

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.001

指南与共识

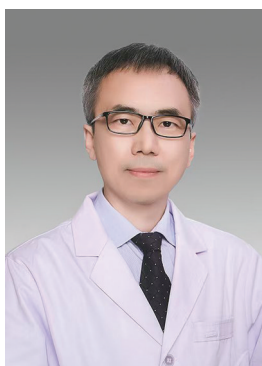
《成人胃肠功能障碍患者医学营养治疗指南 (2025 版)》解读

邱海灵, 俞丹, 赵士彭

基金项目: 国家自然科学基金联合基金项目 (U24A20737); 2022 年河北省财政厅老年病防治项目 (冀财预复[2022]363 号)

作者单位: 050051 石家庄, 河北医科大学第三医院临床营养科 (邱海灵、俞丹), 胃肠外科 (赵士彭)

通信作者: 赵士彭, E-mail: 37000010@hebmu.edu.cn



赵士彭, 河北医科大学第三医院胃肠外科主任医师、教授、医学博士, 博士研究生导师。河北医科大学第三医院副院长, 2003 年英国牛津大学 JOHN RADCLIFFE 医院访问学者。河北省中西医结合盆底疾病与便秘委员会主任委员, 河北省预防医学会结直肠肿瘤预防委员会副主任委员, 河北省生物医学伦理审查协会副理事长, 中华医学会河北省外科分会常务委员, 中国医师学会器官功能保护委员会委员。承担省科技厅和省卫生厅科研课题 5 项, 获省卫生厅科技进步一等奖 2 项, 河北省科技厅一等奖和三等奖各 1 项。编写《结直肠肛管癌》《便秘》《实用便秘诊治重点与病例》等医学专著 4 部, 发表论文 30 余篇。主要研究方向: 顽固性便秘及排便困难, 胃肠肿瘤, 胃肠梗阻, 直肠脱垂等。

【关键词】 胃肠功能障碍; 营养治疗; 成人

【中图分类号】 R57; R459.3

【文献标识码】 A

随着胃肠功能障碍 (gut dysfunction, GD) 在临床上的发病率日益升高, 其科学合理的营养干预显得尤为重要。中华医学会肠外肠内营养学分会 (CSPEN) 组织国内普通外科、重症医学科、消化科、临床营养科、临床药理学和循证医学等相关领域的专家, 本着科学化、规范化、透明化和制度化的原则, 制订《成人胃肠功能障碍患者医学营养治疗指南 (2025 版)》(以下简称《指南》), 《指南》为临床各科医师对胃肠功能障碍患者开展医学营养治疗提供规范化的指导, 进一步提高临床治疗效果和患者的生活质量。文章对《指南》的重点内容进行解读, 为胃肠功能障碍患者医学营养治疗的临床实践提供参考。

1 《指南》主要亮点

1.1 基于循证医学证据的推荐意见 《指南》的制定严格遵循循证医学原则, 纳入了 2000 年 1 月—2023 年 12 月发表的大量相关文献, 并参考了国际上的相关指南和共识。通过系统评价和专家讨论, 形成了 29 个问题、58 条推荐意见, 为临床实践提供了具有科

学依据的指导。这种基于证据的推荐方式, 有助于提高指南的可靠性和实用性, 使临床医生能够根据患者的实际情况, 做出更为合理和精准的治疗决策。

1.2 个体化营养治疗方案 考虑到胃肠功能障碍患者的异质性, 《指南》强调了个体化营养治疗的重要性。在营养筛查、评定、治疗方式选择以及监测等方面, 均充分考虑了患者的个体差异, 如年龄、病情严重程度、营养状况、胃肠功能状态等。这种个体化的治疗理念, 有助于更好地满足患者的需求, 提高治疗效果, 减少并发症的发生。

1.3 多学科协作的营养管理团队 《指南》指出, 胃肠功能障碍患者的营养管理需要多学科协作, 包括普通外科、重症医学科、消化科、临床营养科、临床药理学和循证医学等领域的专家。这种多学科协作模式, 能够充分发挥各学科的优势, 为患者提供全方位、综合性的营养支持, 确保治疗的连贯性和有效性。

1.4 关注营养治疗的监测与评估 营养治疗的监测与评估是确保治疗效果和患者安全的关键环节。《指

南》详细阐述了营养治疗过程中需要关注的指标,如胃肠道症状、胃残余量、营养状况、实验室检查等,并强调了根据监测结果及时调整营养治疗方案的重要性。这种动态监测和调整的方式,有助于及时发现和处理营养治疗中的问题,优化治疗效果。

2 《指南》重点内容解读

2.1 胃肠功能障碍的定义与严重程度分级

《指南》中明确指出,胃肠功能障碍是指胃肠道吸收宏量营养素和/或水及电解质的能力下降,以及胃肠道屏障功能受损和/或动力障碍的状态。其主要临床表现包括胃排空延迟、胃潴留、呕吐、消化道出血、麻痹性肠梗阻、肠内营养(EN)不耐受、腹痛、腹胀、腹泻、便秘、肠鸣音异常等。

为了更精准地评估胃肠功能障碍的严重程度,《指南》推荐采用急性胃肠损伤(AGI)分级标准,根据临床表现的严重程度分为Ⅰ~Ⅳ级。其中,Ⅰ级为胃肠功能部分损伤,Ⅱ级为胃肠功能受损无法满足机体营养需求,Ⅲ级为胃肠功能丧失且机体一般情况无改善,Ⅳ级则为短时间内直接危及生命的严重状态,伴有多器官功能障碍综合征(MODS)及休克的加重。

2012 年欧洲危重病医学会将重症患者由于自身疾病导致的急性胃肠道功能障碍定义为 AGI,并指出 AGI 的分级标准^[1]:0 级为胃肠道功能正常;Ⅰ级为存在胃肠功能障碍或衰竭的风险,但仅表现为短暂的、自限性的胃肠功能受损症状;Ⅱ级为胃肠道对食物的消化吸收出现障碍,但经治疗后可改善,不影响全身状态;Ⅲ级为胃肠道功能出现衰竭,功能持续丧失,经药物干预治疗后仍存在喂养不耐受,全身状况无法恢复;Ⅳ级为胃肠功能完全衰竭,并伴有除胃肠道以外的其他远隔脏器功能受到损害,甚至直接危及生命。AGI 的发生不仅使患者的胃肠道吸收能力变差,出现营养不良以及免疫力下降,还会使患者病情加重,甚至影响预后及远期生存率,因此对于 AGI 的早期诊断与严重程度进行明确分级十分重要。

2.2 胃肠功能的评估方法和指标

胃残余量(GRV)测量是评估胃排空功能最常用的方法,胃肠超声测量法可用来评估胃肠功能损伤程度及预测喂养不耐受情况。床旁超声监测重症烧伤患者 GRV 可以指导早期肠内营养治疗,有利于提高肠内营养总能量,降低喂养不耐受发生率,改善营养代谢状况,减轻机体炎症反应^[2]。杜金云等^[3]使用床旁超声监测脓毒症休克患者的 GRV 有助于提高测量准确性,并对喂养耐受性实现动态监测,降低并发症发生率,值得临床推广应用。

肠屏障功能损伤可通过血清 D-乳酸、瓜氨酸及肠

型脂肪酸结合蛋白(IFABP)等标志物进行精准评估;增强 MR 也可用于评估肠屏障功能变化;胃肠吸收功能可通过粪便或尿液检查、同位素标记法进行监测、尚缺少特异性较高的血液生物标志物指标。作为 AGI 的基本病理生理表现之一,肠屏障损伤既可以是脓毒症的病因也可以是结果^[4-5]。肠道含有体内最多的免疫细胞,包括产生Ⅰ型干扰素的浆细胞样树突状细胞、先天性淋巴细胞、黏膜相关 T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞,它们通过分泌抗菌肽和免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA)来对抗潜在的病原体,但保持对共生微生物和摄入食物的耐受性,以维持肠道屏障。无论是原发性还是继发性 AGI,都可以出现肠黏膜缺血缺氧、通透性增加、微生物移位等病理生理变化,进而引起胃肠屏障功能障碍^[6-7]。D-乳酸是通过胃肠道内细菌产生的,在黏膜屏障完整的情况下,血液中 D-乳酸的含量很低。一旦出现胃肠道上皮细胞损伤、黏膜屏障破坏,由于肝脏无法代谢 D-乳酸,血中 D-乳酸水平会明显上升。I-FABP 是一种低相对分子质量的胞质水溶性蛋白,特异表达于十二指肠到回肠的肠细胞中。当肠上皮细胞出现缺血、坏死及炎症反应时,肠上皮细胞损伤,I-FABP 会被迅速释放到循环中,所以可作为肠道损伤早期标志物。有研究证明,I-FABP 升高与肠坏死及非闭塞性肠系膜缺血有关,还可作为感染性休克患者 28 d 病死率的预测指标^[8]。瓜氨酸是一种不与蛋白结合的非必需氨基酸,其主要由小肠细胞产生,当小肠细胞出现数量减少或功能障碍时,血瓜氨酸水平会下降,因此是评估危重症患者胃肠功能的潜在生物标志物^[9]。

2.3 胃肠功能障碍患者医学营养治疗的标准流程

所有胃肠功能障碍患者就诊后应尽早完成营养筛查,对有营养风险者应进一步实施营养评定和营养不良诊断,并根据营养筛查及评定结果确定营养治疗计划。推荐使用营养风险筛查 2002 (NRS2002) 评分作为首选筛查工具,但对于部分重症患者,可选择改良危重病营养风险(mNUTRIC)评分。

营养评估应包括膳食调查、体格测量、实验室检查、人体成分分析、体能测试和营养综合评估量表等多层面指标,疾病治疗过程中可多次评估。全球营养领导层倡议营养不良(GLIM)诊断标准可用于营养不良诊断和程度分级。

营养治疗应遵循“早期启动、密切监测、动态调整”的原则,根据患者的胃肠功能状态选择合适的营养支持方式,如 EN、肠外营养(PN)或两者的联合应用。

2.4 胃肠功能障碍患者 EN 应用

2.4.1 EN 的适用患者及途径:慢性胃肠功能障碍患者首选 EN, AGI 为 II ~ III 级的胃肠功能障碍患者, 可从最低剂量开始给予 EN; AGI 为 IV 级患者不建议给予 EN。能经口进食者首选口服营养补充(ONS), 无法经口进食, 或饮食联合 ONS 无法达到 60% 能量目标者, 可选择管饲 EN。对于胃内喂养不耐受, 或存在高误吸风险的管饲患者, 可选择幽门后喂养途径。需要 4 周以上 EN 的患者, 可实施经皮内镜下胃造口术(PEG) 或经皮内镜下空肠造口术(PEJ), 若不宜进行 PEG, 经皮腹腔镜辅助胃造口术(PLAG) 可作为替代方式。梁群等^[10]研究表明, 对于危重症急性胃肠损伤患者而言, EN 支持有利于预后的改善及症状的缓解。

2.4.2 EN 制剂的选择:胃肠功能障碍患者(如 AGI 为 II ~ III 级)可选择短肽型 EN 配方; 肠衰竭患者(如 AGI 为 IV 级)应暂停 EN; 其他患者可使用整蛋白 EN 配方。严重胃肠功能障碍患者建议选择脂肪供能比适宜的 EN 配方, 含中链三酰甘油(MCT) EN 配方有利于肠道的吸收和利用。胃肠功能障碍患者建议选择渗透压在 250~550 mmol/L 的 EN 制剂。

研究表明^[11], 危重症患者急性胃肠损伤喂养不耐受(FI)的发生率高达 50%, 对于危重症患者急性胃肠损伤的营养制剂应选择短肽型预消化配方、中链三酰甘油营养配方及含益生菌配方等改善患者耐受的营养配方。一项回顾性研究^[12], 纳入 459 例老年重症监护室接受肠内营养治疗的危重患者, 分析显示胃肠功能完整患者使用整蛋白配方的患者比短肽制剂的患者具有更少的营养风险。

2.4.3 EN 耐受性的监测:FI 是胃肠功能障碍患者实施 EN 过程中的常见事件, 发生率较高。其定义通常是指在喂养过程中由于各种原因(如呕吐、高胃残余量、腹泻、胃肠出血等)导致 EN 输注量减少。评估 EN 喂养不耐受通常基于胃肠道症状(如呕吐、腹胀、腹泻等)和高胃残余量。

2.5 胃肠功能障碍患者 PN 应用

2.5.1 PN 适应证和启动时机:全肠外营养(TPN)适用于无法通过口服和/或肠内途径摄入营养素的胃肠功能障碍患者。EN 和蛋白质提供的能量低于机体目标需要量 60% 的患者, 可使用补充性 PN(SPN), 以改善临床结局。重度胃肠功能障碍患者如短肠综合征(SBS)、完全性肠梗阻、高流量瘘及腹腔间隔室综合征等, 建议使用 TPN。高营养风险或重度营养不良的患者, 若 48~72 h 内 EN 无法达到目标量的 60% 时, 建议给予 SPN; 对于胃肠功能严重障碍且不能使用 EN 的

重度营养不良患者, 建议尽早启动 PN。对于重症患者入住 ICU 的早期阶段, 大部分指南均不推荐 PN, 仅作为存在 EN 禁忌或 EN 无法达到营养目标时补充使用^[13]。

2.5.2 PN 中特殊营养素的添加:谷氨酰胺(Gln)的补充对于肠黏膜细胞修复、维持肠道屏障功能有独特的优势。胃肠功能障碍患者的 PN 中添加 Gln, 利于维持肠黏膜屏障功能和免疫功能, 减少感染并发症; 合并多器官功能障碍的重症患者, 不建议补充 Gln, 尤其是脓毒性休克, 或合并肝、肾功能不全的患者, 补充 Gln 则增加病死率。

接受 PN 的胃肠功能障碍患者, 添加 ω 3 PUFA 有助于调控炎症反应, 降低脓毒症的发生风险, 缩短住院时间。鱼油通过多种途径调节脓毒症的免疫反应, 可抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptors 4, TLR4), 从而阻断 TLR 信号通路^[14], 还可阻断 NF- κ B 通路^[15]。有研究者指出, 对于 AGI III 级的患者, 应用鱼油对长期预后改善作用, 特别是对腹内高压(IAH)及腹腔感染的患者作用更明显^[16]。

微量营养素包括 13 种维生素和多种微量元素, 是 PN 重要的组成成分, 对维持机体正常代谢、保持内环境稳定有十分重要的作用, PN 处方中应添加常规剂量的多种维生素和微量元素及电解质。长期接受 PN 的胃肠功能障碍患者, 应创造条件定期监测外周血微量营养素水平。

2.5.3 PN 相关并发症的监测:较长时间的 PN 主要相关并发症为感染和 PN 相关肝病(PNALD), PNALD 是多因素综合作用的结果, 包括原发疾病的影响, 胃肠道长时间缺乏食物刺激, 胆汁淤积, 长期过度喂养, 葡萄糖、脂肪与氮量的提供不合理及营养制剂中的某些成分不合理等。临床表现为胆汁淤积、肝酶升高和黄疸, 严重者可导致肝脏发生不可逆的损害, 甚至引起肝衰竭及死亡。规范中心静脉导管途径和维护、避免过度喂养、添加鱼油脂肪乳剂、保肝药物应用、创造条件给予 EN 等, 是预防和治疗感染和肝病的重要举措。

2.6 胃肠功能障碍患者的肠道微生态治疗 胃肠功能障碍患者易出现肠道菌群失衡, 进而损伤肠道和肠外器官的功能, 且互为因果, 发生 AGI 后, 肠道上皮细胞、肠道免疫系统和肠道微生物群之间会发生“肠道串扰”, 而在危重症患者中, 这种相互关系的缺失会导致肠道炎症反应、局部肠道通透性和有利于细菌转运的通透性增加等全身表现, 进一步导致 MODS^[17]。2023 年, Magnan 等^[18]首次阐述了脓毒症并发 AGI 患者中菌群丰度及多样性的变化及与菌群移位的关系。

有条件者可检测肠道菌群的变化,如肠道菌群的培养,肠道菌群 16s 或者宏基因组检测肠道菌群的多样性,并可检测益生菌、条件致病菌和致病菌丰度的改变。

良好的肠道微生物群和胆汁酸代谢,可能在 SBS 患者中产生有利的肠腔环境,促进肠黏膜修复,改善肠道功能,从而促进肠功能衰竭患者摆脱 TPN。益生菌、益生元等微生态制剂可以改善肠衰竭患者的肠道功能。选择性肠道去污技术可改善过度繁殖者肠道菌群结构紊乱。选择性肠道去污(selective digestive decontamination, SDD)最初是预先给予患者不被吸收的抗菌药物,减少肠道致病菌,同时不影响肠黏膜中其余微生物,以达到减少肠道菌群移位的目的。这一概念在 1980 年被引入 ICU,主要是预防潜在的呼吸道感染,随后有研究表明,SDD 的应用与 ICU 病死率的下降有明显相关性^[19-20]。

2.7 特殊疾病状态下的胃肠功能障碍营养干预 《指南》针对心源性休克、创伤性脑损伤(TBI)、术后胃肠功能障碍、肝肾功能衰竭、消化道出血、炎性肠病(IBM)、SBS、慢性放射性肠炎(CRE)等特殊疾病状态下的胃肠功能障碍,提出了具体的营养干预建议。

2.7.1 心源性休克:心源性休克是导致肠缺血的病因之一,休克的血流动力学改变可导致肠道功能出现不同程度的损害,低灌注状态和循环功能障碍可引起肠黏膜屏障的破坏。心源性休克患者[包括接受体外膜氧合(ECMO)治疗]在循环稳定后应尽早启动 EN,允许性低能量和适当增加蛋白质供给,有益于预后。

2.7.2 创伤性颅脑损伤(TBI):TBI 又称为颅脑创伤,是由外伤引起的脑组织损害,是神经外科最常见的疾病。重型 TBI 患者多合并不同程度的胃肠功能障碍,如意识障碍导致的吞咽功能障碍、颅内压升高导致的胃动力障碍及呕吐反流和误吸、脑肠轴调节异常导致胃肠耐受性较差和肠道菌群紊乱等,影响营养支持治疗途径的选择和实施。《指南》建议中度以上 TBI 患者易发生胃肠功能障碍,早期 EN 实施中应关注耐受性问题;超过 4 周的管饲 EN,建议使用 PEG/PEJ。

2.7.3 术后胃肠功能障碍(POGD):POGD 包括 AGI、术后胃瘫综合征(PGS)以及术后早期炎性肠梗阻(EPIBO)。术后胃瘫与多种因素相关,留置双腔鼻胃肠管可兼顾减压和给予空肠 EN;咀嚼活动有一定预防术后胃肠功能障碍的作用。术后炎性肠梗阻患者早期应给予 PN;辅以促进肠蠕动恢复的药物治疗,应根据肠道功能恢复情况及时给予 EN,并逐步增加摄入量。

2.7.4 假性肠梗阻(IPO):对于假性肠梗阻患者,经口饮食管理可减少小肠细菌过度繁殖和延缓疾病进展,

主要措施包括:调整饮食结构以保证宏量和微量营养素的合理量和组成,排除可能加剧胃肠道症状的某些食物成分(如产气食物)等;低乳糖、低果糖、低纤维和低脂肪饮食(脂肪含量<30%)。膳食无法满足目标需要量时应实施 EN,并建立适宜的 EN 通路。EN 联合胃肠动力药物,可减轻胃肠道不适症状,增加耐受性和消化吸收功能。当无法耐受 EN 的假性肠梗阻患者应给予 PN。

2.7.5 重症急性胰腺炎(SAP):SAP 伴急性胃肠功能障碍患者的营养治疗首选 EN,建议使用短肽型 EN 制剂。血流动力学稳定、胃肠道可耐受的情况下早期启动 EN,密切监测耐受性指标;管饲途径优先选择鼻胃管,必要时使用鼻肠管。当 EN 不耐受或不能达到目标量或存在 EN 禁忌证时,应予以 PN。对于存在明显的胰腺外分泌不足(PEI)或消化不良伴脂肪泻的 SAP 患者,应予以补充胰酶;实施 PN 时,应允许血糖水平适度升高;合并高三酰甘油血症的 SAP 患者早期采取综合性措施,以控制血脂(控制标准:三酰甘油 ≤ 5.65 mmol/L)。

2.7.6 肠痿:肠痿患者消化液丢失过多,无法经胃肠道营养,而且存在高分解代谢状态,因此该类患者通常存在严重的营养不良。痿患者进行 EN 前,应充分引流;短期内无法行 EN,且血流动力学基本稳定的肠痿患者,应当在 24~72 h 内予以 PN。肠痿患者早期 EN 以滋养型喂养为主,以维持机体功能的最低喂养量、保护胃肠道、增强免疫功能以及防止细菌移位;建议适当增加蛋白质的摄入量($1.5 \sim 2.0$ g $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹),高流量肠痿患者的蛋白质的摄入量可达 $1.5 \sim 2.5$ g $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹。起始 PN 或 SPN 喂养的肠痿患者,每日应评估胃肠道功能,尽早过渡为 EN。应根据病情及时建立痿口近端和远端通路,以恢复胃肠道结构的“完整性”,并维持其基础生理功能;对于多发性肠痿患者,也应视情况建立痿口间营养通路。

2.7.7 严重腹腔感染:可耐受 EN 的腹腔感染患者,应早期(24~72 h 内)行 EN。经干预后(如促胃动力药物治疗)短期内(3~7 d)仍无法行 EN 或不能到达 60%目标量的腹腔感染患者,应尽早行 PN。

对于 72 h 内 IAP 持续<15 mmHg 的腹腔高压患者,应考虑行 EN;72 h 内 IAP 持续 ≥ 15 mmHg 的腹腔高压患者,其胃肠不耐受的发生率较高,应考虑予以 PN 治疗,初始能量为目标能量的 33%~60%。

2.7.8 消化道出血:消化道出血是重症患者胃肠道功能损伤和衰竭的重要原因及结果,影响患者预后。上消化道出血患者活动期禁食,可改善胃内 pH 值、稳定

血凝块并降低再出血的风险。消化道出血后, EN 启动时间取决于疾病的病因、严重程度和复发出血的风险。上消化道出血活动期建议暂停 EN, 若溃疡导致再出血的风险较高, 建议内镜治疗后至少 48 h 再开始肠内喂养; 对于再出血风险较低的溃疡或胃炎、食管炎或血管增生症患者, 胃肠道对 EN 耐受后可尽快启动喂养。

2.7.9 炎性肠病 (IBD): IBD 患者的医学营养治疗应考虑多方面因素, 包括患者的经口进食能力、胃肠道的吸收能力、营养状态、炎症反应负荷以及治疗目标。EN 能够诱导和维持克罗恩病 (CD) 缓解; 但仅能纠正溃疡性结肠炎 (UC) 患者的营养不良状况, 并降低营养不良的发生风险。IBD 患者的 EN 首选 ONS, 摄入不足和吞咽困难者给予管饲 EN, 部分 EN 可改善营养状况或维持缓解, 单一 EN 可有效诱导疾病缓解或优化患者的围手术期状况。

2.7.10 短肠综合征 (SBS): SBS 患者应定期进行营养筛查和评估, 包括人体测量指标、营养相关实验室指标、微营养素水平和骨密度等。SBS 患者首选 EN, 应根据疾病状态、残留肠道长度、消化吸收功能、耐受性症状选择 ONS 或管饲; 对于 PN 依赖程度较低的 SBS 患者, 建议使用管饲 EN 结合口服饮食。EN 首选经胃缓慢持续输注, 避免快速灌注或直接注入小肠, 以最大限度地延长肠道滞留时间, 提高营养素吸收, 减少腹泻的发生。

SBS 患者饮食指导和 EN 少于目标能量的 80% 时, 应予以 SPN。药物控制腹泻后, 排便量或造口漏出液量仍 >2.5 L/d, 应以 PN 为主, 待排便量或造口液量减少后, 再开始尝试 EN。接受 HPN 的 SBS 患者, 应定期监测体质量、器官功能、糖脂代谢、电解质和微营养素变化, 并关注大便或造口漏出液量、尿量和口渴症状等临床表现。

2.7.11 肠衰竭相关性肝病 (IFALD): 肠衰竭相关性肝病是指由几个与慢性肠功能衰竭相关的因素造成的肝损伤, 包括但不限于 PN。建议采取下列措施用于预防 IFALD: 尽可能保留小肠长度、保持小肠与结肠的连续性、创造条件使用 EN、避免 PN 过量喂养、优化 PN 处方、限制大豆油脂肪乳用量 ($1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或用鱼油替代部分大豆油脂肪乳)、预防和治疗感染。

2.7.12 慢性放射性肠炎 (RE): RE 是指因盆腔和腹部恶性肿瘤的放射治疗引起的肠道物理损伤, 可累及小肠、结肠和直肠, CRE 的病程常大于 3 个月。CRE 患者易合并营养不良, 医学营养治疗周期较长, 可依适应证选择 ONS、管饲 EN 或 PN; 以 PN 为主的肠道休息

策略可使部分患者临床获益。确定性外科手术是治疗 CRE 引起的肠梗阻和肠痿并发症的关键方法, 是该部分患者恢复 EN 或经口进食的基础。

3 总结与展望

《成人胃肠功能障碍患者医学营养治疗指南 (2025 版)》的发布, 为胃肠功能障碍患者的医学营养治疗提供了全面、规范、科学的指导。其重点内容涵盖了胃肠功能障碍的定义、分级、营养筛查与评定、营养治疗的标准流程、EN 和 PN 的应用时机与方式以及各类特殊疾病状态下的营养建议等。临床医生在应用该指南时, 应充分结合患者的个体情况, 灵活运用指南中的推荐意见, 制定最适合患者的营养治疗方案。

未来, 随着人工智能、代谢组学及再生医学的突破, 营养支持将超越“维持生存”的初级目标, 迈向“功能修复”与“生活质量提升”的高阶维度。然而, 这一愿景的实现需要临床、科研、政策及社会资源的协同努力。期待在指南的引领下, 通过不断学习和掌握最新的研究成果和临床技术, 积极参与多学科协作, 可以共同推动胃肠功能障碍患者医学营养治疗的规范化和科学化发展, 不断提高患者的治疗效果和生活质量。

参考文献

- [1] Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems [J]. Intensive Care Med, 2012, 38 (3): 384-394.
- [2] 李鹏, 崔庆伟, 张盼, 等. 应用床旁超声监测胃残余量指导重症烧伤患者早期肠内营养的临床价值 [J/OL]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2024, 19 (1): 24-33.
- [3] 杜金云, 聂娟. 床旁超声监测胃残余量在脓毒症休克患者肠内营养中的应用 [J]. 当代医学, 2021, 27 (5): 22-24.
- [4] Otani S, Coopersmith CM. Gut integrity in critical illness [J]. J Intensive Care, 2019, 7: 17.
- [5] Haussner F, Chakraborty S, Hallgebauer R, et al. Challenge to the Intestinal Mucosa during Sepsis [J]. Front Immunol, 2019, 30: 10:891.
- [6] 马俊秀, 李振伟, 蒋佳维, 等. 影响危重症患者胃肠功能障碍的危险因素分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26 (5): 569-572.
- [7] Li HX, Chen Y, Huo FF, et al. Association between acute gastrointestinal injury and biomarkers of intestinal barrier function in critically ill patients [J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17 (1): 45.
- [8] Sekino M, Funaoka H, Sato S, et al. Intestinal fatty acid-binding protein level as a predictor of 28-day mortality and bowel ischemia in patients with septic shock: a preliminary study [J]. J Crit Care, 2017, 42: 92-100.
- [9] 王静, 于丽梅, 夏永宏, 等. 瓜氨酸和肠型脂肪酸结合蛋白对重症患者急诊胃肠损伤的诊断价值: 一项 530 例患者的前瞻性研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (11): 999-1003.

[10] 梁群,薛鸿征,冯文佳.不同营养支持途径对脓毒症患者的影响综述[J].解放军医学院学报,2021,42(10):1110-1113.

[11] Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines [J]. Intensive Care Medicine,2017,43(3):380-398.

[12] Wang J, Zheng N, Chang X, et al. Nutritional risk factors for all-cause mortality of critically ill patients: a retrospective cohort study [J]. BMJ Open, 2022,12(11):e066015.

[13] Huang Q, Wu Z, Chi C, et al. Angiopoietin-2 is an early predictor for acute gastrointestinal injury and intestinal barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis [J]. Dig Dis Sci, 2021, 66 (1): 114-120.

[14] Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis [J]. Am J Respir Crit Care Med,2003, 167 (10): 1321-1328.

[15] Singer P, Shapiro H, Theilla M, et al. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective [J]. Intensive Care Med,2008, 34 (9): 1580-1592.

[16] 陈怀生,洪英财,张岸林,等. ω-3 鱼油脂肪酸在脓毒症并严重急性胃肠损伤中的应用[J].广东医学,2015, 36 (14): 2234-2237.

[17] Niu MW, Chen P. Crosstalk between gut microbiota and sepsis [J]. Burns Trauma,2021, 9: tkab036.

[18] Magnan C, Lancry T, Salipante F, et al. Role of gut microbiota and bacterial translocation in acute intestinal injury and mortality in patients admitted in ICU for septic shock [J]. Front Cell Infect Microbiol,2023, 13: 1330900.

[19] Wittekamp BHJ, Oostdijk EAN, Cuthbertson BH, et al. Selective decontamination of the digestive tract (SDD) in critically ill patients: a narrative review [J]. Intensive Care Med, 2020, 46 (2): 343-349.

[20] 霍文谦,么改琦.危重症患者急性胃肠功能损伤的发病机制及诊治研究进展[J].中国中西医结合急救杂志,2025, 32 (1): 110-114.

(收稿日期:2025-03-21)

作者 · 编者 · 读者

撰写医学论文主体部分的要求

1 前言 概述研究的背景、目的、研究思路、理论依据、研究方法、预期结果和意义等。仅提供与研究主题紧密相关的参考文献,切忌写成分文献综述。一般以 200~300 个汉字为宜,占全文字数的 5% 左右。

2 资(材)料与方法 实验研究论文常写成“材料与方法”,临床研究论文常写成“资料与方法”。

2.1 研究对象:研究对象为人,需注明时间、地点、分组方法、一般情况、选择标准与排除标准等,并说明经所在单位伦理委员会批准,研究对象知情同意。研究对象为实验动物,需注明动物的名称、种系、雌雄、年龄、饲养条件、健康状况及合格证号等。

2.2 药品、试剂及仪器、设备:药品及化学试剂使用通用名称,并注明剂量、单位、纯度、批号、生产单位及给药途径。仪器、设备应注明名称、型号、规格、生产单位、精密度或误差范围,无须描述工作原理。

2.3 观察指标与方法:选用相应观察指标,详述新创的方法及改良方法的改进之处,以备他人重复。采用他人方法,以引用参考文献的方式给出即可。

2.4 统计学方法 说明所使用的统计学软件及版本,明确资料的表达及统计学方法的选择。用 $\bar{x} \pm s$ 表达服从或近似服从正态分布的计量资料,可采用 t 检验、方差分析;用 $M(Q_1, Q_3)$ 表达呈偏态分布的计量资料或生存时间资料,可采用秩和检验,若考虑协变量的影响,可采用协方差分析;用频数或构成比(%)表达计数资料或等级资料,可采用卡方检验或秩和检验。

3 结果 是指与设计的观察指标相对应的实(试)验所得数据、观察记录,经过综合分析和统计学处理的结果,而不是原始数据,更不是原始记录。按逻辑顺序在正文的文字、表格和图中描述所获得的结果。结果的叙述应实事求是,简洁明了,数据准确,层次清楚,逻辑严谨。以数据反映结果时,应注意不能只描述导数(如百分数),还应同时给出据以计算导数的绝对数。一般应对所得数据进行统计学处理,并给出具体的统计检验值,如: $t=2.85, P<0.01$ 。

4 讨论 是对研究结果的科学解释与评价,是研究所形成的科学理论,不必重述结果部分具体数据或资料。着重讨论研究结果的创新之处及从中导出的结论,包括理论意义、实际应用价值、局限性,及其对进一步研究的启示。应将本研究结果与其他有关的研究相比较,并将本研究结论与目的联系起来讨论,同时列出相关参考文献。

5 结论 是对研究结果和论点的提炼与概括,如果推导不出结论,可在讨论中写一结束语。

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.002

脓毒症专题

血清 Tenascin-C、Midkine 在脓毒症并发心肌损伤患者中的表达及临床意义

武冬, 郭筱王, 贾佳, 张骥, 古春昱

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2023-YBSF-159); 陕西省重点研发计划项目 (2018SF-023)

作者单位: 710068 西安, 陕西省人民医院急诊内科

通信作者: 郭筱王, E-mail: 376103894@qq.com



【摘要】目的 探讨血清肌腱蛋白 C (Tenascin-C)、中期因子 (Midkine) 在脓毒症并发心肌损伤 (MI) 患者中的表达及临床意义。**方法** 选取 2019 年 1 月—2024 年 12 月陕西省人民医院急诊内科收治的脓毒症患者 108 例 (脓毒症组) 和同期健康体检者 54 例 (健康对照组), 根据是否并发 MI 将脓毒症患者分为 MI 亚组 50 例和非 MI 亚组 58 例。采用酶联免疫吸附法检测血清 Tenascin-C、Midkine 水平; 多因素 Logistic 回归分析脓毒症并发 MI 的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 Tenascin-C、Midkine 水平对脓毒症患者并发 MI 的预测价值。**结果** 与健康对照组比较, 脓毒症组血清 Tenascin-C、Midkine 水平升高 ($t/P=13.460/<0.001$, $13.414/<0.001$); 与非 MI 亚组比较, MI 亚组序贯器官衰竭评估 (SOFA) 评分增加, 肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、Tenascin-C、Midkine 水平升高 ($t/P=4.300/<0.001$, $7.766/<0.001$, $4.406/<0.001$, $5.783/<0.001$, $5.410/<0.001$); 多因素 Logistic 回归分析显示, SOFA 评分高、CK-MB 高、NT-proBNP 高、Tenascin-C 高、Midkine 高为脓毒症并发 MI 的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=1.169(1.015\sim1.348)$ 、 $1.685(1.247\sim2.277)$ 、 $1.003(1.001\sim1.004)$ 、 $1.342(1.134\sim1.589)$ 、 $1.616(1.194\sim2.186)$]; Tenascin-C、Midkine 及二者联合预测脓毒症并发 MI 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.780、0.774、0.874, 二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P=2.601/<0.001$, $2.598/<0.001$)。**结论** 血清 Tenascin-C、Midkine 水平升高与脓毒症患者并发 MI 有关, 二者联合检测对脓毒症并发 MI 具有较高的预测价值。

【关键词】 脓毒症; 心肌损伤; 肌腱蛋白 C; 中期因子; 预测

【中图分类号】 R631; R542.2

【文献标识码】 A

The expression and clinical significance of serum Tenascin-C and Midkine in patients with sepsis complicated with myocardial injury Wu Dong, Guo Xiaowang, Jia Jia, Zhang Ji, Gu Chunyu. Department of Emergency, Shaanxi Provincial People's Hospital, Shaanxi, Xi'an 710068, China

Funding program: Key Research and Development Program of Shaanxi Province (2023-YBSF-159); Key Research and Development Program of Shaanxi Province (2018SF-023)

Corresponding author: Guo Xiaowang, E-mail: 376103894@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the expression and clinical significance of serum Tenascin-C and Midkine in patients with sepsis complicated with myocardial injury (MI). **Methods** A total of 108 patients with sepsis (sepsis group) and 54 healthy volunteers (healthy control group) admitted to the Department of Emergency Medicine of Shaanxi Provincial People's Hospital from January 2019 to December 2024 were selected. Sepsis patients were divided into MI subgroup and non-MI subgroup according to whether they were complicated with MI. The levels of serum Tenascin-C and Midkine were detected by enzyme-linked immunosorbent assay; Multivariate unconditional Logistic regression analysis was used to analyze the factors of sepsis complicated with MI; ROC curve was used to analyze the predictive value of serum Tenascin-C, Midkine levels and other influencing indicators for sepsis complicated with MI. **Results** Compared with the healthy control group, the levels of serum Tenascin-C and Midkine in the sepsis group were increased ($t=13.460, 13.414$, all $P<0.001$); the incidence of MI in patients with sepsis was 46.30% (50/108); Compared with the non-MI subgroup, the levels of serum Tenascin-C and Midkine in the MI subgroup were increased ($t=5.783, 5.410$, $P<0.001$). Sequential organ failure assessment (SOFA) score, creatine kinase isoenzyme (CK-MB), N-terminal pro-brain natriuretic peptide, Tenascin-C and Midkine were independent risk factors for sepsis complicated with MI [$OR(95\%CI)=1.169(1.015\sim1.348), 1.685(1.247\sim2.277), 1.003(1.001\sim1.004), 1.342(1.134\sim1.589)$,

1.616(1.194–2.186)]; the areas under the curve of Tenascin-C, Midkine and their combination in predicting sepsis complicated with MI were 0.780, 0.774 and 0.874, respectively, the combination of the two was superior to their respective predictive efficacy ($Z/P=2.601/<0.001$, $2.598/<0.001$).**Conclusion** The increase of serum Tenascin-C and Midkine levels is related to sepsis complicated with MI, and the combination of the two has a high predictive value for sepsis complicated with MI.

【Key words】 Sepsis; Myocardial injury; Tenascin-C; Midkine; Prediction

脓毒症是由宿主对感染反应失调而引起的一种危及生命的器官功能障碍,我国重症监护室脓毒症患病率为 25.5%,病死率为 40%,造成了巨大的经济和医疗负担^[1-2]。心肌损伤(myocardial injury, MI)是脓毒症过程中常见的器官功能障碍,其预后较单纯脓毒症或 MI 患者更差,脓毒症 MI 发生率可达 40%~50%,而病死率高达 70%~90%^[3-4]。因此早期预测脓毒症并发 MI 尤为重要。炎症反应、氧化应激、细胞外基质重构等参与脓毒症并发 MI 过程^[5]。肌腱蛋白 C(Tenascin-C)是一种六聚体糖蛋白,参与促进炎症反应和细胞外基质重构^[6]。Meijer 等^[7]报道,脓症患者血浆 Tenascin-C 水平升高,且随着器官衰竭数量增加而升高。中期因子(Midkine)是一种肝素结合分子,能促进炎症反应、氧化应激^[8]。Gao 等^[9]报道,血清 Midkine 水平升高与脓症患者病情加重及预后不良有关。然而,关于血清 Tenascin-C、Midkine 在脓毒症并发 MI 患者中的表达及临床意义报道较少。现分析脓毒症并发 MI 患者血清 Tenascin-C、Midkine 水平变化及其对脓毒症并发 MI 的预测价值,以期降低脓毒症并发 MI 风险提供更多依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2024 年 12 月陕西省人民医院急诊内科收治的脓症患者 108 例(脓毒症组),男 73 例、女 35 例,年龄 24~84(56.25±10.74)岁;感染部位:呼吸系统 28 例,血液系统 37 例,消化系统 14 例,神经系统 12 例,泌尿系统 10 例,其他 7 例;基础疾病:高血压 35 例,糖尿病 22 例,冠心病 13 例。另选取医院同期健康体检者 54 例(健康对照组),男 38 例、女 16 例,年龄 21~75(55.42±8.63)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通过(2019-013-02),受试者或家属知情自愿签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①入住监护室时间≥24 h;②有完整的临床资料;③年龄>18 岁;④脓毒症符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[10]诊断标准。(2)排除标准:①恶性肿瘤患者;②合并急性心肌炎、心肌病、急性心肌梗死等器质

性心脏病者;③合并其他脓毒症相关器官损害;④妊娠及哺乳期妇女;⑤行心肺复苏、电除颤、直流电复律者;⑥血液系统疾病者;⑦心脏手术史;⑧自身免疫系统疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Tenascin-C、Midkine 水平检测:采集脓症患者入院即刻和健康体检者体检时静脉血 3 ml,离心留取上清后采用酶联免疫吸附法检测 Tenascin-C(试剂盒购自上海威奥生物科技有限公司,货号:EH6472M)、Midkine[试剂盒购自北京普利莱(APPLY-GEN)基因技术有限公司,货号:AZ0333]水平。

1.3.2 MI 诊断和分组:肌钙蛋白 I≥0.04 μg/L 诊断为 MI^[11]。根据脓症患者住院期间是否并发 MI 分为 MI 亚组 50 例和非 MI 亚组 58 例。

1.4 统计学方法 选用 R 语言 4.33 软件处理数据。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 χ^2 检验;多因素 Logistic 回归分析脓毒症并发 MI 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Tenascin-C、Midkine 水平对脓症患者并发 MI 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 Tenascin-C、Midkine 水平比较 与健康对照组比较,脓毒症组患者血清 Tenascin-C、Midkine 水平升高($P<0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组与脓毒症组患者血清 Tenascin-C、Midkine 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, μg/L)

Tab.1 Comparison of serum Tenascin-C and Midkine levels between healthy control group and sepsis group patients

组 别	例数	Tenascin-C	Midkine
健康对照组	54	16.25±3.12	0.63±0.17
脓毒症组	108	24.90±5.01	1.09±0.26
t 值		13.460	13.414
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组患者临床资料和血清 Tenascin-C、Midkine 水平比较 108 例脓症患者 MI 并发率为 46.30%(50/108)。与非 MI 亚组比较,MI 亚组 SOFA 评分增

加,CK-MB、NT-proBNP、Tenascin-C、Midkine 水平升高 ($P<0.01$),见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析脓毒症并发 MI 的影响因素 以脓症患者并发 MI 为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:SOFA 评分高、CK-MB 高、NT-proBNP 高、Tenascin-C 高、Midkine 高为脓毒症并发 MI 的独立危险因素($P<0.05$ 或 0.01),见表 3。

2.4 血清 Tenascin-C、Midkine 水平对脓症患者并发 MI 的预测价值 绘制血清 Tenascin-C、Midkine 水平预测脓症患者并发 MI 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:Tenascin-C、Midkine 及二者联合预测脓毒症并发 MI 的曲线下面积分别为 0.780、0.774、0.874,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=2.601/<0.001$ 、 $2.598/<0.001$),见表 4 和图 1。

表 3 脓症患者并发 MI 的多因素 Logistic 回归分析

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of sepsis patients with concurrent MI

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-20.548	4.259	23.278	<0.001	<0.001	-
SOFA 评分高	0.157	0.073	4.659	0.031	1.169	1.015~1.348
CK-MB 高	0.522	0.154	11.536	0.001	1.685	1.247~2.277
NT-proBNP 高	0.003	0.001	9.320	0.002	1.003	1.001~1.004
Tenascin-C 高	0.294	0.086	11.728	0.001	1.342	1.134~1.589
Midkine 高	0.480	0.154	9.676	0.002	1.616	1.194~2.186

表 4 血清 Tenascin-C、Midkine 水平对脓症患者并发 MI 的预测价值

Tab.4 The predictive value of serum Tenascin-C and Midkine levels for MI in sepsis patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
Tenascin-C	26.64 $\mu\text{g/L}$	0.780	0.690~0.854	0.820	0.603	0.423
Midkine	1.13 $\mu\text{g/L}$	0.774	0.683~0.849	0.760	0.724	0.484
二者联合		0.874	0.797~0.930	0.900	0.724	0.624

表 2 MI 亚组与非 MI 亚组临床资料和血清 Tenascin-C、Midkine 水平比较

Tab.2 Comparison of clinical data and serum Tenascin-C and Midkine levels between MI subgroup and non-MI subgroup

项 目	非 MI 亚组($n=58$)	MI 亚组($n=50$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男 41(70.69)	32(64.00)	0.549	0.459
	女 17(29.31)	18(36.00)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	54.47 $\pm$ 9.29	58.32 $\pm$ 11.97	1.882	0.063
吸烟史[例(%)]	23(39.66)	24(48.00)	0.761	0.383
饮酒史[例(%)]	20(34.48)	24(48.00)	2.032	0.154
基础疾病[例(%)]	高血压 17(29.31)	18(36.00)	0.549	0.459
	糖尿病 10(17.24)	12(24.00)	0.746	0.385
	冠心病 6(10.34)	7(14.00)	0.339	0.561
体温($\bar{x}\pm s$, $^{\circ}\text{C}$)	37.20 $\pm$ 1.15	37.16 $\pm$ 1.17	0.172	0.864
心率($\bar{x}\pm s$,次/min)	120.60 $\pm$ 22.86	123.80 $\pm$ 22.48	0.730	0.467
感染部位[例(%)]	呼吸系统 17(29.31)	11(22.00)	1.605	0.901
	血液系统 18(31.03)	19(38.00)		
	消化系统 7(12.07)	7(14.00)		
	神经系统 7(12.07)	5(10.00)		
	泌尿系统 6(10.34)	4(8.00)		
	其他 3(5.17)	4(8.00)		
APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$,分)	19.22 $\pm$ 7.57	21.76 $\pm$ 7.93	1.701	0.092
SOFA 评分($\bar{x}\pm s$,分)	7.97 $\pm$ 3.11	11.02 $\pm$ 4.24	4.300	<0.001
血肌酐($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	80.91 $\pm$ 26.41	88.46 $\pm$ 21.46	1.612	0.110
血尿酸($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	360.85 $\pm$ 168.52	402.51 $\pm$ 176.06	1.255	0.212
血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	106.94 $\pm$ 23.08	101.51 $\pm$ 30.06	1.060	0.291
降钙素原($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	10.96 $\pm$ 4.88	12.76 $\pm$ 5.80	1.752	0.083
白细胞计数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	12.77 $\pm$ 5.09	13.21 $\pm$ 5.02	0.451	0.653
血小板计数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	200.58 $\pm$ 77.80	174.81 $\pm$ 65.46	1.846	0.068
CK-MB($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	3.26 $\pm$ 1.17	6.52 $\pm$ 2.94	7.766	<0.001
NT-proBNP($\bar{x}\pm s$,ng/L)	1315.60 $\pm$ 494.17	1849.57 $\pm$ 754.30	4.406	<0.001
Tenascin-C($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	22.64 $\pm$ 4.70	27.54 $\pm$ 4.00	5.783	<0.001
Midkine($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	0.98 $\pm$ 0.25	1.22 $\pm$ 0.21	5.410	<0.001

注:APACHE II.急性生理和慢性健康评估 II;SOFA.序贯器官衰竭评估;CK-MB.肌酸激酶同工酶;NT-proBNP.N 末端脑钠肽前体。

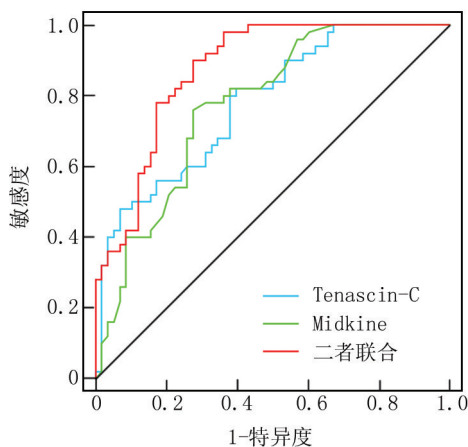


图1 血清 Tenascin-C、Midkine 水平预测脓毒症患者并发 MI 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting MI in sepsis patients based on serum Tenascin-C and Midkine levels

3 讨论

脓毒症引发的免疫反应过度激活,能释放大量炎性介质损伤心脏等多个器官功能,同时炎症反应还能通过损伤血管内皮功能引起全身微血管血流灌注障碍,心脏作为微血管丰富的器官,更易受到血流灌注障碍的影响,进而导致 MI 发生^[12]。脓毒症并发 MI 可导致心脏功能障碍或心脏衰竭,影响其他器官的血流灌注,从而增加脓毒症患者多器官功能障碍和死亡风险^[3-4]。目前脓毒症并发 MI 尚无统一诊断标准,临床上多以 MI 标志物如肌钙蛋白 I、肌钙蛋白 T、CK-MB、NT-proBNP/BNP 升高进行诊断,但这些指标通常于心肌出现损伤后而升高,无法实现早期预测^[13]。因此,有必要寻找其他影响脓毒症并发 MI 的相关指标,对早期预测其发生和改善患者预后具有重要意义。

脓毒症并发 MI 的机制复杂,涉及炎症反应、氧化应激、细胞外基质重构等多个生物过程,炎症反应、氧化应激能损伤心肌细胞,诱导心肌细胞凋亡、细胞外基质重构和纤维化,从而促进脓毒症并发 MI 的发生发展^[5]。Tenascin-C 是一种由成纤维细胞、平滑肌细胞、内皮细胞等细胞表达的细胞外基质糖蛋白,能够通过细胞表面整合素结合,激活多个信号通路促进炎症反应,并调控细胞外基质分泌促进细胞外基质重构^[14]。研究表明,Tenascin-C 在脓毒症小鼠模型中高表达,并能通过激活 Toll 样受体 4 信号通路,促进全身性炎症反应,抑制 Tenascin-C 表达能够显著减少促炎因子的表达,从而减轻脓毒症小鼠的全身炎症反应^[15-16]。这些研究表明,Tenascin-C 在脓毒症过程中起着重要的作用。在心肌炎和炎性心肌病小鼠模型

中,Tenascin-C 高表达可增加心肌炎性细胞的浸润,进一步加剧 MI^[17]。此外,在缺氧诱导的小鼠心脏损伤模型中,Tenascin-C 通过诱导心肌纤维化和心肌细胞凋亡,导致心脏功能严重损害^[18]。这表明 Tenascin-C 也在 MI 中起着重要作用。Xu 等^[19]报道,血清 Tenascin-C 水平升高与多器官功能障碍危重患者预后较差相关。故推测 Tenascin-C 可能与脓毒症并发 MI 相关。本研究发现,脓毒症患者的血清 Tenascin-C 水平显著升高,这与以往的研究结果一致。且血清 Tenascin-C 水平每升高 1 $\mu\text{g/L}$,脓毒症并发 MI 的风险增加 0.342,说明血清 Tenascin-C 水平升高与脓毒症并发 MI 风险增加有关。Tenascin-C 通过与细胞表面整合素结合,激活 Toll 样受体 4 信号通路,增强炎症因子的分泌,进而加剧脓毒症引发的全身炎症反应,导致心肌细胞损伤和凋亡,从而增加 MI 的风险^[20]。此外,Tenascin-C 还促进成纤维细胞和肌成纤维细胞的增殖与迁移,促进细胞外基质成分的释放,进一步引起心肌纤维化,损害心肌功能,从而加重 MI 的发生^[21]。

Midkine 是由成纤维细胞、平滑肌细胞、内皮细胞、免疫细胞等多种细胞在受到感染、炎症反应、氧化应激等刺激后表达的一种糖蛋白,能通过与细胞表面受体结合促进炎症反应,刺激细胞内氧化应激相关酶增强活性氧生成,与炎症反应和氧化应激密切相关^[8]。Midkine 在脓毒症小鼠中高表达,能通过增强活性氧产生促进肺血管内皮损伤^[22]。Hohlstein 等^[23]发现,血清 Midkine 水平在脓毒症患者中升高,说明 Midkine 在脓毒症过程中起着重要的作用。自身免疫性心肌炎小鼠中,Midkine 能通过促进心肌中性粒细胞浸润和中性粒细胞胞外陷阱,加剧心肌炎症反应^[24];沉默 Midkine 能通过减弱氧化应激来改善血管紧张素 II 诱导的心脏肥大,从而改善小鼠心脏功能^[25]。Chang 等^[26]报道,脓毒症患者血浆 Midkine 水平升高与 28 d 病死率增加及肺功能、肾功能降低有关。故推测 Midkine 水平升高可能与脓毒症并发 MI 相关。本研究发现,脓毒症患者的血清 Midkine 水平显著升高,这与以往的研究结果一致。且血清 Midkine 水平每升高 1 $\mu\text{g/L}$,脓毒症并发 MI 的风险增加 0.616,说明血清 Midkine 水平升高与脓毒症并发 MI 风险增加有关。其原因可能是,Midkine 能通过结合细胞表面受体,激活炎症反应信号通路,促进大量炎症因子释放和增强心肌免疫细胞浸润,诱导心肌细胞凋亡和坏死,从而增加 MI 的发生风险;同时 Midkine 还可通过激活氧化应激相关酶,促进活性氧大量产生,进一步损伤心肌细胞,并诱导心肌细胞凋亡和纤维化,导致脓毒症并发 MI 风险

增加^[27]。

本研究还发现,除了 MI 标志物外,SOFA 评分还与脓毒症并发 MI 有关,考虑与 SOFA 评分增加反映多器官功能障碍有关^[28]。本研究 ROC 曲线显示,Tenascin-C、Midkine 及二者联合预测脓毒症并发 MI 的 AUC 分别为 0.780、0.774、0.874,二者联合优于各自单独预测效能。这提示血清 Tenascin-C、Midkine 水平有助于预测脓毒症并发 MI,而联合检测血清 Tenascin-C、Midkine 水平具备更高的预测效能。

4 结 论

综上所述,血清 Tenascin-C、Midkine 水平升高是脓毒症并发 MI 的独立危险因素,二者联合预测脓毒症并发 MI 的价值较高。但本研究样本量有限,未深入探讨 Tenascin-C、Midkine 在脓毒症并发 MI 中的具体作用机制;未来研究可通过多中心、大样本研究进一步验证,并结合细胞和动物实验深入分析 Tenascin-C、Midkine 参与脓毒症并发 MI 的机制,从而提升血清 Tenascin-C、Midkine 水平的临床应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

武冬:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;郭筱王:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;贾佳:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;张骥:进行统计学分析;古春昱:实施研究过程,资料搜集整理,论文撰写

参考文献

[1] Lei S, Li X, Zhao H, et al. Prevalence of sepsis among adults in China: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 977094. DOI: 10.3389/fpubh.2022.977094.

[2] Weng L, Xu Y, Yin P, et al. National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 84. DOI: 10.1186/s13054-023-04385-x.

[3] 陈春燕,程伟,钟仕利,等.超声心动图参数联合血清学指标预测脓毒症患者心肌损伤的临床价值[J].*临床超声医学杂志*, 2022, 24(9): 672-676. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2022.09.008.

[4] Xu KZ, Xu P, Li JJ, et al. Predictors and nomogram of in-hospital mortality in sepsis-induced myocardial injury: A retrospective cohort study[J]. *BMC Anesthesiol*, 2023, 23(1): 230. DOI: 10.1186/s12871-023-02189-8.

[5] Bi CF, Liu J, Yang LS, et al. Research progress on the mechanism of sepsis induced myocardial injury[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 4275-4290. DOI: 10.2147/JIR.S374117.

[6] Abedsaeidi M, Hojjati F, Tavassoli A, et al. Biology of Tenascin C and its role in physiology and pathology[J]. *Curr Med Chem*, 2024, 31(19): 2706-2731. DOI: 10.2174/0929867330666230404124229.

[7] Meijer MT, Uhel F, Cremer OL, et al. Tenascin C plasma levels in critically ill patients with or without sepsis: A multicenter observational study [J]. *Shock*, 2020, 54(1): 62-69. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001481.

[8] Neumaier EE, Rothhammer V, Linnerbauer M. The role of midkine in health and disease[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1310094. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1310094.

[9] Gao L, Liu Q, Kuang Z, et al. Relationship between serum Midkine and Omentin-1 levels and the severity of sepsis in patients and their prognostic value[J]. *Libyan J Med*, 2024, 19(1): 2383025. DOI: 10.1080/19932820.2024.2383025.

[10] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].*感染、炎症反应、修复*, 2019, 20(1): 3-22. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2019.01.001.

[11] 张翠翠,元志玲,孙强,等.重症监护室脓毒症相关性心肌损伤患者 28 d 病死率的危险因素[J].*中国医师杂志*, 2023, 25(8): 1165-1169. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20230426-00575.

[12] 廖夕茗,杨国辉.凝血功能紊乱在脓毒症心肌损伤发病机制中作用研究进展[J].*疑难病杂志*, 2024, 23(8): 1002-1005, 1010. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.021.

[13] 杨绍孔,陈立文,沈华,等.脓毒症心肌病诊断及预后标志物的研究进展[J].*实用老年医学*, 2024, 38(7): 748-752. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2024.07.024.

[14] Cheong S, Peng Y, Lu F, et al. Structural extracellular matrix-mediated molecular signaling in wound repair and tissue regeneration[J]. *Biochimie*, 2025, 229: 58-68. DOI: 10.1016/j.biochi.2024.10.003.

[15] Piccinini AM, Midwood KS. Endogenous control of immunity against infection: Tenascin-C regulates TLR4-mediated inflammation via microRNA-155[J]. *Cell Rep*, 2012, 2(4): 914-926. DOI: 10.1016/j.celrep.2012.09.005.

[16] Uddin MJ, Li CS, Joe Y, et al. Carbon monoxide inhibits Tenascin-C mediated inflammation via IL-10 expression in a septic mouse model[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 613249. DOI: 10.1155/2015/613249.

[17] Tajiri K, Yonebayashi S, Li S, et al. Immunomodulatory role of Tenascin-C in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 624703. DOI: 10.3389/fimmu.2021.624703.

[18] Cheng H, Li L, Xue J, et al. TNC accelerates hypoxia-induced cardiac injury in a METTL3-dependent manner[J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(3): 591. DOI: 10.3390/genes14030591.

[19] Xu Y, Li N, Gao J, et al. Elevated serum tenascin-c predicts mortality in critically ill patients with multiple organ dysfunction[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 759273. DOI: 10.3389/fmed.2021.759273.

[20] Xu M, Ye Z, Zhao X, et al. Deficiency of tenascin-C attenuated cardiac injury by inactivating TLR4/NLRP3/caspase-1 pathway after myocardial infarction[J]. *Cell Signal*, 2021, 86: 110084. DOI: 10.1016/j.cellsig.2021.110084.

[21] Bhattacharyya S, Midwood KS, Varga J. Tenascin-C in fibrosis in multiple organs: Translational implications[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2022, 128: 130-136. DOI: 10.1016/j.semedb.2022.03.019.

[22] Xu JY, Chang W, Sun Q, et al. Pulmonary midkine inhibition ameliorates sepsis induced lung injury[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 91. DOI: 10.1186/s12967-021-02755-z.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.003

脓毒症专题

血清 METTL14、RIPK1 与脓毒症并发 ARDS 患者病情程度及预后的相关性研究

马育红, 杨红年, 尚丫茹, 尹桃, 杨东, 陈梦飞

基金项目: 宁夏回族自治区医疗卫生科技计划项目 (2021-NW-097)

作者单位: 750002 银川, 宁夏回族自治区人民医院急诊科

通信作者: 杨红年, E-mail: yhn_0606@ qq.com



【摘要】目的 分析血清甲基转移酶样蛋白 14 (METTL14)、受体相互作用蛋白激酶 1 (RIPK1) 与脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征 (S-ARDS) 患者病情程度及预后的相关性。**方法** 选取 2021 年 1 月—2024 年 8 月宁夏回族自治区人民医院急诊科收治的 S-ARDS 患者 182 例 (S-ARDS 组) 和 1:1 比例同期医院健康体检志愿者 182 例 (健康对照组)。S-ARDS 患者根据病情程度 (氧合指数) 分为轻度 S-ARDS 亚组 (48 例)、中度 S-ARDS 亚组 (66 例)、重度 S-ARDS 亚组 (68 例); 根据 28 d 预后结果分为死亡亚组 (61 例)、存活亚组 (121 例)。采用酶联免疫吸附法检测血清 METTL14、RIPK1 水平; 通过 Pearson 相关分析血清 METTL14、RIPK1 水平与 S-ARDS 患者氧合指数的相关性; 多因素 Logistic 回归、ROC 曲线和 DCA 曲线分析血清 METTL14、RIPK1 水平与 S-ARDS 患者预后的关系、预测价值及临床获益。**结果** S-ARDS 组血清 METTL14、RIPK1 水平高于健康对照组 ($t/P=20.742/<0.001$, $17.877/<0.001$); 轻度、中度、重度 S-ARDS 亚组血清 METTL14、RIPK1 水平依次升高 ($F/P=310.610/<0.001$, $362.391/<0.001$), 二者与氧合指数呈正相关 ($r/P=0.723/<0.001$, $0.742/<0.001$); 182 例 S-ARDS 患者 28 d 病死率为 33.52% (61/182), 机械通气时间 ≥ 3 d, SOFA 评分高、APACHE II 评分高、METTL14 高、RIPK1 高为 S-ARDS 患者死亡的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=7.438(1.980\sim27.944)$ 、 $1.416(1.100\sim1.821)$ 、 $1.207(1.098\sim1.327)$ 、 $1.513(1.177\sim1.946)$ 、 $2.336(1.635\sim3.336)$], 氧合指数高为 S-ARDS 患者死亡的独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.976(0.965\sim0.988)$]; 血清 METTL14、RIPK1 水平单独及二者联合预测 S-ARDS 患者死亡的曲线下面积为 0.771、0.780、0.867, 二者联合的 AUC 更大 ($Z/P=3.397/0.001$, $3.198/0.001$); 在 0.20~0.95 阈值范围内, 血清 METTL14、RIPK1 水平联合预测 S-ARDS 患者死亡的净获益率大于单独预测。**结论** 血清 METTL14、RIPK1 水平升高与 S-ARDS 患者病情加重和死亡密切相关, 二者联合对 S-ARDS 患者病死的预测价值和净获益率较高。

【关键词】 脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征; 甲基转移酶样蛋白 14; 受体相互作用蛋白激酶 1; 病情程度; 预后**【中图分类号】** R631; R563.8**【文献标识码】** A

Correlation between serum METTL14, RIPK1, and the severity and prognosis of patients with sepsis-associated ARDS Ma Yuhong, Yang Hongnian, Shang Yaru, Yin Tao, Yang Dong, Chen Mengfei. Department of Emergency, Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital, Ningxia, Yinchuan 750002, China

Funding program: Ningxia Hui Autonomous Region Medical and Health Technology Plan Project (2021-NW-097)

Corresponding author: Yang Hongnian, E-mail: yhn_0606@ qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the correlation between serum methyltransferase-like protein 14 (METTL14), receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1) levels, disease severity, and prognosis in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome (S-ARDS). **Methods** A total of 182 S-ARDS patients admitted to the Emergency Department of Ningxia People's Hospital from January 2021 to August 2024 were selected as the S-ARDS group, along with 182 healthy volunteers matched at a 1:1 ratio as the healthy control group. According to the severity of the disease (oxygenation index) and 28-day prognosis, S-ARDS patients were further divided into mild S-ARDS group (48 cases), moderate S-ARDS group (66 cases), severe S-ARDS group (68 cases), survival group, and death group. Serum METTL14 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The correlation between serum METTL14, RIPK1 levels, and the oxygenation index of S-ARDS patients was analyzed using Pearson correlation analysis. Multivariate logistic regression, receiver operating characteristic (ROC) curve, and decision curve analysis (DCA) were used to assess the relationship, predictive value, and clinical benefit of serum METTL14 and RIPK1 levels for the prognosis of S-ARDS patients. **Results** Serum METTL14 and RIPK1 levels in the S-ARDS group were significantly higher than those in the healthy control group ($t/P=20.742/<0.001$, $17.877/<0.001$). Ser-

um METTL14 and RIPK1 levels increased gradually with the severity of S-ARDS in the mild, moderate, and severe S-ARDS groups ($F/P=310.610/<0.001, 362.391/<0.001$), and both were positively correlated with the oxygenation index ($r/P=0.723/<0.001, 0.742/<0.001$). The 28-day mortality rate of 182 S-ARDS patients was 33.52% (61/182). Oxygenation index was an independent protective factor for mortality in S-ARDS patients, while mechanical ventilation time, sequential organ failure assessment (SOFA) score, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, METTL14, and RIPK1 were independent risk factors [$OR(95\% CI)=7.438(1.980-27.944), 1.416(1.100-1.821), 1.207(1.098-1.327), 1.513(1.177-1.946), 2.336(1.635-3.336), 0.976(0.965-0.988)$]. The AUC of serum METTL14, RIPK1, and their combination in predicting mortality in S-ARDS patients was 0.771, 0.780, and 0.867, respectively, with a significantly larger AUC in the combined prediction model ($Z/P=3.397/<0.001, 3.198/<0.001$). DCA showed that the combined prediction of METTL14 and RIPK1 had higher net benefit rates than the individual indicators within the threshold probability range of 0.20–0.95. **Conclusion** Elevated serum METTL14 and RIPK1 levels are closely associated with disease severity and mortality in S-ARDS patients. The combined prediction model based on serum METTL14 and RIPK1 levels provides higher predictive value and net clinical benefit for S-ARDS patient mortality.

【Key words】 Sepsis; Acute respiratory distress syndrome; Methyltransferase-like protein 14; Receptor-interacting protein kinase 1; Disease severity; Prognosis

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是脓毒症常见的器官损害, 脓毒症并发 ARDS (sepsis complicated with ARDS, S-ARDS) 患者病死率可达 40%^[1-3]。S-ARDS 过程中炎症反应、氧化应激和细胞死亡等发挥重要作用^[4]。甲基转移酶样蛋白 14 (methyltransferase 14, METTL14) 是 N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m6A) 甲基化的关键催化亚基, 能通过调控多种蛋白表达而促进炎症反应、氧化应激和细胞凋亡^[5]。Li 等^[6]实验报道, METTL14 在脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤中高表达, 且与肺组织病变加重有关。受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 能通过释放危险信号分子激活炎症反应和细胞死亡信号通路。Wu 等^[7]通过微阵列分析发现, RIPK1 是 ARDS 小鼠的差异表达基因之一。然而, 关于血清 METTL14、RIPK1 与 S-ARDS 患者病情程度及预后的相关性鲜见报道, 基于此本研究拟分析如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2024 年 8 月宁夏回族自治区人民医院急诊科收治的 S-ARDS 患者 182 例为 S-ARDS 组, 男 101 例、女 81 例, 年龄 20~81 (58.00±9.13) 岁; 感染部位: 泌尿系统 16 例, 神经系统 14 例, 消化系统 12 例, 血液系统 58 例, 呼吸系统 73 例, 其他 9 例; 冠心病 22 例, 高血压 67 例, 糖尿病 42 例; 吸烟史 81 例, 饮酒史 67 例; 氧合指数 51.35~300.00 (150.15±74.45) mmHg。根据病情程度 (氧合指数) 将患者分为轻度 S-ARDS 亚组 (氧合指数>200~300 mmHg, 48 例)、中度 S-ARDS 亚组 (氧合指数>100~200 mmHg, 66 例)、重度 S-ARDS 亚组 (氧合指数≤100 mmHg, 68 例)^[8]; 根据 28 d 预后分为死亡亚

组 61 例和存活亚组 121 例。另按照 1:1 比例选取同期医院健康体检志愿者 182 例为健康对照组, 男 98 例、女 84 例, 年龄 75~120 (57.56±8.22) 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 (20201102), 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入住监护室时间≥48 h; ②临床资料完整; ③脓毒症符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 (2018)》^[9] 标准; ④ S-ARDS 符合《脓毒症肺损伤中西医结合诊治专家共识》^[10] 标准; ⑤年龄>18 岁。(2) 排除标准: ①血液系统疾病; ②先天性肺发育不良; ③恶性肿瘤; ④肺结核、慢性阻塞性肺疾病、间质性肺病等其他肺疾病; ⑤妊娠及哺乳期妇女; ⑥合并肝损伤、心肌损伤、肾损伤等其他器官损伤; ⑦精神病患者; ⑧自身免疫性疾病或近期使用免疫抑制剂; ⑨自动出院或放弃治疗。

1.3 观测指标与方法 血清 METTL14、RIPK1 水平检测: 采集 S-ARDS 患者入院 6 h 内和健康志愿者体检时静脉血 4 ml, 离心后留取上清, 采用酶联免疫吸附法检测血清 METTL14 (科邦兴业北京科技有限公司试剂盒, 货号: JL20676)、RIPK1 (上海钦诚生物科技有限公司试剂盒, 货号: QC-RIPK1-Hu) 水平。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件和 RStudio 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, 多组间比较采用单因素方差分析; 计数资料以频数/构成比 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验; Pearson 相关分析血清 METTL14、RIPK1 水平与 S-ARDS 患者氧合指数的相关性; 多因素 Logistic 回归、受试者工作特征 (ROC) 曲线和 DCA 曲线分析血清 METTL14、RIPK1 水平与 S-ARDS 患者预后的关系、预

测价值及临床获益。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组受试者血清 METTL14、RIPK1 水平比较
S-ARDS组血清 METTL14、RIPK1 水平高于健康对照组 ($P<0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组及 S-ARDS 组血清 METTL14、RIPK1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum METTL14 and RIPK1 levels between healthy control group and S-ARDS group

组 别	例数	METTL14($\mu\text{g/L}$)	RIPK1(mg/L)
健康对照组	182	6.41 $\pm$ 1.80	2.98 $\pm$ 0.45
S-ARDS 组	182	12.02 $\pm$ 3.10	6.18 $\pm$ 2.37
t 值		20.742	17.877
P 值		<0.001	<0.001

2.2 3 亚组 S-ARDS 患者血清 METTL14、RIPK1 水平比较 轻度、中度、重度 S-ARDS 亚组血清 METTL14、RIPK1 水平依次升高 ($P<0.01$),见表 2。

2.3 血清 METTL14、RIPK1 水平与 S-ARDS 患者氧合指数相关分析 Pearson 相关分析显示,血清

METTL14、RIPK1 水平与 S-ARDS 患者氧合指数均呈负相关($r_s=-0.723$ 、 -0.742 , P 均<0.001)。

表 2 不同病情程度 S-ARDS 患者血清 METTL14、RIPK1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum METTL14 and RIPK1 levels in S-ARDS patients with different degrees of illness

组 别	例数	METTL14($\mu\text{g/L}$)	RIPK1(mg/L)
轻度 S-ARDS 亚组	48	8.03 $\pm$ 2.42	3.06 $\pm$ 1.11
中度 S-ARDS 亚组	66	11.13 $\pm$ 1.48	5.47 $\pm$ 1.18
重度 S-ARDS 亚组	68	14.60 $\pm$ 1.81	8.22 $\pm$ 1.54
F 值		310.610	362.391
P 值		<0.001	<0.001

2.4 不同预后 S-ARDS 患者临床资料比较 S-ARDS 患者 182 例 28 d 病死率为 33.52%(61/182)。与存活亚组比较,死亡亚组氧合指数降低、机械通气时间 ≥ 3 d 比例升高、序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分升高、急性生理和慢性健康评估Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)评分升高、METTL14 升高、RIPK1 升高 ($P<0.01$),见表 3。

表 3 不同预后 S-ARDS 患者临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical data of S-ARDS patients with different prognosis

项 目		存活亚组($n=121$)	死亡亚组($n=61$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	64(50.41)	37(60.66)	0.990	0.320
	女	57(47.11)	24(39.34)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		57.61 $\pm$ 9.06	58.75 $\pm$ 9.29	0.796	0.427
心率($\bar{x}\pm s$,次/min)		109.48 $\pm$ 6.46	110.69 $\pm$ 7.23	1.145	0.254
呼吸频率($\bar{x}\pm s$,次/min)		27.48 $\pm$ 5.34	28.44 $\pm$ 4.90	1.180	0.239
氧合指数($\bar{x}\pm s$,mmHg)		172.23 $\pm$ 75.39	106.36 $\pm$ 49.22	7.074	<0.001
感染部位[例(%)]	泌尿系统	12(9.92)	4(6.56)	3.532	0.619
	神经系统	10(8.26)	4(6.56)		
	消化系统	8(6.61)	4(6.56)		
	血液系统	41(33.88)	17(27.87)		
	呼吸系统	43(35.54)	30(49.18)		
	其他	7(5.79)	2(3.28)		
吸烟史[例(%)]		51(42.15)	30(49.18)	0.812	0.368
饮酒史[例(%)]		42(34.71)	25(40.98)	0.686	0.408
基础疾病[例(%)]	冠心病	12(9.92)	10(16.39)	1.601	0.206
	高血压	43(35.54)	24(39.34)	0.253	0.615
	糖尿病	24(19.83)	18(29.51)	2.138	0.144
入住监护室时间($\bar{x}\pm s$,d)		6.37 $\pm$ 2.32	7.10 $\pm$ 3.11	1.773	0.078
机械通气时间[例(%)]	≥ 3 d	37(30.58)	34(55.74)	10.789	0.001
	<3 d	84(69.42)	27(44.26)		
SOFA 评分($\bar{x}\pm s$,分)		10.50 $\pm$ 2.96	12.61 $\pm$ 2.24	5.347	<0.001
APACHE Ⅱ 评分($\bar{x}\pm s$,分)		19.76 $\pm$ 7.60	26.59 $\pm$ 9.19	5.328	<0.001
白细胞计数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)		13.84 $\pm$ 6.34	14.49 $\pm$ 4.56	0.797	0.475
血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)		106.32 $\pm$ 28.33	103.15 $\pm$ 32.74	0.676	0.500
C 反应蛋白($\bar{x}\pm s$,mg/L)		106.58 $\pm$ 28.69	116.37 $\pm$ 35.26	1.876	0.063
血小板计数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)		194.70 $\pm$ 114.09	167.73 $\pm$ 57.68	1.736	0.084
血尿酸($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)		408.36 $\pm$ 142.58	413.37 $\pm$ 174.68	0.194	0.847
血肌酐($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)		83.61 $\pm$ 28.62	87.71 $\pm$ 21.19	1.093	0.276
降钙素原($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)		9.07 $\pm$ 5.03	10.76 $\pm$ 5.70	1.957	0.053
METTL14($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)		11.03 $\pm$ 2.86	14.00 $\pm$ 2.57	6.856	<0.001
RIPK1($\bar{x}\pm s$,mg/L)		5.39 $\pm$ 2.09	7.75 $\pm$ 2.12	7.163	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析 S-ARDS 患者预后不良的影响因素 以 S-ARDS 患者预后不良为因变量(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:氧合指数高为 S-ARDS 患者死亡的独立保护因素 ($P<0.01$),机械通气时间 ≥ 3 d、SOFA 评分高、APACHE II 评分高、METTL14 高、RIPK1 高为独立危险因素 ($P<0.01$),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 S-ARDS 患者预后不良的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting poor prognosis in S-ARDS patients

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-17.509	3.588	23.816	<0.001	-	-
氧合指数高	-0.024	0.006	16.517	<0.001	0.976	0.965~0.988
机械通气时间 ≥ 3 d	2.007	0.675	8.830	0.003	7.438	1.980~27.944
SOFA 评分高	0.348	0.129	7.316	0.007	1.416	1.100~1.821
APACHE II 评分高	0.188	0.048	15.256	<0.001	1.207	1.098~1.327
METTL14 高	0.414	0.128	10.429	0.001	1.513	1.177~1.946
RIPK1 高	0.848	0.182	21.749	<0.001	2.336	1.635~3.336

2.6 血清 METTL14、RIPK1 水平预测 S-ARDS 患者预后的价值分析 绘制血清 METTL14、RIPK1 水平预测 S-ARDS 患者不良预后价值的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 METTL14、RIPK1 水平及二者联合预测 S-ARDS 患者不良预后的 AUC 分别为 0.771、0.780、0.867,二者联合预测优于单独预测 ($Z=3.397/3.198, P$ 均=0.001),见表 5 及图 1。

DCA 曲线显示,在 0.20~0.95 阈值范围内,血清 METTL14、RIPK1 水平联合预测 S-ARDS 患者死亡的净获益率大于血清 METTL14、RIPK1 水平单独预测,见图 2。

表 5 血清 METTL14、RIPK1 水平预测 S-ARDS 患者预后不良的价值分析

Tab.5 Value analysis of serum METTL14 and RIPK1 levels in predicting poor prognosis of S-ARDS patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
METTL14	13.82 $\mu\text{g/L}$	0.771	0.703~0.830	0.574	0.826	0.400
RIPK1	7.52 mg/L	0.780	0.713~0.838	0.557	0.868	0.425
二者联合		0.867	0.809~0.913	0.623	0.942	0.565

3 讨 论

ARDS 是脓毒症患者常见且致命的并发症之一,由于肺脏暴露于外界环境、接触面积大、免疫活性强,

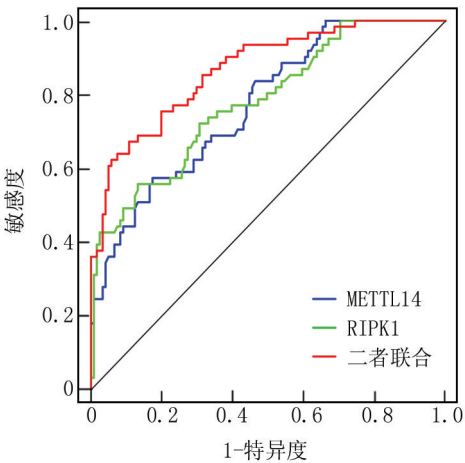


图 1 血清 METTL14、RIPK1 水平预测 S-ARDS 患者不良预后的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve for predicting poor prognosis in S-ARDS patients based on serum METTL14 and RIPK1 levels

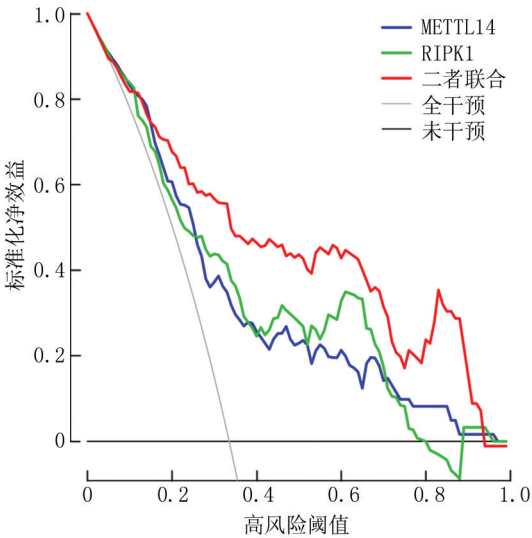


图 2 血清 METTL14、RIPK1 水平预测 S-ARDS 患者死亡的 DCA 曲线

Fig.2 DCA curve for predicting death in S-ARDS patients based on serum METTL14 and RIPK1 levels

成为了脓毒症过程中最易受损的靶器官^[11]。肺毛细血管内皮和肺泡上皮通透性增加是 ARDS 的典型病理生理改变,可引起肺表面活性物质减少、肺泡萎陷、肺泡水肿,进而引起肺通气/血流比例失调和严重低氧血症,这些病理变化可显著增加呼吸功能衰竭和多脏器衰竭的风险,严重威胁 S-ARDS 患者生命^[12]。目前,临床对于 ARDS 患者病情和预后评估主要通过氧合指数、相关评分系统进行,但前者受到通气策略的影响,评分系统则依赖于多项临床数据,受到个体差异和评估时机的影响^[13-14]。因此,亟需找到更加简便、准确

的血液生物标志物来评估患者的预后。

脓毒症过程中免疫炎症反应失衡引发的失控性炎症反应、活性氧增加和细胞死亡信号激活,能加剧肺泡上皮细胞和内皮细胞损伤,从而促进 S-ARDS 的发生发展^[10]。m6A 甲基化修饰是哺乳动物最广泛的 RNA 修饰方式,参与调节炎症反应、细胞增殖、细胞迁移、氧化应激、细胞凋亡等诸多病理生理过程^[12]。METTL14 是 m6A 甲基转移酶复合物的核心酶之一,能与 METTL3 组成 m6A 甲基化核心催化复合物,通过增强 METTL3 甲基转移酶活性来催化 m6A 甲基化修饰,从而参与多种病理生理过程^[15]。既往研究表明, METTL14 是脓毒症中的 m6A 甲基化修饰关键调节因子^[16]。在脂多糖诱导的 ARDS 小鼠模型中, METTL14 高表达,并能在 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) mRNA 上添加 m6A 修饰,并借助胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2 增强 NLRP3 mRNA 的稳定性,激活 NLRP3 炎症小体,加剧 ARDS 的炎症反应^[17]。另一项研究中发现 S-ARDS 患者血液 METTL14 mRNA 高表达,在体外实验中 METTL14 也能以胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2 依赖性方式增强前列腺六段跨膜上皮抗原 1 (six-segment transmembrane epithelial antigen of prostate 1, STEAP1) mRNA 的 m6A 修饰,进一步促进炎症因子和凋亡基因的表达,从而加重肺损伤^[18]。本研究发现, S-ARDS 患者血清 METTL14 水平显著升高,与上述研究结果一致,且 METTL14 水平随着患者病情程度加重而升高,每升高 1 $\mu\text{g/L}$, 患者死亡风险增加 51.3%。其潜在机制可能包括以下几个方面: METTL14 通过结合 METTL3 添加 m6A 修饰,增强 NLRP3 和 STEAP1 mRNA 的稳定性,分别促进炎症小体的激活和细胞凋亡,加剧肺泡上皮细胞和内皮细胞损伤,导致 S-ARDS 患者病情加重和死亡风险增加^[17-18]; METTL14 能通过 m6A 修饰增强长链非编码 RNA THRIL 和 Y 染色体性别决定区盒转录因子 6 的 mRNA 稳定性,加剧肺部炎症反应、氧化应激和凋亡,进一步促进肺泡上皮细胞和内皮细胞的损伤,最终加剧 S-ARDS 患者的病情,并增加死亡风险^[19-20]。

RIPK1 是一种由多种组织和细胞表达的信号分子,作为复合物 I 的核心支架, RIPK1 通过与肿瘤坏死因子- α 超家族受体相互作用,激活核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 信号通路,促使炎症反应加剧;同时,它还参与复合物 II 的形成,能结合 RIPK3 激活混合谱系激酶结构域样蛋白,进而触发细胞凋亡、坏死性凋亡

和焦亡^[21]。阻断 RIPK1/Z-DNA 结合蛋白 1 能抑制半胱氨酸蛋白酶-1 依赖性焦亡和炎症反应,改善小鼠呼吸机诱导的肺损伤^[22]。在脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠模型中, RIPK1 的高表达与肺部炎症反应、细胞死亡的发生密切相关^[23]。下调 RIPK1 能抑制 NF- κB 信号通路激活,减少脂多糖诱导的小鼠肺部中性粒细胞和单核细胞浸润,改善肺血管内皮炎症反应和屏障功能障碍^[24]。本研究发现, S-ARDS 患者血清 RIPK1 水平显著升高,与既往 Wu 等^[7]报道 RIPK1 为 ARDS 的差异表达基因结果相符合。并且血清 RIPK1 水平与患者病情加重及死亡风险密切相关,每升高 1 mg/L , 患者死亡风险增加 133.6%。其潜在机制可能为:首先, RIPK1 通过激活 NF- κB 信号通路,增强炎症细胞因子的释放,加剧炎症反应^[22];其次, RIPK1 升高能结合 RIPK3 触发细胞凋亡、坏死性凋亡和焦亡,导致肺泡上皮细胞和内皮细胞的损伤,进一步加重肺损伤及功能障碍,最终导致患者死亡风险增加^[22-23]。Zhang 等^[25]通过设计针对 RIPK1 的苯并噻唑衍生物发现,选择性抑制 RIPK1 不仅能改善小鼠全身性炎症反应综合征和坏死性凋亡,还能减轻肺水肿和病理损伤,从而提高其生存率。

本研究还发现,氧合指数、机械通气时间、SOFA 评分、APACHE II 评分与 S-ARDS 患者预后相关。考虑原因,氧合指数高反映患者气体交换功能较好,肺损伤程度更轻,因此预后更好;机械通气时间延长和 SOFA 评分、APACHE II 评分增加预示患者病情复杂,器官衰竭程度更严重^[26]。本研究 ROC 曲线分析显示,血清 METTL14、RIPK1 水平单独与联合预测 S-ARDS 患者死亡的曲线下面积为 0.771、0.780、0.867,二者联合预测 AUC 更大。这表明二者联合预测具有更高的准确性,能更有效地识别 S-ARDS 患者的死亡风险,提供更准确的预后评估。DCA 曲线显示,在 0.20~0.95 阈值范围内,血清 METTL14、RIPK1 水平联合预测 S-ARDS 患者死亡的净获益率大于单独预测,说明二者联合检测能显著提高患者获益,有助于更好地指导临床医师治疗。

4 结 论

综上所述, S-ARDS 患者血清 METTL14、RIPK1 水平升高,且与病情加重和死亡密切相关,可能成为新型预后评估标志物。但 METTL14、RIPK1 作用机制尚不明确,且本研究样本量较少。还需多中心前瞻性研究验证,并深入探索 METTL14、RIPK1 的潜在机制,以提高临床应用的可靠性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

马育红:提出研究思路,设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,分析试验数据;杨红年:实施研究过程,论文审核,论文修改;尚丫茹、陈梦飞:资料搜集整理;尹桃、杨东:进行统计学分析

参考文献

- [1] 彭佐州,杨子建,石晓卉.脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征的研究进展[J].中国临床研究,2024,37(11):1659-1664. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.11.003.
- [2] Weng L, Xu Y, Yin P, et al. National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 84. DOI: 10.1186/s13054-023-04385-x.
- [3] 黄絮.中国大陆地区 MICU/RICU 中 ARDS 发病率和预后的多中心前瞻观察性研究[D].北京:中国医学科学院,2021.
- [4] Zhang J, Yan W, Dong Y, et al. Early identification and diagnosis, pathophysiology, and treatment of sepsis-related acute lung injury: A narrative review[J]. J Thorac Dis, 2024, 16(8): 5457-5476. DOI: 10.21037/jtd-24-1191.
- [5] Li L, Zhang X, Chen Y. Human umbilical cord mesenchymal stem cell exosome-derived mir-335-5p alleviated lipopolysaccharide-induced acute lung injury by regulating the m6A level of ITGB4 gene [J]. Curr Med Chem, 2024, 31(33): 5448-5467. DOI: 10.2174/0109298673273833231220062213.
- [6] Oerum S, Meynier V, Catala M, et al. A comprehensive review of m6A/m6A mRNA methyltransferase structures [J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(13): 7239-7255. DOI: 10.1093/nar/gkab378.
- [7] Wu X, Ma C, Ma Q, et al. Microarray profiling and co-expression network analysis of LncRNAs and mRNAs in acute respiratory distress syndrome mouse model[J]. Pathogens, 2022, 11(5): 532. DOI: 10.3390/pathogens11050532.
- [8] 张勇,李伟宏,程志鹏,等.受体相互作用蛋白激酶 1 调节癌症进展和免疫反应的研究现状[J].上海交通大学学报:医学版, 2024, 44(6): 788-794. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.06.015.
- [9] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018) [J].感染、炎症、修复,2019,20(1):3-22. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2019.01.001.
- [10] 中国中西医结合学会第三届普通外科专业委员会,《中国中西医结合外科杂志》学术编辑委员会.脓毒症肺损伤中西医结合诊治专家共识[J].中国中西医结合外科杂志,2020,26(3):400-408. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2020.03.002.
- [11] 任梦涵,秦海东,沈华.脓毒症患者肺损伤治疗靶点研究进展[J].临床肺科杂志,2024,29(1):105-108. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2024.01.021.
- [12] 李待兮,张孝斌,朱子锐,等.急性呼吸窘迫综合征的亚型与精准治疗[J].中华结核和呼吸杂志,2024,47(6):560-566. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20231126-00341.
- [13] 袁法伟,刘栋.序贯器官衰竭评分、血清超敏 C 反应蛋白及 D 二聚体与脓毒症所致急性呼吸窘迫综合征患者预后的相关分析[J].中国综合临床,2024,40(3):196-201. DOI: 10.3760/cma.j.cn101721-20230619-000221.

- [14] 韩虎,袁军,李建国.血管外肺水指数结合血乳酸清除率、APACHE II 评分对 ARDS 患者近期预后不良的预测价值[J].重庆医学,2023,52(3):321-325,332. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2023.03.001.
- [15] Dou X, Huang L, Xiao Y, et al. METTL14 is a chromatin regulator independent of its RNA N6-methyladenosine methyltransferase activity[J]. Protein Cell, 2023, 14(9): 683-697. DOI: 10.1093/procel/pwad009.
- [16] Zhu L, Zhang H, Zhang X, et al. RNA m6A methylation regulators in sepsis[J]. Mol Cell Biochem, 2024, 479(9): 2165-2180. DOI: 10.1007/s11010-023-04841-w.
- [17] Cao F, Chen G, Xu Y, et al. METTL14 contributes to acute lung injury by stabilizing NLRP3 expression in an IGF2BP2-dependent manner[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(1): 43. DOI: 10.1038/s41419-023-06407-6.
- [18] Lai J, Yu S, Li X, et al. METTL14/IGF2BP2-mediated m6A modification of STEAP1 aggravates acute lung injury induced by sepsis [J]. Shock, 2025, 63(2): 217-225. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002456.
- [19] Shi Q, Li Z, Dong Y, et al. LncRNA THRIL, transcriptionally activated by AP-1 and stabilized by METTL14-mediated m6A modification, accelerates LPS-evoked acute injury in alveolar epithelial cells [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 123(10): 110740. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110740.
- [20] Chen Y, Gu Y, Gao Z. Baicalin alleviates LPS-induced cytotoxicity in acute lung injury through mediating METTL14/SOX6 axis [J]. Shock, 2024, 11(11): 21. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002518.
- [21] Liu X, Tang AL, Cheng J, et al. RIPK1 in the inflammatory response and sepsis: Recent advances, drug discovery and beyond [J]. Front Immunol, 2023, 14(13): 1332633. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1332633.
- [22] Shao RG, Xie QW, Pan LH, et al. Necrostatin-1 attenuates Caspase-1-dependent pyroptosis induced by the RIPK1/ZBP1 pathway in ventilator-induced lung injury [J]. Cytokine, 2022, 157: 155950. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155950.
- [23] Liu X, Li Y, Zhang W, et al. Inhibition of cIAP1/2 reduces RIPK1 phosphorylation in pulmonary endothelial cells and alleviate sepsis-induced lung injury and inflammatory response [J]. Immunol Res, 2024, 72(5): 1198. DOI: 10.1007/s12026-024-09502-8.
- [24] Yang T, Xiang CG, Wang XH, et al. RIPK1 inhibitor ameliorates pulmonary injury by modulating the function of neutrophils and vascular endothelial cells [J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 152. DOI: 10.1038/s41420-024-01921-8.
- [25] Zhang X, Han Q, Hou R, et al. Targeting receptor-interacting protein kinase 1 by novel benzothiazole derivatives: Treatment of acute lung injury through the necroptosis pathway [J]. J Med Chem, 2023, 66(7): 5261-5278. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c00197.
- [26] 李振翩,魏长青,甄国栋,等.脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者血清 S1P、Wnt5a 变化及其临床意义[J/OL].中华危重症医学杂志:电子版,2024,17(4):293-300. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2024.04.004.

(收稿日期:2025-01-16)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.004

脓毒症专题

不同时机 CRRT 联合 CVVH 对脓毒血症相关急性肾损伤患者血清炎症因子的影响

袁蕊宁, 齐小玲, 李亚娟

基金项目: 陕西省自然科学基金项目 (2020JQ-940)

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学第一附属医院肾脏内科血液净化中心

通信作者: 李亚娟, E-mail: 548484vr@163.com



【摘要】目的 探讨不同时机连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 联合持续静脉血液滤过 (CVVH) 对脓毒血症相关急性肾损伤患者血清炎症因子的影响。**方法** 选取 2022 年 2 月—2024 年 8 月空军军医大学第一附属医院肾脏内科血液净化中心收治的脓毒血症相关急性肾损伤患者 152 例, 根据全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 分级标准, 将急性肾损伤 1、2 级时启动 CRRT 联合 CVVH 的患者纳入早期组 ($n=95$), 急性肾损伤 3 级时启动 CRRT 联合 CVVH 的患者纳入晚期组 ($n=57$)。记录 2 组患者一般资料和生存时间, 比较 2 组疗效及炎症因子指标、肾功能指标、凝血功能指标; 采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 2 组患者 90 d 生存率。**结果** 治疗后, 早期组尿量恢复时间和机械通气时间均短于晚期组患者 ($t/P=5.851/<0.001$, $7.871/<0.001$); 早期组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、降钙素原 (PCT)、白介素-6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP)、干扰素- γ (IFN- γ)、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 水平均低于晚期组 ($t/P=12.301/<0.001$, $8.974/<0.001$, $7.295/<0.001$, $5.065/<0.001$, $5.821/<0.001$, $7.830/<0.001$); 早期组尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL)、肾损伤分子-1 (KIM-1) 水平均低于晚期组 ($t/P=9.641/<0.001$, $9.106/<0.001$, $13.046/<0.001$, $6.214/<0.001$); 早期组凝血酶原时间 (PT) 和活化部分凝血活酶时间 (APTT) 均长于晚期组, D-二聚体 (D-D) 和血浆纤维蛋白原 (Fib) 水平均低于晚期组 ($t/P=6.186/<0.001$, $5.867/<0.001$, $12.407/<0.001$, $12.950/<0.001$); 经 Log-rank 检验, 早期组与晚期组患者生存率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2/P=1.732/0.188$)。**结论** 早期 CRRT 联合 CVVH 治疗脓毒血症相关急性肾损伤患者疗效显著, 可降低炎症因子水平, 改善肾功能和凝血功能, 但对 ICU 住院时间及生存时间无显著影响。

【关键词】 脓毒血症; 急性肾损伤; 连续性肾脏替代治疗; 持续静脉血液滤过; 炎症因子**【中图分类号】** R631; R692**【文献标识码】** A

Effect of different timing of CRRT combined with CVVH on serum inflammatory factors in patients with sepsis-related acute kidney injury Yuan Ruining, Qi Xiaoling, Li Yajuan. Blood Purification Center, Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Shaanxi, Xi'an 710032, China

Funding program: Natural Science Foundation of Shaanxi Province (2020JQ-940)

Corresponding author: Li Yajuan, E-mail: 548484vr@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of different timing of continuous renal replacement therapy (CRRT) combined with continuous venous haemofiltration (CVVH) on serum inflammatory factors in patients with sepsis-related acute kidney injury. **Methods** Patients with sepsis-related acute kidney injury ($n=152$) admitted to the Blood Purification Center of the Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University from February 2022 to August 2024 were selected. According to the Global Kidney Disease Prognostic Organization (KDIGO) grading criteria, patients with acute kidney injury grade 1 and 2 who initiated CRRT and CVVH were divided into early group ($n=95$), and patients with acute kidney injury grade 3 who initiated CRRT and CVVH were divided into late group ($n=57$). The general data and survival time of patients in the two groups were recorded, and the efficacy indexes, inflammatory factor indexes, renal function indexes and coagulation function indexes of the two groups were compared, and the 90-day survival rate of the two groups was analyzed by using the Kaplan-Meier survival curve. **Results** After treatment, the urine volume recovery time and mechanical ventilation time of the early group were significantly lower than those of patients in the late group ($t/P=5.851/<0.001$, $7.871/<0.001$); and the early group's levels of TNF- α , PCT, IL-6, CRP, IFN- γ and VCAM-1 were significantly lower

than the late group's ($t/P=12.301/<0.001$, $8.974/<0.001$, $7.295/<0.001$, $5.065/<0.001$, $5.821/<0.001$, $7.830/<0.001$); the early group's levels of BUN, SCr, NGAL, and KIM-1 were significantly lower than the late group's ($t/P=9.641/<0.001$, $9.106/<0.001$, $13.046/<0.001$, $6.214/<0.001$); the early group's PT and APTT were significantly longer than the late group's ($t/P=6.186/<0.001$, $5.867/<0.001$); and the early group's levels of D-dimer and FIB were significantly lower than the late group's ($t/P=12.407/<0.001$, $12.950/<0.001$); the difference in the survival rate between the early group and the late group was not statistically significant according to the Log-rank test ($\chi^2=1.732$, $P=0.188$). **Conclusion** Early CRRT combined with CVVH is effective in treating patients with sepsis-associated acute kidney injury, decreasing the level of inflammatory factors and improving renal and coagulation function, but it has no significant effect on ICU length of stay and survival time.

【Key words】 Sepsis; Acute kidney injury; Continuous renal replacement therapy; Continuous venous haemofiltration; Inflammatory factors

脓毒血症是一种严重的全身性炎症反应综合征,可导致组织器官损伤甚至多器官功能衰竭^[1-2]。据统计,全球每年新发脓毒血症病例超过 3 000 万,其中死亡病例可达 500 万例^[3]。急性肾损伤为脓毒血症常见并发症之一,10%~67%的脓毒症患者会发生急性肾损伤,给患者带来严重负担^[4-5]。连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)则是一系列缓慢、连续清除血液中水分和溶质的体外血液净化技术,是治疗脓毒血症相关急性肾损伤患者最常用的干预手段^[6]。但 CRRT 在脓毒血症相关急性肾损伤患者中的最佳启动时机一直备受争议,亟待解决。持续静脉血液滤过(continuous venous haemofiltration, CVVH)是一种连续性的血液净化疗法,可用于治疗脓毒血症相关急性肾损伤,其可通过去除促炎细胞因子和信号分子来减轻急性炎症反应^[7]。目前,临床上关于不同时机 CRRT 联合 CVVH 对脓毒血症相关急性肾损伤患者的影响方面报道较少,基于此,本研究旨在探讨不同时机 CRRT 联合 CVVH 对脓毒血症相关急性肾损伤患者血清炎症因子的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 2 月—2024 年 8 月空军军医大学第一附属医院肾脏内科诊治脓毒血症相关急性肾损伤患者 152 例,依据全球肾脏病预后组织(KDIGO)急性肾损伤分级标准[1 级(符合以下任一条件):血清肌酐(SCr)水平升高至基线值的 1.0~1.9 倍;48 h 内血清 SCr 绝对值增加 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$;尿量持续 $<0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 达 6~12 h。2 级(符合以下任一条件):血清 SCr 水平升高至基线值的 2.0~2.9 倍;尿量持续 $<0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 达 12 h。3 级(符合以下任一条件):血清 SCr 水平升高至基线值的 ≥ 3.0 倍;血清 SCr 绝对值升高至 $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$]^[8],将 1、2 级时启动 CRRT 联合 CVVH 的患者纳入早期组($n=95$),3 级时启动 CRRT 联合 CVVH 的患者纳入晚期组($n=57$)。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(KY20220107-2),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急性肾损伤诊断及分级符合 KDIGO-AKI 诊治指南^[8];脓毒血症符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南》^[9]中相关标准;②均行 CRRT 联合 CVVH 治疗;③年龄 ≥ 18 岁。(2)排除标准:①存在慢性肾功能不全者;②处于哺乳期及妊娠期者;③患有血液系统疾病、免疫系统疾病及恶性肿瘤者;④临床资料不全者。

表 1 早期组与晚期组脓毒血症相关急性肾损伤患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between early and late-stage sepsis related acute kidney injury patients

项 目	早期组 ($n=95$)	晚期组 ($n=57$)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男 68(71.58)	34(59.65)	2.297	0.130
	女 27(28.42)	23(40.35)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	58.23 $\pm$ 5.48	59.34 $\pm$ 6.02	1.165	0.246
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m^2)	22.62 $\pm$ 1.18	22.95 $\pm$ 1.23	1.643	0.103
高血压史[例(%)]	50(52.63)	32(56.14)	0.177	0.674
糖尿病史[例(%)]	48(50.53)	30(52.63)	0.063	0.802
家族遗传史[例(%)]	4(4.21)	3(5.26)	0.090	0.764
吸烟史[例(%)]	13(13.68)	9(15.79)	0.128	0.721
感染部位 [例(%)]	肺部 47(49.47)	26(45.61)	1.649	0.648
	胃肠道 28(29.47)	17(29.82)		
	血流感染 8(8.42)	3(5.26)		
	其他 12(12.63)	11(19.30)		
APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$, 分)	19.11 $\pm$ 3.78	20.18 $\pm$ 4.02	1.650	0.101
SOFA 评分($\bar{x}\pm s$, 分)	12.56 $\pm$ 2.21	13.22 $\pm$ 2.56	1.679	0.095

注:APACHE II 评分:急性生理学及慢性健康状况 II 评分;SOFA 评分:序贯器官衰竭评分。

1.3 治疗方法 患者均采用 CRRT 联合 CVVH 治疗。入院后患者均予抗感染、调整酸碱平衡及电解质等常规支持治疗。CRRT 采用 Prismaflex 血液净化机器(瑞典金宝公司)、配套 HIPS18、APS18 滤器,选择 CRRT

专用管路,经颈内静脉或股静脉建立血管通路,采用 CVVH 模式,血流量控制在 160~200 ml/min,使用 AK200 血液透析滤过机(瑞典金宝公司)、参数为碳酸氢盐置换液,根据病情将置换液稀释至 30~80 ml·kg⁻¹·h⁻¹,血流速度为 180~200 ml/h,之后依据患者每天液体出入量调整超滤,采取普通肝素进行抗凝,维持活化部分凝血活酶时间为正常值水平 2 倍,连续治疗 7 d。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 疗效指标:记录 2 组患者尿量恢复时间、机械通气时间、ICU 住院时间。

1.4.2 血清炎性因子检测:治疗前后采集患者空腹肘静脉血 5 ml,离心留取血清待测。采用酶联免疫吸附试验法检测 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)、干扰素-γ(IFN-γ)、降钙素原(PCT)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)水平。

1.4.3 肾功能检测:上述血清利用 AU5400 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特实验系统有限公司)检测血清尿素氮(BUN)、SCr 水平,采用酶联免疫双抗体夹心法试剂盒检测肾损伤分子-1(KIM-1)[本生(天津)健康科技有限公司,货号 BS-0642]、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)(上海顺元生物科技有限公司,货号 CSB-E09408h)水平。

1.4.4 凝血功能检测:记录 2 组患者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT);采用 AU5400 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特实验系统有限公司)检测 D-二聚体(D-D)水平;治疗前后采集患者空腹肘静脉血 2 ml,离心收集血浆,采用酶联免疫吸附法试剂盒(南京博研生物科技有限公司)检测血浆纤维蛋白原(Fib)水平。

1.4.5 随访:自患者开始治疗之日随访,随访方式为经门诊或电话随访,共随访 90 d,记录患者的生存状态

和总生存期。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 绘制曲线图,经 Log-rank 检验生存率。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组疗效指标比较 2 组 ICU 住院时间比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。早期组患者尿量恢复时间和机械通气时间均短于晚期组患者(*P*<0.01),见表 2。

表 2 早期组与晚期组脓毒血症相关急性肾损伤患者疗效指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of therapeutic indicators between early and late-stage sepsis related acute kidney injury patients				
组 别	例数	ICU 住院时间 (d)	尿量恢复时间 (d)	机械通气时间 (h)
早期组	95	9.75±2.09	8.11±1.17	28.11±3.70
晚期组	57	10.29±2.34	9.80±2.38	34.38±6.13
<i>t</i> 值		1.474	5.851	7.871
<i>P</i> 值		0.143	<0.001	<0.001

2.2 2 组血清炎性因子水平比较 治疗 7 d 后,2 组患者血清 CRP、TNF-α、IL-6、IFN-γ、PCT、VCAM-1 水平均降低,且早期组均低于晚期组(*P*<0.01),见表 3。

2.3 2 组肾功能指标比较 治疗 7 d 后,2 组患者 BUN、SCr、NGAL、KIM-1 水平均降低,且早期组均低于晚期组(*P*<0.01),见表 4。

2.4 2 组凝血功能指标比较 治疗 7 d 后,2 组患者 PT、APTT 延长,D-D、Fib 水平降低,且早期组延长/降低幅度大于晚期组(*P*<0.01),见表 5。

表 3 早期组与晚期组脓毒血症相关急性肾损伤患者血清炎性因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of serum inflammatory factor levels between early and late sepsis related acute kidney injury patients							
组 别	时间	CRP (mg/L)	TNF-α (mg/L)	IL-6 (ng/L)	IFN-γ (ng/L)	PCT (μg/L)	VCAM-1 (μg/L)
早期组 (<i>n</i> =95)	治疗前	115.43±23.56	36.12±6.23	80.13±17.54	115.61±20.41	41.89±8.72	2.78±0.54
	治疗后	70.54±14.78	10.17±2.52	27.55±6.08	89.77±17.22	17.61±4.13	1.63±0.35
晚期组 (<i>n</i> =57)	治疗前	122.33±28.64	37.87±6.94	82.79±18.11	119.48±21.27	44.31±9.36	2.93±0.61
	治疗后	83.24±15.27	16.45±3.77	35.48±7.12	106.98±18.34	24.49±5.24	2.12±0.41
<i>t</i> / <i>P</i> 早期组内值		15.732/<0.001	37.636/<0.001	27.607/<0.001	9.431/<0.001	24.527/<0.001	17.418/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 晚期组内值		9.093/<0.001	20.476/<0.001	18.355/<0.001	3.360/0.001	13.950/<0.001	8.320/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治后组间值		5.065/<0.001	12.301/<0.001	7.295/<0.001	5.821/<0.001	8.974/<0.001	7.830/<0.001

表 4 早期组与晚期组脓毒血症相关急性肾损伤患者肾功能指标比较 (x̄±s)

Tab.4 Comparison of renal function indicators between early and late sepsis related acute kidney injury patients

组 别	时间	BUN(mmol/L)	SCr(μmol/L)	NGAL(ng/L)	KIM-1(μg/L)
早期组 (n=95)	治疗前	17.11±3.12	306.88±41.24	11.64±1.96	19.99±3.84
	治疗后	9.12±2.02	147.44±21.22	3.74±0.45	14.11±3.11
晚期组 (n=57)	治疗前	18.02±3.87	318.12±42.55	12.17±2.03	21.03±3.91
	治疗后	12.81±2.67	183.66±27.46	5.24±0.96	17.56±3.63
t/P 早期组内值		20.953/<0.001	33.507/<0.001	38.289/<0.001	11.598/<0.001
t/P 晚期组内值		8.366/<0.001	20.046/<0.001	23.300/<0.001	4.910/<0.001
t/P 治后组间值		9.641/<0.001	9.106/<0.001	13.046/<0.001	6.214/<0.001

表 5 早期组与晚期组脓毒血症相关急性肾损伤患者凝血功能指标比较 (x̄±s)

Tab.5 Comparison of coagulation function indicators between early and late sepsis related acute kidney injury patients

组 别	时间	PT(s)	APTT(s)	D-D(μg/L)	Fib(g/L)
早期组 (n=95)	治疗前	10.27±2.63	21.13±4.46	610.11±60.54	5.65±1.22
	治疗后	14.32±2.14	28.51±5.17	310.88±45.78	2.81±0.54
晚期组 (n=57)	治疗前	9.55±2.77	19.96±3.78	623.56±68.74	6.01±1.45
	治疗后	12.17±1.96	23.69±4.42	410.41±51.21	4.29±0.87
t/P 早期组内值		11.642/<0.001	10.535/<0.001	38.426/<0.001	20.748/<0.001
t/P 晚期组内值		5.829/<0.001	4.842/<0.001	18.774/<0.001	7.679/<0.001
t/P 治后组间值		6.186/<0.001	5.867/<0.001	12.407/<0.001	12.950/<0.001

2.5 生存分析 随访患者 90 d,早期组患者生存 51 例,死亡 44 例,总生存率为 53.68%(51/95);晚期组患者生存 27 例,死亡 30 例,总生存率为 47.37%(27/57)。绘制 Kaplan-Meier 曲线图,利用 Log-rank 检验比较早期组患者与晚期组患者生存率,差异无统计学意义($\chi^2/P=1.732/0.188$),见图 1。

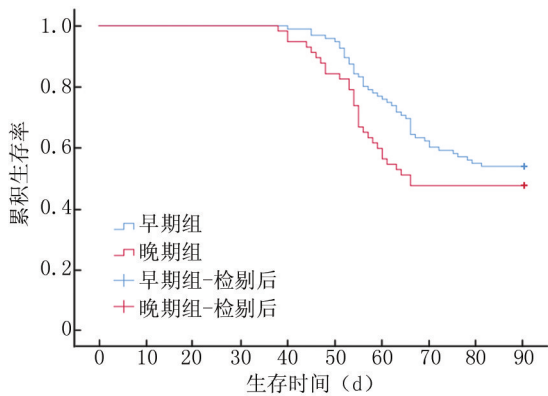


图 1 Kaplan-Meier 曲线分析早期组与晚期组脓毒血症相关急性肾损伤患者生存率

Fig.1 Kaplan-Meier curve analysis of survival rates in patients with sepsis related acute kidney injury in the early and late groups

3 讨论

脓毒血症是一种由感染引起的全身炎症反应综合征,当身体对感染的反应失控时,会导致器官功能障

碍,甚至危及生命。据报道,脓毒血症住院患者的死亡率可达 30%~45%^[10]。急性肾损伤是脓毒血症最主要的并发症之一,在脓毒症患者中,由于全身炎症反应综合征和微循环障碍,肾脏血流动力学可能会受到影响,导致肾脏灌注不足,从而引起急性肾损伤。这种损伤不仅会导致肾功能快速下降,还可能进一步加剧患者病情,增加死亡风险^[11]。

CRRT 是治疗脓毒血症相关急性肾损伤的重要方法之一,其有利于纠正患者的水电解质酸碱平衡紊乱,清除炎性介质,改善患者肾功能指标。但 CRRT 在脓毒血症相关急性肾损伤患者中的最佳启动时机一直存在争议,目前并没有达成共识。早期 CRRT 治疗可通过及时清除体内的炎性介质和代谢废物来改善患者的病情,但可能会增加治疗成本和引发 CRRT 相关并发症,如出血、感染和电解质失衡等;而晚期 CRRT 治疗则可能会因延误治疗时机,导致患者病情进一步恶化,延长住院时间,甚至增加患者死亡率^[12-13]。CVVH 是一种血液净化技术,属于 CRRT 的一种方式,主要应用于治疗急性肾损伤和其他需要连续清除体内过多水分和毒素的情况,其主要是通过患者在体内建立静脉—静脉通路,将血液从体内引流至体外,经过滤器进行过滤,再将过滤后的血液输回体内,整个过程模拟了人体肾脏的过滤功能^[14]。

本研究结果显示,治疗后,早期组的尿量恢复时间和机械通气时间均显著短于晚期组患者,提示早期治疗更有利于脓毒血症相关急性肾损伤治疗效果的提

升,与郑金花等^[15]研究结果一致,这可能与早期 CRRT 联合 CVVH 治疗可显著改善肾功能有关。脓毒血症相关急性肾损伤是一种由感染引起的全身炎症反应综合征,其关键发病机制为抗炎和促炎因子破坏动态平衡,导致级联炎症反应激活。CRP、TNF- α 、IL-6、IFN- γ 、PCT、VCAM-1 是评价脓毒血症相关急性肾损伤患者机体炎症反应状态的关键指标,当机体受到感染或组织损伤时,其水平会急剧上升^[16]。其中 CRP 是一种由肝脏合成的急性期蛋白,在体内发生炎症反应时迅速增加,CRP 水平升高可反映机体炎症反应状态;TNF- α 是一种关键的促炎性细胞因子,可促进炎症细胞的聚集,增加血管通透性,并诱导其他炎症因子产生;IL-6 是一种多功能细胞因子,可促进 B 细胞的分化和抗体的产生,同时也能刺激肝脏产生急性期蛋白;IFN- γ 是一种由 T 细胞和自然杀伤细胞产生的抗病毒细胞因子,具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节的作用,其可增强巨噬细胞的吞噬功能,促进抗原呈递,并参与调控细胞毒性 T 细胞的活性;PCT 是一种由甲状腺 C 细胞和炎症细胞产生的蛋白,在细菌感染和炎症反应状态下其水平会显著升高,被认为是感染和炎症反应标志物;VCAM-1 是一种细胞黏附分子,在炎症反应过程中介导白细胞与血管内皮细胞的黏附,从而使白细胞能够迁移到炎症反应部位^[17]。本研究结果显示,早期组的 CRP、TNF- α 、IL-6、IFN- γ 、PCT、VCAM-1 水平均显著低于晚期组,与既往研究结果类似^[15-18],表明早期 CRRT 联合 CVVH 治疗能有效降低脓毒血症相关急性肾损伤患者炎症反应,分析原因可能为炎症因子在患病早期对身体的损害较轻,经过早期联合治疗清除炎症介质后,其内皮功能和肾功能恢复速度进一步加快。

此外,BUN、SCr、NGAL、KIM-1 是临床上常用于评估肾功能的重要指标,BUN 是蛋白质代谢的终末产物,主要由肝脏产生,其水平可反映肾脏的滤过功能;SCr 由肌肉代谢产生,主要通过肾脏排泄,其能准确地反映肾小球滤过率;NGAL 是一种在小肠和肾脏中表达的蛋白质,在肾脏受损时其水平会迅速上调,被认为是早期诊断急性肾损伤的一个重要敏感指标;KIM-1 是一种细胞膜蛋白,肾损伤时 KIM-1 表达水平显著增加,是早期识别急性肾损伤的生物标志物^[19-20]。有研究表明,CVVH 联合 CRRT 治疗脓毒血症伴急性肾功能衰竭患者可有效降低患者肾功能指标水平,表明 CVVH 联合 CRRT 治疗可有效改善肾损伤情况^[21]。本研究中,早期组的 BUN、SCr、NGAL、KIM-1 水平均显著低于晚期组,提示早期 CRRT 联合 CVVH 治疗能够有效减轻脓毒血症相关急性肾损伤患者肾功能损伤,

促进肾功能恢复,这是因早期联合治疗有助于对机体内液体过负荷的控制,降低机体肾功能损伤。

研究显示,脓毒血症相关急性肾损伤时全身炎症反应可触发凝血系统的活化,导致高凝状态^[22]。PT、APTT、D-D 和 Fib 是评估凝血功能的重要指标,其中 PT 是评估外源性凝血途径功能的重要指标,急性肾损伤时,肾脏排泄功能障碍可能会影响某些凝血因子的清除,进而影响 PT 值;APTT 是评估内源性凝血途径功能的重要指标,脓毒血症和急性肾损伤均可能导致 APTT 延长;D-D 是纤维蛋白降解的产物,其水平升高通常表明纤溶系统的激活和血栓形成;Fib 水平升高可能提示身体的急性炎症反应和高凝状态^[23]。本研究结果显示,早期组的 PT 和 APTT 均显著长于晚期组,D-D 和 Fib 水平均显著低于晚期组,提示早期联合治疗可有效改善患者凝血功能,这是因为 CRRT 治疗可通过对液体酸碱及电解质平衡的控制使血流动力学保持稳定。本研究结果显示,经 Log-rank 检验,早期组患者与晚期组患者生存率比较,差异无统计学意义,这说明早期 CRRT 联合 CVVH 治疗脓毒血症相关急性肾损伤患者并不能降低其 90 d 病死率,可能与本研究样本量相对较少且随访时间较短有关。另吴相伟等^[24]通过研究 CRRT 启动时机与脓毒症相关性急性肾损伤患者预后的关系,也得出早期 CRRT 联合 CVVH 治疗脓毒血症相关急性肾损伤患者对其 90 d 病死率无显著影响,与本研究结果一致。

4 结 论

综上所述,早期 CRRT 联合 CVVH 治疗脓毒血症相关急性肾损伤患者临床效果显著,可降低炎症因子水平,改善肾功能和凝血功能,但对 ICU 住院时间及生存时间无显著影响。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

袁蕊宁、齐小玲:提出研究思路,设计研究方案,实施研究过程,资料搜集整理,论文撰写;李亚娟:数据分析及检查,论文审核,论文指导

参考文献

- [1] Yuan Y, Xiao Y, Zhao J, et al. Exosomes as novel biomarkers in sepsis and sepsis related organ failure[J]. J Transl Med, 2024, 22 (1):1078. DOI: 10.1186/s12967-024-05817-0.
- [2] Szic I, Neseck Adam V, Tunjic Pejask D. Sepsis definition: What's new in the treatment guidelines[J]. Acta Clin Croat, 2022, 61 (Suppl 1):67-72. DOI: 10.20471/acc.2022.61.s1.11.
- [3] Pan S, Lv Z, Wang R, et al. Sepsis-induced brain dysfunction: Pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022:1328729. DOI: 10.1155/2022/1328729.
- [4] Pais T, Jorge S, Lopes JA. Acute kidney injury in sepsis[J]. Int J

- Mol Sci, 2024, 25(11):5924. DOI: 10.3390/ijms25115924.
- [5] Manrique-Caballero CL, Del Rio-Pertuz G, Gomez H. Sepsis-associated acute kidney injury[J]. Crit Care Clin, 2021, 37(2):279-301. DOI: 10.1016/j.ccc.2020.11.010.
- [6] Karkar A, Ronco C. Prescription of CRRT: A pathway to optimize therapy[J]. Ann Intensive Care, 2020, 10(1):32. DOI: 10.1186/s13613-020-0648-y.
- [7] Wu J, Ren J, Liu Q, et al. Effects of changes in the levels of damage-associated molecular patterns following continuous veno-venous hemofiltration therapy on outcomes in acute kidney injury patients with sepsis[J]. Front Immunol, 2019, 9:3052. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03052.
- [8] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron, 2012, 120(4):c179-c184. DOI: 10.1159/000339789.
- [9] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 感染、炎症、修复, 2019, 20(1):3-22. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2019.01.001.
- [10] Jiao Y, Zhang T, Zhang C, et al. Exosomal miR-30d-5p of neutrophils induces M1 macrophage polarization and primes macrophage pyroptosis in sepsis-related acute lung injury[J]. Crit Care, 2021, 25(1):356. DOI: 10.1186/s13054-021-03775-3.
- [11] Wei W, Zhao Y, Zhang Y, et al. The early diagnosis and pathogenic mechanisms of sepsis-related acute kidney injury[J]. Open Life Sci, 2023, 18(1):20220700. DOI: 10.1515/biol-2022-0700.
- [12] 李青霖, 胡新, 毛智, 等. 连续性肾脏替代治疗时机对脓毒症相关性肾损伤患者 28 天预后的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(9):651-655. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.09.141.
- [13] 朱思敏, 廖小卒, 尹晴, 等. 连续性肾脏替代治疗应用于体外膜氧合患者的研究进展[J]. 中国体外循环杂志, 2024, 22(3):246-250. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.03.16.
- [14] Jin B, Cao D, Yang N, et al. Early high-dose continuous veno-venous hemofiltration alleviates the alterations of CD4⁺ T lymphocyte subsets in septic patients combined with acute kidney injury[J]. Artif Organs, 2022, 46(7):1415-1424. DOI: 10.1111/aor.14199.
- [15] 郑金花, 韦泽丰, 顾申红. 不同时机 CRRT 治疗脓毒症急性肾损伤疗效及对血清炎症因子和肾功能及凝血功能的影响[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(9):1276-1280. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2023.09.019.
- [16] 李爱林, 袁鼎山, 包玉华, 等. 丹红注射液联合肝素治疗脓毒症并发急性肾损伤的效果[J]. 西北药学杂志, 2024, 39(1):111-115. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2407.2024.01.018.
- [17] 雷忠, 张开龙, 殷燕. 连续性肾替代治疗脓毒症并发急性肾损伤患者疗效及其对血清炎症因子影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(9):823-824. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2021.09.023.
- [18] 朱长亮, 黎璞, 刘睿, 等. 不同时机 CRRT 治疗对脓症患者炎症指标、血流动力学及预后的影响[J]. 河北医学, 2019, 25(11):1906-1910. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.11.039.
- [19] 侯克龙, 沈骁, 邹磊, 等. 心脏术后并发急性肾损伤的危险因素及预后分析[J]. 中国体外循环杂志, 2022, 20(1):25-29, 43. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.01.07.
- [20] Geng J, Qiu Y, Qin Z, et al. The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients: A systematic review and Bayesian Meta-analysis[J]. J Transl Med, 2021, 19(1):105. DOI: 10.1186/s12967-021-02776-8.
- [21] 魏增玉, 涂福泉, 吴文伟, 等. CVVH 联合 CRRT 对脓毒血症伴急性肾功能衰竭患者肾功能损伤的修复作用[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(3):241-245, 250. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.006.
- [22] 周醒, 谢剑锋, 杨毅. 脓毒症相关凝血功能障碍的机制及药物治疗进展[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(2):224-228. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210314-00212.
- [23] Wu S, Xu T, Wu C, et al. Continuous renal replacement therapy in sepsis-associated acute kidney injury: Effects on inflammatory mediators and coagulation function[J]. Asian J Surg, 2021, 44(10):1254-1259. DOI: 10.1016/j.asjsur.2021.02.004.
- [24] 吴相伟, 叶继辉, 孙敏, 等. CRRT 启动时机与脓毒症相关性 AKI 患者预后的关系[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(11):1352-1355. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200304-00206.

(收稿日期:2024-12-23)

(上接 779 页)

- [23] Hohlstein P, Abu Jhaisha S, Yagmur E, et al. Elevated Midkine serum levels are associated with long-term survival in critically ill patients[J]. Int J Mol Sci, 2023, 25(1):454. DOI: 10.3390/ijms25010454.
- [24] Weckbach LT, Grabmaier U, Uhl A, et al. Midkine drives cardiac inflammation by promoting neutrophil trafficking and NETosis in myocarditis[J]. J Exp Med, 2019, 216(2):350-368. DOI: 10.1084/jem.20181102.
- [25] Shi Y, Ge J, Li R, et al. Targeting of midkine alleviates cardiac hypertrophy via attenuation of oxidative stress and autophagy[J]. Peptides, 2022, 153:170800. DOI: 10.1016/j.peptides.2022.170800.
- [26] Chang W, Peng F, Sun Q, et al. Plasma Midkine is associated with 28-day mortality and organ function in sepsis[J]. J Intensive Care Med, 2020, 35(11):1290-1296. DOI: 10.1177/0885066619861580.
- [27] Majaj M, Weckbach LT. Midkine-A novel player in cardiovascular diseases[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:1003104. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1003104.
- [28] 刘梦婷, 钟文宏, 文茵, 等. PCT/PLT 比值对脓毒症心肌损伤的预警价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(8):1071-1076. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.08.010.

(收稿日期:2025-02-16)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.005

脓毒症专题

脓毒症急性肾损伤患者血清 lncRNA CRNDE 和 SIRT1 mRNA 水平与急性肾损伤分期及 28 d 内预后的关系

马丽,王成立,李刚,何明森



基金项目: 陕西省卫生健康科研基金项目(2021B094)

作者单位: 723000 陕西汉中,西安交通大学医学院附属三二〇一医院重症医学科

通信作者: 马丽, E-mail: malili4927@163.com

【摘要】目的 探究脓毒症急性肾损伤(AKI)患者血清长链非编码 RNA 结直肠肿瘤差异表达基因(lncRNA CRNDE)和沉默信息调节因子 1(SIRT1)水平与 AKI 分期及 28 d 内预后的关系。**方法** 选取 2021 年 2 月—2024 年 7 月西安交通大学医学院附属三二〇一医院重症医学科收治的脓毒症 AKI 患者 102 例为脓毒症 AKI 组、单纯脓毒症患者 93 例为脓毒症组,另选取同期医院健康体检者 102 例为健康对照组。脓毒症 AKI 组患者根据 AKI 分期标准分为 I 期 23 例、II 期 43 例、III 期 36 例;又根据 28 d 生存情况分为生存亚组 81 例和死亡亚组 21 例。收集入院时受试者临床资料并检测血清肾损伤指标[胱抑素 C(Cys-C)、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肾损伤分子-1(KIM-1)],对脓毒症 AKI 组和脓毒症组患者进行急性生理学与慢性健康状况 II(APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、荧光定量 PCR 和酶联免疫吸附法分别检测血清 lncRNA CRNDE 和 SIRT1 水平;Pearson 法分析脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分、肾损伤指标的相关性;Cox 回归分析脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平预测脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的价值。**结果** 与健康对照组比较,脓毒症组心率、Cys-C 显著升高($P<0.05$),脓毒症 AKI 组心率、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 显著升高($P<0.05$);与脓毒症组比较,脓毒症 AKI 组 APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 显著升高($P<0.05$)。健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组血清 lncRNA CRNDE 水平依次升高, SIRT1 水平依次降低($F/P=2\ 222.437/<0.001$ 、 $257.866/<0.001$)。I 期、II 期、III 期脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE 水平依次升高, SIRT1 水平依次降低($F/P=126.602/<0.001$ 、 $117.367/<0.001$)。脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE 水平与 SIRT1 呈负相关($r/P=-0.605/<0.001$),与 APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 呈正相关($r/P=0.542/<0.001$ 、 $0.503/<0.001$ 、 $0.489/<0.001$ 、 $0.471/<0.001$ 、 $0.425/<0.001$ 、 $0.413/<0.001$ 、 $0.538/<0.001$);血清 SIRT1 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 呈负相关($r/P=-0.526/<0.001$ 、 $-0.514/<0.001$ 、 $-0.505/<0.001$ 、 $-0.493/<0.001$ 、 $-0.481/<0.001$ 、 $-0.429/<0.001$ 、 $-0.519/<0.001$)。与生存亚组比较,死亡亚组 APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1、lncRNA CRNDE 显著升高, SIRT1 显著降低($t/P=7.356/<0.001$ 、 $12.000/<0.001$ 、 $33.798/<0.001$ 、 $7.028/<0.001$ 、 $8.183/<0.001$ 、 $5.065/<0.001$ 、 $8.820/<0.001$ 、 $19.668/<0.001$ 、 $10.988/<0.001$)。APACHE II 评分高、SOFA 评分高、Cys-C 高、SCr 高、BUN 高、NGAL 高、KIM-1 高、lncRNA CRNDE 高均是脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.998(1.147\sim3.479)$ 、 $1.868(1.142\sim3.056)$ 、 $2.016(1.115\sim3.643)$ 、 $1.685(1.143\sim2.485)$ 、 $1.960(1.208\sim3.181)$ 、 $2.237(1.176\sim4.254)$ 、 $2.113(1.209\sim3.694)$ 、 $2.601(1.336\sim5.065)$] , SIRT1 高是独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.442(0.279\sim0.700)$]。血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 及两者联合预测脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.787、0.816、0.905,两者联合预测的 AUC 显著高于单独预测($Z/P=1.758/<0.001$ 、 $1.431/<0.001$)。**结论** 脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE 呈高表达, SIRT1 呈低表达,二者与 AKI 分期、肾损伤指标及 28 d 内预后相关,可帮助预测 28 d 内死亡情况。

【关键词】 脓毒症急性肾损伤;长链非编码 RNA 结直肠肿瘤差异表达基因;沉默信息调节因子 1;急性肾损伤分期;预后

【中图分类号】 R631;R692

【文献标识码】 A

Relationship between serum lncRNA CRNDE and SIRT1 mRNA levels and stage of acute kidney injury and prognosis within 28 days in patients with sepsis acute kidney injury Ma Li, Wang Chengli, Li Gang, He Mingsen. Department of Critical Care Medicine, 3201 Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Shaanxi, Hanzhong 723000, China

Funding program: Shaanxi Provincial Hygiene and Health Research Fund Project (2021B094)

Corresponding author: Ma Li, E-mail: malili4927@163.com

[Abstract] Objective To investigate the relationship between serum long non coding RNA colorectal neoplasia differentially expressed gene (lncRNA CRNDE) and silencing information regulator 1 (SIRT1) levels and the stage of AKI and prognosis within 28 days in patients with sepsis acute kidney injury (AKI). **Methods** From February 2021 to July 2024, 102 patients with sepsis AKI admitted to the Department of Critical Care Medicine, 3201 Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University School of Medicine were selected as the sepsis AKI group, 93 patients with simple sepsis as the sepsis group, another 102 patients who underwent health checkups in hospitals during the same period were selected as the healthy control group. According to the AKI staging criteria, the patients with sepsis AKI group were divided into: 23 cases AKI stage I, 43 cases AKI stage II and 36 cases AKI stage III. According to the 28-day survival of patients with sepsis AKI, they were divided into survival subgroup 81 cases (survived within 28 days) and death subgroup 21 cases (died within 28 days). The clinical data of the subjects at admission were collected and the serum kidney injury indicators [cystatin C (Cys-C), creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), neutrophil-gelatinase-associated lipid carrier protein (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1)] were detected. Acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score and sequential organ failure assessment (SOFA) score at admission were performed in sepsis AKI group and sepsis group. Serum lncRNA CRNDE and SIRT1 levels were detected by fluorescence quantitative PCR and enzyme-linked immunosorbent assay, respectively. The correlation of serum lncRNA CRNDE and SIRT1 levels with APACHE II score, SOFA score and kidney injury indicators in patients with sepsis AKI was analyzed by Pearson method. Cox regression analysis was performed to analyze the influencing factors of death within 28 days in patients with sepsis AKI. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of serum lncRNA CRNDE and SIRT1 levels in predicting death within 28 days in patients with sepsis AKI. **Results** Compared with healthy control group, heart rate and Cys-C in sepsis group were significantly increased ($t/P=15.929/<0.001$, $9.070/<0.001$), and heart rate, Cys-C, SCr, BUN, NGAL and KIM-1 in sepsis AKI group were significantly increased ($t/P=16.577/<0.001$, $58.367/<0.001$, $74.060/<0.001$, $31.215/<0.001$, $37.756/<0.001$, $30.060/<0.001$); compared with sepsis group, APACHE II score, SOFA score, Cys-C, SCr, BUN, NGAL and KIM-1 in sepsis AKI group were significantly increased ($t/P=14.009/<0.001$, $14.997/<0.001$, $54.223/<0.001$, $68.920/<0.001$, $29.031/<0.001$, $34.946/<0.001$, $28.389/<0.001$). Serum lncRNA CRNDE levels in healthy control group, sepsis group and sepsis AKI group were increased successively, and serum SIRT1 levels were decreased successively ($F/P=222.437/<0.001$, $257.866/<0.001$). Serum lncRNA CRNDE levels in patients with AKI stage I, AKI stage II and AKI stage III were increased successively, while SIRT1 levels were decreased successively ($F/P=126.602/<0.001$, $117.367/<0.001$). Serum lncRNA CRNDE levels in patients with sepsis AKI was negatively correlated with SIRT1 ($r/P=-0.605/<0.001$), and positively correlated with APACHE II score, SOFA score, Cys-C, SCr, BUN, NGAL and KIM-1 ($r/P=0.542/<0.001$, $0.503/<0.001$, $0.489/<0.001$, $0.471/<0.001$, $0.425/<0.001$, $0.413/<0.001$, $0.538/<0.001$); serum SIRT1 levels was negatively correlated with APACHE II score, SOFA score, Cys-C, SCr, BUN, NGAL and KIM-1 ($r/P=-0.526/<0.001$, $-0.514/<0.001$, $-0.505/<0.001$, $-0.493/<0.001$, $-0.481/<0.001$, $-0.429/<0.001$, $-0.519/<0.001$). Compared with survival subgroup, APACHE II score, SOFA score, Cys-C, SCr, BUN, NGAL, KIM-1 and lncRNA CRNDE in death subgroup were significantly increased, while SIRT1 was significantly decreased ($t/P=7.356/<0.001$, $12.000/<0.001$, $33.798/<0.001$, $7.028/<0.001$, $8.183/<0.001$, $5.065/<0.001$, $8.820/<0.001$, $19.668/<0.001$, $10.988/<0.001$). High APACHE II score, high SOFA score, high Cys-C, high SCr, high BUN, high NGAL, high KIM-1 and high lncRNA CRNDE were all independent risk factors for death within 28 days in patients with sepsis AKI, and high SIRT1 was independent protective factor [$OR(95\% CI)=1.998 (1.147-3.479)$, $1.868 (1.142-3.056)$, $2.016 (1.115-3.643)$, $1.685 (1.143-2.485)$, $1.960 (1.208-3.181)$, $2.237 (1.176-4.254)$, $2.113 (1.209-3.694)$, $2.601 (1.336-5.065)$, $0.442 (0.279-0.700)$]. The area under curve (AUC) of serum lncRNA CRNDE, SIRT1 and their combination in predicting death within 28 days in patients with sepsis AKI were 0.787, 0.816 and 0.905, respectively, the AUC predicted by the combination of the two was significantly higher than that predicted by lncRNA CRNDE and SIRT1 alone ($Z=1.758$, 1.431 , all $P<0.001$). **Conclusion** Serum lncRNA CRNDE expression was high and SIRT1 expression was low in patients with sepsis AKI, both of which were correlated with the stage of AKI, kidney injury indicators and prognosis within 28 days, and could help predict death within 28 days.

[Key words] Sepsis acute kidney injury; Long non coding RNA colorectal neoplasia differentially expressed gene; Silencing information regulator 1; Stage of acute kidney injury; Prognosis

脓毒症作为全身炎症反应综合征能引发休克和器官功能障碍甚至衰竭^[1]。急性肾损伤(acute kidney

injury, AKI)是脓毒症发展过程中最常见和最严重的并发症之一,表现为肾功能迅速恶化,肾小管上皮细胞

受损以及肾脏中炎性细胞因子的积累,并伴有多器官功能障碍综合征,具有较高的病死率^[2-3]。寻找敏感度和特异度高的生物标志物对 AKI 的早期诊断具有重要意义。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) 已被发现参与脓毒症的发生和发展^[4]。lncRNA 结直肠癌肿瘤差异表达基因(colorectal neoplasia differentially expressed gene, CRNDE) 最初被认为是结直肠癌中的 lncRNA,后发现在多种肿瘤中异常表达。其中 lncRNA CRNDE 的异常表达与炎症反应和细胞凋亡有关,且 lncRNA CRNDE 可通过调节炎症反应和心肌细胞凋亡参与脓毒症的发生发展^[5]。沉默信息调节因子 1(silencing information regulator 1, SIRT1) 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性脱乙酰酶,可参与机体的炎症反应、氧化应激等调节过程,SIRT1 参与调节脓毒症引起的炎症反应,激活 SIRT1 可减轻脓毒症引起的 AKI^[6]。然而 lncRNA CRNDE、SIRT1 是否影响脓毒症 AKI 患者病情程度及预后尚不清楚。故本研究探究脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 与病情严重程度和预后的相关性,以期改善脓毒症 AKI 患者预后生存提供方法,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 2 月—2024 年 7 月西安交通大学医学院附属三二〇一医院重症医学科收治的脓毒症 AKI 患者 102 例为脓毒症 AKI 组,男 61 例,女 41 例,年龄 42~77(57.26±7.18)岁;单纯脓毒症患者 93 例为脓毒症组,男 53 例,女 40 例,年龄 40~76(56.98±6.83)岁。脓毒症 AKI 组根据 AKI 分期标准^[7]分为:I 期 23 例、II 期 43 例、III 期 36 例;根据脓毒症 AKI 患者 28 d 生存情况分为生存亚组 81 例(28 d 内存活)和死亡亚组 21 例(28 d 内死亡)。另选取同期医院健康体检者 102 例为健康对照组,男 58 例,女 44 例,年龄 40~74(56.81±7.03)岁。本研究已经获得医院伦理委员会批准(LLSC-KYLW-2021-002),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合脓毒症的诊断标准^[7];②符合 AKI 的诊断标准^[8];③年龄>18 岁;④患者的临床资料完整。(2)排除标准:①入院后 72 h 内死亡;②近 2 周内使用过肾毒性药物者,或有肾脏病史者;③有血液系统疾病、肝病、肿瘤或自身免疫性疾病者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集及评分:收集入院时受试者性别、年龄、体质量指数(BMI)、病程、诱因、心率、基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病);对脓毒症 AKI 组和脓毒症组患者进行急性生理学与慢性健康状况 II

(APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分。1.3.2 肾损伤指标检测:于患者入院 24 h 内、健康对照组体检时采集清晨空腹肘静脉血 10 ml,离心分离血清(约 5 ml)-70℃ 保存。取部分血清解冻(约 2 ml),以全自动生化仪(北京奕瑞祥科技公司, HF-240)检测血清胱抑素 C(Cys-C)、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)水平;酶联免疫吸附试剂盒(上海润裕生物公司, YH1165、YH1053)检测血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肾损伤分子-1(KIM-1)水平。

1.3.3 血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平检测:采用荧光定量 PCR 法检测 lncRNA CRNDE。取部分血清解冻(约 1.5 ml),TRIzol 试剂盒(美国 Invitrogen 公司, SG-6138)从血清中提取总 RNA,用逆转录试剂盒(西安热默尔生物公司, 2039M)合成单链 cDNA。在实时 PCR 系统(珠海市祥臻生物公司, Mx3005P)中使用 PCR 反应混合物(美国 Invitrogen 公司, SG-7128)进行扩增。扩增体系 35 μl 包括:PCR 反应混合物 13 μl, 上下游引物各 2 μl, cDNA 3 μl, 额外补充双蒸水至 35 μl。反应条件:96℃ 处理 190 s、95℃ 持续 14 s 变性, 69℃ 持续 21 s 退火, 75℃ 持续 19 s 延伸, 共 43 个循环。西安热默尔生物公司对引物进行合成,引物序列如下,lncRNA CRNDE 上游:5'-TGAAGGAAGGAAGTGGTGGTGCA-3',下游:5'-ACCAGTGGCATCCTACAAGATTC-3';GAPDH 上游:5'-CGTCGTATTGGATTAGG-3',下游:5'-GAGCTTGACTTAGCCTTG-3'。以 GAPDH 为内参, 2^{-ΔΔCt}法计算 lncRNA CRNDE 相对表达量。

采用 ELISA 法测定血清 SIRT1 水平。取剩余的血清解冻(约 1.5 ml),按照试剂盒(上海润裕生物公司, YH5109)说明书,使用酶标仪(珠海市祥臻生物公司, Gemini XPS)测定 SIRT1 于 450 nm 处的吸光度,计算 SIRT1 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较行 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间进一步两两比较行 LSD- t 检验;Pearson 法分析脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分、肾损伤指标的相关性;多因素 Cox 回归分析脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 预测脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床资料、病情评分和肾损伤指标比较 3

组性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与健康对照组比较,脓毒症组心率、Cys-C 显著升高 ($P<0.05$),脓毒症 AKI 组心率、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 显著升高 ($P<0.05$)。与脓毒症组比较,脓毒症 AKI 组病程、诱因、心率、高血压史比例、糖尿病史比例、冠心病史比例差异无统计学意义 ($P>0.05$),APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 显著升高 ($P<0.05$),见表 1。

2.2 3 组血清 lncRNA CRNDE 和 SIRT1 水平比较
健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组血清 lncRNA CRNDE 水平依次升高, SIRT1 水平依次降低 ($P<0.01$),见表 2。

表 2 健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组血清 lncRNA CRNDE 和 SIRT1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum lncRNA CRNDE and SIRT1 levels among healthy control group, sepsis group, and sepsis AKI group

组 别	例数	lncRNA CRNDE	SIRT1($\mu\text{g/L}$)
健康对照组	102	1.00±0.04	15.08±3.37
脓毒症组	93	2.59±0.33 ^a	11.04±2.28 ^a
脓毒症 AKI 组	102	4.61±0.58 ^{ab}	7.13±1.45 ^{ab}
F 值		2 222.437	257.866
P 值		<0.001	<0.001

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

表 1 健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组临床资料、病情评分和肾损伤指标比较

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

项 目	健康对照组(<i>n</i> = 102)	脓毒症组(<i>n</i> = 93)	脓毒症 AKI 组(<i>n</i> = 102)	$\chi^2/t/F$ 值	<i>P</i> 值	
男[例(%)]	58(56.86)	53(56.99)	61(59.80)	0.228	0.892	
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	56.81 $\pm$ 7.03	56.98 $\pm$ 6.83	57.26 $\pm$ 7.18	0.107	0.899	
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	21.98 $\pm$ 2.35	21.85 $\pm$ 2.46	22.37 $\pm$ 2.63	1.176	0.310	
病程($\bar{x}\pm s$, d)	—	7.06 $\pm$ 1.04	7.31 $\pm$ 1.15	1.587	0.114	
诱因[例(%)]	肺炎	—	10(10.75)	13(12.74)	0.186	0.667
	消化系统感染	—	27(29.03)	25(24.51)		
	腹膜炎	—	16(17.20)	20(19.61)		
	多发伤	—	23(24.73)	19(18.63)		
	其他	—	17(18.28)	25(24.51)		
心率($\bar{x}\pm s$, 次/min)	81.59 $\pm$ 7.16	103.28 $\pm$ 11.53 ^a	105.72 $\pm$ 12.84 ^a	153.703	<0.001	
合并症[例(%)]	高血压史	—	33(35.48)	39(38.24)	0.158	0.691
	糖尿病史	—	21(22.58)	27(26.47)	0.397	0.529
	冠心病史	—	13(13.98)	14(13.73)	0.003	0.959
APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$, 分)	—	14.69 $\pm$ 2.41	21.75 $\pm$ 4.28 ^b	14.009	<0.001	
SOFA 评分($\bar{x}\pm s$, 分)	—	7.42 $\pm$ 1.35	11.48 $\pm$ 2.27 ^b	14.997	<0.001	
Cys-C($\bar{x}\pm s$, mg/L)	0.78 $\pm$ 0.12	0.93 $\pm$ 0.11 ^a	5.97 $\pm$ 0.89 ^{ab}	3 125.537	<0.001	
SCr($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	85.91 $\pm$ 11.86	89.32 $\pm$ 13.37	319.47 $\pm$ 29.56 ^{ab}	4 454.407	<0.001	
BUN($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	5.06 $\pm$ 1.13	5.29 $\pm$ 1.25	16.31 $\pm$ 3.46 ^{ab}	824.747	<0.001	
NGAL($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	58.65 $\pm$ 11.04	61.72 $\pm$ 11.37	149.27 $\pm$ 21.58 ^{ab}	1 099.391	<0.001	
KIM-1($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	4.31 $\pm$ 0.58	4.48 $\pm$ 0.69	22.37 $\pm$ 6.04 ^{ab}	841.434	<0.001	

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

2.3 不同 AKI 分期脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平比较
AKI I 期、II 期、III 期脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE 水平依次升高, SIRT1 水平依次降低 ($P<0.01$),见表 3。

表 3 不同 AKI 分期脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of serum lncRNA CRNDE and SIRT1 levels in AKI patients with different stages of sepsis

组 别	例数	lncRNA CRNDE	SIRT1($\mu\text{g/L}$)
I 期	23	3.08±0.37	10.71±2.44
II 期	43	4.55±0.49 ^a	7.62±1.61 ^a
III 期	36	5.66±0.82 ^{ab}	4.26±0.63 ^{ab}
F 值		126.602	117.367
P 值		<0.001	<0.001

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

2.4 脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分、肾损伤指标的相关性
Pearson 法分析发现,脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE 水平与 SIRT1 呈负相关,与 APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 呈正相关 ($P<0.01$);血清 SIRT1 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 呈负相

关($P<0.01$),见表 4。

表 4 脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分、肾损伤指标的相关性

Tab.4 Correlation analysis between serum lncRNA CRNDE, SIRT1 levels and APACHE II score, SOFA score, and renal injury indicators in AKI patients with sepsis

指 标	lncRNA CRNDE		SIRT1	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
SIRT1	-0.605	<0.001	-	-
APACHE II 评分	0.542	<0.001	-0.526	<0.001
SOFA 评分	0.503	<0.001	-0.514	<0.001
Cys-C	0.489	<0.001	-0.505	<0.001
SCr	0.471	<0.001	-0.493	<0.001
BUN	0.425	<0.001	-0.481	<0.001
NGAL	0.413	<0.001	-0.429	<0.001
KIM-1	0.538	<0.001	-0.519	<0.001

2.5 不同预后脓毒症 AKI 患者临床资料、评分和肾损伤指标比较 2 亚组性别、年龄、BMI、病程、诱因、心率、高血压史比例、糖尿病史比例、冠心病史比例差异无统计学意义($P>0.05$)。死亡亚组 APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 高于生存亚组($P<0.01$),见表 5。

表 5 不同预后脓毒症 AKI 患者临床资料、评分、肾损伤指标比较

Tab.5 Comparison of clinical data, scores, and renal injury indicators of AKI patients with different prognoses of sepsis

项 目	生存亚组 (<i>n</i> = 81)	死亡亚组 (<i>n</i> = 21)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
男[例(%)]	47(58.02)	14(66.67)	0.518	0.472
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	57.22±7.14	57.41±7.33	0.108	0.914
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.41±2.73	22.22±2.24	0.294	0.769
病程($\bar{x}\pm s$,d)	7.28±1.09	7.43±1.38	0.531	0.597
诱因[例(%)]			0.945	0.331
肺炎	9(11.11)	4(19.05)		
消化系统感染	19(23.46)	6(28.57)		
腹膜炎	15(18.52)	5(23.81)		
多发伤	15(18.52)	4(19.05)		
其他	23(28.40)	2(9.52)		
心率($\bar{x}\pm s$,次/min)	105.52±12.69	106.49±13.42	0.309	0.758
合并症[例(%)]				
高血压史	32(39.51)	7(33.33)	0.269	0.604
糖尿病史	20(24.69)	7(33.33)	0.640	0.424
冠心病史	10(12.35)	4(19.05)	0.633	0.426
APACHE II评分($\bar{x}\pm s$,分)	20.16±4.13	27.88±4.86	7.356	<0.001
SOFA 评分($\bar{x}\pm s$,分)	10.09±2.07	16.84±3.04	12.000	<0.001
Cys-C($\bar{x}\pm s$,mg/L)	4.41±0.77	11.99±1.35	33.798	<0.001
SCr($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	308.92±27.48	360.16±37.58	7.028	<0.001
BUN($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	14.88±3.31	21.83±4.04	8.183	<0.001
NGAL($\bar{x}\pm s$,μg/L)	143.73±20.25	170.64±26.71	5.065	<0.001
KIM-1($\bar{x}\pm s$,μg/L)	19.68±5.79	32.75±7.00	8.820	<0.001

2.6 不同预后脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE 和 SIRT1 水平比较 与生存亚组比较,死亡亚组血清 lncRNA CRNDE 水平升高,SIRT1 水平降低($P<0.01$),见表 6。

表 6 不同预后脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.6 Comparison of serum lncRNA CRNDE and SIRT1 levels in AKI patients with different prognoses of sepsis

组 别	例数	lncRNA CRNDE	SIRT1(μg/L)
生存亚组	81	4.01±0.49	7.95±1.59
死亡亚组	21	6.92±0.93	3.97±0.91
<i>t</i> 值		19.668	10.988
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.7 Cox 回归分析脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的影响因素 以脓毒症 AKI 患者 28 d 内是否死亡为因变量(生存=0,死亡=1),以 APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1、lncRNA CRNDE、SIRT1(均为实测值)为自变量进行多因素 Cox 回归分析,发现 APACHE II 评分高、SOFA 评分高、Cys-C 高、SCr 高、BUN 高、NGAL 高、KIM-1 高、lncRNA CRNDE 高均是脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的独立危险因素,SIRT1 高是独立保护因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 7。

表 7 Cox 回归分析脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的影响因素

Tab.7 Cox regression analysis of factors influencing 28 day mortality in AKI patients with sepsis

自变量	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
APACHE II评分高	0.692	0.283	5.979	0.014	1.998	1.147~3.479
SOFA 评分高	0.625	0.251	6.200	0.013	1.868	1.142~3.056
Cys-C 高	0.701	0.302	5.388	0.020	2.016	1.115~3.643
SCr 高	0.522	0.198	6.950	0.008	1.685	1.143~2.485
BUN 高	0.673	0.247	7.424	0.006	1.960	1.208~3.181
NGAL 高	0.805	0.328	6.023	0.014	2.237	1.176~4.254
KIM-1 高	0.748	0.285	6.888	0.009	2.113	1.209~3.694
lncRNA CRNDE 高	0.956	0.340	7.906	0.005	2.601	1.336~5.065
SIRT1 高	-0.817	0.235	12.087	0.001	0.442	0.279~0.700

2.8 血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 对脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的预测价值 以血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 水平为检验变量,以脓毒症 AKI 患者 28 d 内是否死亡为状态变量绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 及两者联合预测脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的 AUC 分别为 0.787、0.816、0.905,其中两者联合预测的 AUC 显著高于 lncRNA CRNDE、SIRT1 单独预测($Z/P=1.758/<0.001$ 、 $1.431/<0.001$),见表 8、图 1。

表 8 血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 对脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的预测价值

Tab.8 The predictive value of serum lncRNA CRNDE and SIRT1 for 28 day mortality in sepsis AKI patients

指 标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
lncRNA CRNDE	5.97	0.787	0.678~0.897	0.739	0.708	0.447
SIRT1	6.03 μg/L	0.816	0.718~0.913	0.826	0.729	0.555
二者联合		0.905	0.833~0.977	0.968	0.699	0.667

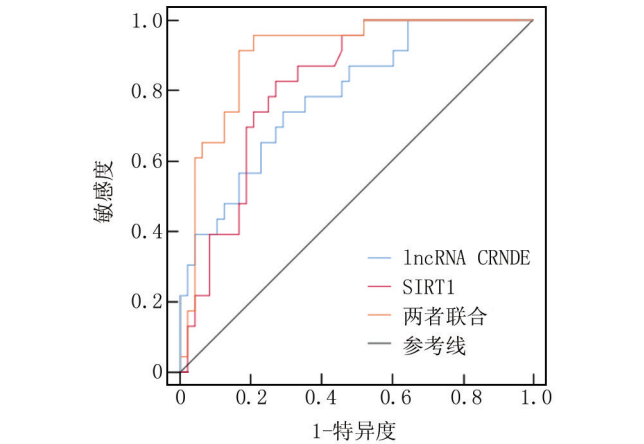


图 1 血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 预测脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of serum lncRNA CRNDE and SIRT1 predicting 28 day mortality in sepsis AKI patients

3 讨 论

脓毒症引起的 AKI 是一种具有高病死率的严重并发症,其发病的核心机制包括肾血流动力学异常、免疫细胞激活、炎性化学物质释放和内源性激素下调,进而影响肾小球和肾小管,导致肾损伤^[9]。由于肾脏的代偿和反向恢复功能,AKI 在脓毒症的早期阶段是可以预防的^[10]。因此,寻找能及时准确地反映肾损伤情况的生物标志物,对脓毒症 AKI 病情判断和预后具有重要意义。本研究发现,脓毒症 AKI 组 APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1 显著高于脓毒症组,表明脓毒症 AKI 患者病情较重且肾功能出现明显的异常;以上指标为临床上判断脓毒症并发 AKI 的常用指标,但部分指标由于其敏感度和特异度较差,且诊断有一定的滞后性,不能及时、准确地反映肾损伤情况^[11]。

lncRNA CRNDE 参与包括炎性疾病在内的多种病理过程,在脓毒症引发的炎性反应途径中作为调节剂。Yang 等^[12]研究发现,lncRNA CRNDE 在脓毒症患者中上调,且与脓毒症患者的晚期疾病严重程度、炎性

反应和较高的 28 d 病死率相关;Wang 等^[13]研究表明,过表达 lncRNA CRNDE 参与脓毒症发作及其疾病发作过程中的功能失调性炎性反应,与脓毒症患者的寿命缩短有关。此外,Sun 等^[14]发现,抑制 lncRNA CRNDE 表达可改善脓毒症 AKI 小鼠肾组织损伤。本研究发现,健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组血清 lncRNA CRNDE 水平依次升高,脓毒症 AKI 患者随着 AKI 分期的升高血清 lncRNA CRNDE 水平逐渐升高,且 28 d 内死亡的脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE 水平较 28 d 内存活的患者更高,这与上述报道一致^[12-14]。表明 lncRNA CRNDE 参与脓毒症和脓毒症 AKI 的发生,会影响 AKI 病情严重程度及脓毒症 AKI 预后。可能原因是 lncRNA CRNDE 参与脓毒症 AKI 的机制与炎性反应有关,lncRNA CRNDE 可释放炎性细胞因子,触发炎性反应、细胞水肿和坏死,干扰肾功能,引起器官损伤,特别是肾损伤。

SIRT1 是一种蛋白质脱乙酰酶,在胸腺中表达较高,与免疫功能调节有关,可通过调节脓毒症的免疫和炎性反应,以控制多个器官的炎性损伤,最终保护器官和组织免受功能障碍和损伤^[15-16]。SIRT1 的激活对治疗脓毒症具有多种有益作用,Cheng 等^[17]发现脓毒症患者 SIRT1 水平降低,与脓毒症疾病发生、严重程度和死亡风险具有相关性。Wang 等^[18]报道 SIRT1 表达增加可显著改善脓毒症相关的肺损伤并缓解肺部炎性反应。此外,Deng 等^[19]研究表明 SIRT1 激活可促进自噬,从而减弱脓毒症引起的 AKI。本研究显示,健康对照组、脓毒症组、脓毒症 AKI 组血清 SIRT1 水平依次降低,脓毒症 AKI 患者随着 AKI 分期的升高血清 SIRT1 水平逐渐降低,且 28 d 内死亡的脓毒症 AKI 患者血清 SIRT1 水平较 28 d 内存活的患者更低;与上述研究结果相近^[17-19]。表明 SIRT1 会影响脓毒症和脓毒症 AKI 的发病,其水平降低会导致 AKI 加重影响脓毒症 AKI 患者不良预后。可能原因是脓毒症导致 SIRT1 的泛素化降解,引起炎性反应,导致器官炎性损伤,引发 AKI,而脓毒症 AKI 进一步抑制 SIRT1 表达导致病情进一步加重。

研究发现,lncRNA CRNDE 可负向调控 SIRT1 表达参与骨关节炎软骨修复过程,证实 lncRNA CRNDE 与 SIRT1 间存在靶向调控关系^[20]。APACHE II 评分、SOFA 评分可用于评价脓毒症 AKI 患者病情严重程度,二者水平越高预示着脓毒症 AKI 患者病情越重^[21]。在本研究中脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE 与 SIRT1 呈负相关,且二者均与 APACHE II 评分、SOFA 评分和肾损伤指标存在相关性;提示 ln-

lncRNA CRNDE 与 SIRT1 可能存在相互作用,共同影响脓毒症 AKI 患者病情和 AKI 损伤程度。进一步研究发现,APACHE II 评分、SOFA 评分、Cys-C、SCr、BUN、NGAL、KIM-1、lncRNA CRNDE 高均是脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的独立危险因素,SIRT1 高是其独立保护因素,因此临床上要重点关注上述因素,以帮助改善预后。ROC 曲线显示血清 lncRNA CRNDE、SIRT1 两者联合预测脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡的 AUC 显著高于两者各自单独预测,提示两者联合可帮助预测脓毒症 AKI 患者 28 d 内死亡情况,且具有较高价值。

4 结 论

综上,脓毒症 AKI 患者血清 lncRNA CRNDE 水平升高,SIRT1 水平下降,二者与 AKI 分期、肾损伤指标及 28 d 内预后相关,可帮助预测 28 d 内死亡情况,对明确脓毒症 AKI 患者病情进展和预后具有重要意义。但 lncRNA CRNDE 与 SIRT1 在脓毒症 AKI 中的具体作用机制还需进一步通过基础实验探究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

马丽:课题设计,设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;王成立:提出研究思路,分析试验数据;李刚:实施研究过程,资料搜集整理;何明森:进行统计学分析,论文审核

参考文献

- [1] 常心怡, 韩艺. 巨噬细胞极化在脓毒症免疫及器官功能障碍中的作用[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2024, 44(7): 985-991. DOI: 10.7655/NYDXBNSN240330.
- [2] Pickkers P, Angus DC, Bass K, et al. Phase-3 trial of recombinant human alkaline phosphatase for patients with sepsis-associated acute kidney injury (REVIVAL)[J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50(1): 68-78. DOI: 10.1007/s00134-023-07271-w.
- [3] 贾岚, 毕学青, 孟甲, 等. 脓毒症患者严重急性肾损伤危险因素分析及其时间相关预测模型的建立与验证[J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36(9): 910-916. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240111-00038.
- [4] Zhang F, Luo X, Wang Y, et al. LncRNA PMS2L2 is downregulated in sepsis-induced acute kidney injury and inhibits LPS-induced apoptosis of podocytes[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2023, 48(1): 515-521. DOI: 10.1159/000528053.
- [5] Xu Z, Lin X, Zhu J, et al. Long noncoding RNAs colorectal neoplasia differentially expressed and taurine-upregulated gene 1 are down-regulated in sepsis and positively regulate each other to suppress the apoptosis of cardiomyocytes[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 11369-11375. DOI: 10.1080/21655979.2021.2008658.
- [6] Hu Y, Xiang C, Zhang D, et al. Nephroprotective effect of Ginsenoside Rg1 in lipopolysaccharide-induced sepsis in mice through the SIRT1/NF- κ B signaling[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2024, 62(1): 13-24. DOI: 10.5603/fhc.97140.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 中国急救医学, 2018, 38(9): 741-756. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2018.09.001.
- [8] 郭锦洲. 改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)临床实践指南:急性肾损伤[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2013, 22(1): 57-60. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2013.01.014.
- [9] Zarbock A, Koyner JL, Gomez H, et al. Sepsis-associated acute kidney injury-treatment standard[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 39(1): 26-35. DOI: 10.1093/ndt/gfad142.
- [10] 郭佩, 刘文操, 刘燕, 等. 尿液胰岛素样生长因子结合蛋白-7 与金属蛋白酶组织抑制剂-2 在脓毒症急性肾损伤中的应用价值[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(7): 730-734. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.011.
- [11] Li XJ, Liu T, Wang Y. Allicin ameliorates sepsis-induced acute kidney injury through Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *J Nat Med*, 2024, 78(1): 53-67. DOI: 10.1007/s11418-023-01745-3.
- [12] Yang J, Liu W, Xu M, et al. Long non-coding RNA CRNDE and toll-like receptor 3 correlate with disease severity, inflammation, and mortality in sepsis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(9): e23360. DOI: 10.1002/jcla.23360.
- [13] Wang Y, Xu Z, Yue D, et al. Linkage of lncRNA CRNDE sponging miR-181a-5p with aggravated inflammation underlying sepsis[J]. *Innate Immun*, 2020, 26(2): 152-161. DOI: 10.1177/1753425919880946.
- [14] Sun BQ, Sui YD, Huang H, et al. Effect of lncRNA CRNDE on sepsis-related kidney injury through the TLR3/NF- κ B pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(23): 10489-10497. DOI: 10.26355/eurev.201912_19688.
- [15] Shehata AH, Anter AF, Ahmed AF. Role of SIRT1 in sepsis-induced encephalopathy: Molecular targets for future therapies[J]. *Eur J Neurosci*, 2023, 58(10): 4211-4235. DOI: 10.1111/ejn.16167.
- [16] 段倩雯, 马源, 董旭鹏, 等. 沉默信息调节因子 2 相关酶 1 参与机体相关调控及脓毒症治疗靶点的研究进展[J]. 中国急救医学, 2023, 43(2): 161-166. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2023.02.015.
- [17] Cheng X, Zhang S, Wen Y, et al. Clinical significance of sirtuin 1 level in sepsis: Correlation with disease risk, severity, and mortality risk[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 54(2): e10271. DOI: 10.1590/1414-431X202010271.
- [18] Wang F, Ma J, Wang J, et al. SIRT1 ameliorated septic associated-lung injury and macrophages apoptosis via inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. *Cell Signal*, 2022, 97: 110398. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110398.
- [19] Deng Z, Sun M, Wu J, et al. SIRT1 attenuates sepsis-induced acute kidney injury via Beclin1 deacetylation-mediated autophagy activation[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 217-229. DOI: 10.1038/s41419-021-03508-y.
- [20] Shi C, Zheng W, Wang J. LncRNA-CRNDE regulates BMSC chondrogenic differentiation and promotes cartilage repair in osteoarthritis through SIRT1/SOX9[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(4): 1881-1890. DOI: 10.1007/s11010-020-04047-4.
- [21] 管光辉, 浦秦华, 钱何布. 脓毒症并发急性肾损伤患者血清 MMP-13、VASH-1 水平与预后相关性[J]. 天津医药, 2023, 51(12): 1360-1364. DOI: 10.11958/20230928.

(收稿日期: 2024-12-17)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.006

论著 · 临床

参松养心胶囊联合二丁酰环磷腺苷钙治疗心力衰竭合并心律失常的效果及对血清 MMP-9、BNP、ALD 水平的影响

李志强, 张瑜, 牛景霞, 李杰, 冀彬



基金项目: 山西省卫生健康委科研课题计划项目 (2021079)

作者单位: 030012 太原, 山西省中医院药剂科 (李志强、牛景霞), 病理科 (张瑜), 心内科 (李杰、冀彬)

通信作者: 李杰, E-mail: 253855027@ qq.com

【摘要】目的 探究参松养心胶囊联合二丁酰环磷腺苷钙治疗心力衰竭合并心律失常患者的疗效以及对血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、B 型钠尿肽 (BNP)、醛固酮 (ALD) 水平的影响。**方法** 选取 2022 年 7 月—2024 年 7 月山西省中医院收治的心力衰竭合并心律失常患者 124 例为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组与研究组, 各 62 例。对照组予以二丁酰环磷腺苷钙治疗, 研究组予以参松养心胶囊联合二丁酰环磷腺苷钙治疗, 疗程均为 2 个月。治疗结束后评估患者的临床疗效及安全性, 比较治疗前后心功能指标 [左心室收缩末期内径 (LVESD)、左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室射血分数 (LVEF)、每搏输出量 (SV)]、心律失常指标 [24 h 正常 R-R 间期标准差 (SDNN)、24 h 连续 5 min 正常 R-R 间期标准差 (SDANN)、相邻正常 R-R 间期差值的均方根 (rMSSD)]、24 h 心电图参数 [PR 间期、QTc 间期、24 h Q-T 间期变异性 (24 h QTV)]、血清因子 [MMP-9、BNP、ALD、白介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)] 水平。**结果** 研究组患者临床总有效率为 91.94%, 高于对照组的 75.81% ($\chi^2/P=5.962/0.015$); 治疗 2 个月后, 2 组 LVESD、LVEDD 水平降低, LVEF、SV 水平升高, 且研究组患者降低/升高幅度大于对照组 ($t/P=3.617/<0.001$ 、 $3.043/0.003$ 、 $2.805/0.006$ 、 $6.345/<0.001$); 治疗 2 个月后, 2 组 SDNN、SDANN、rMSSD 均升高, 且研究组升高幅度大于对照组 ($t/P=10.585/0.006$ 、 $4.982/<0.001$ 、 $10.392/0.003$); 治疗 2 个月后, 2 组 QTc 间期降低, PR 间期、24 h QTV 升高, 且研究组患者降低/升高幅度大于对照组 ($t/P=3.596/<0.001$ 、 $3.312/0.001$ 、 $8.580/<0.001$); 治疗 2 个月后, 2 组血清 MMP-9、BNP、ALD 水平均较治疗前降低, 且研究组低于对照组 ($t/P=16.429/<0.001$ 、 $16.866/<0.001$ 、 $14.559/<0.001$); 治疗 2 个月后, 2 组 IL-1 β 、IL-6、hs-CRP 水平均降低, 且研究组低于对照组 ($t/P=6.148/<0.001$ 、 $11.977/<0.001$ 、 $10.736/<0.001$); 2 组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2/P=0.479/0.489$)。**结论** 参松养心胶囊联合二丁酰环磷腺苷钙可以显著提高心力衰竭合并心律失常患者的临床疗效, 促进其心功能的恢复, 缓解心律失常, 抑制炎症因子表达, 且具备较高的安全性。

【关键词】 心力衰竭; 心律失常; 参松养心胶囊; 二丁酰环磷腺苷钙; 临床疗效

【中图分类号】 R541.6⁺1; R541.7

【文献标识码】 A

The effect of joint of Shensong Yangxin Capsules and calcium dibutyryl adenosine cyclophosphate on heart failure with concurrent arrhythmia and its impacts on serum MMP-9, BNP, and ALD Li Zhiqiang*, Zhang Yu, Niu Jingxia, Li Jie, Ji Bin. * Department of Pharmacy, Shanxi Traditional Chinese Medicine Hospital, Shanxi, Taiyuan 030012, China

Funding program: Research Project of Shanxi Provincial Health Commission (2021079)

Corresponding author: Li Jie, E-mail: 253855027@ qq.com

【Abstract】Objective To investigate the therapeutic effect of joint of Shensong Yangxin Capsules and calcium dibutyryl adenosine cyclophosphate on patients with heart failure with concurrent arrhythmia, and its impacts on serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), B-type natriuretic peptide (BNP), and aldosterone (ALD). **Methods** From July 2022 to July 2024, 124 patients with heart failure with concurrent arrhythmia treated in our hospital were regarded as the study subjects and included into the control group and the joint group, each with 62 patients. The control group adopted calcium dibutyryl adenosine cyclophosphate, while the joint group adopted joint of Shensong Yangxin Capsules and calcium dibutyryl adenosine cyclophosphate. After treatment, the clinical therapeutic effect, cardiac function indicators [left ventricular end systolic diameter

(LVESD), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF), and stroke volume (SV)], arrhythmia indicators [24h standard deviation of normal R-R interval (SDNN), 24h continuous 5-minute standard deviation of normal R-R interval (SDANN), and root mean square of adjacent normal R-R interval differences (rMSSD)], 24h electrocardiogram parameters [PR interval, QTc interval, and 24h Q-T interval variability (24h QTV)], serum factors [matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), B-type natriuretic peptide (BNP), aldosterone (ALD), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)], and safety were evaluated. **Results** The joint group showed clearly better therapeutic effects than the control group ($P<0.05$). After treatment, the various indicators showed clear differences compared to before treatment ($\chi^2/P=5.962/0.015$), and the joint group had clearly lower LVESD($t=3.617, P<0.01$), LVEDD($t=3.043, P=0.003$), QTc($t=3.312, P=0.001$), MMP-9($t=16.429, P<0.01$), BNP($t=16.866, P<0.01$), ALD($t=14.559, P<0.01$), IL-1 β ($t=6.148, P<0.01$), IL-6($t=11.977, P<0.01$), and hs-CRP($t=10.736, P<0.01$) than control group, and clearly higher LVEF($t=2.805, P=0.006$), SV($t=6.345, P<0.001$), SDNN($t=10.585, P=0.006$), SDANN($t=4.982, P<0.001$), rMSSD($t=10.392, P=0.003$), PR interval($t=3.592, P<0.01$), 24h QTV($t=8.580, P<0.01$) than control group. In the safety analysis, there was no clear difference in adverse reactions between two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The joint of *Shensong Yangxin* Capsules and calcium dibutyryl adenosine cyclophosphate can clearly improve the clinical therapeutic effect of patients with heart failure with concurrent arrhythmia, promote the recovery of heart function, alleviate arrhythmia, inhibit inflammatory factors, and have high safety.

【Key words】 Heart failure; Arrhythmia; *Shensong Yangxin* Capsules; Calcium dibutyryl adenosine cyclophosphate; Clinical therapeutic effect

心力衰竭是心脏疾病的终末阶段,患者的心功能损伤,心肌结构出现变化,导致血氧供应不足,可能伴有心律失常等并发症。心律失常会进一步加重患者的病情,提高治疗难度,影响患者预后^[1-2]。因此,探寻安全、有效的治疗方法,对于提高心力衰竭合并心律失常患者的治疗效果具有重要意义。在临床实践中,通常采取血管扩张、利尿剂以及增强心脏功能等方法治疗心力衰竭伴有心律失常的患者,但往往无法从根本上改善患者病情^[3]。二丁酰环磷腺苷钙是蛋白酶激活剂,可以有效缓解心力衰竭患者的心肌缺氧状态,促进心肌细胞代谢,增强心肌收缩力,改善心功能^[4]。但是单一西药治疗存在疗效不佳、治疗周期过长等缺点。参松养心胶囊是临床广泛使用的中药制剂,主要应用于心律失常的治疗,具备益气养阴、活血通络、清心安神等多重作用,能够有效缓解患者的心悸、气短、乏力等临床症状^[5]。因此,本研究旨在探究参松养心胶囊联合二丁酰环磷腺苷钙对心力衰竭合并心律失常患者的治疗效果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 7 月—2024 年 7 月山西省中医院收治的心力衰竭合并心律失常患者 124 例为研究对象,按照随机数字表法分为对照组与研究组,各 62 例。2 组临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已通过医院伦理委员会审核通过(SZYLY2021KY-1007),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 对照组与研究组临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between control group and combination group

项 目		对照组 (<i>n</i> = 62)	研究组 (<i>n</i> = 62)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	29(46.77)	32(51.61)	0.290	0.590
	女	33(53.23)	30(48.39)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)		67.77 $\pm$ 7.39	68.66 $\pm$ 7.38	0.671	0.503
病程($\bar{x}\pm s$, 年)		3.51 $\pm$ 0.75	3.62 $\pm$ 0.79	0.795	0.428
心功能分级	Ⅲ级	33(53.23)	31(50.00)	0.129	0.719
	Ⅳ级	29(46.77)	31(50.00)		
原发疾病					
冠心病		25(40.32)	21(33.87)	0.553	0.457
高血压心脏病		19(30.65)	21(33.87)	0.148	0.701
扩张型心脏病		18(29.03)	20(32.26)	0.152	0.697
吸烟史		24(38.71)	26(41.94)	0.134	0.714
饮酒史		28(45.16)	30(48.39)	0.130	0.719

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南》^[6]中有关心力衰竭的诊断标准;②经心电图检查确诊心律失常;③美国纽约心脏病协会(NYHA)分级为Ⅲ级或Ⅳ级。(2) 排除标准:①合并其他脏器功能不全者;②对治疗中使用的药物过敏者;③患有其他心脑血管疾病者。

1.3 治疗方法 患者均进行常规基础治疗,包括控制血压、血脂、心力衰竭及抗血小板凝集等。对照组患者在此基础上采用二丁酰环磷腺苷钙(上海上药第一生化药业有限公司,规格:20 mg)40 mg 加入 10%葡萄糖注射液 100 ml 静脉滴注,每日 2 次。研究组患者在对照组基础上添加参松养心胶囊(北京以岭药业有限公

司,规格:0.4 g/粒) 1.2 g/次,每日 3 次,饭后服用。2 组患者均连续治疗 2 个月。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 心功能指标检查:采用超声心动图(德国西门子,EPIQ7)检测患者治疗前后的左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)及每搏输出量(SV)等。

1.4.2 心律失常指标检查:采用十二导联心电图机(美国伟伦十二导联心电图机,CP150)对患者的心率变异性进行监测,并记录心电图参数,包括 24 h 正常 R-R 间期标准差(SDNN)、24 h 连续 5 min 正常 R-R 间期标准差(SDANN)及相邻正常 R-R 间期差值的均方根(rMSSD)、PR 间期、QTc 间期及 24 hQ-T 间期变异性(24 hQTV)。

1.4.3 血清因子检测:在治疗前后抽取患者空腹肘静脉血 5 ml,离心留取血清,采用荧光免疫法测定血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、B 型钠尿肽(BNP)、醛固酮(ALD)水平;采用 ELISA 法测定血清样本中炎症因子白介素-1β(IL-1β)、IL-6 及高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的水平。试剂盒采购自吉利德(上海)医药科技有限公司。

1.4.4 安全性分析:记录患者在治疗过程中的不良反应并进行分析,包括肠胃不适、嗜睡、腹泻腹痛等。

1.5 临床疗效判定标准 参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南》^[6]对患者的临床疗效进行判定,显效:心律失常得到显著的改善,NYHA 改善 2 级或以上;有效:心律失常得到一定的改善,NYHA 有所提高;无效:未达到上述标准。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件对数据进行分析。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,比较采取 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床疗效比较 研究组患者临床总有效率为 91.94%,高于对照组的 75.81%,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 对照组与研究组临床疗效比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between control group and combination group

组 别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	62	23(37.10)	24(38.71)	15(24.19)	75.81
研究组	62	37(59.68)	20(32.26)	5(8.07)	91.94
<i>U</i> / χ^2 值			<i>U</i> =2.861		χ^2 =5.962
<i>P</i> 值			0.004		0.015

2.2 2 组治疗前后心功能指标比较 治疗前,2 组 LVESD、LVEDD、LVEF、SV 比较差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗 2 个月后,2 组 LVESD、LVEDD 降低,LVEF、SV 升高,且研究组患者降低/升高幅度大于对照组(*P*<0.01),见表 3。

2.3 2 组治疗前后心律失常指标比较 治疗前,2 组 SDNN、SDANN、rMSSD 比较差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗 2 个月后,2 组 SDNN、SDANN、rMSSD 均升高,且研究组升高幅度大于对照组(*P*<0.01),见表 4。

表 4 对照组与研究组治疗前后心律失常指标比较 ($\bar{x} \pm s, ms$)

Tab.4 Comparison of arrhythmia indicators between the control group and the combination group before and after treatment

组 别	时间	SDNN	SDANN	rMSSD
对照组	治疗前	99.04±10.87	95.54±10.59	18.75±2.94
(<i>n</i> =62)	治疗后	102.31±11.22	107.64±11.78	22.36±3.25
研究组	治疗前	98.54±10.81	95.03±10.52	18.52±2.89
(<i>n</i> =62)	治疗后	125.97±13.56	118.67±12.85	29.07±3.91
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		1.648/0.102	6.015/<0.001	6.486/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 研究组内值		12.455/<0.001	11.209/<0.001	17.085/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		10.585/0.006	4.982/<0.001	10.392/0.003

表 3 对照组与研究组治疗前后心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of cardiac function indicators between the control group and the combination group before and after treatment

组 别	时间	LVESD(mm)	LVEDD(mm)	LVEF(%)	SV(L/min)
对照组	治疗前	55.75±6.45	64.24±7.41	42.37±5.25	3.04±0.47
(<i>n</i> =62)	治疗后	53.24±6.31	61.05±7.12	47.34±5.77	4.11±0.68
研究组	治疗前	55.93±6.52	64.37±7.45	42.21±5.18	3.01±0.45
(<i>n</i> =62)	治疗后	49.25±5.97	57.25±6.78	50.31±6.02	4.95±0.79
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		2.190/0.030	2.444/0.016	5.017/<0.001	10.192/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 研究组内值		5.950/<0.001	5.566/<0.001	8.031/<0.001	16.802/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		3.617/<0.001	3.043/0.003	2.805/0.006	6.345/<0.001

2.4 2 组治疗前后动态心电图比较 治疗前,2 组 QTc 间期、PR 间期、24 hQTV 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗 2 个月后,2 组 QTc 间期缩短,PR 间期、24 hQTV 延长,且研究组患者缩短/延长幅度大于对照组 ($P<0.01$),见表 5。

表 5 对照组与研究组治疗前后动态心电图比较 ($\bar{x}\pm s, ms$)

Tab.5 Comparison of dynamic electrocardiograms before and after treatment between the control group and the combination group

组 别	时间	PR 间期	QTc 间期	24 h QTV
对照组 ($n=62$)	治疗前	168.85±17.85	520.34±53.07	20.24±3.08
	治疗后	185.36±19.55	450.25±46.02	23.58±3.35
研究组 ($n=62$)	治疗前	167.94±17.78	520.94±53.14	20.07±3.02
	治疗后	198.41±20.84	423.67±43.31	29.24±3.97
t/P 对照组内值		4.911/<0.001	7.856/<0.001	5.779/<0.001
t/P 研究组内值		8.758/<0.001	11.172/<0.001	14.475/<0.001
t/P 治疗后组间值		3.596/<0.001	3.312/0.001	8.580/<0.001

2.5 2 组治疗前后血清 MMP-9、BNP、ALD 水平比较 治疗前,2 组血清 MMP-9、BNP、ALD 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗 2 个月后,2 组血清 MMP-9、BNP、ALD 水平均较治疗前降低,且研究组低于对照组 ($P<0.01$),见表 6。

表 6 对照组与研究组治疗前后血清 MMP-9、BNP、ALD 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.6 Comparison of serum MMP-9, BNP, and ALD levels between the control group and the combination group before and after treatment

组 别	时间	MMP-9 ($\mu g/L$)	BNP (ng/L)	ALD (ng/L)
对照组 ($n=62$)	治疗前	175.75±18.57	955.37±96.54	350.31±36.05
	治疗后	132.04±14.21	562.34±57.21	290.45±30.06
研究组 ($n=62$)	治疗前	176.24±18.62	956.93±96.63	351.07±36.14
	治疗后	95.15±10.52	410.28±42.03	220.34±23.11
t/P 对照组内值		14.719/<0.001	27.578/<0.001	10.042/<0.001
t/P 研究组内值		29.856/<0.001	40.848/<0.001	23.996/<0.001
t/P 治疗后组间值		16.429/<0.001	16.866/<0.001	14.559/<0.001

2.6 2 组治疗前后血清炎症因子水平比较 治疗前,2 组 IL-1 β 、IL-6、hs-CRP 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗 2 个月后,2 组 IL-1 β 、IL-6、hs-CRP 水平均降低,且研究组低于对照组 ($P<0.01$),见表 7。

2.7 2 组安全性比较 2 组患者在治疗过程中的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义 ($\chi^2/P=0.479/0.489$),见表 8。

表 7 对照组与研究组治疗前后血清炎症因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.7 Comparison of serum inflammatory factor levels between the control group and the combination group before and after treatment

组 别	时间	IL-1 β (ng/L)	IL-6 (ng/L)	hs-CRP (mg/L)
对照组 ($n=62$)	治疗前	90.24±10.15	39.34±4.97	14.52±2.39
	治疗后	75.31±8.52	18.64±2.85	10.30±2.08
研究组 ($n=62$)	治疗前	90.97±10.24	40.02±5.01	14.64±2.45
	治疗后	66.37±7.65	13.06±2.31	6.62±1.72
t/P 对照组内值		8.871/<0.001	28.449/<0.001	10.488/<0.001
t/P 研究组内值		15.154/<0.001	38.479/<0.001	21.096/<0.001
t/P 治疗后组间值		6.148/<0.001	11.977/<0.001	10.736/<0.001

表 8 对照组与研究组安全性比较 [例(%)]

Tab. 8 Safety comparison between control group and combination group

组 别	例数	肠胃不适	嗜睡	腹泻腹痛	总发生率(%)
对照组	62	2(3.23)	1(1.61)	0	4.84
研究组	62	3(4.84)	2(3.23)	1(1.61)	9.68

3 讨 论

心力衰竭患者往往伴随着心脏功能的减退,导致心脏无法有效地泵血以满足身体各组织器官的需求,且随着患者病情的发展,还可能引发一系列严重的并发症^[7]。心律失常作为心力衰竭常见的并发症,其发生机制复杂,可能与心脏电生理活动的紊乱、心肌细胞的损伤以及神经内分泌系统的激活等多种因素有关,目前认为心力衰竭患者的心电活动异常,特别是心室肌细胞的自律性增加和传导性减慢是心律失常发生的重要原因^[8]。探索有效的治疗方法对于改善患者的预后具有重要意义。二丁酰环磷腺苷钙可以激活蛋白激酶 A 和蛋白激酶 C,促进心肌细胞代谢,从而提升心肌的收缩能力,同时扩张外周血管,减轻心脏负担,进而优化心脏功能^[9]。参松养心胶囊为一种中药复方制剂,其主要成分包括人参、麦冬、山茱萸、丹参等药材,其中人参可补心气、麦冬益气养阴、五味子益气,三者为君药,起补气益气的功效;桑寄生、枣仁、山茱萸、丹参、土鳖虫和赤芍为佐药,起活血化瘀、助心补气的功效;黄连作为使药,诸药协同作用,具备增强气阴、促进血液循环、疏通经络、清心宁神之功效^[10]。现代药理研究表明,参松养心胶囊能够调节心脏电生理活动,从而改善心律失常。此外,该药物还能够促进心肌细胞的能量代谢,减轻心肌细胞的损伤和凋亡,进一步保护心脏功能^[11]。因此,本研究将二丁酰环磷腺苷钙与参松养心胶囊联合应用于心力衰竭合并心律失常患者的治疗中,寻找安全有效的治疗方法。

本研究结果显示, 研究组患者的疗效显著优于对照组, 其心功能指标得到显著改善, 其中 LVESD 及 LVEDD 显著降低, LVEF 及 SV 水平显著较高, 提示二丁酰环磷腺苷钙联合参松养心胶囊治疗能够更有效地改善患者的心功能, 促进心脏有效泵血, 从而满足身体各组织器官的需求。研究组患者的心律失常改善情况也明显优于对照组, 心律失常发生率显著降低, 其心律失常相关指标如 SDNN、SDANN、rMSSD 显著较高; 而心电图可以有效地反映患者的心室复极情况, 24 hQTc 与患者的病情严重程度密切相关, 研究组患者的 QTc 间期缩短, PR 间期、24 hQTc 则延长, 提示二丁酰环磷腺苷钙联合参松养心胶囊可以有效地缓解患者的心律失常。可能与参松养心胶囊抑制心肌细胞自律性、调节心脏电生理活动的药理作用有关, 参松养心胶囊具有抗心律失常的作用, 还可舒缓中枢神经, 抑制心律失常心肌细胞, 而二丁酰环磷腺苷钙则可能促进心肌细胞能量代谢, 有利于心脏细胞的修复, 进一步增强了这种作用, 和单独应用二丁酰环磷腺苷钙治疗相比, 患者的疗效及心功能指标较优^[11-12]。

目前的研究认为炎症反应与心力衰竭的发生密切相关, 心力衰竭患者体内炎症因子水平升高, 可进一步加剧心肌细胞的损伤和凋亡, 导致心功能进一步恶化。IL-1 β 可促进炎症反应的发生, 调节炎症因子的水平; IL-6 则可以激活机体的炎症反应, 加重患者的心力衰竭; hs-CRP 作为临床常用的炎症反应标志物, 和心力衰竭患者的预后息息相关^[13-14]。MMP-9 是一种蛋白水解酶, 可以降解细胞外基质中的多种成分, 参与组织的重塑过程。心力衰竭患者的心肌组织会发生重塑, 导致心脏结构和功能的改变, 而 MMP-9 在这一过程中起着重要作用。BNP 是心脏分泌的一种肽类激素, 当心室壁张力增加时, 其分泌量会随之增加, 是反映心脏功能的重要指标之一。ALD 是一种盐皮质激素, 可调节水盐平衡和电解质代谢, 其异常分泌与心力衰竭的发生和发展密切相关^[15-16]。本研究结果显示, 研究组患者的 IL-1 β 、IL-6、hs-CRP、MMP-9、BNP 及 ALD 水平均显著低于对照组, 提示联合治疗可以降低心力衰竭合并心律失常患者体内的炎症反应水平, 调节心力衰竭合并心律失常患者的血清因子水平, 减轻心肌细胞的损伤和凋亡, 从而改善心功能。其原因可能在于二丁酰环磷腺苷钙可以抑制磷酸二酯酶的降解, 提高心肌细胞内的环磷酸腺苷水平, 从而减轻炎症反应, 抑制心肌细胞的损伤和凋亡^[17]。而参松养心胶囊可以调节心脏电生理活动, 抑制心肌细胞的自律性, 从而改善心律失常, 并通过其药理作用降低炎症因子水平, 减轻

心肌细胞的损伤^[18]。此外, 在本研究中, 2 组患者的不良反应总发生率差异无统计学意义, 说明联合治疗具备较好的安全性。

4 结 论

综上所述, 二丁酰环磷腺苷钙与参松养心胶囊联合应用在治疗心力衰竭伴有心律失常的患者中展现出显著的疗效, 能够有效改善患者的心功能, 缓解心律失常, 降低血清炎症因子的水平。此外, 该疗法的安全性评估结果良好, 因此, 其在临床实践中的推广和应用具有一定的价值。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李志强: 提出研究方向、研究思路, 研究选题; 张瑜: 设计方案、研究流程, 起草论文; 牛景霞: 实施研究过程, 数据收集, 进行文献调研与整理分析; 李杰: 设计论文框架, 参与论文撰写, 论文终审; 冀彬: 实施研究过程, 修订论文、论文终审

参考文献

- [1] 林志彬, 张昊, 甘道京, 等. 心力衰竭合并复杂室性心律失常的相关因素分析[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(10): 1018-1023. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.10.003.
- [2] Nakajima K, Nakata T, Doi T, et al. Machine learning-based risk model using ¹²³I-metaiodobenzylguanidine to differentially predict modes of cardiac death in heart failure[J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(1): 190-201. DOI: 10.1007/s12350-020-02173-6.
- [3] Moore JP, Marelli A, Burchill LJ, et al. Management of heart failure with arrhythmia in adults with congenital heart disease: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(23): 2224-2238. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.09.038.
- [4] 纪玉堂. 胺碘酮治疗老年冠心病合并慢性心力衰竭患者室性心律失常的临床疗效[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2022, 10(23): 54-56, 63. DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2022.23.038.
- [5] 刘俊. 沙库巴曲缬沙坦联合参松养心胶囊治疗阵发性房颤伴慢性心力衰竭的临床疗效[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 30(2): 91-94. DOI: 10.19577/j.1007-4406.2021.02.003.
- [6] 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.
- [7] 张叶, 马博文, 董利洁. 充血性心力衰竭患者血清 Hcy、sT2 及 NT-proBNP 表达水平及其与心功能的关系[J]. 海南医学, 2022, 33(20): 2591-2595. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2022.20.002
- [8] 张秀丽, 吴智业, 王秋实, 等. 慢性心力衰竭与外周血白细胞端粒长度的相关性[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2021, 42(4): 557-562. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2021.0411.
- [9] Ma S, Zhang K, Zhu Y, et al. Effect of papaverine on axonal outgrowth of primary retinal ganglion cells of Sprague Dawley rats[J]. Exp Eye Res, 2021, 212: 108797. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108797.

(下转 809 页)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.007

论著 · 临床

急性缺血性脑卒中患者血清 CTRP6、KLF10 水平变化及与神经功能缺损程度的关系

范朝莉, 陈卓, 付伟, 蒋瑀, 彭洁, 易鑫, 游志科

基金项目: 四川省卫生健康科研课题普及项目 (19PJ229)

作者单位: 618200 四川绵竹, 绵竹市人民医院神经内科

通信作者: 陈卓, E-mail: czhere106@163.com



【摘要】目的 探讨急性缺血性脑卒中 (AIS) 患者血清补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 6 (CTRP6)、Krüppel 样因子 10 (KLF10) 水平变化及其与神经功能缺损程度的关系。**方法** 选取 2020 年 1 月—2024 年 7 月绵竹市人民医院神经内科收治的 AIS 患者 136 例为 AIS 组, 根据神经功能缺损程度 [美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分] 分为轻度亚组 47 例, 中度亚组 48 例, 重度亚组 41 例; 另选取同期医院健康体检志愿者 68 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 CTRP6、KLF10 水平; Spearman 秩相关分析 AIS 患者血清 CTRP6、KLF10 水平与 NIHSS 评分的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者神经功能重度缺损的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 CTRP6、KLF10 水平对 AIS 患者神经功能重度缺损的诊断效能。**结果** AIS 组血清 CTRP6 水平低于健康对照组, KLF10 水平高于健康对照组 ($t/P=14.134/<0.001$, $14.037/<0.001$); 年龄、脑梗死体积、血清 KLF10 水平轻度亚组 < 中度亚组 < 重度亚组, 血清 CTRP6 水平轻度亚组 > 中度亚组 > 重度亚组 ($F/P=31.995/<0.001$, $337.285/<0.001$, $84.772/<0.001$, $75.117/<0.001$); Spearman 秩相关分析显示, AIS 患者 NIHSS 评分与血清 CTRP6 水平呈负相关 ($r/P=-0.759/<0.001$), 与血清 KLF10 水平呈正相关 ($r/P=0.747/<0.001$); 多因素 Logistic 回归分析显示, 脑梗死体积大、血清 KLF10 水平高为 AIS 患者神经功能重度缺损的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=2.178(1.291\sim3.674)$ 、 $1.122(1.022\sim1.232)$], 血清 CTRP6 水平高为独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.857(0.747\sim0.982)$]; 血清 CTRP6、KLF10 水平及二者联合诊断 AIS 患者神经功能重度缺损的 AUC 分别 0.835、0.821、0.915, 二者联合优于单独诊断 ($Z/P=2.868/0.004$, $3.054/0.002$)。**结论** AIS 患者血清 CTRP6 水平降低、KLF10 水平升高与神经功能缺损程度加重有关, 血清 CTRP6、KLF10 水平联合对 AIS 患者神经功能重度缺损具有较高的诊断效能。

【关键词】 急性缺血性脑卒中; 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 6; Krüppel 样因子 10; 神经功能缺损程度; 诊断

【中图分类号】 R743.3

【文献标识码】 A

The changes of serum CTRP6 and KLF10 levels in patients with acute ischemic stroke and their relationship with the degree of neurological deficits Fan Chaoli, Chen Zhuo, Fu Wei, Jiang Yu, Peng Jie, Yi Xin, You Zhike. Department of Neurology, Mianzhu People's Hospital, Sichuan, Mianzhu 618200, China

Funding program: Sichuan Province Health and Health Research Project (19PJ229)

Corresponding author: Chen Zhuo, E-mail: czhere106@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes of serum complement C1q / tumor necrosis factor related protein 6 (CTRP6) and Krüppel-like factor 10 (KLF10) levels in patients with acute ischemic stroke (AIS) and their relationship with the degree of neurological deficits. **Methods** A total of 136 AIS patients admitted to the Department of Neurology in Mianzhu People's Hospital from January 2020 to July 2024 were selected as AIS group. According to the degree of neurological deficit [National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score], they were divided into mild subgroup ($n=47$), moderate subgroup ($n=48$) and severe subgroup ($n=41$). Another 68 healthy volunteers were selected as healthy control group. Serum levels of CTRP6 and KLF10 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum CTRP6, KLF10 levels and NIHSS scores in AIS patients. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of severe neurological deficits in AIS patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficiency of serum CTRP6 and KLF10 levels for severe neurological deficits in AIS patients. **Results** The serum CTRP6 level in the AIS group was lower than that in the healthy control

group, and the KLF10 level was higher than that in the healthy control group ($t/P=14.134/<0.001, 14.0374/<0.001$); age, cerebral infarction volume, serum KLF10 level mild subgroup < moderate subgroup < severe subgroup, serum CTRP6 level mild subgroup > moderate subgroup > severe subgroup ($F/P=31.995/<0.001, 568.359/<0.001, 84.772/<0.001, 75.117/<0.001$); Pearson correlation analysis showed that the NIHSS score of AIS patients was negatively correlated with serum CTRP6 level ($r_s/P=-0.759/<0.001$) and positively correlated with serum KLF10 level ($r_s/P=0.747/<0.001$); multivariate Logistic regression analysis showed that large cerebral infarction volume and high serum KLF10 level were independent risk factors for severe neurological deficits in AIS patients [$OR(95\% CI)=2.178(1.291-3.674), 1.122(1.022-1.232)$], and high serum CTRP6 level was an independent protective factor [$OR(95\% CI)=0.857(0.747-0.982)$]; the AUC of serum CTRP6, KLF10 levels and the combination of the two in the diagnosis of severe neurological deficits in AIS patients were 0.835, 0.821 and 0.915, respectively. The combination of the two was better than the single diagnosis ($Z/P=2.868/0.004, 3.054/0.002$). **Conclusion** The decrease of serum CTRP6 level and the increase of KLF10 level in AIS patients are related to the aggravation of neurological deficits. The combination of serum CTRP6 and KLF10 levels has a high diagnostic efficiency for severe neurological deficits in AIS patients.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Complement C1q/tumor necrosis factor-related protein 6; Krüppel-like factor 10; Neurological impairment degree; Diagnosis

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是常见的脑血管疾病^[1-2]。虽然近年来随着静脉溶栓和血管内治疗技术进步, AIS 患者预后有了极大改善, 但仍有部分患者因严重神经功能缺损而危及生命安全^[3-4]。补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 6 (complement C1q/tumor necrosis factor related protein 6, CTRP6) 是一种分泌型蛋白, 具有抗炎、抗氧化和抗凋亡等保护作用^[5]。Li 等^[6]实验报道, CTRP6 在脑缺血/再灌注损伤细胞模型中低表达, 能通过上述作用改善脑缺血/再灌注损伤。Krüppel 样因子 10 (Krüppel-like factor 10, KLF10) 是一种转录因子, 能促进炎症反应、氧化应激和细胞凋亡^[7]。Xiao 等^[8]实验报道, KLF10 在脑缺血/再灌注损伤细胞模型中高表达, 能通过上述作用加剧脑缺血/再灌注损伤。研究表明, 炎症反应、氧化应激和细胞凋亡参与 AIS 的发生发展^[9]。目前关于 CTRP6、KLF10 对 AIS 患者临床意义的报道鲜见, 基于此, 本研究通过检测 AIS 患者血清 CTRP6、KLF10 水平变化, 探讨血清 CTRP6、KLF10 水平与神经功能缺损程度的关系, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2024 年 7 月绵竹市人民医院神经内科收治的 AIS 患者 136 例为 AIS 组, 男 74 例, 女 62 例; 年龄 37~85 (61.16 ± 9.01) 岁; 脑梗死体积 $0.57\sim34.72$ (14.15 ± 5.56) cm^3 ; 美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分^[10] 1~31 (12.93 ± 5.19) 分。另选取同期医院健康体检志愿者 68 例为健康对照组, 男 38 例, 女 30 例; 年龄 24~80 (60.33 ± 8.36) 岁。2 组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

本研究已经获得医院伦理委员会批准 (M2020L0002), 受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ① AIS 符合指南诊断标准^[11]; ② 首次卒中患者; ③ 年龄 > 18 岁; ④ 有完整的临床资料。(2) 排除标准: ① 合并急慢性感染; ② 出血性脑卒中或有出血倾向; ③ 恶性肿瘤患者; ④ 创伤性脑损伤、颅脑感染史; ⑤ 血液系统疾病患者; ⑥ 伴有癫痫、帕金森病、脑动脉瘤等其他神经系统疾病; ⑦ 自身免疫性疾病或近 1 个月内使用免疫制剂患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 包括性别、年龄、基础疾病、饮酒史、吸烟史、脑梗死体积、收缩压、舒张压、TOAST 分型、实验室指标 [血红蛋白 (Hb)、白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)、血肌酐 (SCr)、尿酸 (UA)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)] 等。

1.3.2 血清 CTRP6、KLF10 水平检测: 于 AIS 患者入院时/健康志愿者体检时采集外周静脉血 4 ml, 离心留取血清, 使用人 CTRP6 酶联免疫吸附法试剂 (上海羽哂生物科技有限公司, 货号: YEF24146) 和人 KLF10 酶联免疫吸附法试剂 (武汉琼格生物科技有限公司, 货号: EH1008) 检测血清 CTRP6、KLF10 水平。

1.3.3 神经功能缺损程度评估及分组: 采用 NIHSS 评分评估患者神经功能缺损程度^[10], ≤ 4 分为轻度, $5\sim 20$ 分为中度, ≥ 21 分为重度。根据得分将 AIS 患者分为轻度亚组 47 例, 中度亚组 48 例, 重度亚组 41 例。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 2 组间比较采用

独立样本 t 检验,多组间比较采用 F 检验;Spearman 秩相关分析 AIS 患者血清 CTRP6、KLF10 水平与 NIHSS 评分的相关性;多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者神经功能重度缺损的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CTRP6、KLF10 水平对 AIS 患者神经功能重度缺损的诊断效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 CTRP6、KLF10 水平比较 AIS 组血清 CTRP6 水平低于健康对照组,KLF10 水平高于健康对照组($P<0.01$),见表 1。

2.2 不同神经功能缺损程度 AIS 患者临床/病理特征比较 3 亚组患者性别、基础疾病、收缩压、舒张压、饮酒史、吸烟史、TOAST 分型、Hb、WBC、PLT、SCr、UA、TC、TG、HDL-C、LDL-C 比较差异均无统计学意义($P>0.05$);年龄、脑梗死体积、血清 KLF10 水平比较,轻度亚组<中度亚组<重度亚组,血清 CTRP6 水平比较,轻度亚组>中度亚组>重度亚组($P<0.01$),见表 2。

表 1 健康对照组与 AIS 组血清 CTRP6、KLF10 水平比较
($\bar{x}\pm s$,ng/L)

Tab.1 Comparison of serum CTRP6 and KLF10 levels between healthy control group and AIS group

组 别	例数	CTRP6	KLF10
健康对照组	68	134.18±24.11	180.46±31.58
AIS 组	136	86.43±19.74	242.44±28.76
t 值		14.134	14.037
P 值		<0.001	<0.001

2.3 AIS 患者血清 CTRP6、KLF10 水平与 NIHSS 评分的相关性 Spearman 秩相关分析显示,AIS 患者 NIHSS 评分与血清 CTRP6 水平呈负相关($r/P=-0.759/<0.001$),与血清 KLF10 水平呈正相关($r/P=0.747/<0.001$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者神经功能重度缺损的影响因素 以 AIS 患者神经功能缺损程度为因变量(重度=1,轻度/中度=0),以年龄、脑梗死体积、

表 2 不同神经功能缺损程度 AIS 患者临床/病理特征比较

Tab.2 Comparison of clinical/pathological characteristics of AIS patients with different degrees of neurological deficits

项 目		轻度亚组($n=47$)	中度亚组($n=48$)	重度亚组($n=41$)	χ^2/F 值	P 值
性别[例(%)]	男	28(59.57)	23(47.92)	23(56.10)	1.368	0.505
	女	19(40.43)	25(52.08)	18(43.90)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		55.89±8.74	62.46±7.50	65.68±8.01	31.995	<0.001
基础疾病[例(%)]	心房颤动	6(12.77)	14(29.17)	12(29.27)	4.624	0.099
	冠心病	2(4.26)	5(10.42)	5(12.20)	1.950	0.377
	糖尿病	15(31.91)	20(41.67)	18(43.90)	1.550	0.461
	高脂血症	15(31.91)	21(43.75)	21(51.22)	3.455	0.178
	高血压	30(63.83)	36(75.00)	33(80.49)	3.250	0.197
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)		145.53±12.41	149.35±14.13	147.95±10.11	0.829	0.364
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)		94.09±10.52	94.35±12.33	90.59±12.42	1.938	0.166
脑梗死体积($\bar{x}\pm s$,cm ³)		1.97±0.75	14.40±5.28	27.81±6.22	337.285	<0.001
饮酒史[例(%)]		18(38.30)	17(35.42)	18(43.90)	0.683	0.711
吸烟史[例(%)]		23(48.94)	18(37.50)	18(43.90)	1.271	0.530
TOAST 分型[例(%)]	不明原因型	3(6.38)	3(6.25)	4(9.76)	14.730	0.065
	其他原因型	2(4.26)	7(14.58)	6(14.63)		
	心源性栓塞	8(17.02)	14(29.17)	11(26.83)		
	大动脉闭塞型	21(44.68)	22(45.83)	15(36.59)		
	小动脉闭塞型	13(27.66)	2(4.17)	5(12.20)		
Hb($\bar{x}\pm s$,g/L)		148.34±16.10	144.32±21.63	142.23±23.68	1.928	0.167
WBC($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)		8.56±3.10	8.59±2.93	8.60±3.06	0.002	0.998
PLT($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)		243.50±53.40	222.45±46.82	231.97±41.81	1.272	0.261
SCr($\bar{x}\pm s$,μmol/L)		70.90±24.00	75.94±27.80	77.61±27.21	0.791	0.456
UA($\bar{x}\pm s$,μmol/L)		331.23±69.08	334.25±59.59	343.72±51.13	0.926	0.338
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		4.82±1.69	5.12±1.73	4.98±1.74	0.362	0.697
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		1.60±0.59	1.75±0.68	1.79±0.66	1.094	0.338
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		1.21±0.47	1.20±0.51	1.20±0.42	0.007	0.993
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		2.79±1.09	3.01±1.13	2.99±1.07	0.570	0.567
CTRP6($\bar{x}\pm s$,ng/L)		100.48±16.48	86.80±12.39	69.91±17.61	84.772	<0.001
KLF10($\bar{x}\pm s$,ng/L)		222.48±24.62	242.38±20.68	265.39±24.18	75.117	<0.001

CTRP6、KLF10 为自变量(均原值录入)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:脑梗死体积大、血清 KLF10 水平高为 AIS 患者神经功能重度缺损的独立危险因素,血清 CTRP6 水平高为独立保护因素($P < 0.05$),见表 3。

表 3 影响 AIS 患者神经功能缺损程度的多因素 Logistic 回归分析

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting the degree of neurological deficits in AIS patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄大	-0.002	0.070	0.001	0.974	0.998	0.870~1.144
脑梗死体积大	0.778	0.267	8.509	0.004	2.178	1.291~3.674
CTRP6 高	-0.155	0.070	4.901	0.027	0.857	0.747~0.982
KLF10 高	0.115	0.048	5.802	0.016	1.122	1.022~1.232

2.5 血清 CTRP6、KLF10 水平对 AIS 患者神经功能重度缺损的诊断效能 绘制血清 CTRP6、KLF10 水平单独与联合诊断 AIS 患者神经功能重度缺损的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 CTRP6、KLF10 水平及二者联合诊断 AIS 患者神经功能重度缺损的 AUC 分别 0.835、0.821、0.915,二者联合优于单独诊断($Z/P=2.868/0.004$ 、 $3.054/0.002$),见表 4、图 1。

表 4 血清 CTRP6、KLF10 水平对 AIS 患者神经功能重度缺损的诊断效能

Tab.4 Diagnostic efficacy of serum CTRP6 and KLF10 levels for severe neurological deficits in AIS patients

指 标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
CTRP6	73.52 ng/L	0.835	0.762~0.893	0.659	0.853	0.511
KLF10	258.70 ng/L	0.821	0.746~0.882	0.781	0.758	0.539
二者联合		0.915	0.855~0.956	0.805	0.895	0.700

3 讨 论

AIS 是颅内动脉狭窄或闭塞导致的一种急性脑血管疾病,可导致运动、语言、感知等多个方面的神经功能障碍,准确评估神经功能缺损程度有助于快速确定患者是否适合接受溶栓、机械取栓等治疗,并帮助临床快速调整治疗计划和预测预后,是决定 AIS 患者病情进展和预后的重要因素^[12]。当前临床主要通过 NIHSS 评分评估 AIS 患者神经功能缺损程度,但该评分依赖于评估者的经验和判断,评分条目较多,且多用于严重神经功能缺损的评估,不利于早期和连续评估^[13]。因此探索更加简便、经济、快速、可重复的血清

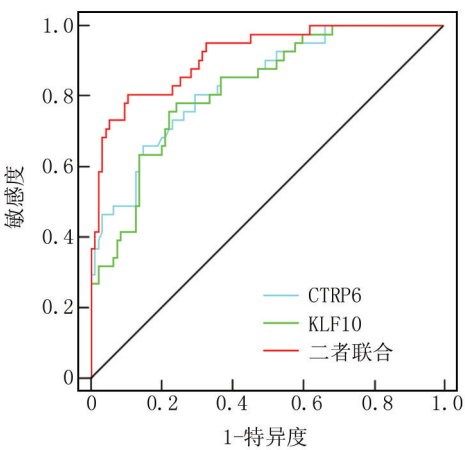


图 1 血清 CTRP6、KLF10 水平诊断 AIS 患者神经功能重度缺损的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of serum CTRP6 and KLF10 levels for diagnosing severe neurological deficits in AIS patients

标志物,对指导临床决策和改善患者预后具有重要意义。

动脉硬化或闭塞引起脑缺血、缺氧后,能激活神经胶质细胞,释放大量促炎细胞因子和活性氧,诱发炎症级联反应和氧化应激,共同诱导神经细胞凋亡,从而加剧神经功能缺损^[14]。CTRP6 是由脂肪组织、骨骼肌、大脑、心脏等多种组织表达的一种分泌型蛋白,能与受体相互作用,抑制炎症信号通路、上调抗氧化酶活性和降低凋亡相关基因,发挥抗炎、抗氧化和抗凋亡作用^[15]。如七氟烷诱导的小鼠中枢神经系统损伤模型中,注射 CTRP6 过表达腺病毒载体,能通过促进磷酸化蛋白激酶 B 表达来减少活性氧和凋亡蛋白产生,从而改善神经系统氧化应激和细胞凋亡^[16]。CTRP6 在人脑微血管内皮 HCMEC/D3 细胞损伤模型中低表达,上调 CTRP6 能通过激活 AMP 依赖蛋白激酶/核转录因子红系 2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 信号通路,抑制炎症反应、氧化应激、细胞凋亡,从而改善脑微血管内皮细胞损伤^[17]。而 CTRP6 敲除会加剧糖尿病小鼠脑缺血/再灌注后神经元氧化应激、炎症反应和细胞凋亡^[18]。本研究结果显示,AIS 患者血清 CTRP6 水平降低,且血清 CTRP6 水平升高与 AIS 患者神经功能缺损程度加重风险降低有关。其作用机制可能为,CTRP6 能通过抑制 Rho 家族蛋白 A/Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶/磷酸酯酶与张力蛋白同源物信号通路活化,增强磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路和核转录因子红系 2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 信号通路的活性,减少促炎细胞因子、活性氧和促凋亡基因表达,增强抗炎细胞因子、抗氧化酶和抗凋亡基因表达,抑制神

经系统氧化应激、炎症反应和细胞凋亡,从而改善 AIS 患者神经功能缺损程度^[6,17-19]。

KLF10 是免疫细胞、内皮细胞、神经元等多种细胞表达的一种锌指转录因子,由氧化应激、炎症反应等信号激活转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)后,通过小母亲抗肢瘫同系物 (small mothers against decapentaplegic, Smad) 转导信号而刺激表达,因此又称 TGF- β 诱导早期基因 1,能通过放大 TGF- β 信号或激活炎症信号通路、抑制抗氧化酶活性和上调促凋亡基因,来促进炎症反应、氧化应激、细胞凋亡^[20]。下调 KLF10 能通过抑制 TGF- β_1 /Smad 信号通路改善下肢缺血再灌注后细胞凋亡^[21]。大脑中动脉闭塞大鼠中,下调 KLF10 能减少炎症因子表达和细胞凋亡,从而缩小大鼠脑梗死面积^[8]。脑缺血/再灌注损伤细胞中,KLF10 敲除可以通过抑制氧化应激、细胞凋亡来改善脑微血管内皮细胞损伤^[22]。既往实验还表明,TGF- β 信号通路在 AIS 过程中被激活,抑制 TGF- β 信号相关蛋白表达能改善大脑中动脉闭塞小鼠氧化应激、炎症反应和神经行为功能^[23]。本研究结果显示,AIS 患者血清 KLF10 水平升高,且血清 KLF10 水平升高与 AIS 患者神经功能缺损程度加重有关。其作用机制可能为,KLF10 能通过激活 N-myc/磷酸酯酶与张力蛋白同源物信号通路和抑制核转录因子红系 2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 信号通路,增强炎症因子、活性氧和凋亡基因表达,促进神经系统氧化应激、炎症反应和细胞凋亡,导致 AIS 患者神经功能缺损程度加重^[8,22]。同时 KLF10 作为 TGF- β 信号的下游因子,可能通过放大 TGF- β 信号通路介导的氧化应激和炎症反应,进一步加剧 AIS 患者神经系统损伤,从而加重神经功能缺损程度,但这还需进一步实验证实。

本研究还发现,脑梗死体积大与 AIS 患者神经功能缺损程度加重有关,考虑与脑梗死体积增大反映更多神经组织受损有关^[24]。本研究 ROC 曲线显示,血清 CTRP6、KLF10 水平联合评估 AIS 患者神经功能重度缺损的 AUC 为 0.915,大于血清 CTRP6、KLF10 水平单独评估的 0.835、0.821。说明血清 CTRP6、KLF10 水平可能成为 AIS 患者神经功能缺损程度的评估指标,且联合检测血清 CTRP6、KLF10 水平可能更好地解释 AIS 患者神经功能病理变化,从而提升神经功能缺损程度的评估效能。

4 结 论

综上所述,血清 CTRP6 水平降低和 KLF10 水平升高与 AIS 患者神经功能缺损程度加重相关,二者联合对神经功能缺损程度的评估效能较高。但本研究为

单中心研究,样本量较少,可能影响结果的代表性;其次本研究仅分析了血清 CTRP6、KLF10 水平对 AIS 患者神经功能缺损程度的影响,未分析对预后的价值;此外本研究并未对 CTRP6、KLF10 的具体作用机制进行进一步研究。因此,未来研究应纳入更多样本,进一步验证血清 CTRP6、KLF10 水平对 AIS 患者神经功能缺损程度及预后的评估价值,并深入探索二者在 AIS 过程中的作用机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

范朝莉:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;陈卓:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;付伟、彭洁:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;蒋瑀、易鑫:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;游志科:实施研究过程,论文撰写

参考文献

- [1] Tu WJ, Zhao Z, Yin P, et al. Estimated burden of stroke in China in 2020 [J]. JAMA Netw Open, 2023, 6 (3): e231455. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.1455.
- [2] 《中国卒中防治报告 2021》编写组,王陇德.《中国卒中防治报告 2021》概要[J].中国脑血管病杂志,2023,20(11):783-792. DOI:10.3969/j.issn.1672-5921.2023.11.009.
- [3] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性卒中诊治指南 2023[J].中华神经科杂志,2024,57(6):523-559. DOI:10.3760/cma.j.cn113694-20240410-00221.
- [4] 刘小蒙,李俊玉,何威,等.急诊急性缺血性脑卒中患者短期预后预测模型的构建及效能评估[J].中华急诊医学杂志,2024,33(1):51-58. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.01.009.
- [5] Zhang H, Zhang-Sun ZY, Xue CX, et al. CTRP family in diseases associated with inflammation and metabolism: Molecular mechanisms and clinical implication[J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(4):710-725. DOI:10.1038/s41401-022-00991-7.
- [6] Li Y, Sun J, Gu L, et al. Protective effect of CTRP6 on cerebral ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammation, oxidative stress and apoptosis in PC12 cells[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(1):344-352. DOI:10.3892/mmr.2020.11108.
- [7] Yuce K, Ozkan AI. The Krüppel-like factor (KLF) family, diseases, and physiological events [J]. Gene, 2024, 895: 148027. DOI: 10.1016/j.gene.2023.148027.
- [8] Xiao Y, Zheng S, Duan N, et al. MicroRNA-26b-5p alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats via inhibiting the N-myc/PTEN axis by downregulating KLF10 expression[J]. Hum Exp Toxicol, 2021, 40(8):1250-1262. DOI:10.1177/0960327121991899.
- [9] Salaudeen MA, Bello N, Danraka RN, et al. Understanding the pathophysiology of ischemic stroke: The basis of current therapies and opportunity for new ones [J]. Biomolecules, 2024, 14(3):305. DOI:10.3390/biom14030305.
- [10] 侯东哲,张颖,巫嘉陵,等.中文版美国国立卫生院脑卒中量表的信度与效度研究[J].中华物理医学与康复杂志,2012,34(5):372-374. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.05.013.

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

[12] 李雁翔,常虹,王延民,等.急性缺血性脑卒中患者血清 HDAC3 和 SMAD3 水平变化与神经功能缺损程度的相关性分析[J].中风与神经疾病杂志,2023,40(5):437-441. DOI:10.19845/j.cnki.zfysjhbzz.2023.0102.

[13] Makharia A, Agarwal A, Garg D, et al. The pitfalls of NIHSS: Time for a new clinical acute stroke severity scoring system in the emergency [J]. Ann Indian Acad Neurol, 2024, 27(1):15-18. DOI: 10.4103/aian.aian_842_23.

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

[15] 长孙梓音,雷王蕊,刘延庆,等.补体 1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 (CTRP)家族在炎症相关疾病中的研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2023,39(7):649-655. DOI: 10.13423/j.cnki.cjemi.009615.

[16] Liu Z, Yang B. CTRP6 (C1q/Tumor Necrosis Factor (TNF)-related protein-6) alleviated the sevoflurane induced injury of mice central nervous system by promoting the expression of p-Akt (phosphorylated Akt) [J]. Bioengineered, 2021, 12(1):5716-5726. DOI: 10.1080/21655979.2021.1967838.

[17] Cui X, Li Z, Yuan Y. Knockdown of FOXO4 protects against OGD/R-induced cerebral microvascular endothelial cell injury and regulates the AMPK/Nrf2/HO-1 pathway through transcriptional activation of CTRP6[J]. Exp Ther Med, 2024, 27(3):94. DOI: 10.3892/etm.2024.12382.

[18] Zhao B, Li M, Li B, et al. The action mechanism by which C1q/tumor necrosis factor-related protein-6 alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in diabetic mice[J]. Neural Regen Res, 2024, 19(9):2019-2026. DOI:10.4103/1673-5374.390951.

[19] 沈倩妮,王苏,刘恒娟,等.过表达 CTRP6 通过调控 Nrf2/HO-1 通路在减轻糖尿病小鼠脑缺血再灌注损伤中的作用[J].疑难病杂志,2023,22(8):868-871. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.08.014.

[20] Luo HY, Zhu JY, Chen M, et al. Krüppel-like factor 10 (KLF10) as a critical signaling mediator: Versatile functions in physiological and pathophysiological processes[J]. Genes Dis, 2022, 10(3):915-930. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.06.005.

[21] Xu YL, Zhang MH, Guo W, et al. MicroRNA-19 restores vascular endothelial cell function in lower limb ischemia-reperfusion injury through the KLF10-dependent TGF-β1/Smad signaling pathway in rats [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(11):9303-9315. DOI: 10.1002/jcb.27207.

[22] Zeng Y, Xu Y, Pan Y, et al. KLF10 knockdown negatively regulates CTRP3 to improve OGD/R-induced brain microvascular endothelial cell injury and barrier dysfunction through Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Tissue Cell, 2023, 6(82):102106. DOI: 10.1016/j.tice.2023.102106.

[23] Li J, Wang N, Nie H, et al. Long non-coding RNA RMST worsens ischemic stroke via microRNA-221-3p/PIK3R1/TGF-β signaling pathway [J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(5):2808-2821. DOI: 10.1007/s12035-021-02632-2.

[24] 李欢欢,阚敏宸,郝润英,等.急性缺血性脑卒中患者血清 LncRNA MALAT1、LncRNA MEG3 水平与脑梗死体积和神经功能缺损的关系[J].联勤军事医学,2024,38(10):849-854. DOI: 10.13730/j.issn.2097-2148.2024.10.006.

(收稿日期:2025-01-14)

(上接 803 页)

[10] 王云菲,王联发,章帮助,等.参松养心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心力衰竭合并室性心律失常对心室重塑、心功能分级和炎症因子水平的影响[J].中国医刊,2024,59(10):1081-1085. DOI:10.3969/j.issn.1008-1070.2024.10.011.

[11] 孟红梅,刘海永,张颖娜,等.长针平刺内关结合口服参松养心胶囊治疗室性心律失常的临床研究[J].中国医药导报,2021,18(12):170-173. DOI:10.20047/j.issn1673-7210.2021.12.042.

[12] 赵琳,邓向群,张薇,等.二丁酰环磷腺苷钙注射剂联合阿托伐他汀钙片治疗慢性心力衰竭患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(21):3414-3417. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.21.004.

[13] Bi X, Zhang S, Jiang H, et al. Mechanistic insights into inflammation-induced arrhythmias: A simulation study [J]. Front Physiol, 2022, 30(13):843292. DOI:10.3389/fphys.2022.843292.

[14] 滑劲咏,曹巍,卢迎宏,等.抗心肌抗体联合 C 反应蛋白与扩张型心肌病并发室性心律失常的关系研究[J].中国循证心血管医学杂志,2020,12(5):554-557. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2020.05.13.

[15] 郝风标,翁艳豪.二丁酰环磷腺苷钙联合厄贝沙坦治疗心力衰竭合并心律失常的效果[J].临床医学工程,2023,30(9):1207-1208. DOI:10.3969/j.issn.1674-4659.2023.09.1207.

[16] 邓福,沈铭贤,颜运明,等.胱抑素 C、醛固酮水平与老年心律失常心力衰竭的相关性分析[J].中外医疗,2024,43(26):49-52. DOI:10.16662/j.cnki.1674-0742.2024.26.049.

[17] 郑荷洁,胡小翠.二丁酰环磷腺苷钙可增强美托洛尔对老年心力衰竭合并心律失常患者的治疗效果[J].四川大学学报:医学版,2024,55(3):699-707. DOI:10.12182/20240506209.

[18] 魏献蒙,白桥,李晶,等.参松养心胶囊联合胺碘酮对心力衰竭后室性心律失常患者的应用效果及对心率变异性影响[J].现代生物医学进展,2024,24(11):2094-2098. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.11.017.

(收稿日期:2025-02-26)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.008

论著 · 临床

神经诱导损伤蛋白 1 对急性缺血性脑卒中患者首次通过效应的预测价值

葛秋影, 季恩飞, 廖丹, 唐博儒, 郝新斌

基金项目: 辽宁省科学技术计划项目 (2022-MS-0026)

作者单位: 111000 辽宁省辽阳市中心医院神经内科

通信作者: 郝新斌, E-mail: jienfei3647543@163.com



【摘要】目的 探讨神经诱导损伤蛋白 1 (NINJ1) 对急性缺血性脑卒中 (AIS) 患者首次通过效应的预测价值。方法 选取 2024 年 1—12 月辽阳市中心医院神经内科行机械取栓术治疗的 AIS 患者 104 例纳入 AIS 组, 另选取同期医院健康体检者 30 例作为健康对照组。依据是否存在首次通过效应, 将 AIS 患者分为通过亚组 32 例和未通过亚组 72 例。采用 ELISA 法检测血清 NINJ1 水平; Pearson 相关系数分析 AIS 患者血清 NINJ1 水平与临床指标的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者存在首次通过效应的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析临床指标对 AIS 患者存在首次通过效应的预测价值。结果 AIS 组血清 NINJ1 水平高于健康对照组 ($t/P=6.999/<0.001$); 通过亚组的年龄、美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分及血清 NINJ1 水平均低于未通过亚组, 血栓负荷评分 (CBS) 高于未通过亚组 ($t/P=2.865/0.005, 2.703/0.008, 5.608/<0.001, 6.194/<0.001$); Pearson 相关性分析显示, AIS 患者血清 NINJ1 水平与 NIHSS 评分呈正相关 ($r/P=0.364/0.012$), 与 CBS 评分呈负相关 ($r/P=-0.452/<0.001$); 多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄小、NIHSS 评分低、血清 NINJ1 水平低是 AIS 患者存在首次通过效应的保护因素 [$OR(95\%CI)=0.807(0.660\sim0.985), 0.751(0.585\sim0.966), 0.628(0.414\sim0.954)$], 而 CBS 评分低是危险因素 [$OR(95\%CI)=2.179(1.155\sim4.113)$]; CBS 评分、血清 NINJ1 水平预测首次通过效应的应用价值较高, 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.772、0.763, 且 CBS 评分与血清 NINJ1 水平联合预测的 AUC 为 0.899, 高于单独预测 ($Z/P=2.170/0.030, 2.412/0.016$)。结论 NINJ1 在 AIS 患者血清中呈异常高表达, 且其表达水平与患者能否获得首次通过效应密切相关, 血清 NINJ1 预测首次通过效应具有较高的应用价值。

【关键词】急性缺血性脑卒中; 神经诱导损伤蛋白 1; 首次通过效应; 预测价值

【中图分类号】R743.3

【文献标识码】A

Predictive value of nerve injury-induced protein-1 on first-pass effect in patients with acute ischemic stroke

Ge Qiuying, Ji Enfei, Liao Dan, Tang Boru, Hao Xinbin. Department of Neurology, Liaoyang Central Hospital, Liaoning, Liaoyang 111000, China

Funding program: Liaoning Province Science and Technology Plan Project (2022-MS-0026)

Corresponding author: Hao Xinbin, E-mail: jienfei3647543@163.com

【Abstract】Objective To explore the predictive value of Nerve Injury-induced Protein-1 (NINJ1) for the first-pass effect in patients with acute ischemic stroke (AIS). Methods A total of 104 AIS patients who underwent mechanical thrombectomy in the Neurology Department of Liaoyang Central Hospital from January 2024 and December 2024 were enrolled in the AIS group, another 30 health check-up participants who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the healthy control group. AIS patients were divided into pass subgroups (32 cases) and non-pass subgroups (72 cases) based on whether first-pass effect was achieved. Clinical and surgical data were collected, and serum NINJ1 levels were measured using ELISA. Pearson correlation analysis was performed to assess the association between serum NINJ1 levels and clinical parameters in AIS patients. Multivariate logistic regression analysis was used to identify factors influencing the first-pass effect in AIS patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to evaluate the predictive value of clinical indicators for the first-pass effect. Results Serum NINJ1 levels were significantly higher in the AIS group compared to the healthy control group ($t/P=6.999/<0.001$). The pass subgroups exhibited lower age, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores, and serum NINJ1 levels, but higher clot burden scores (CBS) com-

pared to the non-pass subgroups ($t/P=2.865/0.005$, $2.703/0.008$, $5.608/<0.001$, $6.194/<0.001$). Pearson correlation analysis showed that serum NINJ1 levels positively correlated with NIHSS scores ($r/P=0.364/0.012$) and negatively with CBS ($r/P=-0.452/<0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that low age, low NIHSS score and low serum NINJ1 level were protective factors for AIS patients' first-pass effect [$OR(95\% CI)=0.807 (0.660-0.985), 0.751 (0.585-0.966), 0.628 (0.414-0.954)$], while low CBS score was a risk factor [$OR(95\% CI)=2.179 (1.155-4.113)$]. The CBS scores and serum NINJ1 level had high predictive value for first-pass effect, with areas under the curve (AUC) of 0.772 and 0.763, respectively. Combining CBS score and serum NINJ1 level further improved the AUC to 0.899 ($Z=2.170, 2.412, P=0.030, 0.016$). **Conclusion** NINJ1 is abnormally high expression in the serum of AIS patients, and its expression level is closely related to whether the patients can obtain the first-pass effect. Serum NINJ1 has high application value in predicting the first-pass effect.

【Key words】 Acute ischemic stroke; NerveInjury-inducedProtein-1; First-pass effect; Predictive value

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 患者因急性血栓形成导致脑部血流供应受阻,若未及时疏通堵塞血管将导致不可逆转的神经功能损伤^[1-2]。目前临床治疗 AIS 的常用手段主要包括静脉溶栓和机械取栓,其中机械取栓具有更长的时间窗,且对大血管闭塞型 AIS 也有较好的治疗效果^[3-4]。AIS 患者在进行机械取栓治疗时多次取栓会对责任血管内膜造成损伤,而血管内膜过度损伤则易诱发血栓再次形成^[5]。首次通过效应系指取栓装置首次取栓便实现了血管再通,首次通过效应是 AIS 患者预后良好的有利因素^[6]。神经诱导损伤蛋白 1 (nerve injury-induced protein-1, NINJ1) 是一种新型的促炎因子,能促进动脉粥样硬化的发生发展,高水平 NINJ1 是 AIS 患者预后不良的危险因素^[7-8]。本研究分析了血清 NINJ1 水平对 AIS 患者首次通过效应的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2024 年 1—12 月辽阳市中心医院神经内科行机械取栓术治疗的 AIS 患者 104 例纳入 AIS 组,男 59 例,女 45 例,年龄 55~75 (65.28 ± 8.02) 岁,体质指数 $18.52\sim 25.89$ (22.18 ± 1.59) kg/m^2 。选取同期医院健康体检者 30 例作为健康对照组,男 16 例,女 14 例,年龄 56~73 (64.73 ± 6.52) 岁,体质指数 $18.73\sim 25.68$ (22.05 ± 1.35) kg/m^2 。2 组性别、年龄、体质指数比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (202401005),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①经影像学检查,结合相关指南标准被诊断为大血管闭塞型 AIS^[9];②各项临床资料完整,完成本研究所需检测项目。(2)排除标准:①术前合并颅内出血者;②存在创伤性脑损伤、癫痫等疾病;③合并严重感染性疾病、恶性肿瘤、免疫功能异常、精神疾病;④肝肾功能障碍者;⑤近 3 个

月有大型外科手术史者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:包括性别、年龄、体质量、体质指数、吸烟史、基础疾病、舒张压、收缩压、随机血糖、美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health stroke scale, NIHSS) 评分、血管闭塞位置、TOAST 分型、发病到手术时间、机械取栓类型、血栓负荷评分 (clot burden score, CBS)、术前是否接受静脉溶栓治疗 (桥接治疗) 等。

1.3.2 血清 NINJ1 水平检测:抽取研究对象空腹肘静脉血 3 ml,离心留取上层血清,采用 ELISA 试剂盒 (南京建成生物工程研究所有限公司,货号 KL011-30520) 检测血清中 NINJ1 水平。

1.3.3 首次通过效应判定标准:AIS 患者行机械取栓术治疗,首次取栓后血流灌注情况较好,脑梗死溶栓分级 (TICI) 为 3 级或 2b 级,则可判定为存在首次通过效应。若 TICI 等级未达到上述标准,需要多次取栓或采取其他的补救措施,则判定为不存在首次通过效应^[10]。依据是否存在首次通过效应,将 AIS 患者分为通过亚组 32 例和未通过亚组 72 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 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,2 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 χ^2 检验;Pearson 相关系数分析 AIS 患者血清 NINJ1 水平与临床指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者存在首次通过效应的影响因素;受试者工作特征 (ROC) 曲线分析临床指标对 AIS 患者存在首次通过效应的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 NINJ1 水平比较 血清 NINJ1 水平 AIS 组为 (163.52 ± 30.81) $\mu\text{g}/\text{L}$,高于健康对照组的 (121.43 ± 21.47) $\mu\text{g}/\text{L}$,差异有统计学意义 ($t/P=6.999/<0.001$)。

2.2 2 亚组临床资料及血清 NINJ1 水平比较 2 亚组性别、体质量、体质量指数、吸烟史比例、高血压比例、糖尿病比例、高脂血症比例、舒张压、收缩压、随机血糖、血管闭塞位置、TOAST 分型、发病到手术时间、机械取栓类型、桥接治疗比例等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);通过亚组年龄、NIHSS 评分及血清 NINJ1 水平均低于未通过亚组,CBS 评分高于未通过亚组($P<0.01$),见表 1。

2.3 血清 NINJ1 表达与临床指标的相关性分析 Pearson 相关性分析显示,AIS 患者血清 NINJ1 水平与 NIHSS 评分呈正相关($r/P=0.364/0.012$),与 CBS 评分呈负相关($r/P=-0.452/<0.001$),与其他临床指标无明显相关性($P>0.05$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者存在首次通过效应的影响因素 以 AIS 患者首次通过效应为因变量(存在=1,不存在=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:年龄小、NIHSS 评分低、血清 NINJ1 水平低是 AIS 患者存在首次通过效应的保护因素,而 CBS 评分低是危险因素($P<0.05$),见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者存在首次通过效应的影响因素

Tab.2 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing the first pass effect in AIS patients

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄小	-0.215	0.102	4.443	0.035	0.807	0.660~0.985
NIHSS 评分低	-0.286	0.128	4.992	0.025	0.751	0.585~0.966
CBS 评分低	0.779	0.324	5.781	0.016	2.179	1.155~4.113
NINJ1 低	-0.465	0.213	4.766	0.029	0.628	0.414~0.954

2.5 临床指标对 AIS 患者存在首次通过效应的预测价值 绘制年龄、NIHSS 评分、CBS 评分、血清 NINJ1 水平预测 AIS 患者存在首次通过效应的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:年龄、NIHSS 评分、CBS 评分、血清 NINJ1 水平预测 AIS 患者存在首次通过效应的 AUC (95% CI) 分别为 0.663 (0.544 ~ 0.781)、0.687 (0.587 ~ 0.788)、0.772 (0.674 ~ 0.870)、0.763 (0.667 ~ 0.859),且后二者联合后可将 AUC 进一步提升至 0.899,二者联合优于 CBS 评分、血清 NINJ1 各自单独预测效能($Z/P=2.170/0.030$ 、 $2.412/0.016$),见表 3、图 1。

表 1 通过亚组和未通过亚组 AIS 患者临床资料及血清 NINJ1 水平比较

Tab.1 Comparison of clinical data and serum NINJ1 levels between AIS patients in subgroups and those who did not pass subgroups					
项 目		通过亚组($n=32$)	未通过亚组($n=72$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	18(56.25)	41(56.94)	0.004	0.947
	女	14(43.75)	31(43.06)		
年龄(岁)		62.04±7.03	66.72±7.96	2.865	0.005
体质量($\bar{x}\pm s$,kg)		68.52±11.58	69.85±12.41	0.515	0.608
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)		22.02±1.43	22.25±1.57	0.708	0.480
吸烟史[例(%)]		15(46.88)	30(41.67)	0.245	0.621
高血压[例(%)]		18(56.25)	48(66.67)	1.037	0.309
糖尿病[例(%)]		10(31.25)	21(29.17)	0.046	0.830
高脂血症[例(%)]		8(25.00)	15(20.83)	0.223	0.637
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)		86.34±8.36	87.12±9.35	0.405	0.686
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)		136.02±10.12	138.63±11.35	1.118	0.266
随机血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		6.64±2.33	6.41±2.56	0.434	0.665
NIHSS 评分($\bar{x}\pm s$,分)		13.43±3.69	16.52±5.97	2.703	0.008
血管闭塞位置[例(%)]	颈内动脉	13(40.63)	24(33.33)	0.514	0.473
	大脑中动脉	19(59.38)	48(66.67)		
	大动脉粥样硬化型	17(53.13)	40(55.56)		
TOAST 分型[例(%)]	心源性栓塞型	12(37.50)	25(34.72)	0.075	0.963
	其他	3(9.38)	7(9.72)		
发病至手术时间($\bar{x}\pm s$,min)		318.65±53.64	335.75±63.15	1.332	0.186
机械取栓类型[例(%)]	血管抽吸	12(37.50)	32(44.44)	0.438	0.508
	支架取栓	20(62.50)	40(55.56)		
CBS 评分($\bar{x}\pm s$,分)		7.22±1.38	5.33±1.46	6.194	<0.001
桥接治疗[例(%)]		10(31.25)	15(20.83)	1.316	0.251
NINJ1($\bar{x}\pm s$,μg/L)		139.47±26.97	174.21±30.06	5.608	<0.001

表 3 CBS 评分、血清 NINJ1 水平对 AIS 患者存在首次通过效应的预测价值

Tab.3 The predictive value of CBS score and serum NINJ1 level for the first pass effect in AIS patients

指 标	cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
CBS 评分	6 分	0.772	0.674~0.870	0.750	0.694	0.444
NINJ1	159.84 μg/L	0.763	0.667~0.859	0.688	0.764	0.452
二者联合		0.899	0.842~0.956	0.813	0.903	0.716

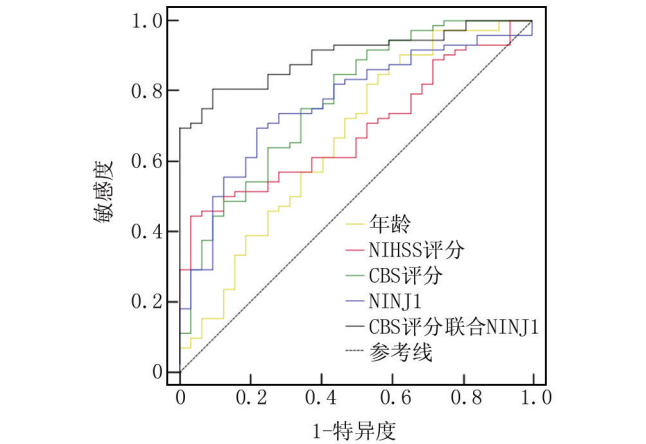


图 1 临床指标预测 AIS 患者存在首次通过效应的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curve of clinical indicators predicting the presence of first pass effect in AIS patients

3 讨 论

据《中国心血管健康与疾病报告 2023》发布的数据显示,我国约有 AIS 患者 1 300 万例,随着社会老龄化、高脂饮食、超重肥胖等因素的凸显,AIS 等心脑血管疾病的发病率呈逐年递增的趋势,给社会带来巨大的经济负担,并占用了大量的医疗资源^[11-12]。AIS 起病急且病情进展迅速,具有较高的病死率和致残率,因此探究改善患者预后的方法具有重要的临床价值。在提出首次通过效应的概念后,有大量研究分析了其对 AIS 患者预后的影响,结果显示获得首次通过效应可使患者获益,主要表现为可降低术后脑出血的风险,且远期随访具有更好的优良率(改良 Rankin 评分 0~2 分)^[13-14]。

本研究结果显示,AIS 患者的血清 NINJ1 水平高于健康人群,Dong 等^[15]的研究也显示,NINJ1 在大动脉粥样硬化型 AIS 患者的血清中呈异常高表达,与本研究结果一致。NINJ1 相对分子量约为 16.3 kDa,基因定位于人类染色体 9q22,具有调节细胞黏附、促进神经再生等生物学功能,其在神经功能受损后会大量分泌,这可能是其在 AIS 患者血清中表达升高的原因

之一^[16]。此外,本研究通过多因素 Logistic 回归分析显示,年龄小、NIHSS 评分低、血清 NINJ1 水平低是 AIS 患者存在首次通过效应的保护因素,而 CBS 评分低是危险因素。年龄较高的 AIS 患者血管壁的弹性纤维和平滑肌纤维减少,血管弹性通常较差,血管易出现迂曲的现象,而颈内动脉迂曲的存在不利于 AIS 患者获得首次通过效应^[17]。NIHSS 评分是临床评估 AIS 患者病情严重程度的经典评分系统,该评分与患者的神经功能受损情况呈正相关,因此高 NIHSS 评分的 AIS 患者脑部缺血、缺氧情况以及责任血管的堵塞情况都更加严重,进而导致一次性疏通责任血管的难度更大^[18]。CBS 评分主要基于影像学技术反映血栓累及的血管节段以及血栓长度,能有效量化 AIS 患者血栓负荷情况,通常认为≤6 分即存在高血栓负荷,高 CBS 评分利于 AIS 患者获得更好的预后^[19]。在目前预测 AIS 患者首次通过效应的生物标志物中炎症反应指标占据着重要地位,如白介素-6、正五聚蛋白 3 等^[20-21]。这主要是因为炎症反应可促进动脉粥样硬化的形成、加速斑块的破裂、对血管内皮功能造成炎症损伤、加重氧化应激反应,可从多个途径促进血栓形成,在 AIS 的发病过程中发挥着关键的促进作用^[22-25]。NINJ1 可活化 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体以及 Toll 样受体 4 炎症反应信号通路,进而促进对应的下游炎症因子分泌,增加机体的炎症反应,此外 NINJ1 还可以直接通过调节巨噬细胞的迁移及黏附来发挥促炎作用,这可能是其影响 AIS 患者获得首次通过效应的机制之一^[26]。另一方面,相关性分析发现血清 NINJ1 在 AIS 患者中的表达水平与 NIHSS 评分呈正相关,与 CBS 评分呈负相关,这提示血清 NINJ1 的表达水平在一定程度上与 AIS 患者的病情严重程度和血栓负荷情况有关,这可能是高 NINJ1 水平能成为 AIS 患者首次通过效应保护因素的另一原因。本研究通过 ROC 曲线分析发现,CBS 评分和血清 NINJ1 预测首次通过效应的应用价值较高,且 CBS 评分联合 NINJ1 后可将 AUC 进一步提升,这提示 NINJ1 可作为预测 AIS 患者首次通过效应的新型生物标志物。

4 结 论

综上所述,NINJ1 在 AIS 患者血清中呈异常高表达,且其表达水平与患者能否获得首次通过效应密切相关,血清 NINJ1 预测首次通过效应具有较高的应用价值。然而本研究纳入的样本量相对较小,且来源单一,在今后的工作中将开展多中心、大样本量的研究,并通过相关试验进一步探讨 NINJ1 参与 AIS 的机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

葛秋影、季恩飞:设计研究方案,实施研究过程,资料搜集整理,分析试验数据;廖丹:论文撰写、论文修改;唐博儒:进行统计学分析;郝新斌:课题设计,数据分析,论文终审

参考文献

- [1] Ho JP, Powers WJ. Contemporary management of acute ischemic stroke[J]. *Annu Rev Med*, 2025, 76(1):417-429. DOI: 10.1146/annurev-med-050823-094312.
- [2] 何德英,潘成德,郭富饶,等.血清骨钙素及 SIRT6 在急性缺血性脑卒中的表达及预后价值分析[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(4):435-439. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.010.
- [3] Sheth SA. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2023, 29(2):443-461. DOI: 10.1212/CON.0000000000001243.
- [4] Jazayeri SB, Al-Janabi OM, Ghozy S, et al. Outcomes of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke following cardiac interventions: A systematic review and meta-analysis[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2025, 48(1):45-58. DOI: 10.1007/s00270-024-03890-y.
- [5] Sarioglu O, Sarioglu FC, Capar AE, et al. Clot-based radiomics features predict first pass effect in acute ischemic stroke[J]. *Interv Neuroradiol*, 2022, 28(2):160-168. DOI: 10.1177/15910199211019176.
- [6] Zheng H, Zhai Y, Cao W, et al. First pass effect in patients undergoing endovascular treatment for posterior circulation acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2024, 33(5):107640. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107640.
- [7] 张林敏,张天一,伏建峰.神经诱导损伤蛋白 1 在心血管疾病演进中的研究进展[J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21(9):793-797. DOI:10.3969/j.issn.1672-5301.2023.09.005.
- [8] 孙凤琴,郭艳吉,黄微.急性脑梗死患者血清 miR-106a-5p、NINJ1、CIRP 水平及其临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(10):1354-1359, 1364. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.10.003.
- [9] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性卒中诊治指南 2023[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(6):523-559. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240410-00221.
- [10] 罗冬,李国梁,王军文.系统性免疫炎症指数对急性前循环大血管闭塞机械取栓首次通过效应的预测价值[J]. *中国脑血管病杂志*, 2023, 20(1):10-19. DOI:10.3969/j.issn.1672-5921.2023.01.002.
- [11] 刘明波,何新叶,杨晓红,等.《中国心血管健康与疾病报告 2023》要点解读[J]. *临床心血管病杂志*, 2024, 40(8):599-616. DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2024.04.002.
- [12] Ma J, Tian Z, Chai P, et al. Estimating the economic burden of stroke in China: A cost-of-illness study[J]. *BMJ Open*, 2024, 14(3):e080634. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-080634.
- [13] Huo X, Sun D, Nguyen TN, et al. First-pass effect of mechanical thrombectomy for anterior circulation large vessel occlusion: Incidence, predictors, and clinical impact. Insight from the ANGEL-ACT registry[J]. *J Neurosurg*, 2023, 139(3):670-677. DOI: 10.3171/2023.1.JNS222604.
- [14] Baek JH, Kim BM, Suh SH, et al. First-pass recanalization with EmboTrap II in acute ischemic stroke (FREE-AIS): A multicenter prospective study[J]. *Korean J Radiol*, 2023, 24(2):145-154. DOI: 10.3348/kjr.2022.0618.
- [15] Dong N, Wu X, Hong T, et al. Elevated serum Ninjurin-1 is associated with a high risk of large artery atherosclerotic acute ischemic stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2023, 14(4):465-471. DOI: 10.1007/s12975-022-01077-6.
- [16] Ramos S, Hartenian E, Broz P. Programmed cell death; NINJ1 and mechanisms of plasma membrane rupture[J]. *Trends Biochem Sci*, 2024, 49(8):717-728. DOI: 10.1016/j.tibs.2024.05.007.
- [17] Vandelanotte S, Staessens S, Francois O, et al. Association between thrombus composition and first-pass recanalization after thrombectomy in acute ischemic stroke[J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22(9):2555-2561. DOI: 10.1016/j.jtha.2024.05.034.
- [18] Zhao C, Hu T, Kong W, et al. First-pass effect in patients with acute basilar artery occlusions undergoing stent retriever thrombectomy[J]. *J Neurosurg*, 2022, 138(3):693-700. DOI: 10.3171/2022.5.JNS22751.
- [19] Lakhani DA, Balar AB, Koneru M, et al. The single-phase computed tomographic angiography clot burden score is independently associated with digital subtraction angiography derived American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology collateral score[J]. *Br J Radiol*, 2024, 97(1164):1959-1964. DOI: 10.1093/bjr/tqae181.
- [20] Mechtouff L, Bochaton T, Paccalet A, et al. A lower admission level of interleukin-6 is associated with first-pass effect in ischemic stroke patients[J]. *J Neurointerv Surg*, 2022, 14(3):248-251. DOI: 10.1136/neurintsurg-2021-017334.
- [21] 郝瑜,刘超,曹银光,等.大血管闭塞型急性缺血性脑卒中患者血清 PTX3 水平与机械取栓首次通过效应及预后的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2024, 39(4):110-115. DOI:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.04.020.
- [22] DeLong JH, Ohashi SN, O'Connor KC, et al. Inflammatory responses after ischemic stroke[J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(5):625-648. DOI: 10.1007/s00281-022-00943-7.
- [23] 朱静,连宗德,陈明,等.不同分型急性缺血性脑卒中患者血清 OPN、IRAK4 和 S1P 水平及其预后分析[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(9):1043-1048. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.004.
- [24] 吴宇鹏,孙梦飞,傅聪,等.急性缺血性脑卒中患者血栓中白细胞分布情况及其对血管内治疗预后的影响研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(7):72-76. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.145.
- [25] 刘源,刘星,禹红,等.急性缺血性脑卒中患者血清 CLF1、claudin-5 预测溶栓后出血转化的价值及与短期预后的关系[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(9):902-908. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.09.002.
- [26] 吴昭瑜,许之珏,蒲蕻吉,等.神经损伤诱导蛋白 1 的生理功能及其在相关疾病中的作用[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2023, 43(3):358-364. DOI:10.3969/j.issn.1674-8115.2023.03.012.

(收稿日期:2025-03-06)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.009

论著 · 临床

血清循环肿瘤细胞在胃癌患者中的表达及预后评估价值

苑建磊, 王钊, 胡涛, 张昀昊, 王光宇

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(20232098)

作者单位: 061000 河北沧州, 沧州市人民医院肝胆胰(微创)外科(苑建磊、王钊、胡涛、张昀昊); 071000 河北保定, 保定市第一中心医院普外科(王光宇)

通信作者: 苑建磊, E-mail: 18103276691@163.com



【摘要】目的 探究血清循环肿瘤细胞(CTCs)在胃癌手术患者预后评估中的价值。**方法** 回顾性选取 2019 年 1 月—2021 年 1 月收治的胃癌患者 86 例,检测患者 CTCs 表达情况,分为 CTCs 阳性组 78 例和阴性组 8 例,分析不同 CTCs 表达患者及不同分型 CTCs 阳性患者与胃癌临床分期、疗效及预后的关系。**结果** 胃癌组患者阳性率为 90.70%,CTCs 水平(5.12 ± 0.14)个/5ml,差异有统计学意义($F/P = 11.932/0.001$)。亚型分析结果表明,间质型 18 例,平均检出(1.51 ± 0.06)个/5ml,上皮型(1.82 ± 0.11)个/5ml,混合型(3.52 ± 0.21)个/5ml;T3-4 分期、N1-3 分期、AJCC III 期患者 CTCs 检出率分别高于 T1-2 分期、N0 分期和 AJCC I - II 期,差异均具有统计学意义($\chi^2/P = 6.710/0.010$ 、 $8.006/0.005$ 、 $6.323/0.012$),且 CTCs 不同亚型阳性率差异亦有统计学意义($\chi^2/P = 4.256/0.044$ 、 $34.864/<0.001$ 、 $22.508/<0.001$)。术后 CTCs 检出率明显低于术前,差异有统计学意义(90.70% vs. 13.96% , $\chi^2/P = 101.522/<0.001$),不同 CTCs 分型检出率差异亦有统计学意义($\chi^2/P = 7.205/0.027$)。CTCs 阴性患者 3 年生存率明显高于 CTCs 阳性患者,PFS、OS 明显长于 CTCs 阳性患者,差异具有统计学意义($P < 0.01$),CTCs 间质型患者生存率明显低于 CTCs 上皮型、CTCs 混合型患者,PFS、OS 明显短于 CTCs 上皮型、CTCs 混合型患者,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。**结论** 胃癌患者 CTCs 阳性检出率较高,且存在多种分型,CTCs 阳性率及 CTCs 分型与患者临床分期及预后存在密切联系。

【关键词】 胃癌;循环肿瘤细胞;预后;评估

【中图分类号】 R735.2

【文献标识码】 A

The expression and prognostic value of serum circulating tumor cells in gastric cancer patients Yuan Jianlei*, Wang Zhao, Hu Tao, Zhang Yunhao, Wang Guangyu. * Cangzhou People's Hospital, Hepatobiliary Pancreatic (Minimally Invasive) Surgery Department, Hebei, Cangzhou 061000, China

Funding program: Hebei Medical Science Research Project (20232098)

Corresponding author: Yuan Jianlei, E-mail: 18103276691@163.com

【Abstract】 Objective Exploring the value of serum circulating tumor cells (CTCs) in prognostic evaluation of gastric cancer surgery patients. **Methods** A retrospective study was conducted on 86 patients with gastric cancer admitted from January 2019 to January 2021. The expression of CTCs was detected and divided into a CTCs positive group of 78 cases and a CTCs negative group of 8 cases. The relationship between different CTCs expression and CTCs positive patients of different subtypes and clinical staging, efficacy, and prognosis of gastric cancer was analyzed. **Results** The positive rate of gastric cancer patients was 90.70%, and the level of CTCs was (5.12 ± 0.14)/5ml, there were significant difference ($F/P = 11.932/0.001$). Subtype analysis showed that there were 18 cases of stromal type, with an average detection of (1.51 ± 0.06)/5ml, epithelial type (1.82 ± 0.11)/5ml, and mixed type (3.52 ± 0.21)/5ml. The detection rates of CTCs in T3-4 stage, N1-3 stage, and AJCC stage III patients were higher than those in T1-2 stage, N0 stage, and AJCC stage I - II, respectively, and the differences were statistically significant ($\chi^2/P = 6.710/0.010$, $8.006/0.005$, $6.323/0.012$), and the positive rates of CTCs in different subtypes were also statistically significant ($\chi^2/P = 4.256/0.044$, $34.864/<0.001$, $22.508/<0.001$). The detection rate of postoperative CTCs was significantly lower than that before surgery, and the difference was statistically significant (90.70% vs. 13.96% , $\chi^2/P = 101.522/<0.001$). The detection rate of CTCs in different CTCs subtypes also showed statistically significant differences ($\chi^2/P = 7.205/0.027$). The survival rate of CTCs positive patients was significantly lower than that of CTCs negative patients,

and the PFS and OS were significantly lower than those of CTCs negative group, with statistical significance ($P<0.001$). The 3-year survival rate of CTCs interstitial type patients was significantly lower than that of CTCs epithelial type and CTCs mixed type patients, and the PFS and OS were significantly lower than those of CTCs epithelial type and CTCs mixed type patients, with statistical significance ($P<0.001$). **Conclusion** Gastric cancer patients have a very high positive detection rate of CTCs, and there are multiple subtypes. The positive rate and subtypes of CTCs are closely related to the clinical stage and prognosis of patients.

【Key words】 Gastric cancer; Circulating tumor cells; Prognosis evaluation

胃癌作为一种消化道常见的恶性肿瘤,在我国具有非常高的发病率,严重威胁居民身体健康。胃癌治疗手段多样,但主要的治疗方法仍然集中在手术、化疗、放疗以及中成药治疗等。多数患者在确诊时胃癌已发展至中晚期,丧失多种治疗方案的选择机会,往往不能获得良好预后^[1]。手术是根治胃癌的重要手段,而对于接受手术治疗的胃癌患者,肿瘤的复发、转移等是影响患者术后生存率的重要原因,但是缺乏便捷有效的术后监测手段^[2]。循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)来源于原发实体肿瘤或转移灶肿瘤细胞,近年来随着 CTCs 富集和检测技术的不断成熟,CTCs 捕获率明显提高^[3-4]。CTCs 不仅可以提供关于肿瘤生物学特性的重要信息,而且在肿瘤的早期诊断、治疗效果评估以及预后判断等方面都发挥着重要作用。肿瘤发生早期在外周血中即可检测到 CTCs,提示肿瘤发病初期 CTCs 已进入血液循环^[5]。报道指出,在肿瘤复发、转移过程中 CTCs 也发挥着非常重要的作用^[6]。因 CTCs 检测属于非侵入性检查,在多种肿瘤早期诊断中得到良好应用,可及时发现肿瘤转移并为患者治疗提供参考^[7]。当前关于 CTCs 在胃癌中的作用及机制研究尚较少见,本研究通过分析胃癌患者 CTCs 水平特点,探究其在胃癌手术治疗疗效评估中的应用价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2019 年 1 月—2021 年 1 月沧州市人民医院肝胆胰(微创)外科收治的胃癌患者 86 例,男 54 例,女 32 例,年龄 23~78(50.12 ± 3.12)岁, TNM 分期: I 期 15 例, II 期 24 例, III 期 47 例; T1-2 期 38 例, T3-4 期 48 例; N0 期 35 例, N1-3 期 51 例。肿瘤位置:上部 12 例,中部 28 例,下部 39 例,多发 7 例;手术类型:近端胃切除 13 例,远端胃切除 25 例,全胃切除 48 例。本研究已获得医院伦理委员会批准(K2022-030),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)均经胃镜活检病理检查确诊为胃腺癌;(2)入组前未接受任何方案的

抗肿瘤治疗;(3)具有良好治疗依从性,且均在本院接受手术治疗。排除标准:(1)存在远端转移;(2)孕期或哺乳期女性;(3)合并有其他部位的肿瘤;(4)存在手术禁忌证。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 外周静脉血 CTCs 水平检测:入组后及术后第 3 天采集胃癌组外周静脉血 5 ml,常规抗凝,备用。采用 CanPatrolTMCTC-二代捕获技术进行 CTCs 富集,将富集后的 CTCs 用甲醛进行固定。将固定后的 CTCs 进行 RNA 多重原位杂交,严格按照试剂盒说明进行操作,全程使用无 RNase 的试剂、耗材和器械,使用 Streck Cell-Free DNA BCT 专用细胞管采集外周静脉血,梯度离心后使用缓冲剂去除裂解液、血浆蛋白和血小板等无用成分,使用偶联抗上皮细胞标志物 EpCAM 阳性富集 CTCs,洗脱并收集到缓冲液中,最后于微孔板上进行后续固定和杂交。CTCs 判断标准^[8]:CTCs 数量 <2 个/5ml 为阴性, ≥ 2 个/5ml 为阳性。CTCs 分型标准:间质型显示为绿色荧光信号,上皮型显示为红色荧光信号,混合型为红色、绿色信号混合显示。

1.3.2 随访及预后判断:所有胃癌患者在其出院后均开展为期 3 年的随访,随访方式为门诊复查及电话随访,随访记录患者终点事件发生情况,以死亡和疾病复发作为终点事件,对患者生存情况进行分析,记录患者总生存期(OS)及无进展生存期(PFS)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,采用 χ^2 检验分析;符合正态分布计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,2 组间比较采用 t 检验;绘制 Kaplan-Meier 生存曲线比较不同 CTCs 表达患者的生存率。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CTCs 检测结果比较 经检查胃癌患者中 CTCs 阴性 8 例,阳性 78 例,阳性率 90.70%(78/86),CTCs 水平(5.12 ± 0.14)个/5ml;按亚型分析:间质型 18 例,平均检出(1.51 ± 0.06)个/5ml,上皮型 21 例,平均检出(1.82 ± 0.11)个/5ml,混合型 39 例,平均检出($3.52\pm$

0.21)个/5ml,不同亚型间 CTCs 水平差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 胃癌患者不同分型 CTCs 水平比较
Tab.1 Comparison of CTCs levels in different subtypes of gastric cancer patients

组 别	例数	CTCs 阳性率 [例(%)]	CTCs 水平 ($\bar{x}\pm s$)
间质型	19	18(94.74)	1.51±0.06
上皮型	23	21(91.30)	1.82±0.11
混合型	44	39(88.64)	3.52±0.21
χ^2/F 值		0.732	11.932
P 值		0.641	0.001

2.2 不同临床病理特征患者 CTCs 水平比较 结果显示,T3-4 分期、N1-3 分期、AJCC Ⅲ期患者 CTCs 阳性率显著高于 T1-2 分期、N0 分期及 AJCC I ~ Ⅱ期,差异具有统计学意义($P<0.05$),且 CTCs 亚型阳性率差异亦有统计学意义($P<0.05$);而不同性别、年龄、发病位置患者 CTCs 阳性率及 CTCs 亚型阳性率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 手术前后 CTCs 检出情况比较 术后 CTCs 检出率明显低于术前,差异有统计学意义($P<0.05$),不同 CTCs 分型 CTC 检出率存在明显差异,上皮型 CTCs 患者术后检出率较高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 不同 CTCs 表达患者术后生存情况比较 随访 3 年,86 患者未发生失访情况,Kaplain-Meier 分析结果

表明,CTCs 阴性患者 3 年生存率明显高于阳性患者($\chi^2=5.024,P=0.016$)。CTCs 阴性患者 PFS、OS 分别为(25.88±2.23)月和(34.25±1.58)月,均显著长于 CTCs 阳性组的(22.38±4.64)月和(29.99±4.30)月,差异均具有统计学意义($t/P=3.681/0.002、5.747/<0.001$)。按不同分型比较,CTCs 间质型患者 3 年生存率明显低于 CTCs 上皮型、CTCs 混合型,PFS、OS 明显短于 CTCs 上皮型、CTCs 混合型,差异具有统计学意义($P<0.001$),见表 4、图 1。

表 3 手术前后 CTCs 检出情况比较 [例(%)]
Tab.3 Comparison of CTCs detection before and after surgery

时间	例数	CTCs 检出率	不同 CTCs 分型检出率		
			上皮型	间质型	混合型
术前	86	78(90.70)	18(20.93)	21(24.42)	39(45.35)
术后	86	12(13.96)	7(8.14)	3(3.49)	2(2.33)
χ^2 值		101.522		7.205	
P 值		<0.001		0.027	

表 4 不同分型 CTCs 阳性胃癌患者术后生存情况比较 ($\bar{x}\pm s$,月)

Tab.4 Comparison of postoperative survival of CTCs positive patients with different subtypes

组 别	例数	PFS	OS
上皮型	18	19.67±2.81	27.11±2.05
间质型	21	18.14±3.02	26.00±2.43
混合型	39	25.92±3.00	33.46±2.73
F 值		42.819	60.425
P 值		<0.001	<0.001

表 2 不同胃癌临床分期与 CTCs 特点比较 [例(%)]
Tab.2 Comparison of clinical stages and CTCs characteristics of different gastric cancer

项 目		CTCs		χ^2 值	<i>P</i> 值	不同 CTCs 分型阳性率			χ^2 值	<i>P</i> 值
		阳性率				上皮型(<i>n</i> =18)	间质型(<i>n</i> =21)	混合型(<i>n</i> =39)		
性别	男	54	49(90.74)	0.308	0.932	10(55.56)	11(52.38)	28(71.79)	0.451	0.133
	女	32	29(90.62)			8(44.44)	10(47.62)	11(28.21)		
年龄	≤60	46	40(86.96)	0.212	0.731	11(61.11)	15(71.43)	14(35.90)	3.831	0.081
	>60	40	38(95.00)			7(38.89)	6(28.57)	25(64.10)		
位置	上部	12	10(83.33)	2.512	0.053	4(22.22)	3(14.29)	3(7.69)	2.864	0.069
	中部	28	26(92.86)			4(22.22)	12(57.14)	10(25.64)		
	下部	39	35(89.74)			7(38.89)	5(23.81)	23(58.97)		
	多发	7	7(100.00)			1(5.56)	1(4.76)	3(7.69)		
T 分期	1-2 期	38	31(81.58)	6.710	0.010	6(15.79)	10(26.32)	15(39.48)	4.256	0.044
	3-4 期	48	47(97.92)			12(25.00)	11(22.92)	24(50.00)		
N 分期	0 期	35	28(80.00)	8.006	0.005	17(48.58)	4(11.43)	7(20.00)	34.864	<0.001
	1-3 期	51	50(98.04)			1(1.96)	17(33.34)	32(62.75)		
AJCC 分期	I - II 期	39	32(82.06)	6.323	0.012	8(20.52)	17(43.59)	7(17.95)	22.508	<0.001
	III 期	47	46(97.80)			10(21.28)	4(8.51)	32(68.09)		

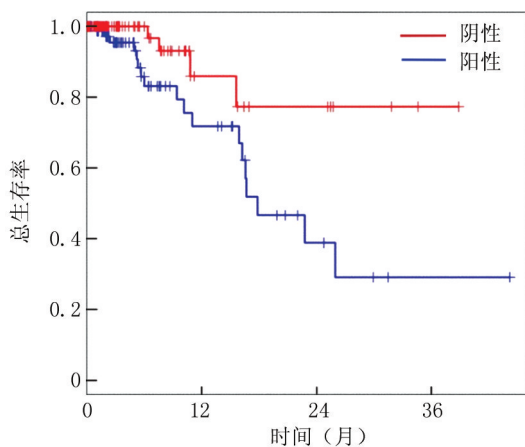


图 1 不同 CTCs 表达患者生存率的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig.1 Kaplan-Meier survival curves of patients with different CTCs expression rates

3 讨论

近年来胃癌在我国的发生率呈现明显升高趋势,严重威胁居民健康,影响生活质量^[9-10]。有学者在对肿瘤转移进行研究时发现,在血液中存在一种类似于肿瘤细胞的血细胞,将其命名为循环肿瘤细胞(CTCs)^[11-12]。CTCs 作为一种新兴的肿瘤生物标志物,在肿瘤的诊断、治疗监测及预后评估方面展现出了重要的应用价值^[13-14]。针对胃癌手术后患者,CTCs 的监测可以提供关于患者疗效及复发风险的重要信息。胃癌患者在接受手术治疗后,虽然手术切除了可见肿瘤,但仍存在微小病灶的可能,这些微小病灶是潜在的复发和转移源。曾有文献指出,早期肿瘤患者在病灶形成前,即可以检测到 CTCs 阳性,因此认为 CTCs 检测在肿瘤复发检查中具有非常重要的意义^[15-16]。同时,随着 CTCs 检测技术的不断成熟,CTCs 检测在肿瘤诊断及预后评估中的价值逐渐被认可。CTCs 作为一种无创性的检测手段,能够从患者的外周血液样本中检测到这些微小的肿瘤细胞,为监测治疗效果及早期发现复发提供了可能^[17-18]。值得注意的是,尽管 CTCs 检测在理论上和应用中显示出巨大的潜力,但目前在实际操作中还存在一定的挑战。CTCs 在外周血中数量极为有限,要求检测技术必须具备高度的敏感度和特异度,以确保检测结果的准确性。此外,CTCs 检测的成本、可用性以及操作的标准化也是当前研究的热点,这些都是未来 CTCs 检测普及和应用的关键因素。综上所述,CTCs 作为一种有力的生物标志物,在胃癌术后患者的疗效评估和复发风险预测中显示出巨大的应用潜力。

本研究选取 86 例胃癌患者入组研究,其中 78 例

CTCs 检测结果为阳性,阳性率 90.70%,且分期越晚患者 CTCs 阳性检出率越高,提示 CTCs 可能会通过干预相关信号通路的方式影响胃癌的发生、发展^[19]。为进一步分析 CTCs 检出与胃癌患者术后预后情况的关系,本次研究对比胃癌患者手术前后 CTCs 检出率,结果显示术后 CTCs 阳性检出率明显降低,对比不同 CTCs 检出情况患者显示,CTCs 阳性患者生存率低于 CTCs 阴性患者,且 OS、PFS 均短于阴性患者,提示 CTCs 检测可评估和预测患者术后预后情况。CTCs 水平与胃癌患者术后生存率的相关性研究显示了其在疗效评估和预后预测方面的重要价值。未来,随着检测技术的进步和成本的降低,CTCs 检测有望成为胃癌管理中的常规检测手段,为临床决策提供有力的科学依据。

另有研究指出,肿瘤细胞在原发灶脱离,进入血液循环后,会从上皮型转变为间质型,因此临床又将 CTCs 分为间质型、上皮型以及 2 种均存在的混合型,其中恶性程度更高的是间质型^[20]。本次研究对不同 CTCs 分型胃癌患者预后情况进行分析,间质型主要出现在临床分期较晚的阶段,这一结论与以往研究结论基本一致^[21]。对比不同分型预后情况发现,CTCs 间质型患者预后情况较差,OS 及生存率、PFS 及生存率均低于混合型和上皮型,进一步证实 CTCs 分型与预后之间存在密切联系。

综上所述,血清 CTCs 的检测可以提供关于肿瘤生物学特性的重要信息,可作为治疗效果评估的有效手段,有助于早期识别复发风险。胃癌患者具有非常高的 CTCs 阳性检出率,且存在多种分型,CTCs 阳性率及 CTCs 分型与患者临床分期及预后存在密切联系。血清 CTCs 检测在胃癌治疗中为临床医生提供了一个有力的工具,以评估治疗效果、监测病情变化以及预测复发风险。虽然当前关于血清循环肿瘤细胞对胃癌手术患者疗效评估的研究已取得一定的进展,但仍存在诸多不足之处。未来的研究需要在样本量扩大、研究设计优化、检测技术方法标准化以及临床验证等方面进行深入探索,以期获得具有重要临床价值的研究成果。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

范建磊:提出研究方向、研究思路,研究选题;设计研究方案、研究流程;王钊,胡涛:实施研究过程,数据收集,分析整理;张昀昊:进行文献调研与整理,统计学分析;王光宇:设计论文框架,撰写论文

参考文献

[1] 李欣,赵久达,林明哲,等.老年胃癌患者循环肿瘤细胞与临床病

- 理特征及化疗疗效的关系[J].中国老年学杂志, 2022, 42(3): 553-557. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.03.013.
- [2] 王刘星, 杨弘鑫, 戴礼, 等. 循环肿瘤细胞与胃癌患者临床病理特征及预后相关性分析[J]. 重庆医学, 2023, 52(3): 326-332. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2023.03.002.
- [3] Massari G, Vicini E, Bagnardi V, et al. CDH1 germline mutations in healthy individuals from families with the hereditary diffuse gastric cancer syndrome[J]. Journal of Medical Genetics, 2022, 59(4): 313-317. DOI: 10.1136/jmedgenet-2021-108226.
- [4] 潘玉进, 陶连元, 王宁, 等. 门静脉血循环肿瘤细胞计数对胰腺癌根治性切除术患者预后的预测价值[J]. 中华普通外科杂志, 2021, 36(11): 826-830. DOI: 10.3760/cma.j.cn113855-20210310-00150.
- [5] 王泽瑜, 倪博, 赵刚, 等. 转移灶肿瘤浸润边缘非组织特异性巨噬细胞对胃癌肝转移手术疗效的评估价值[J]. 肿瘤, 2022, 42(8): 542-551. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2021.2108-0548.
- [6] Sun J, Hu Q. Perioperative-enhanced recovery protocol in patients undergoing open gastrectomy for gastric cancer[J]. Journal of Surgical Oncology, 2022, 125(2): 306-309. DOI: 10.1002/jso.26630.
- [7] 辛雪, 王丽, 杜以萍. 外周血 LncRNA-CRND 表达对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者疗效判断和预后评估的价值[J]. 山东医药, 2021, 61(34): 6-10. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.34.002.
- [8] 李维青, 李志田, 张旭刚, 等. ESTD 术联合生物免疫疗法对老年食管癌患者疗效及循环肿瘤细胞的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(1): 49-52. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2021.01.014.
- [9] Wang C, Li J, Qu L, et al. Discovery of D6808, a highly selective and potent macrocyclic c-Met inhibitor for gastric cancer harboring[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2022, 65(22): 15140-15164. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c00981.
- [10] 陈馨宁, 姜惠琴, 杨轶慧, 等. 血浆 Septin9 基因甲基化状态和水平在胃癌患者诊断和预后评估中的应用价值[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(2): 162-167. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.02.009.
- [11] Zhong Y, Wang D, Ding Y, et al. Circular RNA circ_0032821 contributes to oxaliplatin (OXA) resistance of gastric cancer cells by regulating SOX9 via miR-515-5p[J]. Biotechnology Letters, 2021, 43(2): 1-13. DOI: 10.1007/s10529-020-03036-3.
- [12] Wang J, Xiu J, Baca Y, et al. Large-scale analysis of KMT2 mutations defines a distinctive molecular subset with treatment implication in gastric cancer[J]. Oncogene, 2021, 40(30): 4894-4905. DOI: 10.1038/s41388-021-01840-3.
- [13] 辛培源, 杨振宇. 胆道肿瘤复发转移和预后评估新思路: CTCs 及 FGFR2 研究进展[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(5): 552-556. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.05.025.
- [14] 韩亚民, 殷舞, 韦斌, 等. 直肠癌患者外周血循环肿瘤细胞围手术期变化及临床意义[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(12): 1229-1234. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2020.12.11.
- [15] 章建明, 罗再, 傅中懋, 等. 胃癌循环肿瘤细胞和循环肿瘤血管内皮细胞的检测及其临床意义[J]. 中华普通外科杂志, 2021, 36(4): 281-285. DOI: 10.3760/cma.j.cn113855-20200924-00737.
- [16] 杨小周, 张灵强, 王凯强, 等. 循环肿瘤细胞与循环肿瘤 DNA 在肝细胞癌中的研究进展[J]. 河北医药, 2023, 45(3): 446-450. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.03.032.
- [17] 韦斌, 钟晓刚, 麦威, 等. 循环肿瘤细胞对直肠癌术前放化疗患者疗效及预后的评估价值[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(9): 929-934. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.09.014.
- [18] 王立, 何维新, 谢鹏, 等. 循环肿瘤细胞在结直肠癌患者手术前后变化及其与肿瘤病理因素相关性[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(12): 1291-1293. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.12.22.
- [19] 刘亚琴, 邓柯, 刘琦, 等. 胃癌细胞与肿瘤微环境信号交互机制研究进展[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(8): 1011-1015, 1024. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.023.
- [20] 张丽柯, 马磊, 史芳瑜, 等. 胃癌组织细胞程序性死亡配体 1 表达情况和 CD8⁺ 肿瘤浸润 T 淋巴细胞密度及其与患者临床病理特征和预后的关系研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(18): 2262-2267. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.080.
- [21] 商倩, 陈鑫, 王邦茂, 等. INPP4B 调控 Akt 信号通路抑制胃癌 HGC-27 细胞增殖并诱导细胞凋亡[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(1): 182-186.

(收稿日期: 2025-03-10)

作者 · 编者 · 读者

关于对冒用我刊名义进行非法征稿活动的郑重声明

近期发现网上有冒用我刊名义进行非法征稿活动的情况, 我刊为此郑重声明如下: (1) 疑难病杂志社地址设在石家庄, 我社从未委托任何代理机构和个人开展组稿、征稿活动, 任何打着我刊名义进行收稿活动的个人或机构均属非法。(2) 根据国家新闻出版署的有关规定, 一种期刊只能在其出版地设立一个编辑部, 其他任何冒用本刊名义, 在网上进行征稿及组稿的活动, 均属违法行为。(3) 作者来稿, 请直接通过本刊投稿网址进行投稿, 禁止发给个人, 收稿后本刊将尽快给予处理, 谨防上当受骗。

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

投稿网址: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.010

论著 · 临床

结直肠癌组织中 CAPRIN1、PDPN 表达与侵袭转移基因的相关性及预后意义

杨峰,王宇澄,唐煜欣,蔡永昌,吴泽建



基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目 (B2019176)

作者单位: 523000 广东东莞,南方医科大学第十附属医院/东莞市人民医院胃肠外科

通信作者: 吴泽建, E-mail: dgwj21@163.com

【摘要】目的 探讨结直肠癌(CRC)组织中细胞周期相关蛋白1(CAPRIN1)、平足蛋白(PDPN)表达与侵袭转移基因的相关性及预后意义。方法 选取2020年1月—2021年9月南方医科大学第十附属医院/东莞市人民医院胃肠外科收治的CRC患者132例的癌组织与癌旁组织。采用实时荧光定量PCR(qPCR)检测癌旁组织与癌组织中CAPRIN1、PDPN、侵袭转移基因[N钙黏素(N-cad)、E钙黏素(E-cad)、波形蛋白(Vim)] mRNA表达,免疫组织化学检测CAPRIN1、PDPN蛋白表达;R语言分析癌症基因组图谱(TCGA)数据库中CRC癌旁组织与癌组织CAPRIN1、PDPN mRNA表达;Pearson相关分析研究CAPRIN1、PDPN mRNA表达与侵袭转移基因mRNA表达的相关性;Kaplan-Meier曲线分析CAPRIN1、PDPN蛋白表达对CRC患者生存预后的影响;Cox回归分析CRC患者预后的影响因素。结果 TCGA数据库分析结果显示,CRC癌组织中CAPRIN1、PDPN mRNA表达高于癌旁组织($t/P=13.634/<0.001$ 、 $8.866/<0.003$)。CRC患者癌组织中CAPRIN1、PDPN、N-cad、Vim mRNA相对表达量高于癌旁组织,E-cad mRNA相对表达量低于癌旁组织($t/P=45.444/<0.001$ 、 $49.623/<0.001$ 、 $44.997/<0.001$ 、 $41.465/<0.001$ 、 $26.139/<0.001$)。Pearson相关分析显示,CRC癌组织中CAPRIN1、PDPN mRNA相对表达量与N-cad、Vim mRNA相对表达量呈正相关,与E-cad mRNA相对表达量呈负相关(CAPRIN1: $r/P=0.706/<0.001$ 、 $0.630/<0.001$ 、 $-0.712/<0.001$;PDPN: $r/P=0.739/<0.001$ 、 $0.662/<0.001$ 、 $-0.640/<0.001$)。CRC患者癌组织中CAPRIN1、PDPN蛋白阳性率分别为71.21%(94/132)、74.24%(98/132),高于癌旁组织的8.33%(11/132)、10.61%(14/132)($\chi^2/P=108.937/<0.001$ 、 $109.421/<0.001$)。TNM分期Ⅲ期、有淋巴转移的CRC癌组织中CAPRIN1、PDPN蛋白阳性率高于TNM分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移(CAPRIN1: $\chi^2/P=10.407/0.001$ 、 $7.955/0.005$;PDPN: $\chi^2/P=10.160/0.001$ 、 $7.659/0.006$)。CAPRIN1阳性组3年总生存率为57.45%(54/94),低于CAPRIN1阴性组的73.68%(28/38)(Log-rank $\chi^2=3.821$, $P=0.014$);PDPN阳性组3年总生存率为57.14%(56/98),低于PDPN阴性组的76.47%(26/34)(Log-rank $\chi^2=4.154$, $P=0.006$)。多因素Cox回归分析显示,TNM分期Ⅲ期、淋巴结转移、CAPRIN1阳性、PDPN阳性是影响CRC患者预后的独立危险因素[HR(95%CI)=1.323(1.085~1.613)、1.362(1.094~1.696)、1.323(1.103~1.588)、1.301(1.110~1.525)]。结论 CRC癌组织中CAPRIN1、PDPN mRNA和蛋白表达均升高,与侵袭转移基因表达相关,是CRC预后评估的肿瘤标志物。

【关键词】 结直肠癌;细胞周期相关蛋白1;平足蛋白;侵袭转移基因;预后

【中图分类号】 R735.3

【文献标识码】 A

The correlation between CAPRIN1, PDPN expression and invasion and metastasis genes in colorectal cancer tissues and prognostic significance Yang Feng, Wang Yucheng, Tang Yuxin, Cai Yongchang, Wu Zejian. Department of Gastrointestinal Surgery, The Tenth Affiliated Hospital, Southern Medical University, Guangdong, Dongguan 523000, China

Funding program: Guangdong Medical Science and Technology Research Fund Project (B2019176)

Corresponding author: Wu Zejian, E-mail: dgwj21@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the correlation and prognostic significance of cell cycle associated protein 1 (CAPRIN1) and podoplanin (PDPN) expression with invasion and metastasis genes in colorectal cancer (CRC) tissues. **Methods** The cancer tissues and adjacent tissues of 132 patients with CRC admitted to the Department of Gastrointestinal Surgery, the Tenth Affiliated Hospital of Southern Medical University / Dongguan People's Hospital from January 2020 to September 2021 were selected. Real-time fluorescence quantitative PCR (qPCR) was used to detect the mRNA expression of CAPRIN1, PDPN, invasion and metastasis genes [N-cadherin (N-cad), E-cadherin (E-cad), vimentin (Vim)] in adjacent tissues

and cancer tissues, and the protein expression of CAPRIN1 and PDPN was detected by immunohistochemistry; R language was used to analyze the expression of CAPRIN1 and PDPN mRNA in CRC adjacent tissues and cancer tissues in the Cancer Genome Atlas (TCGA) database; Pearson correlation analysis was used to study the correlation between CAPRIN1, PDPN mRNA expression and invasion and metastasis gene mRNA expression; Kaplan-Meier curve was used to analyze the effect of CAPRIN1 and PDPN protein expression on the survival prognosis of CRC patients; Cox regression analysis was used to analyze the prognostic factors of CRC patients. **Results** The results of TCGA database analysis showed that the expression of CAPRIN1 and PDPN mRNA in CRC cancer tissues was higher than that in adjacent tissues ($t/P=13.634/<0.001, 8.866/0.003$). The relative expression levels of CAPRIN1, PDPN, N-cad and Vim mRNA in cancer tissues of CRC patients were higher than those in adjacent tissues, and the relative expression level of E-cad mRNA was lower than that in adjacent tissues ($t/P=45.444/<0.001, 49.623/<0.001, 44.997/<0.001, 41.465/<0.001, 26.139/<0.001$). Pearson correlation analysis showed that the relative expression of CAPRIN1 and PDPN mRNA in CRC cancer tissues was positively correlated with the relative expression of N-cad and Vim mRNA, and negatively correlated with the relative expression of E-cad mRNA (CAPRIN1: $r/P=0.706/<0.001, 0.630/<0.001, -0.712/<0.001$; PDPN: $r/P=0.739/<0.001, 0.662/<0.001, 0.640/<0.001$). The positive rates of CAPRIN1 and PDPN protein in cancer tissues of CRC patients were 71.21 % (94/132) and 74.24 % (98/132), respectively, which were higher than 8.33 % (11/132) and 10.61 % (14/132) in adjacent tissues ($\chi^2/P=108.937/<0.001, 109.421/<0.001$). The positive rates of CAPRIN1 and PDPN proteins in CRC tissues with TNM stage III and lymph node metastasis were higher than those with TNM stage I - II and no lymph node metastasis ($\chi^2/P=10.407/0.001, 7.955/0.005, 10.160/0.001, 7.659/0.006$). The 3-year overall survival rate of CAPRIN1 positive group was 57.47 % (54/94), which was lower than 73.68 % (28/38) of CAPRIN1 negative group (Log-rank $\chi^2=3.821, P=0.014$). The 3-year overall survival rate of PDPN positive group was 57.14% (56/98), which was lower than 76.47 % (26 / 34) of PDPN negative group (Log-rank $\chi^2=4.154, P=0.006$). Multivariate Cox regression analysis showed that TNM stage III, lymph node metastasis, CAPRIN1 positive and PDPN positive were independent risk factors affecting the prognosis of CRC patients[$HR(95\% CI)=1.323(1.085-1.613), 1.362(1.094-1.696), 1.323(1.103-1.588), 1.301(1.110-1.525)$]. **Conclusion** The mRNA and protein expression of CAPRIN1 and PDPN are elevated in CRC cancer tissues, which are associated with the expression of invasion and metastasis genes and serve as tumor markers for prognosis evaluation of CRC.

【Key words】 Colorectal cancer; Cell cycle associated protein 1; Podoplanin; Invasion and metastasis genes; Prognosis

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是常见的消化系统恶性肿瘤, 全球每年新增 190 万例, 死亡 93 万例^[1]。CRC 患者的预后与肿瘤分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度等因素有关, 但由于肿瘤异质性, 临床上仍然难以准确评估 CRC 患者预后^[2]。细胞周期相关蛋白 1 (cell cycle associated protein 1, CAPRIN1) 又称为 RNA 颗粒蛋白 105, 参与神经突触的可塑性调节, 与帕金森病等多种神经系统疾病关系密切^[3]。研究表明, 乳腺癌、胰腺癌等肿瘤中 CAPRIN1 表达上调, 其能促进癌细胞的增殖和侵袭, 是新的肿瘤预后评估的肿瘤标志物^[4-5]。平足蛋白 (podoplanin, PDPN) 是一种 I 型跨膜黏液型糖蛋白, 具有血小板聚集结构域, 参与诱导血小板聚集活化、炎症反应、细胞迁移运动和免疫调控等生物学过程^[6]。研究表明, 胃癌中 PDPN 表达上调, 其能够促进 M2 型肿瘤相关巨噬细胞的浸润, 诱导 T 细胞耗竭, 促进肿瘤免疫逃逸, 导致患者不良预后^[7]。癌细胞获得侵袭和转移能力是肿瘤的基本特征之一, 也是 CRC 肿瘤发生发展的重要机制^[8]。目前 CRC 中 CAPRIN1、PDPN 的表达与侵袭转移基因的相

关性及其对预后的意义尚不明确, 基于此本研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2021 年 9 月南方医科大学第十附属医院/东莞市人民医院胃肠外科收治的 CRC 患者 132 例的癌组织与癌旁组织。其中男 72 例, 女 60 例; 年龄 30 ~ 79 (63.68±9.13) 岁; 肿瘤部位: 结肠癌 80 例, 直肠癌 52 例; 病理类型: 腺癌 73 例, 黏液腺癌及其他 59 例; TNM 分期: I ~ II 期 87 例, III 期 45 例; 高中分化 86 例, 低分化 46 例; 淋巴结转移 45 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (KYKT2020-003), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①均为初次诊治, 入院前未接受任何治疗; ②经病理学检查确诊为 CRC; ③临床资料和随访资料均齐全。(2) 排除标准: ①一般状况差, 不能耐受手术治疗; ②合并肾脏疾病、心肌梗死等严重影响生存预后的疾病; ③术后严重并发症, 如吻合口瘘、肺动脉栓塞、脑卒中等。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 CAPRIN1、PDPN、侵袭转移基因 mRNA 检测: 收集 CRC 患者癌组织与癌旁组织(距离肿瘤边缘2 cm 以上的正常肠管全层)分别约 50 mg,组织研磨后,采用 TRIzol 法提取组织中总 RNA,测定样品总 RNA 浓度和纯度, $OD_{260}/OD_{280}=1.8\sim 2.0$ 。使用逆转录试剂盒(日本 TaKaRa 公司,货号:RR047A)将组织 RNA 逆转录成 cDNA,采用实时荧光定量 PCR (qPCR) 试剂盒(日本 TaKaRa 公司,货号:RR420A)进行 qPCR 反应。总体积 10 μ l,上下游引物各 0.5 μ l,SYBR 5 μ l,cDNA 1 μ l,无酶水 3 μ l。反应过程:95 $^{\circ}$ C 5 min,95 $^{\circ}$ C 30 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,共 40 次循环。以 GAPDH 为内参,使用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 CAPRIN1、PDPN、侵袭转移基因[N 钙黏素(N-cadherin,N-cad)、E 钙黏素(E-cadherin,E-cad)、波形蛋白(Vimentin,Vim)]mRNA 的相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 CAPRIN1、PDPN、N-cad、Vim、E-cad 引物序列
Tab.1 Primer sequences for CAPRIN1, PDPN, N-cad, Vim, and E-cad

基因	上游引物	下游引物
CAPRIN1	5'-AACCAGCGAAGACCG-CTATAA-3'	5'-CGAATGCCTGTTACA-CTGTGA-3'
PDPN	5'-GTGTAACAGGCATTC-GCATCG-3'	5'-TGTGGCGCTTGACT-TTGT-3'
N-cad	5'-ACCACTCACTCCACG-GAGAAA-3'	5'-GGTCACTGTTGACAA-ACCATCT-3'
Vim	5'-TCTCGGGGTGATCGA-CAAGAA-3'	5'-CCCTTGTTCATTTCG-TTCCTGG-3'
E-cad	5'-GGAACGAATGAACAA-AGGGGA-3'	5'-TGACTTAGTGCCATG-AAATCCT-3'
GAPDH	5'-CACGTCGGGAGCAGC-TTATG-3'	5'-CAGGTCAGTCCGCAC-TTCATC-3'

1.3.2 CAPRIN1、PDPN 蛋白检测:取上述组织浸没在 10%福尔马林中进行组织形态固定,然后用石蜡包埋、切片,进行免疫组化染色。结果判定标准:CAPRIN1、PDPN 主要表达于细胞浆和细胞膜,镜下细胞呈现棕色或者棕黄色为阳性染色。随机观察 5 个 200 倍镜下的视野,着色强度计分:棕褐色 3 分、棕黄色 2 分、淡黄色 1 分、无着色 0 分,阳性细胞百分比计分:>50% 3 分、>30%~50% 2 分、>5%~30% 1 分、≤5% 0 分。将着色强度计分与阳性染色细胞比例计分相乘,≥2 分者判定为阳性,<2 分者判定为阴性。

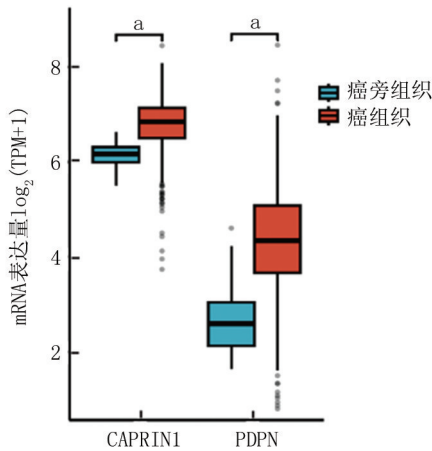
1.3.3 随访:所有 CRC 患者出院后进行定期随访 3 年,每隔 3~6 个月随访 1 次,采用电话和门诊随访结合的方式进行。随访内容包括体格检查、超声或 CT

检查等。随访终止日期为 2024 年 10 月 1 日,随访终点为患者发生 CRC 相关死亡或随访到终止时间。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 27.0 进行统计分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;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;R 语言分析癌症基因组图谱(TCGA)数据库中 CRC 癌旁组织与癌组织 CAPRIN1、PDPN mRNA 表达;Pearson 相关分析研究 CAPRIN1、PDPN mRNA 表达与侵袭转移基因 mRNA 表达的相关性;Kaplan-Meier 曲线分析 CAPRIN1、PDPN 蛋白表达对 CRC 患者生存预后的影响;Cox 回归分析 CRC 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 TCGA 数据库中 CRC 癌旁组织与癌组织的 CAPRIN1、PDPN mRNA 表达比较 TCGA 数据库分析结果显示,CRC 癌组织中 CAPRIN1、PDPN mRNA 表达高于癌旁组织,差异有统计学意义($t/P=13.634/<0.001$ 、 $8.866/0.003$),见图 1。



注:与癌旁组织比较,* $P<0.001$ 。

图 1 TCGA 数据库中 CRC 癌旁组织与癌组织 CAPRIN1、PDPN mRNA 表达比较

Fig.1 Comparison of CAPRIN1 and PDPN mRNA expression between CRC adjacent tissue and cancer tissue in TCGA database

2.2 CRC 患者癌旁组织与癌组织中 CAPRIN1、PDPN、侵袭转移基因 mRNA 表达比较 CRC 患者癌组织中 CAPRIN1、PDPN、N-cad、Vim mRNA 相对表达量高于癌旁组织,E-cad mRNA 相对表达量低于癌旁组织($P<0.01$),见表 2。

2.3 CRC 癌组织中 CAPRIN1、PDPN mRNA 表达与侵袭转移基因 mRNA 表达的相关性 Pearson 相关分析

显示,CRC 癌组织中 CAPRIN1、PDPN mRNA 相对表达量与 N-cad、Vim mRNA 相对表达量呈正相关,与 E-cad mRNA 相对表达量呈负相关(CAPRIN1: $r/P=0.706/<0.001$ 、 $0.630/<0.001$ 、 $-0.712/<0.001$;PDPN: $r/P=0.739/<0.001$ 、 $0.662/<0.001$ 、 $-0.640/<0.001$)。

2.4 CRC 患者癌旁组织与癌组织中 CAPRIN1、PDPN 蛋白表达比较 CRC 患者癌组织中 CAPRIN1、PDPN 蛋白阳性率分别为 71.21% (94/132)、74.24% (98/132),高于癌旁组织的 8.33% (11/132)、10.61% (14/132),差异有统计学意义($\chi^2/P=108.937/<0.001$ 、 $109.421/<0.001$),见图 2。

2.5 CRC 癌组织中 CAPRIN1、PDPN 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异 TNM 分期Ⅲ期、有淋巴结转移的 CRC 癌组织中 CAPRIN1、PDPN 蛋白阳性率高于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

2.6 癌组织中 CAPRIN1、PDPN 蛋白表达对 CRC 患者预后的影响 CRC 患者 132 例至随访结束时死亡 50 例,3 年总生存率为 62.12% (82/132)。CAPRIN1 阳性组 3 年总生存率为 57.45% (54/94),显著低于CAPRIN1 阴性组的73.68% (28/38) (Log-rank

$\chi^2=3.821,P=0.014$);PDPN 阳性组 3 年总生存率为 57.14% (56/98),低于 PDPN 阴性组的 76.47% (26/34) (Log-rank $\chi^2=4.154,P=0.006$),见图 3。

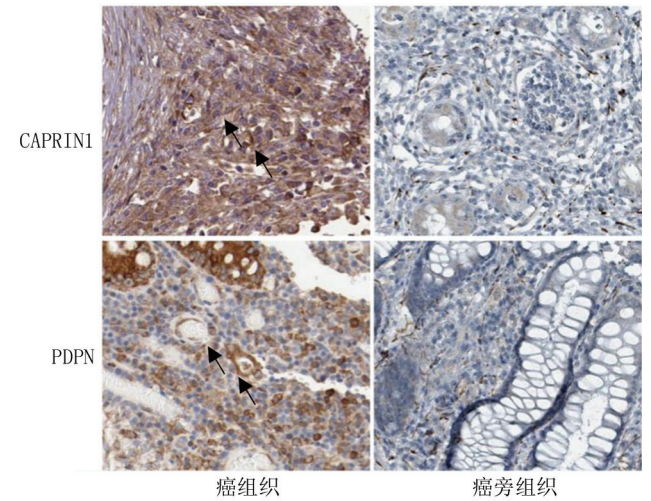


图 2 CRC 患者癌组织与癌旁组织中 CAPRIN1、PDPN 蛋白表达比较(免疫组化染色,×200)

Fig.2 Comparison of CAPRIN1 and PDPN protein expression in cancer tissue and adjacent tissue of CRC patients (immunohistochemistry staining, × 200)

表 2 CRC 患者癌旁组织与癌组织中 CAPRIN1、PDPN、侵袭转移基因 mRNA 表达比较 (x±s)

Tab.2 Comparison of mRNA expression of CAPRIN1, PDPN, and invasion and metastasis genes in adjacent and cancerous tissues of CRC patients

组 别	例数	CAPRIN1	PDPN	N-cad	Vim	E-cad
癌旁组织	132	1.12±0.20	0.86±0.23	0.81±0.15	0.90±0.26	1.81±0.49
癌组织	132	2.96±0.42	3.12±0.47	2.41±0.38	3.26±0.60	0.63±0.17
t 值		45.444	49.623	44.997	41.465	26.139
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 CRC 癌组织中 CAPRIN1、PDPN 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异 [例(%)]

Tab.3 Differences in CAPRIN1 and PDPN protein expression in different clinical pathological features of CRC cancer tissues

项 目		例数	CAPRIN1 阳性(n=94)	χ ² 值	P 值	PDPN 阳性(n=98)	χ ² 值	P 值
性别	男	72	55(76.39)	2.071	0.150	57(79.17)	2.009	0.156
	女	60	39(65.00)			41(68.33)		
年龄	<60 岁	56	36(64.29)	2.276	0.131	39(69.64)	1.076	0.300
	≥60 岁	76	58(76.32)			59(77.63)		
肿瘤部位	结肠	80	60(75.00)	1.421	0.233	62(77.50)	1.127	0.288
	直肠	52	34(65.39)			36(69.23)		
病理类型	腺癌	73	50(68.49)	0.589	0.443	51(69.86)	1.638	0.201
	黏液腺癌及其他	59	44(74.58)			47(79.66)		
肿瘤分化程度	高中分化	86	59(68.61)	0.818	0.366	60(69.77)	2.584	0.108
	低分化	46	35(76.09)			38(82.61)		
TNM 分期	I ~ II 期	87	54(62.07)	10.407	0.001	57(65.52)	10.160	0.001
	Ⅲ期	45	40(88.89)			41(91.11)		
淋巴结转移	有	45	39(86.67)	7.955	0.005	40(88.89)	7.659	0.006
	无	87	55(63.22)			58(66.67)		

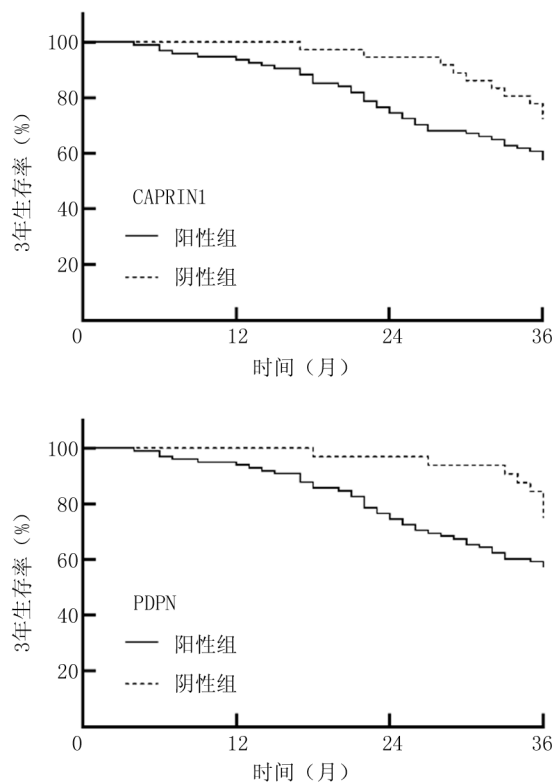


图3 Kaplan-Meier 曲线分析 CAPRIN1、PDPN 蛋白表达对 CRC 患者生存预后的影响

Fig.3 Kaplan-Meier curve analysis of the impact of CAPRIN1 and PDPN protein expression on the survival prognosis of CRC patients

2.7 Cox 回归分析 CRC 患者预后的影响因素 以 CRC 患者预后为因变量(1=死亡,0=生存),以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移、CAPRIN1 阳性、PDPN 阳性是影响 CRC 患者预后的独立危险因素 ($P<0.01$),见表 4。

表 4 多因素 Cox 回归分析 CRC 患者预后的影响因素
Tab.4 Multivariate Cox regression analysis of factors influencing the prognosis of CRC patients

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
TNM 分期Ⅲ期	0.280	0.101	7.686	<0.001	1.323	1.085~1.613
淋巴结转移	0.309	0.112	7.612	<0.001	1.362	1.094~1.696
CAPRIN1 阳性	0.280	0.093	9.065	<0.001	1.323	1.103~1.588
PDPN 阳性	0.263	0.081	10.542	<0.001	1.301	1.110~1.525

3 讨 论

CRC 是世界排名第三的恶性肿瘤,目前评估 CRC 预后的主要依据为 TNM 分期系统,但有许多早期患者仍存在肿瘤复发转移的现象^[9]。因此,采用“一刀切”

式的治疗方法对于改善相同 TNM 分期的 CRC 患者的预后存在一定局限。深入研究 CRC 疾病机制,对不同 CRC 患者的预后进行分层,有利于 CRC 个性化治疗方案的选择。

CAPRIN1 是一种 RNA 结合蛋白,参与细胞增殖、先天免疫反应、应激反应和突触可塑性等多种生物学过程,与病毒感染、听力丧失和神经退行性疾病等有关。研究表明,胰腺癌中 CAPRIN1 的高表达能与 ULK1 相互作用,激活自噬,诱导肿瘤相关巨噬细胞的浸润,促进癌细胞逃避免疫监视,是潜在肿瘤治疗靶点^[10]。研究表明,CRC 肿瘤细胞系 HTC116、SW480 中微小 RNA-199a-5p 表达下调,导致 CAPRIN1 mRNA 的稳定性和蛋白表达增加,抑制癌细胞的凋亡^[11]。本研究在 TCGA 数据库和 qPCR 实验中均证实 CRC 中 CAPRIN1 表达升高,与既往研究结果相似。本研究中,TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移癌组织中 CAPRIN1 阳性率明显升高,提示 CAPRIN1 的表达与 CRC 的肿瘤进展有关。研究表明,结直肠癌中 CAPRIN1 的表达上调能够激活信号转导和转化生长因子 2,增强乙酰辅酶 A 羧化酶 1 的表达,促进脂质合成,诱导癌细胞的增殖、迁移和上皮间质转化,促进结直肠癌的肿瘤进展^[12]。本研究中,CAPRIN1 的表达与侵袭转移基因表达有关,提示 CAPRIN1 可能通过促进侵袭转移基因的表达,促进 CRC 的肿瘤进展。研究表明,长链非编码 RNA GIRGL 通过 c-Jun 反式激活 CAPRIN1 的表达,CAPRIN1 和 GLS1 结合形成二聚体复合物,促进液-液相分离并诱导应力颗粒形成,上调 N-cad 的表达,而下调 E-cad 的表达,促进癌细胞的侵袭和转移的发生^[13]。本研究中,CAPRIN1 阳性的 CRC 患者预后较差,与既往研究报道的结果相似^[12],但该研究利用荧光原位杂交对 CRC 组织中 CAPRIN1 mRNA 水平进行分析,本研究则是在蛋白水平进行研究。CAPRIN1 阳性 CRC 患者预后不良的机制可能是 CAPRIN1 能够增强癌细胞干性特性的形成,增加肿瘤对化疗治疗的抵抗性,导致患者不良预后。研究表明,CAPRIN1 能够转录调控 PLPP4 的表达,促进癌细胞增殖、迁移、侵袭,同时增强癌细胞对多柔比星的耐药性,促进乳腺癌细胞的进展,导致患者不良预后^[14]。有学者制备一种治疗性人源化抗 CAPRIN1 抗体 (TRK-950),该抗体能与多种肿瘤细胞表面的 CAPRIN-1 特异性结合,其通过增强机体免疫细胞的功能,发挥抗肿瘤作用,并且 TRK-950 在一期临床研究 (NCT02990481) 证实其治疗的有效性^[15]。

PDPN 又称为平足蛋白,编码基因位于人染色体

1p36.21 上,含有高度 O-糖基化的胞外结构域和短胞内结构域,能够与 CD44、热休克蛋白 A9 等胞外蛋白结合,参与炎症反应、细胞迁移及免疫调控过程。研究表明,舌鳞癌、肺癌中 PDPN 表达升高,其能够促进癌细胞淋巴转移,促进肿瘤的恶性进展,是新的肿瘤预后相关标志物^[16-17]。本研究中,CRC 中 PDPN 表达上调,与既往学者在 CRC 肿瘤细胞中报道的结果一致^[18],CRC 中 PDPN 表达升高的机制与 PDPN mRNA 稳定性增加有关。研究表明,CRC 中环状 RNA ITGB6 能够通过与胰岛素生长因子 2 结合蛋白 3 相互作用,增加 PDPN mRNA 稳定性,促进癌细胞上皮间质转化,导致 CRC 肝转移的发生^[18]。本研究中,PDPN mRNA 与侵袭转移基因的表达有关,并且 PDPN 蛋白在 TNM 分期Ⅲ期及淋巴结转移的癌组织中表达升高更为显著,表明 PDPN 可能通过促进 CRC 侵袭转移基因的表达,促进肿瘤进展过程。研究表明,CRC 中 PDPN 能够促进肿瘤相关成纤维细胞分泌 CC 趋化因子配体 2,激活内皮细胞中信号转导和转录激活因子 3,促进 N-cad、Vim 等间质性标志蛋白的表达,导致肿瘤发生侵袭转移^[19]。此外,胶质瘤中 PDPN 的表达能够促进肿瘤相关中性粒细胞和肿瘤相关巨噬细胞的免疫浸润,导致免疫抑制肿瘤微环境的形成,促进肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展^[20]。本研究中,PDPN 的阳性表达与 CRC 患者不良预后有关。分析其原因,PDPN 的表达能够诱导肿瘤相关成纤维细胞的增殖,增强癌细胞对放化疗的抵抗性,导致患者不良预后^[21]。有学者利用 PDPN 拮抗肽 CY12-RP2 治疗黑色素瘤,其通过阻断 Wnt/ β -连环蛋白通路,抑制黑色素瘤细胞的生长和转移,还可通过增加 CD3⁺CD4⁺T 细胞、CD3⁺CD8⁺T 细胞、CD49b⁺Granzyme B⁺NK 细胞等免疫细胞的浸润,抑制癌细胞的增殖,延长实验动物的生存率^[22]。

4 结 论

综上所述,CRC 癌组织中 CAPRIN1、PDPN 表达升高,与侵袭转移基因表达相关,是 CRC 预后评估的肿瘤标志物。本研究利用 TCGA 数据库和收集的 CRC 样本进行试验验证,证明了 CAPRIN1、PDPN 与侵袭转移基因的相关性及 CRC 患者生存预后之间存在显著关联。但两者是否能成为新的 CRC 治疗靶点,未来有待进一步探索。其次本研究样本含量较小,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

杨峰:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王宇澄:资料搜集整理,分析试验数据;唐煜欣:实施研究过程,资料搜集

整理,论文修改;蔡永昌:进行统计学分析;吴泽建:提出研究思路,论文审核

参考文献

- [1] Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN[J]. Gut, 2023, 72 (2): 338-344. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327736.
- [2] 周钰杰, 杨芳, 严晶, 等. 结直肠癌组织 miR-330-5p、PTBP1 的表达与病理参数和预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2024, 23 (1): 68-72. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.01.012.
- [3] Pavinato L, Delle VA, Carli D, et al. CAPRIN1 haploinsufficiency causes a neurodevelopmental disorder with language impairment, ADHD and ASD[J]. Brain, 2023, 146 (2): 534-548. DOI: 10.1093/brain/awac278.
- [4] 吴鹏程, 李太平, 晋涛, 等. O6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶、细胞周期相关蛋白 1、F 框/WD-40 域蛋白 7 在脑胶质瘤组织中的表达情况及临床意义[J]. 癌症进展, 2020, 18 (16): 1649-1652. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.16.09.
- [5] 杨晴晴, 曹婉悦, 赵秋燕, 等. MiR-1-3p 通过抑制 CAPRIN1 调控胰腺癌发生发展[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22 (18): 3401-3407. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.18.001.
- [6] Lei J, Liu S, Zuo M, et al. PDPN is associated with prognosis and immune heterogeneity of glioblastomas[J]. Asian J Surg, 2024, 47 (11): 4763-4765. DOI: 10.1016/j.asjsur.2024.05.117.
- [7] Hu L, Zhang P, Sun W, et al. PDPN is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltrating in gastric cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99 (19): 19957-19968. DOI: 10.1097/MD.00000000000019957.
- [8] Hanahan D. Hallmarks of cancer: New dimensions[J]. Cancer Discov, 2022, 12 (1): 31-46. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
- [9] Guo L, Wang Y, Yang W, et al. Molecular profiling provides clinical insights into targeted and immunotherapies as well as colorectal cancer prognosis[J]. Gastroenterology, 2023, 165 (2): 414-428. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.04.029.
- [10] Yang W, Chen H, Li G, et al. Caprin-1 influences autophagy-induced tumor growth and immune modulation in pancreatic cancer[J]. J Transl Med, 2023, 21 (1): 903-916. DOI: 10.1186/s12967-023-04693-4.
- [11] Yu X, He Y, Wang Y, et al. MicroRNA-199a-5p suppresses the cell growth of colorectal cancer by targeting oncogene Caprin1[J]. 3 Biotech, 2020, 10 (10): 453-467. DOI: 10.1007/s13205-020-02433-9.
- [12] Yang Y, Luo D, Shao Y, et al. circCAPRIN1 interacts with STAT2 to promote tumor progression and lipid synthesis via upregulating ACC1 expression in colorectal cancer[J]. Cancer Commun (Lond), 2023, 43 (1): 100-122. DOI: 10.1002/cac2.12380.
- [13] Wang R, Cao L, Thorne RF, et al. LncRNA GIRGL drives CAPRIN1-mediated phase separation to suppress glutaminase-1 translation under glutamine deprivation[J]. Sci Adv, 2021, 7 (13): 5708-5719. DOI: 10.1126/sciadv.abe5708.

(下转 837 页)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.07.011

论著 · 临床

VRD-lite 方案治疗多发性骨髓瘤的疗效及对血清 miR-223-3p、miR-140-5p 表达的影响

孙永乐, 陈哲, 郝杰, 姜敏, 阎汉英, 张灵



基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(20231414)

作者单位: 075000 河北张家口, 河北北方学院附属第一医院血液科(孙永乐、陈哲、郝杰、姜敏、张灵), 消化科(阎汉英)

通信作者: 张灵, E-mail: 837778717@qq.com

【摘要】目的 探究硼替佐米+地塞米松+来那度胺(VRD-lite)方案对多发性骨髓瘤的治疗疗效及对血清 miR-223-3p、miR-140-5p 表达的影响。**方法** 选取 2020 年 6 月—2023 年 6 月河北北方学院附属第一医院血液科收治多发性骨髓瘤患者 90 例作为研究对象, 以信封法分为对照组和研究组, 各 45 例。对照组行硼替佐米联合地塞米松治疗, 研究组基于对照组疗法加用来那度胺治疗, 治疗时间为 3 个月。比较 2 组患者治疗 3 个月后的效果, 比较血清 miR-223-3p、miR-140-5p 表达情况, 骨髓瘤检查, 炎症反应, 肾功能指标, 患者生存质量。**结果** 研究组患者的治疗总有效率为 86.67% 高于对照组的 68.89% ($\chi^2/P=4.114/0.043$); 治疗 3 个月后, 2 组血清 miR-223-3p、miR-140-5p 表达水平均升高, 且研究组高于对照组 ($t/P=4.590/<0.001, 4.257/<0.001$)。治疗 3 个月后, 2 组血清 M 蛋白、 β_2 微球蛋白、骨髓瘤细胞比例水平均降低, 且研究组低于对照组 ($t/P=11.783/<0.001, 37.964/<0.001, 11.493/<0.001$)。治疗 3 个月后, 2 组患者 IL-6、IL-17、TGF- β 、SCr、BUN、24 h 尿蛋白水平和 PS 评分均较治疗前降低, 且研究组更低 ($t/P=21.920/<0.001, 69.118/<0.001, 5.066/<0.001, 16.822/<0.001, 8.183/<0.001, 3.472/0.001, 4.525/<0.001$), KPS、QOL 评分水平均升高且研究组高于对照组 ($t/P=14.156/<0.001, 15.250/<0.001$)。**结论** VRD-lite 方案治疗多发性骨髓瘤具有显著疗效, 能够显著改善患者的肾功能、炎症反应状态以及提高生存质量, 且对血清 miR-223-3p 和 miR-140-5p 的表达产生积极影响。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 硼替佐米+地塞米松+来那度胺方案; miR-223-3p; miR-140-5p; 疗效**【中图分类号】** R733.3; R453**【文献标识码】** A

Efficacy of VRD-lite regimen in the treatment of multiple myeloma and its effect on the expression of serum miR-223-3p, miR-140-5p Sun Yongle*, Chen Zhe, Hao Jie, Jiang Min, Yan Hanying, Zhang Ling. * Department of Hematology, Hebei North College Affiliated First Hospital, Hebei Province, Zhangjiakou 075000, China

Funding program: Hebei Province 2023 Medical Science Research Project Program (20231414)

Corresponding author: Zhang Ling, E-mail: 837778717@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic efficacy of bortezomib+dexamethasone+lenalidomide (VRD-lite) regimen on multiple myeloma and its effect on the expression of serum miR-223-3p and miR-140-5p. **Methods** Ninety patients with multiple myeloma admitted to the Department of Hematology of the First Hospital Affiliated to Hebei North College from June 2020 to June 2023 were selected as the study subjects, and were divided into the control group and the study group by the envelope method, each with 45 cases. The control group was treated with bortezomib combined with dexamethasone, and the study group was treated with lenalidomide based on the control group therapy. We compared the effect of the 2 groups after 3 months of treatment, serum miR-223-3p, miR-140-5p expression, myeloma examination, inflammatory response, renal function indexes, and patients' survival quality. **Results** The total effective rate of treatment in the study group was 86.67%, which was higher than 68.89% in the control group ($\chi^2/P=4.114/0.043$); after the treatment, the expression levels of serum miR-223-3p and miR-140-5p in both groups were elevated, and the study group was higher than the control group. were elevated, and the study group was higher than the control group ($t/P=4.590/<0.001, 4.257/<0.001$). Serum M protein, β_2 microglobulin, and proportion of myeloma cells levels were decreased in the 2 groups after treatment and were lower in the study group than in the control group ($t/P=11.783/<0.001, 37.964/<0.001, 11.493/<0.001$). IL-6, IL-17, TGF- β , SCr, BUN, 24-h urine protein levels and PS scores were lower in both groups after treatment compared with before treatment, and lower in the study group ($t/P=21.920/<0.001, 69.118/<0.001, 5.066/<0.001, 16.822/<0.001, 8.183/<0.001, 3.472/0.001,$

4.525/<0.001), KPS and QOL scores were elevated and higher in the study group than in the control group ($t/P=14.156/<0.001, 15.250/<0.001$). **Conclusion** VRD-lite regimen has significant efficacy in the treatment of multiple myeloma, which can significantly improve the renal function, inflammatory response status and quality of life, and positively affect the expression of serum miR-223-3p and miR-140-5p.

【Key words】 Multiple myeloma; Bortezomib + dexamethasone + lenalidomide regimen; miR-223-3p; miR-140-5p; Therapeutic effect

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种由浆细胞异常增殖引发的恶性克隆性肿瘤,主要在骨髓微环境中发生^[1-2]。有研究指出,miR-223-3p 和 miR-140-5p 在多发性骨髓瘤的发病过程中起到重要作用,检测其血液水平不仅可对疾病进展进行评估,还可反映其治疗效果^[3]。在治疗方面,硼替佐米属于蛋白酶体抑制剂,可有效地抑制肿瘤细胞中的蛋白酶体,从而缓解患者的症状;而地塞米松能够遏制肿瘤的新血管形成,对抑制病情进展具有显著作用^[4-5];来那度胺作为一种免疫调节药物,其化学结构与沙利度胺相近,具备抑制肿瘤新血管生成和调控免疫的功能^[6]。因此,将这三种药物联合使用,可能发挥协同作用提高 MM 患者的治疗效果。然而,对于这一治疗方案的疗效和潜在的生物学机制仍然需要深入研究。鉴于此,现观察硼替佐米+地塞米松+来那度胺(VRD-lite)方案治疗多发性骨髓瘤的疗效及对血清 miR-223-3p、miR-140-5p 表达的影响,以为 MM 患者提供更有效的治疗选择,改善其生活质量,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 6 月—2023 年 6 月河北北方学院附属第一医院血液科收治多发性骨髓瘤患者 90 例作为研究对象,以信封法分为对照组和研究组,各 45 例。对照组患者接受硼替佐米联合地塞米松治疗,研究组在对照组治疗方案的基础上加用来那度胺治疗。2 组患者性别、年龄、BMI、病程、分化程度、肿瘤分期、基础疾病家族遗传史比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(W2023070),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①患者临床诊断均符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南》^[7]中的相关诊断标准,且经病理学检查证实;②患者对本研究使用的药物无相关禁忌证及过敏现象;③患者无严重高血压、糖尿病、高脂血症等基础疾病;④患者肝功能正常。(2)排除标准:①患者存在精神系统疾病,认知功能异常;②入组近期接受放疗治疗;③合并其他恶性肿瘤;④非首次诊断为多发性骨髓瘤患者;⑤存在严重自

身免疫性疾病患者。

表 1 对照组与研究组患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between the patients in the control group and the study group

项 目		对照组 (<i>n</i> = 45)	研究组 (<i>n</i> = 45)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	23(51.11)	21(46.67)	0.178	0.673
	女	22(48.89)	24(53.33)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)		56.26 $\pm$ 8.79	58.99 $\pm$ 9.12	1.446	0.152
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)		22.48 $\pm$ 1.79	22.13 $\pm$ 2.11	0.849	0.398
分化程度 [例(%)]	低分化	11(24.44)	15(33.33)	0.865	0.352
	中高分化	34(75.56)	30(66.67)		
病程($\bar{x}\pm s$, 月)		5.98 $\pm$ 2.23	6.44 $\pm$ 2.15	0.996	0.322
肿瘤分期 [例(%)]	I ~ II 期	24(53.33)	28(62.22)	0.729	0.393
	III 期	21(46.67)	17(37.78)		
基础疾病 [例(%)]	高血压	11(24.44)	10(22.22)	0.062	0.803
	糖尿病	13(28.89)	12(26.67)		
家族遗传史 [例(%)]	高脂血症	15(33.33)	18(40.00)	0.431	0.512
	有	8(17.78)	12(26.67)		
	无	37(82.22)	33(73.33)	1.029	0.310

1.3 治疗方法 对照组患者接受硼替佐米联合地塞米松治疗;患者分别于第 1、8、15、22 天接受硼替佐米(意大利 BSP Pharmaceuticals SRL) 1.3 mg/m²皮下注射;另外在第 1~2、8~9、15~16、22~23 天静脉滴注地塞米松(天津信谊津津药业有限公司),每次 20 mg,每天 1 次,28 d 为 1 个治疗周期。研究组采用 VRD-lite 方案,在对照组患者治疗方案的基础上加用来那度胺(齐鲁制药有限公司)每次 25 mg,每天 1 次,28 d 为 1 个治疗周期。2 组患者均接受 3 个周期的治疗。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 血清 miR-223-3p、miR-140-5p 表达检测:于治疗前及治疗后 3 个月采集患者外周静脉血 5 ml,离心获取上清液,采用 Trizol 试剂(美国 Invitrogen 公司)从血清外泌体中提取 RNA。处理过程中,每个样本在 Trizol 裂解后均加入 25 fmol 的合成秀丽线虫 miR-140-5p 片段,以作为标准化提取、反转录和相对定量的外部参照基因。然后使用茎环引物,利用逆转录试剂盒(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)将外泌体中的 miRNA 逆转录成 cDNA 样本。上机检测严格遵循

qPCR 试剂盒(中国百泰克公司)的说明书进行。试验中使用的 miR-223-3p 和 miR-140-5p 的引物由广州瑞博公司设计,所需引物如下:miR-223-3p 上游 5'-AGCTGGTGTGTGAATCAGGCCG-3',下游 5'-TGGTGTCGTGGAGTCG-3',miR-140-5p 上游 5'-GAGTGT-CAGTGGTTTTACCT-3',下游 5'-GCAGGGTCCGAGG-TATTC-3',U6 上游 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。以 U6 为内参使用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算基因相对表达量。

1.4.2 骨髓瘤检查:取患者治疗前及治疗后的空腹外周静脉血 5 ml,离心留取上清液,以 Roche Diagnostics 生产的 Cobas c 702 全自动生化分析仪检测血清 M 蛋白、 β_2 微球蛋白及骨髓瘤细胞比例,试剂盒选自美国贝克曼库尔特公司。

1.4.3 炎性指标检测:上述血清以酶联免疫吸附法检测白介素-6(IL-6)、IL-17、转化生长因子 β (TGF- β) 水平,试剂盒购自 ABC 生物技术有限公司。

1.4.4 肾功能指标检测:取部分血清标本,采用酶联免疫吸附法检测血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN),24 h 尿蛋白,试剂盒购自上海酶联免疫公司。

1.4.5 生存质量评价:采用体力状态卡氏(KPS)评分^[8]、体力状况分析标准(PS)评分^[9]及肿瘤患者生活质量(QOL)评分^[10]对患者的生存质量进行评价。KPS 评分总分 0~100 分,0 分为患者死亡,100 分为患者完全正常,得分越高患者的生活质量越高;PS 评分分为 6 个等级,以 0~5 分评价,0 分为患者日常活动无障碍,5 分为患者因肿瘤死亡,得分越低,患者的体力状况越好;QOL 评分采用食欲、精神状态、睡眠质量、感觉疲乏或疲劳程度等 12 个方面进行评价,总分 0~60 分,得分与患者的生活质量呈正比。

1.4.6 治疗效果:记录 2 组患者治疗 3 个月后的疗效。以患者尿液及血清免疫固定电泳结果为阴性,骨髓检查结果显示浆细胞比例低于 5%为完全缓解;以患者 M 蛋白水平较治疗前降低 90%以上且全天尿 M 蛋白低于 100 mg 为显著缓解;以患者 24 h 尿 M 蛋白水平降低幅度不足 90%或 24 h 少于 200 mg,以及血清 M 蛋白下降 50%以上为部分缓解;如未满足上述标准,

且病情未发生进展为病情稳定;如患者出现新的病灶、软组织浆细胞瘤,或血清 M 蛋白上升超过 25%或绝对增量超过 5.0 g/L 视为患者病情进展。治疗有效率=(完全缓解+显著缓解+部分缓解)/总例数 $\times$ 100%,表现为百分数^[11]。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 23.0 软件进行数据处理。计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;符合正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较进行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组治疗效果比较 研究组治疗总有效率高于对照组(86.67% vs. 68.89%),差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 2 组治疗前后血清 miR-223-3p、miR-140-5p 相对表达量比较 治疗前 2 组患者的血清 miR-223-3p、miR-140-5p 相对表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗 3 个月后 2 组血清 miR-223-3p、miR-140-5p 相对表达水平均升高,且研究组高于对照组($P<0.01$),见表 3。

表 3 对照组与研究组患者治疗前后血清 miR-223-3p、miR-140-5p 相对表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of the relative expression levels of serum miR-223-3p and miR-140-5p before and after treatment between patients in the control group and the study group

组 别	时间	miR-223-3p	miR-140-5p
对照组 ($n=45$)	治疗前	1.31 $\pm$ 0.31	1.23 $\pm$ 0.23
	治疗后	2.89 $\pm$ 0.51	3.25 $\pm$ 0.89
研究组 ($n=45$)	治疗前	1.28 $\pm$ 0.42	1.17 $\pm$ 0.16
	治疗后	3.45 $\pm$ 0.64	4.09 $\pm$ 0.98
t/P 对照组内值		17.759/ <0.001	14.413/ <0.001
t/P 研究组内值		19.016/ <0.001	19.727/ <0.001
t/P 治疗后组间值		4.590/ <0.001	4.257/ <0.001

2.3 2 组治疗前后骨髓瘤检查比较 治疗前 2 组患者的血清 M 蛋白、 β_2 微球蛋白、骨髓瘤细胞比例比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗 3 个月后 2 组血清 M 蛋白、 β_2 微球蛋白、骨髓瘤细胞比例均降低,且研究组低于对照组($P<0.01$),见表 4。

表 2 对照组与研究组患者治疗效果比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of treatment outcomes between patients in the control group and the study group

组 别	例数	完全缓解	显著缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效率(%)
对照组	45	9(20.00)	10(22.22)	12(26.67)	6(13.33)	8(17.78)	68.89
研究组	45	16(35.56)	18(40.00)	5(11.11)	4(8.89)	2(4.44)	86.67
U/χ^2 值				$U=69.152$			$\chi^2=4.114$
P 值				0.004			0.043

2.4 2 组治疗前后血清炎性因子比较 治疗前 2 组患者血清炎性因子指标比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗 3 个月后,2 组血清 IL-6、IL-17、TGF- β 均降低,且研究组低于对照组 ($P<0.01$),见表 5。

表 4 对照组与研究组患者治疗前后 M 蛋白、 β_2 微球蛋白、骨髓瘤细胞比例水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of the levels of M protein, β_2 microglobulin, and proportion of myeloma cells before and after treatment between the patients in the control group and the study group

组 别	时间	M 蛋白 (g/L)	β_2 微球蛋白 ($\mu\text{g/ml}$)	骨髓瘤细胞 比例 (%)
对照组 ($n=45$)	治疗前	52.77 $\pm$ 4.15	10.88 $\pm$ 1.12	38.79 $\pm$ 5.46
	治疗后	27.55 $\pm$ 3.26	6.48 $\pm$ 0.45	22.98 $\pm$ 3.16
研究组 ($n=45$)	治疗前	52.98 $\pm$ 5.11	10.76 $\pm$ 0.98	38.97 $\pm$ 5.98
	治疗后	21.55 $\pm$ 1.02	3.11 $\pm$ 0.39	15.55 $\pm$ 2.97
t/P 对照组内值		32.058/ <0.001	24.454/ <0.001	16.812/ <0.001
t/P 研究组内值		40.462/ <0.001	48.654/ <0.001	23.530/ <0.001
t/P 治疗后组间值		11.783/ <0.001	37.964/ <0.001	11.493/ <0.001

表 5 对照组与研究组患者治疗前后血清炎性因子比较 ($\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$)

Tab.5 Comparison of serum inflammatory factors before and after treatment between the patients in the control group and the study group

组 别	时间	IL-6	IL-17	TGF- β
对照组 ($n=45$)	治疗前	151.22 $\pm$ 15.15	188.20 $\pm$ 8.79	3.06 $\pm$ 0.31
	治疗后	108.26 $\pm$ 4.26	151.21 $\pm$ 4.26	1.99 $\pm$ 0.45
研究组 ($n=45$)	治疗前	151.36 $\pm$ 11.26	187.99 $\pm$ 8.71	3.08 $\pm$ 0.45
	治疗后	76.46 $\pm$ 8.75	92.46 $\pm$ 3.79	1.55 $\pm$ 0.37
t/P 对照组内值		18.312/ <0.001	25.403/ <0.001	13.135/ <0.001
t/P 研究组内值		35.234/ <0.001	67.646/ <0.001	17.617/ <0.001
t/P 治疗后组间值		21.920/ <0.001	69.118/ <0.001	5.066/ <0.001

2.5 2 组治疗前后肾功能指标比较 治疗前 2 组 SCr、BUN 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),治疗 3 个月后 2 组 SCr、BUN、24 h 尿蛋白水平均较治疗前降低,且研究组低于对照组 ($P<0.01$),见表 6。

2.6 2 组治疗前后 KPS、PS、QOL 评分比较 治疗前 2 组 KPS、PS、QOL 评分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$),治疗后 2 组 KPS、QOL 评分均升高,PS 评分降低,且研究组升高/降低幅度大于对照组 ($P<0.01$),见表 7。

3 讨 论

多发性骨髓瘤是一种常见的恶性肿瘤,其主要起源于浆细胞的恶变,这种肿瘤能够生成单一克隆的免疫球蛋白,同时也可抑制正常免疫球蛋白的产生^[12]。

表 6 对照组与研究组患者治疗前后肾功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.6 Comparison of renal function indexes before and after treatment between patients in the control group and the study group

组 别	时间	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	24 h 尿蛋白 (mg/24 h)
对照组 ($n=45$)	治疗前	128.59 $\pm$ 12.54	12.33 $\pm$ 2.55	238.46 $\pm$ 12.36
	治疗后	105.12 $\pm$ 4.12	8.99 $\pm$ 2.01	115.16 $\pm$ 15.15
研究组 ($n=45$)	治疗前	129.66 $\pm$ 11.05	12.54 $\pm$ 3.01	233.46 $\pm$ 24.15
	治疗后	86.64 $\pm$ 6.11	6.05 $\pm$ 1.33	105.15 $\pm$ 12.02
t/P 对照组内值		11.928/ <0.001	6.900/ <0.001	22.199/ <0.001
t/P 研究组内值		22.855/ <0.001	13.230/ <0.001	31.907/ <0.001
t/P 治疗后组间值		16.822/ <0.001	8.183/ <0.001	3.472/0.001

表 7 对照组与研究组患者治疗前后 KPS、PS、QOL 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

Tab.7 Comparison of KPS, PS, and QOL scores before and after treatment between patients in the control group and the study group

组 别	时间	KPS 评分	PS 评分	QOL 评分
对照组 ($n=45$)	治疗前	68.11 $\pm$ 4.65	2.88 $\pm$ 0.89	27.58 $\pm$ 2.45
	治疗后	79.89 $\pm$ 2.65	1.44 $\pm$ 0.65	39.48 $\pm$ 3.18
研究组 ($n=45$)	治疗前	67.77 $\pm$ 3.79	2.78 $\pm$ 0.72	26.89 $\pm$ 1.98
	治疗后	88.01 $\pm$ 2.79	0.83 $\pm$ 0.54	50.18 $\pm$ 3.47
t/P 对照组内值		14.765/ <0.001	8.765/ <0.001	19.886/ <0.001
t/P 研究组内值		28.850/ <0.001	14.534/ <0.001	39.106/ <0.001
t/P 治疗后组间值		14.156/ <0.001	4.525/ <0.001	15.250/ <0.001

随着疾病的进展,极易广泛扩散,并在晚期容易出现复发。虽然造血干细胞移植作为该疾病的治疗方法已展现出潜在的效益,但由于技术、经济和安全性等因素的限制,该技术在临床实践中尚未被广泛应用^[13]。因此,优化药物治疗方案对于提高患者的生存率和生活质量至关重要。传统的硼替佐米联合地塞米松治疗虽在一定程度上显示出治疗效果,但长期应用会产生耐药性,导致治疗效果并不理想。近年来,来那度胺被引入 MM 治疗中,该药物可选择性地抑制骨髓浆细胞的异常克隆扩增,从而减缓肿瘤细胞的增长,而将其与传统药物组合使用时,可能为多发性骨髓瘤患者带来更为有效和安全的治疗选择^[14]。

在本研究中,研究组有效治疗率达到了 86.67%,而对照组则为 68.89%。这表明添加来那度胺到硼替佐米联合地塞米松治疗方案中,显著提高了治疗的有效性。这是因为来那度胺是一种免疫调节剂,能增强 NK 细胞对骨髓瘤细胞的攻击和杀伤^[15]。此外,它还可以导致肿瘤细胞生长受阻,激活周期蛋白依赖性激酶的抑制作用,同时抑制肿瘤的血管生成,加速肿瘤细胞的增殖和死亡过程,从而有助于患者病情的改善。

本结果还显示,治疗前 2 组患者的血清 M 蛋白、 β_2 微球蛋白、骨髓瘤细胞比例差异无统计学意义,但治疗后均有所降低,研究组降低更明显,这表明加用来那度胺患者病情得到了更好的控制。分析原因为,来那度胺作为一种免疫调节药物,有效地增强了自然杀伤细胞(NK 细胞)对骨髓瘤细胞的识别和杀灭能力。此外,它还能够阻断肿瘤细胞的生长周期,促使周期蛋白依赖性激酶的抑制因子增加,从而抑制肿瘤细胞的血管生成,这些作用共同促进肿瘤细胞的增殖受阻和促进其凋亡,进而有助于患者病情的改善和恢复。这与毛沛沛^[16]等的研究一致。

慢性炎症反应不仅是导致 MM 疾病进展的关键因素,同时也是引起肾功能受损的主因,其中 IL-6、IL-17、TGF- β 在其炎症反应损伤中具有重要作用。IL-6 是由骨髓基质细胞产生的,这种细胞因子在调节免疫反应中发挥作用,它可以刺激 T 细胞和活跃的 B 细胞扩增,并驱动它们产生抗体,从而参与炎症反应过程。IL-17 通过结合其受体,增强基质细胞的黏附性,从而推进肿瘤细胞增长。TGF- β 是由肿瘤细胞与调节性 T 细胞共同产生的,它有能力抑制免疫反应^[17]。本结果中,治疗后 2 组患者的炎症标志物(IL-6、IL-17、TGF- β)均有下降,而研究组下降更为明显。这表明来那度胺有助于降低炎症反应水平,减轻炎症反应对患者的不良影响。分析原因为,来那度胺能够有效抑制血管新生,降低肿瘤血供,限制肿瘤细胞的营养供应,从而控制其生长和扩散。此外,来那度胺与地塞米松联合使用时,具有协同作用,可诱导肿瘤细胞凋亡,从而减轻肿瘤负担^[17]。除此之外,来那度胺还增加了体内的 T 细胞和自然杀伤细胞数量,同时提高了它们的活性水平,这有助于加强免疫系统对肿瘤的攻击,降低 IL-6 和 IL-17 等白细胞因子释放,并直接增强对肿瘤细胞的毒性,实现免疫抑制效果^[18-19]。

多发性骨髓瘤的一个主要并发症是肾功能损害,这是由于初期征兆不显著,许多患者在诊断出肾功能问题时已进入不可逆状态,导致预后不良,增加了死亡风险^[20-21]。在本研究中,2 组患者的 SCr 和 BUN 水平在治疗后都有所下降,而研究组降幅更明显($P < 0.05$),这说明来那度胺的使用可有效改善其肾功能。其原因为,慢性炎症反应是引起肾组织纤维化的一个常见原因。来那度胺可能通过减少炎症反应引起的纤维化反应,降低了肾脏组织的纤维化程度,这有助于维持肾功能和阻止肾病进展^[22]。此外,来那度胺作为一种抗肿瘤药物,可以抑制 MM 细胞的生长和扩散,进而减少 MM 细胞在肾脏中的浸润和破坏,进一步减轻炎

性反应和纤维化的发展^[23-24]。

微小 RNA(miRNA)是内在的小非编码 RNA,它在细胞的增殖和分化中起到调控作用。近期的研究揭示,miRNAs 在癌症的形成和进展中扮演关键角色,并经常被视为肿瘤的标志物^[25-26]。具体到多发性骨髓瘤,miR-223-3p 和 miR-140-5p 在此类患者中的表达量较低,并与肿瘤的形成和进展相关。本研究结果中,治疗后 2 组患者的 miRNA 表达水平均有所升高,而研究组升高更为明显,这提示来那度胺可能对 miRNA 的表达有正向的调控效应。来那度胺也可能与 miRNA 的目标基因或相关蛋白相互作用,进一步影响细胞增殖、分化和癌变过程,但这些机制的具体作用和相互之间的关系目前尚不明确,仍需进一步研究分析^[27]。在张煜等^[28]的研究中发现,血清外泌体中 miR-223-3p 在 MM 患者中的表达水平与健康对照组相比有显著差异,且经进一步分析后得知 miR-223-3p 的水平可以帮助识别和诊断 MM。其次,李超等^[29]的研究发现,血清中 miR-223-3p 和 miR-140-5p 的水平在多发性骨髓瘤患者中不仅与肿瘤的发展阶段和细胞分化程度有显著联系,还能够指示患者的肾脏健康状况,表明这些微小 RNA 分子在肿瘤进程中具有关键作用,同时也是监测肾功能损害的有效生物标志物。这进一步论证了本研究应用 miR-223-3p 作为疗效评估指标的准确性。此外,经过治疗后,2 组患者的生活质量均有所提高,研究组的改善更为明显。这意味着来那度胺的联合治疗不仅仅改善了疾病的控制效果,还提高了患者的整体生活质量。

综上所述,在多发性骨髓瘤的治疗中,VRD-lite 方案展现出了明显的效果,并有助于改进患者的肾功能、改善炎症反应状态以及提高生存质量,且对血清 miR-223-3p 和 miR-140-5p 的表达产生积极影响。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

孙永乐:设计和实施试验,撰写论文;陈哲、郝杰、姜敏、阎汉英:参与协作试验,采集数据和分析数据等工作;张灵:对数据进行核实,对文章进行审阅

参考文献

- [1] Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: A review [J]. JAMA, 2022, 327 (5): 464-477. DOI:10.1001/jama.2022.0003.
- [2] Hanamura I. Multiple myeloma with high-risk cytogenetics and its treatment approach [J]. Int J Hematol, 2022, 115 (6): 762-777. DOI: 10.1007/s12185-022-03353-5.
- [3] 阎臻, 付晓瑞, 李新敏, 等. miR-140-5p 靶向调控 VEGFA 参与卵巢癌血管生成的作用机制 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29 (7): 1118-1123. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2021.07.005.

- [4] 张助,毛朝明,蒋茜,等.常见化疗药物对免疫酶促反应的干扰效应[J].江苏大学学报:医学版,2021,31(1):64-68. DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y200135.
- [5] 朱腾飞,王娜.地塞米松复合右美托咪定对胸腔镜肺切除术镇痛效果及炎症反应的影响[J].宁夏医科大学学报,2020,42(6):606-609. DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2020.06.012.
- [6] 罗曼,胡莉文,古学奎,等.来那度胺长期维持治疗对多发性骨髓瘤患者的临床疗效和预后评估[J].中国实验血液学杂志,2021,29(2):540-546. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2021.02.037.
- [7] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022 年修订)[J].中华内科杂志,2022,61(5):480-487. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220309-00165.
- [8] Welch SA, Ward RE, Beauchamp MK, et al. The short physical performance battery (SPPB): A quick and useful tool for fall risk stratification among older primary care patients[J]. J Am Med Dir Assoc, 2021, 22(8): 1646-1651. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.09.038.
- [9] Haraldstad K, Wahl A, Andenaes R, et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences[J]. Qual Life Res, 2019, 28(10): 2641-2650. DOI: 10.1007/s11136-019-02214-9.
- [10] Hanamura I. Multiple myeloma with high-risk cytogenetics and its treatment approach[J]. Int J Hematol, 2022, 15(6): 762-777. DOI: 10.1007/s12185-022-03353-5.
- [11] McNair KM, Zeitlin D, Slivka AM, et al. Translation of karnofsky performance status (KPS) for use in inpatient cancer rehabilitation[J]. PMR, 2023, 15(1): 65-68. DOI: 10.1002/pmrj.12741.
- [12] Guzdar A, Costello C. Supportive care in multiple myeloma[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2020, 15(2): 56-61. DOI: 10.1007/s11899-020-00570-9.
- [13] 杨扬,夏忠军,张文皓,等.伊沙佐米、来那度胺、地塞米松治疗复发/难治多发性骨髓瘤的疗效与安全性分析:一项国内多中心真实世界研究[J].中华血液学杂志,2021,42(8):628-634. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.08.003.
- [14] 王慧娟,杨光忠,菅原,等.VRD 与 VCD 方案诱导治疗后序贯自体造血干细胞移植对新诊断的多发性骨髓瘤患者的疗效分析[J].首都医科大学学报,2021,42(4):615-622. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2021.04.017.
- [15] 毛沛沛,乔莎,贺莹.VRD-lite 方案治疗老年多发性骨髓瘤的疗效[J].癌症进展,2023,21(3):305-308. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.08.003.
- [16] 毛沛沛,杨琛.硼替佐米联合地塞米松、来那度胺化疗方案治疗多发性骨髓瘤的疗效和安全性评价[J].实用癌症杂志,2023,38(3):502-506. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2023.03.039.
- [17] 孙敬,范亚莉,刘润武,等.SAP 患儿 MIP-1 α 、TGF- β 1、IL-10 水平及其临床意义[J].中南医学科学杂志,2022,50(5):710-712. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2022.05.021.
- [18] 赵思捷,李森静,陈羽玲,等.血清 CST6、IL-17A 与多发性骨髓瘤骨病病情严重程度及预后的关系[J].疑难病杂志,2023,22(12):1307-1312. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.12.014.
- [19] 王碧薇,孙辉,陈曦,等.硼替佐米联合来那度胺治疗多发性骨髓瘤的临床疗效[J].中国老年学杂志,2022,42(9):2097-2099. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.09.016.
- [20] 张萌.老年多发性骨髓瘤患者老年学综合评估相关研究进展[J].疑难病杂志,2019,18(6):640-643. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.06.025.
- [21] 王焱,杨令芝,仰大贵,等.血清、尿液轻链 κ 、 λ 和多参数流式细胞术在多发性骨髓瘤诊断中的临床价值[J].河北医药,2021,43(24):3713-3716. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.24.007.
- [22] Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: The GRIFFIN trial[J]. Blood, 2020, 136(8): 936-945. DOI: 10.1182/blood.2020005288.
- [23] 蒋芳,王晓桃.lncRNA 与 miRNA 相互作用对多发性骨髓瘤肿瘤生物学行为影响的研究进展[J].医学综述,2021,27(19):3820-3825. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.19.014.
- [24] 朱平,梁欣泉,廖欣,等.吡柔比星调控原钙黏蛋白 10 的表达对多发性骨髓瘤细胞增殖、凋亡诱导的作用机制研究[J].疑难病杂志,2020,19(2):184-189. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.02.017.
- [25] 魏晓晶,邱录贵,郝牧.多发性骨髓瘤循环 miRNAs 的研究进展及应用[J].转化医学杂志,2021,10(3):178-182. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2021.03.011.
- [26] 韩泽宇,张晓阳,镇静,等.MiR-19a、miR-21 和 miR-29c 在多发性骨髓瘤中的表达及临床意义[J].河北医药,2024,46(24):3691-3696. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.24.002.
- [27] 郭秋霞,王志刚,刘彦琴,等.来那度胺对多发性骨髓瘤患者自体移植造血干细胞采集影响[J].临床军医杂志,2021,49(1):37-39,43. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2021.01.10.
- [28] 张煜,陈宏梅,卢旭,等.多发性骨髓瘤患者血清分泌体 miR-223-3p 的表达及临床意义[J].中华检验医学杂志,2020,43(4):446-451. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20191230-00761.
- [29] 李超,杨如玉,段雨娟.多发性骨髓瘤患者血清中 miR-223-3p 和 miR-140-5p 表达水平与肾功能损害的相关性分析[J].中国卫生检验杂志,2023,33(6):717-720.

(收稿日期:2023-09-27)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.012

论著 · 临床

血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 与创伤性休克伴感染患者病情的关系及对预后的影响

李兴华, 陆卫华, 李稳, 任贻强, 赵春, 杨敏



基金项目: 2019 年湖北省知识创新专项(自然科学基金)项目(2019CFC840)

作者单位: 430061 武汉, 解放军中部战区总医院急诊医学科

通信作者: 陆卫华, E-mail: 64135789@ qq.com

【摘要】目的 探究血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9)、多配体聚糖-1 (Syndecan-1)、可溶性人基质裂解素-2 (sST2) 与创伤性休克伴感染患者病情的关系及对预后的影响。**方法** 选取 2022 年 8 月—2024 年 10 月解放军中部战区总医院急诊医学科收治的创伤性休克伴感染患者 95 例为感染组。根据急性生理和慢性健康状况评估 II (APACHE II) 量表评估病情, 将患者分为轻中度亚组 ($n=54$) 和重度亚组 ($n=41$); 根据入院 28 d 预后情况, 将患者分为存活亚组 ($n=64$) 和死亡亚组 ($n=31$)。另选择同期医院单纯创伤性休克患者 95 例为无感染组。ELISA 法检测血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平; 多因素 Logistic 回归模型分析影响患者预后的因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平对患者预后的评估价值。**结果** 与无感染组比较, 感染组血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平升高 ($t/P=23.438/<0.001$ 、 $17.338/<0.001$ 、 $16.641/<0.001$); 与轻中度亚组比较, 重度亚组血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平升高 ($t/P=7.211/<0.001$ 、 $7.756/<0.001$ 、 $6.819/<0.001$); 与存活亚组比较, 死亡亚组淋巴细胞计数、血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平均升高 ($t/P=6.079/<0.001$ 、 $7.012/<0.001$ 、 $6.682/<0.001$ 、 $6.523/<0.001$); PCSK9、Syndecan-1、sST2 高表达是影响创伤性休克伴感染患者死亡的危险因素 [$OR(95\% CI)=2.059(1.220\sim 3.475)$ 、 $2.234(1.212\sim 4.118)$ 、 $1.957(1.338\sim 2.862)$]; 血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平及三者联合预测创伤性休克伴感染患者预后的 AUC 分别为 0.823、0.817、0.821、0.939, 三者联合预测的 AUC 优于三者单独预测 ($Z/P=2.803/0.005$ 、 $2.450/0.014$ 、 $2.444/0.015$)。**结论** 创伤性休克伴感染患者血清中 PCSK9、Syndecan-1、sST2 表达上调, 三者与患者病情程度密切相关, 是影响患者预后的重要因素, 联合检测可以有效提高对患者预后的评估价值。

【关键词】 创伤性休克伴感染; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 多配体聚糖-1; 可溶性人基质裂解素-2; 预后**【中图分类号】** R641**【文献标识码】** A

The relationship between serum PCSK9, Syndecan-1, sST2 and the condition of patients with traumatic shock and infection and their impact on prognosis Li Xinghua, Lu Weihua, Li Wen, Ren Yiqiang, Zhao Chun, Yang Min. Department of Emergency Medicine, Chinese PLA Central Theater General Hospital, Hubei, Wuhan 430061, China

Funding program: 2019 Hubei Province Knowledge Innovation Special Project (Natural Science Foundation of China) (2019CFC840)

Corresponding author: Lu Weihua, E-mail: 64135789@ qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), Syndecan-1, soluble suppression of tumorigenicity-2 (sST2) and the condition of patients with traumatic shock and infection, and their impact on prognosis. **Methods** Totally 95 patients with traumatic shock and infection admitted to the Emergency Department of Central Theater General Hospital were included and labeled as infection group. The patients' condition was evaluated using the APACHE-II scale and grouped into mild, moderate, and severe subgroup ($n=54$) and ($n=41$). Complying with the 28-day prognosis after admission, the patients were included into the survival group ($n=64$) and the death group ($n=31$). Meantime, another 95 patients with simple traumatic shock were labeled as control group. ELISA method was used to detect serum PCSK9, Syndecan-1, and sST2. Multiple logistic regression model was used to analyze the factors that affected prognosis. ROC curve was used to analyze the prognostic value of serum PCSK9, Syndecan-1, and sST2. **Results** For the control group, the infection group showed clearly upregulated serum PCSK9, Syndecan-1, and sST2 ($t/P=23.438/<0.001$, $17.338/<0.001$, $16.641/<0.001$). For the mild and moderate groups, the severe group had clearly higher serum PCSK9, Syn-

can-1, and sST2 ($tP=7.211/<0.001$, $7.756/<0.001$, $6.819/<0.001$). For the survival group, the death group had clearly higher lymphocyte counts, serum PCSK9, Syndecan-1, and sST2 ($tP=6.079/<0.001$, $7.012/<0.001$, $6.682/<0.001$, $6.523/<0.001$). The high expression of PCSK9, Syndecan-1, and sST2 was a risk factor for mortality[$OR(95\%)CI=2.059$ (1.220–3.475), 2.234 (1.212–4.118), 1.957 (1.338–2.862)]. The serum levels of PCSK9, Syndecan-1 and sST2 and the AUC predicted by the prognosis of patients with traumatic shock and infection were 0.823, 0.817, 0.821 and 0.939, respectively, and the AUC predicted by the three combined was better than that predicted by the three patients alone ($Z/P=2.803/0.005$, $2.450/0.014$, $2.444/0.015$).

Conclusion The PCSK9, Syndecan-1, and sST2 are upregulated in serum of patients with traumatic shock and infection. The three factors are closely related to the severity of condition and are important factors affecting the prognosis. The combined detection can effectively improve the evaluation value for prognosis.

【Key words】 Traumatic shock with infection; Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; Syndecan-1; Soluble suppression of tumorigenicity-2; Prognosis

休克是由于有效循环血容量急剧减少,导致全身性微循环及重要器官功能障碍的严重疾病,创伤性休克已成为严重的临床紧急情况^[1]。创伤性休克是威胁创伤患者生存的重要因素,评估其严重程度是指导患者临床管理决策的关键^[2]。感染是创伤性休克患者继发性免疫挑战,会导致患者死亡风险增加、长期预后变差^[3]。因此,早期识别创伤性休克伴感染、确定与创伤感染相关的指标,对改善患者临床结果及预后至关重要。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 属于枯草酶蛋白酶 K 家族,可以直接激活促炎信号通路,诱导细胞因子的产生,对血管炎性反应有潜在影响,被证明可以调节病毒感染等各种过程^[4]。多配体聚糖-1 (Syndecan-1) 存在于内皮糖萼中,并在各种全身炎症反应时进入血液,已有证据表明,创伤患者血清 Syndecan-1 水平与病死率之间存在关系^[5]。可溶性人基质裂解素-2(soluble suppression of tumorigenicity-2, sST2) 是白介素-33(IL-33) 的诱饵受体,可以作为诊断脓毒症的有效生物标志物^[6]。关于血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 与创伤性休克伴感染患者病情及预后的关系还未可知,本研究基于此进行分析,旨在为患者早期治疗、改善临床结局提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 8 月—2024 年 10 月解放军中部战区总医院急诊医学科收治的创伤性休克伴感染患者 95 例为感染组。采用急性生理和慢性健康状况评估 II (APACHE II) 量表^[7] 评估患者病情,分为轻中度亚组 ($n=54$) 和重度亚组 ($n=41$); 根据入院 28 d 预后情况,分为存活亚组 ($n=64$) 和死亡亚组 ($n=31$)。选择同期单纯创伤性休克患者 95 例为无感染组。感染组与无感染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(中总伦审[18]号),患者或家属知

情同意并签署知情同意书。

表 1 无感染组与感染组创伤性休克患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between the non-infected group and the infected group

项 目	无感染组 ($n=95$)	感染组 ($n=95$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男 58(61.05)	52(54.74)	0.777	0.378
	女 37(38.95)	43(45.26)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	43.09 $\pm$ 10.12	41.16 $\pm$ 9.25	1.372	0.172
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.06 $\pm$ 3.44	23.97 $\pm$ 3.71	1.753	0.081
糖尿病史[例(%)]	13(13.68)	22(23.16)	2.837	0.092
吸烟史[例(%)]	17(17.89)	25(26.32)	1.956	0.162
家族感染易感史[例(%)]	8(8.42)	13(13.68)	1.338	0.247
休克至入院时间($\bar{x}\pm s$, h)	2.98 $\pm$ 0.91	3.22 $\pm$ 1.04	1.693	0.092
休克分期[例(%)]			1.717	0.190
I ~ II 期	56(58.95)	47(49.47)	0.765	0.382
III ~ IV 期	39(41.05)	48(50.53)		
创伤类型[例(%)]				
钝器	49(51.58)	55(57.89)		
锐器	46(48.42)	40(42.11)		

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合创伤性休克和感染的相关诊断标准^[8-9]; ②年龄 ≥ 18 岁; ③临床资料完整。(2) 排除标准: ①造血及凝血功能障碍者; ②恶性肿瘤患者; ③受伤至入院时间 >24 h; ④入院 3 d 内死亡; ⑤中毒、触电、烧伤等特殊机制合并创伤; ⑥心、肝等器官严重衰竭。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血液常规检查: 所有研究对象在入院 2 h 内采集肘静脉血 5 ml, 取 2 ml 血液样本, 以西门子公司全自动血细胞分析仪 (ADVIA[®] 2120i) 检测中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、白细胞计数。剩余 3 ml 血液样本使用赛默飞台式离心机 (ST 16) 离心 10 min (3 000 r/min), 收集上清, -80°C 保存待测。

1.3.2 血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平检测: 取上述血样, 采用 ELISA 法检测血清 PCSK9、Syndecan-1、

sST2 水平,试剂盒使用人 PCSK9 (翌圣生物, 97045ES96)、人 Syndecan-1 (abcam, ab47352)、人 sST2 (江莱生物, JL18366-96T)。根据试剂盒说明书操作,使用赛默飞酶标仪 (Multiskan GO) 读取 490 nm 波长处吸收值 (OD 值)。计算标准品和样品复孔的平均 OD 值,并减去空白孔的平均 OD 值作为校准 OD 值,绘制标准曲线,计算血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件统计分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数/构成比 (%) 表示,比较采用卡方检验;采用 Logistic 回归模型分析影响患者预后的因素;绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平预测患者预后价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平比较 感染组血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平高于无感染组 ($P < 0.01$),见表 2。

2.2 不同病情程度创伤性休克伴感染患者血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平比较 重度亚组血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平高于轻中度亚组 ($P < 0.01$),见表 3。

表 2 无感染组与感染组创伤性休克患者血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 2 Comparison of serum PCSK9, Syndecan-1, and sST2 levels between non infected and infected traumatic shock patients

组 别	例数	PCSK9	Syndecan-1	sST2
无感染组	95	2.17±0.42	55.98±11.39	8.74±1.51
感染组	95	5.25±1.21	94.67±18.53	13.61±2.42
t 值		23.438	17.338	16.641
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同病情创伤性休克伴感染患者血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 3 Comparison of serum PCSK9, Syndecan-1, and sST2 levels in patients with traumatic shock and infection of different conditions

组 别	例数	PCSK9	Syndecan-1	sST2
轻中度亚组	54	4.51±1.08	82.12±16.22	12.16±2.17
重度亚组	41	6.23±1.24	111.21±20.34	15.52±2.63
t 值		7.211	7.756	6.819
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同预后创伤性休克伴感染患者临床/病理特征比较 死亡亚组淋巴细胞计数及血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平高于存活亚组 ($P < 0.01$);2 亚组其他资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 4。

表 4 不同预后创伤性休克伴感染患者临床/病理特征比较

Tab.4 Comparison of clinical/pathological characteristics of patients with traumatic shock and infection with different prognoses					
项 目		存活亚组 ($n=64$)	死亡亚组 ($n=31$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	37(57.81)	15(48.39)	0.749	0.387
	女	27(42.19)	16(51.61)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		40.77±8.86	43.37±7.04	1.429	0.156
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)		23.47±3.52	24.86±4.13	1.704	0.092
心率($\bar{x} \pm s$, 次/min)		108.35±11.46	103.67±10.59	1.912	0.059
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)		112.64±13.57	117.69±14.38	1.668	0.099
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)		69.97±9.86	66.28±7.24	1.854	0.067
创伤原因[例(%)]	交通事故	27(42.19)	15(48.39)	0.167	0.983
	坠落伤	13(20.31)	7(22.58)		
	机械损伤	16(25.00)	6(19.35)		
	其他	8(12.50)	3(9.68)		
创伤时间[例(%)]	>6 h	37(57.81)	19(61.29)	0.104	0.747
	≤6 h	27(42.19)	12(38.71)		
合并基础病[例(%)]		19(29.69)	11(35.48)	0.325	0.569
血小板计数($\bar{x} \pm s, \times 10^9/\text{L}$)		201.34±51.68	191.37±45.32	0.916	0.362
白细胞计数($\bar{x} \pm s, \times 10^9/\text{L}$)		19.17±5.36	16.94±4.95	1.948	0.054
中性粒细胞计数($\bar{x} \pm s, \times 10^9/\text{L}$)		18.57±5.16	16.51±4.68	1.879	0.063
淋巴细胞计数($\bar{x} \pm s, \times 10^9/\text{L}$)		1.75±0.42	2.38±0.57	6.079	<0.001
PCSK9($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)		4.64±1.15	6.52±1.37	7.012	<0.001
Syndecan-1($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)		85.67±16.75	113.25±22.67	6.682	<0.001
sST2($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)		12.51±2.14	15.87±2.75	6.523	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响创伤性休克伴感染患者预后的因素 以创伤性休克伴感染患者是否死亡为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:PCSK9 高、Syndecan-1 高、sST2 高是创伤性休克伴感染患者死亡的危险因素($P<0.05$),见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析影响创伤性休克伴感染患者预后的因素

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting the prognosis of patients with traumatic shock and infection						
自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
淋巴细胞计数高	0.986	0.528	3.489	0.062	2.681	0.952~7.546
PCSK9 高	0.722	0.267	7.317	0.007	2.059	1.220~3.475
Syndecan-1 高	0.804	0.312	6.637	0.010	2.234	1.212~4.118
sST2 高	0.671	0.194	11.978	0.001	1.957	1.338~2.862

2.5 血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平预测创伤性休克伴感染患者预后的价值分析 绘制血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平预测患者预后的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平及三者联合预测创伤性休克伴感染患者预后的 AUC 分别为 0.823、0.817、0.821、0.939,三者联合预测的 AUC 优于三者单独预测($Z/P=2.803/0.005, 2.450/0.014, 2.444/0.015$),见表 6、图 1。

表 6 血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平对创伤性休克伴感染患者预后的预测价值

Tab.6 The predictive value of serum PCSK9, Syndecan-1, and sST2 levels for the prognosis of patients with traumatic shock and infection

指 标	截断值 ($\mu\text{g/L}$)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Yuden 指数
PCSK9	5.57	0.823	0.735~0.911	0.774	0.828	0.602
Syndecan-1	101.38	0.817	0.709~0.924	0.710	0.906	0.616
sST2	14.12	0.821	0.715~0.926	0.774	0.875	0.649
三者联合		0.939	0.875~1.000	0.968	0.859	0.827

3 讨 论

创伤引起的急性应激状态和全身炎症反应综合征可导致重要器官的不可逆损伤,若治疗不及时,会进一步导致创伤性休克,加速患者死亡^[10]。创伤性休克是最严重的紧急临床状况之一,病情变化较快,影响机制复杂,是导致严重创伤患者死亡的主要原因^[11]。感染是创伤性休克的常见并发症,患者在感染状态下,死亡风险会进一步提高,及时评估患者的炎症反应和感染

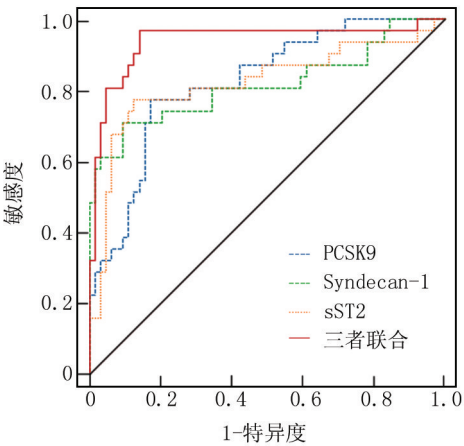


图 1 血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 水平预测创伤性休克伴感染患者预后的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting the prognosis of patients with traumatic shock and infection based on serum PCSK9, Syndecan-1, and sST2 levels

状态对于创伤性休克患者的生存尤为重要^[12]。因此,本研究探寻与创伤性休克伴感染患者相关的生物标志物,为患者早期病情评估、降低患者的死亡风险提供依据。

越来越多的证据表明,PCSK9 参与病毒感染的发病机制,以及宿主对细菌感染(主要是败血症和感染性休克)的反应调节^[13]。Muzammil 等^[14]研究表明,PCSK9 参与了病毒感染的发展,其通过靶向其他受体降解调节多种过程,包括高胆固醇血症、血管炎性反应、病毒感染和癌症中的免疫检查点调节,提示抑制 PCSK9 可以阻止病毒和致病性感染的进展。本研究发现,创伤性休克伴感染患者血清 PCSK9 水平显著上调,且随着疾病程度加重其表达持续升高。提示 PCSK9 与感染相关疾病的发展密切相关,PCSK9 高表达可能在感染发病及进展中发挥核心作用。分析原因,PCSK9 与胆固醇代谢密切相关,在感染期间,PCSK9 表达增加可能对胆固醇代谢途径产生有害影响,进一步刺激免疫系统,导致机体对细菌和病毒感染的易感性增加^[15]。陈祥梅等^[16]探讨 PCSK9 在脓毒症患者中的预后价值发现,死亡患者 PCSK9 水平高于生存患者,若 PCSK9 表达高于临界值,脓毒症患者 28 d 生存率显著降低,PCSK9 是影响患者预后的重要因素。推测 PCSK9 预测脓毒症患者 28 d 预后的价值较高。本研究发现,死亡患者 PCSK9 水平显著上调,其高表达是影响患者死亡的独立危险因素,与以上结果一致。进一步分析 PCSK9 对创伤性休克伴感染患者预后的评估价值发现,PCSK9 预测患者预后的 AUC 为

0.823, 敏感度为 0.774, 特异度为 0.828, 提示 PCSK9 水平可能是预测创伤性休克伴感染预后的潜在生物标志物, 抑制 PCSK9 表达可能有助于改善预后。

Syndecan-1 是糖萼降解的预警指标, 其表达与创伤性内皮病变有关, 在脓毒症、心肌损伤、多器官功能障碍综合征、COVID-19 等感染性疾病中存在一定价值^[17]。Syndecan-1 已被证明与多种炎性细胞因子和创伤病理生理学相关的化学介质有关, 有研究报道, Syndecan-1 可能是创伤患者死亡的重要危险因素, 其水平升高与生存概率降低显著相关, 可能是监测患者创伤严重程度的有效生物标志物^[5]。Piotti 等^[18]研究发现, 在感染性休克患者中, 病情较重的患者血浆中 Syndecan-1 浓度较高, Syndecan-1 在一定程度上能独立预测患者 90 d 生存率。推测 Syndecan-1 可能与创伤性休克伴感染发生及进展密切相关, 并影响其预后。本研究发现, 重度感染患者 Syndecan-1 水平高于轻中度患者, 且预后死亡患者 Syndecan-1 水平高于生存患者。分析原因, 患者感染导致内皮糖萼损伤, Syndecan-1 响应基质金属蛋白酶的作用脱落到细胞周围环境中, 调节内皮屏障功能^[18]。Qian 等^[19]探讨 Syndecan-1 动态变化并调查其在脓毒症中的预后效用发现, 高 Syndecan-1 水平与较低的生存率相关, 较高的基线水平或增加趋势表明结果较差, Syndecan-1 水平显示出令人满意的预后能力。本研究发现, Syndecan-1 表达上调是影响患者死亡的独立危险因素, Syndecan-1 预测创伤性休克伴感染患者预后的 AUC 为 0.817。提示当 Syndecan-1 水平高于 101.38 $\mu\text{g/L}$ 时, 患者 28 d 内死亡风险较高。

sST2 是 ST2 的可溶性异构体, 是 IL-1 超家族的成员, 可以通过炎症反应和促纤维化刺激释放, 是脓毒症和心力衰竭的新兴预后生物标志物^[20]。Omeland 等^[21]研究发现, sST2 浓度与 SARS-CoV-2 病毒血症、低氧血症及炎症反应和心血管生物标志物浓度相关, 基线 sST2 与疾病严重程度之间存在强大的关联, 可能是 COVID-19 中有希望的生物标志物。本研究发现, sST2 在创伤性休克伴感染患者血清中异常高表达, 并参与疾病进展过程。分析原因, 在严重感染的情况下, 血清中 IL-33 的表达增加, 与 ST2 受体复合物结合, 起负调节分子的作用, 从而促进免疫抑制。Battista 等^[6]评估 sST2 对疑似脓毒症患者的诊断性能发现, sST2 诊断脓毒症的敏感度为 0.710, 特异度为 0.906, 是诊断急诊科脓毒症的有效生物标志物, 且 sST2 预测 30 d 和 90 d 病死率效能较高, 被证明是 30 d 和 90 d 全因死亡率的独立预测因子。本研究发现, sST2 高表达是影响创伤

性休克伴感染患者预后 28 d 死亡的独立危险因素, 且 sST2 预测患者预后的 AUC 为 0.821, 评估效能较高。然而, 创伤性休克伴感染影响机制复杂, 单一标志物的预后评估准确性存在不足, 多指标联合预测在创伤性休克伴感染预后预测中可能具有更强的优势。PCSK9、Syndecan-1、sST2 作为炎症反应、内皮损伤和免疫调节的关键分子, 在创伤性休克伴感染的病理生理过程中可能存在密切联系, 三者可能存在协同效应, 共同导致促炎/抗炎失衡, 促进疾病进展。本研究分析三者联合对疾病预后的评估价值发现, 联合预测患者预后的 AUC 为 0.939, 敏感度为 0.968, 高于三者单独预测。提示血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 联合检测有助于提高创伤性休克伴感染患者的早期诊断、严重程度分层和预后预测的准确性。

4 结 论

综上所述, 创伤性休克伴感染患者血清中 PCSK9、Syndecan-1、sST2 表达上调, 三者与患者病情程度密切相关, 是影响患者预后的重要因素, 联合检测可以有效提高对患者预后的评估价值。本研究为创伤性休克伴感染患者的病情程度及预后评估提供参考, 然而, 本研究为单中心队列研究, 尽管数据质量得到了严格控制, 但样本量相对较小, 结果可能仍然存在一些偏倚, 后续将完善试验方案, 开展多中心研究验证结果, 并探究三者在疾病中的具体作用机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李兴华: 提出研究方向、研究思路, 研究选题; 陆卫华: 设计研究方案、研究流程; 李稳: 实施研究过程, 数据收集, 分析整理; 任贻强: 进行文献调研与整理; 赵春: 设计论文框架, 撰写论文; 杨敏: 起草论文、修订论文、论文终审

参考文献

- [1] Leech C, Turner J. Shock in trauma[J]. Emerg Med Clin North Am, 2023, 41(1): 1-17. DOI: 10.1016/j.emc.2022.09.007.
- [2] Hogarty JP, Jones ME, Jassal K, et al. Review article: Early steroid administration for traumatic haemorrhagic shock: A systematic review[J]. Emerg Med Australas, 2023, 35(1): 6-13. DOI: 10.1111/1742-6723.14129.
- [3] Gandasmita N, Li J, Loane DJ, et al. Experimental models of hospital-acquired infections after traumatic brain injury: Challenges and opportunities[J]. J Neurotrauma, 2024, 41(7-8): 752-770. DOI: 10.1089/neu.2023.0453.
- [4] Navarese EP, Podhajski P, Gurbel PA, et al. PCSK9 inhibition during the inflammatory stage of SARS-CoV-2 infection[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 81(3): 224-234. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.10.030.
- [5] Suzuki K, Okada H, Sumi K, et al. Syndecan-1 as a severity biomarker for patients with trauma[J]. Front Med (Lausanne), 2022,

9;955-975. DOI: 10.3389/fmed.2022.985955.

[6] Battista S, Bima P, Forno D, et al. Plasma soluble suppression of tumorigenesis 2 measured in the emergency department for diagnosis and outcome prediction of sepsis; A single-center prospective study [J]. Clin Chim Acta, 2024, 553:117-130. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117710.

[7] Godinjak A, Iglica A, Rama A, et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit[J]. Acta Med Acad, 2016, 45(2):97-103. DOI: 10.5644/ama2006-124.165.

[8] 中国人民解放军急救医学专业委员会, 中国医师协会急诊医师分会, 北京急诊医学学会, 等. 创伤失血性休克中国急诊专家共识(2023)[J]. 中国急救医学, 2023, 43(11):841-854. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2023.11.001.

[9] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 现代实用医学, 2003, 15(7):460-465. DOI:10.3760/j.issn:0376-2491.2001.05.027.

[10] 张波, 范家伟, 康超, 等. 成年急性创伤性休克患者预后预测因素分析[J]. 中华创伤杂志, 2022, 38(4):365-370. DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20211118-00594.

[11] Lin A, Ni X. The clinical significance of iNOS/NO signaling pathway in traumatic shock and the mechanism under the promotion on the development of traumatic shock via endoplasmic reticulum stress[J]. Discov Med, 2023, 35(177):642-652. DOI: 10.24976/Discov.Med.202335177.63.

[12] 王曼, 刘静, 陈彬, 等. APACHE II 评分联合 PA/PCT/IL-6 对创伤性休克伴感染患者的病情及预后评估价值[J]. 热带医学杂志, 2024, 24(7):1003-1007, 1068. DOI:10.3969/j.issn.1672-3619.2024.07.018.

[13] Magnasco L, Sepulcri C, Antonello RM, et al. The role of PCSK9 in infectious diseases[J]. Curr Med Chem, 2022, 29(6):1000-1015. DOI: 10.2174/0929867328666210714160343.

[14] Muzammil K, Hooshiair MH, Varmazyar S, et al. Potential use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibition and prevention method in viral infection [J]. Microb Cell Fact, 2024, 23(1):90. DOI: 10.1186/s12934-024-02355-8.

[15] Park D, Bea S, Bae JH, et al. PCSK9 inhibitors and infection-related adverse events: A pharmacovigilance study using the World Health Organization Vigibase [J]. Drugs Real World Outcomes, 2024, 11(3):465-475. DOI: 10.1007/s40801-024-00430-5.

[16] 陈祥梅, 黄潇, 田焕焕, 等. PCSK9 及血脂对脓毒症患者预后的预测价值[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(6):614-619. DOI:10.3760/cma.j.cn121430-20211220-01887.

[17] Xie WW, Ding YJ, Bhandari S, et al. Clinical value of Syndecan-1 levels in trauma brain injury: A meta-analysis[J]. Shock, 2024, 61(1):49-54. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002255.

[18] Piotti A, Novelli D, Meessen JMTA, et al. Endothelial damage in septic shock patients as evidenced by circulating syndecan-1, sphingosine-1-phosphate and soluble VE-cadherin: A substudy of ALBIOS [J]. Crit Care, 2021, 25(1):113. DOI: 10.1186/s13054-021-03545-1.

[19] Qian X, Lui KY, Hu X, et al. Dynamic changes and prognosis value of plasma syndecan-1 and different microcirculatory parameters in sepsis: A prospective observational study[J]. World J Surg, 2024, 16:12452. DOI: 10.1002/wjs.12452.

[20] Park M, Hur M, Kim H, et al. Soluble ST2 as a useful biomarker for predicting clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients [J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(2):259. DOI: 10.3390/diagnostics13020259.

[21] Omland T, Prebensen C, Jonassen C, et al. Soluble ST2 concentrations associate with in-hospital mortality and need for mechanical ventilation in unselected patients with COVID-19[J]. Open Heart, 2021, 8(2):e001884. DOI: 10.1136/openhrt-2021-001884.

(收稿日期:2025-02-14)

(上接 825 页)

[14] Yuan X, Yang X. CAPRIN1 transcriptionally activated PLPP4 to inhibit DOX sensitivity and promote breast cancer progression[J]. Cell Biochem Biophys, 2024, 18(9):112-123. DOI: 10.1007/s12013-024-01614-0.

[15] Okano F, Saito T, Minamida Y, et al. Identification of membrane-expressed CAPRIN-1 as a novel and universal cancer target, and generation of a therapeutic anti-CAPRIN-1 antibody TRK-950[J]. Cancer Res Commun, 2023, 3(4):640-658. DOI: 10.1158/2767-9764.

[16] 王婧, 李海婷. E-cadherin、PDPN、TLR4 在舌鳞状细胞癌中的表达及其与淋巴结转移的相关性研究[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(2):191-195. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2022.02.004.

[17] 高雪, 陈垚鑫, 邓芝花, 等. 平足蛋白在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(6):921-924. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2024.06.020.

[18] Li K, Guo J, Ming Y, et al. A circular RNA activated by TGFβeta promotes tumor metastasis through enhancing IGF2BP3-mediated PDPN mRNA stability[J]. Nat Commun, 2023, 14(1):6876-6883. DOI: 10.1038/s41467-023-42571-1.

[19] Yu D, Xu H, Zhou J, et al. PDPN/CCL2/STAT3 feedback loop alter CAF heterogeneity to promote angiogenesis in colorectal cancer [J]. Angiogenesis, 2024, 27(4):809-825. DOI: 10.1007/s10456-024-09941-9.

[20] Wang X, Wang X, Li J, et al. PDPN contributes to constructing immunosuppressive microenvironment in IDH wildtype glioma [J]. Cancer Gene Ther, 2023, 30(2):345-357. DOI: 10.1038/s41417-022-00550-6.

[21] Mathieson L, Koppensteiner L, Dorward DA, et al. Cancer-associated fibroblasts expressing fibroblast activation protein and podoplanin in non-small cell lung cancer predict poor clinical outcome [J]. Br J Cancer, 2024, 130(11):1758-1769. DOI: 10.1038/s41416-024-02671-1.

[22] Feng C, Yu A, Wang Z, et al. A novel PDPN antagonist peptide CY12-RP2 inhibits melanoma growth via Wnt/beta-catenin and modulates the immune cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2024, 43(1):9-18. DOI: 10.1186/s13046-023-02910-y.

(收稿日期:2025-01-24)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.013

论著 · 临床

妊娠高血压综合征患者血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平变化及其对早期肾损害的诊断价值

段小霞,冯思思,周卓,王珊,邓田



基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2023-YBSF-519)

作者单位: 710000 西安,西北大学第一医院产科

通信作者: 邓田, E-mail: 309822706@qq.com

【摘要】目的 探究妊娠高血压综合征(妊高症)患者血清高迁移率蛋白 B1(HMGB1)、载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1(ApoB/ApoA1)水平变化,并分析其对患者早期肾损害的诊断价值。**方法** 选择 2020 年 7 月—2023 年 7 月西北大学第一医院产科收治妊高症患者 118 例作为妊高症组,依据高血压程度将患者分为妊娠期高血压亚组(43 例)、轻度子痫前期亚组(38 例)及重度子痫前期亚组(37 例),同期正常妊娠女性 118 例作为正常妊娠组。依据是否发生肾功能损害将妊高症组分为肾损害亚组(32 例)及非肾损害亚组(86 例)。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 HMGB1 水平,采用全自动生化分析仪检测 ApoB 及 ApoA1 水平。比较不同病情严重程度患者血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平;比较肾损害亚组及非肾损害亚组患者资料及血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平;多因素 Logistic 回归分析妊高症患者早期肾损害发生的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平对妊高症患者早期肾损害的诊断价值。**结果** 妊高症患者血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平高于正常妊娠组($t/P=29.806/<0.001, 22.378/<0.001$),妊高症患者病情越严重血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平越高($F/P=51.726/<0.001, 143.231/<0.001$),肾损害亚组患者血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平高于非肾损害亚组($t/P=8.346/<0.001, 8.582/<0.001$);高血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平是妊高症患者早期肾损害发生的危险因素[$OR(95\%CI)=6.887(3.309\sim 14.335), 8.887(3.766\sim 20.970)$];血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 及二者联合预测妊高症患者早期肾损害的 AUC 分别为 0.840、0.836、0.938,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=3.321/0.001, 3.481/<0.001$)。**结论** 妊高症患者血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平升高,在诊断早期肾损害方面具有较高的诊断价值。

【关键词】 妊娠高血压综合征;高迁移率蛋白 B1;载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1;早期肾损害;诊断;预后

【中图分类号】 R714.24⁺6

【文献标识码】 A

Changes in serum levels of HMGB1 and ApoB/ApoA1 in patients with pregnancy induced hypertension and their diagnostic value for early renal damage Duan Xiaoxia, Feng Sisi, Zhou Zhuo, Wang Shan, Deng Tian. Department of Obstetrics, Northwest University First Hospital, Shaanxi, Xi'an 710000, China

Funding program: Key R&D Program of Shaanxi Province (2023-YBSF-519)

Corresponding author: Deng Tian, E-mail: 309822706@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes in serum levels of high mobility protein B1 (HMGB1) and apolipoprotein B/apolipoprotein A1 (ApoB/ApoA1) in patients with pregnancy induced hypertension, and to analyze their diagnostic value for early renal damage in patients. **Methods** One hundred and eighteen cases of gestational hypertension admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology of the First Hospital of Northwestern University from July 2020 to July 2023 were selected as the gestational hypertension group, and the patients were categorized into the subgroups of gestational hypertension (43 cases), mild preeclampsia (38 cases), and severe preeclampsia (37 cases) according to the degree of hypertension, while 118 cases of women with normal pregnancies during the same period were selected as the normal pregnancy group. The hyperemesis gravidarum group was divided into a renal impairment subgroup (32 cases) and a non-renal impairment subgroup (86 cases) based on the occurrence of renal impairment. Serum HMGB1 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and ApoB and ApoA1 levels were measured by fully automated biochemical analyzer. Comparison of serum HMGB1 and ApoB/ApoA1 levels in patients with different severity of disease. Comparison of patient data and serum HMGB1 and ApoB/ApoA1 levels in the renal impairment subgroup and the non-renal impairment subgroup. Multifactorial lo-

gistic regression analysis of the factors influencing the occurrence of early kidney damage in patients with hyperemesis gravidarum. Diagnostic value of serum HMGB1 and ApoB/ApoA1 levels in early renal damage in patients with hyperemesis gravidarum analyzed by using subject operating characteristic (ROC) curves. **Results** Serum HMGB1 and ApoB/ApoA1 levels were higher in patients in the hyperemesis gravidarum group than in the normal pregnancy group ($t/P=29.806/<0.001$, $22.378/<0.001$). Serum HMGB1 and ApoB/ApoA1 levels were higher in patients with hyperemesis gravidarum the more severe the condition ($t/P=51.726/<0.001$, $143.231/<0.001$). Serum HMGB1 and ApoB/ApoA1 levels were higher in patients in the renal damage subgroup than in the non-renal damage subgroup ($t/P=8.346/<0.001$, $8.582/<0.001$). High serum HMGB1 and ApoB/ApoA1 levels are influential factors in the development of early renal damage in patients with hyperemesis gravidarum[OR (95% CI)= $6.887(3.309-14.335)$, $8.887(3.766-20.970)$]. The AUCs of serum HMGB1, ApoB/ApoA and the combination of the two for predicting early kidney damage in patients with hyperemesis gravidarum were 0.840, 0.836, and 0.938, respectively, and the combination of the two was superior to the efficacy of their respective individual predictions ($Z=3.321$, 3.481 , $P=0.001$, <0.001).**Conclusion** Serum levels of HMGB1 and ApoB/ApoA1 are elevated in patients with preeclampsia, and have high diagnostic value in diagnosing early renal damage.

【Key words】 Pregnancy induced hypertension; High mobility group B1; Apolipoprotein B/apolipoprotein A1; Early renal damage;Diagnosis; Prognosis

妊娠高血压综合征(妊高症)发生于妊娠 20 周以后,表现为高血压、蛋白尿及肢体水肿,患者可发生早产、子痫等不良事件,严重威胁孕妇及新生儿的生命健康安全^[1-2]。妊高症会引发不同器官受到损害,肾脏是最先受到损害的器官,早期识别肾损害的发生,有助于阻止病情进一步发展^[3]。探究与妊高症患者早期肾损害有关的诊断标志物有助于尽早识别肾损害,帮助患者恢复。

高迁移率蛋白 B1 (high mobility group B1, HMGB1)是与肾病及肾损伤有关的蛋白,能够通过放大炎症反应加重肾脏损伤,还可以通过巨噬细胞加剧肾小管间质纤维化^[4]。李勇等^[5]研究显示,高血压肾损伤患者血清 HMGB1 水平上调,与早期肾损伤发生有关。载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 及载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1) 主要来源于肝脏及肠道, ApoB/ApoA1 与肾脏疾病的发展相关^[6]。毛辉等^[7]研究显示,高血压合并早期肾损伤患者 ApoB/ApoA1 水平上调。现阶段,妊高症合并早期肾损害的发病机制尚不完全清晰,探究妊高症患者血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平在早期肾损害方面的诊断价值有助于辅助临床识别及治疗疾病。文章对此进行研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2020 年 7 月—2023 年 7 月西北大学第一医院产科收治妊高症患者 118 例作为妊高症组,依据高血压程度将患者分为妊娠期高血压亚组(43 例)、轻度子痫前期亚组(38 例)及重度子痫前期亚组(37 例),同期正常妊娠女性 118 例作为正常妊娠组。妊高症组与正常妊娠组的年龄、孕周、BMI、居住

地、产次及受教育程度比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准通过(2020N0806),受试者或家属知情同意并签署同意书。

表 1 正常妊娠组及妊高症组临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between normal pregnancy group and preeclampsia group

指 标		正常妊娠组 (<i>n</i> = 118)	妊高症组 (<i>n</i> = 118)	<i>t</i> /χ ² 值	<i>P</i> 值
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		28.33±2.46	28.24±2.40	0.284	0.776
孕周($\bar{x}\pm s$,周)		26.84±2.21	27.01±2.29	0.580	0.562
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)		23.46±1.51	23.40±1.49	0.307	0.759
居住地	城市	62(52.54)	59(50.00)	0.153	0.696
[例(%)]	农村	56(47.46)	59(50.00)		
产次	≥2次	56(47.46)	58(49.15)	0.068	0.794
[例(%)],次	≤1次	62(52.54)	60(50.85)		
受教育程度	高中以上	63(53.39)	61(51.69)	0.068	0.794
[例(%)]	高中及以下	55(46.61)	57(48.31)		

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[8]相关诊断标准;②单胎妊娠;③年龄 20~35 岁。(2)排除标准:①妊娠前伴随肾脏疾病或高血压者;②恶性肿瘤或血液系统疾病者;③合并代谢性疾病者;④心、肺等重要脏器功能障碍者;⑤入组前服用过影响尿蛋白或血压的药物。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平检测:患者入院后治疗前、正常妊娠组于产检日采集空腹肘静脉血 4 ml,离心收集血清置于超低温冰箱(DW-HL678,湖南捷尼赛斯公司)保存待用。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 HMGB1(试剂盒货号 30164033,深圳市

科润达生物公司)水平,所有操作按照试剂盒说明书进行;以全自动生化分析仪(GS-480,深圳市锦瑞电子有限公司)检测 ApoB 及 ApoA1 水平。

1.3.2 血脂及肾功能指标检测:上述血清采用全自动生化分析仪(型号 GS-480,深圳市锦瑞电子有限公司)检测三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)。

1.3.3 肾损害判定标准及分组:依据《实用妊娠期高血压疾病诊疗手册》^[9]评估患者是否发生肾功
能损害,肾损害患者内生肌酐清除率(CCR=尿肌酐/血肌酐×尿量/min)<80 ml/min,肾功能正常患者 CCR ≥ 80 ml/min。依据标准将妊高症组分为肾损害亚组(32 例)及非肾损害亚组(86 例)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件包处理统计数据。计数资料以频数/构成比(%)表示,组间比较采用卡方检验;正态性分布及方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 *t* 检验,多组比较采用 *F* 检验,进一步的两两比较采用 SNK-*q* 检验;采用多因素 Logistic 回归分析妊高症患者早期肾损害发生的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平对妊高症患者早期肾损害的诊断价值,单独诊断与联合诊断的曲线下面积(AUC)比较采用 *Z* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平比较 妊高症组患者血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平高于正常妊娠组(*P*<0.01),见表 2。

表 2 正常妊娠组、妊高症组血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum HMGB1 and ApoB/ApoA1 levels between normal pregnancy group and preeclampsia group

组 别	例数	HMGB1(μg/L)	ApoB/ApoA1
正常妊娠组	118	2.34±0.42	0.52±0.11
妊高症组	118	5.09±0.91	0.92±0.16
<i>t</i> 值		29.806	22.378
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情严重程度患者血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平比较 血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平比较,重度子痫前期亚组>轻度子痫前期亚组>妊娠期高血压亚组(*P*<0.01),见表 3。

2.3 2 亚组妊高症患者临床资料及血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平比较 2 亚组的年龄、孕周、BMI、居住地、产次、受教育程度、糖尿病、家族遗传史、TG、TC、

SCr、BUN、LDL-C 水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05),肾损害亚组患者血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平高于非肾损害亚组(*P*<0.05),见表 4。

表 3 不同病情严重程度患者血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of serum HMGB1 and ApoB/ApoA1 levels in patients with different severity levels of illness

组 别	例数	HMGB1(μg/L)	ApoB/ApoA1
妊娠期高血压亚组	43	4.07±0.81	0.66±0.13
轻度子痫前期亚组	38	5.21±0.89	0.87±0.15
重度子痫前期亚组	37	6.15±1.05	1.28±0.21
<i>F</i> 值		51.726	143.231
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 4 肾损害亚组及非肾损害亚组临床资料及血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平比较

Tab.4 Comparison of clinical data and serum levels of HMGB1 and ApoB/ApoA1 between subgroups with and without renal impairment

项 目	非肾损害亚组 (<i>n</i> =86)	肾损害亚组 (<i>n</i> =32)	<i>t</i> /χ ² 值	<i>P</i> 值
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	28.05±2.44	28.75±2.31	1.405	0.163
孕周($\bar{x} \pm s$,周)	27.10±2.27	26.75±2.33	0.739	0.461
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	23.38±1.46	23.46±1.57	0.259	0.796
居住地[例(%)]			0.172	0.679
城市	44(51.16)	15(46.88)		
农村	42(48.84)	17(53.13)		
产次[例(%)]			0.013	0.911
≥2 次	42(48.84)	16(50.00)		
≤1 次	44(51.16)	16(50.00)		
受教育程度[例(%)]			3.412	0.065
高中以上	40(46.51)	21(65.63)		
高中及以下	46(53.49)	11(34.38)		
糖尿病[例(%)]	7(8.14)	4(12.50)	0.136	0.713
家族遗传史[例(%)]	5(5.81)	2(6.25)	0.122	0.727
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.33±0.64	4.22±0.51	0.874	0.384
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.07±0.24	2.18±0.41	1.800	0.075
SCr($\bar{x} \pm s$,μmol/L)	75.83±8.11	77.37±8.06	0.919	0.360
BUN($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.56±1.71	5.71±1.12	0.460	0.646
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.33±0.37	2.42±0.43	1.123	0.264
HMGB1($\bar{x} \pm s$,μg/L)	4.67±0.85	6.22±1.08	8.346	<0.001
ApoB/ApoA1($\bar{x} \pm s$)	0.84±0.14	1.14±0.23	8.582	<0.001

2.4 血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 对妊高症患者早期肾损害发生的影响分析 以妊高症患者是否发生早期肾损害(是=1,否=0)作为因变量,以血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平作为自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示,血清 HMGB1 高、ApoB/ApoA1 高是妊高症患者早期肾损害发生的影响因素(*P*<0.01),见表 5。

2.5 血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平诊断妊高症患者

早期肾损害的价值 绘制血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平诊断妊高症患者早期肾损害的价值 ROC 曲线,并计算 AUC,结果显示:血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 及二者联合预测妊高症患者早期肾损害的 AUC 分别为 0.840、0.836、0.938,二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P=3.321/0.001$ 、 $3.481/<0.001$),见表 6、图 1。

表 5 血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 对妊高症患者早期肾损害发生的影响分析

Tab.5 Analysis of the effects of serum HMGB1 and ApoB/ApoA1 on early renal damage in patients with pregnancy induced hypertension

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
HMGB1 高	1.930	0.374	26.620	<0.001	6.887	3.309~14.335
ApoB/ApoA1 高	2.185	0.438	24.877	<0.001	8.887	3.766~20.970

表 6 血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平诊断妊高症患者早期肾损害的价值

Tab.6 The value of serum HMGB1 and ApoB/ApoA1 levels in diagnosing early renal damage in patients with preeclampsia

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
HMGB1	5.57 $\mu\text{g/L}$	0.840	0.761~0.901	0.594	0.954	0.548
ApoB/ApoA1	1.011	0.836	0.757~0.898	0.656	0.954	0.610
二者联合		0.938	0.878~0.974	0.938	0.884	0.822

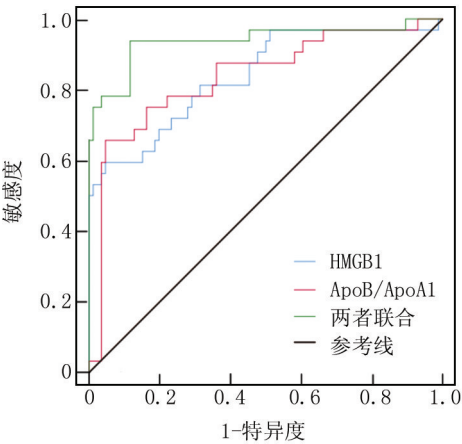


图 1 血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平诊断妊高症患者早期肾损害的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum HMGB1 and ApoB/ApoA1 levels for diagnosing early renal damage in patients with preeclampsia

3 讨论

妊高症是发生于孕产妇群体的全身性疾病,主要表现为蛋白尿、高血压或水肿等,患者严重情况下会出现抽搐或昏迷等情况,严重威胁母婴的生命健康

安全^[10]。妊高症患者发生早产及新生儿体质量较低的风险高于健康妊娠孕妇,不良妊娠结局风险增加,此外,患者晚年心血管疾病、冠心病及心力衰竭的发生风险高于正常妊娠女性,现已成为广泛关注的公共健康问题^[11]。高血压会引发肾脏功能及结构的变化,肾损害是发生于妊高症患者中的常见并发症,发生后增加了临床治疗难度,患者死亡风险增加,早期识别肾损害有助于及时采取治疗措施阻止疾病进一步进展^[12]。血清标志物具有可重复性监测等优势,本研究对妊高症患者中血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平进行检测,并分析其在患者早期肾损害方面的诊断价值,旨在为临床早期评估肾损害的发生提供一定的参考价值。

HMGB1 是在人体中普遍存在的蛋白质,主要存在于细胞核中,能够与 DNA 结合作为染色质,通过与受体结合激活促炎信号通路,HMGB1 作为潜在的炎性细胞因子,与多种肾脏疾病有关,在肾病患者的血液、尿液及肾组织中表达增加^[13]。研究显示,HMGB1 在急性肾损伤的发生与发展中发挥重要作用,甘草甜素通过抑制 HMGB1 水平及减少氧化应激对肾功能发挥保护作用^[14]。有研究显示,子痫前期患者外周血 HMGB1 水平升高,是患者并发肾损伤的独立影响因素,其单独诊断子痫前期并发肾损伤的诊断价值为 0.782,本研究结果显示妊高症组患者血清 HMGB1 水平升高,与其研究结果相一致^[15]。同时,肾损害亚组患者血清 HMGB1 水平更高,HMGB1 具有促进氧化应激的作用,妊高症患者血清 HMGB1 水平升高会加剧肾脏的氧化应激损伤^[16]。

ApoB 与 ApoA1 能够沉积在肾小球系膜区,通过刺激细胞外基质合成,引发肾小球缺血及缺氧,ApoB/ApoA1 与慢性肾脏疾病的发病率相关,ApoB/ApoA1 水平升高是急性肾损伤的潜在危险因素^[17]。研究显示,糖尿病相关慢性肾脏疾病中血浆 ApoB/ApoA1 水平升高,且晚期慢性肾病患者血浆 ApoB/ApoA1 水平高于早期患者^[18]。本研究中,妊高症组患者血清 ApoB/ApoA1 水平升高,且肾损害亚组患者血清 ApoB/ApoA1 水平更高,ApoB 是 LDL-C 的主要成分,LDL-C 在血管生成中发挥重要作用,高水平 ApoB 可能会影响胎盘的血管健康,从而影响胎盘的正常功能,ApoA1 通过调节胎盘滋养层细胞的侵袭与增殖影响胎盘发育,而胎盘功能障碍及胎盘血管生成受损是肾损害发生的重要因素^[19-20]。

本研究结果显示,血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平随着患者病情加重而升高,表明其水平变化可能与妊高症的病情进展有关,可能用于辅助临床评估患者

病情。Logistic 回归分析发现,血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平更高的妊高症患者发生早期肾损害的概率更大,调控 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平可能是临床预防妊高症患者早期肾损害的潜在方案,后续将对此进行深入分析。ROC 曲线分析结果显示, HMGB1、ApoB/ApoA1 联合诊断妊高症患者早期肾损害发生的 AUC 高于单个指标,联合检测 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平可辅助临床评估妊高症患者早期肾损害的发生风险。

4 结 论

综上所述,妊高症患者血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平升高,与患者病情及肾损害密切相关,血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平联合在诊断早期肾损害方面具有较高的价值。本研究仅以 118 例患者作为研究对象,研究结果具有一定的局限性,且未对 HMGB1、ApoB/ApoA1 参与妊高症肾损害的机制进行分析也是本研究的不足之处,后续将完善试验方案、扩大样本容量进行深入分析。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

段小霞、周卓:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;冯思思:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;王珊:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;邓田:进行统计学分析

参考文献

- [1] Zhao X, Wang H, Gao Y, et al. Effects of compound danshen injection combined with magnesium sulfate on pregnancy-induced hypertension syndrome under the guidance of empirical mode decomposition algorithm-based ultrasound image[J]. J Health Eng, 2021, 1(1):9026223-9026232. DOI: 10.1155/2021/9026223.
- [2] Ozer Cora A, Guven S, Sal H, et al. Serum MUC3 protein as a novel marker of gestational hypertensive disorders [J]. J Obstet Gynaecol India, 2022, 72(6):497-502. DOI: 10.1007/s13224-022-01677-0.
- [3] Naqvi R, Hossain N, Butt S, et al. Efficacy of multiple biomarkers: NGAL, KIM1, Cystatin C and IL18 in predicting pregnancy related acute kidney injury[J]. Pak J Med Sci, 2023, 39(1):34-40. DOI: 10.12669/pjms.39.2.7494.
- [4] Fu Y, Xiang Y, Wang Y, et al. The STAT1/HMGB1/NF- κ B pathway in chronic inflammation and kidney injury after cisplatin exposure[J]. Theranostics, 2023, 13(9):2757-2773. DOI: 10.7150/thno.81406.
- [5] 李勇, 苏亚坤, 张宏博, 等. 血清高迁移率蛋白 B1 与原发性高血压患者早期肾损伤的临床关系研究[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(6):560-564. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2023.06.014.
- [6] Lecamwasam A, Mansell T, Ekinci EI, et al. Blood plasma metabolites in diabetes-associated chronic kidney disease: A focus on lipid profiles and cardiovascular risk [J]. Front Nutr, 2022, 9(1):821209. DOI: 10.3389/fnut.2022.821209.
- [7] 毛辉, 黄洁群, 欧志强, 等. 血清视黄醇结合蛋白、胱抑素 C 及载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 联合检测对高血压早期肾损伤的诊断价值[J]. 川北医学院学报, 2024, 39(1):51-54. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2024.01.012.
- [8] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4):227-238. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200114-00039.
- [9] 牛秀敏, 张慧英, 罗营, 等. 实用妊娠期高血压疾病诊疗手册[M].北京:人民军医出版社, 2009:89.
- [10] 朱怡, 秦艳, 何珏. 血清 miR-15b、miR-29a 和 CysC 在妊娠高血压疾病肾脏损害中的临床诊断价值[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(2):170-174, 179. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.02.014.
- [11] Metoki H, Iwama N, Hamada H, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: Definition, management, and out-of-office blood pressure measurement [J]. Hypertens Res, 2022, 45(8):1298-1309. DOI: 10.1038/s41440-022-00965-6.
- [12] Meca DC, Cirstoiu MM. Clinical and paraclinical features in pregnancies associated with renal impairment due to hypertensive complications[J]. Cureus, 2024, 16(4):57849-57856. DOI: 10.7759/cureus.57849.
- [13] Zhang J, Chen Q, Dai Z, et al. miR-22 alleviates sepsis-induced acute kidney injury via targeting the HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Int Urol Nephrol, 2023, 55(2):409-421. DOI: 10.1007/s11255-022-03321-2.
- [14] Oh H, Choi A, Seo N, et al. Protective effect of glycyrhizin, a direct HMGB1 inhibitor, on post-contrast acute kidney injury[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):15625-15637. DOI: 10.1038/s41598-021-94928-5.
- [15] 赵静, 毛小梅. 子痫前期患者外周血中 TLR-4、HMGB1 的表达水平及其对肾损伤的诊断价值[J]. 医学临床研究, 2022, 39(10):1501-1504, 1508. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2022.10.017.
- [16] Dong Y, Ming B, Dong L. The role of HMGB1 in rheumatic diseases [J]. Front Immunol, 2022, 13(1):815257-815269. DOI: 10.3389/fimmu.2022.815257.
- [17] Tao J, Dai W, Ye C, et al. Preprocedural Lp(a) level and ApoB/ApoA-I ratio and the risk for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing emergency PCI[J]. Lipids Health Dis, 2021, 20(1):130-138. DOI: 10.1186/s12944-021-01535-4.
- [18] Lecamwasam A, Mansell T, Ekinci EI, et al. Blood plasma metabolites in diabetes-associated chronic kidney disease: A focus on lipid profiles and cardiovascular risk [J]. Front Nutr, 2022, 9(1):821209-821212. DOI: 10.3389/fnut.2022.821209.
- [19] DeFreitas MJ, Katsoufis CP, Benny M, et al. Educational review: The impact of perinatal oxidative stress on the developing kidney[J]. Front Pediatr, 2022, 10:853722-853737. DOI: 10.3389/fped.2022.853722.
- [20] Liu Z, Pei J, Zhang X, et al. APOA1 is a novel marker for pre-eclampsia[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22):16363-16377. DOI: 10.3390/ijms242216363.

(收稿日期:2024-12-05)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.014

论著 · 临床

宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 表达与临床病理特征关系及预后价值

张毅, 伍紫蕊, 李玉佳, 黄官友

基金项目: 贵州省科技支撑计划项目 (20201036)

作者单位: 550001 贵阳, 贵州医科大学附属医院妇产科 (张毅、伍紫蕊、李玉佳), 生殖中心 (黄官友)

通信作者: 黄官友, E-mail: yi9952099@163.com



【摘要】目的 研究宫颈癌组织 NOP2/Sun RNA 甲基转移酶家族成员 6 (NSUN6)、硫酸酯酶 1 (SULF1) 的表达及其与临床病理特征和预后的关系。**方法** 选取 2019 年 6 月—2021 年 6 月贵州医科大学附属医院妇产科收治的宫颈癌患者 92 例的临床资料。利用实时荧光定量 PCR 和免疫组织化学检测癌组织 NSUN6、SULF1 mRNA 和蛋白表达;应用 R 语言分析人类基因组图谱 (TCGA) 数据库中宫颈癌组织和正常宫颈组织中 NSUN6、SULF1 表达差异;K-M 曲线分析 NSUN6、SULF1 蛋白表达对宫颈癌患者预后的影响;Cox 回归模型筛选宫颈癌预后的影响因素。**结果** TCGA 数据库分析结果显示,宫颈癌组织中 NSUN6、SULF1 mRNA 表达高于正常宫颈组织 ($t/P=22.281/<0.001$ 、 $53.721/<0.001$);宫颈癌患者癌组织 NSUN6、SULF1 mRNA 表达均高于癌旁组织 ($t/P=37.619/<0.001$ 、 $36.442/<0.001$),宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 蛋白阳性率均高于癌旁组织 ($\chi^2/P=85.546/<0.001$ 、 $86.891/<0.001$);宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 蛋白阳性率在 FIGO 分期 I B2~II B 期、淋巴结转移均高于 I A~I B1 期、无淋巴结转移 ($t/P=7.934/0.005$ 、 $5.327/0.021$ 、 $13.512/<0.001$ 、 $4.564/0.033$);NSUN6 阳性与阴性、SULF1 阳性与阴性 3 年总生存 (OS) 率之间比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),NSUN6 阳性、SULF1 阳性患者 3 年无进展生存 (PFS) 率均低于阴性患者 ($\chi^2/P=8.120/0.004$ 、 $36.442/<0.001$);FIGO 分期 I B2~II B 期、淋巴结转移、NSUN6 阳性、SULF1 阳性是宫颈癌患者预后不良的危险因素 [$HR(95\%CI)=1.402(1.115\sim1.764)$ 、 $1.339(1.094\sim1.639)$ 、 $1.374(1.082\sim1.746)$ 、 $1.278(1.054\sim1.548)$]。**结论** 宫颈癌组织中 NSUN6、SULF1 mRNA 和蛋白表达均升高,两者均与不良临床病理特征相关,是评估宫颈癌预后的标志物。

【关键词】 宫颈癌;NOP2/Sun RNA 甲基转移酶家族成员 6;硫酸酯酶 1;预后

【中图分类号】 R737.33

【文献标识码】 A

The relationship between the expression of NSUN6 and SULF1 in cervical cancer tissues and clinicopathological features and prognostic value Zhang Yi*, Wu Zirui, Li Yujia, Huang Guanyou.* Department of Gynecology and Obstetrics, Guizhou Medical University Affiliated Hospital, Guizhou, Guiyang 550001, China

Funding program: Guizhou Province Science and Technology Support Plan Project (20201036)

Corresponding author: Huang Guanyou, E-mail: yi9952099@163.com

【Abstract】 Objective To study the expression of NOP2 / Sun RNA methyltransferase 6 (NSUN6) and Sulfatase 1 (SULF1) in cervical cancer tissues and their relationship with clinicopathological features and prognosis.**Methods** The expression differences of NSUN6 and SULF1 in cervical cancer tissues and normal cervical tissues in the human genome atlas database were analyzed by R language. The clinical data of 92 patients with cervical cancer admitted to the Department of gynecology and obstetrics of Guizhou Medical University Affiliated Hospital from June 2019 to June 2021 were collected. The expression of NSUN6 and SULF1 in cancer tissues was detected by real-time fluorescence quantitative PCR and immunohistochemistry; K-M curve was used to compare the prognostic differences of different NSUN6 and SULF1 protein expressions in patients with cervical cancer; Cox regression model was used to screen the prognostic factors of cervical cancer.**Results** The results of TCGA database and qPCR showed that the expression of NSUN6 mRNA and SULF1 mRNA in cervical cancer tissues was higher than that in normal tissues ($t/P=22.281/<0.001$, $53.721/<0.001$, $37.619/<0.001$, $36.442/<0.001$); The positive rates of NSUN6 and SULF1 proteins in cervical cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ($t/P=85.546/<0.001$, $86.891/<0.001$). The positive rates of NSUN6 and SULF1 in cervical cancer tissues with FIGO stage I B2~II B and lymph

node metastasis were higher than those of I A–I B1 and no lymph node metastasis ($t/P=7.934/0.005, 5.327/0.021, 13.512/<0.001, 4.564/0.033$). There was no significant difference in 3-year overall survival rate between NSUN6 positive and negative, SULF1 positive and negative ($P>0.05$); The 3-year progression-free survival rate of NSUN6 positive and SULF1 positive was lower than that of NSUN6 negative and SULF1 negative ($\chi^2/P=8.120/0.004, 36.442/<0.001$). NSUN6 positive, SULF1 positive, FIGO stage I B2–II B and lymph node metastasis were risk factors affecting the prognosis of cervical cancer [$HR(95\% CI)=1.374(1.082–1.746), 1.278(1.054–1.548), 1.402(1.115–1.764), 1.339(1.094–1.639)$]. **Conclusion** The expressions of NSUN6 and SULF1 mRNA and protein in cervical cancer tissues are increased, both of which are related to poor clinicopathological features and are markers for evaluating the prognosis of cervical cancer.

[Key words] Cervical cancer; NOP2/SUN RNA methyltransferase family member 6; Sulfatase 1; Prognosis

宫颈癌是常见的女性生殖道恶性肿瘤,2020 年全球宫颈癌新发 57 万例,死亡例数 31 万例^[1]。虽然近年来宫颈癌的预防和诊治取得了一定的发展,但患者的远期预后情况不容乐观^[2]。NOP2/Sun RNA 甲基转移酶家族成员 6 (NOP2/Sun RNA methyltransferase 6, NSUN6) 属于 NSUN 蛋白家族成员,能对 mRNA 或 tRNA 的特定位点进行甲基化修饰,参与调节机体造血功能、代谢紊乱等过程^[3]。研究表明,直肠癌组织 NSUN6 表达上调,其能促进甲基转移酶样因子 3 的 5-甲基胞嘧啶 (5-methylcytosine, m5C) 修饰,促进肿瘤恶性增殖^[4]。硫酸酯酶 1 (sulfatase 1, SULF1) 属于硫酸酯酶家族成员,影响胚胎发育和细胞增殖过程^[5]。研究表明,胰腺癌、胃癌中 SULF1 表达上调,其能激活 Hedgehog 信号通路,促进癌细胞的侵袭和迁移^[6-7]。目前关于宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 表达的研究较少,本研究通过分析宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 的表达,探讨两者的临床价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 6 月—2021 年 6 月贵州医科大学附属医院妇产科收治的宫颈癌患者 92 例的临床资料,年龄 33~78 (56.73 ± 7.24) 岁;病程:3~41 (15.13 ± 4.20) d;高血压 28 例,糖尿病 12 例,均无明显家族遗传史、无明显诱因;鳞癌 62 例,腺癌 30 例;浸润深度: $<1/2$ 肌层 50 例, $\geq 1/2$ 肌层 42 例;肿瘤大小: <4 cm 54 例, ≥ 4 cm 38 例;高中分化 53 例,低分化 39 例;FIGO 分期: I A~I B1 期 47 例, I B2~II B 期 45 例;淋巴结转移 36 例。本研究经医院伦理委员会批准通过 (20190130),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结合患者临床症状、体征及辅助检查,同时病理检查明确为宫颈癌;②首次诊治,入院前未接受任何治疗;③临床相关资料完整。(2) 排除标准:①已出现肿瘤远处转移;②合并其他器官的恶性肿瘤;③合并严重的心肺功能障碍、自身免疫系统疾病等。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 NSUN6、SULF1 mRNA 检测:留取术中宫颈癌组织和癌旁组织,各约 50 mg,研钵研磨后,低温离心机 3 000 r/min 离心 15 min,分离留取上清,采用 Trizol 提取 RNA,分光光度计 (美国赛默飞公司,型号: Narodrop2000) 测量样品 RNA 的浓度和纯度。逆转录试剂盒购自日本 TAKARA 公司 (型号: RR036A)。逆转录体系, RT Master Mix ($5\times$) 4 μ l, 总 RNA 2 μ l, DEPC 水 14 μ l, 总体积 20 μ l; 反应条件: 37℃ 15 min、85℃ 5 s、4℃ 停止反应。TB Green® Premix Ex TagTM II 购自日本 TaKaRa 公司 (货号: RR820A)。引物的设计和合成均由上海华大公司完成。引物序列: NSUN6 上游 5'-ACGACCCGCAACAATGAAG-3', 下游 5'-GGAAGTCGAGTCCTCACCAC-3'; SULF1 上游 5'-GTGAG-GACTCGACTTCCCG-3', 下游 5'-GCCGCTATCG-GTCTTTCCG-3'; GAPDH 上游 5'-AGCCGCGAGTATGAT-ACCG-3', 下游 5'-GCCCGAAGAATTTTGGTGCTC-3'。实时荧光定量 PCR: 总体系为 10 μ l, 其中 TB Green PremixEx Tag II 5 μ l, Forward/Reverse Primer 各 0.2 μ l, cDNA 1 μ l, DEPC 水 3.6 μ l。实验程序: 95℃ 5 min、95℃ 30 s、60℃ 60 s、72℃ 34 s, 循环 40 次。以 GAPDH 为内参, $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算目的基因的相对表达量。

1.3.2 NSUN6、SULF1 蛋白检测:取宫颈癌组织和癌旁组织的石蜡切片,常规脱蜡,梯度酒精水化处理,按照常规免疫组化染色步骤进行实验。免疫组化染色试剂盒购自北京中杉金桥公司 (货号: PV-9000)。高压锅中抗原热修复,自然冷却后,3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶, NSUN6、SULF1 一抗 (稀释比 1:100, 美国 abcam 公司, 货号: ab307430、ab32763) 4℃ 过夜, 按常规免疫组化步骤进行显色及封片。采用半定量计分法, 即染色强度和阳性细胞百分比两者的乘积 >2 分判断为阳性, ≤ 2 分为阴性。染色强度: 无着色 0 分, 浅黄色 1 分, 黄褐色 2 分, 棕褐色 3 分; 阳性细胞百分比: $\leq 1\%$ 为 0 分, 2%~25% 为 1 分, 26%~50% 为 2 分, 51%~

75%为 3 分,>75%为 4 分。

1.3.3 随访:通过门诊、电话等方式随访患者的预后生存情况,3~6 个月随访 1 次,随访时间 2019 年 6 月—2024 年 6 月。随访结局包括无进展生存率(progression free survival, PFS)和总体生存率(overall survival, OS)。PFS 是自术后至随访出现肿瘤复发、转移和死亡;OS 是术后至出现肿瘤相关死亡。

1.4 统计学方法 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 χ^2 检验;应用 R 语言分析人类基因组图谱(TCGA)数据库中宫颈癌组织和正常宫颈组织中 NSUN6、SULF1 表达差异;K-M 曲线分析 NSUN6、SULF1 蛋白表达对宫颈癌患者预后的影响;Cox 回归模型筛选宫颈癌预后的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 TCGA 数据库中宫颈癌组织和正常宫颈组织 NSUN6、SULF1 mRNA 表达比较 TCGA 数据库分析结果显示,宫颈癌组织 NSUN6(3.89±0.68)、SULF1(5.19±0.66)mRNA 表达高于正常宫颈组织(2.91±0.36)、(2.91±0.34)($t/P=22.281/ <0.001$ 、53.721/ <0.001)。

2.2 宫颈癌患者癌旁组织和癌组织 NSUN6、SULF1 mRNA 和蛋白表达比较 宫颈癌患者癌组织 NSUN6、SULF1 mRNA 和蛋白表达均高于癌旁组织($P<0.01$),见表 1、图 1。

表 1 宫颈癌患者癌旁组织和癌组织 NSUN6、SULF1 基因表达和蛋白阳性率比较

Tab.1 Comparison of NSUN6 and SULF1 gene expression and protein positivity rates in adjacent and cancerous tissues of cervical cancer patients

组 别	例数	NSUN6		SULF1	
		基因表达 ($\bar{x} \pm s$)	蛋白阳性 [例(%)]	基因表达 ($\bar{x} \pm s$)	蛋白阳性 [例(%)]
癌旁组织	92	0.56±0.14	8(8.70)	0.79±0.18	6(6.52)
癌组织	92	2.71±0.53	70(76.09)	3.17±0.60	68(73.91)
t/χ^2 值		37.619	85.546	36.442	86.891
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 蛋白阳性率在不同临床参数中差异比较 宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 阳性率在 FIGO 分期 I B2~ II B 期、淋巴结转移高于 I A~ I B1 期、无淋巴结转移($P<0.05$),见表 2。

2.4 NSUN6、SULF1 蛋白表达对宫颈癌患者预后的影响 宫颈癌患者 92 例截止至随访结束时,死亡 9 例,肿瘤进展 20 例,3 年 OS 率为 90.22% (83/92),3 年

PFS 率为 78.26% (72/92)。NSUN6 阳性与阴性、SULF1 阳性与阴性 3 年 OS 率之间比较,差异无统计学意义(P 均>0.05)。NSUN6 阳性、SULF1 阳性 3 年 PFS 率分别低于 NSUN6 阴性、SULF1 阴性(P 均<0.01),见表 3。

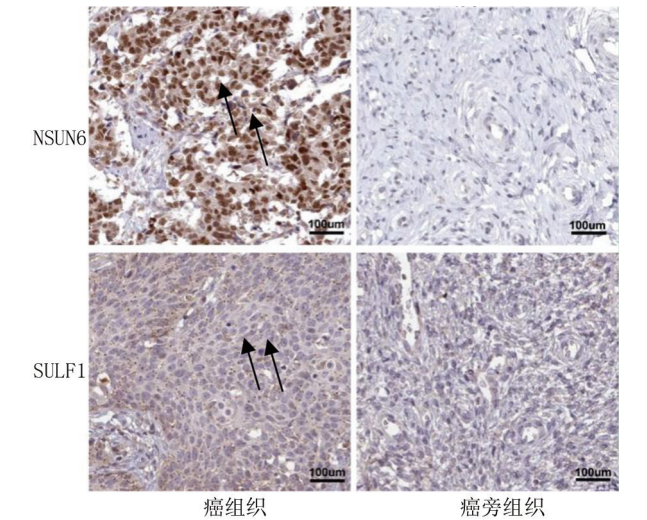


图 1 癌组织和癌旁组织 NSUN6、SULF1 蛋白表达比较(免疫组化,×200)

Fig.1 Comparison of NSUN6 and SULF1 protein expression between cancer tissue and adjacent tissue (immunohistochemistry, × 200)

表 3 NSUN6、SULF1 蛋白表达对宫颈癌患者预后的影响
Tab.3 The prognostic impact of NSUN6 and SULF1 protein expression on cervical cancer patients

组 别	3 年 OS	χ^2 值	P 值	3 年 PFS	χ^2 值	P 值
NSUN6						
阳性	88.57(62/70)	4.153	0.063	74.29(52/70)	8.120	0.004
阴性	95.45(21/22)			90.91(20/22)		
SULF1						
阳性	88.23(60/68)	2.302	0.129	73.53(50/68)	36.442	<0.001
阴性	95.83(23/24)			91.67(22/24)		

2.5 多因素 Cox 回归分析宫颈癌患者预后不良的影响因素 以宫颈癌患者预后情况为因变量(1=进展,0=无进展),上述结果中 $P<0.05$ 的项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:FIGO 分期 I B2~ II B 期、淋巴结转移、NSUN6 阳性、SULF1 阳性是宫颈癌患者预后不良的危险因素($P<0.01$),见表 4。

3 讨 论

宫颈癌是全球女性第四大常见恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的第四大原因。早期宫颈癌的最佳治疗方式首选手术治疗,但术后依然存在一定的复发率和病

表 2 宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 蛋白阳性率在不同临床参数中差异比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of differences in NSUN6 and SULF1 protein positivity among different clinical parameters in cervical cancer tissues								
项 目	例数	NSUN6 阳性 (n=70)	χ^2 值	P 值	SULF1 阳性 (n=68)	χ^2 值	P 值	
年龄	≤60 岁	56	40(71.43)	1.707	0.191	39(69.64)	1.353	0.245
	>60 岁	36	30(83.33)			29(80.56)		
病理类型	鳞癌	62	44(70.97)	2.739	0.098	45(72.58)	0.175	0.676
	腺癌	30	26(86.67)			23(76.67)		
肿瘤大小	<4 cm	54	38(70.37)	2.348	0.125	37(68.52)	1.973	0.160
	≥4 cm	38	32(84.21)			31(81.58)		
肌层浸润深度	<1/2 肌层	50	35(70.00)	2.230	0.135	35(70.00)	0.870	0.351
	≥1/2 肌层	42	35(83.33)			33(78.57)		
肿瘤分化程度	高中分化	53	38(71.70)	1.324	0.250	36(67.93)	2.325	0.127
	低分化	39	32(82.05)			32(82.05)		
FIGO 分期	I A~ I B1 期	47	30(63.83)	7.934	0.005	27(57.45)	13.512	<0.001
	I B2~ II B 期	45	40(88.89)			41(91.11)		
淋巴结转移	无	56	38(67.86)	5.327	0.021	37(66.07)	4.564	0.033
	有	36	32(88.89)			31(86.11)		

表 4 多因素 Cox 回归分析宫颈癌患者预后不良的影响因素

Tab.4 Multivariate Cox regression analysis of factors affecting poor prognosis in cervical cancer patients

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
FIGO I B2~ II B 期	0.338	0.117	8.346	<0.001	1.402	1.115~1.764
淋巴结转移	0.292	0.103	8.037	<0.001	1.339	1.094~1.639
NSUN6 阳性	0.318	0.122	6.794	<0.001	1.374	1.082~1.746
SULF1 阳性	0.245	0.098	6.250	<0.001	1.278	1.054~1.548

死亡率^[8]。临床上主要参考 FIGO 分期、病理分级及肿瘤大小等相关因素评估宫颈癌患者的预后,但临床病理资料分组时临界值选择方法不同对结果产生不同影响,并且相同临床病理特征的患者预后仍存在差异^[9]。

NSUN6 是一种 RNA m5C 甲基转移酶,可在 RNA 的核苷酸链上添加一个化学基团来调节细胞增殖、分化及迁移等生物学行为。研究表明,前列腺癌中 NSUN6 表达升高,其能够抑制获得原始 B 细胞、CD8⁺ T 细胞等免疫细胞的浸润水平,促进肿瘤细胞的免疫逃逸,导致患者不良预后,本研究中宫颈癌组织 NSUN6 mRNA 和蛋白表达上调,这与既往学者在宫颈癌组织中利用液相色谱—串联质谱检测的结果一致,但该研究纳入病例数较少,仅 21 例,结果未能在较大样本量的基础上进一步验证^[10]。本研究同时在转录水平和蛋白表达水平基础上证实宫颈癌组织 NSUN6 表达升高。NSUN6 能够在 Lys59 处甲基化修饰哺乳动物 STE20 相关激酶,导致肿瘤细胞中哺乳动物 STE20 相关激酶失活,Hippo/YAP 通路及下游靶基因激活,抑制肿瘤细胞的分化,促进肿瘤转移^[11]。本研究中,FIGO 分期 I B2~II B 期、淋巴结转移的癌组织中

NSUN6 蛋白表达较高,提示 NSUN6 能够促进宫颈癌的恶性进展。有学者报道,食管鳞状细胞癌中 NSUN6 的过表达能够介导 tRNA m5C 修饰,以密码子依赖的方式选择性地增强 CDH1 mRNA 的翻译效率,增强癌细胞的黏附转移能力^[12]。此外,NSUN6 的表达上调还能够抑制肿瘤免疫微环境中 CD8⁺T 细胞的浸润,促进 M2 型肿瘤相关巨噬细胞的免疫浸润,促进免疫抑制微环境的形成,导致肿瘤进展^[13]。本研究中,NSUN6 阳性患者的 3 年 PFS 较低,与既往研究报道的结果一致^[10],但该研究仅在 mRNA 水平进行分析,未能在 NSUN6 蛋白水平进一步验证,本研究进一步表明 NSUN6 的蛋白表达上调能增加宫颈癌肿瘤复发、转移等的风险,导致患者不良预后。研究表明,宫颈癌细胞中 NSUN6 的过表达能够促进 N-myc 下游调节基因 1 mRNA 的 m5C 修饰,增强 NDRG1 mRNA 的稳定性,促进同源重组介导的 DNA 损伤修复,进而导致宫颈癌的放射抵抗^[10]。此外,胶质母细胞瘤中 NSUN6 能够介导 NELFB 的 m5C 修饰,进而激活转录因子复合物,促进 TATA 盒结合位点下游基因转录,增强胶质母细胞瘤对烷基化剂治疗的抵抗性,导致患者不良预后^[14]。

SULF1 是一种硫酸酯酶,主要通过硫酸乙酰肝素高度硫酸化的结构域,选择性地去除硫酸乙酰肝素的 6-O-硫酸酯发挥作用,参与调节炎症反应、缺血性心肌修复及维持肾小球滤过屏障完整^[15]。研究表明,结直肠癌、乳腺癌等肿瘤中 SULF1 表达上调,其能够激活血管内皮生长因子通路,促进肿瘤增殖及血行转移^[16]。本研究中,宫颈癌中 SULF1 mRNA 和蛋白表达上调。研究表明,非小细胞肺癌中 lncRNA NEAT1 通

过靶向结合 miR-376b-3p, 增加 SULF1 mRNA 的稳定性及蛋白表达, 增强丝裂原活化蛋白激酶和 AKT 的磷酸化水平, 促进癌细胞的增殖、侵袭和迁移^[17]。本研究中, FIGO 分期 I B2~II B 期、淋巴结转移的癌组织 SULF1 蛋白阳性率较高, 结果提示 SULF1 的表达可能通过促进宫颈癌的侵袭及转移, 导致 FIGO 分期升高及淋巴结转移的发生, 促进宫颈癌肿瘤的疾病进展^[18-19]。既往有学者在宫颈癌细胞系 HeLa 细胞中发现 SULF1 表达上调, 其可激活血管内皮生长因子受体 2/磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 信号通路, 促进癌细胞增殖、集落形成、迁移和侵袭, 抑制细胞凋亡, 导致肿瘤进展^[20-21]。此外, 结直肠癌中肿瘤相关成纤维细胞能够分泌产生 SULF1, 其能够通过硫酸乙酰肝素蛋白多糖, 促进血管内皮生长因子 A 的分泌, 引起细胞外基质沉积和血管生成能力增强, 促进肿瘤血行转移的发生^[22]。本研究中, SULF1 阳性患者的 3 年 PFS 较差, 分析其机制, SULF1 作为一种致癌因子促进癌细胞转移和顺铂化疗治疗的抵抗性形成, 增加肿瘤术后复发转移的风险, 导致患者不良预后。研究表明, 结直肠癌中 SULF1 能与 Arylsulfatase 家族成员 H 相互作用, 激活黏着斑激酶/AKT/mTOR 信号通路, 促进结直肠癌的增殖、侵袭和迁移^[23]。另外, 肿瘤相关成纤维细胞分泌的 SULF1 通过与胃癌细胞膜上的转化生长因子 β 受体 3 结合, 干扰转化生长因子 β_1 和其受体之间的相互作用, 激活转化生长因子 β 信号通路, 诱导上皮间质转化的发生, 导致化疗耐药性形成^[22]。

4 结 论

综上所述, 宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 mRNA 和蛋白表达均升高, 两者均与不良临床病理特征相关, 是评估宫颈癌预后的标志物。但本研究未能发现不同 NSUN6、SULF1 表达宫颈癌患者的总体生存预后的差异, 可能与本研究纳入的样本量较小有关, 未来将设计多中心大样本临床试验进一步研究; 其次, 本研究仅在宫颈癌组织中研究了 NSUN6、SULF1 的表达, 未能在细胞水平对两者的作用机制进行研究, 后续可进一步在基础水平研究 NSUN6、SULF1 的分子机制, 探讨两者的临床应用价值。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张毅: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写, 论文修改; 伍紫蕊: 实施研究过程, 资料搜集整理, 分析试验数据; 李玉佳: 实施研究过程, 资料搜集整理; 黄官友: 提出研究思路, 论文审核

参考文献

[1] Kobayashi O, Kamata S, Okuma Y, et al. Carcinogenesis and epide-

miology of cervical cancer: The hallmark of human papillomavirus-associated cancer[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2024, 50(1): 25-30. DOI: 10.1111/jog.15997.

[2] 李鑫宇, 张慧珍. 局部晚期宫颈癌预后影响因素的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2024, 45(23): 2291-2296. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2024.23.018.

[3] Mattioli F, Worpenberg L, Li CT, et al. Biallelic variants in NSUN6 cause an autosomal recessive neurodevelopmental disorder[J]. Genet Med, 2023, 25(9): 1009-1118. DOI: 10.1016/j.gim.2023.100900.

[4] Cui Y, Lv P, Zhang C. NSUN6 mediates 5-methylcytosine modification of METTL3 and promotes colon adenocarcinoma progression[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2024, 38(6): 2374-2389. DOI: 10.1002/jbt.23749.

[5] 王俊铁, 鲁璐, 何翔, 等. SULF1 作为特发性肺纤维化与肺腺癌共同基因的鉴定及其生物学功能分析[J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(9): 669-683. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2023.101.25.

[6] Lyu Y, Cheng Y, Wang B, et al. Sulfatase 1 expression in pancreatic cancer and its correlation with clinicopathological features and postoperative prognosis[J]. Cancer Biomark, 2018, 22(4): 701-707. DOI: 10.3233/CBM-181210.

[7] 王佳敏, 初冬美, 张家铜, 等. 基于 GEO 和 TCGA 联合分析 SULF1 对胃癌总体生存率的影响[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(10): 865-869. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2022.10.001.

[8] 克热曼·牙库甫, 玛丽亚木古丽·克依木, 韩涛, 等. 宫颈癌患者自身免疫功能、肿瘤标志物水平对癌肿根治术后复发的影响[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(7): 793-797. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.07.006.

[9] Jha AK, Mithun S, Sherkhane UB, et al. Systematic review and meta-analysis of prediction models used in cervical cancer[J]. Artif Intell Med, 2023, 139(5): 102549. DOI: 10.1016/j.artmed.2023.102549.

[10] Yu M, Ni M, Xu F, et al. NSUN6-mediated 5-methylcytosine modification of NDRG1 mRNA promotes radioresistance in cervical cancer[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 139-148. DOI: 10.1186/s12943-024-02055-2.

[11] Li C, Wang S, Xing Z, et al. A ROR1-HER3-lncRNA signalling axis modulates the Hippo-YAP pathway to regulate bone metastasis[J]. Nat Cell Biol, 2017, 19(2): 106-119. DOI: 10.1038/ncb3464.

[12] Han H, Sun Y, Wei W, et al. RNA modification-related genes illuminate prognostic signature and mechanism in esophageal squamous cell carcinoma[J]. iScience, 2024, 27(3): 1093-1107. DOI: 10.1016/j.isci.2024.109327.

[13] Fang X, Miao C, Zeng T, et al. Role of m(5) C RNA methylation regulators in colorectal cancer prognosis and immune microenvironment[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(4): 24303-24312. DOI: 10.1002/jcla.24303.

[14] Awah CU, Winter J, Mazdoom CM, et al. NSUN6, an RNA methyltransferase of 5-mC controls glioblastoma response to temozolomide (TMZ) via NELFB and RPS6KB2 interaction[J]. Cancer Biol Ther, 2021, 22(10-12): 587-597. DOI: 10.1080/15384047.2021.1990631.

(下转 854 页)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.015

论著 · 临床

宫颈癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 表达与上皮间质转化及预后的关系研究

孙桂凤, 杨志慧, 殷晓颖, 潘书梅, 殷正进, 曹晓卉, 张缨



基金项目: 江苏省卫生健康委科研项目(S2020042); 解放军东部战区总医院临床医疗新技术项目(22LCZLXJS17)

作者单位: 210002 南京, 东部战区总医院病理科(孙桂凤、杨志慧、潘书梅、殷正进、曹晓卉、张缨), 妇产科(殷晓颖)

通信作者: 张缨, E-mail: 15056993318@163.com

【摘要】目的 探讨宫颈癌(CC)组织中微小 RNA-22-3p(miR-22-3p)、Erb-B2 受体酪氨酸激酶 3(ERBB3)表达与上皮间质转化(EMT)及预后的关系。**方法** 回顾性选取 2018 年 1 月—2021 年 6 月解放军东部战区总医院妇产科行全子宫切除术或根治性子宫切除术的 CC 患者 154 例为研究对象。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 CC 癌组织及对应癌旁组织中 miR-22-3p、ERBB3 和 EMT 标志物[N-钙黏蛋白(N-cad)、E-钙黏蛋白(E-cad)、蜗牛家族转录抑制因子 1(SNAI1)、波形蛋白(VIM)]表达;通过在线数据库预测 miR-22-3p 与 ERBB3 的结合位点, Pearson 相关分析 CC 癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 与 EMT 标志物表达的相关性;根据 CC 癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 表达均值分为高表达亚组与低表达亚组,通过 Kaplan-Meier 法绘制不同 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 表达 CC 患者无进展生存曲线;多因素 Cox 回归分析 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 表达与 CC 患者预后的关系。**结果** 与癌旁组织比较, CC 癌组织中 miR-22-3p、E-cad mRNA 表达降低, ERBB3、N-cad、SNAI1、VIM mRNA 表达升高($t/P=29.759/<0.001$ 、 $30.944/<0.001$ 、 $36.216/<0.001$ 、 $35.503/<0.001$ 、 $22.026/<0.001$ 、 $36.849/<0.001$); miR-22-3p 与 ERBB3 的 3'-非翻译端 36-43 处存在结合位点。CC 癌组织中 miR-22-3p 与 ERBB3、N-cad、SNAI1、VIM mRNA 表达呈负相关($r/P=-0.795/<0.001$ 、 $-0.744/<0.001$ 、 $-0.681/<0.001$ 、 $-0.761/<0.001$), 与 E-cad mRNA 表达呈正相关($r/P=0.756/<0.001$)。ERBB3 mRNA 与 N-cad、SNAI1、VIM mRNA 表达呈正相关($r/P=0.741/<0.001$ 、 $0.680/<0.001$ 、 $0.730/<0.001$), 与 E-cad mRNA 表达呈负相关($r/P=-0.768/<0.001$);低分化、国际妇产科联盟(FIGO)分期Ⅲ期、有淋巴结转移的 CC 癌组织中 miR-22-3p 表达低于中高分化、FIGO 分期 I~Ⅱ期、无淋巴结转移, ERBB3 mRNA 表达高于中高分化、FIGO 分期 I~Ⅱ期、无淋巴结转移(miR-22-3p: $t/P=2.907/0.004$ 、 $3.092/0.002$ 、 $3.485/0.001$; ERBB3: $t/P=2.891/0.004$ 、 $3.113/0.002$ 、 $3.505/0.001$); 154 例 CC 患者 3 年无进展生存率为 65.58%(101/154), 高 miR-22-3p 表达患者 3 年无进展生存率高于低 miR-22-3p 表达患者, 高 ERBB3 mRNA 表达患者 3 年无进展生存率低于低 ERBB3 mRNA 表达患者(Log-rank $\chi^2=17.390$ 、 16.122 , P 均 <0.001);低分化、FIGO 分期Ⅲ期、淋巴结转移、ERBB3 mRNA ≥ 2.39 为 CC 患者肿瘤进展的独立危险因素[OR(95%CI)=3.500(1.820~6.731)、2.309(1.111~4.798)、4.403(2.224~8.716)、4.237(1.987~9.037)], miR-22-3p ≥ 1.32 为独立保护因素[OR(95%CI)=0.318(0.157~0.644)]。**结论** CC 癌组织中 miR-22-3p 低表达、ERBB3 mRNA 高表达, 与不良病理特征、EMT 和预后有关, 可能成为评估 CC 患者 EMT 和预后的新型标志物。

【关键词】 宫颈癌;微小 RNA-22-3p;Erb-B2 受体酪氨酸激酶 3;上皮间质转化;预后**【中图分类号】** R737.33**【文献标识码】** A

Study on the relationship between miR-22-3p, ERBB3 expression, epithelial-Mesenchymal transition, and prognosis in cervical cancer tissues Sun Guifeng*, Yang Zhihui, Yin Xiaoying, Pan Shumei, Yin Zhengjin, Cao Xiaohui, Zhang Ying.*

Department of Pathology, Chinese PLA Eastern Theater Command General Hospital, Jiangsu, Nanjing 210002, China

Funding program: Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (S2020042); Clinical Medical New Technology Project of the Eastern Theater Command General Hospital(22LCZLXJS17)

Corresponding author: Zhang Ying, E-mail: 15056993318@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the expression of microRNA-22-3p(miR-22-3p), Erb-B2 receptor tyrosine kinase 3(ERBB3), epithelial-mesenchymal transition(EMT), and prognosis in cervical cancer(CC) tissues. **Methods** A total of 154 CC patients who underwent total or radical hysterectomy at the Department of Obstetrics and Gynecology, Eastern Theater General Hospital, from January 2018 to June 2021 were selected. The expression levels of

miR-22-3p, ERBB3, and EMT markers (N-cadherin, E-cadherin, SNAI1, Vimentin) in CC tissues and matched adjacent normal tissues were detected using real-time quantitative PCR. The binding site of miR-22-3p and ERBB3 was predicted through an online database. Pearson correlation analysis was used to assess the correlation between the expression of miR-22-3p, ERBB3, and EMT markers in CC tissues. Based on the mean expression levels of miR-22-3p and ERBB3 in CC tissues, patients were divided into high-expression and low-expression groups. Kaplan-Meier survival curves were plotted for progression-free survival based on different miR-22-3p and ERBB3 mRNA expressions. Multivariate Cox regression analysis was performed to evaluate the relationship between miR-22-3p and ERBB3 mRNA expression and prognosis in CC patients. **Results** Compared with adjacent normal tissues, CC tissues showed lower expression of miR-22-3p and E-cad mRNA, but higher expression of ERBB3 mRNA, N-cad mRNA, SNAI1 mRNA, and VIM mRNA ($t/P=-29.759/<0.001, -30.944/<0.001, 36.216/<0.001, 35.503/<0.001, 22.026/<0.001, 36.849/<0.001$). A binding site between miR-22-3p and ERBB3 was found at the 3' untranslated region (positions 36-43). In CC tissues, miR-22-3p was negatively correlated with ERBB3 mRNA, N-cad mRNA, SNAI1 mRNA, and VIM mRNA, but positively correlated with E-cad mRNA ($r/P=-0.795/<0.001, -0.744/<0.001, -0.681/<0.001, -0.761/<0.001, 0.756/<0.001$); ERBB3 mRNA was positively correlated with N-cad mRNA, SNAI1 mRNA, and VIM mRNA, and negatively correlated with E-cad mRNA ($r/P=0.741/<0.001, 0.680/<0.001, 0.730/<0.001, -0.768/<0.001$). Lower expression of miR-22-3p and higher expression of ERBB3 mRNA were observed in poorly differentiated tumors, FIGO stage III, and cases with lymph node metastasis compared to moderately/highly differentiated tumors, FIGO stage I-II, and those without lymph node metastasis ($t/P=2.907/0.004, 3.092/0.002, 3.485/0.001, 2.891/0.004, 3.113/0.002, 3.505/0.001$). The 3-year progression-free survival rate for the 154 CC patients was 65.58% (101/154). Patients with high miR-22-3p expression had a higher 3-year progression-free survival rate compared to those with low expression, while patients with high ERBB3 mRNA expression had a lower 3-year progression-free survival rate compared to those with low expression ($\chi^2/P=17.390/<0.001, 16.122/<0.001$). Poor differentiation, FIGO stage III, lymph node metastasis, and ERBB3 mRNA ≥ 2.39 were independent risk factors for tumor progression in CC patients, while miR-22-3p ≥ 1.32 was an independent protective factor [$OR(95\% CI)=3.500 (1.820-6.731), 2.309 (1.111-4.798), 4.403 (2.224-8.716), 4.237 (1.987-9.037), 0.318 (0.157-0.644)$]. **Conclusion** Low expression of miR-22-3p and high expression of ERBB3 mRNA in CC tissues are associated with poor pathological features, EMT, and prognosis, and they may serve as novel biomarkers for assessing EMT and prognosis in CC patients.

【Key words】 Cervical cancer; MicroRNA-22-3p; Erb-B2 receptor tyrosine kinase 3; Epithelial-mesenchymal transition; Prognosis

宫颈癌(cervical cancer, CC)是常见的女性生殖系统恶性肿瘤,全球每年 CC 新发 66.10 万例,死亡 34.82 万例^[1]。据统计,2022 年我国 CC 新发 15.07 万例,死亡 5.57 万例,是女性生殖系统恶性肿瘤发病和死亡的首位原因^[2]。CC 给女性生命健康构成了严重威胁,寻找能评估 CC 预后的标志物,对于指导 CC 临床诊疗至关重要。上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是 CC 细胞迁移和侵袭的重要机制,是当前抗肿瘤治疗的热点^[3]。微小 RNA(microRNA, miRNA)-22-3p 是一种保守 miRNA,能靶向调控多种基因参与乳腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤进展^[4]。研究表明,肝癌中 miR-22-3p 低表达,能靶向发芽受体酪氨酸激酶信号拮抗因子 2 来抑制肝癌细胞 EMT 和迁移、侵袭^[5]。Erb-B2 受体酪氨酸激酶 3(Erb-B2 receptor tyrosine kinase, ERBB3)是一种膜结合蛋白,能通过激活一系列信号通路促进肿瘤进展^[6]。研究表明,胃癌中 ERBB3 高表达,能激活蛋白激酶 B/血管生成素 2 通路,促进胃癌细胞 EMT 和增殖、迁移^[7]。但关于二者在 CC 中的临床意义尚不明确。本研究通过检测 CC 癌组织

中 miR-22-3p、ERBB3 表达与 EMT 及预后的关系,以期改善 CC 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 回顾性选取 2018 年 1 月—2021 年 6 月解放军东部战区总医院妇产科行全子宫切除术或根治性子官切除术的 CC 患者 154 例,年龄 30~79 (60.54 $\pm$ 7.63)岁, ≥ 60 岁 88 例, <60 岁 66 例;人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV):阳性 144 例,阴性 10 例;肿瘤直径: >2 cm 80 例, ≤ 2 cm 74 例;分化程度:低分化 59 例,中高分化 95 例;病理类型:鳞癌 124 例,腺癌 30 例;吸烟史 32 例;肿瘤家族史 54 例;国际妇产科联盟(federation international of gynecology and obstetrics, FIGO)分期^[8]: I~II 期 97 例, III 期 57 例;淋巴结转移 51 例。本研究获得医院伦理委员会批准(2021 伦审 023),患者或家属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有完整的临床资料;②年龄 >18 岁;③初次行手术治疗,术后病理确诊为 CC;④入院前未接受任何抗肿瘤治疗,且能配合

随访。(2)排除标准:①妊娠及哺乳期妇女;②合并其他部位恶性肿瘤;③复发性 CC;④合并严重心、肝、肾等重要脏器损害;⑤伴有其他子宫疾病,如宫颈炎、子宫内膜炎、子宫内膜异位症等;⑥合并除 HPV 外病毒感染,如人免疫缺陷病毒、肝炎病毒等。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 和 EMT 标志物检测:术中收集部分 CC 癌组织及距肿瘤边缘>2 cm 的癌旁正常组织,研磨加入总 RNA 提取试剂(沈阳万类生物科技有限公司,货号:WLA088a)提取组织总 RNA,逆转录(南京赛泓瑞生物科技有限公司,货号:D401)为 cDNA。应用 ABI 9700 实时荧光定量扩增仪和 SYBR Green qPCR Mix 试剂(北京启衡星生物科技有限公司,货号:FS-Q1002/Q1001-S)进行实时荧光定量聚合酶链反应。反应体系:2×SYBR Green Mix 10 μl、cDNA 模板 1 μl、上下游引物各 0.6 μl、ddH₂O 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-22-3p 以 U6 为内参,ERBB3、N-cad、E-cad、SNAI1、VIM mRNA 以 GAPDH 为内参,引物均由南京诺唯赞生物科技股份有限公司设计合成,见表 1。应用 2^{-ΔΔCT} 法计算组织中 miR-22-3p、ERBB3 和 EMT 标志物 [N-钙黏蛋白(N-cadherin, N-cad)、E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)、蜗牛家族转录抑制因子 1(snail family transcription repressor 1, SNAI1)、波形蛋白(vimentin, VIM)] 相对表达量。

1.3.2 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-22-3p 与 ERBB3 的结合位点。

1.3.3 随访与分组:自 CC 患者入院时进行随访,随访 3 年,截至 2024 年 6 月或肿瘤进展(复发、转移和死亡),记录所有患者 3 年无进展生存率。根据 CC 癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 表达均值分为高表达亚组与低表达亚组。

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,比较行 *t* 检验;Pearson 相关分析 CC 癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 与

EMT 标志物表达的相关性;Kaplan-Meier 法绘制不同 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 表达 CC 患者无进展生存曲线;多因素 Cox 回归分析 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 表达与 CC 患者预后的关系。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

表 1 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 和 EMT 标志物基因引物序列
Tab.1 Primer sequences for miR-22-3p, ERBB3 mRNA, and EMT marker genes

基因	上游引物	下游引物
miR-22-3p	5'-CGGGCTGTAAACATC-CTTGAC-3'	5'-GTCGTATCCAGTGA-GGGTCCG-3'
ERBB3	5'-ACTGGACATCACAGC-AGAATGA-3'	5'-AGAACGTGCAGTTCA-GTCAA-3'
N-cad	5'-TGGTTTGAACGTGGG-GAACT-3'	5'-CAGTTTGAAGGCTCTG-CTTTGC-3'
E-cad	5'-GAGCCCAGGCAGCTA-TTTCA-3'	5'-CATCGGTGAGACCAG-AGCAC-3'
SNAI1	5'-CCAGGTGGTCTCTCT-TGA-3'	5'-GCTGTAGCCAAATCG-TTGT-3'
VIM	5'-GCUUUGAGCUACAGG-ACAATT-3'	5'-GCUGCAGGACUCUAA-UCCATT-3'
U6	5'-CTCGCTTCGGCAGCA-CA-3'	5'-AACGCTTCACGAATT-TGCGT-3'
GAPDH	5'-GGACTCATGACCACA-GTCCA-3'	5'-TCAGCTCAGGGATGA-CCTTG-3'

2 结果

2.1 不同组织中 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 和 EMT 标志物表达比较 与癌旁组织比较,CC 癌组织中 miR-22-3p、E-cad mRNA 表达降低,ERBB3、N-cad、SNAI1、VIM mRNA 表达升高(*P*<0.01),见表 2。

2.2 CC 癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 与 EMT 标志物表达的相关性 在线数据库预测发现,miR-22-3p 与 ERBB3 的 3'-非翻译端 36-43 处存在结合位点,见图 1。Pearson 相关分析显示,CC 癌组织中 miR-22-3p 与 ERBB3、N-cad、SNAI1、VIM mRNA 表达呈负相关,与 E-cad mRNA 表达呈正相关(*P*<0.01);ERBB3 mRNA 与 N-cad、SNAI1、VIM mRNA 表达呈正相关,与 E-cad mRNA 表达呈负相关(*P*<0.01),见表 3。

表 2 CC 癌组织及癌旁组织中 miR-22-3p、ERBB3 和 EMT 标志物表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of miR-22-3p, ERBB3, and EMT marker expression in CC cancer tissue and adjacent tissues							
组 别	例数	miR-22-3p	ERBB3 mRNA	N-cad mRNA	E-cad mRNA	SNAI1 mRNA	VIM mRNA
癌旁组织	154	2.71±0.45	1.08±0.25	1.14±0.17	1.39±0.31	0.83±0.13	1.31±0.21
CC 组织	154	1.32±0.35	2.39±0.35	2.24±0.39	0.63±0.11	1.35±0.25	2.40±0.30
<i>t</i> 值		29.759	36.216	35.503	30.944	22.026	36.849
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 CC 癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 与 EMT 标志物表达的相关性

Tab.3 Correlation between miR-22-3p, ERBB3 mRNA and EMT marker expression in CC cancer tissue

指 标	miR-22-3p		ERBB3 mRNA	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
miR-22-3p	-	-	-0.795	<0.001
ERBB3 mRNA	-0.795	<0.001	-	-
N-cad mRNA	-0.744	<0.001	0.741	<0.001
E-cad mRNA	0.756	<0.001	-0.768	<0.001
SNAI1 mRNA	-0.681	<0.001	0.680	<0.001
VIM mRNA	-0.761	<0.001	0.730	<0.001

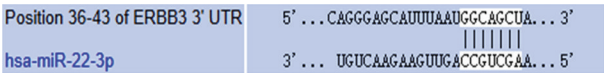


图 1 miR-22-3p 与 ERBB3 的结合位点

Fig.1 The binding sites of miR-22-3p and ERBB3

2.3 CC 癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 表达在不同临床/病理特征中的差异比较 低分化、FIGO 分期Ⅲ期、有淋巴结转移的 CC 癌组织中 miR-22-3p 表达低于中高分化、FIGO 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移, ERBB3 mRNA 表达高于中高分化、FIGO 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移($P<0.01$),见表 4。

2.4 CC 癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 表达与 3 年无进展生存率的关系 随访 3 年,154 例 CC 患者无失访,复发 22 例,转移 13 例,死亡 18 例,3 年无进展生存率为 65.58% (101/154),见图 2。Kaplan-Meier 生存曲线显示,高 miR-22-3p 表达(≥ 1.32 , 77 例)患者 3 年无进展生存率 80.52% (62/77) 高于低 miR-22-3p 表达患者(< 1.32 , 77 例)的 50.65% (39/77) (Log-rank $\chi^2 = 17.390, P<0.001$);高 ERBB3 mRNA 表达(≥ 2.39 , 73 例)患者 3 年无进展生存率 50.68% (37/73) 低于低 ERBB3 mRNA 表达患者(< 2.39 , 81 例)的 79.01% (64/81) (Log-rank $\chi^2 = 16.122, P<0.001$)。

2.5 Cox 回归分析 CC 患者预后的影响因素 以 CC 患者预后不良为因变量(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 Cox 回归分析,结果显示:低分化、FIGO 分期Ⅲ期、淋巴结转移、ERBB3 mRNA ≥ 2.39 为 CC 患者肿瘤进展的独立危险因素,miR-22-3p ≥ 1.32 为独立保护因素($P<0.05$),见表 5。

3 讨 论

CC 是常见的妇科恶性肿瘤,近年来随着 CC 早期筛查的推广,CC 早期诊断率有所提升,但晚期比例仍

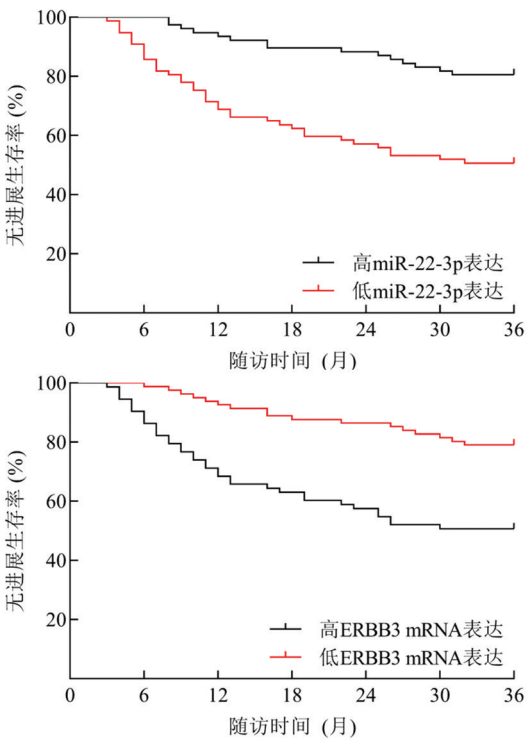


图 2 不同 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 表达 CC 患者无进展生存 Kaplan-Meier 曲线

Fig.2 Progression free survival curves of CC patients with different miR-22-3p and ERBB3 mRNA expressions (Kaplan-Meier method)

然较高,虽然免疫和靶向药物的出现极大地延长了晚期 CC 患者生存时间,但总体临床获益率仍不如意^[9-10]。早期评估 CC 患者预后是指导临床决策和改善预后的关键,FIGO 分期是当前临床常用的预后评估方法,但其受到临床诊断水平、检查方法、主观判断等因素影响,且同分期患者受肿瘤异质性影响也可能出现不同预后^[11-12]。因此,迫切需要深入分析影响 CC 患者预后的因素。

EMT 即上皮细胞丧失极性和细胞间黏附特性,转化为具有高度迁移、侵袭能力的间质细胞的过程,肿瘤细胞 EMT 能使其获得更强的迁移和侵袭能力,从而促进肿瘤的发生发展^[3]。N-cad、E-cad、SNAI1、VIM 是 EMT 相关标志物,其中 N-cad 高能促进细胞间黏附转变为更松散的间质状态,增强肿瘤细胞迁移和侵袭能力;E-cad 低能破坏上皮细胞间的黏附连接,促进细胞失去极性并获得间质特性;SNAI1 高能抑制 E-cad 转录,从而促进细胞失去极性并获得间质特性;VIM 高能重塑细胞骨架,通过支持细胞形态改变来促进肿瘤细胞迁移和侵袭^[13]。本研究中,CC 癌组织中 ERBB3、N-cad、SNAI1、VIM mRNA 高表达,E-cad mRNA 低表

表 4 CC 癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 表达在不同临床/病理特征中的差异比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of differences in miR-22-3p and ERBB3 mRNA expression in CC cancer tissues with different clinical/pathological features

项 目		例数	miR-22-3p	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	ERBB3 mRNA	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	≥60 岁	88	1.31±0.37	0.170	0.865	2.39±0.37	0.113	0.910
	<60 岁	66	1.32±0.31			2.38±0.33		
HPV 感染	阳性	144	1.31±0.34	1.284	0.201	2.40±0.35	1.351	0.179
	阴性	10	1.46±0.43			2.24±0.45		
肿瘤直径	>2 cm	80	1.27±0.35	1.885	0.061	2.44±0.37	1.901	0.059
	≤2 cm	74	1.37±0.34			2.33±0.33		
分化程度	低分化	59	1.22±0.32	2.907	0.004	2.49±0.34	2.891	0.004
	中高分化	95	1.38±0.35			2.32±0.35		
病理类型	鳞癌	124	1.32±0.35	0.299	0.766	2.38±0.35	0.349	0.727
	腺癌	30	1.30±0.35			2.41±0.38		
吸烟史	有	32	1.28±0.37	0.748	0.456	2.42±0.26	0.733	0.466
	无	122	1.33±0.34			2.38±0.37		
肿瘤家族史	有	54	1.27±0.34	1.281	0.202	2.43±0.34	1.100	0.273
	无	100	1.35±0.35			2.36±0.36		
FIGO 分期	I ~ II 期	97	1.38±0.37	3.092	0.002	2.32±0.36	3.113	0.002
	III 期	57	1.22±0.28			2.50±0.32		
淋巴结转移	有	51	1.25±0.32	3.485	0.001	2.46±0.34	3.505	0.001
	无	103	1.44±0.35			2.26±0.35		

表 5 Cox 回归分析 CC 患者预后的影响因素

Tab.5 Cox regression analysis of factors influencing the prognosis of CC patients

变 量	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
分化程度(低分化/中高分化=1/0)	1.253	0.334	14.104	<0.001	3.500	1.820~6.731
FIGO 分期(III 期/I ~ II 期=1/0)	0.837	0.373	5.029	0.025	2.309	1.111~4.798
淋巴结转移(是/否=1/0)	1.482	0.348	18.093	<0.001	4.403	2.224~8.716
miR-22-3p(≥1.32/<1.32=1/0)	-1.144	0.359	10.138	0.001	0.318	0.157~0.644
ERBB3 mRNA(≥2.39/<2.39=1/0)	1.444	0.386	13.962	<0.001	4.237	1.987~9.037

达,说明 CC 存在明显的 EMT,符合其病理变化。miRNA 是一类长度为 22 个核苷酸、不编码蛋白质的 RNA 分子,越来越多证据表明,miRNA 能与目标信使 RNA 结合调控其表达,通过调控 EMT 等机制作为促癌基因或抑癌基因参与 CC 进程^[14]。miR-22-3p 是定位于人染色体 17p13.3 处的肿瘤相关 miRNA,如 miR-22-3p 能靶向分化簇 147 来抑制卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭^[15],靶向多形性腺瘤基因样蛋白 2 来抑制乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭^[16],靶向 Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1 抑制非小细胞肺癌细胞迁移和 EMT^[17]。这些实验表明 miR-22-3p 是一种抑癌基因,且与 EMT 相关。有实验指出^[18],miR-22-3p 能靶向 c-Myc 结合蛋白(c-Myc binding protein, MBP)和人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)增强 CC 细胞的放疗敏感性,从而促进 CC 细胞凋亡。本研究中,CC 癌组织中 miR-22-3p 低表达,且与不良病理特征有关。有学者通过微阵列技术鉴定 miR-22-3p 为

CC 差异表达基因,且与高分期和淋巴结转移相关^[19]。本研究结果还显示,CC 癌组织中 miR-22-3p 与 ERBB3、N-cad、SNAIL、VIM mRNA 表达呈负相关,与 E-cad mRNA 表达呈正相关,高 miR-22-3p 表达 CC 患者 3 年无进展生存率显著增加,说明 miR-22-3p 低表达与 CC 恶性病理学行为、EMT 和预后不良有关。其原因可能为,miR-22-3p 能靶向 MBP 增强原癌基因 c-Myc 的转录活性,同时靶向 hTERT 延长端粒肿瘤细胞端粒长度,避免肿瘤细胞因端粒缩短进入凋亡状态,促进 CC 细胞 EMT、增殖、迁移、侵袭和存活,增强癌细胞对治疗的抵抗性,从而导致预后不良^[18,20]。

ERBB3 是基因定位于人染色体 12q13.2 处的一种细胞表面受体酪氨酸激酶,能与家族其他成员 ERBB1、ERBB2、ERBB4 结合改变自身构象形成异源性二聚体,从而激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein

kinase, MAPK)/细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 等多条信号通路,发挥重要的促癌作用^[21]。如 ERBB3 能激活 PI3K/Akt 信号通路,促进肝细胞癌细胞增殖^[22]; ERBB3 能激活 Akt、MAPK/ERK 信号通路,促进非小细胞肺癌细胞增殖、迁移和 EMT^[23]。这些实验表明 ERBB3 是一种促癌基因,且与 EMT 相关。Liu 等^[24]通过单细胞 RNA 测序发现,ERBB3 是宫颈鳞状细胞癌进展的重要基因。本研究中,CC 癌组织中 ERBB3 mRNA 高表达,且与不良病理特征有关,与 Liu 等^[24]报道结果相符。结果还显示,CC 癌组织中 ERBB3 mRNA 与 N-cad、SNAI1、VIM mRNA 表达呈正相关,与 E-cad mRNA 表达呈负相关,高 ERBB3 mRNA 表达 CC 患者 3 年无进展生存率显著降低,说明 ERBB3 mRNA 高表达与 CC 恶性病理学行为、EMT 和预后不良有关。其原因可能为,ERBB3 能结合其家族成员形成异源性二聚体,激活下游 PI3K/Akt、MAPK/ERK 等信号通路,上调 N-cad、SNAI1、VIM 等 EMT 标志物表达,抑制 E-cad 表达,从而促进 EMT 和肿瘤恶性进展^[25-26]。同时 ERBB3 激活 PI3K/Akt、MAPK/ERK 等信号通路,通过代谢重编程、血管生成、自噬、抗铁死亡、抗凋亡等多种机制来促进 CC 细胞增殖、迁移、侵袭和存活,从而降低 CC 患者预后^[27-29]。

本研究通过在线数据库预测发现,miR-22-3p 与 ERBB3 存在结合位点,相关性分析发现 CC 癌组织中 miR-22-3p 与 ERBB3 mRNA 表达呈负相关,这提示 miR-22-3p 和 ERBB3 mRNA 可能同时参与 CC 进展。张蕴^[30]实验也显示,miR-22-3p 能靶向 ERBB3 抑制 CC 细胞增殖、迁移、侵袭和 EMT。进一步佐证了本研究结果。

4 结 论

综上所述,CC 癌组织中 miR-22-3p 低表达、ERBB3 mRNA 高表达,与不良病理特征、EMT 和预后有关,miR-22-3p 和 ERBB3 mRNA 可能同时影响该进程。但本研究为单中心研究,样本量较少且可能存在选择偏倚;同时本研究随访时间较短,未能分析 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 对 CC 患者长期预后的影响。未来研究应进行多中心大样本研究,并延长随访时间,进一步明确 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 对 CC 患者的临床价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

孙桂凤、杨志慧、张纭:提出研究方向、设计研究方案,实施研究过程,分析试验数据、论文撰写修改、论文终审;殷晓颖:提出研究思路,分析试验数据,论文修改;潘书梅:实施研究过程,

资料搜集整理,论文修改;殷正进、曹晓卉:统计学分析,文献调研与整理

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74 (3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等.2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46 (3): 221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [3] Tomecka P, Kunachowicz D, Górczyńska J, et al. Factors determining epithelial-mesenchymal transition in cancer progression [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25 (16): 8972. DOI: 10.3390/ijms25168972.
- [4] Centomo ML, Vitiello M, Polisenio L, et al. An immunocompetent environment unravels the proto-oncogenic role of miR-22 [J]. Cancers (Basel), 2022, 14 (24): 6255. DOI: 10.3390/cancers14246255.
- [5] Cui S, Chen Y, Guo Y, et al. Hsa-miR-22-3p inhibits liver cancer cell EMT and cell migration/ invasion by indirectly regulating SPRY2 [J]. PLoS One, 2023, 18 (2): e0281536. DOI: 10.1371/journal.pone.0281536.
- [6] Chen Y, Lu A, Hu Z, et al. ERBB3 targeting: A promising approach to overcoming cancer therapeutic resistance [J]. Cancer Lett, 2024, 9 (599): 217146. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217146.
- [7] Yang YC, Ho KH, Pan KF, et al. ESM1 facilitates the EGFR/HER3-triggered epithelial-to-mesenchymal transition and progression of gastric cancer via modulating interplay between Akt and angiopoietin-2 signaling [J]. Int J Biol Sci, 2024, 20 (12): 4819-4837. DOI: 10.7150/ijbs.100276.
- [8] Lee SI, Atri M. 2018 FIGO staging system for uterine cervical cancer: Enter cross-sectional imaging [J]. Radiology, 2019, 292 (1): 15-24. DOI: 10.1148/radiol.2019190088.
- [9] 中国优生科学协会阴道镜和子宫颈病理学分会, 中华医学会妇科肿瘤学分会, 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会, 等. 中国子宫颈癌筛查指南 (一) [J]. 现代妇产科进展, 2023, 32 (7): 481-487. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2023.07.001.
- [10] 江萍, 刘孜, 魏丽春, 等. 靶向及免疫药物联合同步放化疗治疗局部晚期宫颈癌中国专家共识 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2024, 33 (10): 893-901. DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20240305-00087.
- [11] Zhang Y, Wang C, Zhao Z, et al. Survival outcomes of 2018 FIGO stage III C versus stages III A and III B in cervical cancer: A systematic review with meta-analysis [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2024, 165 (3): 959-968. DOI: 10.1002/ijgo.15218.
- [12] Han L, Chen Y, Zheng A, et al. Stage migration and survival outcomes in patients with cervical cancer at Stage III C according to the 2018 FIGO staging system: A systematic review and meta-analysis [J]. Front Oncol, 2024, 10 (14): 1460543. DOI: 10.3389/fonc.2024.1460543.
- [13] 董安琦, 李东宝, 周进. 间皮一间充质转化在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39 (1): 178-182. DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20210703-00506.

- [14] 徐胜男, 丛建超, 吴涵宇, 等. 微小 RNA 在宫颈癌上皮-间充质转化调控中的作用及机制[J]. 中国性科学, 2023, 32(11): 84-88. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2023.11.021.
- [15] Qu B, Sun L, Xiao P, et al. CircCDK17 promotes the proliferation and metastasis of ovarian cancer cells by sponging miR-22-3p to regulate CD147 expression[J]. Carcinogenesis, 2024, 45(1-2): 83-94. DOI: 10.1093/carcin/bgad079.
- [16] Fan T, Wang CQ, Li XT, et al. MiR-22-3p suppresses cell migration and invasion by targeting PLAGL2 in breast cancer[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2021, 31(8): 937-940. DOI: 10.29271/jcsp.2021.08.937.
- [17] Wang X, Wang X, Jiang T, et al. MiR-22-3p suppresses NSCLC cell migration and EMT via targeting RAC1 expression[J]. Funct Integr Genomics, 2023, 23(3): 281. DOI: 10.1007/s10142-023-01211-z.
- [18] Nakamura M, Hayashi M, Konishi H, et al. MicroRNA-22 enhances radiosensitivity in cervical cancer cell lines via direct inhibition of c-Myc binding protein, and the subsequent reduction in hTERT expression[J]. Oncol Lett, 2020, 19(3): 2213-2222. DOI: 10.3892/ol.2020.11344.
- [19] Kwon AY, Jeong JY, Park H, et al. miR-22-3p and miR-30e-5p are associated with prognosis in cervical squamous cell carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(10): 5623. DOI: 10.3390/ijms23105623.
- [20] Konishi H, Hayashi M, Taniguchi K, et al. The therapeutic potential of exosomal miR-22 for cervical cancer radiotherapy[J]. Cancer Biol Ther, 2020, 21(12): 1128-1135. DOI: 10.1080/15384047.2020.1838031.
- [21] Stoup N, Liberelle M, Lebègue N, et al. Emerging paradigms and recent progress in targeting ErbB in cancers[J]. Trends Pharmacol Sci, 2024, 45(6): 552-576. DOI: 10.1016/j.tips.2024.04.009.
- [22] Liu Y, Wang Y, Wang J, et al. NUF2 regulated the progression of hepatocellular carcinoma through modulating the PI3K/AKT pathway via stabilizing ERBB3[J]. Transl Oncol, 2024, 6(44): 101933. DOI: 10.1016/j.tranon.2024.101933.
- [23] Gao L, Yang T, Zhang S, et al. EHF enhances malignancy by modulating AKT and MAPK/ERK signaling in non small cell lung cancer cells[J]. Oncol Rep, 2021, 45(6): 102. DOI: 10.3892/or.2021.8053.
- [24] Liu C, Zhang M, Yan X, et al. Single-cell dissection of cellular and molecular features underlying human cervical squamous cell carcinoma initiation and progression[J]. Sci Adv, 2023, 9(4): eadd8977. DOI: 10.1126/sciadv.add8977.
- [25] Yang X, Zhu W. ERBB3 mediates the PI3K/AKT/mTOR pathway to alter the epithelial mesenchymal transition in cervical cancer and predict immunity filtration outcome[J]. Exp Ther Med, 2023, 25(4): 146. DOI: 10.3892/etm.2023.11845.
- [26] 胡晓茜, 周强, 孙武, 等. PRMT5 和 CDKN2B 在宫颈癌组织的表达及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(4): 412-417. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.006.
- [27] Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 138. DOI: 10.1186/s12943-023-01827-6.
- [28] Martin-Vega A, Cobb MH. Navigating the ERK1/2 MAPK cascade[J]. Biomolecules, 2023, 13(10): 1555. DOI: 10.3390/biom13101555.
- [29] 周丽, 阎英, 孟繁杰, 等. 调控自噬对放射诱导多倍体宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 中国临床实用医学, 2023, 14(1): 5-11. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20221230-02585.
- [30] 张蕴. MiR-22-3p 靶向调控 ERBB3 基因对宫颈癌细胞功能的影响研究[D]. 昆明: 云南大学, 2021.

(收稿日期: 2024-12-31)

(上接 847 页)

- [15] 孙泽恩, 刘玉洁, 欧阳倩颖, 等. miR-199a-5p 和 miR-206 靶向调控 SULF1 并抑制卵巢上皮细胞对顺铂的敏感性[J]. 肿瘤药理学, 2022, 12(4): 472-480. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.04.09.
- [16] Li Y, Feng T, Wang Q, et al. High expression of SULF1 is associated with adverse prognosis in breast cancer brain metastasis[J]. Animal Model Exp Med, 2024, 8(3): 12406-12417. DOI: 10.1002/ame2.12406.
- [17] Chen LM, Niu YD, Xiao M, et al. LncRNA NEAT1 regulated cell proliferation, invasion, migration and apoptosis by targeting has-miR-376b-3p/SULF1 axis in non-small cell lung cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(9): 4810-4821. DOI: 10.26355/eurrev_202005_21170.
- [18] 陈菁, 刘岩, 姜文静, 等. miR-143-5p 和 miR-335-5p 在宫颈癌组织中的表达及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(6): 675-680. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.007.
- [19] 高跃丽, 耿欣, 张静亚, 等. MRI 评估宫颈癌术前临床分期与病理诊断的一致性 & 预测预后的价值[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(5): 59-63. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2023.05.013.
- [20] Li J, Wang X, Li Z, et al. SULF1 activates the VEGFR2/PI3K/AKT pathway to promote the development of cervical cancer[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2024, 24(8): 820-834. DOI: 10.2174/1568009623666230804161607.
- [21] 方娟, 张远远, 王燕, 等. 芝麻素通过 PI3K/AKT 途径对宫颈癌细胞增殖、凋亡和迁移的影响[J]. 河北医药, 2023, 45(1): 26-29, 34. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.01.005.
- [22] Wang H, Chen J, Chen X, et al. Cancer-associated fibroblasts expressing sulfatase 1 facilitate VEGFA-dependent microenvironmental remodeling to support colorectal cancer[J]. Cancer Res, 2024, 84(20): 3371-3387. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-3987.
- [23] Zhu W, Wu C, Liu Z, et al. SULF1 regulates malignant progression of colorectal cancer by modulating ARSH via FAK/PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. Cancer Cell Int, 2024, 24(1): 201-212. DOI: 10.1186/s12935-024-03383-5.

(收稿日期: 2025-02-11)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.016

论著 · 临床

血清 SMAD4、NLRP3 对视网膜中央静脉阻塞患者视力预后的预测价值

田静,任婉娜,彭彩霞,黄崧健,孙一岚

基金项目: 甘肃省科技计划项目(22JR1RG308)
作者单位: 730030 兰州,兰州大学第二医院眼科
通信作者: 任婉娜, E-mail: renwanna@126.com



【摘要】目的 探究血清果蝇母系 DPP 同源物 4(SMAD4)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)对视网膜中央静脉阻塞(CRVO)患者视力预后的预测价值。**方法** 选取 2021 年 11 月—2023 年 11 月兰州大学第二医院眼科收治的 CRVO 患者 232 例为 CRVO 组,另选取同期医院健康体检者 100 例为健康对照组。CRVO 患者均采用玻璃体腔抗血管内皮生长因子治疗方法,根据随访 12 个月最佳校正视力提高情况分为预后良好亚组 165 例和预后不良亚组 67 例。采用酶联免疫吸附法检测血清 SMAD4、NLRP3 水平;多因素 Logistic 分析 CRVO 患者视力预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 SMAD4、NLRP3 水平对 CRVO 患者视力预后不良的预测价值。**结果** 与健康对照组比较,CRVO 组患者血清 SMAD4、NLRP3 水平升高($t/P=23.536/<0.001$ 、 $16.918/<0.001$);预后不良亚组血清 SMAD4、NLRP3 水平高于预后良好亚组($t/P=9.614/<0.001$ 、 $8.864/<0.001$);多因素 Logistic 分析结果表明,初诊时最佳矫正视力数值高、持续性黄斑水肿、疾病类型缺血性、SMAD4 高、NLRP3 高是 CRVO 患者视力预后不良的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.685(1.143\sim2.484)$ 、 $1.772(1.193\sim2.633)$ 、 $2.061(1.241\sim3.424)$ 、 $2.325(1.359\sim3.978)$ 、 $2.149(1.291\sim3.577)$];血清 SMAD4、NLRP3 水平单独及二者联合预测 CRVO 患者视力预后不良的 AUC 分别为 0.853、0.849、0.932,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=2.191/0.028$ 、 $2.470/0.014$)。**结论** CRVO 患者血清 SMAD4、NLRP3 表达水平升高,二者联合检测对视力预后预测效能较高。

【关键词】 视网膜中央静脉阻塞;果蝇母系 DPP 同源物 4;NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3;预后

【中图分类号】 R774.1 **【文献标识码】** A

The predictive value of serum SMAD4 and NLRP3 for visual prognosis in patients with central retinal vein occlusion

Tian Jing, Ren Wanna, Peng Caixia, Huang Songjian, Sun Yilan. Department of Ophthalmology, The Second Hospital & Clinical Medical School Lanzhou University, Gansu, Lanzhou 730030, China

Funding program: Gansu Province Science and Technology Plan Project (22JR1RG308)

Corresponding author: Ren Wanna, E-mail: renwanna@126.com

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of serum SMAD4 and NLRP3 for visual prognosis in CRVO patients. **Methods** This study included 232 CRVO patients (CRVO group) and 100 healthy subjects (control group) from Lanzhou University Second Hospital Eye Clinic from November 2021 to November 2023. All CRVO patients were treated with anti - VEGF intravitreal injections and followed up for 12 months. Based on their best corrected visual acuity (BCVA) changes, they were divided into good - prognosis (165 cases) and poor - prognosis (67 cases) subgroups. Serum SMAD4 and NLRP3 levels were measured by ELISA. Multivariate Logistic regression analysis was used to identify risk factors for poor visual prognosis. ROC curves assessed the predictive value of SMAD4 and NLRP3 for poor visual prognosis. **Results** Serum SMAD4 and NLRP3 levels were higher in the CRVO group than in the control group ($t/P=23.536/0.000$, $16.918/<0.001$) and higher in the poor - prognosis subgroup than in the good - prognosis subgroup ($t/P=9.614/<0.001$, $8.864/<0.001$). Multivariate analysis showed high initial BCVA, persistent macular edema, ischemic type, high SMAD4, and high NLRP3 were independent risk factors for poor prognosis [$OR(95\%CI)=1.685(1.143\sim2.484)$, $1.772(1.193\sim2.633)$, $2.061(1.241\sim3.424)$, $2.325(1.359\sim3.978)$, $2.149(1.291\sim3.577)$]. The AUCs for predicting poor prognosis were 0.853 for SMAD4, 0.849 for NLRP3, and 0.932 for the combination, which was better than either alone ($Z/P=2.191/0.028$, $2.470/0.014$). **Conclusion** Serum SMAD4 and NLRP3 levels were elevated in CRVO patients. Their combination showed high predictive efficiency for

visual prognosis.

【Key words】 Central retinal vein occlusion; Mothers against DPP homolog 4; NOD like receptor thermal protein domain associated protein 3; Prognosis

视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 是常见视网膜血管疾病, 易致老年人视力损害和失明。全球发病率为 0.86%~1.63%, 随人口老龄化上升, 给个人和社会带来沉重负担^[1-2]。CRVO 病理机制复杂, 其预后受阻塞类型、黄斑水肿以及新生血管等多种因素影响。因此, 探寻预测 CRVO 患者视力预后指标, 对制定治疗方案和改善患者生活质量意义重大。在众多生物标志物中, 果蝇母系 DPP 同源物 4 (SMAD4) 和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 在炎症反应和血管新生中的关键作用受到关注。SMAD4 是调节细胞增殖、分化和迁移的转录因子^[3], Pao 等^[4]研究发现, 兔增生性玻璃体视网膜病变与 SMAD4 水平增加有关。NLRP3 作为诱发促炎细胞因子成熟和分泌的蛋白复合体, 具有加剧炎症反应的作用^[5]。张志诚等^[6]研究发现, 糖尿病视网膜病变患者血清 NLRP3 水平增加, 与预后不良相关。尽管目前研究已表明 SMAD4 和 NLRP3 可能参与 CRVO 发病过程, 但二者在预测患者视力预后中的作用尚不明确。基于此, 本研究旨在探讨血清 SMAD4、NLRP3 水平与 CRVO 患者视力预后相关性, 以期为患者个体化治疗和预后评估提供科学依据, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 11 月—2023 年 11 月兰州大学第二医院眼科收治的 CRVO 患者 232 例为 CRVO 组, 其中男 126 例, 女 106 例, 年龄 42~64 (53.81±8.20) 岁, 病程 1~3 (2.00±0.59) 年。另选取同期医院健康体检者 100 例为健康对照, 男 53 例, 女 47 例, 年龄 44~63 (54.28±7.76) 岁。2 组患者性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (2021KY55), 受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①经眼底镜检查诊断为 CRVO, 并且符合指南相关标准^[7]; ②年龄 ≥ 18 岁; ③首次诊断, 且为单眼病变; ④临床资料完整。(2) 排除标准: ①合并其他眼部疾病如角膜炎、糖尿病视网膜病变、玻璃体积血等, 以及眼部手术史者; ②合并恶性肿瘤、血液疾病、肝肾功能异常、精神异常、严重感染等; ③近 3 个月接受相关治疗或服用可能影响血液指标药物者; ④妊娠及哺乳期妇女。

1.3 治疗方法 采用玻璃体腔注射抗血管内皮生长

因子治疗方法, 患者需术前完成眼部检查并排除手术禁忌证。手术前 1 h 滴用复方托吡卡胺滴眼液 (河北永光制药公司, 规格: 5 ml) 3 次, 注射过程在无菌条件标准层流手术室中进行, 使用 1 ml 注射器抽取 0.05 ml 的 10 mg/ml 康柏西普 (成都康弘生物公司, 规格: 0.2 ml) 或雷珠单抗 (瑞士诺华制药公司, 规格: 0.165 ml) 0.5 mg, 并在距离角巩膜缘 3.5~4.0 mm 处进行垂直穿刺注射。注射后, 患者需覆盖涂抹妥布霉素地塞米松眼膏 (齐鲁制药公司, 规格: 3 g), 监测注射前后 30 min 内眼压变化。患者需在连续 3 个月内每月接受 1 次玻璃体腔药物注射治疗, 根据需要进行药物注射和眼底激光治疗。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 血清 SMAD4、NLRP3 水平检测: 于 CRVO 患者治疗前和健康对照组体检时采集空腹外周静脉血 5 ml, 离心收集上清液于 -80℃ 保存备用。采用酶联免疫吸附法检测血清 SMAD4、NLRP3 水平, 试剂盒购自上海酶联生物公司 (货号: ml105149、ml063259), 检测过程由检验科专业人员完成。

1.4.2 视力预后评估标准: 随访时间为 12 个月, 术后第 3、6、12 个月采用门诊复诊方式, 最后 1 次复诊结果最佳矫正视力 (logMAR) 提高 ≥ 1 判定为预后良好亚组 ($n=165$), 否则为预后不良亚组 ($n=67$)^[8]。

1.5 统计学分析 选用 SPSS 25.0 软件分析试验数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以频数或构成比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 多因素 Logistic 分析 CRVO 患者视力预后不良的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 SMAD4、NLRP3 水平对 CRVO 患者视力预后不良的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 CRVO 患者血清 SMAD4、NLRP3 水平比较 与健康对照组比较, CRVO 组患者血清 SMAD4、NLRP3 水平升高 ($P<0.01$), 见表 1。

2.2 不同视力预后 CRVO 患者临床资料比较 预后不良亚组初诊时最佳矫正视力、持续性黄斑水肿比例、疾病类型为缺血性比例以及血清 SMAD4、NLRP3 水平均高于预后良好亚组 ($P<0.01$), 2 亚组其他临床资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

表 1 健康对照组与 CRVO 组血清 SMAD4、NLRP3 水平比较
($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum SMAD4 and NLRP3 levels between healthy control group and CRVO group

组 别	例数	SMAD4($\mu\text{g/L}$)	NLRP3(ng/L)
健康对照组	100	9.59 $\pm$ 2.40	74.26 $\pm$ 14.39
CRVO 组	232	20.64 $\pm$ 4.42	119.91 $\pm$ 25.26
<i>t</i> 值		23.536	16.918
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 2 预后良好亚组与预后不良亚组 CRVO 患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data between CRVO patients in the good prognosis subgroup and the poor prognosis subgroup

项 目	预后良好亚组 (<i>n</i> = 165)	预后不良亚组 (<i>n</i> = 67)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]				
男	89(53.94)	37(55.22)	0.032	0.859
女	76(46.06)	30(44.78)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	53.15 $\pm$ 8.46	55.42 $\pm$ 7.68	1.901	0.059
病程($\bar{x}\pm s$, 年)	1.95 $\pm$ 0.61	2.11 $\pm$ 0.57	1.844	0.066
眼压($\bar{x}\pm s$, mmHg)	15.01 $\pm$ 2.12	15.09 $\pm$ 1.95	0.266	0.790
高血压[例(%)]	52(31.52)	28(41.79)	2.227	0.136
糖尿病[例(%)]	54(32.73)	30(44.78)	2.995	0.084
高血脂[例(%)]	37(22.42)	21(31.34)	2.022	0.155
初诊时最佳矫正视力 ($\bar{x}\pm s$, LogMAR)	0.17 $\pm$ 0.05	0.25 $\pm$ 0.05	11.045	<0.001
持续性黄斑水肿 [例(%)]	39(23.64)	31(46.27)	11.585	0.001
青光眼[例(%)]	10(6.06)	8(11.94)	2.302	0.129
疾病类型[例(%)]			22.497	<0.001
缺血性	42(25.45)	39(58.21)		
非缺血性	123(74.55)	28(41.79)		
患病眼别[例(%)]			0.220	0.639
左	77(46.67)	29(43.28)		
右	88(53.33)	38(56.72)		
SMAD4($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	18.92 $\pm$ 3.88	24.89 $\pm$ 5.16	9.614	<0.001
NLRP3($\bar{x}\pm s$, ng/L)	110.89 $\pm$ 24.10	142.11 $\pm$ 24.83	8.864	<0.001

2.3 多因素 Logistic 分析 CRVO 患者视力预后不良的影响因素 以 CRVO 患者视力预后情况为因变量(不良 = 1, 良好 = 0), 以表 2 中 *P* < 0.05 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 初诊时最佳矫正视力数值高、持续性黄斑水肿、疾病类型缺血性、SMAD4 高、NLRP3 高是 CRVO 患者视力预后不良的独立危险因素(*P* < 0.01), 见表 3。

2.4 血清 SMAD4、NLRP3 水平对 CRVO 患者视力预后不良的预测价值 绘制血清 SMAD4、NLRP3 水平单独与联合预测 CRVO 患者视力预后不良的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: 血清 SMAD4、NLRP3 水平单独及二者联合预测 CRVO 患者视力预后不良的 AUC 分别为 0.853、0.849、0.932, 二者联合优于各自单独预测效能(*Z*/*P* = 2.191/0.028、2.470/

0.014), 见表 4 和图 1。

表 3 CRVO 患者视力预后不良影响因素的多因素 Logistic 分析

Tab.3 Multivariate Logistic analysis of factors affecting poor visual prognosis in CRVO patients

自变量	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
初诊时最佳矫正 视力高	0.522	0.198	6.944	0.008	1.685	1.143~2.484
持续性黄斑水肿	0.572	0.202	8.021	0.005	1.772	1.193~2.633
疾病类型缺血性	0.723	0.259	7.797	0.005	2.061	1.241~3.424
SMAD4 高	0.844	0.274	9.482	0.002	2.325	1.359~3.978
NLRP3 高	0.765	0.260	8.657	0.003	2.149	1.291~3.577

表 4 血清 SMAD4、NLRP3 水平对 CRVO 患者视力预后不良的预测价值

Tab.4 The predictive value of serum SMAD4 and NLRP3 levels for poor visual prognosis in CRVO patients

指 标	截断值	<i>AUC</i>	95% <i>CI</i>	敏感度	特异度	约登 指数
SMAD4	23.48 $\mu\text{g/L}$	0.853	0.795~0.912	0.701	0.879	0.580
NLRP3	123.06 ng/L	0.849	0.796~0.902	0.821	0.709	0.530
二者联合		0.932	0.894~0.971	0.881	0.903	0.784

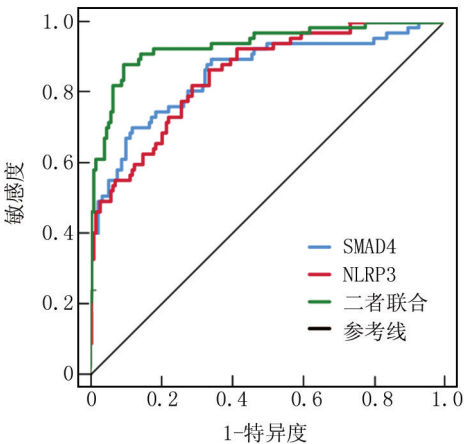


图 1 血清 SMAD4、NLRP3 水平预测 CRVO 患者视力预后的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum SMAD4 and NLRP3 levels predicting visual prognosis in CRVO patients

3 讨 论

视网膜中央静脉血栓形成是 CRVO 疾病发病原因, 患者出现无痛性视力下降, 眼底检查发现视盘充血和水肿等改变, 视网膜水肿并布满大量火焰状出血及渗出, 黄斑区可见出血、囊样水肿, 轻度病例在一段时间内可以自发缓解至接近正常视力^[9]。根据疾病类型分为非缺血性和缺血性, 其中非缺血性患者视网膜

出血和水肿较轻,视野周边正常,无相对暗点;缺血性患者视力下降明显,视网膜大量出血,视网膜和视盘重度水肿,周边视野异常多伴随有中心暗点和新生血管形成^[10]。目前与 CRVO 相关血清指标报道不断出现,但由于患者阻塞原因、部位、程度等存在较大差异,影响视力预后因素较多,单一指标预测效能有限,因此,找到更多与 CRVO 视力预后相关的评估指标,对治疗方案制定及改善患者预后具有积极意义。

SMAD4 是 TGF- β 和 BMP 信号通路中心介体,与受体激活 R-SMADs 如 SMAD1、SMAD2、SMAD3 等形成异源复合物并转移到细胞核内,调控靶基因转录,参与信号转导、细胞分化、凋亡以及疾病发生过程^[11]。Han 等^[12]研究发现,SMAD4 促进大鼠青光眼滤过手术后结膜纤维化,这与成纤维细胞增殖率和促纤维化改变以及滤过泡的存活时间缩短有关。在本研究中 CRVO 患者血清 SMAD4 高于健康人群,并且视力预后不良患者血清 SMAD4 表达水平增加,提示 SMAD4 影响疾病预后过程,推测这可能是由于 CRVO 与机体炎症反应和免疫调节失衡有关,多种炎症因子如 IL-6、IL-8 水平升高,可能破坏血—视网膜屏障,导致血管壁水肿、内壁粗糙、管腔变窄、血流受阻进而形成血栓导致血管堵塞,其中 SMAD4 作为 TGF- β 信号通路中关键分子,其表达水平的变化可能与炎症因子调节有关^[13]。此外,氧化应激与 CRVO 病情程度和后续并发症相关,可能通过影响 SMAD4 信号转导途径,进而影响其在血清中的表达水平^[14]。视网膜病变可使得局部眼底血管受损并释放血管内皮生长因子,导致虹膜新生血管、房角新生血管甚至新生血管性青光眼,可能与 SMAD4 参与血管生成和组织修复调控机制有关^[15]。

NLRP3 属于 NOD 样受体家族胞质免疫因子,是组成炎症小体关键部件,参与免疫和炎症反应过程,异常变化与多种炎症反应性疾病直接相关^[16]。Feng 等^[17]研究发现眼部缺血再灌注损伤性疾病青光眼模型小鼠 NLRP3 水平增加,与视觉功能障碍相关。Yan 等^[18]研究发现,在体和离体视网膜神经元缺血/再灌注损伤模型中细胞焦亡、凋亡和坏死性凋亡与 NLRP3 高表达相关。在本研究中血清 NLRP3 高水平与 CRVO 发生有关,并且视力预后不良患者血清 NLRP3 表达水平增加,提示 NLRP3 参与疾病预后过程,推测可能的原因是缺血会导致视网膜组织氧气和营养物质供应不足,造成细胞代谢紊乱,产生大量活性氧并激活 NLRP3 炎症小体释放导致血清水平增加,这可能是缺血性阻塞患者视力预后更差的原因^[19]。黄斑区是视

网膜中对视力至关重要的区域,严重黄斑缺血会导致黄斑区细胞损伤和死亡,并激活 NLRP3 炎症小体,其与患者视力预后不良密切相关^[20]。此外,CRVO 患者常伴有持续炎症反应并释放炎症因子如 IL-1 β 、IL-18 等,损伤视网膜组织并持续刺激 NLRP3 炎症小体活化和表达,而 NLRP3 炎症小体能够激活炎症因子释放,形成恶性循环^[21-24]。同时炎症反应过程吸引免疫细胞如巨噬细胞、单核细胞等浸润到视网膜组织中,吞噬损伤细胞过程中释放 NLRP3,最终引起预后视力不良^[25-27]。

在本研究中多因素 Logistic 分析结果表明,初诊时最佳矫正视力、疾病类型、持续性黄斑水肿、SMAD4 和 NLRP3 水平均为 CRVO 患者视力预后影响因素,提示初诊时的最佳矫正视力是视力预后的直接参考指标,较低的初始视力可能预示着较差的预后,缺血性 CRVO 通常预后更差,持续性黄斑水肿是影响视力恢复的重要病理因素,需及时干预,SMAD4 和 NLRP3 水平可能与炎症反应和疾病进展相关,可作为潜在的生物标志物用于监测和指导治疗,故应综合考虑上述因素,可以更精准地预测患者视力恢复情况,采取相应治疗措施以改善患者视力。依据 ROC 曲线发现,血清 SMAD4、NLRP3 水平联合预测患者视力预后不良 AUC 值为 0.932,远高于单独指标预测 AUC 值,提示二者联合应用显著增强对 CRVO 患者视力预后不良预测准确性,有助于临床医生制定更精确的治疗计划和干预措施。

4 结 论

综上所述,CRVO 患者血清 SMAD4、NLRP3 水平增加,二者联合对视力预后预测效能较高,具有潜在的临床应用价值。但本研究存在一定局限性,例如样本量有限,可能影响结果普遍性和外推性。此外,本研究存在未能涵盖所有潜在影响因素以及随访时间较短等不足。因此,未来研究需要在更大样本量和更广泛患者群体中进行,以进一步验证这些生物标志物预测价值,以期视网膜中央静脉阻塞视力预后改善提供临床参考。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

田静、黄崧健:论文构思,试验设计与实施,数据分析及核心内容撰写;任婉娜:提出研究思路,研究指导,方案优化,数据分析建议及论文审核;彭彩霞、孙一岚:数据获取,统计分析

参考文献

- [1] Qu S, Zou Y, Yang L, et al. The progress of assessment methods and treatments of neovascular glaucoma secondary to central retinal vein occlusion [J]. Front Med (Lausanne), 2024, 10 (1):

- 1280776-1280787. DOI: 10.3389/fmed.2023.1280776.
- [2] 李玲娜, 董志军. 视网膜静脉阻塞的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(8): 1371-1374. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.8.16.
- [3] Song Y, Wang Y, Yu T, et al. Prognostic value and the immune microenvironment-associated role of SMAD4 in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(12): 5393-5408. DOI: 10.21873/anticancer.16743.
- [4] Pao SI, Lin LT, Chen YH, et al. Repression of Smad4 by MicroRNA-1285 moderates TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition in proliferative vitreoretinopathy[J]. *PLoS One*, 2021, 16(8): e0254873. DOI: 10.1371/journal.pone.0254873.
- [5] Liang R, Qi X, Cai Q, et al. The role of NLRP3 inflammasome in aging and age-related diseases[J]. *Immun Ageing*, 2024, 21(1): 14-30. DOI: 10.1186/s12979-023-00395-z.
- [6] 张志诚, 王斌, 罗征键, 等. 糖尿病视网膜病变患者血清 miR-20b-3p, miR-192 表达与 NLRP3 炎症小体和预后不良的关系[J]. 四川医学, 2024, 45(8): 863-869. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2024.08.010.
- [7] 陈露璐, 陈有信. 2019 年《EURETINA 视网膜静脉阻塞诊疗指南》解读[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(1): 60-63. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.01.012.
- [8] 邓玉梦, 宋艳萍, 黄珍, 等. 年龄和 OCT 特征与抗 VEGF 治疗视网膜中央静脉阻塞性黄斑水肿效果的相关性[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(6): 1062-1067. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.6.25.
- [9] Zhao XY, Zhao Q, Wang CT, et al. Central and peripheral changes in retinal vein occlusion and fellow eyes in ultra-widefield optical coherence tomography angiography[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(2): 6-18. DOI: 10.1167/iovs.65.2.6.
- [10] Kurobe R, Hirano Y, Yuguchi T, et al. Severe macular ischemia is associated with a poor visual prognosis and serious complications in eyes with central retinal vein occlusion[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(21): 6710-6728. DOI: 10.3390/jcm12216710.
- [11] Xu H, Huo R, Li H, et al. KRAS mutation-induced EndMT of brain arteriovenous malformation is mediated through the TGF- β /BMP-SMAD4 pathway[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2023, 8(3): 197-206. DOI: 10.1136/svn-2022-001700.
- [12] Han R, Zhong H, Zhang Y, et al. MiR-146a reduces fibrosis after glaucoma filtration surgery in rats[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 440-453. DOI: 10.1186/s12967-024-05170-2.
- [13] Liu L, Wang Y, Yu S, et al. Transforming growth factor beta promotes inflammation and tumorigenesis in Smad4-deficient intestinal epithelium in a YAP-dependent manner[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(23): e2300708. DOI: 10.1002/advs.202300708.
- [14] Li X, Wang Y, Wang X, et al. Downregulation of SMAD4 protects HaCaT cells against UVB-induced damage and oxidative stress through the activation of EMT[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2024, 23(6): 1051-1065. DOI: 10.1007/s43630-024-00574-x.
- [15] Lebon C, Malaise D, Rimbart N, et al. Role of inflammation in a rat model of radiation retinopathy[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 162-179. DOI: 10.1186/s12974-024-03151-2.
- [16] Coll RC, Schroder K, Pelegrín P. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(8): 653-668. DOI: 10.1016/j.tips.2022.04.003.
- [17] Feng J, Ji K, Pan Y, et al. Resveratrol ameliorates retinal ischemia-reperfusion injury by modulating the NLRP3 inflammasome and Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(10): 8454-8466. DOI: 10.1007/s12035-024-04105-8.
- [18] Yan WT, Zhao WJ, Hu XM, et al. PANoptosis-like cell death in ischemia/reperfusion injury of retinal neurons[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(2): 357-363. DOI: 10.4103/1673-5374.346545.
- [19] Wu X, Wei J, Yi Y, et al. Epimedium aqueous extract ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibiting ROS/NLRP3-mediated pyroptosis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(5): 999-1014. DOI: 10.3390/antiox12050999.
- [20] Gange WS, Qiao JB, Park PJ, et al. Protection of retinal function by nucleoside reverse transcriptase inhibitors following retinal ischemia/reperfusion injury[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2021, 37(8): 485-491. DOI: 10.1089/jop.2020.0083.
- [21] Lv W, Wu X, Dou Y, et al. Homer1 protects against retinal ganglion cell pyroptosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress-associated TXNIP/NLRP3 inflammasome activation after middle cerebral artery occlusion-induced retinal ischemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 16811-16828. DOI: 10.3390/ijms242316811.
- [22] 陈雪红, 吴子东, 庄海容, 等. 康柏西普联合 PRP 治疗缺血型 CRVO 引起新生血管性青光眼的效果及对房水 Klotho 和 Endothelin-1 的影响[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(5): 31-34. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2022.05.010.
- [23] 郭清, 张贵森, 张宝东. miR-146 a 和 VEGF 在视网膜中央静脉阻塞伴发黄斑水肿患者房水中的表达及意义[J]. 河北医药, 2020, 42(1): 58-61. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.01.013.
- [24] 李亚坤, 刘志强, 郭向东, 等. 丹参注射液离子导入治疗视网膜静脉阻塞疗效及对结膜分泌物中乙酰肝素酶、串珠素表达的影响[J]. 河北中医, 2023, 45(7): 1089-1092. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2023.07.008.
- [25] 王习哲, 刘大川, 张璐, 等. 缺血性视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿患者基线血清己糖激酶 1 抗体滴度与抗 VEGF 治疗后视力改善的相关性分析[J]. 中国临床新医学, 2024, 17(4): 394-399. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2024.04.08.
- [26] 李杰, 侯明佳, 赵星星. 组织型纤溶酶原激活剂抑制剂复合物、可溶性血管内皮生长因子受体-1、白细胞介素-1 β 与视网膜静脉阻塞黄斑水肿程度的相关性分析[J]. 中国临床实用医学, 2024, 15(5): 6-11. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20240730-00414.
- [27] Déchelle-Marquet PA, Guillonnet X, Sennlaub F, et al. P2X7-dependent immune pathways in retinal diseases [J]. *Neuropharmacology*, 2023, 223(1): 109332-109342. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2022.109332.

(收稿日期: 2025-02-26)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.017

论著 · 临床

基于双源 CT 增强扫描对腹腔干—肠系膜上动脉共干的解剖学及并发症评估

何晓宁, 肖娟, 穆乃文, 郑超, 王慧慧, 单裕清, 王超

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(2019WS161)

作者单位: 276800 山东省日照市人民医院影像科

通信作者: 王超, E-mail: rzyyuchao@163.com



【摘要】目的 通过双源 CT 增强扫描观察腹腔干—肠系膜上动脉共干(CMT)解剖变异情况,总结其解剖学特征及并发症情况。方法 回顾性选取 2015 年 8 月—2025 年 1 月山东省日照市人民医院影像科行腹部 CT 增强扫描的患者 5 400 例的影像学资料,将确诊为 CMT 的患者 107 例纳入研究。采用双源 CT 行腹部增强扫描检查 CMT,重建最大密度投影(MIP)、多平面重建(MPR)、容积再现(VR)图像,测量 CMT 共同主干长度、共同主干直径,观察胃左动脉(LGA)起源及并发症情况,对比不同类型 CMT 解剖学及并发症的差异。结果 107 例 CMT 病例中,长型(14~37 mm)69 例(64.49%),短型(<14 mm)38 例(35.51%);LGA 起源分型 I 型 37 例(34.58%),II 型 19 例(17.76%),III 型 40 例(37.38%),IV 型 11 例(10.28%)。长型 CMT 共同主干直径为 (8.92 ± 1.66) mm,短型 CMT 共同主干直径为 (10.88 ± 1.65) mm,两者比较差异有统计学意义($t/P=5.860/<0.001$),长型与短型 CMT 之间的亚型分布、合并其他分支变异、合并血管病变、合并中肠旋转不良比较差异均有统计学意义($\chi^2/P=38.458/<0.001$, 4.955/0.026, 5.608/0.018, 7.089/0.008)。结论 不同类型的 CMT 的解剖学特征和并发症有差异,CT 增强扫描结合后处理技术可提供三维立体可视化图像,可为临床实践及必要的手术治疗提供帮助。

【关键词】 腹腔干—肠系膜上动脉共干;计算机断层成像;增强扫描;解剖学

【中图分类号】 R445.3;R543.1

【文献标识码】 A

Evaluation of the anatomical features and complications of the celiacomesenteric trunk based on dual-source CT enhanced scanning He Xiaoning, Xiao Juan, Mu Naiwen, Zheng Chao, Wang Huihui, Shan Yuqing, Wang Chao. Department of Medical Imaging, People's Hospital of Rizhao, Shandong Province, Shandong, Rizhao 276800, China
Funding program: Shandong Medical and Health Science and Technology Development Program (2019WS161)
Corresponding author: Wang Chao, E-mail: rzyyuchao@163.com

【Abstract】 **Objective** To observe the anatomical variations of Celiacomesenteric trunk (CMT) through dual-source CT enhanced scanning, summarize its anatomical features and complications, and provide guidance for clinical practice and surgery. **Methods** The imaging data of 107 patients with CMT diagnosed by CT enhanced scanning were retrospectively analyzed. Maximum intensity projection (MIP), multiplane reconstruction (MPR) and volume rendering (VR) images were reconstructed. The length and diameter of the common trunk of CMT were measured. The origin of the left gastric artery and complications were observed. The differences in anatomy and complications among different types of CMT were compared. **Results** Among the 107 cases of CMT, 69 cases (64.49%) were long type and 38 cases (35.51%) were short type; 37 cases (34.58%) were type I, 19 cases (17.76%) were type II, 40 cases (37.38%) were type III, and 11 cases (10.28%) were type IV. The diameter of the common trunk of long type CMT was (8.92 ± 1.66) mm, and that of short type CMT was (10.88 ± 1.65) mm. The difference was statistically significant ($t/P=5.860/<0.001$). The differences in subtype distribution, combined with other branch variations, combined vascular lesions, and combined malrotation of the midgut between long type and short type CMT were all statistically significant ($\chi^2/P=38.458/<0.001$, 4.955/0.026, 5.608/0.018, 7.089/0.008). **Conclusion** The anatomical features and imaging manifestations of different types of CMT are different. Dual-source CT enhanced scanning combined with post-processing techniques can provide three-dimensional stereoscopic visualization images, which can help clinical practice and necessary surgical treatment.

【Key words】 Celiacomesenteric trunk; Computed tomography; Enhancement scan; Anatomy

腹腔干—肠系膜上动脉共干 (celiacomesenteric trunk, CMT) 是指腹主动脉发出一支共同的主干, 然后再分出腹腔干 (celiac axis, CA) 和肠系膜上动脉 (superior mesenteric artery, SMA), 这是一种极其罕见的变异, 发生率为 1%~3%^[1-2]。随着影像技术、血管介入和腹部手术技术的发展, CMT 的检出率增加, 但影像医师往往忽视其存在, CMT 的存在可能会影响腹部血供并增加胃肠手术的复杂性, 因此准确描述、诊断 CMT 变异十分重要。目前国内外有关 CMT 的报道少见, 且多为个案、小样本量研究, 缺乏大样本量及解剖分型研究, 其与特定疾病的关联性亦需进一步探索^[3-5]。CT 作为目前应用最广泛的疾病诊断工具之一, 能够清晰、准确、无创地显示人体解剖结构, 这为 CMT 的大样本量研究提供了可能^[6]。本研究基于双源 CT 增强扫描及三维重建技术对 CMT 的解剖学特征及其并发症情况进行全方位观察, 并将不同类型的 CMT 进行对比, 以期提高影像诊断意识, 并为临床实践及必要的手术治疗提供帮助, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性选取 2015 年 8 月—2025 年 1 月山东省日照市人民医院影像科行腹部 CT 增强扫描的患者 5 400 例的影像学资料, 将确诊为 CMT 的患者 107 例纳入研究, 其中男 72 例, 女 35 例; 年龄 27~88 (60.91±12.82) 岁; 高血压 18 例, 冠心病 10 例; 合并肝肿瘤 10 例, 肺肿瘤 3 例, 结直肠肿瘤 3 例; 均无家族遗传史。本研究通过日照市人民医院伦理审查委员会批准 (2024-伦理意见-MR-125-01)。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①经腹部 CT 增强扫描确诊为 CMT; ②CT 检查前未进行腹部手术治疗; ③CT 图像清晰, 满足诊断要求。(2) 排除标准: ①CT 图像伪影较重, 不能满足诊断要求; ②曾行腹部手术或血管手术者; ③严重肝肾功能不全患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 CMT 影像学检查: 所有患者均采用 SIEMENS SOMATOM Definition Flash 双源 CT 行腹部增强扫描。患者取仰卧位, 上腹部扫描范围自膈顶至肾下缘, 全腹部扫描范围自膈顶至耻骨联合。扫描参数: 管电压 120 kV, 管电流自动调整 (80~200 mA), 螺距 1.0, 矩阵 512×512, FOV 300 mm。薄层重建 (层厚 1 mm, 层间隔 1 mm)。使用三腔式高压注射器 (德国欧利奇) 经肘前静脉注射非离子型碘对比剂碘普罗胺 (拜耳医药保健, 370 mg/ml) 及碘美普尔 (上海博莱科信谊药业, 400 mg/ml), 注射速率为 3.0 ml/s, 注射用量 1.5~2.0 ml/kg, 动脉期 25~30 s, 静脉期 55~60 s, 延迟期

120~180 s。

1.3.2 图像后处理: 将所有患者的动脉期 1 mm 薄层原始图像导入 SIEMENS Syngo.via 工作站或 T3DView (卫宁健康) 软件进行后处理, 针对 CMT 变异区域, 重建多平面重建 (multiplane reconstruction, MPR)、最大密度投影 (maximal intensity projection, MIP)、容积再现 (volume rendering, VR) 图像。由 2 名高年资影像医师对所有患者的 CT 图像进行双盲法独立阅片, 观察及测量内容包括: CMT 的共同主干长度 (在共干 MPR 拉直图像上测量)、共同主干直径 (取共干起始处、中间、分叉处平均值)、胃左动脉 (left gastric artery, LGA) 起源及并发症情况 (是否存在 CMT 区域血管病变、其他变异), 意见不一致时经讨论达成一致。

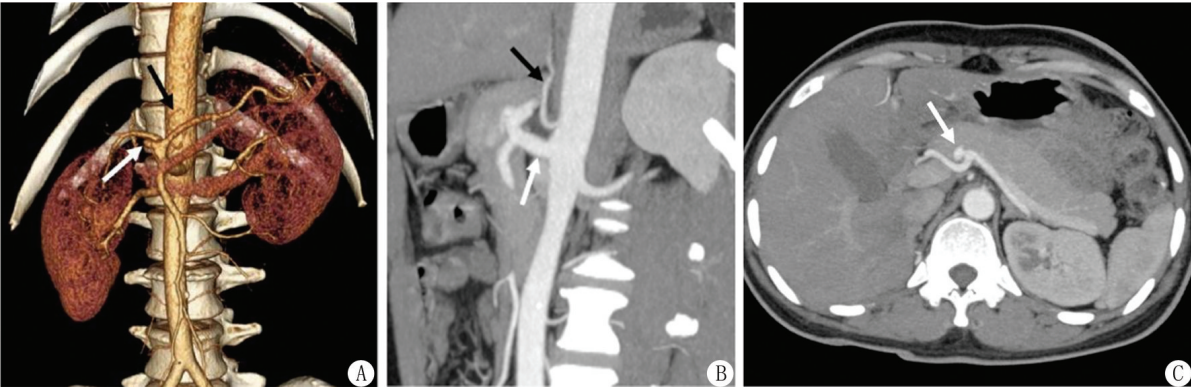
1.3.3 CMT 分型标准: (1) 按照 CMT 共同主干的长度可分为长型 (14~37 mm) 和短型 (<14 mm)。(2) 按照 LGA 起源分为 4 种亚型: ① I 型: LGA 起源于腹主动脉; ② II 型: LGA 起源于共同主干; ③ III 型: LGA 起源于腹腔干 (CA); ④ IV 型: LGA 起源于其他动脉^[3]。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 22.0 及 MedCalc 22.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 CMT 分型影像学表现 107 例 CMT 病例中, 长型 69 例 (64.49%), 短型 38 例 (35.51%); I 型 37 例 (34.58%), II 型 19 例 (17.76%), III 型 40 例 (37.38%), IV 型 11 例 (10.28%)。CMT 代表性病例见图 1~4。

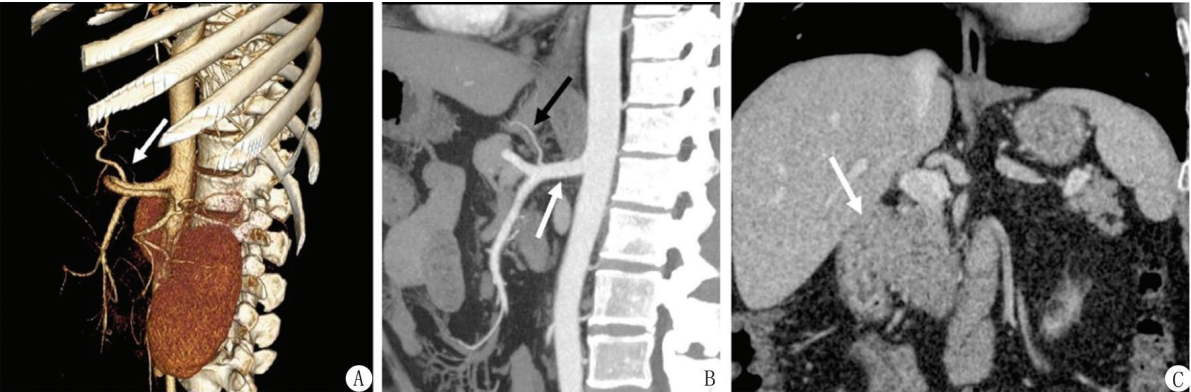
2.2 长型 CMT 与短型 CMT 的 LGA 起源及并发症情况比较 长型 CMT 共同主干直径为 (8.92±1.66) mm, 短型 CMT 共同主干直径为 (10.88±1.65) mm, 比较差异有统计学意义 ($t = 5.860, P < 0.001$)。长型 CMT 69 例中合并其他分支变异 12 例 (肝总动脉起源于 SMA 7 例, 肝右动脉起源于 SMA 1 例, 肝总动脉起源于腹主动脉 3 例, 肝总动脉起源于共同主干 1 例), 合并 CMT 区域血管病变 13 例 (共同主干附壁血栓伴狭窄 10 例, 共同主干夹层 2 例, CA 动脉瘤 1 例), 合并中肠旋转不良 21 例; 短型 CMT 38 例中合并其他分支变异 1 例 (肝右动脉起源于 SMA), 合并 CMT 区域血管病变 1 例 (共同主干夹层), 合并中肠旋转不良 3 例。长型与短型 CMT 之间的亚型分布、合并其他分支变异、合并血管病变、合并中肠旋转不良的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。



注:A.VR 图像示 LGA 起源于腹主动脉(黑箭头),CA 动脉瘤(白箭头);B.矢状位 MIP 图像示共同主干(白箭头),LGA 起源于腹主动脉(黑箭头);C.轴位 MIP 示 CA 动脉瘤(白箭头)。

图 1 长型-I 型 CMT 影像学表现

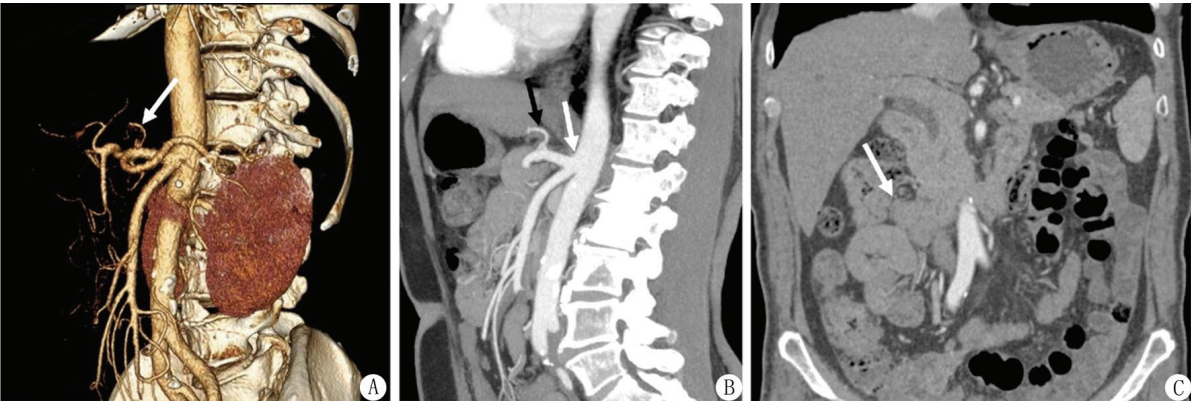
Fig.1 Imaging Manifestations of Long Type - Type I CMT



注:A.VR 图像示 LGA 起源于共同主干(白箭头);B.矢状位 MIP 图像示共同主干(白箭头),LGA 起源于共同主干(黑箭头);C.冠状位 MPR 图像示空肠大部分位于右侧腹腔(白箭头),即中肠旋转不良。

图 2 长型-II 型 CMT 影像学表现

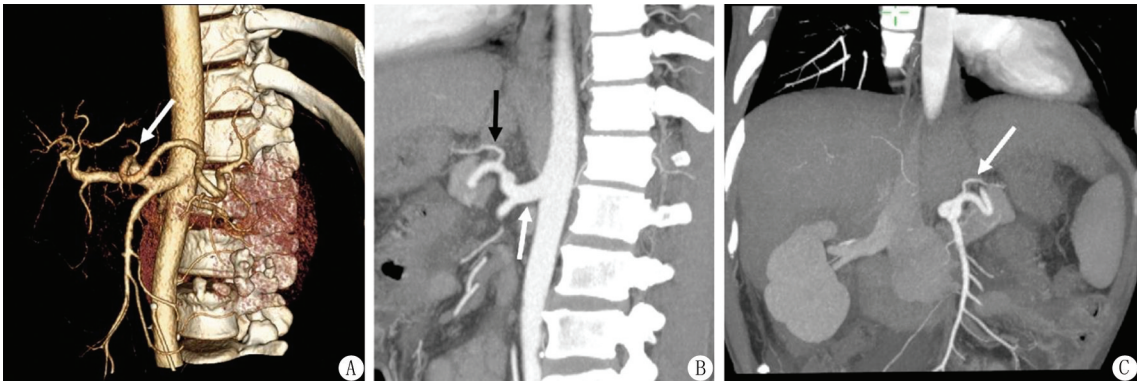
Fig.2 Imaging manifestations of long type II CMT



注:A.VR 图像示 LGA 起源于 CA(白箭头);B.矢状位 MIP 图像示共同主干(白箭头),LGA 起源于 CA(黑箭头);C.冠状位 MPR 图像示空肠大部分位于右侧腹腔(白箭头),即中肠旋转不良。

图 3 短型-III 型 CMT 影像学表现

Fig.3 Imaging manifestations of short type III CMT



注:A.VR 图像示 LGA 起源于脾动脉(白箭头);B.矢状位 MIP 图像示共同主干(白箭头),LGA 起源于脾动脉(黑箭头);C.冠状位 MIP 图像示 LGA 起源于脾动脉(白箭头)。

图 4 长型-IV 型 CMT
Fig.4 Long type - Type IV CMT

表 1 CMT 长型与 CMT 短型 LGA 起源及并发症情况比较
Tab.1 Comparison of origin and complications of LGA between CMT long and CMT short types

项 目	长型 (n=69)	短型 (n=38)	χ^2 值	P 值
LGA 起源分型			38.458	<0.001
I 型	27(39.13)	10(26.32)		
II 型	19(27.54)	0		
III 型	12(17.39)	28(73.68)		
IV 型	11(15.94)	0		
其他分支变异	12(17.39)	1(2.63)	4.955	0.026
合并血管病变	13(18.84)	1(2.63)	5.608	0.018
合并中肠旋转不良	21(30.43)	3(7.89)	7.089	0.008

3 讨 论

正常的腹腔动脉发育为腹主动脉单独发出 CA 和 SMA,LGA 起自 CA。CMT 的发生对人体健康有着广泛影响。由于 CMT 患者的腹腔供血只有一条共同主干,缺乏 CA、SMA 双重血供的支持保护作用,任何 CMT 的共同主干病变,都将危及整个腹部脏器的血供,现已有大量报道 CMT 合并腹腔缺血的病例^[7-9]。因此,术前通过 CT 增强扫描确认 CMT 的存在并准确描述其解剖特征至关重要。

在胚胎发育过程中,有 4 条发自腹主动脉的卵黄动脉之间形成纵向吻合,自上而下分别为 LGA、肝总动脉(common hepatic artery, CHA)、脾动脉(splenic artery, SA)、SMA,当第 3 和第 4 条卵黄动脉间纵向吻合中断,以及第 2 和第 3 条卵黄动脉与腹主动脉连接处退化时,即形成了正常的 CA 和 SMA,第 3 和第 4 条卵黄动脉纵向吻合支的持续存在造成了 CMT 的发生^[10-12]。国内学者根据共同主干的长度将 CMT 分为长型和短型,将短型归因于第 3、4 卵黄动脉间纵向吻

合支的不完全中断,并规定了共同主干的长度界限^[3-4]。但其未说明主干长度为 14~18 mm 的 CMT 应归为长型还是短型。本研究通过实际测量并协商,将长度 14~18 mm 的 CMT 归为长型。同时,根据 LGA 的起源将 CMT 分为 I~IV 4 种亚型,LGA 起源的多样性亦可以通过卵黄动脉间纵向吻合支的完全或不完全中断来解释^[3]。

本研究发现 CMT 以长型为主(64.49%),这与以往的报道是相符的^[3-4],推测与胚胎发育有关。在长型中,LGA 的起源是多样的,以 I 型(39.13%)、II 型(27.54%)为主,即 LGA 起源于腹主动脉、共同主干,合并其他分支血管的变异 12 例(17.39%)。王毅等^[3-4]的研究显示 CMT 以 I 型和 III 型为主,这可能与其样本量小、未进行亚型研究有关。在短型中,以 III 型为主(73.68%),即 LGA 起源于 CA,且其他分支血管变异仅 1 例。因此,本研究认为短型的 CMT 可能更接近于正常的血管发育状态。从长型和短型的并发症情况看,长型 CMT 继发血管病变 13 例(18.84%),而短型仅 1 例,表明长型 CMT 更易发生血管损伤。有研究认为 CMT 与动脉瘤的形成有关,由于缺乏单独的腹腔干,以及过量的血液流入并冲击 CMT 主干血管壁,可能导致其动脉瘤形成的风险增加^[13-14]。除此之外,尸检报道显示 CMT 主干处血管壁厚度减小,提示该区域血管壁薄弱。这些因素都增加了 CMT 区域发生血管损伤的风险^[15]。本研究发现短型的共同主干管径较长型粗,更粗的管径意味着动脉血流对短型 CMT 的血管壁冲击更小,这可能也是短型出现血管病变较少的原因。另外,本研究还发现,部分 CMT 合并中肠旋转不良,且以长型多见(30.43%),这在以往研究中未见报道。短型 CMT 以其更加成熟的血管发育,合并其他

血管变异、并发症均少,中肠旋转也大部分正常,因此推测短型 CMT 更接近于正常血管的发育。中肠旋转不良即胚胎时期的中肠没有顺利完成 2 次生理性旋转,导致空肠、回肠、结肠位置错乱^[16]。在胚胎发育过程中,腹部血管的发育和肠道发育旋转高度协同,如果血管与肠道发育失调,可能导致先天畸形^[17],因此,理论上 CMT 的发生过程可伴随肠管发育变异。但其关联性和发生机制还需要未来多学科的共同研究证实。

4 结 论

CMT 是在胚胎发育过程中卵黄动脉纵向吻合支退化不全导致,是一种非常罕见的变异。长型较短型多见,长型的 LGA 起源更加多样,且血管并发症较短型多,短型更接近于正常血管的发育,CMT 可能与中肠旋转不良的发生存在关联。CT 增强扫描已广泛应用于腹部及血管疾病的诊断,它可以对腹腔动脉的正常解剖和解剖变异进行无创评估,结合三维后处理图像可全面细致地显示其解剖起源和主要分支结构。影像科医师应明确 CMT 的存在,注意此区域有无病变,并准确描述各分支起源情况,为之后必要的手术提供指导。

本研究存在一定局限性。首先,回顾性研究可能存在选择性偏倚,部分发现需要更大的样本量进一步研究证实;其次,CMT 的分型尚待完善,本研究根据实际情况采用 LGA 起源分型,国外学者亦提出了其他分型^[18];最后,本研究中 CMT 以男性居多,与以往报道一致^[3-4],但 CMT 是否确实存在性别差异尚待进一步证实。随着对 CMT 研究的深入,相信未来对 CMT 的解剖分型以及与疾病的关联性认识会更加完善。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

何晓宁:实施研究过程,论文撰写;肖娟、穆乃文:资料搜集整理,进行统计学分析;郑超:影像扫描及后处理;王慧慧:协助实施研究过程;单裕清:论文修改;王超:设计研究方案

参考文献

- [1] Yan J, Nagasawa Y, Nakano M, et al. Origin of the celiac and superior mesenteric arteries in a common trunk: Description of a rare vessel variation of the celiacomesenteric trunk with a literature review [J]. *Okajimas Folia Anat Jpn*, 2014, 91 (2): 45-48. DOI: 10.2535/ofaj.91.45.
- [2] Marco-Clement I, Martinez-Barco A, Ahumada N, et al. Anatomical variations of the celiac trunk: Cadaveric and radiological study [J]. *Surg Radiol Anat*, 2016, 38 (4): 501-510. DOI: 10.1007/s00276-015-1542-4.
- [3] Wang Y, Cheng C, Wang L, et al. Anatomical variations in the origins of the celiac axis and the superior mesenteric artery: MDCT angiographic findings and their probable embryological mechanisms [J]. *Eur Radiol*, 2014, 24 (8): 1777-1784. DOI: 10.1007/s00330-014-3215-9.
- [4] 王毅,邓以川,陈金华,等.腹腔干—肠系膜上动脉共干多层螺

- 旋 CT 血管成像与胚胎发生机制分析[J]. *中国医学影像学杂志*, 2013, 21 (8): 582-585. DOI:10.3969/j.issn.1005-5185.2013.08.006.
- [5] Ataka R, Ikeno Y, Doi R. Celiacomesenteric trunk: A rare variation that must be known before pancreatic surgery [J]. *J Gastrointest Surg*, 2021, 25 (7): 1917-1919. DOI: 10.1007/s11605-021-04929-y.
- [6] 何晓宁,穆乃文,肖娟,等. CT 在评估胸骨肌变异中的应用价值[J]. *解剖学研究*, 2025, 47 (1): 74-77. DOI:10.20021/j.cnki.1671-0770.2025.01.13.
- [7] Choi PJK, Pradhan J, Thite S, et al. Diagnostic and surgical implications of non-occlusive mesenteric ischemic ileus associated with common celiacomesenteric trunk: A case report and literature review [J]. *Cureus*, 2024, 16 (2): e54837. DOI: 10.7759/cureus.54837.
- [8] Ritenour A, Mousa A. Successful endovascular treatment of acute mesenteric and hepatic ischemia in patient with celiacomesenteric trunk occlusion [J]. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*, 2023, 9 (4): 101314. DOI: 10.1016/j.jvscit.2023.101314.
- [9] Sohn C, Coleman D, Solis M. Successful endovascular treatment of chronic mesenteric ischemia in a patient with variant celiacomesenteric trunk anatomy [J]. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*, 2024, 10 (6): 101604. DOI: 10.1016/j.jvscit.2024.101604.
- [10] Saha P, Rachapalli KR, Bhat BR, et al. Subacute duodenal obstruction caused by common celiac-mesenteric trunk anomaly-A case report [J]. *Int J Surg Case Rep*, 2021, 83: 106043. DOI: 10.1016/j.ijscr.2021.106043.
- [11] Hammoutene C, Durot C, Bouché O, et al. Asymptomatic stenosis of a celiacomesenteric trunk [J]. *Radiol Case Rep*, 2022, 17 (9): 3090-3093. DOI: 10.1016/j.radcr.2022.06.006.
- [12] Deshpande SH, Thomas J, Chiranjeev R, et al. Superior mesenteric artery syndrome in a patient with celiacomesenteric trunk [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14 (2): e237132. DOI: 10.1136/ber-2020-237132.
- [13] Braet DJ, Pourak K, Davis FM, et al. Superior mesenteric aneurysm associated with median arcuate ligament syndrome and a single celiacomesenteric trunk [J]. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*, 2023, 9 (4): 101348. DOI: 10.1016/j.jvscit.2023.101348.
- [14] Alam W, Kamareddine MH, Geahchan A, et al. Celiacomesenteric trunk associated with superior mesenteric artery aneurysm: A case report and review of literature [J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2020, 8: 2050313X20938243. DOI: 10.1177/2050313X20938243.
- [15] Peterson J, Hage AN, Diljak S, et al. Incidental anatomic finding of celiacomesenteric trunk associated with “nutcracker phenomenon”, or compression of the left renal vein [J]. *Am J Case Rep*, 2017, 18: 1334-1342. DOI: 10.12659/ajcr.906283.
- [16] 彭波,孙辉,侯键.成人中肠旋转不良的 CT 诊断和鉴别诊断 [J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2024, 22 (8): 114-115. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2024.08.038.
- [17] 马秀娟,郝晓莹.影响胚胎血管形成的因子的研究进展 [J]. *中国生育健康杂志*, 2020, 31 (6): 583-585. DOI: 10.3969/j.issn.1671-878X.2020.06.022.
- [18] Marco-Clement I, Martinez-Barco A, Ahumada N, et al. Anatomical variations of the celiac trunk: Cadaveric and radiological study [J]. *Surg Radiol Anat*, 2016, 38 (4): 501-510. DOI: 10.1007/s00276-015-1542-4.

(收稿日期:2025-03-06)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.018

论著 · 基础

仿生物电刺激通过激活 CREB/SHP2/AKT 信号通路介导 5-氮胞苷诱导间充质干细胞向骨骼肌分化及对产后盆底康复的影响

韩晓雯, 郝医书, 王科, 郭娅, 董莉



基金项目: 2021 年石家庄市科学技术研究与发展自筹计划(211200373)

作者单位: 050000 河北石家庄, 石家庄市第三医院妇产科(韩晓雯、郝医书、郭娅、董莉); 石家庄市第四医院产前诊断分中心(王科)

通信作者: 韩晓雯, E-mail: 13623305516@ 163.com

【摘要】目的 探讨环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)/含 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶(SHP-2)/蛋白激酶 B(AKT)信号通路在人骨髓间充质干细胞(BMSCs)分化为骨骼肌细胞中的作用,以及该信号通路对产后盆底康复的影响。**方法** 于 2022 年 11 月—2023 年 4 月在石家庄市第三医院实验室进行实验。利用人骨髓干细胞成骨分化数据集上的各种分析技术,揭示不同的基因表达模式和调控关系。使用人骨髓间充质干细胞系 CP-H166 进行实验,将细胞分为对照组(NC 组)、5-氮胞苷组、5-氮胞苷+电刺激组、5-氮胞苷+电刺激+CREB 抑制剂组和 5-氮胞苷+电刺激+CREB 激动剂组。通过 Western blot、Fura-2 钙离子荧光染色和免疫荧光染色等方法,检测各组细胞中相关蛋白和钙离子浓度的表达和分布。**结果** 在成骨分化的 3 或 4 d 与 1 或 2 h 的时间点比较中,火山图和平均差图分析显示 CREB、SHP2、MyoD、MyoG、MYHC 和 TPM1 等基因显著下调。Western blot 检测结果显示,与对照组相比,5-氮胞苷和电刺激处理提高了 CREB、SHP2、AKT、MyoD、MyoG、TPM1 蛋白的表达水平($P<0.05$)。加入 CREB 抑制剂后,SHP2 和 AKT 的表达降低($P<0.05$),进而减少 MyoD、MyoG 和 TPM1 的表达;而加入 CREB 激动剂后,上述蛋白含量升高($P<0.05$)。Fura-2 钙离子荧光染色结果表明,5-氮胞苷和电刺激可提高钙离子浓度($P<0.05$)。免疫荧光染色结果显示,5-氮胞苷和电刺激处理增加了 p-CREB 和 MyoD 的表达和分布($P<0.05$),加入 CREB 激动剂进一步增加了这些蛋白的表达($P<0.05$),而加入 CREB 抑制剂则降低了其表达($P<0.05$)。**结论** CREB/SHP2/AKT 信号通路在 BMSCs 分化为骨骼肌细胞过程中具有重要作用。调控该信号通路可以显著影响细胞的分化过程,促进产后盆底康复。

【关键词】 盆底肌功能;仿生物电刺激;间充质干细胞;骨骼肌细胞;含 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶-2;环磷腺苷效应元件结合蛋白

【中图分类号】 R714.69;R454.1

【文献标识码】 A

Biomimetic electrical stimulation mediates 5-azacytidine-induced mesenchymal stem cell differentiation to skeletal muscle through activation of the CREB/SHP2/AKT signaling pathway and its effect on postnatal pelvic floor rehabilitation Han Xiaowen*, Xi Yishu, Wang Ke, Guo Ya, Dong Li.* Department of Obstetrics and Gynecology, The Third Hospital of Shijiazhuang, Hebei, Shijiazhuang 050000, China

Funding program: Self-funded Plan for Scientific and Technological Research and Development of Shijiazhuang City in 2021 (211200373)

Corresponding author: Han Xiaowen, E-mail: 13623305516@ 163.com

【Abstract】 Objective To explore the role of CREB/SHP2/AKT signaling pathway in the differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells into skeletal muscle cells and the effect of this signaling pathway on postnatal pelvic floor rehabilitation. **Methods** The experiments were conducted from November 2022 to April 2023 in the Laboratory of the Third Hospital of Shijiazhuang. Using various analytical techniques on the human bone marrow stem cell osteogenic differentiation dataset, different gene expression patterns and regulatory relationships were revealed, shedding light on the underlying mechanisms of the disease. Experiments were performed using the human bone marrow MSC cell line CP-H166, and the cells were divided into a control group (NC group), a 5-azacytidine group, a 5-azacytidine+electrostimulation group, a 5-azacytidine+electrostimulation+CREB inhibitor group, and a 5-azacytidine+electrostimulation+CREB agonist group. The expression and distribution of relevant proteins and calcium ion concentration in cells of each group were detected by Western blot, Fura-2

calcium ion fluorescence staining and immunofluorescence staining. **Results** Western blot assay showed that 5-azacytidine and electrical stimulation treatments increased the expression levels of CREB, SHP2, AKT, MyoD, MyoG, and TPM1 proteins compared with the control group ($P<0.05$). The addition of CREB inhibitor decreased the expression of SHP2 and AKT ($P<0.05$), which in turn decreased the expression of MyoD, MyoG, and TPM1; whereas the addition of CREB agonist increased the level of the above-mentioned proteins ($P<0.05$). The results of calcium fluorescence staining of Fura-2 showed that 5-azacytidine and electrical stimulation increased the calcium ion concentration ($P<0.05$). Immunofluorescence staining showed that 5-azacytidine and electrical stimulation treatments increased the expression and distribution of p-CREB and MyoD ($P<0.05$), and the addition of CREB agonists further increased the expression of these proteins ($P<0.05$), whereas the addition of CREB inhibitors decreased their expression ($P<0.05$). **Conclusion** The CREB/SHP2/AKT signaling pathway has an important role in the differentiation of BMSCs into skeletal muscle cells. Modulation of this signaling pathway can significantly affect the cell differentiation process and promote postnatal pelvic floor rehabilitation.

【Key words】 Pelvic floor muscle function; Biomimetic electrical stimulation; Mesenchymal stem cells; Skeletal muscle cells; SHP-2; CREB

产后盆底功能障碍是影响女性健康的一个常见问题,主要表现为尿失禁、子宫脱垂和阴道松弛等症状。这些问题不仅严重影响女性的生活质量,还可能导致心理压力和社交障碍^[1]。传统的盆底康复方法包括物理治疗、盆底肌肉锻炼和手术治疗,但这些方法往往需要较长的治疗时间,且效果因人而异。近年来,仿生物电刺激作为一种新兴的治疗手段,逐渐受到关注^[2]。仿生物电刺激通过模拟人体生物电信号,刺激神经和肌肉,已被广泛应用于多种神经肌肉疾病的治疗^[3]。然而,其在产后盆底康复中的作用机制尚不完全明确。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)因其自我更新和多向分化的潜能,成为组织修复和再生研究中的热点^[4]。研究表明,MSCs可以在特定的条件下分化为骨骼肌细胞,有助于盆底肌损伤组织的修复。5-氮胞苷为一种低甲基化的强效生长抑制剂及细胞毒素剂,抑制 DNA 甲基转移酶。也是作用于 S 期的细胞周期特异性药物,能迅速磷酸化并掺入 RNA,通过破坏核酸顺利翻译为蛋白质,而抑制蛋白质的合成。还可通过抑制乳清酸核苷酸脱羧酶而影响嘧啶的合成,是一种基因表达、基因激活和沉默的重要调节剂,它能够诱导骨髓间充质干细胞(bone marrow derived mesenchymal stem cells, BMSCs)分化为骨骼肌细胞并表达其特异性标志物^[5]。骨骼肌细胞的分化受多种信号通路的调控,其中环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)^[6-7]、含 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase-2, SHP-2)和蛋白激酶 B (AKT)信号通路在肌细胞的分化和功能维持中起着关键作用^[8]。

本研究旨在探索仿生物电刺激对间充质干细胞内 CREB/SHP2/AKT 信号通路的影响及其在骨骼肌分化

过程中的作用,从而揭示其促进产后盆底康复的机制,为产后盆底康复提供一种新颖且有效的治疗策略,同时加深对仿生物电刺激和间充质干细胞在组织修复中的作用机制的理解,报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验材料 5-氮胞苷购自 Selleck 公司;人骨髓间充质干细胞系 CP-H166 与人骨髓间充质干细胞,完全培养基 CM-H166、DMEM 培养基和其他细胞培养试剂均购自武汉普诺赛生命科技有限公司;胎牛血清 A58G00J 购自 Gemini 公司;CREB 抑制剂(HY-101120)和 CREB 激动剂(HY-151527)均购自美国 MedChemExpress 公司;兔抗 CREB 单克隆抗体、兔抗 SHP2 单克隆抗体、兔抗 AKT 单克隆抗体、兔抗 MyoD 单克隆抗体、兔抗 MyoG 单克隆抗体、兔抗 TPM1 单克隆抗体、GAPDH 抗体均购自英国 Abcam 公司;PVDF 膜 IPVH20200 与 BCA 蛋白定量测定试剂盒均购自美国 Millipore 公司;Fura-2 AM 钙离子荧光探针、结晶紫和 RIPA 裂解液 P0013K 均购自江苏碧云天生物科技有限公司。

1.2 实验方法 于 2022 年 11 月—2023 年 4 月在石家庄市第三医院实验室进行实验。

1.2.1 细胞培养:BMSCs 细胞置于 37℃、5%CO₂ 的培养箱中,加入人骨髓间充质干细胞完全培养基进行培养;人骨髓间充质干细胞完全培养基含 FBS、生长添加剂、Penicillin、Streptomycin 等,当细胞处于对数生长期时使用含有 0.25% EDTA 的胰酶对其进行消化,以进行传代实验。

1.2.2 细胞处理与分组:取正在处于对数生长期的 BMSCs 细胞经过胰酶消化后接种于 6 孔培养板中,等到细胞培养密度达到 85%~90%时,将 BMSCs 细胞系分为 5 组:对照组(NC 组)只加入完全培养基不额外

对其进行处理;5-氮胞苷组(诱导 BMSCs 细胞分化)在培养基中加入 5 ml 终浓度为 10 $\mu\text{mol/L}$ 的 5-氮胞苷诱导 24 h;5-氮胞苷+电刺激组在 5-氮胞苷组的基础上使用 0.05 V/cm 的电场强度对细胞系施加仿生生物电刺激;5-氮胞苷+电刺激+CREB 抑制剂组在 5-氮胞苷+电刺激组的基础上加入 CREB 抑制剂(HY-101120)进行处理;5-氮胞苷+电刺激+CREB 激动剂组在 5-氮胞苷+电刺激组的基础上加入 CREB 激动剂(HY-151527)进行处理。

1.2.3 生物信息学分析:人骨髓干细胞成骨分化过程中的 mRNA 表达谱被纳入数据集 GSE80614。从 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中获取数据集,通过 GEO2R(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)在线分析工具,分析不同时间点(3 d 和 4 d 与 1 h 和 2 h)差异表达的 mRNA。设置阈值为 $|\log\text{FC}| > 1$, $P < 0.05$ 。

1.2.4 Western blot 检测相关蛋白水平:使用 RIPA 裂解缓冲液分别从对照组、5-氮胞苷组、5-氮胞苷+电刺激组、5-氮胞苷+电刺激+CREB 抑制剂组、5-氮胞苷+电刺激+CREB 激动剂组 BMSCs 细胞中提取总蛋白,并使用 BCA 蛋白检测试剂盒对蛋白浓度进行定量测量。随后,蛋白质通过 8%~12% SDS-PAGE 凝胶进行分离,并转移到 PVDF 膜上,在室温下用 5%脱脂牛奶在 TBST 中孵育 1 h,然后在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下用一抗孵育过夜:CREB、SHP2、AKT、MyoD、MyoG。随后,用二抗在室温下孵育膜 2 h,并用增强化学发光法显现蛋白条带。最后,使用 ImageJ 软件分析蛋白条带强度,并以 GAPDH 作为内参进行比较分析。

1.2.5 Fura-2 钙离子荧光染色:将对照组、5-氮胞苷组、5-氮胞苷+电刺激组中活率 >90% 的人骨髓间充质干细胞分别重悬于 2%BSA 缓冲 Hanks 液,并调整细胞密度至 3×10^6 个/ml,加入 5-氮胞苷终浓度为 5 $\mu\text{mol/L}$ 的 Fura-2/AM,37 $^{\circ}\text{C}$,避光振荡孵育 30 min。将每组负载后的细胞悬液用 0.2%BAS 缓冲 Hanks 液洗涤 3 次,25 $^{\circ}\text{C}$ 放置 20 min,保证 Fura-2/AM 完全去酯化。测定前用含 0.2%BSA 缓冲 Hanks 液调整每组细胞密度为 1.5×10^6 个/ml,每次取 2 ml 细胞悬液进行测定。使用荧光显微镜通过 340 和 380 nm 附近的激发波长激发 Fura-2,然后测量 510 nm 附近的荧光信号。

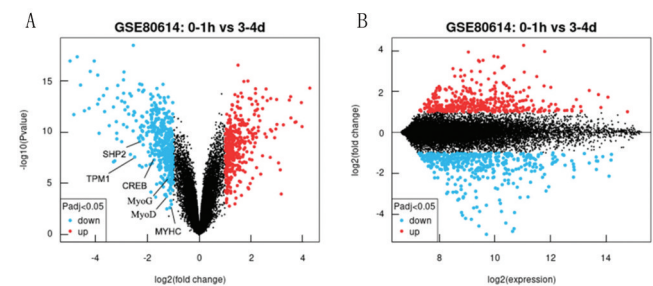
1.2.6 BMSCs 细胞免疫荧光染色:BMSCs 细胞样品用 4%PFA 固定 20 min,随后用 PBS 洗涤细胞 3 次,每次 5 min,用 0.1%Triton X-100 透化 2 min。然后用 10%山羊血清阻断,并用兔抗 CREB 和兔抗 MyoD 抗体检测在 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。洗涤切片后,在室温下用相应的

Alexa Fluor 抗体标记。在荧光显微镜上进行成像。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 21.0 软件对数据进行处理分析。正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,多组之间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生物信息学分析结果 通过对数据集 GSE80614 的分析,笔者观察到在 BMSCs 的成骨分化过程中,不同时间点的基因表达存在显著差异。具体而言,在成骨分化的 3 或 4 d 与 1 或 2 h 的时间点比较中,火山图和平均差图分析显示 CREB、SHP2、MyoD、MyoG、MYHC 和 TPM1 等基因显著下调,见图 1。



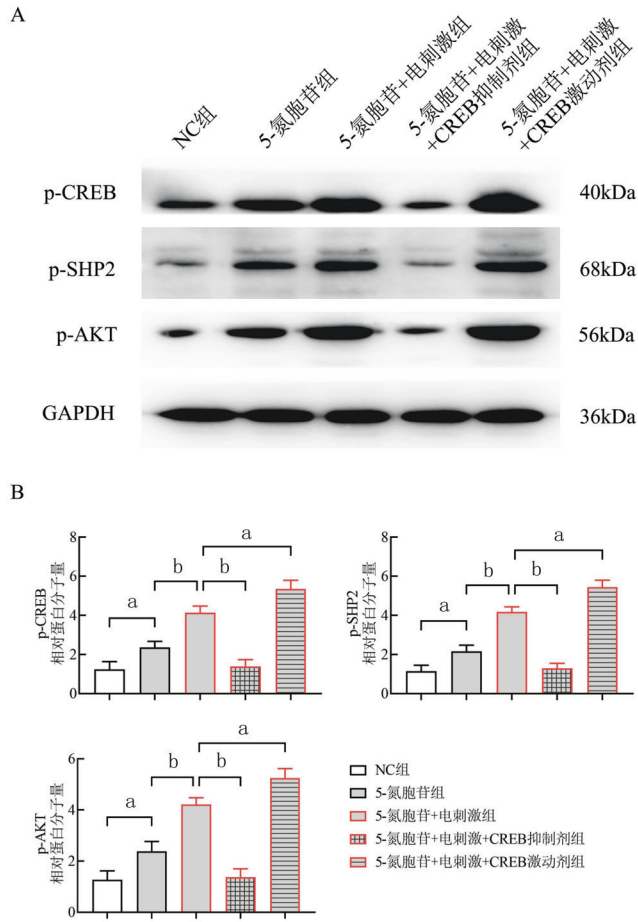
注: A.差异基因火山图;B.差异基因平均差图。

图 1 生物信息学分析 CREB、SHP2、MyoD、MyoG、MYHC 和 TPM1 等基因在成骨分化过程中的作用

Fig.1 Bioinformatics analysis of the roles of CREB, SHP2, MyoD, MyoG, MYHC, and TPM1 genes in osteogenic differentiation process

2.2 Western blot 检测 BMSCs 细胞 p-CREB、p-SHP2、p-AKT、MyoD、MyoG、TPM1 蛋白水平 Western blot 检测结果显示:与对照组相比,5-氮胞苷组 p-CREB、p-SHP2、p-AKT、MyoD、MyoG、TPM1 的相对蛋白表达水平升高($P < 0.05$);与 5-氮胞苷组相比,5-氮胞苷+电刺激组 p-CREB、p-SHP2、p-AKT、MyoD、MyoG、TPM1 的相对蛋白表达水平升高($P < 0.05$);与 5-氮胞苷+电刺激+CREB 激动剂组 p-CREB、p-SHP2、p-AKT、MyoD、MyoG、TPM1 的相对蛋白表达水平升高($P < 0.05$),5-氮胞苷+电刺激+CREB 抑制剂组 p-CREB、p-SHP2、p-AKT、MyoD、MyoG、TPM1 的相对蛋白表达水平降低($P < 0.05$),见图 2、3。以上结果表明 5-氮胞苷可以为 BMSC 分化为骨骼肌细胞提供环境进行诱导,适当的电刺激促进 Ca^{2+} 内流导致 BMSC 中 CREB 表达提高,在加入 CREB 抑制剂后 p-SHP2 的表达量降低,进而减少 AKT、MyoD 与 MyoG 的表达,最终减少了骨骼肌细胞标志物的 TPM1 表达;

反之在使用 CREB 激动剂后,以上蛋白水平明显高于 5-氮胞苷+电刺激组,见图 2、3。

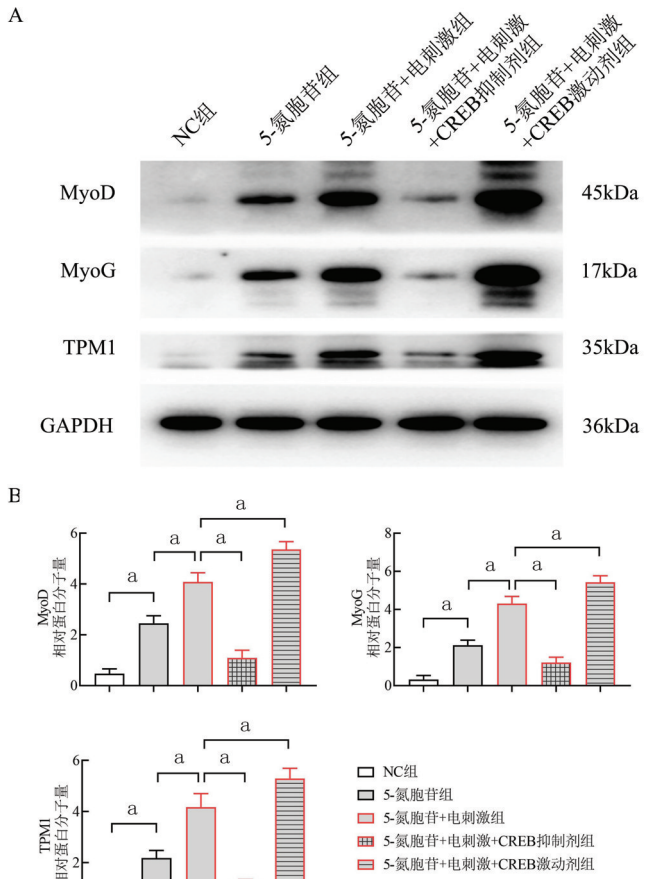


注: A. Western blot 蛋白检测; B. Western blot 蛋白检测结果统计; ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ 。

图 2 5 组 BMSCs 细胞中 CREB/SHP2/AKT 相关蛋白表达比较
Fig.2 Comparison of CREB/SHP2/AKT related protein expression in 5 groups of BMSCs cells

2.3 Fura-2 钙离子荧光染色检测 BMSCs 细胞中钙离子相对浓度 Fura-2 钙离子荧光染色检测结果显示: 与对照组相比, 5-氮胞苷组中的钙离子浓度升高 ($P<0.05$); 与 5-氮胞苷组相比, 5-氮胞苷+电刺激组钙离子浓度升高 ($P<0.05$), 见图 4。

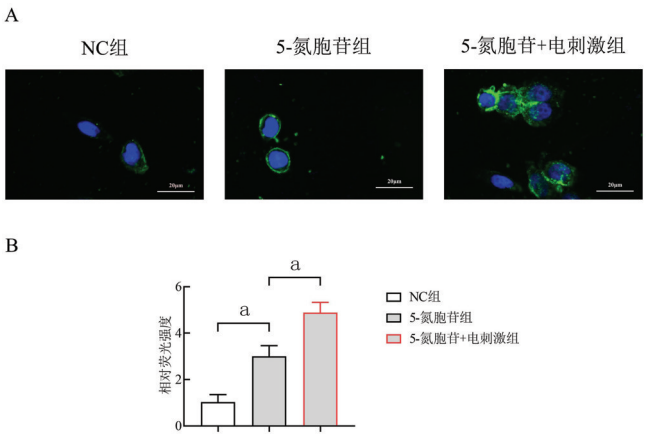
2.4 细胞免疫荧光染色观察 BMSCs 细胞中 Merge、p-CREB、DAPI、MyoD 表达和分布 免疫荧光染色结果显示: 5-氮胞苷组 Merge、p-CREB、DAPI、MyoD 的分布数量多于 NC 组 ($P<0.05$); 5-氮胞苷+电刺激组 Merge、p-CREB、DAPI、MyoD 的分布数量多于 5-氮胞苷组 ($P<0.05$); 5-氮胞苷+电刺激+CREB 激动剂组 Merge、p-CREB、DAPI、MyoD 的分布数量多于 5-氮胞苷+电刺



注: A. Western blot 蛋白检测; B. Western blot 蛋白检测结果统计; ^a $P<0.01$ 。

图 3 5 组 BMSCs 细胞中骨骼肌细胞标志物 MyoD/MyoG/TPM1 蛋白表达比较

Fig.3 Comparison of MyoD/MyoG/TPM1 protein expression in skeletal muscle cell markers among 5 groups of BMSCs



注: A. 3 组 BMSCs 细胞中钙离子浓度检测 (Fura-2, $\times 400$); B. 3 组 BMSCs 细胞中钙离子浓度比较; ^a $P<0.01$ 。

图 4 3 组 BMSCs 细胞中钙离子浓度比较
Fig.4 Comparison of calcium ion concentrations in three groups of BMSCs cells

激组 ($P<0.05$) ;5-氮胞苷+电刺激+CREB 抑制剂组 Merge、p-CREB、DAPI、MyoD 的分布数量少于 5-氮胞苷+电刺激组 ($P<0.05$) ,见图 5。实验结果表明 p-CREB 的高表达可以促进 MyoD 高表达,进而促进 BMSCs 分化为骨骼肌细胞。从而促进产后盆底康复,见图 6。

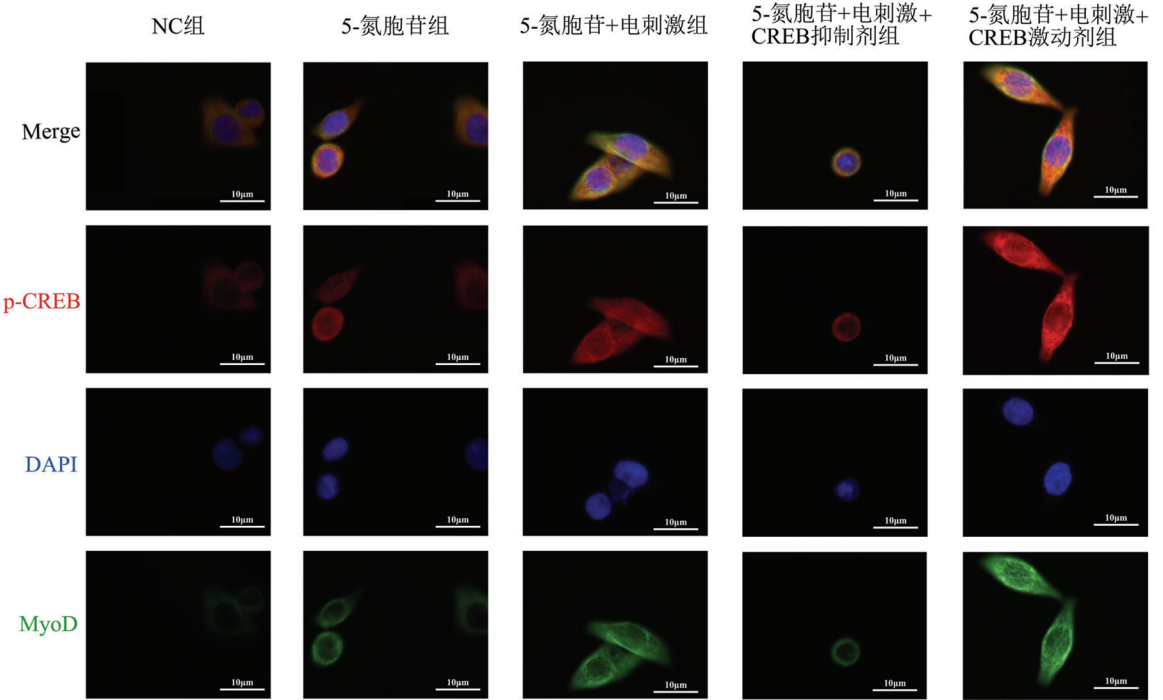
3 讨论

产后盆底功能障碍传统治疗方法效果有限。研究发现,仿生物电刺激作为新疗法,通过模拟生物电信号刺激神经肌肉,但其在盆底康复中的作用机制尚不明确。MSCs 能分化为骨骼肌细胞,有助于修复盆底肌。5-氮胞苷可诱导 MSCs 分化为骨骼肌细胞,而骨骼肌细胞的分化受多种信号通路的调控,探索仿生物电刺

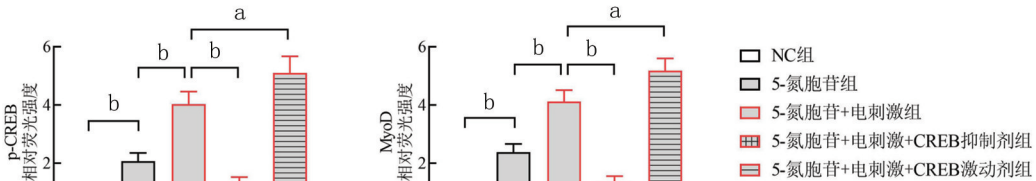
激通过信号通路的具体影响机制就显得尤为重要。本研究探讨了 CREB/SHP2/AKT 信号通路在 BMSCs 分化为骨骼肌细胞中的关键作用,并评估了电刺激与 5-氮胞苷联合使用对细胞分化和钙离子浓度的影响。研究表明,5-氮胞苷和电刺激均显著促进了 BMSCs 的分化,且 CREB/SHP2/AKT 信号通路在这一过程中发挥了重要作用。

CREB 是细胞内重要的转录因子,参与多种细胞生理活动,如生长、分化和存活^[9]。本实验结果显示,5-氮胞苷处理提高了 CREB 的表达水平,电刺激进一步增强了这一效果。CREB 激动剂的加入进一步上调了 CREB 的表达,而 CREB 抑制剂则降低了其表达。这些结果表明,CREB 在 BMSCs 向骨骼肌细胞分化中

A



B



注:A. Merge、p-CREB、DAPI、MyoD 的荧光强度与分布检测;B. p-CREB、MyoD 蛋白相对荧光强度比较;^a $P<0.05$;^b $P<0.01$ 。

图 5 5 组 BMSCs 细胞中 p-CREB、MyoD 蛋白的表达及分布与相对荧光强度比较

Fig.5 Comparison of expression and distribution of p-CREB and MyoD proteins with relative fluorescence intensity in 5 groups of BMSCs cells

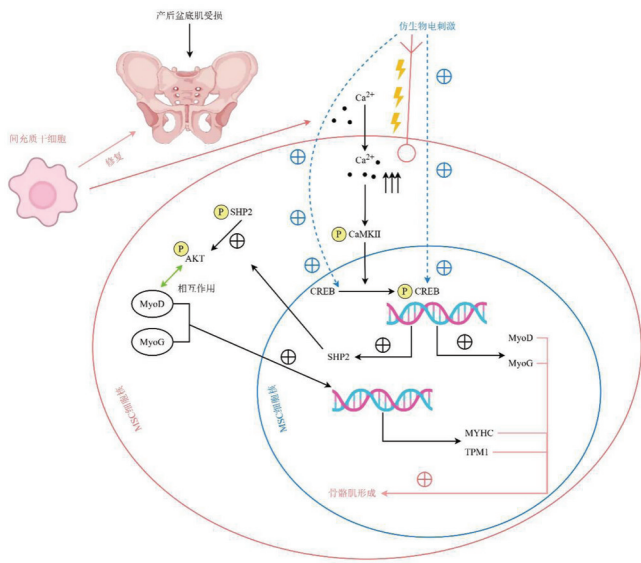


图 6 调控 CREB/SHP2/AKT 信号通路在 BMSCs 分化为骨骼肌细胞过程、促进产后盆底康复机制示意图

Fig.6 Schematic diagram of regulating the CREB/SHP2/AKT signaling pathway in the differentiation of BMSCs into skeletal muscle cells and promoting postpartum pelvic floor rehabilitation mechanism

起着促进作用。这一发现与先前研究一致^[10],后者表明 CREB 在肌细胞分化中起关键作用,通过调控下游基因的表达促进肌细胞的形成。

SHP2 是信号转导中的重要调节因子,参与细胞增殖和分化的调控^[11]。AKT 是细胞信号转导中的重要成分,调控细胞生长、存活和代谢^[12]。已有研究表明,AKT 可以通过 PI3K/AKT 信号通路促进细胞存活和分化^[13]。本实验数据显示,电刺激和 5-氮胞苷均显著上调 SHP2 表达进而上调了 AKT 的表达,CREB 激动剂进一步增强了这一效果,而 CREB 抑制剂则显著降低了 SHP2 表达进而降低了 AKT 表达。这些结果表明,SH2 在 CREB 调控下促进 SHP2/AKT 通路的激活进而促进 BMSCs 的分化,说明 SHP2 与 AKT 信号通路在骨骼肌细胞分化中的关键作用。

电刺激作为一种物理手段,已被广泛用于促进细胞分化和组织再生^[14-15]。本实验结果显示,电刺激提高 BMSCs 分化效率,增加 CREB、SHP2、AKT 等关键蛋白的表达,并提高了钙离子浓度。电刺激与 5-氮胞苷联合使用,进一步增强了这些效果,表明电刺激在促进细胞分化中具有协同作用。这一结果与之前的研究一致^[16],后者表明电刺激通过增加细胞内钙离子浓度,激活下游信号通路,从而促进细胞分化。

钙离子作为第二信使,参与多种细胞生理过程,包

括细胞分化^[17]。本实验结果显示,5-氮胞苷和电刺激处理均提高细胞内钙离子浓度,电刺激的加入进一步增强这一效果。这表明在 BMSCs 向骨骼肌细胞分化过程中,钙离子浓度的增加是一个重要的调控因素。已有研究表明,钙离子通过激活钙依赖性信号通路,促进细胞分化和组织再生^[18],本实验结果支持这一观点,并进一步说明钙离子在骨骼肌细胞分化中的关键作用。

本实验结果显示,CREB、SHP2 和 AKT 在 BMSCs 分化过程中相互协同,构成一个复杂的信号网络。CREB 通过调控 SHP2 和 AKT 的表达,促进细胞分化;SH2 通过激活 AKT 表达,AKT 通过与 MyoD 相互作用,支持细胞存活和分化。MyoD、MyoG 和 TPM1 作为骨骼肌细胞分化的标志物,各自发挥着不同但互补的重要功能^[19-21]。MyoD 主要在早期分化阶段,通过启动基因表达来促使前体细胞向肌细胞分化;MyoG 则在中晚期分化阶段起作用,促进肌细胞的进一步成熟和融合;TPM1 作为结构蛋白,在成熟肌细胞中发挥关键作用,支持肌纤维的功能性收缩。这些标志物的表达变化反映了骨骼肌细胞分化和成熟的不同阶段,是研究肌生成机制的重要工具。这些结果表明,CREB/SHP2/AKT 信号通路的激活可以提高 MyoD、MyoG 和 TPM1 的表达,进而表明此通路在 BMSCs 向骨骼肌细胞分化中具有关键作用,调控这一信号通路可以显著影响细胞的分化效率。

尽管本研究在 BMSCs 向骨骼肌细胞分化方面取得了一些重要的发现,但仍存在一定的局限性。本实验仅使用了 BMSCs 作为研究对象,未来需要在其他类型的干细胞和原代细胞中验证这些结果,以确定其普遍性和特异性;本研究主要在体外条件下进行,实验结果可能无法完全反映体内环境中的真实情况,需要在体内模型中进一步验证;实验集中于短期观察,长期效应尚不清楚,未来的研究应关注长期处理的效果。信号通路的复杂性也是一个重要的局限性,本研究聚焦于 CREB/SHP2/AKT 通路,但细胞分化涉及多条信号通路的相互作用,未来应探讨其他信号通路(如 Wnt/ β -catenin、Notch、Hedgehog 等)与其相互作用^[22-23]。电刺激参数的选择和细胞响应的个体差异也需要进一步优化和标准化。然而,本研究在创新性方面也取得了显著成果;首次探讨了电刺激与 5-氮胞苷联合使用对 BMSCs 分化的影响,发现二者具有显著的协同作用,显著提高了细胞分化效率;此外,本研究详细揭示了 CREB/SHP2/AKT 信号通路在 BMSCs 向骨骼肌细胞分化中的关键作用,包括钙离子浓度的调控机制。这些发现为产后盆底康复提供了新的理论基础和实践方

法,同时也为再生医学和组织工程的发展提供了重要的技术支持。通过优化电刺激和 5-氮胞苷的使用,未来有望开发更为高效的细胞分化和组织再生技术。

4 结 论

综上所述,CREB/SHP2/AKT 信号通路在 BMSCs 向骨骼肌细胞分化过程中起着重要作用。电刺激和 5-氮胞苷均能显著提高该信号通路中关键蛋白的表达,促进细胞分化。通过调控 CREB/SHP2/AKT 信号通路,可以显著影响 BMSCs 的分化过程,为产后盆底康复提供新的思路和方法。未来的研究可以进一步探索这一信号通路的具体机制及其在其他细胞分化过程中的作用,为再生医学和组织工程提供更为广泛的应用前景。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

韩晓雯:提出研究方向、研究思路,研究选题,设计研究方案、研究流程,论文终审;郝医生:实施研究过程,数据收集,分析整理,进行文献调研与整理;王科:参与设计研究方案、研究流程,论文终审;郭娅:实验操作,设计论文框架,撰写论文,起草论文、修订论文;董莉:实施研究过程,数据收集

参考文献

- [1] 何素云,张霜,谢臻蔚. 产后盆底功能障碍发病机制及康复治疗研究进展[J]. 吉林医学, 2024, 45(10): 2515-2518. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2024.10.060.
- [2] 徐若成,王永,闻先萍,等. 盆底康复治疗研究与进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2024, 45(2): 183-187. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2024.02.018.
- [3] 李欢. 探究电刺激联合腹式呼吸治疗产后腹直肌分离的临床疗效[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2018, 2(7): 51.
- [4] 蔡海军. 间充质干细胞在组织修复和再生中应用的研究进展[J]. 重庆医学, 2023, 52(5): 782-786. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2023.05.030.
- [5] Wang YH, Wang DR, Guo YC, et al. The application of bone marrow mesenchymal stem cells and biomaterials in skeletal muscle regeneration[J]. Regen Ther, 2020, 15: 285-294. DOI: 10.1016/j.reth.2020.11.002.
- [6] Liang MH, Wendland JR, Chuang DM. Lithium inhibits Smad3/4 transactivation via increased CREB activity induced by enhanced PKA and AKT signaling[J]. Mol Cell Neurosci, 2008, 37(3): 440-453. DOI: 10.1016/j.mcn.2007.10.017.
- [7] Zhu M, Zheng R, Guo Y, et al. NDRG4 promotes myogenesis via Akt/CREB activation[J]. Oncotarget, 2017, 8(60): 101720-101734. DOI: 10.18632/oncotarget.21591.
- [8] Kontaridis MI, Eminaga S, Fornaro M, et al. SHP-2 positively regulates myogenesis by coupling to the Rho GTPase signaling pathway[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(12): 5340-5352. DOI: 10.1128/mcb.24.12.5340-5352.2004.
- [9] Steven A, Friedrich M, Jank P, et al. What turns CREB on and off and why does it matter[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(20):

- 4049-4067. DOI: 10.1007/s00018-020-03525-8.
- [10] Zhou P, Ouyang L, Jiang T, et al. Progesterone and cAMP synergistically induce SHP2 expression via PGR and CREB1 during uterine stromal decidualization[J]. Febs J, 2024, 291(1): 142-157. DOI: 10.1111/febs.16966.
- [11] Wei Q, Luo S, He G. Mechanism study of tyrosine phosphatase shp-1 in inhibiting hepatocellular carcinoma progression by regulating the SHP2/GM-CSF pathway in TAMs[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 9128. DOI: 10.1038/s41598-024-59725-w.
- [12] Chandran R, Knobloch TJ, Anghelina M, et al. Biomechanical signals upregulate myogenic gene induction in the presence or absence of inflammation[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2007, 293(1): C267-276. DOI: 10.1152/ajpcell.00594.2006.
- [13] Lei W, Liu Z, Su Z, et al. Hyperhomocysteinemia potentiates megakaryocyte differentiation and thrombopoiesis via GH-PI3K-Akt axis[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 84. DOI: 10.1186/s13045-023-01481-x.
- [14] Cheng H, Huang Y, Yue H, et al. Electrical stimulation promotes stem cell neural differentiation in tissue engineering[J]. Stem Cells Int, 2021, 2021: 6697574. DOI: 10.1155/2021/6697574.
- [15] Leppik L, Oliveira KMC, Bhavsar MB, et al. Electrical stimulation in bone tissue engineering treatments[J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2020, 46(2): 231-244. DOI: 10.1007/s00068-020-01324-1.
- [16] He X, Li L, Tang M, et al. Biomimetic electrical stimulation induces rat bone marrow mesenchymal stem cells to differentiate into cardiomyocyte-like cells via TGF-beta 1 in vitro[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2019, 148: 47-53. DOI: 10.1016/j.phiomolbio.2017.09.023.
- [17] 张广伟,梁卓文,杨治. Ca²⁺在电磁场调控成骨细胞增殖与分化中的作用[J]. 中国医学物理学杂志, 2024, 41(1): 95-100. DOI: 10.3969/j.issn.1005-202X.2024.01.014.
- [18] Majidinia M, Sadeghpour A, Yousefi B. The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(4): 2937-2948. DOI: 10.1002/jep.26042.
- [19] Berkes CA, Tapscott SJ. MyoD and the transcriptional control of myogenesis[J]. Semin Cell Dev Biol, 2005, 16(4-5): 585-595. DOI: 10.1016/j.semdb.2005.07.006.
- [20] Yin Y, Chen G, Lin Z, et al. Natural antisense transcript of MYOG regulates development and regeneration in skeletal muscle by shielding the binding sites of MicroRNAs of MYOG mRNA 3'UTR[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 662: 93-103. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.04.050.
- [21] Lambert MR, Gussoni E. Tropomyosin 3 (TPM3) function in skeletal muscle and in myopathy[J]. Skelet Muscle, 2023, 13(1): 18. DOI: 10.1186/s13395-023-00327-x.
- [22] 靳涛,颜望碧,殷琦. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路探讨子宫内膜来源间充质干细胞抑制子宫内纤维化的机制[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(4): 640-646. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.04.013.
- [23] 刘晏东,邓强,李中锋,等. Hedgehog 信号通路在肌少-骨质疏松症中的肌骨共生作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(16): 2433-2437. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.16.028.

(收稿日期: 2024-12-30)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.019

罕见病病例

法布雷病合并系统性红斑狼疮 1 例

宋过,褚和瑜,刘晓丽,吴少军,顾蓉



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82300384)

作者单位: 210008 南京医科大学鼓楼临床医学院心血管内科(宋过、褚和瑜、顾蓉); 南京大学医学院附属鼓楼医院
心血管内科(刘晓丽、吴少军)

通信作者: 顾蓉, E-mail: gurong.nju@163.com

【摘要】 报道 1 例法布雷病合并系统性红斑狼疮患者的临床资料,并进行文献复习。

【关键词】 法布雷病; 系统性红斑狼疮; 心肌肥厚; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R596.1; R593.24⁺1 【文献标识码】 B

A case report of Fabry disease associated with systemic lupus erythematosus Song Guo^{*}, Chu Heyu, Liu Xiaoli, Wu Shaojun, Gu Rong. ^{*} Department of Cardiology, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical University, Jiangsu, Nanjing 210008, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China(82300384)

Corresponding author: Gu Rong, E-mail: gurong.nju@163.com

【Abstract】 This paper reports the clinical data of a case of Fabry disease complicated with systemic lupus erythematosus and reviews.

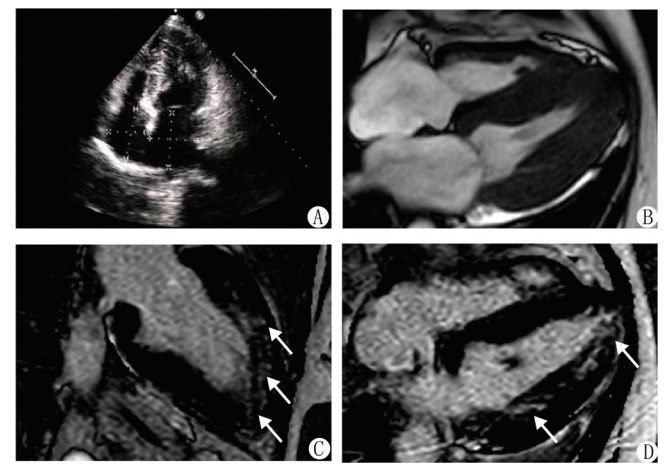
【Key words】 Fabry disease; Systemic lupus erythematosus; Myocardial hypertrophy; Diagnosis; Treatment

患者,女,59岁,因“活动耐力下降 10 余年,加重伴下肢水肿 5 d”于 2023 年 6 月 16 日入院,患者 10 余年前出现活动耐力下降,当地医院查心脏超声示心室肥厚,冠状动脉造影未见明显异常,予琥珀酸美托洛尔缓释片 47.5 mg,每天 1 次口服。5 d 前患者症状加重,稍活动即气喘,伴双下肢水肿,外院查 NT-proBNP 升高,服用利尿剂后未见明显好转,患者为求进一步诊治入院。既往系统性红斑狼疮(SLE)和狼疮性肾炎病史 3 年,规律使用激素和免疫抑制剂治疗。2003 年行腹腔镜下子宫肌瘤切除术。2 个兄弟有心肌肥厚病史。

查体:T 36.5℃,P 70 次/min,R 20 次/min,BP 132/72 mmHg。双肺呼吸音清,双肺未闻及明显干湿性啰音,心律齐,各瓣膜区未闻及明显病理性杂音,双下肢轻度水肿。实验室检查:B 型钠尿肽 437.0 ng/L,高敏肌钙蛋白 0.054 μg/L,肌红蛋白 41.11 μg/L,肌酸激酶同工酶(质量法)11.24 μg/L;血肌酐(Scr) 66 μmol/L,尿酸(UA) 370 μmol/L,尿蛋白(±),肾小球滤过率(eGFR) 84.5 ml·min⁻¹·L⁻¹,24 h 尿蛋白 131 mg;红细胞沉降率(ESR) 34 mm/h;抗核抗体胞质颗粒型 1:100,抗核抗体核颗粒型 1:1 000,抗 U1-RNP/Sm 抗体(+),抗 Sm 抗体(±),类风湿因子 34.6 IU/ml,抗 dsDNA 抗体(印迹法)(±),抗 dsDNA 抗体(酶免法)197.101 IU/ml。补体 C3 0.73 g/L,补体 C4 0.08 g/L,补体 C1q 12.9 g/L。α-半乳糖苷酶 A(α-Gal A) 1.74 μmol·L⁻¹·h⁻¹(正常范围 2.40~17.65 μmol·L⁻¹·h⁻¹),血浆脱乙酰基 Gb3(Lyso-Gb3) 2.25 μg/L(正常值<1.11 μg/L)。抗磷脂抗体四项、

狼疮抗凝物质、免疫固定电泳(-)。心电图:左室高电压,继发 ST-T 改变。24 h 动态心电图:窦性心动过缓,平均心率 47 次/min;271 次房性早搏中 17 次成对出现;心室内传导阻滞。心脏超声:肥厚型心肌病(静息状态下未及明显梗阻),左心房增大,二尖瓣、三尖瓣轻—中度及主动脉瓣轻度反流,左室舒张功能减退 II 级(图 1 A)。斑点追踪超声心动图:左室整体室壁应变值降低(左室二维整体纵向应变值-14%),室间隔和左室前壁基底段应变值降低明显,左室各节段同步性较差。心脏 MR:左、右房增大,左室侧壁厚度约 1.2 cm,室间隔基底段厚度约 1.7 cm,左心室射血分数 53%,延迟增强示左心室前壁心中段、外侧壁基底段及心尖部斑片状轻度延迟性强化灶(图 1 B、C、D)。基因检测结果显示,在 X 染色体 GLA 基因(NM_000169.3)检出半合子变异位点:c.770C>T(p.Ala257Val),变异评级为疑似致病。患者的儿子及孙女未检出 GLA 基因突变。眼底照相、听力检查、肌电图及头颅 MR 检查(-)。

结合患者的临床表现、实验室检查及基因检测,明确诊断为法布雷病(Fabry disease,FD)合并 SLE。治疗方案:(1)FD 采用酶替代疗法(enzyme replacement therapy,ERT),阿加糖酶 α 12.8 g,每 2 周 1 次;(2)SLE 继续采用激素联合免疫抑制剂方案,泼尼松 5 mg/d,环磷酰胺 0.4 g,每 3 个月 1 次静脉滴注。经过 1 年治疗,患者左室心肌应变较前改善(左室二维整体纵向应变值-12.3%),24 h 尿蛋白略有波动,肾功能稳定。



注:A.心脏超声提示室间隔心肌增厚;B. 心脏 MR 示心肌增厚,左心房前后径 2.8 cm,右心房前后径 3.5 cm;C、D.心脏 MR 延迟钆强化示左心室前壁心中段、外侧壁基底段及心尖部斑片状轻度延迟性强化灶。

图 1 患者心脏影像学表现

讨 论 FD 是一种 X 连锁遗传病,由于 GLA 基因突变,导致 α -Gal A 的底物三己糖酰基鞘(Gb3)及其衍生物 Lyso-Gb3 在心脏、肾脏等组织的细胞溶酶体中堆积,从而导致多器官损害^[1]。心脏是 FD 常见的受累器官,可表现为心肌肥厚、瓣膜病变和心律失常等^[2]。其中,约 1/2 的男性及 1/3 女性患者成年后出现左心室肥厚,超声斑点成像显示基底段纵向应变降低、心脏 MR native T1 值降低等对早期诊断具有重要提示^[3]。GLA 基因检测结合血浆 Gb3 和 Lyso-Gb3 检测是确诊的关键,有 80% 左右的患者可检测到明确的致病性/疑似致病性变异、VUS 或良性变异^[4]。SLE 是一种自身免疫性疾病,其特征是产生致病性自身抗体和免疫复合物,可影响多个器官或系统,包括肾脏、脑和心血管系统等^[5]。其中,SLE 的心脏受累主要表现为无症状的心包炎^[6]。

FD 与 SLE 共病极为罕见,目前仅 Nandagudi 等^[7]报道了 1 例 FD 合并 SLE 和抗磷脂抗体综合征的患者,以及 Chatre 等^[8]报道了 1 例患者在使用激素和羟氯喹治疗 SLE 后发现合并有 FD。SLE 和 FD 在发病机制上存在复杂关联,这种关联可能与 Gb3 有关。沉积在细胞溶酶体中的 Gb3 可通过与 Toll 样受体结合,激活单核细胞和树突状细胞等关键免疫细胞,从而释放大促炎因子,增强机体的免疫反应^[9]。本例患病初期,未深入探究心肌肥厚病因;其次,SLE 的多系统表现掩盖了 FD 的隐匿进展,直至心脏症状加重方行 FD 筛查,最终通过 α -Gal A 活性降低、Lyso-Gb3 升高及 GLA 基因突变确诊。文献报道 FD 患者的总体诊断延误时间在 15 年左右^[10]。因此,对于不明原因心肌肥厚合并自身免疫性疾病患者,需警惕合并 FD 可能,重视遗传性疾病的筛查。

FD 的治疗方法主要包括 ERT、分子伴侣治疗以及基因治疗等。ERT 通过补充外源性基因重组 α -Gal A 来减少 Gb3 和 Lyso-Gb3 在脏器的积累,是目前首选的治疗方法^[11]。分子伴侣治疗通过口服小分子药物来稳定 α -Gal A,增加其酶活性,因此又称酶增强治疗^[12]。基因治疗、mRNA 治疗和底物还原治疗等

新技术的进展,未来有望为 FD 患者提供更多治疗选择^[13]。在 ERT 的药物中,阿加糖酶 α 于 2022 年成功进入国家医保药品目录。因此,本例患者接受了阿加糖酶 α 治疗 FD。同时,继续采用激素联合免疫抑制剂方案治疗 SLE 和狼疮性肾炎。

参考文献

- [1] 张抒扬,韩雅玲,田庄,等.成人法布雷病心肌病诊断与治疗中国专家共识[J].罕见病研究,2024,3(3):335-344.DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20231008-00263.
- [2] Valtola K, Nino-Quintero J, Hedman M, et al. Cardiomyopathy associated with the Ala143Thr variant of the α -galactosidase A gene [J]. Heart, 2020, 106(8): 609-615.DOI:10.1136/heartjnl-2019-315933.
- [3] Mathur S, Dreisbach JG, Karur GR, et al. Loss of base-to-apex circumferential strain gradient assessed by cardiovascular magnetic resonance in Fabry disease: relationship to T1 mapping, late gadolinium enhancement and hypertrophy [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2019, 21(1): 45.DOI:10.1186/s12968-019-0557-0.
- [4] Sawada T, Kido J, Yoshida S, et al. Newborn screening for Fabry disease in the Western Region of Japan [J]. Mol Genet Metab Rep, 2020, 22: 100562.DOI:10.1016/j.ymgmr.2019.100562
- [5] 陈薇薇,黄慧萍,苏晓,等.多脏器累及的重症系统性红斑狼疮 1 例 [J]. 疑难病杂志,2020,19(5):519-520.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.05.020.
- [6] Kim YJ, Lovell J, Diab A, et al. Incidence and factors associated with recurrent pericarditis in lupus [J]. Jama Netw Open, 2025, 8(2): e2461610.DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.61610.
- [7] Nandagudi A, Jury EC, Alonzi D, et al. Heart failure in a woman with SLE, anti-phospholipid syndrome and Fabry's disease [J]. Lupus, 2013, 22(10): 1070-1076.DOI:10.1177/0961203313497116.
- [8] Chatre C, Filippi N, Roubille F, et al. Heart involvement in a woman treated with hydroxychloroquine for systemic lupus erythematosus revealing Fabry disease [J]. J Rheumatol, 2016, 43(5): 997-998.DOI:10.3899/jrheum.151357.
- [9] De Francesco PN, Mucci JM, Ceci R, et al. Fabry disease peripheral blood immune cells release inflammatory cytokines: Role of globotriaosylceramide [J]. Mol Genet Metab, 2013, 109(1): 93-99.DOI:10.1016/j.ymgme.2013.02.003.
- [10] Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry [J]. Mol Genet Metab, 2008, 93(2): 112-128.DOI:10.1016/j.ymgme.2007.09.013.
- [11] Hughes D, Gonzalez D, Maegawa G, et al. Long-term safety and efficacy of pegunigalsidase alfa: A multicenter 6-year study in adult patients with Fabry disease [J]. Genet Med, 2023, 25(12): 100968.DOI:10.1016/j.gim.2023.100968.
- [12] Veldman BCF, Schoenmakers DH, Van Dussen L, et al. Establishing treatment effectiveness in Fabry disease: Observation-based recommendations for improvement [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(17): 9752.DOI:10.3390/ijms25179752.
- [13] Kant S, Atta MG. Therapeutic advances in Fabry disease: The future awaits [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 131: 110779.DOI:10.1016/j.biopha.2020.110779.

(收稿日期:2025-02-03)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.020

综 述

高血压脑干出血预后影响因素研究进展

王朋宇综述 张晓军审校



基金项目: 内蒙古自治区科技计划项目(2020GG087); 内蒙古自治区人民医院院内基金项目(2020YN07); 内蒙古医学科学院
公立医院科研联合基金科技项目(2024GLLH0117)

作者单位: 010010 呼和浩特, 内蒙古医科大学内蒙古临床医学院(王朋宇、张晓军); 内蒙古自治区人民医院神经外科(张晓军)

通信作者: 张晓军, E-mail: zxj25652565@163.com

【摘 要】 高血压脑干出血(HBSH)患病率约占高血压脑出血的 6%~10%, 以急性发作、进展迅速、高病死率和致残率为特征, 是出血性脑卒中最危险类型之一。关于高血压脑干出血预后的预测是近年的研究热点, 临床表现、评分系统、影像学特征及实验室特征可以有效地为脑干出血的预后判断提供依据, 文章对 HBSH 预后影响因素的研究进展作一综述, 以便为临床医生优化治疗方案和改善患者预后提供参考。

【关键词】 高血压脑干出血; 预后因素; 预后

【中图分类号】 R651.12 【文献标识码】 A

Research progress on prognostic factors affecting hypertensive brain stem hemorrhage Wang Pengyu, Zhang Xiaojun.

Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia, Hohhot 010010, China

Funding program: Science and Technology Project of Inner Mongolia Autonomous Region (2020GG087); Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital Hospital Fund Project (2020YN07); Inner Mongolia Academy of Medical Sciences Public Hospital Research Joint Fund Science and Technology Project (2024GLLH0117)

Corresponding author: Zhang Xiaojun, E-mail: zxj25652565@163.com

【Abstract】 Hypertensive brainstem hemorrhage (HBSH), characterized by acute onset, rapid hemorrhage, high mortality and disability, is one of the most dangerous types of hemorrhagic stroke, accounting for about 6% to 10% of hypertensive cerebral hemorrhage. Hypertensive brainstem hemorrhage prognosis prediction is a research hotspot in recent years, clinical manifestations, imaging features, laboratory and scoring system can effectively provide the basis for the prognosis of brain stem hemorrhage judgment, help clinicians to optimize treatment decisions and improve patients prognosis.

【Key words】 Hypertensive brain stem hemorrhage; Prognosis factors; Prognosis

脑干拥有多种自主神经核和结缔纤维, 是自主神经控制和调节的主要中心^[1]。高血压脑干出血(hypertensive brain stem hemorrhage, HBSH)以急性发作、进展迅速、高病死率和致残率为特征, HBSH 约占高血压脑出血的 6%~10%, 近年来虽然 HBSH 手术取得了重大进展, 但病死率仍然维持在 30%~70% 不等, 重症 HBSH 患者的病死率甚至接近 100%, 且存活患者多伴有神经功能障碍^[2-3]。因此开发和验证脑干出血的预后模型日益成为研究热点, 通过 HBSH 患者入院时临床表现、影像学特征、实验室特征并制定系统评分可对其早期病死率及长期神经功能进行预测。文章通过对现有知识和证据进行整合, 将对影响 HBSH 最新预后因素进行综述。

1 病理生理学

HBSH 多起源于供应脑干的旁正中穿支动脉, 是一种起病急骤、进展迅速的严重神经系统事件。早期的病理过程主要表现为血肿扩大与细胞毒性水肿的形成, 这些变化直接对周围脑组织造成机械性压迫和原发性损伤。随着血肿及其所引

发的局部水肿迅速扩大, 逐渐形成明显的占位效应, 引起颅内压(intracranial pressure, ICP)升高, 同时导致脑灌注压(cerebral perfusion pressure, CPP)下降, 从而诱发继发性缺血性脑组织损伤。在病情进展至严重阶段时, 持续升高的 ICP 最终可能突破代偿机制, 导致脑疝的发生^[4-5]。研究表明, HBSH 相关的组织坏死并非滞后出现, 而是在出血后 6 h 内即开始出现, 12 h 后损伤加剧, 并于 24 h 左右达到病理变化的高峰^[6]。血肿若向下蔓延至延髓区域, 极有可能压迫延髓中的呼吸和循环调控中枢, 引发急性呼吸衰竭或循环崩溃; 若向上扩展至中脑, 则可能压迫网状激活系统(reticular activating system, RAS), 使患者迅速陷入深度昏迷^[7]。由于脑干的结构高度集中且功能至关重要, 即便是体积较小的出血也可能迅速造成灾难性后果。因此, HBSH 的病理机制不仅决定了其高度致死率, 也提示临床救治必须争分夺秒。对这些病理过程的深入理解将为制定更为科学、时效性强的干预策略提供重要理论支持。

2 临床表现

2.1 意识障碍 意识障碍是 HBSH 最严重和常见的临床表现,不同于中晚期颅内占位性病变引发的脑疝所致昏迷,HBSH 所引发的意识丧失通常发生在出血初期,发展迅速。其主要病理基础在于血肿直接损伤位于中脑的 RAS,或压迫脑桥部的上行纤维通路,从而干扰大脑皮质与唤醒系统之间的信息传递^[7]。由于脑干中枢的高度整合性与关键生命功能的调控作用,这类昏迷的发生往往代表着更为严重的神经损伤。然而,脑干出血所致的昏迷程度并不能简单反映整个大脑的功能状态^[8],因此传统上用以评估意识障碍的方法在 HBSH 中需更为审慎解读。在临床评估中,GCS 作为一种快速量化意识水平的评分工具,被广泛用于判断 HBSH 的严重程度及预后风险,多项研究均已证实其预测效力。Geng 等^[2]研究指出,入院时 GCS 评分低于 9 分的患者,其 30 d 内死亡风险显著升高。Wei 等^[9]在对 140 例患者的回顾性分析也进一步证实,GCS 评分 ≤ 6 分与不良结局高度相关。在此基础上,Hu 等^[10]的研究提出,GCS 评分、归一化像素(量化出血体积的影像指标)和机械通气是预测患者 90 d 功能恢复的三项独立因子,其中 GCS 评分对结局的影响最为显著。因此,在 HBSH 的急性管理中,对 GCS 评分的动态监测尤为重要。

2.2 气管切开 在 HBSH 引起的昏迷患者中,气道保护是急性期管理的核心环节。由于脑干出血往往迅速损伤控制呼吸的中枢功能,使患者失去自主呼吸能力,因此,及时建立人工气道具有重要的临床意义。已有研究表明,早期实施气管切开(通常指入院后 7 d 内)不仅显著关联于患者 30 d 功能预后更佳,还可有效缩短住院总时间和重症监护病房的滞留时间,此外,研究进一步指出,机械通气本身亦是影响 HBSH 患者 90 d 生存质量的重要因素^[10-11]。因此尽早识别有气道风险的患者,并在适宜的时机实施气管切开,不仅有助于减少因通气不全带来的继发性损伤,还能为脑功能恢复和神经康复创造稳定的基础条件。

2.3 心动过速 在 HBSH 的急性期管理中,心动过速是一种不容忽视的临床表现,通常被认为是交感神经过度兴奋的标志。具体表现为入院时心率超过 100 次/分钟,这种变化不仅源自初始的神经损伤,还可能伴随高热、剧烈疼痛、血压升高或强烈应激反应而加剧^[12]。在 HBSH 这种高应激状态下,交感神经系统极易激活,引发一系列生理连锁反应,从而对心血管系统产生额外负担。已有研究提示,心动过速不仅是病情严重的表征,也可能与不良预后直接相关。Geng 等^[2]最新一项研究也发现,入院时存在心动过速的 HBSH 患者,其 30 d 死亡率显著高于心率正常者,类似的观察亦在创伤性脑损伤研究中得到验证,即交感神经兴奋越强,神经功能恢复的可能性越低^[13]。从干预角度来看,已有证据支持 β 受体阻滞剂可通过抑制儿茶酚胺释放,减轻交感神经介导的心动过速与高代谢状态,从而改善创伤后患者的生存率^[14]。这一思路在 HBSH 的早期治疗中亦具有一定参考价值。尽管心动过速可能被视作非特异性体征,但在 HBSH 这一高度危重的疾病背景下,它可能是评估交感—副交感神经平衡失调、脑干功能障碍程度以及潜在并发症风险的关键线索。因此,及时识别并合理干预心动过速,不仅

有助于维持血流动力学稳定,还可能成为改善预后的潜在切入点。

2.4 中枢性高热 中枢性高热是 HBSH 后期常见的并发症之一,其典型特征为体温骤然升高、持续时间短、退热困难,并且不伴有明确感染征象^[1]。其发生机制主要与脑干温度调控中枢受损密切相关,尤其当出血波及下丘脑或中脑导水管周围区域时,体温调节能力可能迅速失控,从而出现不可预测的高热反应^[15]。部分研究表明,中枢性高热不仅影响患者的全身代谢状态,还可能进一步加重脑组织损伤。Matsukawa 等^[16]的研究指出,中枢性高热与 HBSH 患者的死亡密切相关,在一定程度上可视为预后不良的独立预测指标,然而,在另一项研究中,该指标并未表现出明确的独立预测效力^[11]。目前尚无统一共识支持“积极控制体温是否能够改善 HBSH 临床结局”,这使得中枢性高热的临床处理仍面临较大不确定性。尽管如此,绝大多数临床医生仍倾向于采取物理降温与药物控制等干预手段,以尽可能减少高热对脑组织的继发性损伤。考虑到体温升高本身可能加剧代谢需求、促进炎症反应扩散并诱发循环功能不稳定,密切监测体温并动态评估其变化趋势,对患者病情判断具有一定价值。未来研究亟需进一步明确中枢性高热的发生机制、与炎症反应指标的关系及其对神经系统恢复的具体影响。

3 评分系统

ICH 评分系统由 Hemphill 等^[17]于 2001 年提出,包括 5 个临床变量:GCS 评分、脑室内出血、幕下出血、血肿体积以及年龄,总分 6 分,该系统因结构清晰、应用便捷,被广泛用于评估 ICH 患者 30 d 死亡率,其临床预测价值获得高度认可。ICH 评分表明,幕下脑出血是导致 ICH 预后不良的关键因素。然而,该系统主要基于幕上出血病例构建,直接应用于 HBSH 时存在适用性问题。与幕上脑组织相比,脑干区域结构更为紧凑,神经通路密集,即使是体积较小的出血,也可能迅速引发严重的功能障碍甚至生命体征不稳定。因此,ICH 评分中既定的体积阈值和评分权重在 HBSH 患者中可能低估实际风险。为改善这一局限,Meguro 等^[18]在对 101 例原发性脑桥出血(PPH)患者回顾性分析后,提出了针对 PPH 的评分模型,纳入 GCS ≤ 6 分、瞳孔对光反射缺失以及血糖 ≥ 10 mmol/L 3 项指标以预测 30 d 死亡率。尽管该模型结构简单、操作性强,但因缺乏外部验证,尚无法广泛推广,随即 Huang 等^[19]进一步开发了一种优化版的新 PPH 评分系统,纳入 GCS 与血肿体积 2 个变量。该模型扩大了评分范围,细化了赋分标准,既可评估短期死亡风险,也能预测患者 90 d 内的神经功能恢复水平。He 等^[20]随后在 64 例重症 PPH 患者的研究中发现,新 PPH 评分在 2~3 分的患者接受手术治疗后获益显著,提示其在风险分层中的临床实用性。值得指出的是,以上评分系统的研究对象均为脑桥出血,尚未涵盖中脑或延髓区域的出血病例,且样本量相对有限。为提升模型的全面性与推广性,Cai 等^[21]于 2023 年基于中国南方 3 家医院共计 642 例原发性脑干出血(PBSH)患者数据,开发并验证了一种适用于 PBSH 的全新评分系统。新的 PBSH 评分由体温、瞳孔对光反射、GCS 评分、血肿体积等 4 个独立预测因子组成。新 PBSH 评分首次纳入体温($\geq 38^{\circ}\text{C}$)和血小板/淋巴

展,人们对不同出血位置与功能损害之间的对应关系有了更深入的理解。不同类型的血肿可能压迫脑干不同结构,导致意识障碍、呼吸衰竭、瞳孔反射消失等表现的差异,也意味着预后上的显著差别^[32]。Russell 等^[33]最早将 HBSH 分为三型:中央型、背外侧被盖型和被盖型。其中,高血压引起的中央型出血最为常见,血肿位于脑桥中央区域,常迅速导致意识丧失与呼吸衰竭,病死率极高;而被盖区域的血肿则可能由血管畸形引起,进展相对缓慢,部分患者存活期较长。Chung 等^[34]进一步细化了出血类型,包括巨大型、双侧被盖型、基底被盖型及单侧被盖型,其对应的生存率分别为 7.1%、14.3%、26.1% 和 94.1%。尽管该分型具有一定影像学基础。但相关研究发现,该分类在预后评估中的预测效度有限,实际操作中难以形成统一标准^[23,35]。相比之下,Wessels 等^[36]基于解剖和功能关系提出的背侧型、腹侧型与块状型分类,预测效能更高。研究显示,腹侧和块状出血常压迫重要的运动通路和意识调控系统,与死亡率升高密切相关;而背侧型血肿较少影响脑干核心结构,预后相对较好。不同于以往单纯按影像形态划分,这种分类兼顾了解剖位置与功能相关性,更贴近临床表现。2023 年,Zhou 等^[23]在对 211 例 HBSH 患者进行系统分析后,提出了 ZJUSAH 分类,并以此预测 30 d 生存率与 90 d 意识恢复情况。该分类依据血肿位置与体积将患者分为 0~3 型。结果显示,随着分型等级上升,生存率和意识恢复率显著下降。Zhou 等^[23]进一步通过血肿体积优化 ZJUSAH 分类,相较既往仅基于血肿位置或体积的单一分类,优化后的 ZJUSAH 分类同时考虑到血肿体积和位置对预后的共同作用,根据血肿体积优化 ZJUSAH 分类显示血肿大于 12.4 ml 的 3 型患者意识恢复率从 42.6% 降至 15.4%,提示体积对长期预后的独立影响。并且发现 ZJUSAH 分类在预测保守治疗患者的 30 d 生存率方面很有价值^[23]。ZJUSAH 分类通过多维度整合(位置+体积)、精准预后分层、治疗决策支持及标准化流程,显著优于传统分型。其核心先进性在于将解剖特征与临床结局动态关联,为 HBSH 的个体化治疗提供了循证依据,是当前该领域最具临床应用价值的分型系统。有研究推测^[9],血肿类型之所以与预后紧密相关,可能与其对 RAS 的影响有关。RAS 是维持意识清醒状态的关键神经结构,分布于脑干中上部,其功能一旦受损,患者将迅速陷入深昏迷状态^[37]。因此,精确识别血肿类型并分析其对 RAS 可能产生的影响,对于预测预后、指导干预具有重要意义。

4.3 出血扩大 在脑出血相关研究中,出血扩大已被公认为是与不良预后密切相关的独立危险因素,其在 HBSH 中的临床意义亦不容忽视^[38]。尽管该现象在幕上出血的研究中被频繁讨论,但由于脑干结构的高度敏感性,出血扩大的后果在 HBSH 中可能更为严重,甚至对生存构成直接威胁。已有研究表明,在 ICH 患者中,血肿体积每增加 1 ml,死亡或依赖的风险可上升约 5%^[39]。考虑到脑干区域对体积变化的容忍度极低,HBSH 患者在出血早期若发生血肿扩张,即可能迅速压迫重要生命中枢,导致意识加深、呼吸紊乱甚至心脏骤停。然而,目前关于 HBSH 中出血扩大的研究相对有限,机制与预测模型仍不完善。在影像学识别方面,CT 血管造影(CTA)中的“斑点征”

是预测出血扩大的经典标志之一,已被证实与 ICH 患者的血肿扩大、住院死亡率和远期不良预后密切相关^[40]。Delgado 等^[41]在一项纳入 367 例急性 ICH 患者的研究中指出,约 19% 的患者存在斑点征,且该征象与血肿扩大高度相关。Morotti 等^[42]进一步在 49 例 HBSH 患者中发现,斑点征在预测院内死亡率(61%)与 30 d 死亡率(57%)方面具有良好效能,尽管在多因素回归中其独立预测作用尚不稳定。斑点征的数量似乎也具有一定临床意义。有研究发现,斑点征数量越多,血肿扩大的风险越高,提示其可能反映的是一个动态的、持续出血过程,而非单一的结构性出血点^[9]。因此,在早期 CT 检查中识别斑点征,尤其是多灶斑点,可能有助于判断出血倾向并预警潜在恶化。在干预方面,控制出血扩大的关键在于及时、精准的止血治疗。目前应用最广的是氨甲环酸等抗纤溶药物,其通过抑制纤维蛋白降解稳定血凝块,从而防止血肿进一步扩大。尽管尚无针对 HBSH 的特异性试验,但根据 ICH 研究结果推测,这类药物可能具有一定的适用价值。此外,需特别注意脱水剂的使用时机。有研究表明,在超早期阶段(即出血发生后数小时内)使用甘露醇可能增加血肿扩大的风险^[11]。可能与血脑屏障尚未建立稳定渗透梯度有关。因此,在 HBSH 早期管理中,需权衡脱水治疗的益处与风险,避免因干预不当诱发出血进行性扩大。

4.4 脑积水 脑积水是 HBSH 后常见且具有临床干预价值的并发症。由于血肿容易破入脑室系统,干扰脑脊液的正常循环与吸收,从而导致继发性脑积水的发生。据报道,约 30.3% 的 HBSH 患者在急性期出现不同程度的脑积水,且脑积水已被明确为影响 HBSH 预后的独立危险因素^[43-44]。Ma 等^[45]在对 169 例 HBSH 患者进行回顾性分析时发现,出血部位多发、血肿破入脑室系统以及血肿体积超过 6.1 ml 均显著增加脑积水的发生风险。与未出现脑积水的患者相比,出现脑积水者的 30 d 死亡率明显升高,提示脑积水对早期病死率具有重要影响。在治疗方面,当前广泛采用的联合手术方式包括立体定向穿刺血肿引流(SPDH)和脑室外引流(EVD)。该组合策略不仅有助于快速缓解颅内压,清除脑室内积血与阻塞物,还能够增加机械通气患者的脱机成功率,从而降低 30 d 死亡率,为后续的神康复治疗提供良好的基础与时间窗口^[45]。值得注意的是,针对脑积水的干预应基于早期识别与动态影像监测,结合临床表现综合判断处理时机与方式,以实现风险最小化与预后最大化。

5 实验室评价

5.1 中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR) NLR 是反映机体炎症反应状态和免疫调节能力的重要指标,已在多种急性疾病和危重症评估中被广泛使用。在 HBSH 患者中,炎症反应被认为是出血后继发损伤的重要推动因素,尤其是在脑干这样一个结构紧凑、功能核心区域,轻微的炎症反应扩散也可能导致严重的组织损伤。NLR 作为炎症反应状态的外周血生物标志物,其升高反映了中性粒细胞介导的促炎反应增强,以及淋巴细胞介导的免疫抑制减弱,提示机体处于高应激或高炎症反应负荷状态。已有多项研究将 NLR 与颅脑损伤后的预后联系起来^[46]。Dilektasli 等^[47]指出,住院第 5 天 NLR 值大于 7.92 的患者,其院内死亡率显著升高。Xu 等^[48]亦证实,NLR > 7.44 是创伤性脑

损伤患者在重症监护病房内死亡的独立危险因素。在 HBSH 人群中 Geng 等^[2]发现 $NLR > 6.15$ 与 30 d 死亡率升高及 90 d 神经功能恢复不良密切相关。此外 Fan 等^[49]发现,血小板与淋巴细胞比值升高、中性粒细胞与淋巴细胞比值升高与 HBSH 患者 90 d 不良神经结局存在独立关联,三项指标的预测效能叠加明显优于任一单项指标。临界值分别为 $NLR > 6.65$, $PLR > 59.3$, 血糖 > 7.81 mmol/L。这一发现提示,整合多种实验室参数构建的复合预测模型,或将在未来 HBSH 的早期风险评估中发挥更大作用。

5.2 活化部分凝血酶时间 (APTT) APTT 是反映内源性凝血通路功能状态的核心指标,在多种颅脑损伤及出血性疾病中被用于评估再出血风险和凝血功能障碍。在 HBSH 患者中,出血后凝血状态的变化不仅影响原发性损伤程度,更可能在病程中诱发继发性微出血或血肿扩大,成为决定预后走向的关键因素之一。既往研究指出,APTT 延长可能反映脑出血患者存在潜在的凝血异常,并与脑微出血的风险显著相关^[50],这一机制可能与血管内皮损伤后内源性凝血因子耗竭、炎症反应介导的凝血调节障碍有关。在 HBSH 的特定背景下,因其出血区域靠近脑室与蛛网膜下腔,微量再出血亦可能迅速引发 ICP 升高与继发脑积水,从而加剧神经功能恶化。在最新研究中,有学者提出 APTT 延长不仅与 HBSH 患者 30 d 内存活率下降显著相关,还对 90 d 神经功能恢复具有较强预测能力^[51]。研究者建议,对于入院即发现 APTT 异常延长的患者,应高度警惕是否存在隐匿性再出血或血肿边缘渗血,并结合动态影像学检查进行综合判断。同时,APTT 变化还可作为抗凝治疗安全性的观察指标,为是否干预、如何调整剂量提供生物学依据。

此外高血糖、血小板计数、白细胞绝对值、IL-6、NSE 等也被证实与 HBSH 预后密切相关。

6 小结与展望

在未来的研究中应重点关注多模态成像技术的应用,首先:优化 CT 的 AI 辅助血肿体积测量(如 ABC/2 法)与位置识别,明确累及功能区(如网状激活系统)的影像特征以达到发病急性期的快速定位;开发利用 MR 多序列(DWI 评估水肿、SWI 检测微出血、DTI 追踪白质纤维束断裂)解析继发性损伤的时空演变,构建“血肿—水肿—纤维束完整性”多维评分系统;通过 fMRI 分析脑干—皮质网络(如默认模式网络)的功能连接变化,预测意识恢复潜力对患者预后进行功能代偿评估。其次,研究血液和脑组织中的分子和生物标志物,探究相关的人星形胶质源性蛋白(S100B)^[52]、丙二醛(MDA)^[53]、基质金属蛋白酶(MMP)-9^[54]等在继发脑水肿发生过程的作用及神经功能预后相关的神经元特异性烯醇化酶(NSE)^[55],以更深入地了解脑干出血的病理机制。炎症因子、凝血因子和代谢物是可以研究的生物标志物,这些生物标志物在预测脑出血的风险和预后方面具有重要潜力。

参考文献

- [1] Kang K, Shi K, Liu J, et al. Autonomic dysfunction and treatment strategies in intracerebral hemorrhage [J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2024, 30(2): e14544.DOI:10.1111/cns.14544.
- [2] Geng Y, Wang T, Liu Y, et al. How to predict the outcome of pri-

- mary brainstem hemorrhage: Six-year results of a single-center retrospective analysis [J]. *Medicine*, 2023, 102(37): e35131.DOI:10.1097/md.00000000000035131.
- [3] 娄金峰, 杨璨宇, 王在斌, 等. 改良无框架立体定向手术治疗脑干出血的疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2025, 28(4): 427-431.DOI:10.12083/sysj.240371.
- [4] 陈国昌, 石小峰, 刘政委, 等. 实时颅内压监测下脑室外引流治疗脑干出血临床分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(7): 589-592.DOI:10.12083/sysj.2020.07.103.
- [5] 谢虎, 龙连圣, 盛文国, 等. 手术机器人治疗重度脑干出血的临床研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2025, 25(3): 171-176.DOI:10.3969/j.issn.1009-6574.2025.03.003.
- [6] Wang H, Tian L, Yang H, et al. Use of Dyna-computed tomography-assisted neuroendoscopic hematoma evacuation in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. *Neurosurg Rev*, 2023, 46(1): 254.DOI:10.1007/s10143-023-02161-7.
- [7] 李建东, 高上, 刘永生, 等. 立体定向手术治疗重型脑干出血临床疗效分析[J]. *罕少疾病杂志*, 2025, 32(1): 35-37.DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.1.014.
- [8] 韩昊锦, 牛光明, 刘展, 等. 神经导航引导下无框架立体定向穿刺引流治疗脑干出血的临床疗效及治疗经验[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29(3): 85-90.DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.045.
- [9] Wei S, Gu L, Fan Y, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for predicting outcomes in brainstem hemorrhage patients [J]. *Scientific Reports*, 2025, 15(1): 1300.DOI:10.1038/s41598-024-80264-x.
- [10] Hu A, Qin H, Wu S, et al. Development and validation of a clinical prediction model for prognostic factors in patients with primary pontine hemorrhage [J]. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2024, 57:e13359.DOI:10.1590/1414-431X2024e13359.
- [11] Ding WL, Xiang YS, Liao JC, et al. Early tracheostomy is associated with better prognosis in patients with brainstem hemorrhage [J]. *Journal of Integrative Neuroscience*, 2020, 19(3): 437-442.DOI:10.31083/j.jin.2020.03.25.
- [12] Wang X, Chen Y, Wang Z, et al. Effect of dezocine on hemodynamic indexes of postoperative patients with traumatic brain injury (TBI)—A pilot study [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13:665107.DOI:10.3389/fphar.2022.665107.
- [13] Louraoui SM, Fliyou F, Aasfara J, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury: What is important to know [J]. *Cureus*, 2022, 14(5): e24693.DOI:10.7759/cureus.24693.
- [14] Hart S, Lannon M, Chen A, et al. Beta blockers in traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis [J]. *Trauma Surgery & Acute Care Open*, 2023, 8(1): e001051.DOI:10.1136/tsaco-2022-001051.
- [15] Samudra N, Figueroa S. Intractable central hyperthermia in the setting of brainstem hemorrhage [J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2016, 6(2): 98-101.DOI:10.1089/ther.2016.0004.
- [16] Matsukawa H, Shinoda M, Fujii M, et al. Risk factors for mortality in patients with non-traumatic pontine hemorrhage [J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2015, 131(4): 240-245.DOI:10.1111/

- ane.12312.
- [17] Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score [J]. *Stroke*, 2001, 32(4): 891-897.DOI:10.1161/01.STR.32.4.891.
- [18] Meguro T, Kuwahara K, Tomita Y, et al. Primary pontine hemorrhage in the acute stage: Clinical features and a proposed new simple scoring system [J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2015, 24(4): 860-865.DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.006.
- [19] Huang K, Ji Z, Sun L, et al. Development and validation of a grading scale for primary pontine hemorrhage [J]. *Stroke*, 2017, 48(1): 63-69.DOI:10.1161/strokeaha.116.015326.
- [20] He Q, Wang J, Ma L, et al. Safety of surgical treatment in severe primary pontine haemorrhage evacuation (STIPE): Study protocol for a multi-centre, randomised, controlled, open-label trial [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(8): e062233. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-062233.
- [21] Cai C, Yan C, Chen S, et al. Development and validation of a prediction model for 30-day mortality and functional outcome in patients with primary brainstem hemorrhage [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2024, 53(1): 79-87.DOI:10.1159/000530348.
- [22] Schlunk F, Kuthe J, Harmel P, et al. Volumetric accuracy of different imaging modalities in acute intracerebral hemorrhage [J]. *BMC Medical Imaging*, 2022, 22(1): 9. DOI: 10.1186/s12880-022-00735-3.
- [23] Zhou J, Ping A, Mao J, et al. ZJUSAH classification: A new classification for primary brainstem hemorrhage [J]. *Life (Basel, Switzerland)*, 2023, 13(3):846. DOI: 10.3390/life13030846.
- [24] 高上, 刘永生, 李想, 等. 立体定向幕下入路脑干穿刺治疗重型高血压脑干出血疗效观察[J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(9): 871-874.DOI:10.7683/xyxyxb.2023.09.013.
- [25] Webb AJ, Ullman NL, Morgan TC, et al. Accuracy of the ABC/2 score for intracerebral hemorrhage: Systematic review and analysis of MISTIE, CLEAR-IVH, and CLEAR III [J]. *Stroke*, 2015, 46(9): 2470-2476.DOI:10.1161/strokeaha.114.007343.
- [26] Raison JS, Bourbotte G, Baum TP, et al. Primary brain stem hemorrhage: Retrospective study of 25 cases [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2008, 164(3): 225-232.DOI:10.1016/j.neurol.2007.07.002.
- [27] Huang KB, Ji Z, Wu YM, et al. The prediction of 30-day mortality in patients with primary pontine hemorrhage: A scoring system comparison [J]. *European Journal of Neurology*, 2012, 19(9): 1245-1250.DOI:10.1111/j.1468-1331.2012.03724.x.
- [28] Yu Z, Zhang X, Xu Q, et al. Effect of hematoma volume on the 30-day mortality rate of patients with primary hypertensive brainstem hemorrhage: A retrospective cohort study [J]. *Frontiers in surgery*, 2023, 10:1136296.DOI:10.3389/fsurg.2023.1136296.
- [29] Gu L, Sun M, Li R, et al. Microglial pyroptosis: Therapeutic target in secondary brain injury following intracerebral hemorrhage [J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2022, 16:971469.DOI:10.3389/fncel.2022.971469.
- [30] 林容旭, 樊朝凤, 崔文耀, 等. 大鼠脑出血后内源性神经干细胞迁移和微环境中免疫细胞表型变化规律的关系[J]. *四川大学学报:医学版*, 2024, 55(3): 635-640.DOI:10.12182/20240560402.
- [31] Tang Z, Huang W, Chen Q, et al. Curative effect analysis of robot-assisted drainage surgery in treatment of spontaneous hypertensive brainstem hemorrhage [J]. *Frontiers in Neurology*, 2024, 15: 1352949.DOI:10.3389/fneur.2024.1352949.
- [32] Guo X, Xu JK, Qi X, et al. Early brainstem hemorrhage progression: Multi-sequence magnetic resonance imaging and histopathology [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(1): 170-175.DOI: 10.4103/1673-5374.344838.
- [33] Russell B, Rengachary SS, McGregor D. Primary pontine hematoma presenting as a cerebellopontine angle mass [J]. *Neurosurgery*, 1986, 19(1): 129-133.DOI:10.1227/00006123-198607000-00023.
- [34] Chung CS, Park CH. Primary pontine hemorrhage: A new CT classification [J]. *Neurology*, 1992, 42(4): 830-834.DOI:10.1212/wnl.42.4.830.
- [35] Chen D, Tang Y, Nie H, et al. Primary brainstem hemorrhage: A review of prognostic factors and surgical management [J]. *Frontiers in Neurology*, 2021, 12:727962.DOI:10.3389/fneur.2021.727962.
- [36] Wessels T, Moller-Hartmann W, Noth J, et al. CT findings and clinical features as markers for patient outcome in primary pontine hemorrhage [J]. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 2004, 25(2): 257-260.
- [37] Wang SS, Yang Y, Velz J, et al. Management of brainstem haemorrhages [J]. *Swiss Med Wkly*, 2019, 149:w20062.DOI:10.4414/smw.2019.20062.
- [38] Li Z, You M, Long C, et al. Hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: An update on prediction and treatment [J]. *Frontiers in Neurology*, 2020, 11:702.DOI:10.3389/fneur.2020.00702.
- [39] Tanioka S, Aydin OU, Hilbert A, et al. Prediction of hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage using a multimodal neural network [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 16465.DOI: 10.1038/s41598-024-67365-3.
- [40] 李楠, 王阿俊, 李志锦, 等. 自发性脑出血早期血肿扩大的危险因素以及其预测价值研究[J]. *立体定向和功能神经外科杂志*, 2025, 38(1): 27-35. DOI: 10.19854/j.cnki.1008-2425.2025.01.0006.
- [41] Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, et al. The spot sign score in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk of in-hospital mortality and poor outcome among survivors [J]. *Stroke*, 2010, 41(1): 54-60.DOI:10.1161/strokeaha.109.565382.
- [42] Morotti A, Jessel MJ, Brouwers HB, et al. CT angiography spot sign, hematoma expansion, and outcome in primary pontine intracerebral hemorrhage [J]. *Neurocritical Care*, 2016, 25(1): 79-85. DOI:10.1007/s12028-016-0241-2.
- [43] Behrouz R. Prognostic factors in pontine haemorrhage: A systematic review [J]. *Eur Stroke J*, 2018, 3(2): 101-109. DOI: 10.1177/2396987317752729.
- [44] Wahjoepramono POP, Sasongko AB, Halim D, et al. Hydrocephalus is an independent factor affecting morbidity and mortality of ICH patients: Systematic review and meta-analysis [J]. *World Neurosurgery*, 2023, 19: 100194. DOI: 10.1016/j.wnsx.2023.100194.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.021

综 述

牙髓干细胞移植修复脊髓损伤的研究进展

孙云凯,陶云,谢鸿儒综述 张钦审校



基金项目: 运城市 2023 年科技计划项目基础研究(YCKJ-2023033)

作者单位: 044000 山西运城,山西医科大学附属运城市中心医院/神经医学运城市重点实验室

通信作者: 张钦,E-mail:zhangqin19762@126.com

【摘 要】 脊髓损伤(SCI)是一种普遍存在的严重的神经系统疾病,通常会导致损伤平面以下脊髓运动和感觉功能障碍,给患者和社会医疗资源带来沉重的经济负担。目前由于SCI的病理生理机制研究尚不明确,损伤的神经组织难以修复和再生,传统治疗方案对于SCI的恢复效果非常有限。近年来,干细胞疗法作为一种有前景的治疗方式引发广泛关注。牙髓干细胞(DPSCs)具有易于获得、便于微创提取和强大的神经源性分化能力等特点,是SCI修复的理想细胞来源。已有研究表明,DPSCs可分化为神经细胞,促进动物模型中的SCI修复。文章对DPSCs及DPSCs治疗SCI的作用机制进行了综述,着重探讨了DPSCs在SCI修复中的潜在应用,包括干细胞注射、联合组织工程支架移植、联合外泌体治疗等一系列有前景的治疗方式,以期为临床治疗SCI提供理论依据。

【关键词】 脊髓损伤;牙髓干细胞;干细胞移植;组织工程支架;外泌体**【中图分类号】** R741.05 **【文献标识码】** A

Research progress of dental pulp stem cell transplantation for the treatment of spinal cord injury Sun Yunkai, Tao Yun, Xie Hongru, Zhang Qin. Yuncheng Key Laboratory of Neuromedicine, Yuncheng Central Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Shanxi, Yuncheng 044000, China

Funding program: 2023 Science and Technology Plan Project of Yuncheng City- Basic Research(YCKJ-2023033)

Corresponding author: Zhang Qin, E-mail: zhangqin19762@126.com

【Abstract】 Spinal cord injury (SCI) is a prevalent and serious neurological disorder that usually results in motor and sensory dysfunction below the plane of injury, placing a heavy burden on patients and the healthcare system. Currently, due to the lack of clarity in the study of the pathophysiological mechanisms of SCI and the difficulty in repairing and regenerating damaged neural tissues, the effectiveness of conventional treatment options for recovery after spinal cord injury is very limited. In recent years, stem cell therapy has attracted widespread attention as a promising therapeutic avenue. Dental pulp stem cells (DPSCs) are an ideal cell source for SCI repair due to their easy accessibility, ease of minimally invasive extraction, and strong neurogenic differentiation ability. It has been shown that DPSCs can differentiate into neural cells to promote SCI repair in animal models. The article provides an overview of DPSCs and the mechanism of action of DPSCs in the treatment of SCI, and focuses on a series of promising therapeutic modalities such as stem cell injection, combined tissue engineering scaffold transplantation, and combined exosome therapy in the repair of SCI, with the aim of providing a theoretical basis for the clinical treatment of SCI.

【Key words】 Spinal cord injury; Dental pulp stem cells; Stem cell transplantation; Scaffold for tissue engineering; Exosomes

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种严重的神经系统疾病,其典型特征是损伤平面以下出现不可逆的运动与感觉功能障碍^[1]。从病理机制上分类,SCI主要包括原发性损伤与继发性损伤2个阶段;前者通常由高空坠落、运动意外、暴力冲击或交通创伤等外部机械力作用直接引发;后者则表现为原发性损伤后,局部组织相继出现的氧化应激反应、谷氨酸兴奋性毒性累积、神经细胞凋亡、炎性级联激活、神经胶质瘢痕形成以及轴突生长抑制等一系列分子层面的病理过程。继发性损伤具

有可逆调控的生物学特性,通过干预这一调节过程来保护残存的神经细胞,已成为当前治疗SCI的关键。

近些年来,干细胞疗法已成为一种新型治疗SCI的疗法。以往的实验研究表明,在SCI动物模型中,干细胞疗法可通过多种机制改善运动和感觉功能,包括细胞群恢复、旁分泌作用和微环境调节等^[2-3]。基于上述特性,干细胞疗法被视作治疗SCI最具应用前景的再生医学策略。其中,牙髓干细胞(dental pulp stem cells, DPSCs)来源于颅神经嵴^[4],具有多向分化潜能,能够

分泌多种免疫抗炎因子和神经保护生长因子,有助于减轻炎症反应、提供营养支持,并促进神经再生^[5],是 SCI 再生理想的细胞来源。文章就 DPSCs 在 SCI 修复与再生的应用及研究进展进行综述。

1 DPSCs 概述

DPSCs 最早于 2000 年首次由 Gronthos 等^[6]从牙髓中提取。由于 DPSCs 起源于颅神经嵴,因此与其他来源的间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSCs)(如骨髓、脂肪组织、外周血和脐带血)相比,DPSCs 在神经修复方面具有更明显的优势。因为它们易于获取,具有良好的增殖能力、神经源性分化能力和神经营养能力,并且无伦理学争议,因此非常适合用于组织工程研究和基因治疗^[7]。

目前各种研究均表明 DPSCs 在神经源性分化方面具有巨大潜力。由于牙髓的结构类似于神经血管组织,因此 DPSCs 比其他间充质干细胞具有更强的生成神经细胞和血管细胞的能力^[8-9]。研究表明,与其他 MSCs 相比,DPSCs 表达的神经营养生长因子水平更高,其中神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)对神经细胞分化有重要作用^[10]。DPSCs 还分泌一些抗炎细胞因子,包括转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO)。IDO 能够抑制 T 细胞的活化,具有一定的免疫抑制特性^[11]。此外,DPSCs 还显著表达一些神经标志物,包括胶质纤维酸性蛋白(gial fibrillary acidic protein, GFAP)、 β -III 微管蛋白(tubulin beta 3 class III Gene, TUBB3)和微管相关蛋白-2(microtubule-associated protein 2, MAP-2)^[12-14]。

2 DPSCs 治疗 SCI 的作用机制

2.1 替代、填充作用 Darvishi 等^[15]研究证实在体外环境下 DPSCs 可以经多步诱导,先被诱导分化成神经球、神经干细胞,再经多种神经营养因子作用分化为运动神经元样细胞(motor neuron like cells, MNLCS)。同时实验在体外将 DPSCs 与成年大鼠脊髓切片共培养,免疫染色和 Hoechst 测定表明 DPSCs 能够在脊髓切片的前外侧区和边缘区迁移、增殖和整合。这一结果表明 DPSCs 具备分化为神经元样细胞的潜能,可通过取代受损神经组织、填充损伤后形成的囊性缺损区域,为改善损伤局部神经功能提供结构基础。

2.2 神经营养支持功能 牙髓干细胞条件培养基(dental pulp stem cell- cell medium, DPSC-CM)可产生多种神经营养因子,包括 NGF、BDNF、胶质细胞源性神经营养因子(gialcelline-derived neurotrophic factor, GDNF)、神经营养蛋白 3(neurotrophin-3, NT-3)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等,这些细胞因子的高表达状态可通过促进损伤局部神经轴突再生及血管重建,介导组织修复过程^[16-17]。

2.3 炎症反应调控作用 在 SCI 的病理进程中,异常激活的炎症反应扮演关键角色,因此抑制过度炎症反应成为 SCI 治疗的重要靶点。DPSCs 在此发挥了独特作用,它能够促使体内促炎

巨噬细胞 M1 型向抑炎巨噬细胞 M2 型转化,同时降低促炎因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)的表达水平^[18]。

2.4 促进轴突再生 促进轴突再生、重建神经通路是 SCI 恢复过程的一个重要环节。研究表明,与骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)相比,与 DPSCs 共培养的神经元的轴突具有长度更长、能形成广泛的轴突网络并能与神经元建立紧密联系的特点,这从侧面说明 DPSCs 具有良好的促进 SCI 恢复的潜力^[19]。

3 SCI 的 DPSCs 移植治疗

目前,多项动物实验研究显示,DPSCs 移植对 SCI 修复具有促进作用。尽管 DPSCs 移植治疗 SCI 的临床研究仍处于早期探索阶段,相关临床试验以 I/II 期为主,但其安全性和有效性已得到初步证实,这为 SCI 的治疗带来了一定的希望。目前已有的 DPSCs 移植策略包括以下 3 种:干细胞注射治疗、联合组织工程支架移植、牙髓干细胞源性外泌体(dental pulp stem cells-exosome, DPSCs-Exo)治疗。

3.1 干细胞注射治疗 干细胞注射治疗是指通过局部注射、鞘内注射或静脉注射等方法将干细胞注射到损伤部位。被注射的干细胞进入目标区域后,可通过自分泌或旁分泌的途径,在损伤部位释放神经营养因子和抑炎因子,促进神经再生、血管再生和血-脊髓屏障的恢复,实现损伤部位的重建再生和组织修复^[20]。在一项涉及与其他来源的间充质干细胞治疗 SCI 的横向比较研究中,DPSCs 在被注射到受损部位后,可以通过抑制细胞凋亡和促进轴突生长来实现对神经元的保护^[21]。在 SCI 发生后,通常会在损伤局部形成缺血缺氧的微环境,不利于神经恢复和轴突再生,通过腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)载体将碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)导入 DPSCs 并进行干细胞注射治疗,成功改善了损伤局部缺氧环境,促进了 SCI 后神经元的修复^[22]。

此外,除 DPSCs 外,其他牙科干细胞(dental stem cells, DSCs)尤其是脱落乳牙牙髓干细胞(stem cells from human exfoliated decid-uous teeth, SHEDs)在干细胞注射治疗中都能通过抑制炎症反应、促进轴突再生、减少出血和分化为成熟神经元和少突胶质细胞等机制来促进 SCI 的修复^[23],通过 Basso Beattie Bresnahan 运动自评量表,对 SHEDs 与人脐带间充质干细胞的神经再生能力展开评估,结果显示,相较于人脐带间充质干细胞,SHEDs 在神经修复能力上表现更为出色^[24]。

3.2 联合组织工程支架移植 组织工程支架移植治疗相较于单纯干细胞注射治疗具有明显的优势,主要体现在细胞生存与分化和治疗效果两个方面。

在细胞生存与分化方面,组织工程支架具有以下优势:(1)提供更适宜的环境,SCI 发生后,干细胞会受到局部有害微环境的影响。而生物支架能为干细胞提供适宜的生存、生长和分化环境。例如,水凝胶可以包裹和保护 DPSCs,使其免受有害环境影响。(2)控制细胞移植和分化的方向。生物支架可以使被运送的干细胞更准确地向受损神经部位定向迁移,并精准分化为所需神经元,例如与无壳聚糖支架的对照组相比,壳聚糖支架

与 DPSCs 结合时能显著提高细胞活力并促进神经分化,为干细胞的分化提供了更有利的条件。

不仅如此,组织工程支架移植也拥有更好的治疗效果,具体表现为促进神经再生、抑制炎症反应和改善组织修复。而单纯干细胞移植促进神经再生的效果相对有限。

3.2.1 水凝胶生物支架移植:SCI 会导致细胞损伤产物释放、引发炎症反应、血—脊髓屏障受损、神经递质失衡和细胞外基质改变,多种因素综合形成毒性微环境,影响损伤修复和功能恢复。

SCI 常伴随着 Zn^{2+} 的丢失,这是造成谷氨酸兴奋性毒性和局部神经元和移植干细胞死亡的重要原因。沸石咪唑框架-8 (zeolitic imidazolate frameworks-8, ZIF-8) 通常被用作药物和基因的递送载体,可在酸性环境中持续释放 Zn^{2+} 。Zhou 等^[25] 将 ZIF-8 引入 DPSCs,装入甲基丙烯酸化水凝胶 (gelatin methacryloyl, GelMA) 中,并原位注射到 SCI 大鼠的损伤部位。研究发现,大鼠运动功能明显改善,DPSCs 分化的神经样细胞的轴突数量和轴突长度显著增加,且 ZIF-8-DPSCs 具有良好的生物相容性。

为了尽量减轻毒性微环境对 DPSCs 的影响,研究人员设计了一种具有剪切稀化、清除活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 能力的水凝胶,与 DPSCs 结合后可抑制铁死亡、调节铁代谢、减少脂质过氧化、促进神经元存活和运动功能恢复,此外,这种生物复合材料还可以调节兴奋性突触和抑制性突触的比例,有效减少肌肉痉挛并促进 SCI 的恢复^[26]。SCI 后的炎症反应也参与了毒性微环境的形成。能否有效抑制炎症反应,是决定干细胞移植效果好坏的关键因素。以往的研究表明,bFGF 可通过抑制 NF- κ B 通路减少促炎因子的表达,从而减轻炎症反应^[27]。研究人员设计了含有 bFGF 和 DPSCs 的肝素基水凝胶 (heparin, Hep),它可以阻止小胶质细胞激活并减少促炎细胞因子的释放,减轻损伤局部的炎症反应,从而实现更好的神经修复^[28]。藻酸盐水凝胶具有良好的生物相容性和非免疫原性,已广泛用于组织工程和细胞移植。研究人员设计了藻酸盐水凝胶、DPSCs 和成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor-21, FGF21) 的组合,研究其对脊髓半切损伤 (hemisection of spinal cord injury, HSCI) 的修复作用。研究发现,这种水凝胶复合体具有抑制神经细胞凋亡,促进细胞自噬,促进轴突与功能性血管再生,抑制胶质瘢痕形成,从而有效促进小鼠脊髓半切术后的恢复^[29]。

3.2.2 聚乳酸—羟基乙酸 [poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA] 生物支架移植:除了积极应对 SCI 后局部毒性微环境对移植干细胞的影响,研究人员还希望从改善局部微环境中的血管密度和神经营养因子供给方面入手,加快神经元恢复速度,促进 SCI 神经修复。PLGA 作为一种生物可降解的高分子聚合物,具备优异的生物相容性、无毒性及良好的成囊与成膜能力,被应用于 DPSCs 移植治疗 SCI。

Wen 等^[30] 的研究团队在 PLGA 支架上预先构建血管网络,并嵌入 DPSCs,这种支架具有旁分泌介导的血管生成和神经再生潜能。并将这种支架移植入大鼠完全脊髓横断模型中,结果

显示,与其他组相比,在 8 周后预血管化支架组有更多大鼠实现感觉恢复,且在轴突再生、髓鞘沉积、血管形成、脊髓微观结构恢复等方面表现更优。通过 micro-CT 成像和分析,发现预血管化支架植入后脊髓病变处血管总体积和密度显著增加,尤其是在感觉束区域,这与行为恢复相关,表明预血管化 DPSC 支架有修复 SCI 的潜力。

3.2.3 壳聚糖生物支架移植:壳聚糖是一种从螃蟹等甲壳类动物外骨骼中提取的生物聚合物,由于其具有良好的生物相容性和无免疫原性,并能促进细胞黏附、增殖和分化,因此已经成为各种组织工程应用的理想材料。

以往的一项研究表明,与无壳聚糖支架的对照组相比,DPSC/壳聚糖支架组细胞 BDNF、GDNF、NGF 和 NT-3 的水平明显升高,这说明壳聚糖支架具有促进 DPSCs 神经分化的功能^[31]。另一项研究发现,DPSCs 不仅可以分泌细胞生长因子促进 SCI 的恢复。细胞生长因子还可以反过来促进 DPSCs 的神经分化。Zheng 等^[32] 的研究表明,与对照组相比,DPSCs/壳聚糖支架与 bFGF 联合治疗组的 GFAP 和 TUBB3 水平明显升高,这说明 bFGF-壳聚糖支架对 DPSCs 的神经分化有协同刺激作用,DPSCs/壳聚糖支架联合 bFGF 移植具有改善 SCI 神经元恢复的潜力。

3.2.4 藻酸盐—胶原蛋白微胶囊:干细胞疗法在组织修复和再生医学中具有良好前景,但存在需要使用免疫抑制剂、难以控制细胞终末命运等问题。为克服这些问题,研究人员利用定制微流体装置将 DPSCs 封装在藻酸盐—胶原蛋白微胶囊中。结果显示,DPSCs 在微胶囊中可存活 21 d,释放后仍可保留多能性和神经元分化等特性。在 SCI 模型中,微胶囊能有效保留移植的干细胞,移植后细胞可存活 10 d 并原位表达神经标志物^[33]。

由此可见,组织工程支架移植在细胞生存分化及整体治疗效果上显著优于单纯干细胞注射。水凝胶生物支架可改善 SCI 后的毒性微环境并减轻炎症反应等;PLGA 生物支架通过预构建血管网络提升局部血管密度和神经营养因子供给,促进神经元恢复;壳聚糖支架能促进干细胞神经分化且与生长因子具有协同作用;藻酸盐—胶原蛋白微胶囊可以有效延长干细胞生存时间,这些成果为 SCI 治疗开拓了新的思路,有望推动临床治疗取得突破,改善患者预后。

3.3 联合 DPSCs-Exo 移植 近年来,外泌体在 SCI 治疗领域的关注度持续提升。作为细胞分泌的纳米级囊泡 (直径 40 ~ 120 nm),外泌体的组成成分包含多种功能性蛋白,如参与信号转导的蛋白分子、维持细胞形态的骨架蛋白以及具有促修复作用的生长因子等^[34-36]。与干细胞疗法相比,干细胞来源的外泌体在临床应用中展现出独特优势:其不仅保留了干细胞的核心生物学功能特性,且因直径微小,能够有效避免微血管栓塞风险;由于缺乏自主增殖能力,在应用过程中导致肿瘤发生的风险显著降低;此外,外泌体具备良好的血—脊髓屏障穿透能力和高效的膜转运特性,使其在 SCI 治疗中呈现出更高的应用潜力^[37]。此外与脊髓类似,DPSCs 也起源于神经嵴。因此,DPSCs-Exo 可能具有治疗 SCI 的潜力。

在 SCI 的继发性损伤过程中,ROS 可驱动炎症反应和免疫反应,通过诱导 M1 巨噬细胞极化,促进细胞炎性因子的进一步分泌^[38-39]。Liu 等^[40]的研究发现,DPSCs-Exo 可通过抑制 ROS-MAPK-NFκB P65 信号通路的激活,减少巨噬细胞 M1 极化,打破 ROS 与 M1 巨噬细胞极化之间的循环,从而减轻炎症反应并减少神经损伤。这一研究表明,DPSCs-Exo 具有治疗 SCI 的潜力,可能是一种潜在的治疗药物。

4 小结与展望

DPSCs 移植为 SCI 的治疗开拓了新的方向。近年来,DPSCs 的干细胞注射治疗、联合组织工程支架移植治疗以及联合外泌体治疗等应用已成为该领域的研究热点。大量动物实验已充分证实了这些治疗方法的可行性,为后续的临床转化提供了一定的理论依据。

DPSCs 移植在实际应用中仍面临一系列挑战。在细胞制备环节,DPSCs 分离、筛选方法等方面仍需要提升效率。DPSCs 移植后的安全性问题也不容忽视,例如潜在的致癌性、感染的风险以及异位迁移现象等都给临床应用带来了较大的不确定性。如何精确调控 DPSCs 的定向分化,使其能够在损伤部位发挥预期的修复功能,同时降低免疫排斥反应,消除肿瘤发生的潜在隐患,是当前亟待解决的问题。

干细胞治疗向临床应用转化,是一个充满挑战且长期的过程。因兼具干细胞多向分化潜能及独特生物学特性,DPSCs 在 SCI 治疗方面拥有更为广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Eli I, Lerner DP, Ghogawala Z. Acute traumatic spinal cord injury [J]. *Neurol Clin*, 2021, 39 (2): 471-488. DOI: 10.1016/j.ncl.2021.02.004.
- [2] Bonaventura G, Incontro S, Iemmolo R, et al. Dental mesenchymal stem cells and neuro-regeneration; A focus on spinal cord injury [J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 379 (3): 421-428. DOI: 10.1007/s00441-019-03109-4.
- [3] Andrzejewska A, Dabrowska S, Lukomska B, et al. Mesenchymal stem cells for neurological disorders [J]. *Adv Sci*, 2021, 8 (7): 2002944. DOI: 10.1002/advs.202002944.
- [4] 周绍兰, 梁燕, 袁媛园. 脱落乳牙髓干细胞在神经系统疾病的应用及研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22 (3): 324-327 DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.03.020.
- [5] 席花蕾, 薛冰, 徐婉秋, 等. 牙髓干细胞神经向分化及神经标记物的表达 [J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27 (1): 91-98.
- [6] Gronthos S, Mankani M, Brahmi J, et al. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2000, 97 (25): 13625-13630. DOI: 10.1073/pnas.240309797.
- [7] Jiang W, Wang D, Alraies A, et al. Wnt-GSK3β/β-catenin regulates the differentiation of dental pulp stem cells into bladder smooth muscle cells [J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 1-13. DOI: 10.1155/2019/8907570.
- [8] Fu J, Li X, Jin F, et al. The potential roles of dental pulp stem cells in peripheral nerve regeneration [J]. *Front Neurol*, 2023, 13: 1098857. DOI: 10.3389/fneur.2022.1098857.
- [9] Luzuriaga J, Irurzun J, Irastorza I, et al. Vasculogenesis from human

- dental pulp stem cells grown in Matrigel with fully defined serum-free culture media [J]. *Biomedicines*, 2020, 8 (11): 483. DOI: 10.3390/biomedicines8110483.
- [10] Luzuriaga J, Pineda JR, Irastorza I, et al. BDNF and NT3 reprogram human ectomesenchymal dental pulp stem cells to neurogenic and gliogenic neural crest progenitors cultured in serum-free medium [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52 (6): 1361-1380. DOI: 10.33594/000000096.
- [11] Kwack KH, Lee JM, Park SH, et al. Human dental pulp stem cells suppress alloantigen-induced immunity by stimulating T cells to release transforming growth factor beta [J]. *J Endod*, 2017, 43 (1): 100-108. DOI: 10.1016/j.joen.2016.09.005.
- [12] Király M, Porcsalmy B, Pataki A, et al. Simultaneous PKC and cAMP activation induces differentiation of human dental pulp stem cells into functionally active neurons [J]. *Neurochem Int*, 2009, 55 (5): 323-332. DOI: 10.1016/j.neuint.2009.03.017.
- [13] Feng X, Xing J, Feng G, et al. Age-dependent impaired neurogenic differentiation capacity of dental stem cells is associated with Wnt/β-catenin signaling [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2013, 33 (8): 1023-1031. DOI: 10.1007/s10571-013-9965-0.
- [14] Bhandi S, Alkahtani A, Reda R, et al. Parathyroid hormone secretion and receptor expression determine the age-related degree of osteogenic differentiation in dental pulp stem cells [J]. *J Pers Med*, 2021, 11 (5): 349. DOI: 10.3390/jpm11050349.
- [15] Darvishi M, Hamidabadi HG, Bojnordi MN, et al. Differentiation of human dental pulp stem cells into functional motor neurons; In vitro and ex vivo study [J]. *Tissue Cell*, 2021, 72: 101542. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101542.
- [16] Matsumura-Kawashima M, Ogata K, Moriyama M, et al. Secreted factors from dental pulp stem cells improve Sjogren's syndrome via regulatory T cell-mediated immunosuppression [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12 (1): 182. DOI: 10.1186/s13287-021-02236-6.
- [17] Bousnaki M, Bakopoulou A, Pich A, et al. Mapping the secretome of dental pulp stem cells under variable microenvironmental conditions [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18 (4): 1372-1407. DOI: 10.1007/s12015-021-10255-2.
- [18] Jonavice U, Tunaitis V, Kriauciūnaite K, et al. Extracellular vesicles can act as a potent immunomodulators of human microglial cells [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13 (2): 309-318. DOI: 10.1002/term.2810.
- [19] Pagella P, Miran S, Neto E, et al. Human dental pulp stem cells exhibit enhanced properties in comparison to human bone marrow stem cells on neurite outgrowth [J]. *FASEB J*, 2020, 34 (4): 5499-5511. DOI: 10.1096/fj.201902482R.
- [20] Lv B, Zhang X, Yuan J, et al. Biomaterial-supported MSC transplantation enhances cell-cell communication for spinal cord injury [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12 (1): 36. DOI: 10.1186/s13287-020-02090-y.
- [21] Mukhamedshina Y, Shulman I, Ogurcov S, et al. Mesenchymal stem cell therapy for spinal cord contusion; A comparative study on small and large animal models [J]. *Biomolecules*, 2019, 9 (12): 811. DOI: 10.3390/biom9120811.

- [22] Zhu S, Ying Y, He Y, et al. Hypoxia response element-directed expression of bFGF in dental pulp stem cells improves the hypoxic environment by targeting pericytes in SCI rats[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(8): 2452-2466. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.01.024.
- [23] 刘露, 翟启明, 张青, 等. 脱落乳牙牙髓干细胞治疗大鼠脊髓损伤的实验研究[J]. *实用口腔医学杂志*, 2020, 36(3): 437-442. DOI: 10.3969/j.issn.1001-3733.2020.03.006.
- [24] 刘露, 翟启明, 张青, 等. 间充质干细胞聚合体治疗大鼠脊髓损伤的实验研究[J]. *神经解剖学杂志*, 2020, 36(4): 362-368. DOI: 10.16557/j.cnki.1000-7547.2020.04.002.
- [25] Zhou H, Jing S, Xiong W, et al. Metal-organic framework materials promote neural differentiation of dental pulp stem cells in spinal cord injury[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 316. DOI: 10.1186/s12951-023-02001-2.
- [26] Ying Y, Huang Z, Tu Y, et al. A shear-thinning, ROS-scavenging hydrogel combined with dental pulp stem cells promotes spinal cord repair by inhibiting ferroptosis[J]. *Bioact Mater*, 2023, 22: 274-290. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.09.019.
- [27] Xuan Y, Chi L, Tian H, et al. The activation of the NF- κ B-JNK pathway is independent of the PI3K-Rac1-JNK pathway involved in the bFGF-regulated human fibroblast cell migration[J]. *J Dermatol Sci*, 2016, 82(1): 28-37. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.01.003.
- [28] Albashari A, He Y, Zhang Y, et al. Thermosensitive bFGF-modified hydrogel with dental pulp stem cells on neuroinflammation of spinal cord injury[J]. *ACS Omega*, 2020, 5(26): 16064-16075. DOI: 10.1021/acsomega.0c01379.
- [29] Zhu S, Ying Y, Wu Q, et al. Alginate self-adhesive hydrogel combined with dental pulp stem cells and FGF21 repairs hemisection spinal cord injury via apoptosis and autophagy mechanisms[J]. *Chem Eng J*, 2021, 426: 130827. DOI: 10.1016/j.cej.2021.130827.
- [30] Wen X, Jiang W, Li X, et al. Advancements in spinal cord injury repair: insights from dental-derived stem cells[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(3): 683. DOI: 10.3390/biomedicines12030683.
- [31] Zhang J, Lu X, Feng G, et al. Chitosan scaffolds induce human dental pulp stem cells to neural differentiation: potential roles for spinal cord injury therapy[J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 366(1): 129-142. DOI: 10.1007/s00441-016-2402-1.
- [32] Zheng K, Feng G, Zhang J, et al. Basic fibroblast growth factor promotes human dental pulp stem cells cultured in 3D porous chitosan scaffolds to neural differentiation[J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(7): 625-633. DOI: 10.1080/00207454.2020.1744592.
- [33] Hidalgo San Jose L, Stephens P, Song B, et al. Microfluidic encapsulation supports stem cell viability, proliferation, and neuronal differentiation[J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2018, 24(3): 158-170. DOI: 10.1089/ten.TEC.2017.0368.
- [34] Morishita M, Takahashi Y, Nishikawa M, et al. Pharmacokinetics of exosomes—an important factor for elucidating the biological roles of exosomes and for the development of exosome-based therapeutics[J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(9): 2265-2269. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.02.030.
- [35] Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends[J]. *J Cell Biol*, 2013, 200(4): 373-383. DOI: 10.1083/jcb.201211138.
- [36] Théry C, Ostrowski M, Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(8): 581-593. DOI: 10.1038/nri2567.
- [37] Ji L, Bao L, Gu Z, et al. Comparison of immunomodulatory properties of exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells and dental pulp stem cells[J]. *Immunol Res*, 2019, 67(4-5): 432-442. DOI: 10.1007/s12026-019-09088-6.
- [38] Hervera A, De Virgiliis F, Palmisano I, et al. Reactive oxygen species regulate axonal regeneration through the release of exosomal NADPH oxidase 2 complexes into injured axons[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3): 307-319. DOI: 10.1038/s41556-018-0039-x.
- [39] 刘兰宁, 唐焕珍, 李晓媛. miR-124 所修饰 rDPSCs 来源外泌体对巨噬细胞极化的影响研究[J]. *河北医药*, 2022, 44(12): 1769-1774. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.12.002.
- [40] Liu C, Hu F, Jiao G, et al. Dental pulp stem cell-derived exosomes suppress M1 macrophage polarization through the ROS-MAPK-NF κ B P65 signaling pathway after spinal cord injury[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 65. DOI: 10.1186/s12951-022-01273-4.

(收稿日期:2025-02-13)

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,欢迎踊跃投稿。

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.1671-6450.2025.07.022

综 述

PI3K/Akt 信号传导通路在急性呼吸窘迫综合征中的研究进展

梁业金, 钟金媚, 岑晓红综述 蒋玉洁审校



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81860021)

作者单位: 533000 广西百色, 右江民族医学院研究生院(梁业金、钟金媚、岑晓红); 533000 右江民族医学院附属医院血液内科(梁业金), 重症医学科(钟金媚), 呼吸与危重症科(岑晓红、蒋玉洁)

通信作者: 蒋玉洁, E-mail: yujie94@163.com

【摘 要】 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种严重的呼吸系统综合征,其特征源于肺部弥漫性炎症反应导致的肺泡—毛细血管膜损伤,进而引发顽固性低氧血症和呼吸衰竭。磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)与丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)信号通路是细胞内重要的信号传导通路之一,这一通路在调控细胞生长、促进细胞增殖、维持细胞存活、调节代谢以及协调免疫反应等多个生物学过程中扮演着举足轻重的角色,如可减轻炎症反应及氧化应激,从而达到减轻肺损伤的目的。越来越多的研究发现该通路在 ARDS 的发病机制和病理过程中发挥了重要作用,文章对 PI3K/Akt 信号通路在 ARDS 发病机制中的作用作一综述,为 ARDS 的临床治疗提供新的治疗方向和策略。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征;磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶传导通路;作用机制

【中图分类号】 R563.8

【文献标识码】 A

Research progress on the PI3K/Akt signaling pathway in acute respiratory distress syndrome Liang Yejin*, Zhong Jinmei, Cen Xiaohong, Jiang Yujie.* Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities; Department of Hematology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Guangxi, Baise 533000, China
Funding program: National Natural Science Foundation of China(81860021)
Corresponding author: Jiang Yujie, E-mail: yujie94@163.com

【Abstract】 Acute respiratory distress syndrome(ARDS) is a severe respiratory system syndrome characterized by diffuse inflammatory responses in the lungs, leading to alveolar-capillary membrane damage, persistent hypoxemia, and respiratory failure. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and serine/threonine protein kinase (Akt) form one of the crucial intracellular signaling pathways, the PI3K/Akt signaling pathway. This pathway plays a pivotal role in regulating various biological processes, including cell growth, proliferation, survival, metabolism, and immune regulation. It can alleviate inflammatory responses and oxidative stress, thereby reducing lung injury. An increasing number of studies have found that this pathway plays a significant role in the pathogenesis and progression of ARDS. This study aims to explore the role of the PI3K/Akt signaling pathway in the pathogenesis of ARDS, providing new therapeutic directions and strategies for its clinical treatment.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Phosphatidylinositol 3-kinase/serine/threonine protein kinase signaling pathway; Mechanism

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是一种由严重感染、创伤、休克等肺内外因素引起的急性呼吸衰竭性疾病。其病理生理特征主要包括肺内弥漫性炎症反应、肺微血管通透性增加、肺水肿及进行性低氧性呼吸衰竭^[1-2]。ARDS 患者在重症监护病房(ICU)住院患者中占比约为 10.4%。此外,ARDS 患者的病死率与病情的严重性紧密相关,轻度、中度和重度 ARDS 患者的死亡风险分别高达 34.9%、40.3%和 46.1%^[3]。鉴于其复杂的病理机制和目前缺乏特定的治疗方法,对 ARDS 的病理过程进行深入研究并寻找新的治疗策略显得尤为关键。ARDS 的发病机制牵涉到多条信号传导路

径,潜在涉及的信号通路包括 PI3K/Akt/mTOR、p38 MAPK 和 ERK、TLR、STAT3、Wnt/β-catenin 以及 HIF2α 等。这些信号通路在调控炎症反应、细胞凋亡、氧化应激等关键生物学过程中发挥着至关重要的作用^[4]。其中 PI3K/Akt 信号传导通路在近年来的研究中备受关注,PI3K/Akt 信号通路参与多种生理过程,是许多疾病重要信号途径,能调控细胞存活、转移和新陈代谢,在血管生成和炎症因子募集中发挥作用^[5]。在 ARDS 的研究中,PI3K/Akt 信号传导通路扮演着关键角色。近年来,越来越多的研究表明,这一通路在 ARDS 的发生、发展和治疗中具有重要意义。文章就目前 PI3K/Akt 信号传导通路在 ARDS 发生

发展中的作用研究进展进行综述。

1 ARDS 的发病机制

ARDS 是一种严重且复杂的临床综合征,其核心特征在于肺泡毛细血管的广泛损伤,进而引发急性肺水肿和高通透性改变。该病症通常继发于严重感染、创伤、休克、烧伤等肺内外因素之后,导致肺脏内血管与组织间的液体交换功能紊乱,肺含水量显著增加,肺顺应性显著降低,最终引发严重的低氧血症和呼吸窘迫^[6]。ARDS 的病死率很高,一项纳入 3 022 例 ARDS 患者的国际多中心队列研究,其结果显示院内总死亡率约为 40%^[7-10]。病死率随病情严重程度增加而升高,据报道,未校正院内死亡率在轻度 ARDS 患者中为 35%,中度 ARDS 患者中为 40%,重度 ARDS 患者中为 46%^[7]。急性呼吸窘迫综合征的发病机制主要包括下几个方面。

1.1 炎症反应 炎症反应在 ARDS 的发病机制中占据核心地位。当机体遭受感染、创伤或其他外界刺激时,会迅速启动免疫反应,导致肺部炎症细胞的激活,这些炎症细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞等)会释放大量的炎症介质和细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等,这些介质在促进炎症反应的同时,也加剧了肺组织的损伤^[11]。研究表明,c-Jun 氨基端激酶(JNK)信号通路在 ARDS 中的炎症反应调控中具有重要作用,其过度激活可导致炎症因子的过度生成,从而对机体造成损害^[12]。此外,有相关研究进展表明,炎症反应在 ARDS 的发生发展过程中起着关键性作用,可从控制炎症反应、相关炎症信号通路等找到治疗 ARDS 的相关治疗方案。非编码 RNA 通过调控巨噬细胞炎症反应也在 ARDS 中扮演重要角色,研究表明 miRNA-1246 通过核因子- κ B(NF- κ B)和 Wnt/ β -catenin 信号途径抑制 ALL/ARDS 中的炎症反应和细胞凋亡^[13]。综上所述,炎症反应在 ARDS 的发病过程中起到了至关重要的作用,其复杂的调控机制仍需进一步深入研究,以揭示 ARDS 的发病全貌,为临床防治提供新的思路和方法。

1.2 氧化应激 在 ARDS 的发病机制中,氧化应激扮演着至关重要的角色。氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用平衡失调,引起活性氧(ROS)和活性氮(RNS)等自由基过度生成,进而对细胞和组织造成损伤的状态。氧化应激在 ARDS 中的作用机制包括对肺泡—毛细血管屏障的损伤,以及对肺组织的氧化损伤,这些损伤会导致肺水肿和低氧血症^[14]。在 ARDS 的病理过程中,氧化应激扮演了多重角色,它不仅触发炎症细胞(如巨噬细胞和中性粒细胞)的活化,还促使这些细胞释放包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 1 β (IL-1 β)和 IL-6 在内的炎症因子。这些炎症因子的释放反过来又加重了肺部的炎症反应和组织损伤^[15]。郑永信等^[16]认为流感病毒等病原体感染可以引起机体广泛的炎症反应和免疫反应,这些反应伴随着活性氧的大量产生,导致肺组织损伤和细胞凋亡,进而促进 ARDS 的发生和发展。氧化应激破坏了细胞内的氧化还原反应平衡,导致机体抗病毒能力减弱,病毒复制增强,炎症细胞因子聚集,进一步加重氧化应激。杨琦等^[17]认为 Nrf2/HO-1 通路的激活可以增强细胞的抗氧化能力,减轻氧化应激引起的肺损伤,因此被认为是 ARDS 治疗的潜在靶点。

1.3 细胞凋亡 ARDS 患者的肺组织中存在显著的细胞凋亡现象,这一过程不仅加剧了肺组织的损伤,还影响了肺功能的恢复。细胞凋亡是一种程序性细胞死亡方式,通过一系列有序的生化反应,细胞自我清除,以维持机体内环境的稳定。在 ARDS 的病理机制中,炎症细胞的活化导致了大量细胞因子和介质的释放,如 TNF- α 和 IL-1,这些生物分子通过一系列复杂的信号传导途径,引发肺组织细胞凋亡^[18]。细胞凋亡加剧破坏了肺泡上皮和毛细血管内皮细胞的结构完整,进而导致肺泡内表面活性物质的降低,肺泡塌陷,进而形成肺不张和顽固性低氧血症;同时,凋亡细胞释放的细胞内容物还可能引起周围细胞的继发性损伤,形成恶性循环,加重肺组织的损伤程度;此外,有研究表明 ARDS 中的肺泡上皮细胞凋亡与炎症细胞激活有关,这些细胞释放的炎症介质如 TNF- α 和 IL-1 β 通过 NF- κ B 和 PI3K 途径部分地抑制了 Fas/CD95 对 A549 上皮细胞的促细胞死亡效应,表明抗凋亡基因的表达上调保护了上皮细胞免受细胞死亡^[19]。

1.4 凝血纤溶失衡 ARDS 的发病机制复杂,其中凝血纤溶失衡是关键的病理生理过程之一^[20]。在 ARDS 的发病过程中,患者会经历强烈的炎症反应,这导致中性粒细胞和巨噬细胞等炎症细胞的大量活化,并产生多样的细胞因子和介质^[21]。这些生物分子不仅加剧了炎症反应过程,还导致了凝血系统的异常激活,主要表现为血栓的主要成分发生变化,形成微血管血栓;这些血栓阻塞肺血管,影响肺部的血液供应,进一步加重肺组织的损伤和缺氧;另一方面,纤溶系统的失衡也在 ARDS 的发病中扮演重要角色。过度的纤溶活性可能引起难以遏制的广泛出血,而纤溶功能不足则可能导致多器官衰竭,严重影响患者的预后。因此,在临床诊治过程中,准确判断患者的纤溶状态,并及时采取相应处理措施显得尤为重要^[22]。

2 PI3K/Akt 信号传导通路在急性呼吸窘迫综合征中的作用机制

PI3K/Akt 信号传导通路是细胞信号转导中的关键途径,涉及多种病理生理过程,PI3K 由调控亚基 p85 和催化亚基 p110 构成,一旦与生长因子受体结合,便能将磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP2)转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)。PIP3 作为第二信使能吸引并激活 Akt,而 Akt 在经历 2 次磷酸化后达到完全激活状态,随后磷酸化下游的靶蛋白,如 mTOR/GSK3 等,从而调控细胞的生长、存活、增殖和代谢等多种生理功能^[23]。在 ARDS 的病理变化中,这一信号通路扮演着至关重要的角色,其异常激活可能与炎症反应、细胞凋亡和肺组织损伤等过程有着直接联系,因此成为了治疗 ARDS 的一个潜在靶点^[24]。

2.1 调节炎症反应 在 ARDS 中,炎症反应是导致肺损伤的关键因素。Akt 通过磷酸化 NF- κ B 的抑制剂如 I κ B,解除对 NF- κ B 的抑制,促进炎症基因的表达。此外,Akt 能够直接通过磷酸化作用抑制某些炎症因子的生成,包括 TNF- α 和 IL-1 β ,从而缓解炎症反应过程。研究证据表明,PI3K/Akt 信号通路在调控炎症反应中扮演着关键角色,这在 ARDS 的治疗策略中尤为明显。一项研究发现^[25],PI3K-Akt-Egr-1/C/EBP δ 信号通路在 LPS 诱导的 ARDS 中通过增加 PD-L1 的表达来发挥作用,这可能与免

疫细胞(如巨噬细胞和中性粒细胞)的基因表达增加有关。还有研究指出^[26],AE-YJ 通过降低 RAW264.7 细胞中由 LPS 引发的炎性介质释放,显示出其抗炎作用,这一作用可能与其抑制 PI3K-Akt/NF- κ B 和 MAPK/NF- κ B 信号通路有关。这表明 AE-YJ 可能通过调节 PI3K/Akt 信号通路来发挥其抗炎效果。

2.2 抑制细胞凋亡 ARDS 中肺泡上皮细胞和内皮细胞的凋亡会导致肺泡屏障功能受损。Akt 通过磷酸化促凋亡蛋白(如 BAD、BAX)和促进抗凋亡蛋白(如 BCL-2)的表达,抑制细胞凋亡,维护细胞存活。这一过程中,Akt 信号通路的作用受到了广泛关注。据报道,有相关研究探讨了微小 RNA-21-5p 通过激活 PI3K/Akt 信号通路调控 II 型肺泡上皮细胞凋亡,从而减轻大鼠高氧性急性肺损伤的效果^[27]。有相关研究也发现,vaspin 可上调 PI3K/Akt 信号通路对游离脂肪酸诱导的内皮细胞起抗凋亡作用^[28]。

2.3 促进细胞增殖和修复 Akt 信号通路在细胞生物学中扮演着重要角色,特别是在细胞周期的调控、蛋白质合成以及细胞存活等方面。在受损肺组织的修复和再生过程中,Akt 的激活对于肺泡上皮细胞和内皮细胞的增殖至关重要,有助于恢复肺泡毛细血管屏障的完整性。在细胞受到生长因子等刺激后,激活状态下的 PI3K/Akt 信号通路促使 Akt 在 Thr308 和 Ser473 位点磷酸化,进而激活 Akt。活化的 Akt 有助于推动细胞周期进程,通过磷酸化翻译抑制因子 4E-BP1 及核糖体蛋白 p70S6K,促进蛋白质的合成和细胞的存活^[29]。在肺组织的修复和再生中,Akt 信号通路的激活可能通过促进肺泡上皮细胞和内皮细胞的增殖来发挥作用,这一发现为肺泡损伤后的修复再生治疗提供了新的潜在途径,并揭示了 p63 基因对于分泌细胞向肺泡细胞转变中的关键作用^[30]。这些研究结果表明,Akt 信号通路在调节细胞周期和促进蛋白质合成方面发挥着关键作用,这对于细胞增殖和组织修复至关重要。

2.4 调节氧化应激 在 ALI 和 ARDS 中,氧化应激的增加确实会加剧肺损伤。Akt 信号通路在此过程中扮演着重要角色,它通过调节抗氧化酶的表达和活性,如超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶,减少活性氧(ROS)的产生,从而减轻氧化应激。这一点在多项研究中得到了证实,一项研究探讨了 MAPK 和 PI3K/Akt 途径在 ROS 诱导的核因子红蛋白 2 相关因子 2(Nrf2)激活中的作用,这表明 Akt 信号通路可能参与了氧化应激反应的调节^[31]。此外,另一项研究中提到,Akt 信号通路的激活可以通过抗氧化酶的调节来减少 ROS 的产生,这有助于保护肺泡上皮细胞免受氧化应激引起的损伤^[32]。还有研究表明,通过激活 PI3K/Akt 信号通路,可以增强抗氧化反应,从而减轻肺损伤^[30]。这些研究结果表明,Akt 信号通路在调节细胞对氧化应激的响应中起着关键作用,可能为治疗 ALI/ARDS 提供了新的治疗策略。

2.5 调节血管渗透性 在 ALI/ARDS 中,PI3K/Akt 信号传导通路在调节血管渗透性方面发挥着重要作用。这一通路的激活可以促进细胞紧密连接蛋白的表达和分布,从而减少血管的渗透性,对抗肺水肿的发生。研究表明,PI3K/Akt 信号通路的激活有助于维持肺泡上皮细胞和内皮细胞的屏障功能,这对于

ALI/ARDS 的治疗至关重要。VEGF 在调节上皮—内皮屏障、血管通透性和炎性细胞因子方面具有重要作用,VEGF 通过与血管内皮生长因子受体(VEGFR)相互作用,共同调节血管和淋巴管生成,影响肺泡—血管内皮屏障的结构与功能,从而对 ALI/ARDS 的预后产生影响^[33-34]。在一项研究中,通过使用网络药理学和 RNA 测序,研究者们探讨了参附注射液对脓毒症引起的 ARDS 的保护作用,并发现其可能通过抑制 PI3K/Akt 通路来发挥作用^[24]。还有研究指出,血必净注射液通过 PI3K/Akt/FOXO1 信号通路上调紧密连接蛋白 claudin-5 的表达,从而改善 ARDS 大鼠的肺血管屏障功能^[34]。

3 小结与展望

综上所述,PI3K/Akt 信号通路在 ARDS 的发病机制中扮演了至关重要的角色。它不仅通过调节细胞存活和凋亡、炎症反应、血管通透性和氧化应激等多种途径,影响肺部的损伤程度,还在肺部损伤修复和细胞再生中发挥了关键作用。因此,深入研究 PI3K/Akt 信号通路的具体机制,不仅有助于理解 ARDS 的病理生理过程,还可能为开发新的治疗策略提供潜在的靶点,这为改善 ARDS 患者的预后和治疗效果开辟了新的方向。

参考文献

- [1] Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 18. DOI: 10.1038/s41572-019-0069-0.
- [2] 中国研究型医院学会危重医学专委会, 宁波诺丁汉大学 GRADE 中心. 中国成人急性呼吸窘迫综合征(ARDS)诊断与非机械通气治疗指南(2023)[J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32(10): 1304-1318. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.10.004.
- [3] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [4] 郭龙, 张春媚, 高勇, 等. ARDS 发病机制的相关信号通路研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(09): 1647-1650. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2017.09.062.
- [5] Gupta S, Kumar M, Chaudhuri S, et al. The non-canonical nuclear functions of key players of the PI3K-Akt-MTOR pathway[J]. J Cell Physiol, 2022, 237(8): 3181-3204. DOI: 10.1002/jcp.30782.
- [6] 周睿, 余林君, 潘盼, 等. 急性呼吸窘迫综合征肺气血屏障损伤及治疗的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(5): 607-612, 617. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2022.05.020.
- [7] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. JAMA, 2016, 315(8): 788-800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
- [8] Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(2): 220-230. DOI: 10.1164/rccm.201212-2169OC.
- [9] Wang CY, Calfee CS, Paul DW, et al. One-year mortality and predictors of death among hospital survivors of acute respiratory distress syndrome[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(3): 388-396. DOI: 10.1007/s00134-013-3186-3.
- [10] Villar J, Blanco J, Anón JM, et al. The ALIEN study: incidence and

- outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37 (12): 1932-1941. DOI: 10.1007/s00134-011-2380-4.
- [11] 何流漾, 郑建洲, 夏蕾, 等. 炎症反应在 ARDS 中的作用机制研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (7): 651-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.017.
- [12] 封岩, 胡蓉, 史家欣. c-Jun 氨基端激酶信号通路调控急性呼吸窘迫综合征中重要炎症介质表达机制的研究进展 [J]. *徐州医科大学学报*, 2024, 44 (5): 380-384. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3882.2024.05.012.
- [13] 许发琼, 贺斌峰, 黄朝旺, 等. 非编码 RNA 调控巨噬细胞炎症反应在 ALI/ARDS 中的研究进展 [J]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2021, 14 (5): 677-680. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2021.05.039.
- [14] Xiao Z, Hu S, Xu W, et al. A bibliometric analysis of NLRP3 inflammasome in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome from 2010 to 2021 [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1053658. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1053658.
- [15] 凌亚豪, 魏金锋, 王爱平, 等. 急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征发病机制的研究进展 [J]. *癌变·畸变·突变*, 2017, 29 (2): 151-154. DOI: 10.3969/j.issn.1004-616x.2017.02.016.
- [16] 郑永信, 黄勇波, 刘晓青, 等. 氧化应激反应在流感病毒相关 ARDS 中作用的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (10): 1272-1276. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210609-00854.
- [17] 杨琦, 曾迎楠, 许永安. 急性肺损伤发病与发展相关信号通路的研究进展 [J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40 (24): 1904-1909. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20191201-01692.
- [18] Galani V, Tatsaki E, Bai M, et al. The role of apoptosis in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome (ARDS): An up-to-date cell-specific review [J]. *Pathol Res Pract*, 2010, 206 (3): 145-150. DOI: 10.1016/j.prp.2009.12.002.
- [19] 丁鼎, 刘中洋, 裘荣刚, 等. ALI/ARDS 的治疗进展 [J]. *国际呼吸杂志*, 2014, 34 (18): 1425-1429. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2014.18.015.
- [20] 周垒垒, 张先明. 急性呼吸窘迫综合征的发病机制及临床前药物研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (3): 378-381. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200107-00111.
- [21] 张鹏. 急性呼吸窘迫综合征中的凝血异常及治疗的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2021, 34 (5): 555-560. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2021.05.022.
- [22] Margaria JP, Moretta L, Alves-Filho JC, et al. PI3K signaling in mechanisms and treatments of pulmonary fibrosis following sepsis and acute lung injury [J]. *Biomedicines*, 2022, 10 (4): 756. DOI: 10.3390/biomedicines10040756.
- [23] Chen J, Ding W, Zhang Z, et al. Shenfu injection targets the PI3K-Akt pathway to regulate autophagy and apoptosis in acute respiratory distress syndrome caused by sepsis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155627. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155627.
- [24] Yan C, Chen J, Wang B, et al. PD-L1 expression is increased in LPS-induced acute respiratory distress syndrome by PI3K-Akt-Egr-1/C/EBP δ signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2024, 47 (4): 1459-1478. DOI: 10.1007/s10753-024-01988-6.
- [25] 冯帮海, 梅鸿, 刘鑫鑫, 等. 微小 RNA-21-5p 通过激活 PI3K/Akt 信号通路调控 II 型肺泡上皮细胞凋亡减轻大鼠高氧性急性肺损伤 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (2): 140-145. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220317-00259.
- [26] 郭静, 尚海, 马丽炎, 等. 芦荟大黄素衍生物 AE-YJ 通过 PI3 K-Akt/NF- κ B 和 MAPK/NF- κ B 途径抑制 LPS 诱导 RAW264.7 细胞炎症介质的释放 [J]. *中国药理学通报*, 2021, 37 (12): 1700-1708. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.12.013.
- [27] Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, et al. Vaspin protects vascular endothelial cells against free fatty acid-induced apoptosis through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 413 (2): 264-269. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.08.083.
- [28] 于书慧, 李文辉, 李田芊, 等. PI3K/Akt 信号转导通路与肿瘤的放射敏感性 [J]. *中国辐射卫生*, 2012, 21 (2): 248-250.
- [29] Lv Z, Liu Z, Liu K, et al. Alveolar regeneration by airway secretory-cell-derived p63 (+) progenitors [J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31 (11): 1685-1700. DOI: 10.1016/j.stem.2024.08.005.
- [30] 陈晨, 殷园园, 武夏芳, 等. 活性氧通过 MAPKs 和 PI3K/Akt 通路激活 Nrf2 研究进展 [J]. *中国公共卫生*, 2016, 32 (6): 870-873. DOI: 10.11847/zgggws2016-32-06-41.
- [31] Song L, Li K, Chen H, et al. Cell cross-talk in alveolar microenvironment: From lung injury to fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2024, 71 (1): 30-42. DOI: 10.1165/rcmb.2023-0426TR.
- [32] 彭晓婷, 李秋平. 血管内皮生长因子在急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征中的研究进展 [J]. *中国小儿急救医学*, 2021, 28 (5): 424-428. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2021.05.018.
- [33] 李茂新, 李秋玲, 刘嘉欣. 急性呼吸窘迫综合征的诊疗研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (3): 304-309. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.021.
- [34] 耿平, 熊佳俐, 于芬, 等. 血必净注射液通过 PI3K/Akt/FOXO1 信号通路上调 claudin-5 表达改善 ARDS 大鼠肺血管屏障功能 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (2): 145-150. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211117-01732.

(收稿日期: 2025-03-09)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.023

综 述

人工肝支持系统在老年肝衰竭中的应用现状及研究进展

田春燕,赵雪珂综述 穆茂审校



基金项目: 贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2021]一般 094)
作者单位: 550001 贵州贵阳, 贵州医科大学临床医学院感染科(田春燕); 550001 贵州贵阳, 贵州医科大学附属医院
感染科(赵雪珂、穆茂)
通信作者: 穆茂, E-mail: mbully@163.com

【摘 要】 老年肝衰竭(LF)由于老年人自身的生理特点及伴发各种慢性基础病较多,如肝脏自身储备功能低下、心肺功能不全等,临床表现多样,预后凶险,是临床上亟待解决的难题。内科药物治疗效果有限,肝移植供需矛盾严峻以及手术成本高昂,因此,人工肝支持系统(ALSS)在当前 LF 治疗领域占据了主导地位,成为临床上不可或缺的治疗手段之一。本研究对 ALSS 在老年肝功能衰竭中的应用现状及研究进展进行综述,以期对老年 LF 患者的临床决策提供一定的参考价值。

【关键词】 肝衰竭;人工肝支持系统;应用现状;老年人
【中图分类号】 R575.3 【文献标识码】 A

Application status and research progress of artificial liver support system in senile failure Tian Chunyan*, Zhao Xueke, Mu Mao. * Department of Infectious Diseases, Clinical Medical College of Guizhou Medical University, Guizhou, Guiyang 550001, China
Funding program: Guizhou Provincial Science and Technology Plan Project (Qian Ke He Supporting[2021] General 094)
Corresponding author: Mu Mao, E-mail: mbully@163.com

【Abstract】 Liver failure (LF) in the elderly is a difficult problem to be solved in clinic due to the physiological characteristics of the elderly and various chronic underlying diseases, such as low liver reserve function, heart and lung insufficiency, etc., with various clinical manifestations and dangerous prognosis. In the face of the limited therapeutic effect of medical drugs, the severe contradiction between the supply and demand of Liver transplantation and the high surgical cost, Artificial liver support system (ALSS) has occupied a leading position in the current LF treatment field, and has become one of the indispensable clinical treatment means. This study reviewed the application status and research progress of artificial liver in elderly patients with functional failure, in order to provide certain reference value for clinical decision-making in elderly patients with LF.

【Key words】 Liver failure; Artificial liver support system; Application status; Elderly

肝脏是人体内承担解毒、代谢、分泌、合成等多种生命必需功能的重要器官^[1]。肝衰竭(liver failure, LF)是指由于严重肝损伤导致的凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病和腹水等一系列症状。肝功能的严重失调,致使其无法正常执行合成、解毒、排泄以及生物转化等功能的一系列复杂病理状态^[2]。根据病因及病程等因素不同,LF 可分为急性肝衰竭、慢加急性肝衰竭、慢性肝衰竭^[3]。老年肝衰竭的发病率呈逐渐上升趋势。研究表明,老年肝炎在肝炎患者中的发病率占 8%~10%,随着人口老龄化,患者数量不断增加。与其他年龄段有所不同,老年患者以乙型肝炎为主。此外,药物性肝损伤、酒精性肝病、自身免疫性肝病等在老年肝衰竭中也较为常见^[4]。生理机制上,老年患者肝脏体积缩小,肝细胞数量减少,肝实质细胞再生能力降低,代谢、解毒和合成等功能减退,对损伤因素耐受性变差。肝衰竭

发生时,免疫炎症反应复杂且剧烈。一方面免疫功能低下易引发感染加重病情,另一方面过度炎症反应会进一步损伤肝细胞,促进肝纤维化与肝硬化发展。同时,老年患者常合并心血管疾病、糖尿病等多种基础疾病,影响肝脏血液灌注与代谢,加重肝脏损伤,形成恶性循环^[5]。老年人罹患肝衰竭时,不仅病情更为复杂,且治愈率低,病死率极高,预后普遍较差,对医疗系统构成了重大挑战^[6]。目前针对 LF 的治疗策略涵盖了从传统药物到高科技辅助系统的全方位覆盖。其中肝移植是 LF 唯一的治愈方法,尤其对于晚期患者而言,1 年的生存率高达 80%以上^[7]。然而,器官供体稀缺与高昂的手术费用构成了巨大瓶颈,促使研究人员转向开发替代性疗法——人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)作为过渡或辅助治疗选项^[8]。ALSS 基于模拟肝脏功能,实现血液净化,通过透析、吸

附等方式移除血液中的代谢废物和毒性物质,帮助缓解肝脏压力,给予肝细胞自我修复的时间窗口^[9]。文章对 ALSS 在老年肝功能衰竭中的应用现状及研究进展进行回顾,以为临床提供参考资料。

1 ALSS 概述

当肝脏因各种原因(如病毒感染、药物中毒、自身免疫性疾病等)导致功能衰竭时,体内的毒素堆积、代谢紊乱、凝血功能障碍等问题会威胁患者生命。ALSS 通过模拟肝脏的部分功能,清除体内的有害物质,补充必要的生物活性物质,调节内环境稳定,从而为患者提供临时的肝脏支持。自 Sorrentino^[10]首次提出以来,ALSS 已成为治疗 LF 的重要工具,该系统通过模仿天然肝脏的功能,不仅能有效地清除血液中的有毒代谢产物,还能补充必要的营养成分,调节机体内环境,为受损伤的肝细胞提供修复和再生的空间^[11]。当前,非生物型人工肝(non-biological artificial liver, NBAL)和生物型人工肝(biological artificial liver, BAL)分别代表了不同方向上的技术^[12]。NBAL 侧重于物理和化学方法的优化,主要利用血液净化装置对患者血浆进行针对性的处理,达到清除毒素的同时调节电解质和酸碱平衡的目的。BAL 则是利用含有肝细胞或其他具有肝功能细胞的生物反应器,合成和分泌肝脏特异性的蛋白质(如白蛋白、凝血因子等)参与物质代谢和解毒过程,为患者提供更接近生理状态的肝脏支持^[13]。对于一些可逆性病因引起的肝功能衰竭,如药物性肝损伤、急性病毒性肝炎等,ALSS 有可能帮助患者实现肝功能的完全恢复,避免肝移植手术。然而,老年肝衰竭患者因年龄、基础疾病、肝功能指标等个体差异较大,人工肝治疗老年肝衰竭面临多重挑战。生理功能衰退使老年患者对治疗中血流动力学改变适应能力差,易出现不适及并发症,且免疫功能低,增加感染、过敏风险。同时,老年患者常合并高血压、糖尿病等基础疾病,干扰治疗方案制定,加大治疗复杂性。且老年患者心理脆弱,人工肝治疗费用高,降低患者的治疗依从性,影响康复进程。

2 NBAL 在老年 LF 患者中的应用

2.1 血浆置换(plasma exchange, PE)治疗老年 LF PE 作为一种直接而强大的治疗手段,旨在通过替换患者体内有害血浆,引入新鲜的健康成分,从而纠正代谢失衡,促进肝功能恢复,加速疾病进程的逆转^[12]。其基本原理在于清除体内的有害物质,如胆红素、免疫复合物和潜在的致病因子,同时补充必需的蛋白质、凝血因子及其他必要成分,以此维护内环境稳定,刺激肝细胞再生。作为人工肝支持系统中最常用的治疗方法,PE 已广泛应用于肝衰竭的治疗,且具有良好的治疗效果^[14]。符式景等^[15]对比了单纯使用乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)与 NAC 联合 PE 的效果,该研究收集了 2020 年 6 月—2021 年 6 月期间 120 例老年肝衰竭患者的数据,采用随机分组的方法,设立了 2 个治疗队列:对照组仅接受 NAC 治疗,而观察组则在此基础上增加 PE。研究结果显示,与对照组相比,观察组在接受综合治疗后多项肝功能指标均有显著改善,表现为较低的碱性磷酸酶(ALP)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和间接胆红素(IBIL)。同时,观察组在凝血功能方面亦表现出优势,表现为

更短的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)以及更低的国际标准化比值(INR),提示其在促进凝血机制恢复方面的积极作用。此外,观察组治疗后降钙素原(PCT)、白细胞计数(WBC)和白介素-6(IL-6)水平均明显下降,表明 PE 联合疗法在抑制炎症反应、减轻肝脏炎症性损伤方面效果显著。有学者纳入 12 例中位年龄 60 岁的疑似补骨脂致严重肝损伤患者,应用血浆置换联合血液滤过人工肝支持系统治疗,结果显示,患者的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、AST、总胆红素(TB)、谷氨酰转肽酶(GGT)及 INR 水平均显著改善,6 个月随访期间,2 例患者死亡,2 例转为慢性,8 例恢复正常^[16]。

尽管 PE 能迅速清除患者血浆中的大分子毒素,如胆红素、炎性介质等,同时补充凝血因子、白蛋白等生物活性物质,显著改善患者临床症状,如黄疸症状的患者,但也有局限性。比如,它对于水溶性毒素的清除能力有限,此外,PE 依赖大量外来血浆,增加了血源感染和过敏的风险,且无法从根本上替代肝脏的代谢和合成功能。日本一项研究报道^[17],1 例 71 岁的单纯疱疹病毒急性肝衰竭合并肺炎患者,经激素治疗和血浆置换治疗肝衰竭,抗菌药物治疗肺炎,持续的菌血症和肝损伤仍旧导致患者死亡。但另一项日本的病例报道显示^[18],1 例 53 岁因新发乙型肝炎导致重型肝炎的患者,计算机断层成像(CT)显示轻度肝萎缩,有腹水和轻度脑水肿,在使用恩替卡韦、泼尼松龙、血浆置换治疗 63 d 后,出院前的 CT 显示该患者肝萎缩、腹水和脑水肿等症状有所改善。因此,把握治疗时机,在疾病早期选择合适的 ALSS 治疗模式可能是提高肝衰竭远期存活率的关键。

2.2 双重血浆分子吸附系统(double plasma molecular absorption system, DPMAS)治疗老年 LF DPMAS 作为 NBAL 的关键组成部分,是一种新兴的肝脏替代治疗手段,特别适用于重度黄疸和其他急性或慢性肝病患者的治疗。DPMAS 的核心技术主要包括血浆滤过器、胆红素吸附器和树脂血液灌流器,它们协同工作,实现血液中特定有害物质的选择性清除。相比于传统的单一步骤,DPMAS 的独特之处在于其能够在保留血浆成分的基础上,更加全面地清除有害物质。胆红素吸附器专注于去除胆红素,而额外加入的中大分子毒素广谱吸附剂则强化了系统的去毒能力,不仅避免了宝贵的血浆资源浪费,还能清除炎性介质^[19]。通过这种高效的多步骤处理,DPMAS 能够迅速清除大量的胆红素累积和其他有害物质,更全面地净化血液,同时保护和改善肝细胞功能,阻止疾病的进一步恶化,为肝细胞的再生创造有利条件。Huang 等^[20]对入院的 15 例老年急性肝衰竭患者进行 DPMAS 治疗,4 例患者接受短期治疗,1 例在治疗过程中死亡,其余 10 例痊愈出院,而使用常规治疗的 12 位急性肝衰竭患者仅有 2 例痊愈出院,3 例死亡,7 例放弃治疗。

尽管 DPMAS 利用中性大孔径分子广谱吸附剂灌流器(如 HA330-II)在清除某些特定类型的毒素方面表现出色,但对于肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 等小分子毒素,以及以多聚体形式或与蛋白质结合的大分子毒素的清除效果相对较弱。这类毒素因其尺寸较小或特殊的化学性质,不易被 DPMAS 的标准吸附材料有效捕获,从而限制了其在清除此类毒素方面的效能。在清除大分子毒素及炎性介质的过程中,DPMAS 可能会不

带走体内的一部分蛋白质,可能加剧营养不良,延缓恢复进程^[21]。一项关于交替 PE 和 DPMAS 治疗暴发性肝衰竭的报道显示,DPMAS 是在胆红素吸附治疗基础上,结合了广谱吸附柱(HA330-II)和胆红素特异性吸附剂(BS330)。它能有效清除胆红素,还对中大分子毒素如炎性介质有较好的吸附作用,可弥补 TPE 在清除某些毒素方面的不足,且能减少血浆有益物质的丢失,降低潜在血源传染性疾病感染的风险^[22]。

2.3 PE+DPMAS 治疗老年 LF 单独使用 DPMAS 虽然能在一定程度上清除血液中的有害物质,但在某些情况下,其效果可能不及 PE。PE 作为另一种治疗方式,能有效移除血浆中的毒素,但由于其需要消耗大量血浆资源,限制了其广泛应用。鉴于此,临床实践中,将两者联用形成一种新型治疗模式,既能减少血浆消耗,又能减小对红细胞和血小板的影响,提升了治疗安全性与效率。朱正云等^[23]对 72 例老年 LF 患者采取 DPMAS 联合 PE 的治疗方案,在干预后 1 周或 1 个月,无论是 Child-Pugh 评分还是营养风险筛查(NRS-2002)评分,以及包括血清白蛋白、前清蛋白和转铁蛋白在内的营养指标,所有参数均显示出显著的积极变化($P<0.05$),这一联合治疗模式促进了肝功能的恢复,缓解了临床症状,缩短了疗程,达到了理想的治疗效果。一项纳入 50 例患者的前瞻性研究,探讨了 DPMAS 联合序贯小容量 PE 治疗中期乙肝相关慢加急性肝衰竭的安全性和有效性,联合治疗后患者的总胆红素水平、凝血酶原时间、国际标准化比值以及终末期肝病模型评分均显著低于治疗前^[24]。

此外,Xiang 等^[25]比较了 PE、血浆灌注联合 PE(PP+PE)、DPMAS+PE 治疗老年急性肝衰竭的临床疗效、安全性及近期预后。结果发现,3 种人工肝治疗模式均能有效改善慢加急性肝衰竭(ACLF)患者的肝、肾和凝血功能。DPMAS+PE 组具有较好的去除内毒素和炎性介质的能力,能降低患者病死率,并且对治疗后的电解质影响最小。另一项回顾性分析比较了 NBAL 技术治疗 ACLF 患者的短期效果,PE、DPMAS 和 PE+DPMAS 均改善了所有 ACLF 患者的疾病指标。但联合治疗提高了短期治疗效果,在轻度 ACLF 患者中效果更为显著^[26]。对于肝衰竭导致的高胆红素血症患者,PE 需消耗大量血浆,且因对小分子毒素消除有限,仅靠 PE 难以实现充分的血液净化。近年来,血浆采集量的减少极大地限制了血浆置换的临床应用。而 DPMAS 恰好能够弥补因血浆置换不足导致的清除效率下降问题。二者联合使用不仅能够显著改善患者的凝血功能,还能加速毒素的清除,维持机体内部环境的稳定。

总而言之,NBAL 在老年肝衰竭的治疗中主要应用于急性肝衰竭、亚急性肝衰竭以及慢性肝衰竭急性加重期等情况。对于药物性肝损伤、病毒性肝炎等引起的肝衰竭,人工肝治疗也有一定的应用价值。然而,不同模式的人工肝治疗在带来临床获益的同时,也伴随着一定的并发症风险。据报道,在纳入的老年肝衰竭患者队列中,过敏和感染是 PE 治疗后的主要并发症,这主要是由于输入的异体血浆中含有多种异体蛋白等成分,易引发免疫反应。老年患者免疫系统相对较弱,对异体物质的耐受性降低,增加了过敏风险。同时细菌、病毒等病原体更易侵袭机体,造成感染^[27-28]。DPMAS 使用的吸附柱虽经过

改良,但老年患者自身凝血机制的特殊性,仍使得凝血成为不可忽视的并发症。吸附柱可能存在少量杂质或未完全匹配人体组织相容性的材料,从而引发过敏^[29]。综上所述,不同模式人工肝在老年患者中的并发症发生率各有特点。临床医生在选择人工肝治疗模式时,需充分考虑老年患者的生理特点、基础疾病以及不同模式的并发症风险,以制定更为安全有效的治疗方案。

3 BAL 的临床研究进展

传统的 NBAL 主要通过物理或化学方法清除体内的毒素,但无法提供肝脏的合成和代谢功能。近年来,随着生物科技领域的迅猛发展,从种子细胞的选择与培育到生物反应器的设计,各个环节的技术革新正在推动这一概念逐步走向成熟。当前,BAL 在肝衰竭治疗中的临床前研究主要集中在动物模型的应用,优化肝细胞培养条件的体外实验。猪因肝脏生理结构和功能与人相似,成为 BAL 研究的常用模型。BAL 使用基于干细胞的技术,包括人类多能干细胞的分化,原代人类肝细胞的去分化,和人成纤维细胞的分化转移,目前已经在体外产生了功能性人类肝细胞作为原代人类肝细胞的替代物。Wang 等^[30]利用人类诱导肝细胞(hiHeps)设计制造的临床级生物人工肝(BAL)装置,在猪的肝切除术肝衰竭模型中,治疗恢复了残余肝脏的氨解毒等功能,并促进了肝脏再生。针对 7 例扩大肝切除术患者的研究表明,hiHep-BAL 治疗耐受性良好,与肝功能改善和肝脏再生相关,安全可行。此外,在小鼠等小型动物模型中,BAL 也展现出一定的治疗效果,为进一步研究提供了基础数据。一项急性肝衰竭基于脐带间充质干细胞生物人工肝(hUCMSC-BAL)的治疗研究表明,hUCMSC-BAL 显著降低了炎症反应和细胞凋亡,改善了急性肝衰竭小鼠的肝功能,并促进了肝细胞的再生。转录组分析显示,hUCMSC-BAL 可以通过 sEV miR-139-5p/PDE4D 轴抑制细胞因子风暴和细胞凋亡^[31]。Li 等^[32]将人脐带来源的脱细胞细胞外基质(dECM)在聚对苯二甲酸乙二酯(PET)材料上包被,细胞实验证实 dECM 包被显著提高了 PET 的亲水性和生物相容性,有助于细胞黏附、增殖和功能分化。且在 PET-dECM 上,HepaRG 细胞的肝细胞功能显著增强。虽然 BAL 仍处于临床前研究,但其理念更为创新,BAL 旨在通过模仿天然肝脏的各种核心功能,如合成、解毒和代谢过程,为肝功能衰竭患者提供短期支持或过渡到移植的机会^[33]。

但基于以往 BAL 装置研究结果表明,治疗肝功能衰竭患者需要大约 10^{10} 个肝细胞,大约相当于人类肝脏中肝细胞的十分之一^[34]。为此,研发可供临床实践的 BAL 装置应该生产超过 10^{10} 个细胞的功能性肝细胞。此外,目前研究还需克服如何冷冻保存如此大量的功能性肝细胞,同时保持其活力和功能用于 BAL^[35]。BAL 在肝衰竭治疗中展现出巨大潜力,但仍面临肝细胞数量与功能不足、免疫排斥、成本高昂及缺乏统一标准等挑战,限制了其广泛应用。未来,随着技术的不断进步,BAL 有望成为肝衰竭治疗的重要手段,为患者带来新希望。

4 小结与展望

人工肝是一种用于治疗肝功能衰竭的体外支持系统,旨在

暂时替代肝脏的部分功能,为肝细胞再生和肝功能恢复创造条件。近年来,随着人口老龄化的加剧,老年肝功能衰竭患者的数量逐渐增加,人工肝在这一领域的应用也受到了广泛关注。人工肝在老年肝衰竭的治疗中具有一定的应用价值,但仍面临着诸多挑战和问题。一方面,老年患者肝脏药物代谢酶活性降低,导致药物半衰期延长,易发生药物蓄积中毒。且老年患者合并症众多,如高血压、糖尿病或心血管疾病等,进一步加大了治疗风险,使得治疗方案的制定极为复杂。另一方面,老年患者因机体储备功能减退,耐受性差,在治疗时易出现低血压、心律失常等并发症,恢复缓慢。

未来,在个性化治疗方案制定上,可借助基因检测技术,通过分析老年患者药物代谢相关基因多态性,精准指导抗凝剂等药物使用,减少不良反应。在新型材料研发方面,研发具有特异性吸附功能的纳米材料,提高毒素清除效率,减少对有益物质的吸附与丢失,降低并发症发生率。联合应用方面,可探索人工肝与干细胞治疗等联合应用模式,优化联合治疗参数,提高老年肝衰竭患者生存率与生活质量。随着科技的不断进步和多学科交叉合作,人工肝将在老年肝功能衰竭治疗中发挥更大作用,开启全新的医疗时代。

参考文献

- [1] Solé C, Guilly S, Da Silva K, et al. Alterations in gut microbiome in cirrhosis as assessed by quantitative metagenomics; Relationship with acute-on-chronic liver failure and prognosis [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 206-218. e13. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.054.
- [2] Cavazza A, Triantafyllou E, Savoldelli R, et al. Macrophage activation markers are associated with infection and mortality in patients with acute liver failure [J]. *Liver Int*, 2024, 44(8): 1900-1911. DOI: 10.1111/liv.15928.
- [3] Sparrelid E, Thorsen T, Sauter C, et al. Liver transplantation in patients with post-hepatectomy liver failure - A Northern European multicenter cohort study [J]. *HPB (Oxford)*, 2022, 24(7): 1138-1144. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.12.005.
- [4] Frith J, Jones D, Newton JL. Chronic liver disease in an ageing population [J]. *Age Ageing*, 2009, 38(1): 11-18. DOI: 10.1093/ageing/afn242.
- [5] 王丽苹,何婷婷,崔延飞,等.老年药物性肝衰竭 65 例临床特征分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(7): 1626-1631.
- [6] 张仕华,柏承志,李春燕,等.老年 HBV 相关慢加急性肝衰竭预后的危险因素及风险预测列线图模型构建[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(10): 1976-1984.
- [7] Li P, Liang X, Xu S, et al. A non-bioartificial liver support system combined with transplantation in HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2975. DOI: 10.1038/s41598-021-82719-x.
- [8] Song Z, Xie Q, Zhou Y, et al. Effect of artificial liver support systems on gut microbiota in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Pathogens*, 2023, 12(9): 1094. DOI: 10.3390/pathogens12091094.
- [9] Ju T, Jiang D, Zhong C, et al. Characteristics of circulating immune cells in HBV-related acute-on-chronic liver failure following artificial liver treatment [J]. *BMC Immunol*, 2023, 24(1): 47. DOI: 10.1186/s12865-023-00579-8.
- [10] Sorrentino F. Paper electrophoresis of cytoplasmic proteins from normal and pathological liver cells [J]. *Experientia*, 1956, 12: 385-386. DOI: 10.1007/BF02157282.
- [11] Sheng X, Zhou J, Gu X, et al. The effect of artificial liver support system on prognosis of HBV-derived hepatorenal syndrome: A retrospective cohort study [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 3451544. DOI: 10.1155/2022/3451544.
- [12] Goel A, Zachariah U, Daniel D, et al. Growing evidence for survival benefit with plasma exchange to treat liver failure [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2023, 13(6): 1061-1073. DOI: 10.1016/j.jceh.2023.06.002.
- [13] Tuerxun K, He J, Ibrahim I, et al. Bioartificial livers; A review of their design and manufacture [J]. *Biofabrication*, 2022, 14(3): 320031-320056. DOI: 10.1088/1758-5090/ac6e86.
- [14] Ryu LN, Hwang S, Ha S. Therapeutic plasma exchange as an effective salvage measure for post-hepatectomy hepatic failure: A case report [J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2021, 25(2): 270-275. DOI: 10.14701/ahbps.2021.25.2.270.
- [15] 符式景,郑辉才.乙酰半胱氨酸联合血浆治疗老年肝衰竭的临床疗效观察[J]. *湖南师范大学学报:医学版*, 2022, 19(4): 143-145.
- [16] Rong J, Xie Z, Chen E, et al. Fructus psoraleae-induced severe liver injury and treatment with two artificial liver support systems: A case series study [J]. *Ther Apher Dial*, 2020, 24(3): 324-332. DOI: 10.1111/1744-9987.13438.
- [17] Shionoya K, Kako M, Masuda S, et al. Acute liver failure due to herpes simplex viral hepatitis diagnosed by skin lesions and blood tests: A case report [J]. *J Med Case Rep*, 2023, 17(1): 338. DOI: 10.1186/s13256-023-04083-w.
- [18] Sano T, Akuta N, Suzuki Y, et al. Fulminant hepatitis due to de novo hepatitis b after cord blood transplantation rescued by medical treatment [J]. *Intern Med*, 2020, 59(12): 1519-1524. DOI: 10.2169/internalmedicine.4190-19.
- [19] Bai W, Yao C, Mao D, et al. The clinical efficacy of double plasma molecular absorption system combined with plasma exchange in the treatment of acute-on-chronic liver failure: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022: 3139929. DOI: 10.1155/2022/3139929.
- [20] Huang T, Huang J, Liu TC, et al. Evaluating the effect of artificial liver support on acute-on-chronic liver failure using the quantitative difference algorithm: Retrospective study [J]. *JMIR Form Res*, 2023, 7: e45395. DOI: 10.2196/45395.
- [21] Wang L, Xu W, Zhu S, et al. Double plasma molecular adsorption system with sequential low-dose plasma exchange in patients with hepatitis b virus-related acute-on-chronic liver failure: a prospective study [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(4): 908-917. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00254.
- [22] Lei Y, Liang Y, Zhang X, et al. Alternating therapeutic plasma exchange (TPE) with double plasma molecular adsorption system (DP-MAS) for the treatment of fulminant hepatic failure (FHF) [J]. *Clin Case Rep*, 2021, 9(12): e05220. DOI: 10.1002/ccr3.5220.
- [23] 朱正云,杨柳青,张婷婷,等.血浆置换+双重血浆分子吸附系统

- 联合夜间营养干预在老年肝衰竭病人中的疗效观察[J].实用老年医学,2022,36(11):1112-1115.
- [24] Xu W, Zhu S, Yang L, et al. Safety and efficacy of double plasma molecular adsorption system with sequential low-volume plasma exchange in intermediate-stage hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. J Med Virol, 2023, 95(3):e28650. DOI: 10.1002/jmv.28650.
- [25] Xiang Y, Li R, Cai J, et al. Three artificial liver models of treatment of acute-on-chronic liver failure[J]. Ther Clin Risk Manag, 2024, 20:731-740. DOI: 10.2147/TCRM.S485620.
- [26] Guo X, Wu F, Guo W, et al. Comparison of plasma exchange, double plasma molecular adsorption system, and their combination in treating acute-on-chronic liver failure[J]. J Int Med Res, 2020, 48(6):300060520932053. DOI: 10.1177/0300060520932053.
- [27] Sengul Samanci N, Ayer M, Gursu M, et al. Patients treated with therapeutic plasma exchange: A single center experience [J]. Transfus Apher Sci, 2014, 51(3):83-89. DOI: 10.1016/j.transci.2014.10.006.
- [28] Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: A prospective study of 1,727 procedures[J]. J Clin Apher, 2007, 22(5):270-276. DOI:10.1002/jca.20143.
- [29] 钟珊,王娜,赵静,等. 血浆置换联合双重血浆吸附治疗提高慢加急性肝衰竭预后[J]. 中华肝病杂志,2018,26(10):744-749. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.10.003.
- [30] Wang Y, Zheng Q, Sun Z, et al. Reversal of liver failure using a bioartificial liver device implanted with clinical-grade human-induced hepatocytes[J]. Cell Stem Cell, 2023, 30(5):617-631.e8. DOI: 10.1016/j.stem.2023.03.013.
- [31] Feng L, Wang Y, Fu Y, et al. A simple and efficient strategy for cell-based and cell-free-based therapies in acute liver failure: hUCMSCs bioartificial liver[J]. Bioeng Transl Med, 2023, 8(5):e10552. DOI: 10.1002/btm2.10552.
- [32] Li Y, Zhang Y, Zhong K, et al. The development of a 3d pet fibrous scaffold modified with an umbilical cord decm for liver tissue engineering[J]. Polymers (Basel), 2024, 16(13):1794. DOI: 10.3390/polym16131794.
- [33] Weng J, Han X, Zeng F, et al. Fiber scaffold bioartificial liver therapy relieves acute liver failure and extrahepatic organ injury in pigs [J]. Theranostics, 2021, 11(16):7620-7639. DOI: 10.7150/thno.58515.
- [34] Li Z, Wu J, Wang L, et al. Generation of qualified clinical-grade functional hepatocytes from human embryonic stem cells in chemically defined conditions[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(1):59. DOI: 10.1038/s41419-019-1967-5.
- [35] Lee JH, Park HJ, Kim YA, et al. Selecting serum-free hepatocyte cryopreservation stage and storage temperature for the application of an "off-the-shelf" bioartificial liver system[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):12168. DOI: 10.1038/s41598-024-60711-5.

(收稿日期:2025-03-21)

(上接 879 页)

- [45] Ma Y, Bu L, Wu D, et al. Hydrocephalus in primary brainstem hemorrhage risk predictors and management [J]. Scientific Reports, 2025, 15(1):1842. DOI:10.1038/s41598-025-86060-5.
- [46] Alimohammadi E, Foroushani AZ, Moradi F, et al. Dynamics of neutrophil-to-lymphocyte ratio can be associated with clinical outcomes of children with moderate to severe traumatic brain injury: A retrospective observational study [J]. Injury, 2022, 53(3):999-1004. DOI:10.1016/j.injury.2021.09.052.
- [47] Dilektasli E, Inaba K, Haltmeier T, et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio on mortality in critically ill trauma patients [J]. The Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 2016, 81(5):882-888. DOI:10.1097/ta.0000000000000980.
- [48] Xu J, Li S, Lui KY, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A potential predictor of poor prognosis in adult patients with trauma and traumatic brain injury [J]. Frontiers in Surgery, 2022, 9:917172. DOI:10.3389/fsurg.2022.917172.
- [49] Fan Z, Hao L, Chuanyuan T, et al. Neutrophil and platelet to lymphocyte ratios in associating with blood glucose admission predict the functional outcomes of patients with primary brainstem hemorrhage [J]. World Neurosurg, 2018, 116:e100-e107. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.04.089.
- [50] Zhang H, Deng J, Sun N, et al. Effect of coagulation function on cerebral microbleeds in intracerebral hemorrhage [J]. Brain and Behavior, 2020, 10(6):e01634. DOI:10.1002/brb3.1634.
- [51] Zhou J, Wang R, Mao J, et al. Prognostic models for survival and consciousness in patients with primary brainstem hemorrhage [J]. Frontiers in Neurology, 2023, 14:1126585. DOI: 10.3389/fneur.2023.1126585.
- [52] 朱秀聪,马威,郭春梅. CT定位下微创引流术对高血压脑出血患者血清网膜素1及人星形胶质源性蛋白水平的影响[J].中国医学装备, 2025, 22(1):36-40. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8270.2025.01.007.
- [53] 王文涛,闫春林,王力明,等. 微孔穿刺引流联合尿激酶治疗对脑出血后脑水肿程度及血清丙二醛、基质金属蛋白酶-9和细胞黏附分子-1水平的影响[J].临床外科杂志,2024, 32(8):814-817. DOI:10.3969/j.issn.1005-6483.2024.08.009.
- [54] 孙龙,董致郅,吴彦青. 血清 TSP-1 联合 MMP-9 对高血压脑出血患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的预测价值[J].检验医学与临床,2024, 21(11):1515-1519. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.11.003.
- [55] 杨志云,汤建,崔玉凤. 血清神经元特异性烯醇化酶和基质金属蛋白酶-9的表达水平与高血压脑出血患者颅内压及预后的关系[J].中华高血压杂志,2024, 32(4):392-396. DOI:10.16439/j.issn.1673-7245.2024.04.015.

(收稿日期:2025-03-10)



《疑难病杂志》稿约

本刊是报道疑难病症的综合性医学学术期刊,国家卫生健康委员会主管,中国医师协会主办,月刊,128 页。本刊系中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊),荷兰 Scopus 数据库、美国《化学文摘(CA)》、波兰《哥白尼索引(IC)》、日本科学技术振兴机构数据库(JST)来源期刊,国内外公开发行。本刊面向全国、注重临床、讲究实用、荟萃精华,坚持理论与实践相结合、普及与提高相结合、中西医相结合的办刊宗旨,积极倡导“百花齐放、百家争鸣”。本刊实行同行审稿制,设有述评、指南共识及解读、论著、络病论坛、诊疗技术、综述讲座、临床病例(理)讨论、疑难病例析评、罕见病例、继续教育园地等栏目。欢迎踊跃投稿。

1 投稿要求

1.1 稿件基本要求 来稿应具先进性、科学性、导向性和实用性。要求资料真实、数据可靠、论点明确、结构严谨、文字精炼。论著类(临床研究、实验研究)、综述等一般 6 000 字左右为宜(包括摘要、图、表、参考文献),临床经验类一般 4 000 字左右为宜(包括摘要、参考文献),病例报告类(罕见病例、误诊误治分析)一般不超过 2 000 字(包括参考文献)。

1.2 单位推荐信 来稿须附单位推荐信,应注明对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密及署名无争议等项。

1.3 作者信息 来稿请标明第一作者的姓名、最高学历、职称及工作单位。多作者可指定一名通信作者。来稿首页必须注明与编辑部联系的通信作者的姓名及其详细通讯地址、移动电话和 E-mail。

1.4 基金项目 论文所涉及的课题若取得国家或部、省级基金资助或属攻关项目,请标注于文题页作者署名下方,如:“基金项目:国家自然科学基金资助项目(81873296)”,并请附基金证明复印件,可优先审理和刊登。

1.5 快审通道 本刊为具有创新性科研成果或国内首报论文开辟“快审通道”,提供快速同行审稿。如果作者希望来稿进入“快审通道”,请提供关于论文创新性说明和查新报告。符合标准经快速审核同意后,即给予刊出。

1.6 稿件处理 作者在接到回执满 30 个工作日未收到稿件处理通知,视为退稿。来稿一律文责自负。根据《著作权法》,本刊对决定刊用的文稿可作文字修改、删节,凡有涉及原意的修改则提请作者考虑。稿件一切审理流程均在稿件采编系统内进行,作者需关注稿件处理进度,并及时处理和反馈,修改稿逾 1 个月不返回本编辑部者,视作自动撤稿。

1.7 相关费用 稿件经审阅确认刊载后需按通知数额付版面费,版面费可由作者单位从科研经费或其他经费中支付。稿件刊登后酌致稿酬(已含其他形式出版稿酬),赠当期杂志 2 册。

1.8 投稿方式 本刊只接受电子投稿,不接受纸质稿件,请登录本刊网址 www.ynbzz.com 点击“在线投稿”或直接登录本刊稿件采编系统 <https://ynbz.cbpt.cnki.net> 进行投稿。网上投稿成功后请按提示缴纳审稿费,缴费后进入稿件处理程序。

1.9 著作权 来稿决定刊用后,全部作者签署“版权转让协议”,将论文专有许可使用权和独家代理权授予疑难病杂志社。未经疑难病杂志社书面许可,不得再授权他人以任何形式汇编、转载、出版本文的任何部分。

1.10 撤稿 对于存在以下问题的稿件编辑部有权在论文发表后撤稿。(1)已经证实论文存在较严重学术不端行为(包括捏造数据和篡改数据)或者非主观的错误,以至于该论文所报道的发现和结果不可信;(2)论文存在剽窃问题;(3)论文所报道的研究违反医学伦理规范;(4)重复发表;(5)在稿件发表流程中存在严重缺陷。一经查实,编辑部将按照《疑难病杂志社关于论文发表后撤稿的推荐规范》的要求处理。

2 撰稿要求

学术论文应按 GB/T 7713.2—2022《学术论文编写规则》论文组成部分撰写。

2.1 题名 力求简明、醒目,反映出文章的主题。除公知公用者外,尽量不用外文缩略语。中文题名一般不宜超过 25 个汉字,最好不设副标题。中、英文题名含义应一致。

2.2 作者署名 作者应具备以下条件: (1) 参与选题和设计, 或参与资料分析与解释; (2) 起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容; (3) 能按编辑部的修改意见进行核修, 对学术问题进行解答, 并最终同意论文发表; (4) 除了负责本人的研究贡献外, 同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者, 仅对科研小组进行一般管理也不宜列为作者。作者姓名在题名下按序排列, 排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定, 投稿后不应再作改动, 确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议的书面证明。所有作者的单位名称(包括科室)及邮政编码脚注于文题下方。作者从事专业应与稿件内容一致, 特殊情况应做出说明。

2.3 摘要 论著类需附中、英文结构式摘要, 摘要必须包括目的、方法、结果(应给出主要数据、检验值)及结论 4 部分, 各部分冠以相应的标题, 一般 400 个汉字。综述需附中、英文指示性摘要, 一般 200 个汉字。采用第三人称撰写, 不用“本文”等主语。英文摘要前需列出英文题名、作者姓名(汉语拼音, 姓和名字的首字母大写, 汉字名中间不加连字符)、第一作者单位名称、所在城市名、邮政编码和国名。作者应全部列出; 不属同一单位时, 在第一作者姓名右上角加“*”, 同时在单位名称首字母左上角加“*”, 例如: *Lin Xianyan*, Wu Jianping, Qin Jiong.* Department of Pediatrics, First Hospital, Peking University, Beijing 100034, China*。通信作者以“Corresponding author”表示。

2.4 关键词 论文需标引 3~8 个关键词。请尽量使用中国医学科学院医学信息研究所翻译的最新版本《医学主题词表(MeSH)》和中国中医科学院中医信息研究所编写的《中医药学主题词表》内所列的词。必要时, 可采用习惯用的专业术语(自由词), 并排列于最后。关键词中的英文缩写应按 MeSH 还原为全称。各词之间用分号(;)隔开。

2.5 临床试验注册号 逐步实施临床试验注册制度, 注册号应是从 WHO 认证的一级临床试验注册中心获得的全球唯一的注册号。以“临床试验注册”(Trial registration)为标题, 写出注册机构名称和注册号。

2.6 正文层次 用阿拉伯数字表示层次序号, 如 1、1.1、1.1.1……序号顶格, 段落内连排的序号用(1)(2)(3)……。

2.7 医学伦理问题及知情同意 须遵循医学伦理基本原则。当论文的主体是以人为研究对象时, 作者应说明其遵循的程序是否符合人体试验伦理委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准。提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中), 并注明受试对象或其亲属是否签署知情同意书。当论文主体以动物为研究对象时, 需说明是否遵循了单位和国家有关实验动物管理和使用的规定, 如获得审查批准, 应提交实验动物伦理审查委员会审批文件和批准文号。

2.8 统计学 (1) 统计学符号: 按 GB/T 3358.1—2009《统计学词汇及符号第 1 部分: 一般统计术语与用于概率的术语》的有关规定书写, 统计符号一律用斜体。(2) 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达服从或近似服从正态分布的计量资料, 用 $M(Q_1, Q_3)$ 表达呈偏态分布的计量资料或生存时间资料; 用频数和构成比(%)表达计数资料或等级资料。(3) 统计学分析方法选择: 对于服从或近似服从正态分布的计量资料, 可采用 t 检验、方差分析等统计方法; 对于呈偏态分布的计量资料, 可采用秩和检验; 若考虑协变量的影响, 可采用协方差分析。对计数资料可采用卡方检验或秩和检验, 有分层因素或其他影响因素时, 可采用 CMH 卡方检验。对生存时间资料可采用生存分析。分析指标之间的相关性时, 可采用单因素相关分析。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型; 对具有重复实验数据检验回归分析资料, 可采用重复测量资料分析方法, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多因素分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。对于诊断试验可采用一致性分析、ROC 曲线分析。(4) 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应描述为对比组之间的差异有统计学意义, 而不应描述为对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异; 应写明所用统计分析方法的具体名称、检验具体值(如: $t = 3.45, \chi^2 = 4.68, F = 6.79$ 等); P 值为 0.000 时应写为 $P < 0.001$ 而不写 $P = 0.000$ 。当涉及总体参数估计(如总体均数、总体率、RR 值、OR 值、HR 值等)时, 在给出显著性检验结果(统计量、 P 值)的同时, 给出 95% 置信区间(95% CI)。

2.9 医学名词术语 应使用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词, 暂未公布者可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》《医学主题词注释顺表》《中医药主题词表》中的主题词。药物名称应使用中国药典委员会编写的最新版《中国药典》《中国药品通用名称》中的名称, 确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名名的体征、病名、试验、综合征等, 人名可以用中译文, 但人名后不加“氏”(单字名除外, 例如福氏杆菌); 也可以用外文, 但人名后不加“'s”, 例如: Babinski 征。

2.10 缩略语 题名一般不用缩略语。在摘要及正文中首次出现缩略语时应给出其中文全称, 在圆括号内写出缩略

语,如室性心动过速(室速),急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)。不超过 4 个汉字的名词一般不使用缩略语,以免影响文章的可读性。英文缩略语不拆开转行。

2.11 表和图 每个表、图应有序号和言简意赅的中、英文题目。本刊采用三横线表(顶线、表头线及底线),若有合计或统计学处理(如 F 值、 P 值等),则在该项上面加 1 条分界细横线;要合理安排纵标目和横标目,并将数据的含义表达清楚;表内数据要求同一指标保留的小数位数相同,一般按标准差的 $1/3$ 确定有效位数。图不宜过大,最大宽度半栏图不超过 7.5 cm,通栏图不超过 17.0 cm,高与宽的比例应掌握在 5 : 7 左右。线条图用制图软件绘制,图的类型应与资料性质匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则。照片图要求有良好的清晰度和对比度。图中需标注的符号(包括箭头)请直接标在图片上。若刊用人像,应征得本人的书面同意,并遮盖其能被辨认出系何人的部位。大体标本照片在图内应有尺度标记。组织(病理)学照片要求注明染色方法和放大倍数。引用已发表的图须注明出处,并附版权所有人同意使用该图的书面材料。

2.12 计量单位 执行 GB 3100—1993、GB/T 3101-3102—1993《量和单位》中有关量、单位和符号的规定及其书写规则并以单位符号表示,具体使用参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(北京:人民军医出版社)。量的符号一律用斜体字。

2.13 数字 执行 GB/T 15835—2011《出版物上数字用法》。公历世纪、年代、年、月、日、时刻和计数、计量均用阿拉伯数字。小数点前或后 ≥ 4 位数字时,每 3 位一组,组间空 $1/4$ 个汉字空,如:“71329.47656”应写成“71 329.476 56”。但序数词和年份、页数、部队番号、仪表型号、标准号不分节。百分数的范围和偏差,前一个数字的百分符号不能省略,如:5%~95%不能写成 5~95%, $(50.2\pm 0.6)\%$ 不能写成 $50.2\pm 0.6\%$ 。附带尺寸单位的数值相乘,按下列方式书写:4 cm $\times$ 3 cm $\times$ 5 cm,不能写成 $4\times 3\times 5\text{ cm}^3$ 。

2.14 利益冲突声明 投稿时作者需提交利益冲突公开声明,具体说明各种经济的和非经济的利益关系。作者对所提供的利益冲突公开声明的真实性负责,通信作者负责利益冲突公开声明表的签署。若所有作者认为不存在实际的或潜在的利益冲突,应在文末声明“所有作者声明无利益冲突”,置于参考文献前。

2.15 作者贡献声明 原创性论著必须提供作者贡献声明,声明中写明每位作者对研究的计划、实施和报告做了哪些具体工作。如直接参与(酝酿和设计试/实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据),文章撰写(起草文章、对文章的知识性内容作批评性审阅),工作支持(统计分析、获取研究经费、技术或材料支持、指导、支持性贡献)。著录于正文末、参考文献前。

2.16 参考文献 按 GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出。参考文献中的作者列出第 1~3 名,超过 3 名时,后加“等”或其他与之相应的文字。外文期刊名称用缩写,以 Index Medicus 的格式为准;中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页。期刊文献末尽量加注数字对象唯一标识符(Digital Object Unique Identifier,DOI)。引用参考文献必须由作者与其原文核对无误。尽量引用近期国内外有影响的期刊,如包括本刊在内的“中国科技核心期刊”的文献。举例:

期刊文献

- [1] 周一凡,闫一九,王常州,等.急性脑出血患者血清 Sestrin2、Omentin-1 水平变化及其与神经功能缺损程度和预后的相关性[J].疑难病杂志,2024,23(9):1049-1053,1059.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.005.
- [2] Roddie C,Sandhu KS,Tholouli E,et al.Obecabtagene autoleucel in adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia [J].N Engl J Med,2024,391(23):2219-2230.DOI:10.1056/NEJMoa2406526.

图书文献

- [3] 朱文青.心导管消融治疗[M]//王吉耀,葛均波,邹和建.实用内科学.16 版.北京:人民卫生出版社,2022:818-820.
- [4] Bonow RO. Guidelines for infective endocarditis[M]//Bonow RO,Mann DL,Zipes DP,et al.A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Science, 2011:1558-1560.

报纸文献

- [5] 王辰.新冠病毒的走向有无数可能性[N].医师报,2021-12-30(A3).