性脑卒中 ( $OR=4.933$ )、脑白质疏松 ( $OR=5.197$ )、多发性脑梗死 ( $OR=4.513$ )、入院时美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分  $>10$  分 ( $OR=3.751$ ) 也是脑梗死患者发生的独立危险因素。另外,有研究发现除了 NIHSS 评分 ( $OR=3.205$ ) 外,颈动脉斑块、脑卒中史、脑梗死分型 (前循环型) 及病灶数也是 CI 发生的危险因素 ( $OR=3.361, 2.284, 2.378, 2.284$ )<sup>[15]</sup>。脑组织供血主要来源之一为大动脉,大动脉粥样硬化造成机体前循环障碍,影响额叶执行能力,进而致使患者 CI 发生;梗死病灶数多会加重患者血流障碍,加快病灶神经细胞等老化过程,对患者脑结构完整性不同程度破坏,影响其运动、语言等系统,导致 CI;脑白质是神经网络重要部分,和颞叶、额叶等认知结构相关,脑白质疏松可致使认知功能下降<sup>[22]</sup>。颈动脉斑块可能破裂并释放微栓子,这些微小的栓子能够堵塞向大脑深部灰质和白质供血的小动脉,从而引发腔隙性脑梗死或脑白质异常,进一步导致认知功能下降<sup>[29]</sup>。此外,颈动脉粥样硬化斑块所造成的血管狭窄会影响大脑相应供血区的慢性缺血缺氧状态,这种缺血缺氧状态会加剧神经元的损伤和死亡,进而加重 CI<sup>[26]</sup>。因此,应定期评估患者颈部血管斑块血流动力学变化情况,并嘱咐患者按时服药,必要时可服用华法林减缓斑块进展,进一步

减少斑块对认知功能的影响。

**2.5 其他因素** 有研究发现,除了心血管相关因素(如糖尿病、高血压)、性别或年龄、脑梗死因素外,血清 C 反应蛋白、同型半胱氨酸、血管紧张素等血清指标也是脑梗死患者 CI 发生的高危因素<sup>[23,26,30]</sup>。另外,抑郁、焦虑等社会心理因素也可能导致脑梗死患者 CI 发生。脑梗死后,由于大脑皮质和皮质下结构受损,患者会出现焦虑、抑郁情感障碍,不仅会影响患者生活质量及心理状态,还会进一步加重认知功能的损害<sup>[31]</sup>。涂舒婷等<sup>[14]</sup>研究发现蒙特利尔认知评估(MoCA)总分除了与患者性别、受教育程度、脑卒中类型、高血压史相关外,还与患者焦虑、抑郁、日常生活活动能力、运动功能相关。认为需及时识别脑梗死患者认知影响潜在因素,制定并实施个性化防治措施,于疾病早期到康复后期均需提高对认知功能的筛查及重视。

### 3 老年急性脑梗死后认知障碍检测方法

**3.1 神经心理学量表** 综合性认知量表包括简明精神状态量表(MMSE)、MoCA 等<sup>[32-33]</sup>,这些量表可以全面评估患者的认知功能状态。MMSE 量表包含即刻记忆、延迟记忆、地点定向力、时间定向力、视空间能力、语言功能、注意力及计算力,共有 30 道题目,各题回答正确记 1 分,回答错误或不能回答记 0 分,总分范围 0~30 分,根据患者的文化水平划分,正常界值有所不同:初中或以上文化程度者总分>24 分为正常,小学文化程度者总分>20 分为正常,文盲者总分>17 分为正常。痴呆严重程度分级方法:轻度 MMSE  $\geq 21$  分,中度 MMSE 10~20 分,重度 MMSE  $\leq 9$  分。MoCA 量表:包含定向力、视结构技能、记忆、抽象思维、执行功能、注意与集中、计算、语言 8 个维度,满分 30 分,>26 分为正常,18~26 分为轻度认知功能障碍(MCI),10~17 分为中度认知功能障碍,<10 分为重度认知功能障碍。MCI 患者得分为 19~25 分,阿尔茨海默病(AD)患者得分在 11~21 分之间。

**3.2 影像学检查** CT 扫描可以显示脑梗死的部位和范围,可辅助医生评估脑梗死严重程度。相比 CT 扫描,MR 扫描可以提供更为详细的脑组织图像,有助于医生更准确地评估脑梗死的程度和范围,以及大脑的结构和功能变化<sup>[34]</sup>。正电子发射计算机断层扫描(PET-CT)可以提供患者脑功能活动的图像化表现,有助于医生了解大脑的功能状态。

**3.3 脑电图(EEG)** EEG 可以帮助评估大脑的电生理活动,某些改变可能与认知障碍相关,通过记录和分析大脑的电波活动,可以了解大脑的功能状态,从而辅助诊断老年急性脑梗死后认知障碍。

### 4 小结及展望

老年脑梗死后 CI 是老龄化社会的重要健康问题,其发病机制复杂,涉及大脑皮质及皮质下结构的直接损伤、神经环路破坏、缺血缺氧性神经元死亡、神经递质失衡,以及血管性危险因素与遗传因素的协同作用。临床研究表明,老年脑梗死后 CI 发生高危因素包括高龄( $\geq 65$ 岁)、低教育水平、心血管相关因素(如高血压、糖尿病)、脑梗死相关因素(如梗死灶数目、类型、发病部位)等。临床可通过聚焦于早期认知筛查、危险因素控制(如血压、血糖管理)、健康生活方式指导(饮食、运动)及综合康

复治疗(认知训练、心理干预)等方式对老年急性脑梗死患者进行早期干预,降低 CI 风险。

随着医学水平不断进步,日后对老年急性脑梗死后 CI 的研究将更加深入,开展大样本、多中心队列研究,量化年龄、教育水平、心血管疾病等危险因素的权重及其交互作用,关注社会心理因素(如家庭支持、经济状况)及环境因素(如空气污染)对老年急性脑梗死后 CI 的影响。在预防与管理的系统化方面,构建“院前筛查—急性期干预—长期随访”的全周期管理模式,重点关注高危人群的早期识别,推动多学科协作(神经科、精神科、康复科、营养科)的整合医疗,推动老年急性脑梗死后 CI 的诊疗水平不断迈上新的台阶。

### 参考文献

- [1] Liu L, Luo GQ, Liu Q, et al. Hemorrhagic risk factors after rt-PA thrombolysis in acute cerebral infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(12): 5542-5551. DOI: 10.26355/eurrev\_202306\_32791.
- [2] Nguyen NB, Nguyen Thi HH, Thi HL, et al. Results of acute cerebral infarction treatment with hyperbaric oxygen therapy, 2020-2022 [J]. Int Marit Health, 2023, 74(4): 265-271. DOI: 10.5603/imh.97720.
- [3] 张真, 曹青, 徐春晓, 等. 2020-2021 年山东省脑梗死发病流行特征及空间聚集性分析[J]. 疾病监测, 2024, 39(10): 1335-1340. DOI: 10.3784/jbjc.202401150015.
- [4] Wu X, Lei Z, Wu Y, et al. Dynamics of cerebral function in patients with acute cerebellar infarction[J]. Cerebellum, 2024, 23(2): 374-382. DOI: 10.1007/s12311-023-01534-4.
- [5] Chen L, Liu F, Tian X, et al. Impact of cerebral microbleeds on cognitive functions and its risk factors in acute cerebral infarction patients [J]. Neurol Res, 2023, 45(6): 564-571. DOI: 10.1080/01616412.2022.2164456.
- [6] 王颖, 董凯生, 陶香君, 等. 老年首发轻型急性期脑梗死患者认知功能障碍的危险因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(2): 120-123. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2021.02.003.
- [7] Yan H, Chen H, Liu Y, et al. Assessment of cognitive impairment after acute cerebral infarction with T1 relaxation time measured by MP2RAGE sequence and cerebral hemodynamic by transcranial Doppler [J]. Front Neurol, 2022, 13(15): 1056423. DOI: 10.3389/fneur.2022.1056423.
- [8] Fan L, Ibrahim FEEM, Chu X, et al. Altered microstructural changes detected by diffusion kurtosis imaging in patients with cognitive impairment after acute cerebral infarction [J]. Front Neurol, 2022, 28(13): 802357. DOI: 10.3389/fneur.2022.802357.
- [9] Xie H, Gao M, Lin Y, et al. An emergency nursing and monitoring procedure on cognitive impairment and neurological function recovery in patients with acute cerebral infarction [J]. Neuro Rehabilitation, 2022, 51(1): 161-170. DOI: 10.3233/NRE-210310.
- [10] Jiang W, Yu XD, Deng Y. Effect of Butylphthalide combined with Oxiracetam on cognitive function, Intellectual recovery and serum inflammatory factors in patients with cognitive impairment after cerebral infarction [J]. Pak J Med Sci, 2023, 39(2): 485-490. DOI: 10.

- 12669/pjms.39.2.6901.
- [11] El Husseini N, Katzan IL, Rost NS, et al. Cognitive impairment after ischemic and hemorrhagic stroke; A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2023, 54(6): e272-e291. DOI: 10.1161/STR.0000000000000430.
- [12] Gallucci L, Sperber C, Guggisberg AG, et al. Post-stroke cognitive impairment remains highly prevalent and disabling despite state-of-the-art stroke treatment[J]. *Int J Stroke*, 2024, 19(8): 888-897. DOI: 10.1177/17474930241238637.
- [13] 董凯生, 陶香君, 王颖, 等. 首发脑梗死患者急性期血管性认知功能障碍的影响因素分析[J]. *中国病案*, 2024, 25(6): 103-106. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2566.2024.06.035.
- [14] 涂舒婷, 林嘉滢, 庄金阳, 等. 脑卒中后认知障碍发病现状及相关因素分析: 一项基于脑卒中全周期康复的多中心横断面研究[J]. *中国全科医学*, 2024, 27(23): 2829-2837. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0784.
- [15] 马珊珊, 王瑞萍, 彭菲, 等. 急性脑梗死患者早期认知功能障碍的相关危险因素[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(5): 73-75, 79.
- [16] 吴佳宏, 王韬, 胡远想, 等. 轻型急性脑梗死后患者认知域功能的变化及认知功能障碍的危险因素分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, 39(10): 872-876. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2022.0218.
- [17] Ogrodnik M, Evans SA, Fielder E, et al. Whole-body senescent cell clearance alleviates age-related brain inflammation and cognitive impairment in mice[J]. *Aging Cell*, 2021, 20(2): e13296. DOI: 10.1111/acel.13296.
- [18] Li G, Toschi N, Devanarayan V, et al. The age-specific comorbidity burden of mild cognitive impairment: A US claims database study[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15(1): 211. DOI: 10.1186/s13195-023-01358-8.
- [19] Klee M, Aho VTE, May P, et al. Education as risk factor of mild cognitive impairment: The link to the gut microbiome[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2024, 11(3): 759-768. DOI: 10.14283/jpad.2024.19.
- [20] Ohlmeier L, Nannoni S, Pallucca C, et al. Prevalence of, and risk factors for, cognitive impairment in lacunar stroke[J]. *Int J Stroke*, 2023, 18(1): 62-69. DOI: 10.1177/17474930211064965.
- [21] Anieto AC, Owolabi AO, Owolabi MO, et al. Risk factors for mild cognitive impairment among older adults in a hospital in Southern Nigeria[J]. *Afr J Prim Health Care Fam Med*, 2023, 15(1): e1-e9. DOI: 10.4102/phcfm.v15i1.3942.
- [22] Filler J, Georgakis MK, Dichgans M. Risk factors for cognitive impairment and dementia after stroke: A systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2024, 5(1): e31-e44. DOI: 10.1016/S2666-7568(23)00217-9.
- [23] 倪华夫, 彭国平, 计仁杰, 等. 老年腔隙性脑梗死患者认知功能障碍发生高危因素[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(20): 5063-5066. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.20.050.
- [24] Ma F, Zhang Q, Li J, et al. Risk factors for post-cerebral infarction cognitive dysfunction in older adults: a retrospective study[J]. *BMC Neurol*, 2024, 24(1): 72. DOI: 10.1186/s12883-024-03574-7.
- [25] Richards M. The power of birth cohorts to study risk factors for cognitive impairment[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2022, 22(12): 847-854. DOI: 10.1007/s11910-022-01244-0.
- [26] 顾福一, 黄维英, 熊长贵, 等. 急性脑梗死患者并发认知功能障碍的风险预测 Nomogram 模型构建[J]. *神经损伤与功能重建*, 2025, 20(1): 12-16, 56. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230741.
- [27] 张亚萍, 朱清茹. 老年脑梗死患者记忆障碍患者轻度认知障碍发生情况及影响因素分析[J]. *贵州医药*, 2022, 46(11): 1770-1771. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2022.11.053.
- [28] 李丹, 刘婷, 刘佳, 等. 急性脑梗死的认知功能障碍特点分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37(11): 1016-1020. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2020.0509.
- [29] 崔娜, 王小刚, 董磊. 动脉粥样硬化型急性脑梗死患者颈动脉斑块特征及炎症因子与患者神经功能缺损程度的关系[J]. *中国医刊*, 2024, 59(1): 105-108. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2024.01.027.
- [30] 梅春浩, 杨阳, 郭效宁, 等. 血管紧张素IV与急性脑梗死患者认知功能障碍及严重程度的相关性[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2024, 26(5): 548-551. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2024.05.016.
- [31] Zhou B, Lin CL, Kojima S, et al. Risk factors of dementia in patients with cerebral vascular diseases based on taiwan national health insurance data[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2023, 52(3): 184-192. DOI: 10.1159/000530102.
- [32] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- [33] Li H, Jia J, Yang Z. Mini-mental state examination in elderly Chinese: A population-based normative study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 53(2): 487-96. DOI: 10.3233/JAD-160119.
- [34] 张绪翠, 曲宝俊, 张敏, 等. 多模式 MRI 对急性脑梗死溶栓治疗效果评估及再发脑梗死的预测价值[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2025, 23(2): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2025.02.001.

(收稿日期: 2025-03-03)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.023

综述

## 血管性认知障碍非药物治疗的研究进展

王萍, 梁燕, 高霞综述 陈德智审校



基金项目: 成都市卫生健康委员会科研课题(2022187)

作者单位: 610041 四川成都, 四川大学华西医院神经内科

通信作者: 陈德智, E-mail: hxchendezhi2006@126.com

**【摘要】** 血管性认知障碍(VCI)是由脑血管疾病引起,其病理过程可从轻度认知障碍到痴呆。VCI的可预防和可治疗特性为有效治疗提供机会,其中非药物治疗在VCI的治疗中扮演重要角色,并逐渐成为研究热点。文章就认知训练、经颅磁/电刺激、针灸、高压氧、正念冥想及芳香疗法等非药物干预方法对VCI改善作用的研究进展作一综述,并探讨这些方法的可能干预机制,旨在为VCI的早期预防、治疗以及个体化干预提供新思路和方法。

**【关键词】** 血管性认知障碍;非药物治疗;干预机制**【中图分类号】** R743 **【文献标识码】** A

**Research progress of non-drug therapy for vascular cognitive impairment** Wang Ping, Liang Yan, Gao Xia, Chen Dezhi. Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Sichuan, Chengdu 610041, China

Funding program: Research Project of Chengdu Municipal Health Commission(2022187)

Corresponding author: Chen Dezhi, E-mail: hxchendezhi2006@126.com

**【Abstract】** Vascular cognitive impairment (VCI) is caused by cerebrovascular diseases, ranging from mild cognitive impairment to dementia. The preventable and treatable characteristics of VCI provide opportunities for effective treatment. Non-drug therapy plays an important role in the treatment of VCI and has gradually become a research hotspot. This paper reviews the research progress of non-drug intervention methods such as cognitive training, transcranial magnetic/electrical stimulation, acupuncture and moxibustion, hyperbaric oxygen, mindfulness meditation and aromatherapy on the improvement of VCI, and explores the possible intervention mechanisms of these methods, aiming to provide new ideas and methods for early prevention, treatment, and individualized intervention of VCI.

**【Key words】** Vascular cognitive impairment; Non-drug treatment; Intervention mechanism

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是由脑血管病变及其危险因素引发的认知功能受损,其病理过程涵盖从轻度认知障碍到痴呆的整个谱系<sup>[1]</sup>。VCI不仅包括血管性痴呆(vascular dementia, VaD),还涉及与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等神经退行性疾病的共病情况<sup>[2]</sup>。随着人口老龄化的加剧,VCI的疾病负担日益加重。我国65岁以上老年人轻度认知障碍的总体患病率为20.8%,其中由脑血管病和血管危险因素所致的轻度认知障碍占比高达42.0%<sup>[3]</sup>。血管性痴呆作为仅次于AD的常见痴呆类型,不仅增加医疗保健系统的负担,还严重影响患者的生活质量和家庭照护者的心理健康<sup>[4]</sup>。非药物治疗在VCI的综合管理中具有重要意义,其通过控制血管危险因素、改善脑血流和促进神经可塑性等途径,预防和延缓认知功能下降,且不良反应小、依从性高,尤其适用于不能耐受药物治疗或存在多种合并症的患者<sup>[5-6]</sup>。文章综述了近年来VCI非药物治疗的研究进展,旨在为临床医生和研究人员提供最新的研究动态和参考依据。

## 1 VCI的病理生理机制

VCI的病理生理基础涉及脑血管病变导致的脑组织缺血、出血或递质环路损害,这些病变可由多种因素引起,如大动脉粥样硬化、小动脉硬化、低灌注、出血性脑血管病等,进而直接影响脑组织血液供应,导致神经细胞缺氧、缺血甚至坏死,损害认知功能<sup>[7]</sup>。当VCI发生时,血管内皮细胞损害和细胞外基底破坏导致血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)通透性升高,使得血清中的细胞因子、免疫球蛋白及自身分泌的因子进入脑内,加剧神经细胞浸润在有害渗出物和炎症因子中,导致认知功能障碍<sup>[8]</sup>。慢性脑组织低灌注是维持正常神经细胞功能的基本条件,低灌注及神经血管微环境破坏会影响神经元稳态,导致神经元死亡,严重影响白质束,最终导致大脑认知功能受损<sup>[9]</sup>。另外,神经血管单元由血管内皮细胞、周细胞及神经元等成分组成,强调脑细胞与脑血管系统之间的相互作用,VCI涉及神经活动与脑血流间的耦合障碍,因此认知损害进展与神经血管单元功能障碍密不可分<sup>[10]</sup>。

VCI强调血管因素的起始性,在认知损害出现前,即可观察

到由不同血管问题引起的脑血流量变化<sup>[11]</sup>。慢性低灌注及神经血管微环境破坏神经元稳态,这种长期的低灌注状态会导致神经细胞慢性缺氧、缺血,进而损害认知功能,特别是当影响到与记忆、注意力、执行功能等认知功能相关的脑区时,症状会更加明显<sup>[12]</sup>。小血管病变也是 VCI 的重要病理基础,包括腔隙性脑梗死、皮质和皮质下的微梗死、脑微出血及脑白质病变等,这些病变虽然单个病灶较小,但往往多发且累及重要脑区,对认知功能造成广泛而深远的影响<sup>[13]</sup>。此外,神经血管单元功能障碍也会引起脑内稳态失衡,导致脑内微环境和外周循环之间的保护性屏障受损,进而使得神经可塑性下降,逐渐导致认知障碍的发生和发展<sup>[14]</sup>。这些因素相互作用,影响脑组织的血液供应,导致神经细胞缺氧、缺血甚至坏死,进而损害认知功能。

## 2 VCI 的非药物治疗方法

**2.1 认知康复训练** 认知训练通过系统设计的任务,针对注意、记忆、逻辑推理等认知域进行难度自适应训练,其基于认知神经科学的研究成果,通过不同的训练任务和练习来改善注意力、记忆、思维和问题解决能力等认知功能<sup>[15]</sup>。认知训练的基础在于大脑的可塑性,即大脑结构和功能可以通过学习和经验的改变而发生变化的能力,这种可塑性存在于人的一生中,通过认知训练,可以刺激和加强大脑中的神经元连接,促进新的突触形成,增强不同脑区之间的协调和通信,从而提高认知功能<sup>[16]</sup>。大脑的认知功能由不同的脑区共同协调完成,每个脑区负责不同的功能,针对不同的认知功能,需要设计特定的训练任务和练习来刺激和训练相应的脑区,例如,对于注意力训练,可以通过专注力训练、分心抑制等任务来增强注意力的稳定性和集中能力;对于记忆训练,可以通过记忆力游戏、联想记忆等任务来提高记忆的存储和检索能力<sup>[17-18]</sup>。认知训练能够改善 VCI 患者的记忆功能、执行功能、注意力、语言功能和整体认知功能,特别是对于遗忘型轻度认知障碍患者,认知训练可以明显改善其记忆功能、语言功能和执行功能<sup>[19]</sup>。有研究显示,认知康复训练在改善注意力、记忆力、执行功能、视觉空间忽视等方面疗效较好<sup>[20]</sup>。计算机辅助认知训练可以提供更丰富的环境刺激和动态刺激,以及个性化的干预方案,具有更多优点,如根据每个患者的特定神经心理模式灵活调整训练内容,使受损认知域能获得更好的刺激<sup>[21]</sup>。此外,认知训练的改善作用能够维持一段时间,甚至可达 1 年,但是否能够预防 VCI 向血管性痴呆进展,目前尚缺乏可靠的临床证据<sup>[22]</sup>。

**2.2 经颅磁/电刺激** 经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和经颅电刺激(transcranial electrical stimulation, tES)是 2 种主要的无创神经调控技术,它们通过调控大脑皮质神经活动来改善认知功能<sup>[23]</sup>。TMS 基于法拉第电磁感应现象,通过时变磁场在脑组织靶区产生感应电流,改变兴奋性或抑制性神经元的群体活动,进而提高或降低脑皮质兴奋性,tES 则是通过头皮向大脑皮质传递微弱电流,调节神经元的兴奋性,促进神经可塑性<sup>[24-25]</sup>。研究表明,低频经颅磁刺激 VCI 患者的右侧前额叶背外侧区可显著改善认知和记忆功能,且疗效可维持 2 个月以上<sup>[26]</sup>。也有相关研究表明,高频经颅磁刺激 VCI 患者的左侧前额叶背外侧区,可显著改善认知功能和日常

活动能力<sup>[27]</sup>。另外,TMS 也被用于通过刺激脑源性神经营养因子信号通路来抑制细胞凋亡和增强海马神经可塑性,从而促进认知功能的改善<sup>[28]</sup>。TMS 和 tES 技术具有无创、安全性好、不良反应小等特点,适合与运动及认知训练、药物等传统临床治疗方法联合使用。

**2.3 针灸治疗** VCI 是由脑血管病变引起的认知功能下降,表现为记忆、计算、人格、情绪及视空间能力等多方面受损<sup>[29]</sup>。针灸作为一种传统的中医治疗方法,在 VCI 的治疗中显示出独特的应用价值。中医认为,VCI 的发生与阴阳失衡有关,针灸通过刺激与脑直接相连的经络穴位,如督脉、膀胱经等,能够醒脑开窍,提高大脑的兴奋性,增强认知能力<sup>[30]</sup>。有研究表明,针灸可以提升轻度血管性认知障碍患者的认知功能评分,提高脑源性神经营养因子表达,降低同型半胱氨酸水平<sup>[31]</sup>。此外,针灸还能够缩短事件相关电位 P300 的潜伏期且增加其波幅,改善患者日常生活能力和认知功能,提高患者血清中的生长因子如胰岛素样生长因子-1 水平,这些生长因子对于神经保护和促进神经再生具有重要作用<sup>[32]</sup>。王晓宇等<sup>[33]</sup>通过针灸治疗 VCI 合并睡眠障碍患者,发现针灸治疗能显著改善患者日常生活能力和睡眠质量,治疗效果显著。近年来的研究进展表明,针灸治疗 VCI 的效果是肯定的,不同的针灸方法,如头针疗法、电针、智三针等,均显示出对 VCI 患者认知功能的改善作用<sup>[34]</sup>,这些研究不仅提供针灸治疗 VCI 的临床证据,也为未来的研究提供新的方向。

**2.4 高压氧治疗** 高压氧治疗是将患者置于高浓度的氧气环境中进行治疗的方法,在高压氧舱内,患者吸入纯氧,氧浓度达到相对较高的水平,同时压力也增加,这种治疗方式可以显著提高血液中的氧浓度,促进氧分子在组织中的溶解度增加,加大血氧弥散距离,恢复“缺血半影区”的功能,促进神经组织的恢复与再生,有助于减轻 VCI 患者的症状<sup>[35]</sup>。有研究表明,高压氧治疗对 VCI 患者的疗效可能与其改善脑组织供氧、减少炎症反应、促进神经再生和修复等多种机制有关,具体来说,高压氧治疗能够增加脑血流量,改善脑血管的通透性,减少渗出,促进炎症反应吸收速度;同时,其还能促进纤维细胞的分裂,增加胶原纤维含量,有利于侧支循环的建立和神经功能的恢复<sup>[36]</sup>。

**2.5 其他治疗方法** 目前,心理治疗、正念冥想、音乐疗法和芳香疗法等在 VCI 治疗中也有一定应用价值。心理治疗可以帮助患者应对与疾病相关的压力和焦虑,提高应对能力,减少抑郁症状还能改善患者的注意力和执行功能,以提高生活质量,尤其是在情绪和社交领域<sup>[37]</sup>。正念冥想作为一种源于佛教传统的冥想实践,其核心在于通过觉察和接纳当下经验来培养内在感知能力,可以带来生理和心理上的好处,包括提升注意力、增强自我关怀、减少反刍思维、降低皮质醇水平及改善免疫功能等<sup>[38]</sup>。对于 VCI 患者而言,正念冥想有助于提高自我意识和自我调节能力,降低情绪反应,增强认知功能,从而提高生活质量和促进幸福感。音乐疗法集医学、音乐及心理学为一体,是一种交叉性学科的非药物治疗方法,已广泛应用于卒中后康复及认知障碍的辅助治疗中<sup>[39]</sup>。在 VCI 患者中,音乐疗法能够激活大脑中的多个区域,促进神经元的连接和沟通,通过音乐带来愉悦感和放松感,从而改善患者认知功能<sup>[40]</sup>。另外,芳香疗

法是一种利用植物精油等芳香物质来改善人体健康的方法,在 VCI 患者中应用薄荷精油等能够刺激嗅觉通路,增强中枢神经递质,舒缓患者的情绪,减轻焦虑和抑郁情绪,提高情绪稳定性<sup>[41]</sup>。上述非药物治疗方法为 VCI 的综合治疗提供多样化的选择,有助于提高治疗效果和患者生活质量。

### 3 非药物治疗的协同作用

不同非药物治疗方法在 VCI 治疗中展现出了独特的协同效应和潜在优势。如认知训练与经颅刺激的联合使用,认知训练通过行为干预提升认知能力,而经颅刺激则通过物理手段调节大脑活动,两者的结合可能通过增强神经可塑性和促进神经元之间的连接来提高治疗效果<sup>[42]</sup>。TMS 作为非侵入性脑刺激技术,通过调节大脑皮质的兴奋性来改善认知功能,针灸疗法则基于中医理论,通过刺激特定穴位来调节气血和改善脑功能,这 2 种方法的结合使用也可通过不同的机制影响大脑功能,产生协同效应,提高治疗效果<sup>[43]</sup>。另外,针灸疗法与高压氧治疗、认知训练与针灸治疗等协同也有助于形成良性循环,促进患者全面康复。蔡晓婧等<sup>[44]</sup>通过高压氧联合“智三针”治疗 VCI,并与接受常规治疗和康复性训练的患者比较,发现联合治疗效果更好,能显著改善患者认知功能情况,提高疗效。杨梅等<sup>[45]</sup>通过针灸联合认知训练治疗 VCI,与单一进行认知训练患者相比,发现联合治疗组的患者蒙特利尔认知评估量表评分更高,同型半胱氨酸及神经元特异性烯醇化酶水平更低,进一步证明联合治疗效果更好。不同非药物治疗方法的结合使用可以针对 VCI 的多个病理生理机制,从而产生综合治疗效果,相比于药物治疗,非药物治疗的不良反应较小,患者更易耐受,依从性较好,但非药物治疗的实施往往需要多学科团队的合作,包括营养、心脑血管、精神、神经科和康复治疗等专业人员,这有助于提供更全面的治疗方案。不同非药物治疗方法为 VCI 的综合治疗提供了新的途径和希望,未来的研究需要进一步探索这些方法的最佳组合和实施方案,以实现更有效的 VCI 治疗。

### 4 总结与展望

在 VCI 的综合治疗策略中,非药物治疗占据重要地位。它不仅能够作为药物治疗的辅助手段,提高整体治疗效果,还能在药物治疗无效或不耐受的情况下,为患者提供另一种有效的治疗选择。此外,非药物治疗还能够关注患者的全面康复,包括身体、心理和社会功能等多个方面,促进患者的整体恢复。尽管非药物治疗在 VCI 治疗中展现出了广阔的应用前景,但仍面临诸多挑战。首先,疗效评估的标准化问题亟待解决,当前,非药物治疗方法多样,但缺乏统一、客观的评估标准,导致不同研究之间的结果难以直接比较,影响了非药物治疗的推广和应用。其次,个体化治疗方案的制定是一大难题,VCI 患者的病因、病情严重程度及个体差异较大,尚缺乏针对个体特点的个性化治疗方案,难以达到最佳治疗效果。未来研究可从以下几个方面入手,首先,建立统一的疗效评估标准,提高研究结果的可比性和可靠性;其次,探索个体化治疗方案,针对不同病因、病情严重程度及个体差异的 VCI 患者,制定更加个性化的非药物治疗方案;此外,加强长期随访研究,评估非药物治疗在改善 VCI 患者认知功能和生活质量方面的持续效果;最后,加强多学

科合作与交流,共同推动非药物治疗在 VCI 治疗中的发展与应用;通过上述更进一步的研究,以期能为 VCI 患者提供更有效、更安全的治疗选择。

### 参考文献

- [1] 张婕,白定群,牟君.虚拟现实技术在血管性认知障碍康复的应用[J].中国康复,2024,39(8):504-507. DOI:10.3870/zgkf.2024.08.012.
- [2] 胡玉立,韩振蕴,马华萍,等.基于“毒损脑络”理论论治脑小血管性认知障碍[J].环球中医药,2023,16(10):2034-2037. DOI:10.3969/j.issn.1674-1749.2023.10.017.
- [3] 蒋春彦,张清华,杜怡峰.微血管功能障碍与认知障碍[J].中风与神经疾病杂志,2022,39(9):853-856. DOI:10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2022.0214.
- [4] 齐倩倩,滕振杰,谢小华,等.腺苷酸活化蛋白激酶与血管性认知障碍[J].中华行为医学与脑科学杂志,2024,33(6):567-571. DOI:10.3760/cma.j.cn371468-20230825-00066.
- [5] 张娟,万东君.血管性认知障碍的康复治疗进展[J].中华物理医学与康复杂志,2024,46(3):264-268. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2024.03.016.
- [6] 孙佳瑶,唐鹤飞,王静,等.奥拉西坦联合丁苯酞对非痴呆型血管性认知障碍的疗效[J].西北药学杂志,2024,39(3):194-199. DOI:10.3969/j.issn.1004-2407.2024.03.036.
- [7] Mojica CV, Yu JMF, Ampil ER, et al. Demographic and clinical profile of patients with mild cognitive impairment Seen at St. Luke's Medical Center-Global City Memory Service[J]. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2021, 50(4):387-393. DOI:10.1159/000519171.
- [8] Zhou C, Sun P, Xu Y, et al. Genetic deficiency of MicroRNA-15a/16-1 confers resistance to neuropathological damage and cognitive dysfunction in experimental vascular cognitive impairment and dementia [J]. Advanced science (Weinheim, Baden-Wuerttemberg, Germany), 2022, 9(17):e2104986. DOI:10.1002/advs.202104986.
- [9] 太史叶子,赵阳,安庆.慢性脑缺血与认知功能障碍及阿尔茨海默样病理生理改变[J].中风与神经疾病杂志,2020,37(3):280-284. DOI:10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2020.0322.
- [10] 罗本燕,刘萍,刘晓燕.血管性认知障碍[J].中华神经外科杂志,2021,54(3):267-271. DOI:10.3760/cma.j.cn113694-20201020-00794.
- [11] 高立伟,张强,李萌,等.丁苯酞对血管性痴呆小鼠认知功能的影响及 Nrf2/SIRT3 信号通路的调节作用[J].中华行为医学与脑科学杂志,2020,29(3):200-206. DOI:10.3760/cma.j.cn371468-20190806-00527.
- [12] Kalaria R, Akinyemi R, Paddick S, et al. Current perspectives on prevention of vascular cognitive impairment and promotion of vascular brain health.[J]. Expert Review of Neurotherapeutics, 2023, 24(1):21-20. DOI:10.1080/14737175.2023.2273393.
- [13] 柏晶,朱晓月,李峰.脑小血管病性认知功能障碍的研究进展[J].卒中与神经疾病,2021,28(1):119-122. DOI:10.3969/j.issn.1007-0478.2021.01.028.
- [14] 刘宇蕾,杨志奇,尹榕.氧化应激在脑小血管病认知障碍中的作用机制[J].神经解剖学杂志,2024,40(3):391-394. DOI:10.16557/j.cnki.1000-7547.2024.03.018.
- [15] Tang Y, Xing Y, Zhu ZD, et al. The effects of 7-week cognitive training in patients with vascular cognitive impairment, no dementia (the Cog-

- VACCINE study): A randomized controlled trial [J]. *Alzheimer's & dementia; the journal of the Alzheimer's Association*, 2019, 15 (5): 605-614. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.01.009.
- [16] 杨茜茹, 张卉, 穆颖. 应用艾地苯醌联合认知康复训练治疗非痴呆血管性认知功能障碍可行性研究 [J]. *临床军医杂志*, 2021, 49 (1): 103-104. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2021.01.37.
- [17] 陈小容, 喻明, 王秀容, 等. 盐酸多奈哌齐与茴拉西坦联合认知训练治疗血管性认知障碍的效果对比 [J]. *川北医学院学报*, 2019, 34 (1): 106-109. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2019.01.030.
- [18] Li QG, Xing Y, Zhu ZD, et al. Effects of computerized cognitive training on functional brain networks in patients with vascular cognitive impairment and no dementia [J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2024, 30 (6): e14779. DOI: 10.1111/cns.14779.
- [19] 郑妍, 陈桂秋. 有氧运动协同认知训练在老年血管性痴呆预防及康复中的作用 [J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25 (6): 932-934. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2021.06.040.
- [20] Liu Ambrose T, Dao E, Crockett RA, et al. Reshaping the path of vascular cognitive impairment with resistance training: A study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2021, 22 (1): 217. DOI: 10.1186/s13063-021-05156-1.
- [21] 王永姣, 郭艳平, 杨清成, 等. 计算机辅助认知训练对急性脑梗死后血管性认知障碍的影响 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24 (1): 69-71. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.14.15.
- [22] 高晨, 戚虹百. 眼针联合认知训练治疗卒中后血管性认知障碍随机对照研究 [J]. *针灸临床杂志*, 2019, 35 (7): 12-15. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0779.2019.07.005.
- [23] Cantone M, Lanza G, Fiscaro F, et al. Evaluation and treatment of vascular cognitive impairment by transcranial magnetic stimulation [J]. *Neural Plasticity*, 2020, 13 (2): 8820881. DOI: 10.1155/2020/8820881.
- [24] 曾雅琴, 张利, 梁丰, 等. 经颅直流电刺激左侧背外侧前额叶改善卒中后血管性认知功能障碍的临床观察 [J]. *中国康复医学杂志*, 2019, 34 (4): 417-421. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2019.04.009.
- [25] 李玲玉, 孟垚, 郝志伟, 等. 经颅直流电刺激和基于计算机的认知训练在血管性认知损害患者中的应用 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2024, 32 (2): 133-139. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2024.02.010.
- [26] 李靖, 崔羽, 贾美岩. 重复经颅磁刺激治疗缺血性脑卒中后认知功能障碍的效果 [J]. *中国医药导报*, 2022, 19 (32): 80-83. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2022.32.18.
- [27] Li S, Xiao Z. Recent research progress on the use of transcranial magnetic stimulation in the treatment of vascular cognitive impairment [J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2024, 20, (1): 235-246. DOI: 10.2147/ndt.s467357.
- [28] 刘瑾, 赵云, 杨晓帆, 等. 重复经颅磁刺激联合同步工作记忆训练对改善老年脑卒中患者认知功能的研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2024, 26 (5): 539-543. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2024.05.014.
- [29] 张琼文, 沙磊, 张美珠, 等. 针灸治疗血管性认知障碍研究进展 [J]. *陕西中医*, 2023, 44 (7): 990-992. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2023.07.039.
- [30] 余盼, 唐纯志. 基于数据挖掘技术分析针灸治疗血管性认知障碍的选穴规律 [J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38 (12): 2694-2700. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.12.025.
- [31] 杨涛, 王婧吉, 程红亮. 针灸治疗血管性痴呆实验研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22 (12): 110-113. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2020.12.026.
- [32] 王珩, 杨雪, 刘月姣. 涌泉穴为主温针灸治疗血管性痴呆 (肾精亏虚证) 的疗效及对患者认知功能、血清 IL-8、TNF- $\alpha$ 、Livin 水平的影响 [J]. *四川中医*, 2021, 39 (12): 207-210. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3649.2021.12.sczy202112063.
- [33] 王晓宇, 武琳, 吴丽萍, 等. 针灸治疗老年轻度血管性认知障碍合并睡眠障碍临床研究 [J]. *河北中医药学报*, 2020, 35 (4): 51-53. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2025.04.026.
- [34] 李渤, 王强, 王渊, 等. 2003-2023 年针刺治疗血管性痴呆研究文献可视化分析 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2024, 31 (3): 71-77. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202309060.
- [35] 荀誉杰. 高压氧+盐酸多奈哌齐联合治疗轻度血管性认知障碍的临床效果 [J]. *中国实用医药*, 2021, 16 (30): 62-64. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2021.30.023.
- [36] 边亚礼, 杨艳双, 巩江华. 高压氧联合丁苯肽及艾地苯醌治疗血管性痴呆的疗效及对氧化应激、认知功能的影响 [J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2024, 31 (1): 55-58. DOI: 10.3760/cma.j.cn311847-20220927-00319.
- [37] 候林林, 王月枫, 郭程程, 等. 血管性认知损害神经心理学测验研究进展 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21 (12): 1036-1041. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.12.003.
- [38] 李玉蓓, 蒋鸿青, 闵惠萍, 等. 正念冥想训练结合正念团体瑜伽对双相情感障碍抑郁期患者自我效能与自杀风险的影响 [J]. *精神医学杂志*, 2022, 35 (5): 513-516. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2022.05.013.
- [39] Zorn J, Abdoun O, Sonie S, et al. Cognitive defusion is a core cognitive mechanism for the sensory-affective uncoupling of pain during mindfulness meditation [J]. *Psychosomatic Medicine: Journal of the American Psychosomatic Society*, 2021, 83 (6): 566-578. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000938.
- [40] 王航宇, 葛可可, 范永红, 等. 基于 ICD-11 和 ICF 主动式音乐疗法改善认知障碍老年人认知功能的系统综述 [J]. *中国康复理论与实践*, 2024, 30 (1): 36-43. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2024.01.005.
- [41] 刘伯男, 马宁, 史季, 等. 应用芳香疗法改善认知障碍 [J]. *生命的化学*, 2020, 40 (7): 1079-1085. DOI: 10.13488/j.smhx.20190446.
- [42] 马将, 李红, 张俊, 等. 低频重复经颅磁刺激联合认知训练对脑卒中后认知障碍患者甲状腺激素水平及认知功能的影响 [J]. *河北医药*, 2021, 43 (16): 2436-2441. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.16.007.
- [43] 张雪婷, 周楠, 李晴. 针灸联合经颅直流电刺激治疗脑卒中伴认知障碍的随机对照试验 [J]. *世界中医药*, 2024, 19 (1): 52-56. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2024.01.011.
- [44] 蔡晓婧, 武俊英. 高压氧联合“智三针”治疗脑卒中后血管性认知障碍临床疗效观察 [J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2022, 29 (1): 78-82. DOI: 10.3760/cma.j.cn311847-20210923-00259.
- [45] 杨梅, 朱新汉, 朱荣华, 等. 针灸联合认知训练治疗脑卒中后血管性认知障碍疗效及对血清 CRP、Hcy、NSE 的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31 (14): 1981-1984. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2022.14.017.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.024

综 述

# 尿毒症患者血液透析并发脑出血研究进展

王晓虎,张可综述 任思颖审校



基金项目:国家自然科学基金资助项目(82360253)

作者单位:550004 贵州贵阳,贵州医科大学临床医学院(王晓虎、张可);贵州医科大学附属医院急诊神经内科(任思颖)

通信作者:任思颖,E-mail:610909857@qq.com

**【摘要】** 尿毒症是急慢性肾衰竭的晚期阶段,一般指慢性肾脏病 4 期和 5 期患者。血液透析是治疗尿毒症的主要手段,尽管透析技术不断进步,但其并发症仍对患者健康构成威胁,其中脑出血是一种较为严重的并发症,虽然其发生率相对较低,但常与极差的预后相关。文章系统综述了血液透析导致脑出血的发生机制、临床表现与诊断、治疗策略及其对患者预后的影响,为尿毒症患者血液透析并发脑出血的防治和临床管理提供参考。

**【关键词】** 尿毒症;血液透析;脑出血**【中图分类号】** R692.5;R743.34 **【文献标识码】** A**Research advances in intracerebral hemorrhage complicated by hemodialysis in uremic patients** Wang Xiaohu\*,

Zhang Ke, Ren Siying,\* School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guizhou, Guiyang 550004, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China(82360253)

Corresponding author: Ren Siying, E-mail: 610909857@qq.com

**【Abstract】** Uremia represents the advanced stage of acute and chronic renal failure, typically referring to patients with stage 4 and 5 chronic kidney disease. Hemodialysis is the primary modality for treating uremia. Despite continuous advancements in dialysis technology, its complications still pose a threat to patients' health, among which intracerebral hemorrhage (ICH) is a severe complication. Although its incidence is relatively low, ICH is often associated with extremely poor prognosis. This article systematically reviews the pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis, treatment strategies of ICH induced by hemodialysis, and its impact on patient prognosis, aiming to provide references for the prevention, treatment, and clinical management of hemodialysis-associated intracerebral hemorrhage in uremic patients.

**【Key words】** Uremia; Hemodialysis; Intracerebral hemorrhage

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是一种以肾小球滤过率减少或尿蛋白排泄增加为特征的病理状态。全球慢性肾脏病患者率为 8%~16%,其中部分人会进展到需要透析或肾移植的阶段,即尿毒症或终末期肾病<sup>[1]</sup>。截至 2020 年底,我国有血液透析患者 69 万例,较 2011 年增长 3.1 倍,是全球血液透析患者最多的国家<sup>[2]</sup>。尿毒症患者脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)的发生率显著高于普通人群,尤其在规律性血液透析的第 1 年,其卒中风险是普通人群的 7 倍<sup>[3-4]</sup>,而 ICH 的发生率高达 36.9%,即使进行积极的治疗,30 d 内的病死率仍高达 30.8%,1 年病死率更是达到 51.9%,ICH 已成为尿毒症透析患者死亡的主要原因之一<sup>[5]</sup>。尿毒症血液透析患者合并 ICH 的预后较差,病死率较高,随着危险因素的有效管理和血液透析技术的不断进步,尿毒症患者的生存期已得到显著延长。文章结合近年文献,分析尿毒症患者血液透析并发 ICH 的病因、发病机制及管理对策,旨在提高临床医师对 ICH 并发症的认识,改善患者的生存质量。

## 1 尿毒症血液透析患者并发 ICH 的病因及发病机制

1.1 凝血功能障碍与血小板异常 尿毒症患者血浆毒素蓄积、代谢紊乱及蛋白水解系统激活(如凝血级联和纤溶系统)可致血小板功能异常<sup>[6]</sup>。尿毒症毒素抑制血小板因子 3 释放,削弱其黏附聚集能力<sup>[7]</sup>;透析虽能清除毒素改善凝血,但治疗初期常伴血小板减少,与生物相容性、药物作用、血液分流及免疫应答相关。血液透析中人工表面激活血小板,诱导脱颗粒和糖蛋白受体流失,补体系统激活亦参与血小板减少<sup>[8]</sup>。在尿毒症的环境中,红细胞生成的抑制因子增加、红细胞存活时间缩短以及铁缺乏等因素,使得肾性贫血的发生变得更加常见。这种贫血会导致血液黏稠度降低,从而影响血小板与血管壁的接触,最终增加 ICH 的风险<sup>[9]</sup>。患者血浆纤维蛋白降解产物(如 D-二聚体)升高,提示纤溶系统过度活跃,削弱血块形成与稳定,增加出血风险。此现象与尿毒症引发的血管内皮功能障碍等代谢紊乱相关<sup>[10]</sup>。尿毒症可减少维生素 K 依赖性凝血因子(II、VII、IX、X)合成<sup>[11]</sup>,缩短凝血因子半衰期并加速其降解,血清代谢产物积累及慢性炎症反应激活降解酶,进一步降低凝

血因子水平<sup>[12]</sup>。尿毒症对抗凝机制亦有显著影响,可能抑制蛋白 C、蛋白 S 等抗凝蛋白活性或表达<sup>[11,13]</sup>,改变抗凝血酶 III 等抗凝因子功能,加重纤溶亢进,导致初凝血块不稳定及失控性出血<sup>[12]</sup>。上述凝血—抗凝—纤溶系统的多重异常,共同构成尿毒症患者血液透析并发脑出血的重要病理基础。

**1.2 高血压** 高血压在尿毒症血液透析患者中通常由血流动力学异常或透析过程中的应激反应引起。尽管低血压在透析过程中更为常见,但研究表明透析期间高血压与死亡风险的关系更为显著<sup>[14]</sup>。相关数据显示,在接受血液透析治疗的尿毒症人群中,5%~20%的患者会在透析过程中出现血压升高现象。值得注意的是,这类患者在开始肾脏替代治疗前往往已存在血压异常病史。尿毒症患者在接受血液透析期间,高血压的病理生理机制极为复杂,主要涉及液体过载、电解质失衡、交感神经系统的激活、肾素—血管紧张素—醛固酮系统的过度兴奋、内皮素-1 水平的升高以及动脉硬化等多种因素<sup>[15-16]</sup>。肾性高血压不仅会进一步损害肾脏功能,还会加速肾脏相关疾病的进展,形成恶性循环,因此高血压被视为导致肾功能衰竭和死亡的重要风险因素。

**1.3 动脉硬化** 尿毒症时,肾脏排泄功能严重受损,大量代谢废物如尿素、肌酐等在体内滞留。这些毒素会直接毒害血管内皮细胞,破坏其正常的生理功能与完整性。受损的内皮细胞无法有效维持血管壁的抗凝状态,使得血小板易于黏附、聚集,同时也为脂质的沉积创造了条件,从而启动动脉硬化的进程<sup>[17]</sup>。尿毒症时肾脏排磷能力下降,导致血磷升高,高血磷会刺激甲状旁腺,使其分泌甲状旁腺激素增多,引发继发性甲状旁腺功能亢进,甲状旁腺激素过度分泌,促使骨钙释放,造成血钙升高,钙磷沉积超出正常范围,钙盐便易在血管壁沉积,导致血管钙化,这是动脉硬化的关键特征之一<sup>[18]</sup>。尿毒症患者体内常存在慢性炎症反应,炎症因子如 C 反应蛋白、白介素-6 等水平显著上升,这些炎症因子会损伤血管内皮细胞,改变其通透性,吸引单核细胞黏附并进入血管内膜下,分化为巨噬细胞,巨噬细胞吞噬脂质后形成泡沫细胞,逐渐堆积形成动脉硬化斑块<sup>[19]</sup>。患者体内抗氧化系统功能减弱,活性氧物质生成过多,氧化应激可攻击血管内皮细胞,使低密度脂蛋白胆固醇发生氧化修饰,形成氧化型低密度脂蛋白,这种氧化型脂蛋白更容易被巨噬细胞识别并摄取,加速了动脉硬化斑块的形成与发展<sup>[20]</sup>。长期高血糖状态严重损伤血管内皮细胞,导致颅内血管变得脆弱,并引发炎症反应和氧化应激<sup>[21]</sup>。此外,动脉内膜的厚度会逐渐增加,促进动脉粥样硬化的形成。血液透析患者常常伴随显著的脂质代谢紊乱,当体内的胆固醇水平过高时,会损害血管壁的组织结构,特别是影响颅内小血管内皮细胞的完整性,进一步加重血管内皮损伤,削弱其功能,并促进动脉粥样硬化的发展,最终增加 ICH 的风险<sup>[22]</sup>。

**1.4 肾脏及大脑血管自动调节功能受损** 肾脏和大脑具有低阻力的血管系统,能够在收缩期和舒张期之间维持稳定的大容量灌注,并使得上游血管发生舒张。与其他受到上游血管收缩保护的高阻力器官相比,肾脏和大脑的血管系统对血压波动的反应更为显著。在健康状态下,尽管全身血压可能会有所波

动,这两个器官通过调整血管阻力来实现自我调节,从而维持恒定的灌注压力<sup>[23]</sup>。然而,在尿毒症状态下,血管自我调节和内皮细胞的功能受损,使得这两个器官的小血管更易受到高血压的影响,从而增加 ICH 的风险<sup>[24]</sup>。

尿毒症患者持续血液透析过程中,高血压、动脉硬化、凝血功能异常、肾脏及大脑血管自动调节功能受损等是导致 ICH 的主要因素,这些并发症通过复杂的病理生理机制相互作用导致血管损伤和功能障碍,进而增加透析患者发生 ICH 的风险。

## 2 尿毒症血液透析患者并发 ICH 的诊断与治疗

**2.1 诊断** 尿毒症患者血液透析并发 ICH 诊断需综合多方面。首先是症状,患者常突发剧烈头痛,伴恶心、呕吐,可迅速出现意识障碍,还可能有肢体运动及言语功能障碍。询问病史需了解尿毒症病程、透析情况及抗凝剂使用,有无高血压等基础病史。体格检查时,关注神经系统体征,如意识状态、瞳孔变化、肢体肌力及病理反射等,同时检查血压、心肺功能。头颅 CT 为首选检查,能快速清晰显示出血部位、出血量及血肿形态。血液检查包括血常规、凝血功能、肾功能等,评估出血风险、凝血状态及透析效果。血气分析可了解氧合与酸碱平衡。通过以上全面检查,才能准确诊断尿毒症患者血液透析并发的 ICH<sup>[25]</sup>。

### 2.2 治疗

**2.2.1 降血压及控制颅压:** 降压药物治疗应充分考虑其药代动力学特性,尽量避免使用易在透析过程中被清除的药物,优选长效且不可透析的药物,同时也要避免使用可能加重肾脏负担的药物<sup>[26]</sup>。如  $\beta$  受体阻滞剂(如卡维地洛)能有效抑制交感神经的异常兴奋,并且已证实其能阻断内皮转化酶-1 的释放,改善糖尿病和高血压患者的内皮细胞功能<sup>[27]</sup>。此外,肾素—血管紧张素—醛固酮系统抑制剂(如厄贝沙坦)通过抑制血管紧张素转换酶,防止血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II,从而降低血管张力和醛固酮分泌,改善水钠潴留,体现了其协同降压作用,但需定期监测肾功能<sup>[28]</sup>。二氢吡啶类钙通道阻滞剂(如西尼地平)作为一种 L/N 型钙通道阻滞剂,已被证明能抑制交感神经系统的活性,进而通过降低血管平滑肌和心肌的收缩力来实现降血压的效果<sup>[29]</sup>。呋塞米主要通过降低外周循环血量缓解脑水肿,具有肾脏保护作用,不良反应较少。在处理顽固性脑水肿或颅内压升高时,可考虑应用更激进的疗法,如渗透置换疗法,必要时甚至需评估外科干预的可能性,如血肿清除手术。

**2.2.2 无肝素连续性肾脏替代疗法:** 对于合并 ICH 的尿毒症患者,在进行颅内血肿治疗的同时,仍需继续血液净化治疗。在 ICH 急性期,推荐采用枸橼酸盐局部抗凝的连续性肾脏替代治疗方案。该策略不仅能够显著降低管路凝血发生率,同时可避免加重出血风险,并有效纠正电解质失衡,包括改善低钠血症和高钙血症等代谢异常。这种治疗方式通过维持循环系统稳定、加速清除毒性代谢产物、调节体液平衡等多重机制,在控制血压波动的同时促进内环境稳态的恢复<sup>[30]</sup>。

**2.2.3 纠正凝血功能异常:** 尿毒症合并 ICH 急性期,临床上通常采用凝血酶原复合物、维生素 K1 以及抗纤溶药物如氨甲环

酸进行止血干预。鉴于尿毒症患者具有显著的血栓形成倾向,对于未合并出血性病变的患者,可酌情应用阿司匹林进行血栓预防,然而在 ICH 的临床背景下,阿司匹林的应用则存在相对禁忌证。研究表明,法舒地尔可通过调控 Rho/ROCK 信号转导途径,有效抑制 ROCK 蛋白的表达水平,同时降低血小板的聚集活性,这一机制不仅能够保护血管内皮细胞功能,还可改善血液的高凝状态,从而降低血栓形成的风险,且不会增加出血性并发症的发生概率<sup>[31]</sup>。

2.2.4 手术治疗:尿毒症并发 ICH 患者的手术时机以及手术方式选择,学术界尚未达成共识。研究证据表明,过早实施手术并不能显著提升患者的康复效果。在排除脑疝等需紧急手术的指征外,建议将手术时间窗设定在出血发生后 12~24 h 之间<sup>[32]</sup>。此类患者的手术治疗具有若干显著特征:术中出血量较大且止血难度较高;术后易出现严重的脑水肿症状;再出血风险较高;同时,尿毒症毒素可能影响患者的术后意识恢复<sup>[7]</sup>。现阶段,针对尿毒症并发 ICH 的手术指征尚未形成统一的临床标准,但以下参数可作为手术决策的重要参考依据:基底节区血肿体积超过 30 ml,脑叶出血量大于 40 ml,脑室铸型出血伴第三、四脑室阻塞,患者年龄未超过 70 岁,血肿导致中线结构偏移超过 0.5 cm 或侧脑室受压超过 50%,环池显影模糊或消失,颅内压持续高于 25 mmHg 并伴随神经功能进行性恶化,格拉斯哥昏迷评分(GCS)≤8 分;幕下血肿体积超过 10 ml 或直径大于 3 cm,或伴有脑积水症状;急性脑疝则被视为必须立即手术的绝对指征<sup>[33-35]</sup>。手术方案的确定应依据患者具体情况实施个体化决策。与非尿毒症 ICH 患者相比,出血部位的解剖分布特征基本一致。针对急性脑疝并发大体积血肿(超过 60 ml)的患者,优先考虑采用开颅血肿清除联合去骨瓣减压术式。对于脑叶及基底节区中等量出血的患者,由于其脑水肿程度较非尿毒症 ICH 患者更为显著且持续时间更长,因此需适度放宽手术适应证。推荐在出血稳定 6~24 h 后,选择微创手术方案,例如在神经导航引导下进行血肿穿刺并留置引流管,术后通过导管注入尿激酶或胰蛋白酶以促进血肿溶解。随着神经内镜技术的不断进步,采用内镜下小骨窗入路清除血肿展现出显著的技术优势<sup>[36]</sup>。

### 3 尿毒症血液透析患者并发 ICH 的预后

尿毒症患者一旦发生 ICH,其病死率可高达 41%~47%。与肾功能正常的自发性 ICH 患者相比,尿毒症患者面临更多挑战,如难治性高血压、显著的血压波动、凝血功能障碍、脑血管钙化以及抗凝药物的使用等。这些因素综合作用,导致尿毒症患者发生 ICH 后病情更加严重<sup>[37]</sup>。此外,这些患者的血肿体积往往更大,病情发展迅速,术后管理也更为复杂,因此预后通常较差。据统计,与肾功能正常的 ICH 患者相比,尿毒症并发 ICH 的患者血肿体积增加的风险高出 3 倍,而死亡风险则高出 4 倍<sup>[38]</sup>。

### 4 总结与展望

近年来尿毒症患者血液透析技术显著进步,虽提升了生存质量,但 ICH 等并发症管理仍很关键。血压波动、凝血异常和血管内皮损伤是 ICH 的主因,现有个性化管理及透析方案优化

等策略降低了风险,但挑战犹存。未来研究需聚焦新型生物标志物研发以提高早期风险评估准确性,同时研发 AI 监测系统、高生物相容性透析膜等新技术,并加强临床长期随访评估。血液透析并发 ICH 管理需综合施策,通过科研、技术创新及多学科合作改善患者预后。

### 参考文献

- [1] Miglinas M, Cesniene U, Janusaite MM, et al. Cerebrovascular disease and cognition in chronic kidney disease patients[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2020, 7: 96. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00096.
- [2] 陈香美. 血液净化标准操作规程-2021[M]. 北京:人民卫生出版社,2021.
- [3] Arnold J, Sims D, Ferro CJ. Modulation of stroke risk in chronic kidney disease[J]. *Clinical Kidney Journal*, 2016, 9(1): 29-38. DOI: 10.1093/ckj/sfv136.
- [4] Erratum Regarding "US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States" (Am J Kidney Dis. 2018;71[3][suppl 1]:Svii,S1-S676)[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2018, 71(4): 501. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.03.001.
- [5] Lee M, Saver JL, Chang KH, et al. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: Meta-analysis[J]. *BMJ*, 2010, 341(sep30 1): c4249-c4249. DOI: 10.1136/bmj.c4249.
- [6] Ferreira JA, Johnson DW. The incidence of thrombocytopenia associated with continuous renal replacement therapy in critically ill patients[J]. *Renal Failure*, 2015, 37(7): 1232-1236. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1057799.
- [7] 李新宇,冯东福.慢性肾功能衰竭并发脑出血的研究进展[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2022, 27(5): 416-418. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2022.05.027.
- [8] Daugirdas JT, Bernardo AA. Hemodialysis effect on platelet count and function and hemodialysis-associated thrombocytopenia [J]. *Kidney International*, 2012, 82(2): 147-157. DOI: 10.1038/ki.2012.130.
- [9] Chassagne P, Amalou L, Thillard AL, et al. Anaemia and chronic diseases[J]. *Geriatric Et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillessement*, 2015, 13(Suppl 1): 23-28. DOI: 10.1684/pnv.2015.0542.
- [10] Pavlou EG, Georgatzakou HT, Fortis SP, et al. Coagulation abnormalities in renal pathology of chronic kidney disease: The interplay between blood cells and soluble factors[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(9): 1309. DOI: 10.3390/biom11091309.
- [11] Huang MJ, Wei RB, Wang Y, et al. Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: A prospective observational study [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(5): e014294. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014294.
- [12] Hamza E, Metzinger L, Metzinger-Le Meuth V. Uremic toxins affect erythropoiesis during the course of chronic kidney disease: A review [J]. *Cells*, 2020, 9(9): 2039. DOI: 10.3390/cells9092039.
- [13] 张雷,柯斯奇.肝素对尿毒症血液透析患者凝血功能、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 及白细胞介素 $1\beta$ 的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2017, 34(9): 1329-1331. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2017.09.019.
- [14] Iatrudi F, Theodorakopoulou MP, Papagianni A, et al. Intradialytic

- hypertension: Epidemiology and pathophysiology of a silent killer [J]. *Hypertension Research*, 2022, 45 ( 11 ): 1713-1725. DOI: 10.1038/s41440-022-01001-3.
- [ 15 ] Iatridi F, Theodorakopoulou MP, Karagiannidis AG, et al. Intradialytic hypertension in maintenance hemodialysis [J]. *Current Hypertension Reports*, 2024, 27 ( 1 ): 1. DOI:10.1007/s11906-024-01320-5.
- [ 16 ] 贾云凤.左旋氨氯地平联合依那普利治疗尿毒症肾性高血压的效果分析 [J]. *中国实用医药*, 2021, 16 ( 6 ): 89-92. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2021.06.037.
- [ 17 ] Six I, Flissi N, Lenglet G, et al. Uremic toxins and vascular dysfunction [J]. *Toxins*, 2020, 12 ( 6 ): 404. DOI: 10.3390/toxins12060404.
- [ 18 ] Bover J, Urena P, Aguilar A, et al. Alkaline phosphatases in the complex chronic kidney disease-mineral and bone disorders [J]. *Calcified Tissue International*, 2018, 103 ( 2 ): 111-124. DOI:10.1007/s00223-018-0399-z.
- [ 19 ] Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span [J]. *Nature Medicine*, 2019, 25 ( 12 ): 1822-1832. DOI:10.1038/s41591-019-0675-0.
- [ 20 ] Ho HJ, Shirakawa H. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in chronic kidney disease [J]. *Cells*, 2022, 12 ( 1 ): 88. DOI: 10.3390/cells12010088.
- [ 21 ] 譙飞,陈兵,赵伟,等.血液透析病人并发脑出血预后的影响因素 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2019, 24 ( 5 ): 279-280, 285. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2019.05.007.
- [ 22 ] Salunkhe SN. Study of lipid profile in chronic kidney disease in predialysis patients [J]. *Indian Journal of Public Health Research & Development*, 2023, 14 ( 4 ): 279-283. DOI: 10.37506/ijphrd.v14i4.19812.
- [ 23 ] Seliger SL, Salimi S, Pierre V, et al. Microvascular endothelial dysfunction is associated with albuminuria and CKD in older adults [J]. *BMC Nephrology*, 2016, 17 ( 1 ): 82. DOI: 10.1186/s12882-016-0303-x.
- [ 24 ] Abbas K, Lu Y, Bavishi S, et al. A simple review of small vessel disease manifestation in the brain, retina, and kidneys [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2022, 11 ( 19 ): 5546. DOI:10.3390/jcm11195546.
- [ 25 ] 高金财.神经内科脑出血患者的临床诊断与治疗——评《神经内科疾病诊疗指南 (第 3 版)》 [J]. *中国临床研究*, 2024, 37 ( 1 ): 163.
- [ 26 ] Loutradis CN, Tsioufis C, Sarafidis PA. The clinical problems of hypertension treatment in hemodialysis patients [J]. *Current Vascular Pharmacology*, 2017, 16 ( 1 ): 54-60. DOI:10.2174/157016115666170414120921.
- [ 27 ] Bank AJ, Kelly AS, Thelen AM, et al. Effects of carvedilol versus metoprolol on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *American Journal of Hypertension*, 2007, 20 ( 7 ): 777-783. DOI:10.1016/j.amjhyper.2007.01.019.
- [ 28 ] Bikos A, Loutradis C, Angeloudi E, et al. The effects of nebivolol and irbesartan on postdialysis and ambulatory blood pressure in patients with intradialytic hypertension: A randomized cross-over study [J]. *Journal of Hypertension*, 2019, 37 ( 2 ): 432-442. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001891.
- [ 29 ] Kishi T, Hirooka Y, Konno S, et al. Cilnidipine inhibits the sympathetic nerve activity and improves baroreflex sensitivity in patients with hypertension [J]. *Clinical and Experimental Hypertension (New York, N. Y.: 1993)*, 2009, 31 ( 3 ): 241-249. DOI: 10.1080/10641960902822492.
- [ 30 ] Ding G, Qiu P, Jin P, et al. Efficacy of immediate versus delayed renal replacement therapy in septic patients undergoing continuous renal replacement therapy [J]. *American Journal of Translational Research*, 2024, 16 ( 8 ): 3646-3653. DOI:10.62347/XSTK3213.
- [ 31 ] 薛文静,杨一格,柴若宁,等.Rho/ROCK 信号通路与炎症细胞因子的研究进展 [J]. *心脏杂志*, 2023, 35 ( 1 ): 94-98.
- [ 32 ] Tsutsumi K, Nagamine M, Chou J, et al. Clinical characteristics and outcome of spontaneous intracerebral hemorrhage in patients with end stage renal disease on hemodialysis (P6-5.007) [J]. *Neurology*, 2023, 100 ( 17 supplement\_2 ): 4209. DOI:10.1212/WNL.000000000203824.
- [ 33 ] 王君玉,张丹枫,王春晖,等.尿毒症透析患者脑出血的手术治疗 [J]. *第二军医大学学报*, 2018, 39 ( 4 ): 460-462. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2018.04.0460.
- [ 34 ] 王浩宇,崔建忠,魏建强,等.中等量高血压基底节脑出血手术适应证的探讨 [J]. *中国微创外科杂志*, 2023, 23 ( 2 ): 87-92.
- [ 35 ] 刘有军,樊建平,贺佳,等.高血压脑出血手术治疗与保守治疗适应症的疗效及预后分析 [J]. *医学食疗与健康*, 2022, 20 ( 14 ): 89-91, 95.
- [ 36 ] 史永凤.尿毒症并发脑出血外科治疗进展 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2024, 18 ( 4 ): 88-91.
- [ 37 ] Wyld M, Webster A C. Chronic kidney disease is a risk factor for stroke [J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2021, 30 ( 9 ): 105730. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105730.
- [ 38 ] Wakasugi M, Matsuo K, Kazama JJ, et al. Higher mortality due to intracerebral hemorrhage in dialysis patients: A comparison with the general population in Japan [J]. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2015, 19 ( 1 ): 45-49. DOI:10.1111/1744-9987.12192.

(收稿日期:2025-03-05)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.025

综 述

## 超声在多囊卵巢综合征诊断及疗效评估中的应用进展

陈晓惠, 丘芬芬, 黄利珊综述 张又红审校



基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(A202478)

作者单位: 514031 广东省梅州市人民医院超声三科(陈晓惠、张又红), 超声二科(丘芬芬), 妇一科(黄利珊)

通信作者: 陈晓惠, E-mail: chenxiaohui916@126.com

**【摘要】** 多囊卵巢综合征(PCOS)是临床表现异质性较高的女性内分泌疾病,在国内外均具有较高患病率。超声是目前PCOS诊断的主要影像学手段,除传统的二维超声外,三维超声容积成像、联合人工智能(AI)算法、超声弹性成像等新技术被发现在PCOS诊疗中也具有重要作用。文章对超声在诊疗中的应用价值及新进展进行综述,旨在为后续指导PCOS诊疗提供有益借鉴。

**【关键词】** 多囊卵巢综合征;超声;诊断;疗效评估**【中图分类号】** R711.75 **【文献标识码】** A

**Application progress of ultrasound in the diagnosis and efficacy evaluation of PCOS** Chen Xiaohui\*, Qiu Fenfen, Huang Lishan, Zhang Youhong. \* Department of Ultrasound, People's Hospital of Meizhou, Guangdong, Meizhou 514031, China  
Funding program: Guangdong Provincial Medical Science and Technology Research Fund Project (A202478)

Corresponding author: Chen Xiaohui, E-mail: chenxiaohui916@126.com

**【Abstract】** Polycystic ovary syndrome (PCOS), as a female endocrine disease with high heterogeneity in clinical practice, has a high prevalence at home and abroad. Ultrasound is currently the main imaging method for the diagnosis of PCOS. In addition to traditional two-dimensional ultrasound, new technologies such as three-dimensional ultrasound volume imaging, combined artificial intelligence (AI) algorithm, and ultrasound elastography have also been found to play an important role in the diagnosis and treatment of PCOS. This paper reviews the application value and new progress of ultrasound during diagnosis and treatment, aiming to provide useful reference for the follow-up guidance of PCOS diagnosis and treatment.

**【Key words】** Polycystic ovary syndrome; Ultrasound; Diagnosis; Efficacy evaluation

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄期与青春期女性的常见内分泌疾病,临床表现复杂、异质性强<sup>[1]</sup>。PCOS患病率在不同种族、地区间存在差异,国外流行病学报道显示其患病率为6%~20%<sup>[2]</sup>,我国的患病率略低于国外报道,为5.6%~8.6%<sup>[3]</sup>。由于病因不明及临床表现高异质性,PCOS的诊断及治疗尚存在争议,其临床诊断需综合病史、影像学检查及实验室检查<sup>[4]</sup>,其临床治疗需结合患者主诉、治疗需求、代谢疾病等给予个体化对症处理措施,主要包括生活方式干预、药物治疗代谢并发症、诱导排卵助孕等<sup>[5]</sup>。超声作为一项实时、可重复性观察、价格低廉的无创影像学检查技术,在妇科疾病诊疗中常用,盆腔超声也是国内外公认的PCOS筛查及诊断最佳影像学手段,可观察卵巢多囊样改变辅助临床诊断<sup>[6-7]</sup>。除了传统二维超声外,容积成像、弹性成像等超声新技术还能通过观察卵巢立体特征、卵巢组织硬度等方式辅助诊断PCOS<sup>[8]</sup>。另外,超声在PCOS治疗中也能提供指导意见,如临床常通过超声监测优势卵泡,以选择合适的激素给药时机,超声多普勒技术也能预测体外受孕辅助生育治疗中卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)等并发症,

指导临床治疗<sup>[9-10]</sup>。因此,文章就超声在PCOS诊断及疗效评估中的应用现状及新进展进行综述,旨在为后续指导PCOS临床诊疗提供借鉴。

### 1 超声在PCOS诊断中的应用

1.1 传统二维超声 自2003年《鹿特丹标准》<sup>[11]</sup>发布以来,超声一直被建议用于检测卵巢多囊性改变,以辅助诊断PCOS。随着超声技术的飞速发展及超声仪器的更新换代,新版PCOS诊疗指南也对超声诊断卵巢多囊性改变提出了新建议,新、旧超声仪器的诊断有所不同,不同标准/指南建议见表1。由表1标准/指南对超声诊断的建议变化可见,传统二维超声虽然在观察卵巢形态、体积及卵泡分布方面具有简单易行、可重复操作等优势,但其观察结果受超声设备、探头频率、测量方法等的影响,同时也依赖操作者的主观判断,是传统二维超声在PCOS诊断中存在的争议与挑战。

1.2 三维超声 三维超声在测量精准性方面优于二维超声,可利用容积成像、多平面成像技术多角度重建卵巢结构,获取卵巢立体数据,精准测量卵巢体积,避免二维超声测量对卵巢形态的要求,提高PCOS诊断准确性<sup>[15-16]</sup>。在卵泡计数方面,三维

表 1 不同标准/指南对超声诊断 PCOS 建议的对比

| 标准/指南                                    | 卵巢多囊性改变特征   |
|--|---|
| 鹿特丹标准(2003) <sup>[11]</sup>              | 超声显示卵巢内直径 2~9 mm 卵泡数量 ≥12 个,和/或卵巢体积 ≥10 ml  |
| 美国雄激素过多 PCOS 标准(2006) <sup>[12]</sup>    | 同 2003 年鹿特丹标准   |
| PCOS 中国诊疗指南(2018) <sup>[13]</sup>        | 使用频率包括 8 MHz 的阴道超声探头行超声检查,显示每侧卵巢内卵泡数量 ≥20 个,和/或任一侧卵巢体积 ≥10 ml;旧超声仪器显示任一侧卵巢体积 ≥10 ml |
| 国际基于循证医学证据 PCOS 指南(2023) <sup>[14]</sup> | 增加旧超声仪器或腹部超声诊断标准:每切面内卵泡数量 ≥10 个,其他同 2018 年 PCOS 中国诊疗指南                              |

超声可实现三维排列卵泡的可视化,同时观察整个卵巢内的卵泡,可避免二维超声对操作者的多平面、反复计数要求,在精准性、便捷性方面更具优势<sup>[17]</sup>。近年,人工智能(artificial intelligence, AI)算法是临床诊疗研究的热点,三维超声还能利用虚拟器官计算机辅助分析软件(virtual organ computer-aided analysis, VOCAL)等 AI 算法工具,自动计算卵巢体积,减少人工工作量,也降低操作者主观判断对结果的影响<sup>[18]</sup>。另外,三维超声联合超声自动容积测量技术(Sono automatic volume calculation, SonoAVC)可自动计算卵泡数量,还能对不同直径的卵泡自动分类,减少人工测量误差,提升诊断准确性<sup>[19]</sup>。巫笠平等<sup>[20]</sup>提出基于经粒子群优化算法(particle swarm optimization, PSO)优化后的模糊 C 均值(fuzzy C-means, FCM)聚类算法的标记控制分水岭 PCOS 超声图像分割方法,将三维超声与 AI 算法结合,加强卵泡的轮廓特征,优化临床诊断准确性。另外,三维超声还能通过测量血管化指数、血流指数等血流参数,辅助鉴别 PCOS、卵巢囊肿等妇科疾病<sup>[21]</sup>。然而,三维超声也存在其应用局限性,如设备成本高、基层医疗机构普及度较低等<sup>[22]</sup>,联合 AI 算法也存在实时运算速度较慢、需要大量模型训练等缺点<sup>[23]</sup>,临床诊断需结合实际情况选择合适的超声技术。

**1.3 超声弹性成像** 作为新型超声成像技术,超声弹性成像可将组织硬度彩色编码,以定量或半定量参数反映组织硬度,目前常用于甲状腺、肝脏、乳腺等组织器官病变的鉴别诊断<sup>[24]</sup>。对于 PCOS 的鉴别诊断,超声弹性成像技术能通过量化分析卵巢组织硬度,检出 PCOS 患者卵巢硬度异常,反映卵巢微观结构变化,可作为二维或三维超声的辅助手段,提高对 PCOS 的诊断准确性<sup>[25]</sup>。有研究发现<sup>[26]</sup>,PCOS 患者卵巢弹性值与其代谢紊乱、排卵功能异常密切相关,雄激素水平越高、胰岛素抵抗越高、卵泡发育障碍越严重者卵巢间质增生越严重,卵巢硬度更大。因此,超声弹性成像可能对评估 PCOS 患者病情严重程度有利,对指导临床治疗有重要意义。然而,超声弹性成像的测量值受设备的影响,且 PCOS 患者月经周期阶段、肥胖程度等异质性较大,均能影响超声弹性成像的测量值<sup>[27]</sup>,其对 PCOS 诊断及病情严重程度判断缺乏统一标准,仍需要更多临床试验的研究验证。

**1.4 超声极速脉搏波成像技术(ultrasonic ultrafast pulse wave velocity technique, UFPWV)** UFPWV 是利用组织多普勒成像

算法的新型超声技术,可描记动脉前壁运动,测量收缩期起始及结束时的脉搏波传导速度,反映所选定区域的血管弹性变化,在颈动脉弹性变化监测中的应用价值得到一定认可<sup>[28-29]</sup>。近年研究发现<sup>[30]</sup>,受高雄激素血症、高脂血症、胰岛素抵抗等的影响,PCOS 患者常存在颈动脉硬度升高,利用 UFPWV 技术能筛查 PCOS 早期颈动脉粥样硬化,辅助临床做病情评估,可为 PCOS 诊断开辟新思路。目前,UFPWV 技术在 PCOS 诊疗中的应用报道少见,其应用价值还需更多临床试验的验证。

## 2 超声在 PCOS 疗效监测中的应用

**2.1 生活方式干预的跟踪观察** 生活方式调整为 PCOS 的基础治疗手段,我国 2023 年版《多囊卵巢综合征诊治路径专家共识》<sup>[31]</sup>指出,PCOS 个体化治疗以健康生活方式指导为主,必要时结合药物治疗或其他辅助治疗,其中生活方式调整包括饮食控制、合理运动及树立自信等行为干预。生活方式调整可促进 PCOS 患者减重、减轻代谢紊乱,抑制卵巢间质增生,缓解卵巢多囊样改变<sup>[32]</sup>。二维超声、三维超声能通过观察卵泡数量、卵巢体积变化监测疗效,具有实时性、可重复性、价格低廉等优点,三维超声还能定量观察卵巢间质血流动力学,评估卵巢间质微血管特征,辅助监测卵泡发育特征,评估临床疗效,对指导临床方案调整有积极意义<sup>[33]</sup>。另外,超声弹性成像也能实时监测卵巢组织弹性,间接评估卵巢间质增生情况,辅助评估 PCOS 临床疗效<sup>[26]</sup>。

**2.2 月经周期调整及高雄激素治疗的实时监测** 临床上对于青春期、育龄期无生育要求,以及因排卵障碍致月经紊乱的 PCOS 患者主要采用雌孕激素治疗或短效复方口服避孕药治疗,一般为周期性用药,治疗期间需监测用药安全性<sup>[34]</sup>。传统二维超声及三维超声均能通过观察子宫形态、内膜厚度等评估 PCOS 患者月经周期,指导临床用药周期或用药剂量调整。另外,超声造影及三维超声多普勒血管成像也是评估深静脉血栓的常用手段,可辅助监测 PCOS 患者用药期间的血栓事件,指导用药安全<sup>[35]</sup>。

高雄激素是 PCOS 患者痤疮、体毛过多等症表现的重要原因,可采用短效复方口服避孕药或螺内酯治疗<sup>[31]</sup>。研究发现<sup>[36]</sup>,卵巢局部雄激素生成增多是卵巢间质过度血管化的重要原因之一,雄激素还能作为血管收缩剂引起子宫动脉血流阻力升高,三维超声多普勒血管成像可利用血流监测技术实施监测局部血流信号,观察卵巢间质及子宫动脉血流丰富程度及阻力指数,辅助评估 PCOS 患者高雄激素治疗效果。

**2.3 代谢调整的辅助观察** 对于生活方式调整效果不佳的肥胖 PCOS 患者可采用奥利司他口服治疗促进减脂,对于胰岛素抵抗者可采用二甲双胍、吡格列酮等药物治疗<sup>[31]</sup>。二维及三维超声可测量内脏脂肪厚度,间接评估 PCOS 患者脂质堆积情况,指导临床治疗方案调整。还有研究指出<sup>[37]</sup>,超声弹性成像可辅助监测肥胖、高血脂、高胰岛素抵抗等代谢障碍,瞬时弹性成像指标——受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)与肥胖程度、血脂异常、空腹胰岛素水平呈正相关。故临床还可利用超声弹性成像间接评估 PCOS 患者代谢障碍变化,指导临床用药方案调整。

2.4 促进生育治疗中的长期监测 对于持续性无排卵或稀发排卵的 PCOS 患者,可采用枸橼酸氯米酚、来曲唑、促性腺激素等药物治疗促排卵<sup>[31]</sup>。二维及三维超声能及时观察卵泡大小及数量,监测 PCOS 患者排卵功能,且卵巢血流动力学随排卵周期的变化而改变,三维超声的多普勒血管成像还能通过监测卵巢血流频谱辅助监测排卵功能。

腹腔镜卵巢打孔术主要用于上述药物治疗无效者,或随诊条件差不能及时监测促性腺激素治疗的 PCOS 患者,作为有创治疗手段,其盆腔粘连、卵巢功能不全等风险事件值得临床警惕<sup>[31]</sup>。二维或三维超声实时监测能提高卵巢穿刺点定位准确性,降低腹腔镜卵巢打孔术中热损伤及术后盆腔粘连等并发症发生风险,提高治疗安全性<sup>[38]</sup>。

体外受精—胚胎移植技术(invitro fertilization and embryo-transfer, IVF-ET)被认为是 PCOS 不孕患者的三线治疗手段,治疗期间需使用超声监测优势卵泡生长发育情况,以选择合适的用药时机<sup>[31]</sup>。OHSS 是 IVF-ET 治疗的常见并发症,如何尽早发现 OHSS 并及时予以防控措施是近年临床关注的焦点,超声可通过监测卵巢体积、子宫内膜变化及卵泡发育、胸腹水情况,综合判断 OHSS 的发生,超声引导下引流治疗也是缓解 OHSS 症状的重要治疗手段<sup>[39]</sup>。子宫内膜容受性被认为是胚胎着床前内膜准备接纳外来胚胎的综合状况,是评估 IVF-ET 胚胎植入窗口期的重要指标。三维超声多普勒血管成像能通过评估子宫动脉血流动力学、子宫内膜厚度与形态变化,间接评估子宫内膜容受性,指导 IVF-ET 治疗时机,超声弹性成像也能定量分析子宫内膜容受性,其能监测子宫内膜硬度,反映子宫内膜所处时相,对指导临床识别 IVF-ET 胚胎植入窗口期有利<sup>[40]</sup>。

### 3 小结与展望

超声在 PCOS 诊断与疗效监测中占据重要地位,传统二维超声是指导 PCOS 诊疗的基础影像学手段,三维超声则能定量、多维度观察,提升 PCOS 诊疗精准性,联合 AI 算法还能降低人为误差,超声弹性成像等新技术则能通过监测卵巢微观结构变化等方式评估 PCOS 病情进展,为 PCOS 临床诊疗提供更多可靠信息。然而,目前对于 AI 算法、超声新技术在 PCOS 诊疗中的应用报道较少,缺乏统一的评估标准,未来还需大样本量多中心临床试验观察,进一步分析超声新技术的应用价值。

### 参考文献

[1] Shahid R, Iahitsham-Ul-Haq, Mahnoor, et al. Diet and lifestyle modifications for effective management of polycystic ovarian syndrome (PCOS) [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(7): e14117. DOI: 10.1111/jfbc.14117.

[2] Vazier C, Christin-Maitre S. Epigenetic/circadian clocks and PCOS [J]. *Hum Reprod*, 2024, 39(6): 1167-1175. DOI: 10.1093/humrep/deae066.

[3] Yang R, Li Q, Zhou Z, et al. Changes in the prevalence of polycystic ovary syndrome in China over the past decade [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 25(1): e100494. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2022.100494.

[4] Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and

management of polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(10): 2447-2469. DOI: 10.1210/clinem/dgad463.

[5] Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a syndrome: Genomic insights into PCOS causal mechanisms and classification [J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(6): 927-965. DOI: 10.1210/edrv/bnac001.

[6] 仇雪梅, 赵明蕊, 解晓丽, 等. 多囊卵巢综合征患者程序性细胞死亡因子 4 表达及睾酮与胚胎质量相关性研究 [J]. *现代妇产科进展*, 2024, 33(3): 177-181. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfekjz.2024.03.004.

[7] Meczekalski B, Niwczyk O, Kostrzak A, et al. PCOS in adolescents—ongoing riddles in diagnosis and treatment [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(3): 1221-1229. DOI: 10.3390/jcm12031221.

[8] Pea J, Bryan J, Wan C, et al. Ultrasonographic criteria in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: A systematic review and diagnostic meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2024, 30(1): 109-130. DOI: 10.1093/humupd/dmad027.

[9] Jain S, Jain M, Shukla RC. Correlation of clinical, hormonal, biochemical and ultrasound parameters between adult and adolescent polycystic ovarian syndrome: Adult and adolescent PCOS [J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2022, 72(Suppl 1): 274-280. DOI: 10.1007/s13224-021-01557-z.

[10] Ruan Z, Yu Z, Qin Q, et al. Diagnostic value of ultrasound elastography in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2024, 40(1): e2352139. DOI: 10.1080/09513590.2024.2352139.

[11] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1): 41-47. DOI: 10.1093/humrep/deh098.

[12] Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(11): 4237-4245. DOI: 10.1210/jc.2006-0178.

[13] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南 [J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(1): 2-6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.01.002.

[14] Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome [J]. *Eur J Endocrinol*, 2023, 189(2): 43-64. DOI: 10.1093/ejendo/lvad096.

[15] Battaglia C, Nappi RE, Mancini F, et al. PCOS and urethrovaginal space: 3-D volumetric and vascular analysis [J]. *J Sex Med*, 2010, 7(8): 2755-2764. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01651.x.

[16] Bozkurt M, Kara Bozkurt D, Kurban D, et al. 2-D and 3-D ultrasonographic characteristics of the ovary in women with PCOS and multifollicular ovaries [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2021, 41(6): 920-926. DOI: 10.1080/01443615.2020.1803244.

[17] Kim JJ. Update on polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2021, 48(3): 194-197. DOI: 10.5653/cecm.2020.04329.

[18] Turetta C, Colizza A, Giannini A, et al. Polycystic ovary syndrome

- and alteration of vocal function: A systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2024, 89(1):22-30. DOI: 10.1159/000535819.
- [19] 安园园,玄英华,李晓菲,等.经阴道三维容积超声检查在多囊卵巢综合征患者诊断中的应用价值[J].*中华医学超声杂志:电子版*,2017,14(9):680-684. DOI:10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2017.09.010.
- [20] 巫笠平,陈斌,马玉良,等.基于 PSO-FCM 的标记控制分水岭 PCOS 超声图像分割[J].*传感技术学报*,2023,36(3):411-418. DOI:10.3969/j.issn.1004-1699.2023.03.011.
- [21] Campo H, Zha D, Pattarawat P, et al. A new tissue-agnostic microfluidic device to model physiology and disease: the lattice platform [J]. *Lab Chip*, 2023, 23(22):4821-4833. DOI: 10.1039/d3lc00378g.
- [22] Kaur I, Suri V, Sachdeva N, et al. Efficacy of multi-strain probiotic along with dietary and lifestyle modifications on polycystic ovary syndrome: A randomised, double-blind placebo-controlled study [J]. *Eur J Nutr*, 2022, 61(8):4145-4154. DOI: 10.1007/s00394-022-02959-z.
- [23] Cussen L, McDonnell T, Bennett G, et al. Approach to androgen excess in women: Clinical and biochemical insights [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022, 97(2):174-186. DOI: 10.1111/cen.14710.
- [24] Deng M, Ye X, Ma J, et al. Ultrasonic elastography-guided pleural biopsy for the diagnosis of pleural effusion: A multicenter prospective study of diagnostic test performance [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2023, 20(9):1242-1249. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202212-1047OC.
- [25] Lavor CBH, Viana Júnior AB, Medeiros FDC. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome: Clinical and laboratory findings and non-alcoholic fatty liver disease assessed by elastography [J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2022, 44(3):287-294. DOI: 10.1055/s-0041-1741032.
- [26] 张毅,曹丽萍,李孝燕.超声弹性成像在肥胖型多囊卵巢综合征诊断中的应用[J].*中国医师进修杂志*,2024,47(2):177-181. DOI:10.3760/cma.j.cn115455-20220831-00771.
- [27] Ertekin E, Turan OD, Tuncyurek O. Is shear wave elastography relevant in the diagnosis of polycystic ovarian syndrome [J]. *Med Ultrason*, 2019, 21(2):158-162. DOI: 10.11152/mu-1849.
- [28] Yin LX, Ma CY, Wang S, et al. Reference values of carotid ultrafast pulse-wave velocity: A prospective, multicenter, population-based study [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2021, 34(6):629-641. DOI: 10.1016/j.echo.2021.01.003.
- [29] 刁玉红,刘志兴,彭娟,等.超声极速成像技术评价烟雾病患者颈动脉血管弹性的临床应用价值[J].*中国超声医学杂志*,2023,39(1):99-102. DOI:10.3969/j.issn.1002-0101.2023.01.030.
- [30] Polinski KJ, Robinson SL, Putnick DL, et al. Maternal self-reported polycystic ovary syndrome with offspring and maternal cardiometabolic outcomes [J]. *Hum Reprod*, 2024, 39(1):232-239. DOI: 10.1093/humrep/dead227.
- [31] 多囊卵巢综合征诊治路径专家共识编写组.多囊卵巢综合征诊治路径专家共识 [J].*中华生殖与避孕杂志*,2023,43(4):337-345. DOI:10.3760/cma.j.cn101441-20220927-00417.
- [32] 洪莲,南瑞霞,符娇文,等.多囊卵巢综合征中医辨证治疗前后卵巢形态学变化的超声评价 [J].*海南医学*,2023,34(5):706-708. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2023.05.023.
- [33] Huang O, Ding H, Wu D, et al. A randomized, controlled clinical study of low-molecular-weight heparin improving pregnancy outcomes in PCOS women undergoing IVF: Study protocol [J]. *Trials*, 2024, 25(1):1-16. DOI: 10.1186/s13063-023-07877-x.
- [34] Corrie L, Singh H, Gulati M, et al. Polysaccharide-fecal microbiota-based colon-targeted self-nanoemulsifying drug delivery system of curcumin for treating polycystic ovarian syndrome [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397(9):6721-6743. DOI: 10.1007/s00210-024-03029-3.
- [35] Shi M, Li X, Xing L, et al. Polycystic ovary syndrome and the potential for nanomaterial-based drug delivery in therapy of this disease [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(12):1556. DOI: 10.3390/pharmaceutics16121556.
- [36] Wang WQ, Chu GH, Hou XX. A comparison of Doppler measures of ovarian blood flow between women with and without ovarian dysfunction and correlations of Doppler indices with ovarian dysfunction markers: A meta-analysis [J]. *Ann Transl Med*, 2023, 11(2):110-122. DOI: 10.21037/atm-22-5813.
- [37] 庞增亿,刘丽冰,王红阳.卵巢超声检查在多囊卵巢综合征患者内分泌功能评估中的应用价值 [J].*中国妇幼保健*,2024,39(13):2519-2522. DOI:10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2024.13.047.
- [38] Moini A, Esfidani T, Arabipour A, et al. The effect of laparoscopic ovarian drilling on pregnancy outcomes in polycystic ovary syndrome women with more than 2 in-vitro fertilization cycle failures: A pilot RCT [J]. *Int J Reprod Biomed*, 2023, 21(11):901-908. DOI: 10.18502/ijrm.v21i11.14653.
- [39] Fouda UM, Elshaer HS, Youssef GG, et al. Cabergoline versus calcium infusion in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: A randomised controlled study [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2022, 42(1):122-126. DOI: 10.1080/01443615.2020.1870944.
- [40] Wei J, Xiong D, Zhang Y, et al. Predicting ovarian responses to the controlled ovarian hyperstimulation in elderly infertile women using clinical measurements and random forest regression [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2023, 288(1):153-159. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.07.012.

(收稿日期:2025-02-18)