

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.001

诊疗指南

编者按 基孔肯雅热(Chikungunya fever, CHIK)是由基孔肯雅病毒(Chikungunya virus, CHIKV)感染引起,经伊蚊叮咬传播的急性传染病。临床以发热、关节痛、皮疹为主要特征。基孔肯雅热在全球热带和亚热带地区广泛流行,流行范围呈持续扩大趋势。我国伊蚊分布广泛,近年来已经发生多起境外输入病例导致的本地传播疫情。为进一步指导各级各类医疗机构做好基孔肯雅热医疗救治工作,提高规范化、同质化诊疗水平,国家卫生健康委办公厅和国家中医药局综合司在 2008 年发布的基孔肯雅热诊断和治疗方案基础上,组织制定了基孔肯雅热诊疗方案(2025 年版)。本刊对其临床诊治部分进行节选,以飨读者。

基孔肯雅热诊疗方案(2025 年版节选)

国家卫生健康委办公厅 国家中医药局综合司



一、临床表现

潜伏期 1~12 天,常为 3~7 天。

(一)发热:急性起病,发热以中低热为主,部分患者可为高热,可伴畏寒、头痛、背痛、全身肌肉疼痛、畏光、恶心、呕吐等。热程多为 1~7 天。

(二)关节痛:为基孔肯雅热的显著特征,可为首发症状。初始为单个或两个关节疼痛,常在 24~48 h 内出现多个关节疼痛,可呈对称性分布。主要累及远端小关节,如踝、指、腕和趾关节等,也可累及膝和肩等大关节。疼痛随运动加剧,关节僵硬,可影响活动。受累关节周围肿胀、压痛,少数大关节受累者可出现关节腔积液。

绝大多数患者的关节疼痛及僵硬状态在发病数天内恢复,部分患者关节疼痛和僵硬可超过 12 周,有的甚至持续 18 个月以上,个别患者遗留关节功能损害。

(三)皮疹:多数患者在发病后 2~5 天出现皮疹,常分布在躯干、四肢、手掌和足底,也可累及面部,为斑疹、丘疹或斑丘疹,疹间皮肤多正常,呈斑片状或弥漫性分布,部分伴有瘙痒。数天后消退,可伴轻微脱屑。

(四)其他:可出现恶心、呕吐、食欲减退、头痛和肌肉疼痛等非特异性症状。部分患者淋巴结肿大伴触痛,以颈部淋巴结肿大为主。部分患者出现结膜炎,少数出现虹膜睫状体炎、视网膜炎和葡萄膜炎等眼部表现。

儿童病例高热多见,发热持续 3~5 天,除了关节疼痛,皮疹较成人更多见,可见累及面部的斑片状或弥漫性斑丘疹、疱疹、褶皱样皮损等。新生儿感染多在出生后 3~7 天内出现临床表现,包括发热、喂养困难,皮疹更广泛,可见肢端瘀斑和水肿。

极少数出现严重并发症,如脑膜脑炎、脊髓炎、心肌炎、急性肝损害、急性肾损害等,出血性并发症发生

率极低。

二、实验室检查

(一)一般检查

1.血常规:白细胞计数多正常,部分患者可见淋巴细胞和血小板轻度减少,新生儿感染血小板减少较常见。

2.生化检查:部分患者血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶(CK)可升高。

3.脑脊液检查:并发脑膜脑炎时脑脊液检查符合病毒性脑炎改变。

(二)病原学和血清学检查

1.核酸检测:采用实时荧光 PCR 或等温扩增核酸检测等方法检测血液样本中的基孔肯雅病毒核酸。

2.病毒分离:采用 Vero、C6/36、BHK-21 和 HeLa 等敏感细胞进行病毒分离。

3.血清抗体检测:采用 ELISA、免疫层析等方法检测血清特异性 IgM 和 IgG 抗体。IgM 抗体于发病 3~4 天可检出,5 天后阳性率增高,可持续数周至数月,因 IgM 抗体在潜伏期和发病早期阳性率低,阴性不能排除感染。IgG 抗体于发病后第 5~8 天可检出,可持续数年。

(三)影像学检查

可见关节滑膜炎、关节肿胀、关节腔积液、腱鞘炎等改变。

三、诊断

根据流行病学史、临床表现及实验室检查结果,综合分析作出诊断。

(一)疑似病例

发病前 12 天内,曾到过基孔肯雅热流行区或居

住、工作场所周围曾有本病发生;且有上述临床表现(如发热、关节痛或皮疹等)者。

(二) 临床诊断病例

疑似病例,且血清特异性 IgM 抗体阳性者。

(三) 确诊病例

疑似病例或临床诊断病例,具有以下任一项者:

1. 基孔肯雅病毒核酸阳性;
2. 临床标本培养分离到基孔肯雅病毒;
3. 血清基孔肯雅病毒 IgG 抗体阳转或恢复期较急性期抗体滴度呈 4 倍及以上升高。

四、鉴别诊断

主要与以发热、关节痛或皮疹为主要临床表现的相关疾病鉴别,关节疼痛和僵硬持续时间长者要与其他慢性关节炎鉴别。

(一) 登革热

登革热与基孔肯雅热的传播媒介相同,流行区域基本相同,临床表现类似,较难鉴别,且可存在合并感染的情况。登革热发热多为中高热,持续时间更长,肌肉痛、腹部症状(腹痛、腹胀、便秘等)更明显,有出血倾向,外周血白细胞和血小板减少明显,红细胞压积、ALT 或 AST 常增高,重症较基孔肯雅热多见,可出现休克、脑病、多器官功能障碍等并发症。而基孔肯雅热多为中低热,关节疼痛明显,可为首发症状,多累及远端小关节,外周血白细胞、血小板基本正常,重症少见。需核酸检测鉴别。在登革热流行高风险区,建议也对登革热进行检测。

(二) 寨卡病毒病

寨卡病毒病与基孔肯雅热的传播媒介相同,流行区域基本相同,临床表现类似,亦表现为中低热,可伴皮疹、头痛、关节痛、肌痛和结膜炎,孕妇感染可引起胎儿小头畸形。基孔肯雅热关节痛更明显。需核酸检测鉴别。

(三) 传染性红斑

由细小病毒 B19 感染引起。儿童感染可表现为持续中高热,常合并皮疹,皮疹为多形性、多部位分布,典型表现为面颊部红斑样皮疹伴有口周苍白圈,称之为“掌击脸”,也可出现受累关节部位红斑、关节痛,常见外周血红细胞下降。核酸及病毒抗体检测有助于鉴别诊断。

(四) 其他

本病还需与疟疾、其他甲病毒感染、流感、麻疹、风疹、传染性单核细胞增多症、风湿热、反应性关节炎、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等疾病相鉴别。

五、重症病例、重症高危人群和重症预警指标

本病重症少见,但境外基孔肯雅热疫情暴发时有重症及死亡病例报告,要加强病情监测,警惕重症病例发生。

(一) 重症病例

重症病例至少有一个器官或系统出现功能障碍,常见以下系统受累:

1. 神经系统受累:脑膜脑炎、吉兰-巴雷综合征、脊髓炎等;
2. 心脏受累:心肌炎、恶性心律失常、心源性休克等;
3. 急性肝损伤:血清 ALT 或 AST>1 000 IU/L 或总胆红素>85.5 $\mu\text{mol/L}$;
4. 出血障碍:皮下血肿、便血等出血和弥漫性血管内凝血(DIC)等。

(二) 重症高危人群

1. 婴儿;
2. 老年人(65 岁以上);
3. 晚期妊娠和围产期妇女;
4. 慢性基础病患者;
5. 免疫抑制者(器官移植、AIDS、长期使用免疫抑制剂等)。

(三) 重症预警指标

1. 持续高热或退热后病情加重;
2. 神经系统症状:剧烈头痛、烦躁不安、嗜睡等;
3. 心血管系统症状:心悸、胸闷、胸痛、心律失常、四肢厥冷、尿量减少等;
4. 呼吸系统症状:呼吸急促、呼吸困难等;
5. 出血表现:皮肤瘀斑、黏膜出血、黑便等。

六、治疗

目前尚无特异性治疗方法,以对症支持治疗为主。

(一) 一般治疗

1. 关节疼痛明显者,建议卧床休息,受损关节应制动,避免负重和剧烈运动(如爬山、长跑等),防止加重关节损伤。

2. 监测神志、生命体征、尿量、血小板、电解质、肝功能、出凝血功能等重症预警指标,及时处置,有基础疾病者要积极治疗原发病。

3. 避免盲目使用抗菌药物。

4. 不推荐使用糖皮质激素和免疫球蛋白。因原发病正在接受糖皮质激素和免疫球蛋白治疗的患者,根据原发病诊治需要和预期风险及获益权衡决定。

(二) 对症治疗

1. 退热:以物理降温为主。高热不退者推荐使用对乙酰氨基酚,应避免使用阿司匹林等非甾体类抗炎药(NSAIDs)。有因基础疾病在服用阿司匹林的患者,应评估出血风险,决定是否停用或换用其他替代药物。儿童使用水杨酸类药物有引发 Reye 综合征风险,应避免使用。

2.镇痛:(1)急性期关节疼痛不能忍受者,可使用对乙酰氨基酚。对乙酰氨基酚应以必需的最低剂量和最短疗程使用为原则,避免用于有肝病或转氨酶升高禁忌证的患者。(2)急性期过后关节仍疼痛者可使用局部外用贴剂,也可考虑红外线等物理治疗。

3.止痒:皮肤瘙痒者可予抗组胺药物口服或炉甘石洗剂外用。

(三)重症治疗

1.神经系统:脑水肿可予甘露醇或利尿剂等脱水治疗;癫痫发作和癫痫持续状态,给予抗癫痫药物治疗,出现中枢性呼吸衰竭应及时给予辅助通气;不建议常规使用糖皮质激素、免疫球蛋白等,仅在急性脊髓膜炎患者使用免疫抑制剂,吉兰-巴雷综合征推荐使用免疫球蛋白。

2.循环系统:(1)液体管理。需要静脉补液患者,建议使用晶体液(如林格氏液)进行补液。休克患者,液体补足后组织灌注仍然不良,使用血管活性药物,首选去甲肾上腺素。(2)心脏支持。卧床休息,保持大便通畅。存在严重心律失常时,予抗心律失常药物治疗。发生心力衰竭时,限制液体入量,予利尿、扩血管等治疗。

3.血液系统:(1)出血治疗。出血部位明确者,如严重鼻衄给予局部止血,胃肠道出血者给予抑酸药、生长抑素等。血红蛋白低于 60 g/L,可输注浓缩红细胞。血小板计数低于 $30 \times 10^9/L$ 伴严重出血者,可输注血小板。(2)DIC 治疗。适时补充凝血因子、纤维蛋白原和血小板等。

4.严重肝损伤:予抗炎保肝药物治疗,肝衰竭者可予人工肝等治疗。

(四)中医治疗

基孔肯雅热属于中医湿温范畴,病因为蚊虫疫毒,发病初期表现为卫分证,部分患者可传入气分或出现卫气同病,核心病机是风邪袭表、湿毒蕴热。

1.辨证分型。

(1)急性期

临床表现:发热,或伴恶风,四肢关节疼痛,可伴有关节肿胀,全身肌肉酸痛,四肢躯干弥漫性红斑或丘疹,或伴瘙痒,口渴,疲倦乏力。舌淡或淡红,舌苔白腻或黄腻,脉濡滑。

治法:清热化湿,疏风透疹。推荐方药:广藿香 10 g、葛根 15 g、羌活 10 g、滑石 20 g、赤芍 10 g、淡豆豉 10 g、淡竹叶 10 g、生地黄 10 g、连翘 15 g。煎服法:每日 1~2 剂,水煎服,每次 100~200 ml,每日 2~4 次,口服。儿童剂量酌减,婴儿用 1/3 成人量,幼儿用 1/2 成人量,学龄儿童用 2/3 成人量或成人量。以下处方服法相同(如有特殊情况,须遵医嘱)。加减法:皮疹瘙

痒较重者,加地肤子 10 g、荆芥 10 g。发热体温超过 38.5℃ 者,增加中药服用量至每日 2~3 剂,每 4~6 h 服用一次;高热超过 36 h 不退者,加生石膏 30 g、香薷 10 g;出现高热、烦躁、谵语神昏、四肢抽搐者,予清瘟败毒饮加减,或加用安宫牛黄丸。

(2)恢复期

①湿滞经络证

临床表现:关节疼痛迁延不愈,四肢关节活动不利,或呈游走性疼痛,疲倦乏力,身体沉重。舌淡,苔白或白腻,脉细或濡缓。

治法:除湿蠲痹。推荐方药:羌活 8 g、独活 12 g、肉桂 3 g、秦艽 15 g、海风藤 15 g、桑枝 15 g、当归 10 g、川芎 6 g、乳香 6 g、木香 6 g、甘草 6 g。

②肺脾气虚证

临床表现:疲倦乏力,气短,汗出,胸闷,纳差,胃胀,大便稀溏或黏腻。舌淡,苔白腻,脉细弱。

治法:益气健脾。推荐方药:党参 15 g、黄芪 15 g、陈皮 10 g、茯苓 15 g、炒白扁豆 15 g、炒麦芽 15 g、巴戟天 10 g、麦冬 10 g、五味子 5 g、炙甘草 10 g。

③肝郁脾虚证

临床表现:心烦,心慌,情绪紧张,口干口苦,失眠,胃胀,纳差。舌淡红,苔少,脉弦细。

治法:疏肝健脾。推荐方药:浮小麦 30 g、女贞子 12 g、炒酸枣仁 15 g、麦冬 10 g、茯神 10 g、炙甘草 10 g、陈皮 5 g、炒白扁豆 15 g、白芍 15 g、山药 15 g。

2.外治法。

(1)中药沐足

①功效:清热祛湿解肌。可改善发热、疲倦、关节痛等不适。②操作方法:广藿香、淡竹叶各 30 g,煮水沐足。

(2)放血疗法

①功效:泻热解毒,通络止痛。用于高热患者的退热治疗或关节疼痛治疗。②操作方法:高热者于大椎或耳尖点刺放血;关节疼痛者可对关节部位进行放血拔罐。

(3)中药熏洗

①功效:化湿通络止痛。可改善关节疼痛。②操作方法:忍冬藤、威灵仙、宽筋藤各 30 g,煎煮后取煎汁,纱布浸药,冷敷于疼痛处。

(4)中药湿敷

①功效:清热收敛。可改善皮疹瘙痒。②操作方法:黄柏、马齿苋各 30 g,煎煮后冷湿敷,每日 2 次。

(本文来源于国家卫生健康委员会官网,网址:<https://www.nhc.gov.cn/ylyjs/gzdt/202507/c592a4f82dd7405e9be5302e4147c0c7.shtml>)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.002

神经系统疾病专题

外周血 LMP2、RVD1 水平与急性缺血性脑卒中患者认知障碍的相关性

王楠, 孙嘉林, 张蕊蕊, 吉国栋, 刘洁

基金项目: 青海省科技计划项目 (2023-ZJ-789)

作者单位: 810007 西宁, 青海省人民医院急诊内科 (王楠、张蕊蕊、刘洁), 神经内科 (孙嘉林), 急诊接诊室 (吉国栋)

通信作者: 刘洁, E-mail: 13997299966@163.com



【摘要】目的 探讨外周血低分子量肽酶 2 (LMP2)、消退素 D1 (RVD1) 水平与急性缺血性脑卒中 (AIS) 患者认知障碍 (CI) 的相关性。**方法** 选取 2021 年 1 月—2024 年 7 月青海省人民医院急诊内科收治的 AIS 患者 216 例为 AIS 组, 同期健康体检志愿者 65 例为健康对照组, 随访 6 个月根据是否发生 CI 将 AIS 患者分为 CI 亚组 72 例和非 CI 亚组 144 例。采用酶联免疫吸附法检测外周血 LMP2、RVD1 水平; Pearson 相关系数分析 AIS 患者外周血 LMP2、RVD1 水平与简易精神状态检查 (MMSE) 评分和蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者发生 CI 的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析外周血 LMP2、RVD1 水平对 AIS 患者发生 CI 的预测效能。**结果** 与健康对照组比较, AIS 组外周血 LMP2 水平升高, RVD1 水平降低 ($t/P=13.957/<0.001, 28.146/<0.001$); AIS 患者外周血 LMP2 水平与 MMSE、MoCA 评分呈负相关 ($r/P=-0.718/<0.001, -0.704/<0.001$), RVD1 水平与 MMSE、MoCA 评分呈正相关 ($r/P=0.707/<0.001, 0.726/<0.001$); 与非 CI 亚组比较, CI 亚组外周血 LMP2 水平升高, RVD1 水平降低 ($t/P=10.361/<0.001, -9.762/<0.001$); 多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄大、NIHSS 评分高、梗死体积大、LMP2 高为 AIS 患者发生 CI 的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=1.072(1.007\sim1.142), 1.500(1.271\sim1.771), 1.580(1.286\sim1.941), 1.006(1.003\sim1.008)$], RVD1 高为独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.738(0.648\sim0.840)$]; 外周血 LMP2、RVD1 水平及二者联合预测 AIS 患者发生 CI 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.792、0.804、0.895, 二者联合的 AUC 大于外周血 LMP2、RVD1 水平单独预测 ($Z/P=3.920/<0.001, 3.764/<0.001$)。**结论** 外周血 LMP2 水平升高、RVD1 水平降低与 AIS 患者 CI 有关, 二者联合预测 AIS 患者 CI 的效能较高。

【关键词】 急性缺血性脑卒中; 认知障碍; 低分子量肽酶 2; 消退素 D1; 相关性**【中图分类号】** R743.33**【文献标识码】** A

Correlation between peripheral blood LMP2, RVD1 levels and cognitive impairment in acute ischemic stroke patients

Wang Nan*, Sun Jialin, Zhang Ruirui, Ji Guodong, Liu Jie.* Emergency Internal Medicine, Qinghai Provincial People's Hospital, Qinghai, Xining 810007, China

Funding program: Qinghai Science and Technology Plan Project (2023-ZJ-789)

Corresponding author: Liu Jie, E-mail: 13997299966@163.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation between peripheral low molecular mass peptide 2 (LMP2), resolvin D1 (RVD1), and cognitive impairment (CI) in acute ischemic stroke (AIS) patients. **Methods** From January 2021 to July 2024, 216 AIS patients and 65 healthy controls were enrolled. Followed for 6 months, AIS patients were divided into CI ($n=72$) and non-CI ($n=144$) subgroups. LMP2 and RVD1 levels were measured by ELISA. Pearson correlation analyzed their relationships with MMSE and MoCA scores. Multivariate Logistic regression identified CI risk factors, and ROC curves evaluated predictive value. **Results** AIS patients had higher LMP2 and lower RVD1 than controls ($t/P=13.957/<0.001, 28.146/<0.001$). LMP2 negatively correlated with MMSE/MoCA ($r/P=-0.718/<0.001, -0.704/<0.001$), while RVD1 showed positive correlations ($r/P=0.707/<0.001, 0.726/<0.001$). CI subgroup had higher LMP2 and lower RVD1 ($t/P=10.361/<0.001, -9.762/<0.001$). Age, NIHSS score, infarct volume, and high LMP2 were independent risk factors for CI [$OR=1.072(1.007\sim1.142), 1.500(1.271\sim1.771), 1.580(1.286\sim1.941), 1.006(1.003\sim1.008)$], while high RVD1 was protective [$OR=0.738(0.648\sim0.840)$]. The AUCs for LMP2, RVD1, and their combination were 0.792, 0.804, and 0.895, with the combination being superior ($Z/P=3.920/<0.001, 3.764/<0.001$). **Conclusion** Elevated LMP2 and reduced RVD1 are linked to CI in AIS. Combined

measurement enhances predictive efficacy.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Cognitive impairment; Low molecular mass peptide 2; Resolvin D1; Correlation

卒中是全球发病和死亡的主要原因之一,急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS) 占有卒中的 69.6%~72.8%, 幸存者 1 年残疾率和病死率分别为 13.9%~14.2%、3.4%~6.0%^[1-2]。卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI) 为 AIS 患者常见的并发症, 24.0%~53.4% 的 AIS 患者可并发认知障碍(cognitive impairment, CI), 是导致 AIS 患者残疾和死亡的重要原因^[3]。因此及时预测 AIS 患者 CI 尤为重要。研究表明, 炎症反应和氧化应激参与 PSCI 的发生^[4]。低分子量肽酶 2(low molecular mass peptide 2, LMP2) 是一种免疫蛋白酶体, 能通过激活免疫细胞促进炎症反应^[5]。Chen 等^[6]报道, AIS 患者血浆 LMP2 水平升高与出血转化有关。消退素 D1(resolvin D1, RVD1) 是一种促分解脂质介质, 能通过抑制免疫细胞浸润和活性氧产生, 发挥抗炎和抗氧化作用^[7]。Chen 等^[8]报道, 血清 RVD1 水平降低与 AIS 患者神经功能缺损加重及死亡风险增加有关。然而, 关于 LMP2、RVD1 水平与 AIS 患者 CI 的相关性较少报道, 本研究分析外周血 LMP2、RVD1 水平对 AIS 患者 CI 的预测效能, 旨在为降低 AIS 患者 CI 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 2021 年 1 月—2024 年 7 月青海省人民医院急诊内科收治的 AIS 患者 216 例为 AIS 组, 男 148 例、女 68 例, 年龄 38~88(64.47±10.20) 岁; 发病至入院时间 30~260(163.23±60.16) min; 美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS) 评分 3~30(8.84±2.96) 分; 梗死体积范围 0.83~19.23(5.79±1.96) cm³; 吸烟史 56 例, 饮酒史 69 例; 心房颤动 47 例, 冠心病 50 例, 糖尿病 78 例, 高血压 130 例, 高脂血症 55 例。另选取同期健康体检志愿者 68 例为健康对照组, 男 45 例、女 20 例, 年龄 22~75(64.12±8.66) 岁。2 组性别和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(2020-121), 受试者或家属知情同意并自愿签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①首次卒中发作; ②年龄>18 岁; ③AIS 符合《缺血性卒中基层诊疗指南(2021 年)》^[9] 诊断标准; ④有完整的临床资料。(2) 排除标准: ①脑出血、脑创伤史、脑手术史者; ②合并急性慢性感染者或既往颅内感染; ③合并精神分裂症、帕金

森病等疾病者; ④恶性肿瘤患者; ⑤合并失语症、忽视症等疾病者; ⑥血液系统疾病; ⑦不能随访或 6 个月内死亡; ⑧近 3 个月内使用免疫制剂; ⑨妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 外周血 LMP2、RVD1 水平检测: 采集 AIS 患者入院时和健康志愿者体检时肘静脉血 3 ml, 离心取上清液后通过酶联免疫吸附法检测 LMP2(上海钦诚生物科技有限公司试剂盒, 货号: QC-LMP2-Hu)、RVD1(上海百生跃生物科技有限公司, 货号: BR5211859) 水平。

1.3.2 MMSE 和 MoCA 评分检测: 计算 AIS 患者出院后 6 个月简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE) 评分和蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA) 评分, MMSE 评分总分 0~30 分, 得分<27 分表示 CI; MoCA 评分总分 0~30 分, 得分<22 分表示 CI^[10]。

1.4 PSCI 诊断和分组 参考《卒中后认知障碍管理专家共识 2021》^[10] 诊断 PSCI: (1) 临床或影像证据支持卒中诊断; (2) 存在认知损害(MMSE 评分<27 分或 MoCA 评分<22 分); (3) 卒中与 CI 存在时序关系(卒中后出现 CI, 并持续 3~6 个月); 符合以上 3 点诊断为 PSCI。AIS 患者出院后通过门诊随访 6 个月, 根据是否发生 CI 将 AIS 患者分为 CI 亚组 72 例和非 CI 亚组 144 例。

1.5 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 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 患者外周血 LMP2、RVD1 水平与简易精神状态检查(MMSE) 评分和蒙特利尔认知评估量表(MoCA) 评分的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者发生 CI 的影响因素; 受试者工作特征(ROC) 曲线分析外周血 LMP2、RVD1 水平对 AIS 患者发生 CI 的预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组外周血 LMP2、RVD1 水平比较 与健康对照组比较, AIS 组外周血 LMP2 水平升高, RVD1 水平降低($P<0.01$), 见表 1。

2.2 AIS 患者外周血 LMP2、RVD1 水平与 MMSE、MoCA 评分的相关性 AIS 患者 MMSE 评分 17~30

(26.30±8.81)分,MoCA 评分 10~30(22.60±7.65)分。Pearson 相关分析显示,AIS 患者外周血 LMP2 水平与 MMSE、MoCA 评分呈负相关($r/P=-0.718/<0.001$ 、 $-0.704/<0.001$),RVD1 水平与 MMSE、MoCA 评分呈

表 1 健康对照组与 AIS 组外周血 LMP2、RVD1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of peripheral blood LMP2 and RVD1 levels between healthy control group and AIS group

组 别	例数	LMP2(ng/L)	RVD1(μg/L)
健康对照组	68	225.45±87.19	5.96±2.32
AIS 组	216	640.52±240.05	1.24±0.48
<i>t</i> 值		13.957	28.146
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

正相关($r/P=0.707/<0.001$ 、 $0.726/<0.001$)。

2.3 AIS 患者 2 亚组临床资料比较 随访 6 个月,AIS 患者 CI 发生率为 33.33%(72/216)。与非 CI 亚组比较,CI 亚组年龄、糖尿病比例、高血压比例、NIHSS 评分、梗死体积增加,LMP2 水平升高,RVD1 水平降低($P<0.05$),见表 2。

2.4 AIS 患者发生 CI 的多因素 Logistic 回归分析 以 AIS 患者发生 CI 为因变量,以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:年龄大、NIHSS 评分高、梗死体积大、LMP2 高为 AIS 患者发生 CI 的独立危险因素,RVD1 高为独立保护因素($P<0.05$),见表 3。

表 2 非 CI 亚组与 CI 亚组 AIS 患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data between non-CI subgroup and CI subgroup AIS patients

项 目		非 CI 亚组($n=144$)	CI 亚组($n=72$)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	101(70.14)	47(65.28)	0.526	0.468
	女	43(29.86)	25(34.72)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		62.88±10.00	67.67±9.91	3.330	0.001
吸烟史[例(%)]		34(23.61)	22(30.56)	1.205	0.272
饮酒史[例(%)]		43(29.86)	26(36.11)	0.862	0.353
TOAST 分型[例(%)]	大动脉粥样硬化型	67(46.53)	29(40.28)	7.727	0.102
	心源性栓塞型	31(21.53)	27(37.50)		
	小血管闭塞型	21(14.58)	10(13.89)		
	其他病因型	17(11.81)	4(5.56)		
	不明原因型	8(5.56)	2(2.78)		
合并症[例(%)]	心房颤动	26(18.06)	21(29.17)	3.481	0.062
	冠心病	29(20.14)	21(29.17)	2.199	0.138
	糖尿病	45(31.25)	33(45.83)	4.425	0.035
	高血压	80(55.56)	50(69.44)	3.864	0.049
	高脂血症	35(24.31)	20(27.78)	0.305	0.581
发病至入院时间($\bar{x}\pm s$,min)		158.10±60.35	173.50±58.86	1.783	0.076
NIHSS 评分($\bar{x}\pm s$,分)		7.23±2.98	12.06±4.49	9.419	<0.001
梗死体积($\bar{x}\pm s$,cm ³)		4.74±1.77	7.89±2.78	10.112	<0.001
治疗方式[例(%)]	静脉溶栓	101(70.14)	47(65.28)	0.644	0.725
	机械取栓	24(16.67)	15(20.83)		
	桥接治疗	19(13.19)	10(13.89)		
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)		147.89±16.76	151.92±24.19	1.269	0.207
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)		87.83±18.18	90.35±22.49	0.826	0.411
血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		5.06±1.33	5.22±1.39	0.821	0.413
血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)		141.55±22.93	138.10±12.42	1.434	0.153
白细胞计数($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)		7.99±1.82	8.49±2.10	1.789	0.075
总胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		4.51±1.24	4.62±1.06	0.653	0.514
三酰甘油($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		1.69±0.22	1.74±0.69	0.628	0.532
高密度蛋白胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		1.22±0.25	1.20±0.11	1.147	0.252
低密度蛋白胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		2.76±0.72	2.87±0.50	1.341	0.182
凝血酶原时间($\bar{x}\pm s$,s)		13.21±3.07	13.61±1.86	1.187	0.237
活化部分凝血活酶时间($\bar{x}\pm s$,s)		28.96±4.39	27.89±5.27	1.483	0.141
尿酸($\bar{x}\pm s$,μmol/L)		363.67±60.72	341.17±118.37	1.517	0.133
血肌酐($\bar{x}\pm s$,μmol/L)		72.71±19.02	76.81±22.05	1.416	0.158
LMP2($\bar{x}\pm s$,ng/L)		522.66±191.14	876.24±308.07	10.361	<0.001
RVD1($\bar{x}\pm s$,μg/L)		1.50±0.64	0.71±0.35	9.762	<0.001

表 3 AIS 患者发生 CI 的多因素 Logistic 回归分析

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of CI occurrence in AIS patients

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-13.282	3.017	19.382	<0.001	<0.001	-
年龄大	0.070	0.032	4.745	0.029	1.072	1.007~1.142
合并糖尿病	0.488	0.564	0.746	0.388	1.629	0.539~4.923
合并高血压	0.892	0.614	2.109	0.146	2.440	0.732~8.130
NIHSS 评分高	0.406	0.085	22.958	<0.001	1.500	1.271~1.771
梗死体积大	0.457	0.105	18.996	<0.001	1.580	1.286~1.941
LMP2 高	0.006	0.001	20.748	<0.001	1.006	1.003~1.008
RVD1 高	-0.304	0.066	21.154	<0.001	0.738	0.648~0.840

2.5 外周血 LMP2、RVD1 水平对 AIS 患者发生 CI 的预测效能 绘制外周血 LMP2、RVD1 水平预测 AIS 患者发生 CI 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:外周血 LMP2、RVD1 水平及二者联合预测 AIS 患者 CI 的 AUC 分别为 0.792、0.804、0.895,二者联合的 AUC 大于外周血 LMP2、RVD1 水平单独预测($Z/P=3.920/<0.001$ 、 $3.764/<0.001$),见表 4、图 1。

表 4 外周血 LMP2、RVD1 水平对 AIS 患者发生 CI 的预测效能

Tab.4 Predictive efficacy of peripheral blood LMP2 and RVD1 levels for the occurrence of CI in AIS patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
LMP2	702.52 ng/L	0.792	0.728~0.844	0.554	0.924	0.478
RVD1	1.13 μ g/L	0.804	0.740~0.855	0.804	0.666	0.470
二者联合		0.895	0.840~0.931	0.852	0.808	0.660

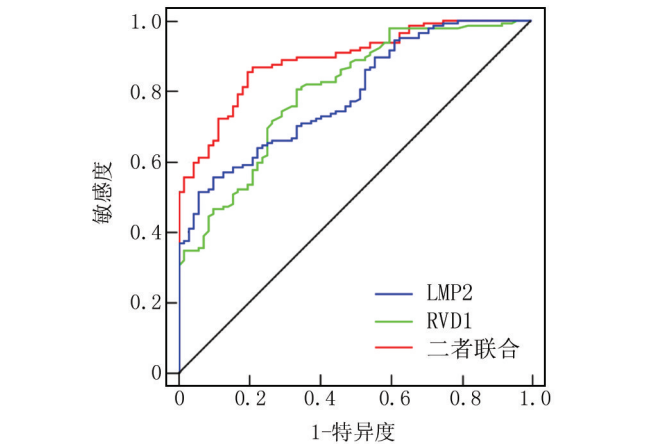


图 1 外周血 LMP2、RVD1 水平预测 AIS 患者发生 CI 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of peripheral blood LMP2 and RVD1 levels for predicting the occurrence of CI in AIS patients

3 讨 论

PSCI 不同于阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病,其作为血管性 CI,不仅会引起记忆力、注意力、语言能力、执行功能等多种认知域的损害,还可发展为卒中后痴呆,并增加再次卒中、抑郁、焦虑和死亡风险,5 年生存率不足 40%^[11]。PSCI 具有可预防性,且部分患者 CI 具有可逆性,因此及时预测 AIS 患者 CI 的意义重大。目前临床主要依靠 MMSE、MoCA、老年认知功能减退知情者问卷、牛津认知筛查量表、美国国立神经疾病和卒中研究院一加拿大卒中网等神经心理测试来诊断 PSCI,但存在主观性强、受文化程度影响大和部分人群不适用等缺陷,且通常用于诊断,不适合预测^[12-13]。因此,有必要寻找与 AIS 患者 CI 相关的血液指标,以促进 AIS 患者 CI 早期防治。

炎症反应和氧化应激在 PSCI 的发生中起着重要作用,AIS 后神经胶质细胞被激活,能释放大量促炎细胞因子和诱导活性氧大量生成,破坏血脑屏障,诱导神经元损伤和凋亡,影响认知功能,从而促进 PSCI 的发生^[14]。LMP2 是一种免疫蛋白酶体亚单位,由蛋白酶体 20S 亚基 $\beta 9$ 基因所编码,能通过切割胞内蛋白,生成与主要组织相容性复合物 I 类分子结合的抗原肽,从而激活免疫细胞来促进炎症反应^[5]。实验报道,LMP2 在短暂性大脑中动脉闭塞大鼠中高表达,敲低 LMP2 能抑制星形胶质细胞和小胶质细胞活化,减少核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)、p65、肿瘤坏死因子- α 、白介素-1 β 表达,从而缩小梗死体积和减轻神经炎症反应^[15-16]。同时抑制 LMP2 能增加缺氧诱导因子-1 α 表达,增强脑缺血大鼠血管生成,从而促进神经功能恢复^[17]。这些研究表明 LMP2 与神经功能障碍密切相关。Yeo 等^[18]报道,抑制 LMP2 通过抑制神经炎症反应来减轻阿尔茨海默病小鼠 CI。本研究发现,AIS 患者外周血 LMP2 水平升高,与 Chen 等^[6]报道结果相符。进一步研究发现,AIS 患者外周血 LMP2 水平与 MMSE、MoCA 评分呈负相关,为 AIS 患者 CI 的独立危险因素。说明外周血 LMP2 水平升高与 AIS 患者 CI 风险增加有关,可能与以下机制相关:首先,LMP2 升高能通过激活神经胶质细胞,释放大量炎症因子和激活 NF- κB 等炎症信号通路,加剧神经炎症反应损伤,导致认知功能损害,从而增加 AIS 患者 CI 风险^[15-16];其次,LMP2 升高能削弱脑缺血区域的血管生成能力,延缓受损神经区域修复和功能恢复,进一步加重神经损害导致 CI 发生^[17];最后,LMP2 升高能抑制 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,减少多种紧密连接蛋白和血脑屏障转运蛋白表达,增强神经炎症反应介导的血

脑屏障破坏,从而诱导神经元损伤和凋亡,导致 CI 发生风险增加^[19]。

RVD1 是源于多不饱和脂肪酸 ω -3 二十二碳六烯酸的生物活性脂质分子,广泛表达于免疫细胞,能通过结合甲酰肽受体 2(formyl peptide receptor 2, FPR2)调控多条信号通路,进而发挥抗炎和抗氧化应激的作用^[20]。RVD1 在大脑中动脉栓塞大鼠中低表达,上调 RVD1 能通过结合 FPR2 促进小胶质细胞从 M1 型向 M2 型方向极化,从而改善神经炎症反应^[21]。上调 RVD1 能通过抑制核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白 3 信号通路,减轻脑缺血/再灌注损伤诱导的大鼠神经炎症反应、氧化应激和神经元凋亡^[22],说明 RVD1 具有抑制神经炎症反应和氧化应激的作用。同时 Xu 等^[23]报道,补充 RVD1 能通过抑制 NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶、信号传导及转录激活蛋白等炎症信号通路激活,减轻小胶质细胞炎症反应,从而改善脓毒症相关脑病小鼠认知功能。Ren 等^[24]报道,补充 RVD1 能通过激活 FPR2 信号通路,减轻星形胶质细胞氧化应激损伤,从而改善创伤性脑损伤后 CI。本研究发现, AIS 患者外周血 RVD1 水平降低,与 Chen 等^[8]报道结果相符。进一步研究发现, AIS 患者外周血 RVD1 水平与 MMSE、MoCA 评分呈正相关, RVD1 高为 AIS 患者 CI 独立保护因素。说明外周血 RVD1 水平升高与 AIS 患者 CI 风险降低有关,其机制可能为: RVD1 通过结合 FPR2,抑制核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白 3、NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶、信号传导及转录激活蛋白等炎症信号通路激活,减少神经胶质细胞中促炎因子释放,改善神经炎症反应和损伤,从而降低 AIS 患者 CI 风险^[25];同时 RVD1 结合 FPR2 后能增强超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶表达,减轻神经系统氧化应激反应,防止神经元凋亡,从而降低 AIS 患者 CI 风险^[26]。

本研究还发现,年龄大、NIHSS 评分高、梗死体积大为 AIS 患者 CI 的独立危险因素。考虑高龄 AIS 患者更容易出现神经退行性改变,而 NIHSS 评分和梗死体积反映患者神经损伤更严重,因此发生 CI 风险更高^[27-30]。本研究 ROC 曲线显示,外周血 LMP2、RVD1 水平联合预测 AIS 患者 CI 的 AUC 大于外周血 LMP2、RVD1 水平单独预测。这说明外周血 LMP2、RVD1 水平有助于预测 AIS 患者 CI 风险,且联合检测外周血 LMP2、RVD1 水平具备更强的预测效能。

4 结 论

综上所述,外周血 LMP2 水平升高、RVD1 水平降低与 AIS 患者 CI 有关,且二者联合对其有较高的预测

效能。但本研究样本量相对有限、随访时间较短,且未探讨 LMP2、RVD1 对 AIS 患者 CI 的潜在作用机制。为弥补这些不足,未来可扩大样本量,延长随访时间来验证本研究结果,并通过基础研究发现 LMP2、RVD1 参与 AIS 患者 CI 的机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王楠:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;孙嘉林:分析试验数据;张蕊蕊:实施研究过程,资料搜集整理;吉国栋:实施研究过程,进行统计学分析;刘洁:设计研究方案,论文审核

参考文献

- [1] Special Writing Group of China Stroke Surveillance Report. China stroke surveillance report 2021[J]. Mil Med Res, 2023, 10(1): 33. DOI: 10.1186/s40779-023-00463-x.
- [2] 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.
- [3] 中国卒中学会血管性认知障碍分会. 中国血管性认知障碍诊治指南(2024 版)[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(31): 2881-2894. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240501-01024.
- [4] Lu Q, Yu A, Pu J, et al. Post-stroke cognitive impairment: Exploring molecular mechanisms and omics biomarkers for early identification and intervention[J]. Front Mol Neurosci, 2024, 17: 1375973. DOI: 10.3389/fnmol.2024.1375973.
- [5] Basler M, Groettrup M. On the role of the immunoproteasome in protein homeostasis[J]. Cells, 2021, 10(11): 3216. DOI: 10.3390/cells10113216.
- [6] Chen X, Wang Y, Fu M, et al. Plasma immunoproteasome predicts early hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(1): 49-56. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.027.
- [7] Roohbakhsh A, Etemad L, Karimi G. Resolvin D1: A key endogenous inhibitor of neuroinflammation[J]. Biofactors, 2022, 48(5): 1005-1026. DOI: 10.1002/biof.1891.
- [8] Chen E, Zhou D, Deng R. Serum resolvin D1 potentially predicts neurofunctional recovery, the risk of recurrence and death in patients with acute ischemic stroke[J]. Biomed Rep, 2023, 20(1): 10. DOI: 10.3892/br.2023.1698.
- [9] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 缺血性卒中基层诊疗指南(2021 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(9): 927-946. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20210804-00590.
- [10] 汪凯, 董强. 卒中后认知障碍管理专家共识 2021[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(4): 376-389. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2021.04.011.
- [11] El Hussein N, Katzan IL, Rost NS, et al. Cognitive impairment after ischemic and hemorrhagic stroke: A scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2023, 54(6): e272-e291. DOI: 10.1161/STR.0000000000000430.

- [12] Quinn TJ, Richard E, Teuschl Y, et al. European Stroke Organisation and European Academy of Neurology joint guidelines on post-stroke cognitive impairment[J]. Eur Stroke J, 2022, 7(1): 85. DOI: 10.1177/23969873221076951.
- [13] Yang Y, Chen Y, Yang Y, et al. Prediction models for post-stroke cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis[J]. Public Health Nurs, 2025, 42(3): 1375-1388. DOI: 10.1111/phn.13509.
- [14] 赵万年, 焦胜先, 焦倩, 等. 中国人群卒中后认知障碍发生危险因素的 Meta 分析[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(1): 82-89. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.015.
- [15] Chen X, Zhang X, Wang Y, et al. Inhibition of immunoproteasome reduces infarction volume and attenuates inflammatory reaction in a rat model of ischemic stroke[J]. Cell Death Dis, 2015, 6(1): e1626. DOI: 10.1038/cddis.2014.586.
- [16] 王丹. RNA 干扰免疫蛋白酶体对缺血性脑卒中大鼠梗死面积及炎症反应的影响[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(3): 29-34. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2020.03.007.
- [17] Chen X, Zhang X, Chen T, et al. Inhibition of immunoproteasome promotes angiogenesis via enhancing hypoxia-inducible factor-1 α abundance in rats following focal cerebral ischaemia[J]. Brain Behav Immun, 2018, 73: 167-179. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.04.009.
- [18] Yeo IJ, Lee MJ, Baek A, et al. A dual inhibitor of the proteasome catalytic subunits LMP2 and Y attenuates disease progression in mouse models of Alzheimer's disease[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 18393. DOI: 10.1038/s41598-019-54846-z.
- [19] Chen XY, Wan SF, Yao NN, et al. Inhibition of the immunoproteasome LMP2 ameliorates ischemia/hypoxia-induced blood-brain barrier injury through the Wnt/ β -catenin signalling pathway[J]. Mil Med Res, 2021, 8(1): 62. DOI: 10.1186/s40779-021-00356-x.
- [20] Mohammad-Rafiei F, Negahdari S, Tahershamsi Z, et al. Interface between resolvins and efferocytosis in health and disease[J]. Cell Biochem Biophys, 2024, 82(1): 53-65. DOI: 10.1007/s12013-023-01187-4.
- [21] 刘玉莲, 巫芳华, 杨开令, 等. 消退素 D1 通过甲酰胺受体 2 调控小胶质细胞极化改善大鼠脑缺血/再灌注损伤[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(6): 791-797. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.06.010.
- [22] Chen JJ, Chen J, Jiang ZX, et al. Resolvin D1 alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting NLRP3 signaling pathway[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2020. DOI: 10.23812/20-392-A.
- [23] Xu B, Li M, Cheng T, et al. Resolvin D1 protects against sepsis-associated encephalopathy in mice by inhibiting neuro-inflammation induced by microglia[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(9): 6737-6750.
- [24] Ren YZ, Zhang BZ, Zhao XJ, et al. Resolvin D1 ameliorates cognitive impairment following traumatic brain injury via protecting astrocytic mitochondria[J]. J Neurochem, 2020, 154(5): 530-546. DOI: 10.1111/jnc.14962.
- [25] 吕晓宇, 张自有, 李庄, 等. 消退素 D1 在重大神经系统疾病炎症损伤中的作用研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2024, 23(11): 1172-1178. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20240817-00493.
- [26] Bisicchia E, Sasso V, Catanzaro G, et al. Resolvin D1 halts remote neuroinflammation and improves functional recovery after focal brain damage via ALX/FPR2 receptor-regulated microRNAs[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(8): 6894-6905. DOI: 10.1007/s12035-018-0889-z.
- [27] 冯爱君, 谈世东, 浦卉, 等. 缺血性卒中后认知障碍影响因素的研究进展[J]. 中华全科医师杂志, 2024, 23(1): 75-80. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20231025-00298.
- [28] 刘岳婷, 王俊海, 赵建云, 等. 急性缺血性脑卒中患者血压水平与 TOAST 分型、神经功能缺损程度及预后的关系分析[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(6): 692-696. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.010.
- [29] 房林森, 胡文倩, 汪洋, 等. 丁苯酞联合尿激酶静脉溶栓治疗对急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损程度的影响[J]. 河北医药, 2020, 42(20): 3137-3140. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.20.024.
- [30] 张亚洁, 赵培祥, 罗菊, 等. 红细胞分布宽度-SD、尿酸、胱抑素 C 联合检测在急性缺血性脑卒中患者卒中后认知障碍中的诊断价值[J]. 中国当代医药, 2024, 31(21): 10-14. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.21.004.

(收稿日期: 2025-03-13)

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 年本刊继续面向广大专家学者进行征稿, 对最新修订的诊疗指南、专家共识进行解读, 其内容包括: 指南形成背景、指南重点内容解读、指南主要亮点等, 字数 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.1671-6450.2025.08.003

神经系统疾病专题

重复经颅磁刺激联合三维可视化言语康复训练治疗脑卒中后吞咽合并构音障碍的临床疗效分析

许保闪, 洪文军, 赵东风, 高鑫, 林晓光



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82002378); 南京鼓楼医院培训项目(2022-LCYJ-PY-27)

作者单位: 223800 江苏宿迁, 南京鼓楼医院集团宿迁医院康复医学中心

通信作者: 林晓光, E-mail: wrng0p@163.com

【摘要】目的 探究重复经颅磁刺激(rTMS)联合三维可视化言语康复训练治疗脑卒中后吞咽合并构音障碍的临床疗效。方法 选取 2023 年 1—12 月南京鼓楼医院集团宿迁医院康复医学中心收治的脑卒中后吞咽合并构音障碍患者 100 例为研究对象, 按随机数字表法分为常规组 50 例和观察组 50 例, 常规组接受常规康复训练, 观察组在常规组治疗基础上加用 rTMS 联合三维可视化言语康复训练。比较 2 组患者临床疗效、不良反应及治疗前后吞咽功能、构音功能、生活质量的差异。结果 治疗 4 周后, 观察组吞咽功能、构音功能的临床疗效总有效率分别为 94.00%、96.00%, 高于常规组的 78.00%、80.00% ($\chi^2/P=5.316/0.021, 6.061/0.014$); 治疗 4 周后, 2 组患者改良曼恩吞咽能力评估量表(MMASA)评分、Frenchay 构音障碍评估量表(FDA)评分、吞咽生活质量量表(SWAL-QOL)项目评分均上升, 且观察组高于常规组 ($t/P=7.335/<0.001, 5.094/<0.001, 3.699/<0.001, 8.793/<0.001, 12.235/<0.001, 3.932/<0.001, 5.310/<0.001, 4.653/<0.001, 3.666/<0.001, 4.957/<0.001, 4.485/<0.001, 5.688/<0.001, 4.713/<0.001$); 常规组、观察组不良反应总发生率分别为 20.00%、8.00%, 差异无统计学意义($\chi^2/P=2.990/0.084$)。结论 rTMS 联合三维可视化言语康复训练治疗脑卒中后吞咽合并构音障碍患者具有较好的临床疗效, 能够显著提高患者吞咽功能及言语功能, 增加言语清晰度, 提高患者生活质量, 安全性较高。

【关键词】 脑卒中; 吞咽合并构音障碍; 重复经颅磁刺激; 三维可视化言语康复训练; 常规康复

【中图分类号】 R743.3

【文献标识码】 A

Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with 3D visualization speech rehabilitation for post-stroke dysphagia with dysarthria Xu Baoshan, Hong Wenjun, Zhao Dongfeng, Gao Xin, Lin Xiaoguang. Rehabilitation Medicine Center, Nanjing Drum Tower Hospital Group Suqian Hospital, Jiangsu, Suqian 223800, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82002378); Training Program of Nanjing Drum Tower Hospital(2022-LCYJ-PY-27)

Corresponding author: Lin Xiaoguang, E-mail: wrng0p@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate rTMS plus 3D speech therapy for stroke-related swallowing/speech disorders. **Methods** Totally 100 stroke patients with swallowing and articulation disorders who received treatment in our hospital were regarded as research subjects. They were assigned into regular group (50 cases) and research group (50 cases) via random number table. The regular group received conventional rehabilitation training, while the research group received rTMS combined with three-dimensional visualization speech rehabilitation training on the basis of regular group. The clinical efficacy, swallowing function, articulation function, quality of life and untoward reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rates of swallowing and articulation in research group were 94.00% and 96.00%, respectively, which were conspicuously higher than those in regular group (78.00% and 80.00%, $\chi^2/P=5.316/0.021$). The scores of the Modified Mann Assessment of Swallowing Ability (MMASA) and Swallowing Quality of Life Scale (SWAL-QOL) in both groups raised, with research group being conspicuously higher than regular group ($t/P=7.335/<0.001, P<0.001$). Frenchay Dysarthria Assessment (FDA) scores increased in both groups, and the observation group was higher than the conventional group ($t/P=5.094/<0.001$). The total incidence of untoward reactions in regular group and research group was 20.00% and 8.00%, respectively, with no conspicuous difference ($P>0.05$). **Conclusion** rTMS-enhanced speech rehabilitation significantly improves post-stroke dysphagia/dysarthria.

【Key words】 Cerebral stroke; Dysphagia complicated with dysarthria; Repetitive transcranial magnetic stimulation; 3D speech rehabilitation; Regular rehabilitation

脑卒中是导致残疾的主要原因,也是导致死亡的主要原因之一^[1]。构音障碍和吞咽困难是约 40% 的脑卒中患者常见后遗症,其中约 28% 的患者同时发生,这可能是由于吞咽和言语共享许多咽部、口腔和喉结构,这类后遗症严重降低了患者生活质量和社会参与度,显著延长了住院时间^[2-3]。目前,研究表明神经调控技术,如经颅直流电刺激以及重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)等,可能会促进感觉运动吞咽网络内的神经可塑性^[4]。而对于脑卒中后构音障碍患者,与单独进行言语治疗相比,对未受影响的初级运动皮质口部表征应用 rTMS 并结合言语治疗,可以显著改善发音功能^[5]。此外,三维可视化言语康复训练作为一种新兴的康复方法,通过直观展示言语运动过程,帮助患者更好地理解 and 掌握言语运动技巧,从而提高康复效果^[6]。因此,本研究主要探讨 rTMS 联合三维可视化言语康复训练治疗脑卒中后吞咽合并构音障碍患者的临床疗效,以期为患者脑卒中后的康复治疗提供更多选择方案,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 1—12 月南京鼓楼医院集团宿迁医院康复医学中心收治的脑卒中后吞咽合并构音障碍患者 100 例,通过随机数字表法分为常规组和观察组,每组 50 例。2 组患者临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会审核批准[(2022)科研伦审第(136)号],患者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 常规组与观察组脑卒中患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between routine group and observation group of stroke patients

项 目	常规组 (<i>n</i> = 50)	观察组 (<i>n</i> = 50)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			0.162	0.687
男	29(58.00)	27(54.00)		
女	21(42.00)	23(46.00)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	65.73 $\pm$ 7.49	66.18 $\pm$ 7.11	0.308	0.759
病程($\bar{x}\pm s$,d)	19.56 $\pm$ 2.74	20.21 $\pm$ 2.53	1.232	0.221
吸烟史[例(%)]	22(44.00)	24(48.00)	0.161	0.688
饮酒史[例(%)]	26(52.00)	27(54.00)	0.040	0.841
脑卒中类型[例(%)]			0.372	0.542
脑出血	19(38.00)	22(44.00)		
脑梗死	31(62.00)	28(56.00)		
脑卒中部位[例(%)]			0.044	0.834
幕上	32(64.00)	33(66.00)		
幕下	18(36.00)	17(34.00)		

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合脑卒中相关诊断标准^[7],且经 CT 或 MR 确诊;②符合吞咽障碍相关诊断标准^[8],且合并构音障碍;③生命体征平稳、意识清醒者;④均为首次发病。(2)排除标准:①心、肝、肾功能异常者;②严重失语者;③存在 rTMS 禁忌证者;④既往存在其他脑部疾病史者;⑤合并咽部感染或溃疡者;⑥合并精神疾病患者;⑦存在癫痫病史者;⑧存在视觉空间障碍者。

1.3 治疗方法 常规组:采用常规吞咽训练及言语训练^[9]。其中吞咽训练先用糊状或胶状食物进行训练,逐步过渡到普通食物,并采用咽部冷刺激和空咽运动,每天训练 3 次,15 min/次。构音障碍训练具体包括发“a”音、“yi”音、“wu”音等发音练习,以及缩唇发音,每日训练 1 次,治疗时间为 4 周。观察组:在常规组治疗基础上,采用 rTMS 联合三维可视化言语康复训练。(1)使用经颅磁刺激治疗仪(武汉依瑞德公司,型号:YRD-CCY- I)治疗,将 rTMS 线圈置于颅骨表面,刺激点为大脑中央前回、后回,左侧丘脑、顶枕沟区域。频率:3.0 Hz,强度:80% 静息态运动阈值,刺激时间:2 s/次,间歇 10 s。治疗时间:左右交替,每侧 10 min,1 次/d,20 min/次;(2)三维可视化言语康复训练:使用特定的软件展示发音器官的运动,共设置 4 个训练模块,由易到难,设置跟读系统,并使用语音录制系统实时记录跟练情况,2 次/d,15 min/次。治疗时间为 4 周。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 吞咽功能评估:采用改良曼恩吞咽能力评估量表(MMASA)于治疗前、后评估患者吞咽功能,共包括 12 项评估内容,满分为 100 分,分值与吞咽功能呈正相关。

1.4.2 构音功能评估:采用 Frenchay 构音障碍评估量表(FDA)于治疗前、后评估患者构音功能,共包括 28 项评估内容,每项分为 a~e 5 个等级,正常为 a 级,e 级表示严重损伤。正常情况下,a 级得 1 分,其余等级(b~e)均不记分,总分 28 分,分值越高,构音功能越好^[10]。

1.4.3 生活质量评估:采用吞咽生活质量量表(SWAL-QOL)于治疗前、后评估患者生活质量,包括 11 个维度,总分为 220 分,分值与生活质量呈正相关。

1.4.4 不良反应:观察并记录患者治疗中噎食、窒息、呛咳等发生情况。

1.5 临床疗效判定标准 采用洼田饮水试验评估患者吞咽疗效,通过言语功能评定法评估患者构音情况。(1)痊愈:吞咽困难相关症状基本消失,功能达到V级;构音障碍相关症状基本消失,功能达到IV级;(2)显效:相关症状明显改善,功能提高2级及以上;(3)有效:相关症状有所改善,功能提高1级;(4)无效:相关症状及功能均无改善^[11]。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料采用 Mann-Whitney *U* 检验比较;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗 4 周后,观察组吞咽功能、构音功能的临床疗效总有效率分别为 94.00%、96.00%,高于常规组的 78.00%、80.00% (*P*<0.05),见

表 2。

2.2 2 组治疗前后吞咽功能比较 治疗前,常规组 MMASA 评分为(72.74±6.52)分,观察组为(73.16±6.18)分,差异无统计学意义(*t*/*P*=0.331/0.742);治疗 4 周后,2 组 MMASA 评分均上升,观察组 MMASA 评分为(91.39±6.76)分,高于常规组的(81.84±6.25)分(*t*/*P*=7.335/<0.001)。

2.3 2 组治疗前后构音功能比较 治疗前,常规组 FDA 评分为(11.46±1.73)分,观察组为(11.29±1.89)分,差异无统计学意义(*t*/*P*=0.469/0.640);治疗 4 周后,2 组 FDA 评分均上升,观察组 FDA 评分为(17.56±2.42)分,高于常规组的(15.15±2.31)分,差异有统计学意义(*t*/*P*=5.094/<0.001)。

2.4 2 组治疗前后生活质量比较 治疗前,2 组 SWAL-QOL 项目评分比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗 4 周后,2 组 SWAL-QOL 项目评分均上升,且观察组高于常规组(*P*<0.01),见表 3。

表 2 常规组与观察组脑卒中患者吞咽、构音功能的临床疗效比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy of swallowing and articulation between routine group and observation group in stroke patients							
组 别		例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
吞咽	常规组	50	4(8.00)	15(30.00)	20(40.00)	11(22.00)	78.00
	观察组	50	10(20.00)	20(40.00)	17(34.00)	3(6.00)	94.00
U/χ² 值				U=2.713		χ²=5.316	
P 值				0.007		0.021	
构音	常规组	50	6(12.00)	14(28.00)	20(40.00)	10(20.00)	80.00
	观察组	50	11(22.00)	21(42.00)	16(32.00)	2(4.00)	96.00
U/χ² 值				U=2.712		χ²=6.061	
P 值				0.007		0.014	

表 3 常规组与观察组脑卒中患者治疗前后 SWAL-QOL 项目评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

Tab.3 Comparison of SWAL-QOL scores between the routine group and the observation group of stroke patients before and after treatment

组 别	时间	心理健康	心理负担	食物选择	进食恐惧	食欲
常规组 (<i>n</i> =50)	治疗前	12.76±2.42	9.18±1.33	8.24±1.27	10.05±2.65	8.02±1.25
	治疗后	15.62±3.17	13.47±1.38	12.72±1.52	13.14±2.79	14.84±2.31
观察组 (<i>n</i> =50)	治疗前	13.15±2.18	9.24±1.30	8.36±1.36	10.13±2.77	8.13±1.27
	治疗后	17.98±3.21	16.34±1.85	16.64±1.68	15.35±2.83	17.48±2.65
<i>t</i> / <i>P</i> 常规组内值		5.071/<0.001	15.828/<0.001	15.993/<0.001	5.678/<0.001	18.361/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		8.802/<0.001	22.204/<0.001	27.087/<0.001	9.321/<0.001	22.499/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		3.699/<0.001	8.793/<0.001	12.235/<0.001	3.932/<0.001	5.310/<0.001

组 别	时间	进食时间	社会交往	吞咽症状	睡眠	语言交流	疲劳
常规组 (<i>n</i> =50)	治疗前	9.42±1.45	8.46±1.36	9.45±1.36	8.82±1.47	7.22±1.55	8.46±1.38
	治疗后	15.93±1.54	14.94±1.69	14.35±2.27	13.24±2.31	11.63±2.34	10.92±2.37
观察组 (<i>n</i> =50)	治疗前	9.55±1.63	8.51±1.77	9.21±1.55	9.21±1.26	7.35±1.39	8.51±1.54
	治疗后	17.42±1.66	16.37±2.18	16.78±2.62	15.47±2.65	14.42±2.56	13.36±2.79
<i>t</i> / <i>P</i> 常规组内值		21.763/<0.001	21.123/<0.001	13.093/<0.001	11.415/<0.001	11.110/<0.001	6.343/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		23.920/<0.001	19.792/<0.001	17.584/<0.001	15.085/<0.001	17.162/<0.001	10.761/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		4.653/<0.001	3.666/<0.001	4.957/<0.001	4.485/<0.001	5.688/<0.001	4.713/<0.001

2.5 2 组不良反应比较 常规组、观察组不良反应总发生率分别为 20.00%、8.00%,2 组比较差异无统计学意义($\chi^2/P=2.990/0.084$),见表 4。

表 4 常规组与观察组脑卒中患者不良反应比较 [例(%)]

Tab.4 Comparison of adverse reactions in stroke patients between the conventional group and the observation group

组 别	例数	噎食	窒息	呛咳	总发生率(%)
常规组	50	3(6.00)	2(4.00)	5(10.00)	20.00
观察组	50	1(2.00)	0	3(6.00)	8.00

3 讨 论

脑卒中是指由缺血性梗死或出血引起的急性神经功能损害,导致脑局部损伤。尽管目前脑卒中管理取得了进展,但许多脑卒中幸存者仍遭受长期后遗症的困扰^[12]。如吞咽困难、构音障碍和失语症是急性脑卒中后的常见症状^[13]。其中,吞咽困难是指口腔、咽部及食管功能受损,若不及时治疗,将导致营养不良及肺部并发症的发生,构音障碍特征是因面部麻痹、无力或言语肌肉不协调导致肌肉控制机制发生变化而引起言语障碍^[14-15]。这些障碍不仅影响患者的营养状态和生活质量,还可能导致严重的心理和社会问题。因此,寻找有效的治疗方法对于改善患者的生活质量至关重要。经颅磁刺激作为一种无痛、非侵入性技术,可以刺激人脑并帮助脑卒中患者康复,rTMS 已成为其康复治疗常用的技术。研究表明,rTMS 治疗脑卒中后吞咽困难和构音障碍患者具有确切的疗效,且安全性较高^[16-17]。此外,研究表明,三维可视化言语康复训练能够直观展示构音器官的运动,患者通过跟读和模仿,可以改善患者构音障碍,提高语言清晰度,加快康复速度^[18]。因此,推测 rTMS 联合三维可视化言语康复训练治疗脑卒中后吞咽合并构音障碍患者具有确切的疗效。

本研究结果显示,观察组吞咽、构音治疗总有效率分别为 94.00%、96.00%,显著高于常规组的 78.00%、80.00%。提示 rTMS 联合三维可视化言语康复训练治疗脑卒中后吞咽合并构音障碍患者能够发挥较好的疗效。MMASA 是一种用于评估脑卒中后吞咽障碍患者的工具,尤其适用于伴有构音障碍的患者,其从多维度对患者进行综合评价,FDA 是一种广泛应用于评估脑卒中后患者构音障碍的标准化工具^[19-20]。研究结果显示,治疗后 2 组 MMASA 评分、FDA 评分均上升,且观察组显著高于常规组。提示 rTMS 联合三维可视化言语康复训练治疗脑卒中后吞咽合并构音障碍患者,

能够显著提高患者吞咽功能及构音功能。该研究结果与韦慧敏等^[18]采用三维可视化言语康复训练治疗脑卒中后构音障碍患者可减轻构音障碍的结果一致;与王萍等^[21]采用 rTMS 治疗脑卒中后构音障碍患者,可改善构音功能结果一致。分析原因,rTMS 通过高频刺激大脑皮质,可以增加神经细胞的兴奋性,有助于恢复受损的神经通路,特别是与吞咽功能相关的皮质区域,从而改善吞咽功能,并能通过影响脑内代谢和神经电活动,增强神经网络的连接性和神经可塑性,从而改善患者的构音能力^[22]。加之三维可视化言语康复训练通过反复视觉和听觉刺激,患者可以直观地看到自己的口腔和咽喉部位的运动,可帮助患者更好地理解 and 模仿正常的言语和吞咽动作,患者的舌肌、软腭等关键肌肉群的协调性和力量得到增强,从而提高患者的言语清晰度和吞咽功能,改善构音功能。SWAL-QOL 是专用于评估吞咽障碍患者生活质量的工具,其涵盖了多个维度^[23]。治疗后,2 组 SWAL-QOL 评分均上升,且观察组显著高于常规组。提示 rTMS 联合三维可视化言语康复训练治疗脑卒中后吞咽合并构音障碍患者,能够提高其生活质量。原因可能是,rTMS 不仅改善了吞咽功能,还可改善患者的营养状态并减少误吸情况,进而提升了患者的生活质量^[24-27]。且三维可视化言语康复训练疗法可增强患者的肌肉力量和协调性,提高吞咽效率,减少呛咳和吞咽困难,进而提高进食意愿和减少进食恐惧,从而整体提升生活质量。研究结果显示,常规组、观察组的不良反应总发生率分别为 20.00%、8.00%,2 组比较差异无统计学意义,提示 rTMS 联合三维可视化言语康复训练治疗脑卒中后吞咽合并构音障碍患者,安全性较高。

4 结 论

综上所述,rTMS 联合三维可视化言语康复训练治疗脑卒中后吞咽合并构音障碍患者,具有较好的临床疗效,能够显著提高患者吞咽功能及构音功能,增加言语清晰度,提高患者生活质量,安全性较高。但是本研究缺乏对相关神经递质影响的探讨,后续应完善研究方案,进行深层机制研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

许保闪:研究设计,论文撰写;洪文军、赵东风:收集资料,数据分析;高鑫:统计分析,论文修改;林晓光:研究指导,论文审核

参考文献

[1] Pohl M, Hesszenberger D, Kapus K, et al. Ischemic stroke mimics: A comprehensive review [J]. Journal of Clinical Neuroscience, 2021, 9(3):174-182. DOI:10.1016/j.joecn.2021.09.025.

- [2] Schindel D, Mandl L, Schilling R, et al. Guideline adherence in speech and language therapy in stroke aftercare. A health insurance claims data analysis[J]. PLoS One, 2022, 17(2):263-277. DOI: 10.1371/journal.pone.0263397.
- [3] Choi MK, Yoo SD, Park EJ. Destruction of vowel space area in patients with dysphagia after stroke[J]. International Journal of Environmental Research And Public Health, 2022, 19(20):133-151. DOI:10.3390/ijerph192013301.
- [4] Labeit B, Michou E, Trapl-Grundschober M, et al. Dysphagia after stroke: Research advances in treatment interventions[J]. The Lancet Neurology, 2024, 23(4):418-428. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00053-X.
- [5] Tomeh A, Yusof Khan AHK, Wan Sulaiman WA. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in stroke survivors-more than motor rehabilitation: A mini-review [J]. Frontiers In Aging Neuroscience, 2022, 1(4):897-917. DOI:10.3389/fnagi.2022.897837.
- [6] Chen F, Wang L, Peng G, et al. Development and evaluation of a 3-D virtual pronunciation tutor for children with autism spectrum disorders[J]. PLoS One, 2019, 14(1):210-218. DOI:10.1371/journal.pone.0210858.
- [7] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6):60-61.
- [8] 中国吞咽障碍康复评估与治疗专家共识组. 中国吞咽障碍康复评估与治疗专家共识(2013 年版)[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(12):916-929. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.12.002.
- [9] 彭莉群, 甘璐, 廖超华. 吞咽功能障碍训练配合构音障碍训练对脑卒中后吞咽障碍康复效果的影响[J]. 中国民间疗法, 2022, 30(12):46-48. DOI:10.19621/j.cnki.11-3555/r.2022.1216.
- [10] 丘卫红. 构音障碍的评价及语言治疗[J]. 中国临床康复, 2004, 8(28):6155-6157. DOI:10.3321/j.issn:1673-8225.2004.28.107.
- [11] 孙远征, 于天洋, 周琛, 等. 于氏项针联合康复训练对脑出血后假性延髓麻痹患者吞咽困难及构音障碍的影响[J]. 针灸临床杂志, 2020, 36(4):22-26. DOI:10.3969/j.issn.1005-0779.2020.04.007.
- [12] Chohan SA, Venkatesh PK, How CH. Long-term complications of stroke and secondary prevention: An overview for primary care physicians[J]. Singapore Medical Journal, 2019, 60(12):616-620. DOI:10.11622/smedj.2019158.
- [13] De Cock E, Batens K, Hemelsoet D, et al. Dysphagia, dysarthria and aphasia following a first acute ischaemic stroke: Incidence and associated factors [J]. European Journal of Neurology, 2020, 27(10):2014-2021. DOI:10.1111/ene.14385.
- [14] Karoline LADK, Fernanda SC, Iago PN, et al. Risk factors independently associated with the maintenance of severe restriction of oral intake and alternative feeding method indication at hospital outcome in patients after acute ischemic stroke[J]. Clinics, 2023, 7(8):102-117. DOI:10.1016/j.clinsp.2023.100275.
- [15] Zhang D, Li Y, Li H, et al. Analysis of factors that influence the prognosis of swallowing function rehabilitation therapy in patients with dysphagia after medullary infarction [J]. Neuropsychiatric Disease And Treatment, 2022, 1(8):97-107. DOI: 10.2147/NDT.S341353.
- [16] Li L, Huang H, Jia Y, et al. Systematic review and network meta-analysis of noninvasive brain stimulation on dysphagia after stroke [J]. Neural Plasticity, 2021, 3(1):383-397. DOI: 10.1155/2021/3831472.
- [17] 邓兴东, 马己才, 林杰, 等. 不同频率重复经颅磁刺激治疗广州社区前循环脑梗死后构音障碍的效果[J]. 广东医学, 2022, 43(10):1247-1252. DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20211797.
- [18] 韦慧敏, 李丽, 张玉梅. 三维可视化言语康复训练在脑卒中后构音障碍患者中的应用效果分析[J]. 中国医刊, 2024, 59(8):887-890. DOI:10.3969/j.issn.1008-1070.2024.08.020.
- [19] 王中莉, 姚云海, 胡乐明, 等. 3Hz 重复经颅磁刺激治疗脑卒中后吞咽障碍效果观察[J]. 浙江医学, 2020, 42(3):254-258. DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.3.2018-2573.
- [20] 韦添元, 林煜凡, 何怡, 等. 计算机辅助训练对脑卒中后构音障碍患者的效果[J]. 中国康复理论与实践, 2024, 30(5):520-525. DOI:10.3969/j.issn.1006-9771.2024.05.004.
- [21] 王萍, 徐倩, 吴浩宇, 等. 肌内效贴结合重复经颅磁刺激对脑卒中后构音障碍的疗效研究[J]. 中国康复, 2024, 39(7):393-396. DOI:10.3870/zgkf.2024.07.002.
- [22] 王中莉, 姚云海, 宫本明, 等. 重复经颅磁刺激对脑卒中吞咽障碍患者吞咽功能及脑干听觉诱发电位的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42(5):407-412. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.05.006.
- [23] 夏小玲, 王修敏, 曹晓光, 等. 引导式健康教育对吞咽障碍合并构音障碍患者吞咽、语言康复训练的效果分析[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2023, 21(3):306-309. DOI:10.3969/j.issn.1672-4933.2023.03.021.
- [24] 刘亮, 陈秋红, 张琳, 等. 重复经颅磁刺激干预在脑卒中吞咽障碍患者中的应用效果及对吞咽功能的影响研究[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(23):2658-2661. DOI:10.3969/j.issn.0253-9926.2022.23.004.
- [25] 杨华军, 张颖铮, 胡赛琴, 等. 重复经颅磁刺激对脑卒中吞咽障碍患者的临床疗效观察[J]. 中国当代医药, 2024, 31(17):46-50. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2024.17.012.
- [26] 郝翠琴, 林丙来, 倪白云, 等. 重复经颅磁刺激联合运动控制系统治疗脑卒中偏瘫患者康复效果研究[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(8):843-845. DOI:10.16680/j.1671-3826.2023.08.19.
- [27] 李春标, 王婷, 袁娟, 等. 不同模式经颅磁刺激对脑卒中后吞咽障碍患者的干预效果: 贝叶斯网状 Meta 分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(7):75-84. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.135.

(收稿日期:2025-03-27)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.004

神经系统疾病专题

拉考沙胺联合托吡酯治疗癫痫患者的疗效及对血清 HMGB1、FGL2 水平的影响

王威,高润石,陈佳,张灿,孙靓



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81503158);首都医科大学宣武医院“英才培养计划”项目(YC20220207)

作者单位: 100053 北京,首都医科大学宣武医院药学部(王威、张灿、孙靓),功能神经外科(高润石),神经内科(陈佳)

通信作者: 王威, E-mail: tr1380@sina.com

【摘要】目的 探讨拉考沙胺联合托吡酯治疗癫痫患者的疗效及对血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、纤维蛋白原样蛋白 2(FGL2)水平的影响。**方法** 回顾性选取 2023 年 1 月—2025 年 1 月首都医科大学宣武医院神经内科收治的癫痫患者 120 例的临床资料,根据患者用药情况分为 2 组,单用托吡酯患者为单药组($n=58$),托吡酯联合拉考沙胺患者为联合组($n=62$)。治疗 6 个月后,观察比较 2 组临床疗效、癫痫发作情况、认知功能、脑电图、血清 HMGB1、FGL2 水平变化情况。**结果** 联合组总有效率为 91.94%,高于单药组的 77.59%($\chi^2/P=4.839/0.028$);治疗 6 个月后,联合组癫痫发作频次少于单药组,发作持续时间短于单药组($t/P=12.247/<0.001$ 、 $8.608/<0.001$);联合组简易精神状态量表(MMSE)评分、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分高于单药组($t/P=5.650/<0.001$ 、 $4.988/<0.001$);联合组 α 、 β 频段功率高于单药组, δ 、 θ 频段功率低于单药组($t/P=3.366/0.001$ 、 $3.922/<0.001$ 、 $3.235/0.002$ 、 $3.152/0.002$);联合组血清 HMGB1、FGL2 水平均低于单药组($t/P=2.160/0.033$ 、 $2.945/0.004$)。**结论** 在托吡酯治疗基础上加用拉考沙胺进行联合治疗癫痫能够协同增效,减少癫痫患者的癫痫发作频次及持续时间,提高认知功能,改善脑电图频段功率,降低血清 HMGB1、FGL2 水平。

【关键词】 癫痫;托吡酯;拉考沙胺;高迁移率族蛋白 B1;纤维蛋白原样蛋白 2;疗效

【中图分类号】 R742.1;R453

【文献标识码】 A

Lacosamide augments topiramate's efficacy in epilepsy by modulating HMGB1/FGL2 pathways Wang Wei*, Gao Runshi, Chen Jia, Zhang Can, Sun Liang.* Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81503158);The "Talents Cultivation Program" of Xuanwu Hospital, Capital Medical University(YC20220207)

Corresponding author: Wang Wei, E-mail: tr1380@sina.com

【Abstract】 Objective To compare lacosamide-topiramate combination vs topiramate monotherapy in epilepsy and its impact on serum HMGB1、FGL2 levels. **Methods** The clinical data of 120 epilepsy patients admitted to the Department of Neurology of Xuanwu Hospital, Capital Medical University from January 2023 to January 2025 were retrospectively selected. According to the medication situation of the patients, they were divided into 2 groups. Patients treated with topiramate alone were the monotherapy group ($n=58$), and patients treated with topiramate combined with lacosamide were the combination group ($n=62$). The clinical efficacy, epileptic seizure conditions, cognitive function, electroencephalogram, and changes in serum HMGB1 and FGL2 levels were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the combined group was 91.94%, which was higher than that of the single-drug group (77.59%) ($\chi^2/P=4.839/0.028$). After 6 months of treatment, the frequency of epileptic seizures in the combination group was less than that in the single-drug group, and the duration of seizures was shorter than that in the single-drug group ($t/P=12.247/<0.001$, $8.608/<0.001$). The scores of the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in the combined group were higher than those in the single-drug group ($t/P=5.650/<0.001$, $4.988/<0.001$). The collaboration group had higher powers of α and β bands than the topiramate group, and lower powers of δ and θ bands than the topiramate group ($t/P=3.366/0.001$, $3.922/<0.001$, $3.235/0.002$, $3.152/0.002$). The collaboration group had lower serum HMGB1 and FGL2 than the topiramate group ($t/P=2.160/0.033$, $2.945/0.004$). **Conclusion** Lacosamide synergizes with topiramate to enhance seizure control and neuroprotection.

【Key words】 Epilepsy;Topiramate;Lacosamide; HMGB1; FGL2; Efficacy

癫痫是一类由复杂因素造成的慢性脑功能障碍病症,会造成患者运动、感觉、神经功能紊乱及意识障碍^[1]。其发生主要和中枢神经电位失衡相关,患者由于脑组织损伤而出现离子通道功能改变,导致物质传输障碍,造成神经元放电异常,从而诱发癫痫^[2]。癫痫主要临床表现为烦躁、犹豫、麻木、幻听、感知障碍等,长期反复发作则会危害患者认知及社会功能^[3]。托吡酯是一种常用的抗癫痫药物,其可对患者的钠离子通道产生阻断机制,有效阻碍神经元放电,降低 γ 氨基丁酸转氨酶活性,有效阻止中枢神经系统的传导,抑制癫痫的发作^[4]。但临床实践发现,其安全性不足,不良反应多,停药后易造成癫痫的复发,影响患者康复质量。拉考沙胺是一个新的用于治疗癫痫的辅助药物,其可通过选择性促进电压门控钠通道缓慢失活,从而稳定超兴奋神经元细胞膜和抑制神经元重复放电,发挥抗癫痫作用^[5]。研究表明其具有良好的安全性,可联合其他抗癫痫药物,发挥协同增效作用^[6]。基于此,本研究采用拉考沙胺与托吡酯联合治疗癫痫患者,探究其疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2023 年 1 月—2025 年 1 月首都医科大学宣武医院神经内科收治的癫痫患者 120 例的临床资料,根据患者用药情况分为 2 组,单用托吡酯患者为单药组($n=58$),托吡酯联合拉考沙胺患者为联合组($n=62$)。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。本研究已获得医院伦理委员会审批(临研审[2025]007 号),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合癫痫诊断标准^[7],并经临床症状、脑电图确诊;②年龄 >18 岁;③使用托吡酯或联合拉考沙胺治疗,服用相关药物并维持剂量 6 个月以上;④患者肝、肾功能正常,性别、年龄、体质量、药物剂量、合并用药等资料记录完整。(2)排除标准:①难治性癫痫患者;②严重心、肝、肾等器官功能障碍者;③癫痫发作是由脑外伤、肿瘤、感染、精神疾病等病因引起者;④合并其他神经系统疾病如阿尔茨海默病等者;⑤对托吡酯、拉考沙胺过敏者;⑥同时参与其他研究者;⑦颅脑病变者;⑧急、慢性感染者;⑨长期酗酒及药物依赖者。

1.3 治疗方法 单药组患者口服托吡酯(西安杨森制药有限公司,规格:25 mg/片)25 mg/次,2 次/d。联合组患者在单药组基础上加用拉考沙胺(石家庄四药有限公司,规格:50 mg/片)50 mg/次,2 次/d,1 周后调整剂量为 100 mg/次,2 次/d。2 组均持续用药 6 个月。

表 1 单药组与联合组癫痫患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between monotherapy group and combination group of epilepsy patients

项 目	单药组 ($n=58$)	联合组 ($n=62$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]			0.391	0.532
男	36(62.07)	35(56.45)		
女	22(47.93)	27(43.55)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	40.18 $\pm$ 6.52	41.22 $\pm$ 6.88	0.849	0.398
病程($\bar{x}\pm s$,年)	3.40 $\pm$ 0.69	3.35 $\pm$ 0.64	0.412	0.681
发作类型[例(%)]			1.518	0.468
全面性发作	34(58.62)	30(48.39)		
局灶性发作	18(31.03)	22(35.48)		
其他	6(10.34)	10(16.13)		
诱因[例(%)]			1.439	0.697
遗传性	1(1.72)	3(4.84)		
结构性	2(3.45)	3(4.84)		
免疫性	2(3.45)	1(1.61)		
原因不明	53(91.38)	55(88.71)		
家族遗传史[例(%)]	2(3.39)	3(4.84)	0.003	0.955
烟酒等不良嗜好史[例(%)]	16(27.59)	20(32.26)	0.311	0.577

1.4 观察指标与方法

1.4.1 癫痫发作情况:统计 2 组患者治疗前、治疗后癫痫发作频次及每次发作持续时间。

1.4.2 认知功能评估:于治疗前、治疗后采用简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)评分^[8]及蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分^[9]评估患者治疗后认知功能。MMSE 评分包含 5 个项目,评分范围 0~30 分, ≥ 27 分提示认知正常,21~26 分提示患者认知轻度受损,11~20 分提示患者认知中度受损,0~10 分提示患者认知重度受损。MoCA 评分范围 0~30 分, ≥ 26 分提示认知正常,18~25 分提示患者认知轻度受损,10~17 分提示患者认知中度受损,0~9 分提示患者认知重度受损。

1.4.3 脑电图检查:于治疗前、治疗后采用数字化脑电图仪(康泰医学,KT88-3200)检测患者 α 、 β 、 δ 、 θ 波频率。电极放置遵循国际公认的 10/20 系统标准,选择振幅 100 μ V/min,持续记录 60 min。

1.4.4 血清学指标检测:采集患者治疗前、治疗后空腹肘静脉血 4 ml,离心留取血清,采用 ELISA 法检测高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、纤维蛋白原样蛋白 2(FGL2)水平,试剂盒购自美国雅培公司。

1.5 疗效评定标准 (1)临床控制:治疗后,患者无癫痫发作,脑电图检查无痫样放电;(2)显效:发作次数减少 $>50\%$ 且每次持续时间明显变短,脑电图检查结

果显示,痫样放电下降>50%;(3)有效:发作次数减少为 25%~50%且每次持续时间有所变短,脑电图检查结果 显示,痫样放电下降为 25%~50%;(4)无效:未达到以上标准者。总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行数据统计分析。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,比较采用 χ^2 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 联合组总有效率为 91.94%(57/62),高于单药组的 77.59%(45/58),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 单药组与联合组癫痫患者临床疗效比较 [例(%)]
Tab.2 Comparison of clinical efficacy between monotherapy group and combination group in epilepsy patients

组 别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率 (%)
单药组	58	8(13.79)	19(32.76)	18(31.03)	13(22.41)	77.59
联合组	62	20(32.26)	23(37.10)	14(22.58)	5(8.06)	91.94
U/χ^2 值			$U=3.030$			$\chi^2=4.839$
P 值			0.002			0.028

2.2 2 组治疗前后癫痫发作情况比较 治疗前,2 组患者癫痫发作频次、发作持续时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 6 个月后,2 组发作频次及持续时间均较治疗前显著改善($P<0.01$),且联合组癫痫发作频次少于单药组,发作持续时间短于单药组($P<0.01$),见表 3。

2.3 2 组治疗前后认知功能比较 治疗前,2 组患者 MMSE 评分、MoCA 评分比较,差异无统计学意义($P>$

0.05);治疗 6 个月后,2 组 MMSE 评分、MoCA 评分均较治疗前升高($P<0.01$),且联合组 MMSE 评分、MoCA 评分均高于单药组($P<0.01$),见表 4。

表 3 单药组与联合组癫痫患者治疗前后癫痫发作情况比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.3 Comparison of epileptic seizures between the monotherapy group and the combination group of epilepsy patients

组 别	时间	癫痫发作频次(次/月)	发作持续时间(min)
单药组 ($n=58$)	治疗前	3.62±0.94	5.12±1.16
	治疗后	1.84±0.51	3.75±1.12
联合组 ($n=62$)	治疗前	3.78±1.02	5.19±1.28
	治疗后	0.92±0.29	2.28±0.72
t/P 单药组内值		27.882/<0.001	16.735/<0.001
t/P 联合组内值		37.696/<0.001	34.818/<0.001
t/P 治疗后组间值		12.247/<0.001	8.608/<0.001

表 4 单药组与联合组癫痫患者治疗前后 MMSE 评分、MoCA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)
Tab.4 Comparison of MMSE and MoCA scores between the monotherapy group and the combination group of epilepsy patients

组 别	时间	MMSE 评分	MoCA 评分
单药组 ($n=58$)	治疗前	18.86±1.92	18.09±1.92
	治疗后	24.74±2.61	22.82±2.89
联合组 ($n=62$)	治疗前	19.16±2.09	18.34±1.96
	治疗后	27.57±2.86	25.52±3.03
t/P 单药组内值		33.984/<0.001	24.675/<0.001
t/P 联合组内值		45.887/<0.001	35.885/<0.001
t/P 治疗后组间值		5.650/<0.001	4.988/<0.001

2.4 2 组治疗前后脑电图比较 治疗前,2 组患者 α 、 β 、 δ 、 θ 频段功率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 6 个月后,2 组各频段功率均显著改善($P<0.01$),且联合组 α 、 β 频段功率高于单药组($P<0.01$), δ 、 θ 频段功率低于单药组($P<0.01$),见表 5。

表 5 单药组与联合组癫痫患者治疗前后 α 、 β 、 δ 、 θ 频段功率比较 ($\bar{x} \pm s, \mu V$)
Tab.5 Comparison of alpha, beta, delta, and theta frequency band power between the monotherapy group and the combination group of epilepsy patients

组 别	时间	α 频段	β 频段	δ 频段	θ 频段
单药组 ($n=58$)	治疗前	26.24±3.24	11.12±2.04	19.44±2.83	23.81±3.28
	治疗后	30.48±3.17	12.54±1.94	17.20±2.03	20.54±2.08
联合组 ($n=62$)	治疗前	25.86±3.52	11.37±2.18	19.86±2.52	23.37±3.41
	治疗后	32.51±3.42	13.96±2.02	16.06±1.83	19.36±2.02
t/P 单药组内值		18.405/<0.001	9.927/<0.001	11.950/<0.001	14.981/<0.001
t/P 联合组内值		27.607/<0.001	17.704/<0.001	23.537/<0.001	18.141/<0.001
t/P 治疗后组间值		3.366/0.001	3.922/<0.001	3.235/0.002	3.152/0.002

2.5 2 组治疗前后血清学指标比较 治疗前,2 组患者血清 HMGB1、FGL2 水平比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗 6 个月后,2 组 HMGB1、FGL2 水平均显著降低 ($P<0.01$),且联合组血清 HMGB1、FGL2 水平均低于单药组 ($P<0.05$),见表 6。

表 6 单药组与联合组癫痫患者治疗前后血清 HMGB1、FGL2 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.6 Comparison of serum HMGB1 and FGL2 levels between the monotherapy group and the combination group of epilepsy patients

组 别	时间	HMGB1	FGL2
单药组 ($n=58$)	治疗前	9.26 $\pm$ 1.88	247.08 $\pm$ 72.46
	治疗后	6.32 $\pm$ 1.36	122.66 $\pm$ 40.39
联合组 ($n=62$)	治疗前	9.21 $\pm$ 1.91	244.12 $\pm$ 68.53
	治疗后	5.83 $\pm$ 1.12	104.02 $\pm$ 28.25
t/P 单药组内值		23.605/ <0.001	25.392/ <0.001
t/P 联合组内值		27.263/ <0.001	29.530/ <0.001
t/P 治疗后组间值		2.160/0.033	2.945/0.004

3 讨 论

癫痫具有病程长、意外死亡风险高等特点,常见病因有先天性遗传、脑损伤、脑炎、脑瘤、脑血管疾病、代谢异常等,发作类型可分为局灶性、全面性和未分类等^[10]。老年人群普遍存在神经、血管功能减退,器官功能衰退,自理能力变差等情况,当血管病变、神经病变、系统病变出现后,极易引起癫痫的发作,故患病率更高。各项检查表明癫痫发作时伴随神经元异常放电,患者无法对自身脑部神经功能进行有效控制,即常有感觉、运动、意识障碍等伴随发生^[11]。癫痫发作后患者一般有强直抽搐等表现,全身肌肉均会受到损伤,长期较高频率或癫痫持续状态、脑电图持续放电还会影响到认知功能,若延误治疗,会加重神经受损程度,造成不可逆影响^[12]。因此,癫痫患者早期的诊断与治疗尤为重要,及早规范抗癫痫发作药物治疗不仅能够控制癫痫发作,同时也有效提高患者的生活质量。

托吡酯为临床常见的抗癫痫药物,其为硫化物,内部化学结构为纯天然单糖基右旋类物质,用药后可对具有电压依赖作用的钠离子通路产生较强的阻断作用,激活 γ 氨基丁酸相关受体,进而增加氯离子内流总量,增强神经抑制功能^[13]。托吡酯可有效抑制神经元组织异常放电作用,调控局部电流,也可作用于谷氨酸受体,继而缓解癫痫发作时神经元异常放电等临床症状。相关研究还发现,对于癫痫患者,采用托吡酯进行治疗可减少脑组织损伤,改善认知功能^[14]。但临床实践发现,对于癫痫患者,单一采用托吡酯进行治疗疗

效欠佳,且癫痫病程较长,需为患者提供长期的持续治疗,较长治疗周期易引发诸多不良反应,导致安全性下降。拉考沙胺是一种新引入的抗癫痫药物(AED),已被 FDA 批准作为单药治疗和辅助治疗成人局灶性发作和 ≥ 4 岁儿童患者。拉考沙胺可通过选择性增强慢失活钠通道发挥抗癫痫作用,通过该方式而降低病理性神经元过度兴奋,且不影响生理神经元功能^[15]。既往研究已经证实,拉考沙胺作为局灶性癫痫发作成人患者的辅助治疗药物具有较好有效性和耐受性^[16]。结果显示,拉考沙胺联合托吡酯治疗癫痫患者具有显著疗效,可减少癫痫发作,改善认知功能及脑电图频段功率。

研究指出,机体免疫应答、神经炎性反应、神经传导和免疫调节中,血清细胞因子均在癫痫发作中发挥关键性作用,特别是神经传导,会参与到多个中枢神经系统病理改变中^[17-19]。HMGB1 为高度保守的核蛋白,在哺乳动物细胞广泛分布,研究指出,其作为一种重要的炎性因子,可作用于 Toll 样受体 4 和晚期糖基化终产物受体,激活核转录因子,从而作用于 N-甲基-D-天门冬氨酸等谷氨酸受体,加剧过度兴奋和癫痫^[20-21]。癫痫发作后,神经元异常放电,一旦损伤中枢神经系统就会激活上调 HMGB1 的表达和迁移,进入血液循环,致使其水平明显上升^[22]。部分研究还表示,HMGB1 水平与认知功能呈相关性,其水平越高,患者认知功能损伤越严重^[23-24]。FGL2 是一种主要由 T 淋巴细胞分泌的新型纤维蛋白原,其在多种炎性反应性疾病的发生发展中均有参与,可能与阿尔茨海默病的发生机制有关^[25]。刘丹丹等^[26]研究结果显示,癫痫患者血清 FGL2 水平与脑电图异常及认知功能呈密切相关性,FGL2 水平越高,提示脑部炎性反应损伤越严重,脑电图异常加重,进而影响认知功能。本研究结果显示,治疗后,联合组血清 HMGB1、FGL2 水平均低于单药组。提示拉考沙胺联合托吡酯治疗癫痫患者可能通过抑制血清 HMGB1、FGL2 的表达发挥抗癫痫、改善认知功能的作用。

4 结 论

综上所述,与单用托吡酯治疗相比,采用拉考沙胺与托吡酯联合的治疗方案能够进一步减轻癫痫患者的神经元异常放电,提高认知功能,减少癫痫发作频次和持续时间,改善脑电图波段功率,同时有利于减轻神经炎性反应,提高治疗总有效率,且研究发现联合方案抗癫痫效果提升的原因可能与抑制患者血清 HMGB1、FGL2 表达水平有关。同时拉考沙胺与托吡酯联合的治疗方案安全性良好,在癫痫患者的治疗中具有广阔

的临床应用前景。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王威:课题设计,分析试验数据,论文撰写;高润石、陈佳:提出研究思路,资料搜集整理,统计学分析;张灿、孙靓:论文修改

参考文献

- [1] Borowicz-Reutt K, Czernia J, Krawczyk M. Genetic background of epilepsy and antiepileptic treatments[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22):16280. DOI: 10.3390/ijms242216280.
- [2] Galan FN, Beier AD, Sheth RD. Advances in epilepsy surgery[J]. *Pediatr Neurol*, 2021, 122(21):89-97. DOI: 10.1016/j.pediatr-neurol.
- [3] Neri S, Mastroianni G, Gardella E, et al. Epilepsy in neurodegenerative diseases[J]. *Epileptic Disord*, 2022, 24(2):249-273. DOI: 10.1684/epd.2021.1406.
- [4] 陈静, 杨菊萍, 靳红光, 等. 拉莫三嗪联合托吡酯治疗癫痫患儿的临床疗效及其对患者认知功能, 神经因子水平的影响[J]. *医学临床研究*, 2024, 41(4):565-568. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2024.04.024.
- [5] 李蓓, 贾珊珊, 郑妍妍. 拉考沙胺在儿童局灶性癫痫添加治疗的疗效及安全性分析[J]. *重庆医学*, 2022, 51(18):3142-3145. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.18.016.
- [6] 肖彩霞, 张赞, 王书霞, 等. 奥卡西平联合拉考沙胺治疗成人局灶性癫痫的疗效及对患者认知, 痫样放电和睡眠结构的影响[J]. *海南医学*, 2024, 35(21):3081-3085. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2024.21.008.
- [7] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南:癫痫病分册[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2015:6.
- [8] 江利琛, 曾慧, 吴大兴. 简易精神状态量表在不同性别及文化程度老年人群中的测量等值性[J]. *中国临床心理学杂志*, 2022, 30(4):940-943. DOI:10.16128/j.cnki.1005-3611.2022.04.036.
- [9] 康婧, 耿文清, 姜拥军, 等. 蒙特利尔认知评估量表和国际人类免疫缺陷病毒痴呆量表在男男同性性行为人类免疫缺陷病毒感染不同认知功能障碍筛查中的应用[J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38(6):348-352. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20190903-00280.
- [10] Fawcett J, Davis S, Manford M. Further advances in epilepsy[J]. *J Neurol*, 2023, 270(11):5655-5670. DOI: 10.1007/s00415-023-11860-6.
- [11] Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure medications for adults with epilepsy: A review[J]. *JAMA*, 2022, 327(13):1269-1281. DOI: 10.1001/jama.2022.3880.
- [12] Operto FF, Pastorino GMG, Viggiano A, et al. Epilepsy and cognitive impairment in childhood and adolescence: A mini-review[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2023, 21(8):1646-1665. DOI: 10.2174/1570159X20666220706102708.

- [13] Bai YF, Zeng C, Jia M, et al. Molecular mechanisms of topiramate and its clinical value in epilepsy[J]. *Seizure*, 2022, 98(1):51-56. DOI: 10.1016/j.seizure.2022.03.024.
- [14] Elewa M, Alghanem SS, Al-Hashel J, et al. Population pharmacokinetics of topiramate in patients with epilepsy using nonparametric modeling[J]. *Ther Drug Monit*, 2023, 45(6):797-804. DOI: 10.1097/FTD.0000000000001143.
- [15] 赵婷, 孙岩, 张惠兰, 等. 拉考沙胺在癫痫患儿中的临床疗效和血药浓度研究[J]. *中国药学杂志*, 2022, 57(5):403-407. DOI: 10.11669/cpj.2022.05.012.
- [16] 曹志伟, 张淑敏, 董琰, 等. 拉考沙胺联合左乙拉西坦治疗局灶性癫痫患儿的疗效及对认知功能的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(4):749-752. DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2024.04.035.
- [17] 谢晓辉, 朱燕, 赵婷, 等. 拉考沙胺联合左乙拉西坦治疗癫痫患儿临床疗效及对神经功能相关指标的影响[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(5):548-551, 562. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.008.
- [18] 向开华, 王天成. 癫痫持续状态发病机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2023, 29(13):2601-2605. DOI:10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2024.04.016.
- [19] 余书婷. 儿童难治性癫痫研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(5):546-551. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.021.
- [20] 王澍, 关宇光. HMGB1-TLR 信号通路在癫痫发生及治疗中的研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2021, 20(8):833-838. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20201023-00839.
- [21] 季燕, 朱锋, 宋建华. 高迁移率族蛋白 B1、脂蛋白相关磷脂酶 A2、中性粒细胞与淋巴细胞比值诊断高血压患者合并急性脑梗死的价值及其与病情严重程度的关系研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(12):75-79. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.300.
- [22] 李芳, 贾晶晶, 蒋建华. 癫痫患者血清 HMGB1, TLR4 及 IL-1 β 水平的变化及其对病情严重程度的评估价值[J]. *海南医学*, 2023, 34(12):1749-1752. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2023.12.018.
- [23] 冯娇娇, 邢雅杰, 刘丹丹, 等. AQP4, MMP-9 及 HMGB1 预测癫痫患儿认知功能损害的价值分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(6):28-33. DOI:10.3969/j.issn.1673-5293.2023.06.004.
- [24] 廖晶晶, 朱雅琪, 何诚, 等. 针刺通过调控高迁移率族蛋白 1/晚期糖基化终末产物受体信号通路对血管性痴呆大鼠认知功能和神经炎症的影响[J]. *河北中医*, 2024, 46(12):2010-2016, 2023. DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2024.12.016.
- [25] Lee J, Park S, Kim Y, et al. Exploring the genetic associations between the use of statins and Alzheimer's disease[J]. *J Lipid Atheroscler*, 2022, 11(2):133-146. DOI: 10.12997/jla.2022.11.2.133.
- [26] 刘丹丹, 孙彩霞, 姜晓霞. 癫痫患者血清 CyPA、FGL2 水平、脑电图异常与认知功能的关系[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(2):143-146. DOI:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2023.0034.

(收稿日期:2025-03-18)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.005

神经系统疾病专题

血清 PRR14、BChE 在帕金森病患者中的表达水平及临床意义

欧春影, 许可, 郭靖, 王梦

基金项目: 江苏省卫生健康委科研项目(ZD2020061)

作者单位: 221000 江苏徐州, 徐州市中心医院神经内科

通信作者: 许可, E-mail: xukenew@163.com



【摘要】目的 研究血清富脯氨酸 14 (PRR14)、丁酰胆碱酯酶 (BChE) 在帕金森病 (PD) 患者中的表达水平及临床意义。**方法** 选取 2022 年 6 月—2024 年 6 月徐州市中心医院神经内科收治的 PD 患者 120 例为 PD 组, 根据蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分将 PD 患者分为认知障碍亚组 (PD-CI 亚组, $n=79$) 和认知正常亚组 (PD-NC 亚组, $n=41$), 另选取同期医院健康体检者 60 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 PRR14 水平, 分光光度法检测 BChE 活性; 采用 Pearson 相关性分析 PRR14、BChE 与 Hoehn-Yahr 分级、帕金森病统一评分量表 III (UPDRS-III) 评分、MoCA 评分的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 PD 患者发生认知功能障碍的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 PRR14 水平及 BChE 活性对 PD 患者发生认知功能障碍的诊断价值。**结果** PD 组血清 PRR14 水平高于健康对照组, BChE 活性低于健康对照组 ($t/P=5.148/<0.001$, $5.130/<0.001$); 与 PD-NC 亚组比较, PD-CI 亚组患者病程更长, Hoehn-Yahr 分级 3~5 级比例、UPDRS-III 评分、血清 PRR14 水平更高, MoCA 评分、BChE 活性更低 ($t/P=6.069/<0.001$, $4.048/0.044$, $3.055/0.003$, $3.540/0.001$, $4.550/<0.001$, $2.631/0.010$); PD 患者血清 PRR14 水平与 Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-III 评分呈正相关, 与 MoCA 评分呈负相关 ($r/P=0.345/0.038$, $0.452/<0.001$, $-0.574/<0.001$), BChE 活性与 Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-III 评分呈负相关, 与 MoCA 评分呈正相关 ($r/P=-0.317/0.026$, $-0.469/<0.001$, $0.558/<0.001$); 多因素 Logistic 回归结果显示, 血清 PRR14 水平高是 PD 患者发生认知功能障碍的独立危险因素 [$OR(95\% CI)=1.782(1.273\sim2.500)$], BChE 活性高是独立保护因素 [$OR(95\% CI)=0.643(0.478\sim0.863)$]; 血清 PRR14 水平、BChE 活性及二者联合诊断 PD 患者发生认知功能障碍的 AUC 分别为 0.728、0.707、0.842, 二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P=2.559/0.011$, $2.883/0.004$)。**结论** PD 患者血清 PRR14 水平升高, BChE 活性降低, 两指标与 PD 患者认知功能障碍的发生密切相关, 共同检测可提高对 PD 认知功能障碍的诊断价值。

【关键词】 帕金森病; 认知功能障碍; 富脯氨酸 14; 丁酰胆碱酯酶; 预测价值**【中图分类号】** R742.5**【文献标识码】** A**Serum PRR14 and BChE expression levels in Parkinson's disease patients and their clinical significance** Ou Chun-

ying, Xu Ke, Guo Jing, Wang Meng. Department of Neurology, Xuzhou Central Hospital, Jiangsu, Xuzhou 221000, China

Funding program: Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (ZD2020061)

Corresponding author: Xu Ke, E-mail: xukenew@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression levels and clinical significance of serum proline-rich 14 (PRR14) and butyrylcholinesterase (BChE) in Parkinson's disease (PD) patients. **Methods** A total of 120 PD patients admitted to the Department of Neurology, Xuzhou Central Hospital, from June 2022 to June 2024 were selected as the PD group. Based on the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) scores, PD patients were divided into cognitive impairment (PD-CI, $n=79$) and cognitively normal (PD-NC, $n=41$) subgroups. Additionally, 60 healthy individuals were included as controls. Serum PRR14 levels were measured using ELISA, and BChE activity was assessed by spectrophotometry. Pearson correlation analysis was used to evaluate the relationships between PRR14, BChE, Hoehn-Yahr staging, Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III (UPDRS-III) scores, and MoCA scores. Multivariate logistic regression analyzed factors influencing cognitive dysfunction in PD, and ROC curves assessed the diagnostic value of PRR14 and BChE for cognitive impairment. **Results** The PD group had higher serum PRR14 levels and lower BChE activity compared to controls ($t/P=5.148/<0.001$, $5.130/<0.001$). The PD-CI subgroup exhibited longer disease duration, higher Hoehn-Yahr staging, UPDRS-III scores, and PRR14

levels, along with lower MoCA scores and BChE activity ($t/P=6.069/<0.001$, $4.048/0.044$, $3.055/0.003$, $3.540/0.001$, $4.550/<0.001$, $2.631/0.010$). PRR14 levels positively correlated with Hoehn-Yahr staging and UPDRS-III scores but negatively with MoCA scores ($r/P=0.345/0.038$, $0.452/<0.001$, $-0.574/<0.001$). BChE activity showed the opposite trends ($r/P=-0.317/0.026$, $-0.469/<0.001$, $0.558/<0.001$). High PRR14 was an independent risk factor for cognitive dysfunction [$OR=1.782$ ($1.273-2.500$)], while high BChE was protective [$OR=0.643$ ($0.478-0.863$)]. The AUCs for PRR14, BChE, and their combination in diagnosing cognitive dysfunction were 0.728, 0.707, and 0.842, respectively, with the combination outperforming individual markers ($Z/P=2.559/0.011$, $2.883/0.004$). **Conclusion** Elevated serum PRR14 and reduced BChE activity are closely associated with cognitive dysfunction in PD. Combined detection improves diagnostic accuracy.

【Key words】 Parkinson's disease; Cognitive impairment; Proline-rich 14; Butyrylcholinesterase; Predictive value

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种与年龄相关的神经退行性疾病,涉及神经炎症反应、线粒体功能障碍、脂质稳态破坏、内质网应激及自噬溶酶体系统受损^[1]。典型症状包括运动迟缓、肌强直、不自主震颤及平衡障碍,伴广泛神经精神症状或认知功能障碍^[2]。富脯氨酸 14(proline rich 14, PRR14)是富含脯氨酸蛋白(PRR)家族成员之一,为核纤层成分,可结合异染色质蛋白 1(heterochromatin protein 1, HP1)并锚定至核纤层^[3]。研究发现,PD 患者全血、黑质及内侧黑质中 PRR14 表达显著升高,且与便秘症状相关^[4]。丁酰胆碱酯酶(butyrylcholinesterase, BChE)为乙酰胆碱(ACh)的独立水解酶之一,调控胆碱能信号传导,其活性在 PD 患者中明显降低,为 PD 的潜在分子标志^[5]。目前关于 PRR14、BChE 在 PD 患者认知功能障碍中的作用研究较少,本研究旨在检测 PD 患者血清 PRR14 表达水平及 BChE 活性,分析二者与 PD 认知功能障碍的相关性及诊断价值,以期为 PD 早期诊断及治疗提供依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 6 月—2024 年 6 月徐州市中心医院神经内科收治的 PD 患者 120 例为 PD 组,男 75 例,女 45 例;年龄 61~89(65.37 ± 7.31)岁;体质指数(BMI)18.84~28.46(23.31 ± 3.15) kg/m^2 ;病程 9 个月~8 年,平均(4.35 ± 1.45)年;吸烟史 43 例,饮酒史 58 例;冠心病 22 例,高血压 45 例,糖尿病 19 例;家族史 12 例。按照性别、年龄匹配原则,另选取同期无任何神经退行性疾病或 PD 症状的健康体检者 60 例作为健康对照组,男 38 例,女 22 例;年龄 60~86(64.83 ± 6.89)岁;BMI 18.49~27.88(23.26 ± 2.97) kg/m^2 。2 组性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核批准(2022051204),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《中国帕金森病轻度认知障碍的诊断和治疗指南(2020 版)》

及《帕金森病痴呆的诊断标准与治疗指南(第二版)》的临床诊断标准^[6-7];②年龄 ≥ 18 岁;③临床资料完整。(2)排除标准:①使用皮质类固醇、非甾体类抗炎药、抗胆碱能药物等可能影响研究指标的患者;②合并肿瘤、传染病、心血管疾病、糖尿病或系统性自身免疫性疾病的患者;③既往有脑卒中、脑部手术或损伤、阿尔茨海默病、运动神经元病或其他中枢神经系统疾病史的患者;④继发性 PD 患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 PRR14 水平及 BChE 活性检测:采集 PD 组患者和健康对照组人员清晨空腹肘静脉血 10 ml,分装为 2 个采血管,离心后留取血清于 -80°C 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法测定 PRR14 水平,试剂盒购自江莱生物科技有限公司(货号:JL47372);采用全自动生化分析仪[型号:AU5800,贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司]测定 BChE 活性,试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司(货号:BC5870)。

1.3.2 评定病情量表评分:(1)病情严重程度评估。在抗 PD 药物停用 12 h(过夜停药)后,采用修订的 Hoehn-Yahr 分级评估病情严重程度,分级范围 1.0~5.0 级,分级越高提示病情越重^[8]。(2)运动功能评估。采用帕金森病统一评分量表 III(unified Parkinson's disease rating scale III, UPDRS-III)评估 PD 患者运动功能,评分范围 0~56 分,分值越高提示运动功能受损程度越重^[9]。(3)抑郁及焦虑评估。采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)及汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评估患者抑郁及焦虑情况,得分越高表示抑郁或焦虑程度越重^[10-11]。(4)认知功能评估。采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评估患者认知功能,分值越低提示认知障碍越严重^[12]。(5)记录患者左旋多巴每日等效剂量(levodopa equivalent daily dose, LEDD),通过 LEDD 剂量情况可以反映 PD 患者的病情进展及疾病控制状况。

1.3.3 认知功能障碍分组:依据 MoCA 评分评估 PD 患者的认知功能,将 PD 患者分为认知正常亚组 41 例(PD-NC 亚组,MoCA 评分 ≥ 26 分)与认知障碍亚组 79 例(PD-CI 亚组,MoCA 评分 ≤ 25 分)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 软件进行数据整理与分析。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;采用 Pearson 相关性分析 PRR14、BChE 与 Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-Ⅲ评分、MoCA 评分的相关性;多因素 Logistic 回归分析 PD 患者发生认知功能障碍的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PRR14 水平及 BChE 活性对 PD 患者发生认知功能障碍的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 PRR14 水平及 BChE 活性比较 PD 组血清 PRR14 水平为 (41.15 ± 14.28) ng/L,高于健康对照组的 (29.77 ± 13.83) ng/L,PD 组血清 BChE 活性为 $(6\ 978.56\pm 1\ 400.51)$ IU/L,低于健康对照组的 $(8\ 116.24\pm 1\ 403.53)$ IU/L,差异均有统计学意义($t/P=5.148/<0.001$ 、 $5.130/<0.001$)。

2.2 2 亚组 PD 患者临床资料比较 与 PD-NC 亚组比较,PD-CI 亚组患者 PD 病程更长,Hoehn-Yahr 分级 3~5 级比例、UPDRS-Ⅲ评分、血清 PRR14 水平更高,MoCA 评分、BChE 活性更低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.3 PD 患者血清 PRR14、BChE 与 Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-Ⅲ评分、MoCA 评分的相关性分析 PD 患者血清 PRR14 水平与 Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-Ⅲ评分呈正相关,与 MoCA 评分呈负相关($P<0.05$);BChE 活性与 Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-Ⅲ评分呈负相关,与 MoCA 评分呈正相关($P<0.05$),见表 2。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 PD 患者发生认知障碍的影响因素 以 PD 患者是否发生认知功能障碍为因变量(1=是,0=否),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:血清 PRR14 水平高是 PD 患者发生认知障碍的独立危险因素,BChE 活性高是独立保护因素($P<0.01$),见表 3。

2.5 血清 PRR14 水平及 BChE 活性对 PD 患者发生认知功能障碍的诊断价值 绘制血清 PRR14 水平、BChE 活性及二者联合诊断 PD 患者发生认知功能障碍的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 PRR14 水平、BChE 活性及二者联合诊断 PD 患

者发生认知功能障碍的 AUC 分别为 0.728、0.707、0.842,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=2.559/0.011$ 、 $2.883/0.004$),见表 4、图 1。

表 1 PD-NC 亚组和 PD-CI 亚组 PD 患者临床资料比较
Tab.1 Clinical data comparison between PD-NC and PD-CI subgroups

项 目	PD-NC 亚组 (<i>n</i> = 41)	PD-CI 亚组 (<i>n</i> = 79)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
男[例(%)]	25(60.98)	50(63.29)	0.062	0.804
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	64.83 $\pm$ 6.89	65.65 $\pm$ 7.31	0.606	0.546
病程($\bar{x}\pm s$,年)	3.18 $\pm$ 1.16	4.96 $\pm$ 1.68	6.069	<0.001
教育年限($\bar{x}\pm s$,年)	8.31 $\pm$ 2.82	8.08 $\pm$ 2.70	0.436	0.664
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.26 $\pm$ 2.97	23.33 $\pm$ 3.15	0.120	0.905
吸烟史[例(%)]	14(34.15)	29(36.71)	0.077	0.781
饮酒史[例(%)]	19(46.34)	39(49.37)	0.099	0.753
冠心病[例(%)]	7(17.07)	15(18.99)	0.066	0.797
高血压[例(%)]	14(34.15)	31(39.24)	0.299	0.585
糖尿病[例(%)]	6(14.63)	13(16.46)	0.067	0.795
Hoehn-Yahr 分级[例(%)]			4.048	0.044
0~2.5 级	24(58.54)	31(39.24)		
3~5 级	17(41.46)	48(60.76)		
UPDRS-Ⅲ评分($\bar{x}\pm s$,分)	25.45 $\pm$ 14.29	33.54 $\pm$ 12.67	3.055	0.003
HAMD 评分($\bar{x}\pm s$,分)	15.68 $\pm$ 7.34	16.71 $\pm$ 7.05	0.739	0.461
HAMA 评分($\bar{x}\pm s$,分)	11.99 $\pm$ 5.86	13.01 $\pm$ 5.93	0.901	0.370
MoCA 评分($\bar{x}\pm s$,分)	27.00 $\pm$ 9.98	20.00 $\pm$ 6.75	4.550	<0.001
LEDD($\bar{x}\pm s$,mg/d)	454.51 $\pm$ 161.55	428.73 $\pm$ 149.10	0.873	0.384
PRR14($\bar{x}\pm s$,ng/L)	35.17 $\pm$ 12.88	44.25 $\pm$ 14.15	3.540	0.001
BChE($\bar{x}\pm s$,IU/L)	7 431.5 $\pm$ 1 342.7	6 743.5 $\pm$ 1 389.0	2.631	0.010

表 2 PD 患者血清 PRR14、BChE 与 Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-Ⅲ评分、MoCA 评分的相关性分析

Tab.2 Correlation analysis of PRR14, BChE with Hoehn-Yahr staging, UPDRS-Ⅲ, and MoCA scores

项 目	PRR14		BChE	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
Hoehn-Yahr 分级	0.345	0.038	-0.317	0.026
UPDRS-Ⅲ评分	0.452	<0.001	-0.469	<0.001
MoCA 评分	-0.574	<0.001	0.558	<0.001

表 3 影响 PD 患者发生认知障碍的多因素 Logistic 回归分析

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of cognitive dysfunction in PD

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
病程长	0.209	0.117	3.213	0.073	1.233	0.982~1.549
Hoehn-Yahr 分级 3~5 级	0.403	0.335	1.447	0.229	1.496	0.779~2.885
UPDRS-Ⅲ评分高	0.716	0.413	3.007	0.083	1.525	0.915~4.596
MoCA 评分高	-0.574	-0.332	2.989	0.083	0.563	0.294~1.075
PRR14 高	0.578	0.173	11.224	<0.001	1.782	1.273~2.500
BChE 高	-0.442	-0.151	8.576	0.003	0.643	0.478~0.863

表 4 血清 PRR14 水平及 BChE 活性对 PD 患者发生认知功能障碍的诊断价值

Tab.4 Diagnostic value of PRR14 and BChE for cognitive dysfunction

指 标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
PRR14	40.19 ng/L	0.728	0.655~0.801	0.883	0.558	0.441
BChE	7 002.93 IU/L	0.707	0.632~0.781	0.850	0.542	0.392
二者联合		0.842	0.785~0.900	0.833	0.767	0.600

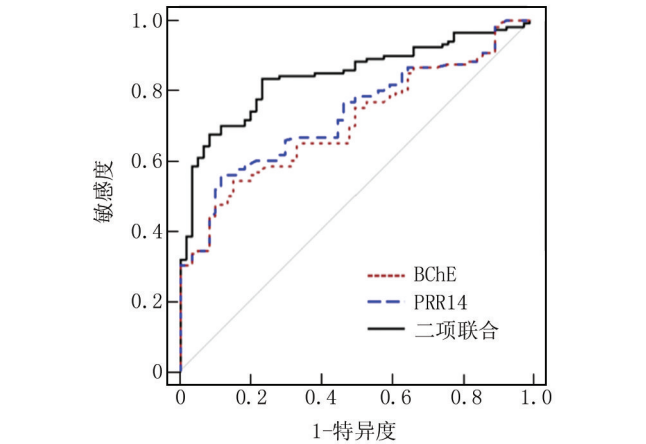


图 1 血清 PRR14 水平、BChE 活性及二者联合诊断 PD 患者发生认知功能障碍的 ROC 曲线分析

Fig.1 ROC curve analysis of PRR14, BChE, and their combination for diagnosing cognitive dysfunction

3 讨 论

PD 是一种影响神经系统的慢性疾病,以黑质致密部中的多巴胺能神经元进行性丧失及 α -突触核蛋白聚集为主要特征。据估计,全球 PD 患者总数可能高达数百万,且随着人口老龄化的发展不断攀升^[13]。认知功能障碍是 PD 常见的非运动症状之一,有超过 30%PD 患者存在轻度认知功能障碍(MCI),且随病程延长往往会进一步恶化^[14]。及早检测和预测 PD 患者认知功能障碍的发生,对于延缓和控制病情进展至关重要。目前,MoCA 评分、简易精神状态检查等工具被广泛用于评估 PD 患者的认知功能,然而其易受主观因素的影响。脑脊液中的 α -突触核蛋白、 β -淀粉样蛋白水平及基因多态性等指标虽与 PD 患者的认知功能障碍存在一定关联,但其准确性和可靠性仍有待进一步验证^[15]。故进一步探索可靠的生物标志物显得尤为必要。

PRR14 是一种在细胞核中发挥作用的结构蛋白质,由 661 个氨基酸组成,被认为是核纤维层的新成分,通过与 HP1 和核层蛋白结合,具有将异染色质连

接到核纤维层的功能,并在细胞周期中赋予异染色质特异性,其 N-端和 C-端含核定位信号可使蛋白质通过核孔复合体进入细胞核,实现核内定位和功能发挥^[16-17]。新近研究中有学者对 PD 患者血清 PRR14 水平进行检测,发现 PRR14 水平升高与 PD 发生有关,且提示更为严重的认知功能障碍^[18]。本研究中,PD 患者血清 PRR14 升高,且 PD-CI 亚组水平高于 PD-NC 亚组,表明 PRR14 参与 PD 疾病过程和 PD 患者认知功能障碍的进展。分析原因:PD 患者脑组织病理性 α -突触核蛋白(α -Syn)聚集会驱动氧化和硝化应激,可能导致基因组和线粒体 DNA 损伤,从而代偿性促使 PRR14 产生并通过抑制 CHEK2 活性影响细胞对 DNA 损伤的响应^[19]。同时高水平 PRR14 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)强激动剂,高表达的 mTOR 蛋白可促进 α -Syn 异常聚集和溶酶体功能障碍,导致自噬受到抑制,引发神经元的凋亡, α -Syn 毒性积累和多巴胺能神经元死亡,对记忆力、智力和认知能力产生不利影响^[18,20-21]。在本研究中,血清 PRR14 水平与 PD 患者疾病严重程度呈正相关,而与认知功能呈负相关。本研究还发现,血清 PRR14 水平是 PD 认知功能障碍发生的独立危险因素,提示血清 PRR14 升高能增加 PD 认知功能障碍发生风险。研究报道,PRR14 具有调节细胞核形态、功能作用,可能参与神经细胞增殖、凋亡等过程^[22]。PRR14 通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,影响自噬功能及 α -Syn 清除,并损伤多巴胺能神经元;此外 PRR14 还可与 Src Homology 3 结构域相结合,可能在调节细胞骨架、维持细胞内信号平衡和细胞周期调控等方面发挥功能,影响神经元的结构、功能和存活,从而影响其认知功能^[23]。

BChE 是一种在多种器官表达的 α -糖蛋白,由 603 个氨基酸组成,在血浆中含量丰富。在大脑中,其主要存在于神经胶质细胞中,也可见于内皮细胞和神经元中,与 AChE 相比, BChE 主要存在于突触间隙外。BChE 被认为是从 AChE 进化而来的,为循环中主要的 ACh 水解酶之一,还可比 AChE 更快地水解人工底物丁酰胆碱,充当生物活性酯的保护性生物清除剂,是胆碱能神经传递的共调节因子,并参与神经细胞分化及对叶酸的反应等多种生理过程^[24]。有研究发现,PD 患者大脑组织存在严重的胆碱能缺陷, ACh 为胆碱能神经元释放的主要副交感神经递质,其水解酶 BChE 活性与 PD 等神经退行性疾病有关,且可作为 PD 相关痴呆的潜在生物标志物^[5]。本研究中,PD 患者血清 BChE 活性降低,且 PD-CI 亚组 BChE 活性低

于 PD-NC 亚组,提示 BChE 参与 PD 和认知功能障碍的发生发展过程。分析原因:PD 伴随神经炎症反应,可促发 T 细胞产生的 ACh 与巨噬细胞上表达的 $\alpha 7$ nAChR 结合,触发抑制信号,限制炎症细胞因子的释放,从而有助于减轻神经炎症反应,这一过程可能通过反馈机制致使血液中 BChE 活性降低^[25-28]。另一方面,循环中 BChE 的活性降低与急性应激、炎症反应和潜在神经炎症反应相关,提示脑损伤的严重程度^[29]。本研究中,血清 BChE 活性与 PD 患者疾病严重程度有关,提示 BChE 可作为反映 PD 患者病情进展的潜在生物指征。BChE 活性反映了胆碱能抗炎反应的强度,BChE 活性越低,提示机体胆碱能抗炎反应越强,神经元遭受的炎症反应损伤越重,对 PD 患者认知功能的损伤越显著^[30]。此外,BChE 还参与肝功能和代谢综合征(糖尿病、高甘油三酯血症)等多种病理过程,参与 PD 代谢紊乱等并发症的发生^[31]。本研究还发现,血清 BChE 活性高是 PD 认知功能障碍发生的独立保护因素,提示血清 BChE 降低可能增加 PD 认知功能障碍的发生风险。外周血 BChE 活性降低,可能通过影响 $\alpha 7$ nAChR 信号转导干扰抗炎反应,或通过影响胆碱能受体毒蕈碱 1 的表达,损害线粒体的结构和功能,进而影响 PD 患者的认知功能^[32-34]。体外实验亦证实,BChE 抑制剂可通过抗炎作用,从而保护神经细胞,并减轻小鼠的认知功能障碍程度^[35]。

另外本研究中 ROC 曲线结果显示,血清 PRR14、BChE 联合对 PD 认知功能障碍的诊断价值高于单独检测,提示血清 PRR14 联合 BChE 共同检测可帮助临床工作者准确诊断 PD 认知功能障碍,从而为早期识别与诊断 PD 认知功能障碍患者,评估病情进展,以及制定个性化治疗措施提供线索。

4 结 论

综上所述,血清 PRR14 水平、BChE 活性在 PD 患者中呈现异常,两指标与 PD 患者认知功能障碍的发生密切相关,共同检测可提高对 PD 认知功能障碍的诊断价值。然而该研究仍存在一些局限性:第一,研究对象来源于单一中心,且样本量较少,可能影响研究结果的外推性;第二,两指标为近年来研究的新型指标,生物学作用尚未完全开发和阐明,相关作用机制仍有待开展更多基础研究进行深入探索。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

欧春影:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;许可:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;郭靖:实施研究过程,资料搜集整理;王梦:进行统计学分析,论文修改

参考文献

- [1] Morris HR, Spillantini MG, Sue CM, et al. The pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2024, 403 (10423): 293-304. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01478-2.
- [2] 陆丽霞,吴卫文,王阳,等. 帕金森病患者血清 salusin- β 、sNogo-B 与病情进展及认知障碍的相关性 [J]. *疑难病杂志*, 2025, 24 (3): 313-317. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.03.011.
- [3] Kiseleva AA, Poleshko A. The secret life of chromatin tethers [J]. *FEBS Lett*, 2023, 597 (22): 2782-2790. DOI: 10.1002/1873-3468.14685.
- [4] Jin T, Tan X, Shi X, et al. Preliminary findings on proline-rich protein 14 as a diagnostic biomarker for Parkinson's disease [J]. *Neuro-molecular Med*, 2021, 23 (2): 285-291. DOI: 10.1007/s12017-020-08617-z.
- [5] Gok M, Madrer N, Zorbaz T, et al. Altered levels of variant cholinesterase transcripts contribute to the imbalanced cholinergic signaling in Alzheimer's and Parkinson's disease [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 941467. DOI: 10.3389/fnmol.2022.941467.
- [6] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组.中国帕金森病轻度认知障碍的诊断和治疗指南(2020 版) [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47 (1): 1-12. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2021.01.001.
- [7] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组,中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学学组.帕金森病痴呆的诊断标准与治疗指南(第二版) [J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54 (8): 762-771. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210130-00078.
- [8] Galeoto G, Berardi A, Colalelli F, et al. Correlation between quality of life and severity of Parkinson's disease by assessing an optimal cut-off point on the Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) as related to the Hoehn & Yahr (H&Y) scale [J]. *Clin Ter*, 2022, 173 (3): 243-248. DOI: 10.7417/CT.2022.2427.
- [9] Hixson J, Quintero JE, Guilian A, et al. Visualization of the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale results [J]. *J Parkinsons Dis*, 2023, 13 (3): 421-426. DOI: 10.3233/JPD-225071.
- [10] Hassanzadeh E, Moradi G, Arasteh M, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on the Hamilton Depression Rating Scale-17 criterion in patients with major depressive disorder without psychotic features: A systematic review and meta-analysis of intervention studies [J]. *BMC Psychol*, 2024, 12 (1): 480. DOI: 10.1186/s40359-024-01981-6.
- [11] Tung VS, Thong NV, Mai NP, et al. Diagnostic value in screening severe depression of the Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale, Beck Depression Inventory Scale, and Zung's Self-Rating Anxiety Scale among patients with recurrent depression disorder [J]. *Acta Inform Med*, 2023, 31 (4): 249-253. DOI: 10.5455/aim.2023.31.249-253.
- [12] Rosca EC, Simu M. Montreal cognitive assessment for evaluating cognitive impairment in Huntington's disease: A systematic review [J]. *CNS Spectr*, 2022, 27 (1): 27-45. DOI: 10.

- 1017/S1092852920001868.
- [13] 张文滨,汪永杰,令垚,等.1990—2021 年中国帕金森病疾病负担分析和预测[J].中华疾病控制杂志,2025,29(1):74-81. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2025.01.012.
- [14] Baiano C, Barone P, Trojano L, et al. Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(1): 45-54. DOI: 10.1002/mds.27902.
- [15] 王萍,梁燕,高霞,等.外周血生物标志物预测老年帕金森病发生认知功能障碍的研究进展[J].老年医学与保健,2025,31(1):285-290. DOI:10.3969/j.issn.1008-8296.2025.01.059.
- [16] Kiseleva AA, Cheng YC, Smith CL, et al. PRR14 organizes H3K9me3-modified heterochromatin at the nuclear lamina[J]. *Nucleus*, 2023, 14(1): 2165602. DOI: 10.1080/19491034.2023.2165602.
- [17] Dunlevy KL, Medvedeva V, Wilson JE. et al. The PRR14 heterochromatin tether encodes modular domains that mediate and regulate nuclear lamina targeting[J].*J Cell Sci*, 2020, 133(10): jcs240416. DOI: 10.1242/jcs.240416.
- [18] Zheng H, Wang T, Shi C, et al. Increased PRR14 and VCAM-1 level in serum of patients with Parkinson's disease [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:993940.DOI: 10.3389/fneur.2022.993940.
- [19] Hinkle JT, Patel J, Panicker N, et al. STING mediates neurodegeneration and neuroinflammation in nigrostriatal α -synucleinopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(15): e2118819119. DOI: 10.1073/pnas.2118819119.
- [20] Bezrukova AI, Basharova KS, Baydakova GV, et al. Dose-dependent alterations of lysosomal activity and alpha-synuclein in peripheral blood monocyte-derived macrophages and SH-SY5Y neuroblastoma cell line by upon inhibition of MTOR protein kinase - Assessment of the prospects of Parkinson's disease therapy[J].*Biochemistry (Mosc)*, 2024, 89(7): 1300-1312. DOI: 10.1134/S0006297924070113.
- [21] Mu C, Shao K, Su M, et al. Lysophosphatidylcholine promoting α -Synuclein aggregation in Parkinson's disease: Disrupting GCase glycosylation and lysosomal α -Synuclein degradation [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2025, 11(1): 47. DOI: 10.1038/s41531-025-00902-7.
- [22] Zhang L, Yang J, Ji Z, et al. PRR14 acts a novel oncogene activating the PI3K signal pathway in human cutaneous squamous cell carcinoma[J].*J Cancer*, 2023, 14(9): 1531-1540. DOI: 10.7150/jca.83695.
- [23] Lucero M, Suarez AE, Chambers JW. Phosphoregulation on mitochondria: Integration of cell and organelle responses[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(7): 837-858. DOI: 10.1111/cns.13141.
- [24] Zuzek MC. Advances in cholinesterase inhibitor research-An overview of preclinical studies of selected organoruthenium (II) complexes[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16): 9049. DOI: 10.3390/ijms25169049.
- [25] Reale M, Costantini E. Cholinergic modulation of the immune system in neuroinflammatory diseases[J]. *Diseases*, 2021, 9(2): 29. DOI: 10.3390/diseases9020029.
- [26] 李敏,黎玉环,罗洁,等.帕金森病患者血清 ESM-1、ET-1 表达与认知功能的关系[J].疑难病杂志,2022,21(11):1124-1128. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.002.
- [27] Tsimpili H, Zoidis G. A new era of muscarinic acetylcholine receptor modulators in neurological diseases, cancer and drug abuse[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, 18(3): 369. DOI: 10.3390/ph18030369.
- [28] 王大勇,张强,徐斌,等.丁苯酞联合美多芭治疗老年帕金森病效果及相关指标变化[J].疑难病杂志,2019,18(1):44-47. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.01.011.
- [29] Ha ZY, Mathew S, Yeong KY. Butyrylcholinesterase: A multifaceted pharmacological target and tool[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2020, 21(1): 99-109. DOI: 10.2174/1389203720666191107094949.
- [30] Markuskova L, Javorova Rihova Z, Fazekas T, et al. Serum butyrylcholinesterase as a marker of COVID-19 mortality: Results of the monocentric prospective observational study[J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 381: 110557. DOI: 10.1016/j.cbi.2023.110557.
- [31] Furtado-Alle L, Tureck LV, De Oliveira CS, et al. Butyrylcholinesterase and lipid metabolism: Possible dual role in metabolic disorders [J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 383: 110680. DOI: 10.1016/j.cbi.2023.110680.
- [32] Sabbir MG, Swanson M, Albensi BC. Loss of cholinergic receptor muscarinic 1 impairs cortical mitochondrial structure and function: Implications in Alzheimer's disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11:1158604. DOI: 10.3389/fcell.2023.1158604.
- [33] 杨明健.高频重复经颅磁刺激治疗帕金森病认知功能障碍的临床效果[J].中国当代医药,2023,30(12):19-24. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2023.12.006.
- [34] 关小明,陈锴,梁艳桂.帕金森病患者血清 miR-132、miR-150 表达水平与认知功能及炎症因子的关系研究[J].河北医药,2022,44(3):341-344,349. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2022.03.004.
- [35] Chen Y, Zhang W, Li Q, et al. Discovery of 4-benzylpiperazinequinoline BChE inhibitor that suppresses neuroinflammation for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 272: 116463. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116463.

(收稿日期:2025-03-10)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.006

神经系统疾病专题

脑深部电刺激术与药物治疗帕金森病的临床疗效及其对血清指标的影响

姚祥巍, 英月芬, 殷香宇, 孙佳, 尚雪莹

基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研课题 (2020-026)

作者单位: 150000 黑龙江省哈尔滨市第四医院神经内科

通信作者: 姚祥巍, E-mail: yaoxw668@163.com



【摘要】目的 探究脑深部电刺激术 (DBS) 与药物治疗帕金森病 (PD) 的临床疗效及其对血清指标的影响。方法 选取 2022 年 2 月—2024 年 11 月哈尔滨市第四医院神经内科收治的 PD 患者 158 例的临床资料, 依据随机数字表法分为观察组 79 例与对照组 79 例。对照组给予常规药物治疗, 观察组在此基础上联合 DBS 治疗。治疗 12 周后, 比较 2 组患者临床疗效、血清生化指标、血清免疫指标、大脑皮质兴奋性指标及不良反应。结果 观察组总有效率为 93.67%, 高于对照组的 77.22% ($\chi^2/P=8.600/0.003$); 治疗 12 周后, 观察组脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平高于对照组, 神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、中枢神经特异蛋白 (S100 β) 水平低于对照组 ($t/P=4.575/<0.001$ 、 $10.560/<0.001$ 、 $5.775/<0.001$); 观察组 IgM、IgA、IgG 水平低于对照组 ($t/P=5.082/<0.001$ 、 $9.916/<0.001$ 、 $6.405/<0.001$); 观察组中枢传导时间 (CMCT)、静息运动阈值 (RMT) 高于对照组, 运动诱发电位 (MEP) 低于对照组 ($t/P=7.263/<0.001$ 、 $5.025/<0.001$ 、 $7.725/<0.001$); 2 组不良反应总发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2/P=0.313/0.576$)。结论 DBS 联合药物治疗 PD 具有显著疗效, 能够显著改善患者的临床症状和血清生化、免疫及大脑皮质兴奋性指标, 具有安全性。

【关键词】 帕金森病; 脑深部电刺激术; 药物治疗; 临床疗效; 血清指标

【中图分类号】 R742.5; R454.1

【文献标识码】 A

Deep brain stimulation (DBS) outperforms pharmacotherapy in Parkinson's disease: effects on serum neuroprotection and excitability markers Yao Xiangwei, Ying Yuefen, Yin Xiangyu, Sun Jia, Shang Xueying. Department of Neurology, Harbin Fourth Hospital, Heilongjiang, Harbin 150000, China

Funding program: Heilongjiang Health Commission Project (2020-026)

Corresponding author: Yao Xiangwei, E-mail: yaoxw668@163.com

【Abstract】 **Objective** To compare DBS+medication vs medication alone in PD. **Methods** A total of 158 patients with Parkinson's disease (PD) admitted to the Department of Neurology, Harbin Fourth Hospital from February 2022 to November 2024 were selected. According to the random number table method, they were divided into an observation group (79 cases) and a control group (79 cases). The control group received conventional drug therapy, while the observation group received deep brain stimulation (DBS) treatment in addition to the conventional drug therapy. The clinical efficacy, serum biochemical indicators, serum immune indicators, cerebral cortical excitability indicators, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of clinical efficacy in the observation group was 93.67%, which was higher than that in the control group (77.22%) ($\chi^2/P=8.600/0.003$). After treatment, the level of BDNF in the observation group was higher than that in the control group ($t/P=4.575/<0.001$), while the levels of NSE and S100 β were lower than those in the control group ($t/P=10.560/<0.001$, $5.775/<0.001$, respectively). The levels of IgM, IgA, and IgG in the observation group were lower than those in the control group ($t/P=5.082/<0.001$, $9.916/<0.001$, $6.405/<0.001$, respectively). The CMCT (Central Motor Conduction Time) and RMT (Resting Motor Threshold) in the observation group were higher than those in the control group ($t/P=7.263/<0.001$, $5.025/<0.001$, respectively), while the MEP (Motor Evoked Potential) was lower than that in the control group ($t/P=7.725/<0.001$). There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** DBS provides comprehensive neuroprotective and immunomodulatory benefits in PD.

【Key words】 Parkinson's disease; Deep brain stimulation; Drug therapy; Clinical effect; Serum index

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种普遍存在的慢性神经退行性疾病,以运动症状和非运动症状为主要特征,对中老年人群的日常生活质量造成显著影响^[1-2]。目前,PD 的治疗包括药物及手术治疗,尽管药物治疗能在初期有效减轻患者的症状,但长期使用却可能导致疗效逐渐减弱以及药物耐受性下降等一系列问题^[3]。脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)作为一种新兴的外科治疗手段,通过植入电极刺激特定脑区(如丘脑底核或苍白球内侧部),能够有效改善中晚期患者的运动症状,并减少药物剂量及相关不良反应^[4-5]。血清指标作为反映患者生理状态和疾病进展的重要指标,对于评估治疗效果和预测疾病预后具有重要意义^[6]。近年来,关于 DBS 与药物治疗的临床疗效对比研究逐渐增多,但关于两者对血清指标影响的研究相对较少。基于此,本研究旨在通过对比 DBS 与药物治疗 PD 患者的临床疗效及其对血清指标的影响,为 PD 的个体化治疗提供更加全面的依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 2 月—2024 年 11 月哈尔滨市第四医院神经内科收治的 PD 患者 158 例的临床资料,依据随机数字表法分为观察组 79 例与对照组 79 例。2 组患者临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究通过医院伦理委员会审查批准(KY2022-01),患者或家属知情同意并签署同意书。

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

项 目	对照组 (<i>n</i> = 79)	观察组 (<i>n</i> = 79)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			0.104	0.747
男	45(56.96)	47(59.49)		
女	34(43.04)	32(40.51)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	61.49 $\pm$ 4.97	61.16 $\pm$ 4.86	0.421	0.674
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.08 $\pm$ 2.11	22.14 $\pm$ 2.13	0.178	0.859
病程($\bar{x}\pm s$,年)	3.37 $\pm$ 1.12	3.23 $\pm$ 1.13	0.776	0.439
基础疾病[例(%)]				
高血压	34(43.04)	37(46.84)	0.230	0.631
糖尿病	31(39.24)	33(41.77)	0.105	0.746
吸烟史[例(%)]	43(54.43)	41(51.9)	0.102	0.750
饮酒史[例(%)]	35(44.3)	37(46.84)	0.102	0.749
家族遗传史[例(%)]	21(26.58)	24(30.38)	0.280	0.597
入院时 UPDRS 评分($\bar{x}\pm s$,分)	95.86 $\pm$ 17.44	96.19 $\pm$ 17.59	0.118	0.906
Hoehn-Yahr 分级[例(%)]			0.430	0.512
1~2 级	47(59.49)	51(64.56)		
3~4 级	32(40.51)	28(35.44)		

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合 PD 诊断标准^[7];②年龄 50~70 岁;③Hoehn-Yahr 分级为 1~4 级;④PD 病程 $\geq$ 6 个月;⑤认知功能正常。(2)排除标准:①继发性 PD;②存在脑部手术史;③伴恶性肿瘤;④伴有其他严重躯体疾病或精神障碍;⑤观察组存在手术禁忌证,存在颅内病变、出血倾向或无法耐受手术的情况;⑥近 1 个月内接受过 PD 治疗;⑦对本研究药物过敏;⑧妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 治疗方法 所有患者均接受常规治疗方案,在此基础上对照组患者给予盐酸普拉克索片(石药集团欧意药业有限公司,规格:0.25 mg/片),治疗初期每次 0.25 mg,每日 2 次,经过 2 周的适应期后,用药频次调整为每日 3 次,治疗 12 周。观察组患者在对照组治疗基础上,联合应用 DBS 进行治疗,手术流程涵盖局部麻醉、安装定向基座、依据精确靶点坐标将刺激电极植入、稳固电极,并在患者锁骨下方植入脉冲发生器。术后 5 周,启动脉冲发生器实施刺激疗法,其中刺激频率 125~185 Hz、电压 1.8~3.5 V、脉宽 60~90 μ s,持续治疗 12 周。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 血清生化指标检测:分别于治疗前及治疗 12 周后,采集患者空腹 8 h 静脉血 3 ml,离心收集上清液。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、中枢神经特异蛋白(S100 β)水平。

1.4.2 血清免疫指标检测:上述血清采用 IMAGE 800 特种蛋白分析仪(贝克曼库尔特公司),检测血清中免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 G(IgG)水平。

1.4.3 大脑皮质兴奋性检查:分别于治疗前及治疗 12 周后,使用 NDI-092 型肌电图诱发电位仪(上海海神医疗电子仪器有限公司)测量患者运动诱发电位(MEP)、静息运动阈值(RMT)、中枢传导时间(CMCT)。MEP 是在刺激阈值上调 5%后,记录由此诱发的最大波幅;RMT 是在静息状态下,找到能够诱发出至少 5 个波幅 $<50 \mu$ V 的 MEP 中的最小刺激强度;CMCT 计算是通过比较在静息状态下,以 RMT 的 120%为刺激强度产生的皮质潜伏期与第 7 颈髓刺激所引发的皮质潜伏期之间差异值。

1.4.4 不良反应:记录患者头晕、恶心呕吐、低血压、轻度嗜睡及食欲减退发生情况,并统计总发生率。

1.5 临床疗效判定标准 采用统一帕金森病评分量表(UPDRS)评估 PD 患者疗效,量表包括 UPDRS-II 日常生活评分(0~52 分),UPDRS-III 运动检查评分(0~56 分)、UPDRS-IV 运动并发症评分(0~23 分),分

值越高表示症状越严重。(1)治愈:治疗后患者UPDRS评分较治疗前下降>50%,患者运动功能得到显著改善,症状明显减轻;(2)显效:治疗后患者UPDRS评分较治疗前下降20%~50%,患者运动功能有所改善,症状有所缓解;(3)有效:治疗后患者UPDRS评分较治疗前下降1%~19%,治疗有一定的积极作用;(4)无效:治疗后患者的UPDRS评分较治疗前下降<1%,患者运动功能未得到明显改善,症状基本保持不变或有所加重^[8-9]。总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。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,比较采用卡方检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组疗效比较 观察组总有效率为93.67%,高于对照组的77.22%,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表2。

表2 对照组与观察组PD患者治疗总有效率比较 [例(%)]
Tab.2 Comparison of total effective rates of PD patients between the control group and the observation group

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	79	13(16.46)	30(37.97)	18(22.78)	18(22.78)	77.22
观察组	79	18(22.78)	33(41.77)	23(29.11)	5(6.33)	93.67
<i>U</i> / χ^2 值			<i>U</i> =1.946			χ^2 =8.600
<i>P</i> 值			0.052			0.003

2.2 2组治疗前后血清生化指标比较 治疗前,2组血清生化指标比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗12周后,2组BDNF水平均升高,NSE、S100β水平均降低,且观察组升高/降低幅度大于对照组(*P*<0.01),见表3。

表3 对照组与观察组PD患者治疗前后血清生化指标比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)
Tab.3 Comparison of serum biochemical indicators between the control group and the observation group of PD patients

组别	时间	BDNF	NSE	S100β
对照组 (<i>n</i> =79)	治疗前	1.83±0.47	18.67±3.53	0.43±0.13
	治疗后	2.87±0.61	10.14±1.67	0.22±0.09
观察组 (<i>n</i> =79)	治疗前	1.85±0.51	18.73±3.61	0.41±0.11
	治疗后	3.34±0.68	7.52±1.44	0.15±0.06
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		15.364/<0.001	27.639/<0.001	14.943/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		21.404/<0.001	35.345/<0.001	24.297/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治后组间值		4.575/<0.001	10.560/<0.001	5.775/<0.001

2.3 2组治疗前后血清免疫指标比较 治疗前,2组血清免疫指标比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗12周后,2组IgM、IgA、IgG水平均降低,且观察组低于对照组(*P*<0.01),见表4。

表4 对照组与观察组PD患者治疗前后血清免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s, \text{g/L}$)
Tab.4 Comparison of serum immune indicators between the control group and the observation group of PD patients

组别	时间	IgM	IgA	IgG
对照组 (<i>n</i> =79)	治疗前	1.84±0.68	4.09±0.31	18.69±2.39
	治疗后	1.58±0.46	3.61±0.23	14.31±2.11
观察组 (<i>n</i> =79)	治疗前	1.86±0.71	4.11±0.32	18.77±2.48
	治疗后	1.22±0.43	3.27±0.21	12.17±2.09
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		3.441/<0.001	16.660/<0.001	17.794/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		9.037/<0.001	25.273/<0.001	25.381/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治后组间值		5.082/<0.001	9.916/<0.001	6.405/<0.001

2.4 2组治疗前后大脑皮质兴奋性指标比较 治疗前,2组大脑皮质兴奋性指标比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗12周后,2组CMCT、RMT均升高,MEP均降低,且观察组升高/降低幅度大于对照组(*P*<0.01),见表5。

表5 对照组与观察组PD患者治疗前后大脑皮质兴奋性指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.5 Comparison of cortical excitability indicators between the control group and the observation group of PD patients

组别	时间	CMCT(s)	RMT(%)	MEP(mV)
对照组 (<i>n</i> =79)	治疗前	7.32±1.25	37.51±4.91	3.27±0.77
	治疗后	8.11±1.47	42.39±5.11	2.73±0.62
观察组 (<i>n</i> =79)	治疗前	7.21±1.19	37.44±4.87	3.33±0.81
	治疗后	9.85±1.54	46.48±5.12	2.01±0.55
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		6.409/<0.001	8.310/<0.001	6.392/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		17.730/<0.001	16.968/<0.001	15.453/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治后组间值		7.263/<0.001	5.025/<0.001	7.725/<0.001

2.5 2组不良反应比较 2组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义(χ^2 /*P*=0.313/0.576),见表6。

3 讨论

PD主要由皮质下白质脑病以及淀粉样血管病等脑血管因素导致^[10]。传统上,药物治疗一直是帕金森病的主要治疗手段,然而长期药物治疗往往伴随着多种不良反应和耐受性问题,尤其是服药超过5年患者,极易出现疗效减退和严重不良反应,限制了药物治疗的长期应用效果^[11]。DBS作为神经调控技术,为PD

表 6 对照组与观察组 PD 患者不良反应总发生率比较 [例(%)]

Tab.6 Comparison of total incidence of adverse reactions between the control group and the observation group of PD patients							
组 别	例数	头晕	恶心呕吐	低血压	轻度嗜睡	食欲减退	总发生率 (%)
对照组	79	1(1.27)	2(2.53)	1(1.27)	1(1.27)	1(1.27)	7.59
观察组	79	2(2.53)	1(1.27)	1(1.27)	2(2.53)	2(2.53)	10.13

的治疗提供了新的选择。血清指标作为反映人体内环境变化和生理病理状态的重要指标,近年来在 PD 的研究中逐渐受到广泛关注^[12]。血清中的多种生物标志物,均与 PD 的发病机制和病情进展密切相关。通过监测血清指标的变化,不仅可以为 PD 的早期诊断提供线索,还可以评估治疗效果和预测疾病进展^[13]。

本研究结果表明,DBS 联合药物治疗在改善 PD 症状方面优于单纯药物治疗。DBS 通过直接调节基底神经节的异常神经活动,精确刺激大脑特定区域,能够有效调节异常神经网络活动,改善运动症状和非运动症状。巩顺等^[14]研究表明,DBS 能够显著减少左旋多巴诱导的运动并发症,从而提高治疗有效率。DBS 对丘脑底核或苍白球内侧部的刺激可恢复神经网络的平衡,进一步缓解症状。治疗后,2 组 BDNF 水平均有所升高,且观察组升高幅度更为显著。BDNF 是一种重要的神经营养因子,对神经元的生长、发育和存活具有关键作用,能够促进神经元存活和突触可塑性。在 PD 患者中,BDNF 水平通常较低,可能与多巴胺能神经元的退变有关。DBS 治疗可能通过促进 BDNF 的分泌,从而增强神经元的修复和再生能力,进而改善患者临床症状。Faust 等^[15]研究同样指出,DBS 通过增加 BDNF 的表达,可能减缓患者的神经退行性进程。NSE 和 S100β 作为神经元损伤的敏感标志物,在治疗后 2 组均呈现下降趋势,且观察组下降更为显著。NSE 和 S100β 水平降低表明 DBS 可能通过减少神经炎症反应和氧化应激,保护神经元免受进一步损伤,DBS 治疗可能有助于减轻神经元的损伤程度,从而保护患者的神经功能。时洁等^[16]研究同样表明,脑部刺激治疗能够显著降低 PD 患者血清中的 NSE 和 S100β 水平,与本研究结果一致。经过治疗后,观察组患者免疫功能得到显著改善,可能提示 DBS 对免疫系统具有调节作用。PD 患者的免疫系统常处于异常激活状态,导致炎症反应加剧,异常激活可能与神经元退变和胶质细胞增生有关。DBS 治疗可能通过调节大脑神经网络的活动,间接影响免疫系统的功能,从而降低免疫球蛋白的水平,有助于减轻 PD 患者的炎症反应和神经损伤。DBS 对神经炎症反应的抑制作用可能进一步降低免疫球蛋白水平。Grembecka 等^[17]研究指出,免

疫系统的异常激活与 PD 的发病机制和病情进展密切相关,DBS 治疗可能通过调节免疫系统来减缓疾病的进展,进一步证实 DBS 在 PD 治疗中的免疫调节作用。治疗后,2 组的 CMCT 和 RMT 均有所升高,而 MEP 呈现下降趋势,反映了大脑皮质兴奋性的改变。观察组的变化更为显著,可能与 DBS 对大脑皮质神经网络的直接调节作用有关。CMCT 延长可能反映大脑皮质到脊髓的传导速度减慢,而 RMT 升高则可能反映大脑皮质对肌肉刺激的阈值增加,有助于减轻 PD 患者的肌肉僵硬和运动迟缓症状。MEP 降低则可能反映 DBS 对皮质兴奋性的抑制作用;大脑皮质对肌肉运动的控制能力增强,可能有助于改善患者的运动协调性和灵活性。DBS 可能通过增强神经可塑性,进一步优化皮质兴奋性。刘海峰等^[18]研究指出,DBS 通过调节皮质—基底节—丘脑环路的异常活动,改善运动控制功能。2 组不良反应总发生率差异无统计学意义,表明 DBS 联合药物治疗并未显著增加不良反应风险。DBS 不良反应主要与手术和刺激相关,而药物治疗的不良反应则多与药物本身相关^[19-20]。何平等^[21]研究表明,DBS 的不良反应发生率较低,且多数为可控的短期反应;进一步证实 DBS 联合药物治疗在 PD 治疗中的安全性和可行性。

4 结 论

综上所述,DBS 联合药物治疗在 PD 的治疗中具有显著疗效,能够显著改善患者的临床症状和血清生化、免疫及大脑皮质兴奋性指标,具有安全性。然而,本研究存在一定的局限性,如样本量有限、随访时间较短,以及可能存在其他未控制的变量等,都可能对研究结果产生一定的影响。未来期待有更大规模、更长时间随访的随机对照试验进一步探讨 DBS 的具体作用机制和优化治疗方案,进一步验证 DBS 联合用药的有效性和安全性,为 PD 的治疗提供更可靠的临床指导。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

姚祥巍、英月芬:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;殷香宇:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;孙佳:论文修改;尚雪莹:进行统计学分析,课题设计,论文撰写

参考文献

[1] Alvarez MM, Herrera CG, Martínez OFM, et al. A comprehensive approach to Parkinson's disease: Addressing its molecular, clinical, and therapeutic aspects[J]. International Journal of Molecular Sci-

- ences, 2024, 25(13): 7183.
- [2] 包或雯, 王滢鹏, 万彬, 等. 帕金森病脑深部电刺激术联合药物治疗的卫生经济学评估[J]. 现代医学, 2023, 51(10): 1448-1452. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2023.10.015.
- [3] Dong W, Qiu C, Chang L, et al. The guiding effect of local field potential during deep brain stimulation surgery for programming in Parkinson's disease patients[J]. CNS Neuroscience & Therapeutics, 2024, 30(4): e14501.
- [4] 任虹宇, 李永全, 马俊, 等. 磁共振 T2/SWI 序列定位丘脑底核在帕金森病脑深部电刺激术中的对比研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(1): 17-23. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.01.003.
- [5] 曹峰, 王红, 吴佳乐, 等. 脑深部电刺激术后帕金森病患者照顾者照顾负担的影响因素及生活质量研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2024, 27(11): 1419-1424. DOI: 10.12083/SYSJ.240317.
- [6] 孙光碧, 陆叶婷, 胡西, 等. 老年帕金森病患者血清 Hcy、CysC、MCP-1 水平及其与认知功能障碍的关系[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(5): 662-667. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2025.05.018.
- [7] 蒋雨平, 王坚, 丁正同, 等. 原发性帕金森病的诊断标准(2005 年)[J]. 中国临床神经科学, 2006, 14(1): 40. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0678.2006.01.030.
- [8] 王秋琴, 章雨桐, 徐语晨, 等. 刮痧联合药物治疗原发性帕金森病的短期临床疗效研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(17): 2155-2161. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0904.
- [9] 姚凯锋, 朱向阳, 李嘉, 等. 血清 MIF、LRRK2 表达联合 UPDRS 评分对帕金森病的诊断价值及其与疾病分期的关系分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(2): 120-123. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.02.003.
- [10] Asimakidou E, Sidiropoulos C. Immunomodulatory effects of invasive and non-invasive brain stimulation in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism & Related Disorders, 2025, 133: 107314.
- [11] Davidson B, Milosevic L, Kondrataviciute L, et al. Neuroscience fundamentals relevant to neuromodulation; Neurobiology of deep brain stimulation in Parkinson's disease[J]. Neurotherapeutics, 2024, 21(3): e00348.
- [12] Senevirathne DKL, Mahboob A, Zhai K, et al. Deep brain stimulation beyond the clinic: Navigating the future of Parkinson's and Alzheimer's disease therapy[J]. Cells, 2023, 12(11): 1478.
- [13] 吴伟东, 巩顺, 雷伟, 等. 神经外科机器人辅助脑深部电刺激治疗高龄帕金森病的疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(47): 3816-3821. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231006-00642.
- [14] 巩顺, 陶英群, 金海, 等. 陶氏 DBS 手术评分法在帕金森病疗效评估的应用[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2021, 26(4): 155-158. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231006-00642.
- [15] Faust K, Vajkoczy P, Xi B, et al. The effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on vascular endothelial growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and glial cell line-derived neurotrophic factor in a rat model of Parkinson's disease[J]. Stereotactic and Functional Neurosurgery, 2021, 99(3): 256-266.
- [16] 时洁, 耿晓康, 李潇, 等. rTMS 联合普拉克索治疗老年帕金森病患者疗效及对步态指标和血清 S100 β NSE BDNF 水平的影响[J]. 河北医学, 2024, 30(8): 1362-1367. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2024.08.025.
- [17] Grembecka B, Majkutewicz I, Harackiewicz O, et al. Deep-brain subthalamic nucleus stimulation enhances food-related motivation by influencing neuroinflammation and anxiety levels in a rat model of early-stage Parkinson's disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(23): 16916.
- [18] 刘海峰, 兰杰, 樊华声, 等. 脑深部电刺激联合美多巴对帕金森病患者 UPDRS、PDQ-39 及 MoCA 评分的分析[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2023, 20(2): 46-50. DOI: 10.3969/j.issn.1673-016X.2023.02.008.
- [19] 贝笋, 龙登毅, 龙发青, 等. 多巴丝肼联合普拉克索治疗老年帕金森病疗效[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(7): 776-777, 779. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2021.07.21.
- [20] 范秀博, 李毓新, 吉智, 等. 奥匹卡朋联合左旋多巴治疗帕金森病的疗效及安全性分析[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(2): 114-118. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.02.002.
- [21] 何平, 徐欣, 郑智元, 等. 可感知脑起搏器在丘脑底核脑深部电刺激治疗帕金森病中的初步应用[J]. 中华神经外科杂志, 2024, 40(1): 22-27. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20231013-00117.

(收稿日期: 2025-03-17)

作者 · 编者 · 读者

关于不法人员冒充《疑难病杂志》编辑部进行论文核查的紧急声明

近日, 接到不少作者来电, 反映有人借落实《学术出版规范 期刊学术不端行为界定》标准、规范期刊管理之机, 以“《疑难病》学术伦理委员会”之名, 向近三年在本刊刊载论文的作者, 限期索要论文原始实验数据、伦理审查文件等相关佐证材料。此为虚假信息, 希望广大作者提高警惕, 严防上当受骗。为此, 疑难病杂志社紧急声明如下:

1. 本刊从未设置“《疑难病》学术伦理委员会”, 也未委托任何个人、机构进行上述相关工作。

2. 本刊对作者论文在审稿时发现缺少伦理证明或质疑研究数据时, 即在审稿期间以退修形式要求作者完善数据和补充伦理证明, 出版后不再索要。

3. 如发现有人向作者限期索要相关材料, 千万不要提供, 应及时与编辑部联系, 唯一电话: 0311-85901735, 唯一邮箱: ynbzz@163.com。

4. 本刊对欺骗作者的事件, 一经发现即报案处理。

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.007

论著 · 临床

心脏电生理平衡指数对老年冠心病患者药物涂层球囊扩张术后主要不良心血管事件的预测价值

景永丽, 朱慧敏, 李东程, 郑凯, 马君



基金项目: 江苏省卫生健康委科研基金资助项目 (ZD2022041)

作者单位: 223300 江苏淮安, 南京医科大学附属淮安第一医院电生理室 (景永丽、朱慧敏、郑凯、马君), 心血管内科 (李东程)

通信作者: 李东程, E-mail: jingyli0908@163.com

【摘要】目的 探讨心脏电生理平衡指数 (iCEB) 对老年冠心病患者药物涂层球囊扩张术后主要不良心血管事件的预测价值。方法 回顾性选取 2021 年 4 月—2023 年 2 月在南京医科大学附属淮安第一医院行药物涂层球囊扩张术治疗的老年冠心病患者 256 例, 依据术后 1 年是否发生 MACE 分为 MACE 组 ($n=37$) 和非 MACE 组 ($n=219$)。采集患者基线资料、术前、术中及术后资料。多因素 Logistic 回归分析术后 MACE 的影响因素, ROC 曲线分析 iCEB 对术后 MACE 的预测价值。结果 MACE 组脂蛋白 (a) [Lp(a)], iCEB、冠状动脉中重度钙化占比高于非 MACE 组 ($\chi^2/t/P=8.127/<0.001, 57.239/<0.001, 21.241/<0.001$), MACE 组左回旋支 (LCX)、边支血管病变占比、QT、QRS 均低于非 MACE 组 ($\chi^2/t/P=4.775/0.029, 4.700/0.030, 22.450/<0.001, 7.625/<0.001$), 2 组其余临床资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); Logistic 回归分析结果显示 LCX ($OR=0.347, 95\%CI 0.130\sim0.929$)、边支血管 ($OR=0.433, 95\%CI 0.200\sim0.937$) 均对术后 MACE 的发生影响较小, 冠状动脉中重度钙化 ($OR=2.979, 95\%CI 1.464\sim6.061$)、iCEB 高 ($OR=6.018, 95\%CI 3.551\sim10.199$) 均为术后 MACE 的危险因素 ($P<0.05$); ROC 曲线分析结果显示, 冠状动脉中重度钙化、iCEB 及二者联合预测术后 MACE 的 AUC 分别为 0.745、0.789 和 0.887, 二者联合检测效能优于各指标单独检测 ($Z=3.200, 2.958, P$ 均 <0.001)。结论 iCEB 与老年冠心病患者药物涂层球囊扩张术后 MACE 存在相关性, 可能具有一定的预后预测价值。

【关键词】 冠心病; 药物涂层球囊扩张术; 心脏电生理平衡指数; 主要不良心血管事件; 老年人

【中图分类号】 R541.4; R444 【文献标识码】 A

Cardiac electrophysiological balance index (iCEB) predicts major adverse cardiovascular events after drug-coated balloon angioplasty in elderly CAD patients Jing Yongli*, Zhu Huimin, Li Dongcheng, Zheng Kai, Ma Jun.

*Department of Cardiology, Huai'an First Hospital, Nanjing Medical University, Jiangsu, Huai'an 223300, China

Funding program: Jiangsu Health Commission Project (ZD2022041)

Corresponding author: Li Dongcheng, E-mail: jingyli0908@163.com

【Abstract】Objective To assess iCEB's predictive value for post-procedural MACE. Methods A retrospective study was conducted on 256 elderly patients with coronary heart disease who underwent drug coated balloon angioplasty at Huai'an First Hospital affiliated with Nanjing Medical University from April 2021 to February 2023. The patients were divided into MACE group ($n=37$) and non-MACE group ($n=219$) based on whether MACE occurred one year after surgery. Collect baseline data, preoperative, intraoperative, and postoperative data from patients. Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of postoperative MACE, and ROC curve analysis of the predictive value of iCEB for postoperative MACE. Results The proportion of Lp (a), iCEB, and moderate to severe coronary artery calcification in the MACE group was higher than that in the non-MACE group ($\chi^2/t/P=8.127/<0.001, 57.239/<0.001, 21.241/<0.001$), while the LCX, collateral vessel proportion, QT, and QRS in the MACE group were lower than those in the non-MACE group ($\chi^2/t/P=4.775/0.029, 4.700/0.030, 22.450/<0.001, 7.625/<0.001$). There was no statistically significant difference in other clinical data between the two groups ($P>0.05$); The results of logistic regression analysis showed that LCX [$OR=0.347, 95\%CI 0.130\sim0.929$] and collateral vessels [$OR=0.433, 95\%CI 0.200\sim0.937$] were non risk factors for postoperative MACE, while moderate to severe coronary artery calcification [$OR=2.979, 95\%CI 1.464\sim6.061$] and iCEB [$OR=6.018, 95\%CI 3.551\sim10.199$] were risk factors for postoperative MACE ($P<0.05$); The ROC curve analysis results showed that the AUC of moder-

ate to severe coronary artery calcification, iCEB, and their combined prediction of postoperative MACE were 0.745, 0.789, and 0.887, respectively. The combined detection efficiency of the two was better than that of each indicator detected separately ($Z=3.200, 2.958, P<0.001$ for all). **Conclusion** iCEB is a novel electrophysiological marker for post-DCB risk stratification in elderly CAD.

【Key words】 Coronary artery disease; Drug-coated balloon; Electrophysiological balance index; Major adverse cardiovascular events; Elderly

据统计,全球每年约有 740 万人死于冠心病^[1]。我国老年人口比例逐年增加,冠心病的发生率逐年上升,成为了一个重要的公共健康问题^[2]。药物涂层球囊(drug-coated balloon, DCB)作为一种新型的介入治疗方法,因其较低的再狭窄率和出血风险,逐渐被广泛应用于冠心病的治疗^[3]。然而,老年冠心病患者的心血管事件风险较高,术后主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生率依然不容忽视,影响患者的长期预后。文献报道 3%~15% 的患者 DCB 扩张术后出现 MACE^[4]。因此,如何有效预测术后 MACE,针对高风险患者进行早期干预,成为亟需解决的问题。心脏电生理平衡指数(index of cardiac electrophysiological balance, iCEB)作为一种新兴的生物标志物,已被提出用于评估心脏电生理状态和心血管风险^[5]。研究表明^[6], iCEB 与心血管事件的发生密切相关,能够有效反映患者的心脏功能和电生理状态。本研究旨在探讨 iCEB 对老年冠心病患者 DCB 扩张术后 MACE 的预测价值,以期临床决策提供依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 纳入 2021 年 4 月—2023 年 2 月在南京医科大学附属淮安第一医院行药物涂层球囊扩张术治疗的老年冠心病患者 256 例,男 193 例,女 63 例,年龄 66~79(72.33±2.09)岁;体质量指数(body mass index, BMI)21~28(24.13±1.17) kg/m²;合并症:原发性高血压 167 例,2 型糖尿病 82 例,高脂血症 48 例,脑血管病 40 例;疾病类型:急性心肌梗死 55 例,不稳定型心绞痛 171 例,稳定型心绞痛 30 例;用药情况:阿司匹林 251 例,氯吡格雷 157 例,替格瑞洛 108 例,他汀类药物 249 例。依据术后 1 年是否发生 MACE 分为 MACE 组($n=37$)和非 MACE 组($n=219$)。本研究已通过南京医科大学附属淮安第一医院医学伦理委员会审核批准(KY-2023-145-01),所有患者在纳入研究前均签署书面知情同意书,研究过程严格遵循《赫尔辛基宣言》相关伦理原则。

1.2 病例选择标准 纳入标准:冠心病符合《中国心血管病预防指南(2017)》标准^[7];年龄≥65 岁;临床

资料完整。排除标准:近 6 个月内有心肌梗死或心绞痛发作史;合并严重心律失常、慢性心力衰竭、严重瓣膜病、先天性心脏病等;伴严重的肝、肾等脏器功能障碍,或肝疾病、肾功能不全(肌酐清除率<30 ml/min);存在严重贫血、白血病、血小板减少症等;近 3 个月内接受过血管内介入治疗或心脏手术;术前合并严重感染或其他严重全身性疾病;预计生存期<1 年。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 基线资料收集:采集患者基线资料,包括人口学特征(性别、年龄、身高、体质量、体质量指数)、病史(原发性高血压、2 型糖尿病、高脂血症、脑血管病等基础疾病史,既往经皮冠状动脉介入治疗史)、用药情况(抗血小板药物、他汀类药物、ACEI/ARB 类药物等使用史)、体格检查(血压、心率等)及疾病类型(急性心肌梗死、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛)。

1.3.2 血糖、血脂指标检测:清晨空腹状态下采集血清样本 5 ml,置于含分离胶的真空采血管中,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清进行检测。其中,糖化血红蛋白 A_{1c}(glycated hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})采用高效液相色谱法检测(西门子 ADVIA 2120i 全自动生化分析仪);低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglycerides, TG)采用酶法检测(罗氏 Cobas 8000 全自动生化分析仪)。

1.3.3 心功能指标检测:左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)通过超声心动图检测,使用飞利浦 iE33 彩色多普勒超声诊断仪(探头频率 2.5~3.5 MHz),取心尖四腔心及两腔心切面测量;脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]采用免疫比浊法检测,仪器为贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪。病变位置包括左主干(left main coronary artery, LM)、左前降支(left anterior descending artery, LAD)、左回旋支(left circumflex artery, LCX)、右冠状动脉(right coronary artery, RCA)、边支血管(包括 LAD 对角支、LCX 钝圆支、RCA 锐缘支等),病变血管数量及程度通过冠状动脉造影确定,使用西门子 Angiograph Ysio 血管造

影机。

1.3.4 围术期相关资料收集:包括预扩张球囊类型、DCB 直径、DCB 长度、DCB 释放时间、DCB 释放压力、冠状动脉中重度钙化、造影剂用量、术后心肌梗死溶栓治疗临床试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流分级、术后冠状动脉夹层等。冠状动脉中重度钙化判定:有无心脏做功时均可出现高密度钙化影,通常涉及管壁两侧。斑块性质通过血管内超声(intra-vascular ultrasound, IVUS, 波士顿科学 Eagle Eye Gold 导管)或光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT, LightLab 成像导管)评估^[8]:将纤维脂质斑、纤维钙化斑、纤维斑块、混合斑块和钙化斑块定为硬斑块,脂质斑块定为软斑块。

1.3.5 iCEB 计算:使用十二导联心电图仪采集心电图数据,参照文献[9]方法,选择 V4 导联上测量 3 个连续完整的 QRS 间期、QT 间期,QT 间期的测量从 QRS 波群起点到 T 波终点,并采用 Bazett 公式校正。iCEB=QT/QRS。

1.3.6 随访与 MACE 判断:术后通过门诊复查及电话随访持续 1 年,随访时间点为术后 1 个月、3 个月、6 个月及 12 个月。记录患者生存状态、MACE 发生情况,包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、靶血管血运重建及心绞痛复发。MACE 定义参照《欧洲心脏病学会稳定性冠心病管理指南》^[10],其中心肌梗死诊断符合第四版全球心肌梗死通用定义^[11],心绞痛复发判定基于加拿大心血管学会(Canadian Cardiovascular Society, CCS)分级标准^[12]。所有终点事件由 2 名心血管医师独立依据临床症状、心电图及实验室检查结果共同判定。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 27.0 软件行统计学分析。正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较用 t 检验;计数资料以频数或构成比(%)表示,比较用 χ^2 检验,多因素 Logistic 回归分析术后 MACE 的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 iCEB 对术后 MACE 的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MACE 组与非 MACE 组临床资料比较 MACE 组 Lp(a)、iCEB、冠状动脉中重度钙化占比、QT、QRS 高于非 MACE 组($P<0.01$),MACE 组 LCX、边支血管病变占比均低于非 MACE 组($P<0.01$),2 组其余临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1、2。

2.2 老年冠心病患者药物涂层球囊扩张术后 MACE 的影响因素分析 以术后是否出现 MACE(0=非 MACE,1=MACE)作为因变量,以 Lp(a)(实测值)、

表 1 MACE 组与非 MACE 组基线资料及术前资料比较

Tab. 1 Comparison of baseline and preoperative data between MACE group and non MACE group

项 目	非 MACE 组 (<i>n</i> =219)	MACE 组 (<i>n</i> =37)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
男性[例(%)]	166(75.80)	27(72.97)	0.136	0.712
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	72.27 $\pm$ 2.11	71.76 $\pm$ 2.22	1.350	0.178
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.11 $\pm$ 1.15	24.23 $\pm$ 1.32	0.574	0.566
合并症[例(%)]				
原发性高血压	147(67.12)	21(56.76)	1.508	0.219
2 型糖尿病	68(31.05)	14(37.84)	0.670	0.413
高脂血症	37(16.89)	11(29.73)	3.423	0.064
脑血管病	33(15.07)	7(18.92)	0.356	0.551
疾病类型[例(%)]			4.923	0.085
急性心肌梗死	50(22.83)	5(13.51)		
不稳定型心绞痛	147(67.12)	24(64.86)		
稳定型心绞痛	22(10.05)	8(21.62)		
PCI 史[例(%)]	83(37.90)	9(24.32)	2.534	0.111
用药情况[例(%)]				
阿司匹林	215(98.17)	36(97.30)	0.127	0.722
氯吡格雷	131(59.82)	25(67.57)	0.799	0.371
替格瑞洛	88(40.18)	18(48.65)	0.935	0.334
他汀类	215(98.17)	35(94.59)	1.771	0.183
ACEI/ARB	116(52.97)	25(67.57)	2.727	0.099
β -受体阻滞剂	188(85.84)	28(75.68)	2.483	0.115
利尿剂	37(16.89)	10(27.03)	2.168	0.141
FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.49 $\pm$ 0.47	5.54 $\pm$ 0.38	0.614	0.540
HbA _{1c} ($\bar{x}\pm s$,%)	7.07 $\pm$ 1.12	6.79 $\pm$ 1.07	1.415	0.158
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.48 $\pm$ 0.21	2.51 $\pm$ 0.17	0.824	0.411
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	0.98 $\pm$ 0.13	1.02 $\pm$ 0.11	1.767	0.078
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.84 $\pm$ 1.12	3.93 $\pm$ 1.02	0.458	0.648
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.23 $\pm$ 0.28	1.15 $\pm$ 0.19	1.672	0.096
LVEF($\bar{x}\pm s$,%)	62.68 $\pm$ 5.22	63.09 $\pm$ 4.96	0.445	0.657
Lp(a)($\bar{x}\pm s$,mg/L)	145.22 $\pm$ 16.13	343.18 $\pm$ 17.61	8.127	<0.001

LCX(0=否,1=是)、边支血管(0=否,1=是)、冠状动脉中重度钙化(0=否,1=是)、QT(实测值)、QRS(实测值)、iCEB(实测值)作为自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示 LCX($OR=0.347,95\%CI 0.130\sim 0.929$)、边支血管($OR=0.433,95\%CI 0.200\sim 0.937$)均对术后 MACE 的发生影响较小,冠状动脉中重度钙化($OR=2.979,95\%CI 1.464\sim 6.061$)、iCEB 高($OR=6.018,95\%CI 3.551\sim 10.199$)均为术后 MACE 的危险因素($P<0.05$),见表 3。

2.3 iCEB 及其他影响因素对术后 MACE 的预测效能评估 ROC 曲线分析结果显示,冠状动脉中重度钙化、iCEB 及二者联合预测术后 MACE 的 AUC 分别为 0.745、0.789 和 0.887,二者联合诊断的预测效能显著高于各指标单独检测($Z=3.200,2.958,P$ 均 <0.001),见表 4、图 1。

表 2 MACE 组与非 MACE 组术中、术后资料及 iCEB 比较

Tab.2 Comparison of intraoperative and postoperative data and iCEB between MACE group and non MACE group

项 目	非 MACE 组 (n=219)	MACE 组 (n=37)	χ^2/t 值	P 值
病变位置[例(%)] *				
LM	4(1.83)	1(2.70)	0.127	0.722
LAD	64(29.22)	16(43.24)	2.896	0.089
LCX	68(31.05)	5(13.51)	4.775	0.029
RCA	31(14.16)	9(24.32)	2.483	0.115
边支血管	101(46.12)	10(27.03)	4.700	0.030
病变血管数量[例(%)]			0.213	0.899
单支	42(19.18)	8(21.62)		
两支	50(22.83)	9(24.32)		
多支	127(57.99)	20(54.05)		
斑块性质[例(%)]			3.409	0.065
硬斑块	191(87.21)	28(75.68)		
软斑块	28(12.79)	9(24.32)		
预扩张球囊类型[例(%)]			2.203	0.138
普通球囊	162(73.97)	23(62.16)		
特殊球囊	57(26.03)	14(37.84)		
DCB 直径($\bar{x}\pm s$,mm)	2.62 $\pm$ 0.25	2.70 $\pm$ 0.31	1.735	0.084
DCB 长度($\bar{x}\pm s$,mm)	25.79 $\pm$ 1.15	25.94 $\pm$ 1.38	0.712	0.477
DCB 释放时间($\bar{x}\pm s$,s)	60.29 $\pm$ 11.19	59.25 $\pm$ 10.15	0.530	0.597
DCB 释放压力($\bar{x}\pm s$,atm)	10.56 $\pm$ 3.26	10.14 $\pm$ 4.02	0.699	0.485
冠状动脉中重度钙化 [例(%)]	61(27.85)	20(54.05)	57.239	<0.001
造影剂用量($\bar{x}\pm s$,ml)	126.15 $\pm$ 20.31	131.56 $\pm$ 18.26	1.519	0.130
术后 TIMI 血流分级 3 级[例(%)]	217(99.09)	36(97.30)	0.875	0.350
术后冠状动脉夹层 [例(%)]	9(4.11)	0	1.576	0.209
QT($\bar{x}\pm s$,ms)	348.75 $\pm$ 28.45	521.35 $\pm$ 46.72	22.450	<0.001
QRS($\bar{x}\pm s$,ms)	80.20 $\pm$ 6.35	90.15 $\pm$ 8.08	7.625	<0.001
iCEB($\bar{x}\pm s$)	4.36 $\pm$ 0.35	5.79 $\pm$ 0.52	21.241	<0.001

注:病变位置有多处,故总数大于病例数。

3 讨 论

近年来,冠心病在老年人群中的发病率呈显著上升趋势,药物涂层球囊扩张术作为一种新兴的血运重建技术,因其避免支架植入的优势在临床中得到广泛应用^[13]。然而,术后 MACE 仍是影响患者预后的重要问题,亟需寻找有效的预测指标以优化个体化治疗策

表 3 老年冠心病患者药物涂层球囊扩张术后 MACE 发生的 Logistic 回归分析结果

Tab.3 Logistic regression analysis results of MACE occurrence in elderly patients with coronary heart disease after drug coated balloon dilation surgery

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
LCX	-1.059	0.503	4.436	0.035	0.347	0.130~0.929
边支血管	-0.838	0.394	4.515	0.034	0.433	0.200~0.937
冠状动脉中重度钙化	1.092	0.362	9.074	0.003	2.979	1.464~6.061
iCEB 高	1.795	0.269	44.466	<0.001	6.018	3.551~10.199

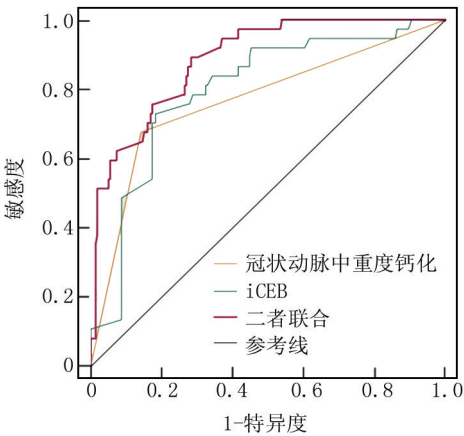


图 1 冠状动脉中重度钙化、iCEB 及二者联合预测术后 MACE 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of moderate to severe coronary artery calcification, iCEB, and their combined prediction of postoperative MACE

略^[14]。iCEB 为反映心肌复极化与去极化动态平衡的新型指标,其在冠心病患者中的临床价值逐渐受到关注^[15]。本研究旨在探讨 iCEB 对老年冠心病患者 DCB 术后 1 年 MACE 的预测效能,并分析其潜在机制,为临床风险分层提供新的理论依据。

在本研究中,iCEB 高被证实是术后 MACE 的独立危险因素。iCEB 通过 QT 间期与 QRS 间期的比值量化评估,其中 QT 间期反映心肌复极化时程,QRS 间期代表心室去极化过程。QT 间期延长提示心肌复极化

表 4 iCEB 对术后 MACE 的预测效能评估

Tab.4 Evaluation of the predictive efficacy of iCEB for postoperative MACE

自变量	cut-off 值	AUC	95%CI	P 值	敏感度	特异度	约登指数
冠状动脉中重度钙化	-	0.745	0.668~0.822	0.003	0.757	0.733	0.490
iCEB	4.885	0.789	0.717~0.860	<0.001	0.838	0.740	0.578
二者联合	-	0.887	0.836~0.937	<0.001	0.892	0.717	0.609

储备功能下降,这种电生理异常在老年冠心病群体中尤为显著——衰老相关的心肌细胞离子通道重构与病理状态叠加,可导致心肌细胞电活动动态平衡失调^[16]。临床研究显示,QT 间期延长与心血管事件风险呈剂量效应关系,尤其在合并基础心血管疾病的患者中,其室性心律失常风险显著升高^[17]。iCEB 与冠状动脉病理改变存在双向关联。冠心病患者常伴有的动脉粥样硬化斑块、管腔狭窄及钙化病变,不仅造成血流动力学障碍,更可通过机械应力改变影响心肌细胞电传导特性^[18]。老年患者冠状动脉钙化程度通常较重,这种结构性病变可通过干扰心肌细胞间隙连接蛋白分布,引发局部电活动异质性增加。临床数据显示,冠状动脉钙化评分与 QT 离散度呈正相关,提示其可能通过加剧电生理失衡促进 MACE 发生。此外,老年人群特有的病理生理特征进一步强化了 iCEB 的预测价值。随着年龄增长,自主神经调节功能衰退导致交感神经活性占优,心肌氧供需失衡状态加剧,易诱发电活动紊乱^[19]。同时,老年患者常合并高血压、糖尿病等基础疾病,可通过内皮功能障碍、电解质紊乱等机制进一步影响心肌细胞离子通道功能。这种多维度病理状态的叠加,使得 iCEB 不仅反映局部电生理异常,更成为整体心血管风险的综合标志物。尽管 DCB 技术可有效改善冠状动脉血流储备,但术后再狭窄及血栓形成风险仍与电生理状态密切相关。研究表明,iCEB 升高患者术后更易出现 ST 段改变及心律失常等电风暴现象,这种术后即刻的电生理应激反应可能通过触发血小板聚集、加重内皮损伤等机制,最终导致 MACE 发生率升高^[20]。

LCX 病变对术后 MACE 的发生影响较小,可能与该血管供血区域的解剖学特征及其在心肌血供中的相对权重相关。在冠状动脉系统中,LAD 承担约 50% 的心肌血供,而 LCX 主要负责左室侧壁及后壁的部分血供^[21]。这种供血区域的差异导致 LCX 狭窄病变引发的心肌缺血阈值较高,尤其在合并其他主要血管病变时,其血流动力学影响常被更严重的 LAD 或 RCA 病变所掩盖。LCX 区域心肌对缺血的耐受性可能通过以下机制实现:该区域心肌细胞具有更高的糖原储备,且侧支循环代偿能力较前壁心肌更强^[22]。边支血管病变对 MACE 的发生影响较小可能源于其独特的血流动力学特征。边支血管作为主支冠状动脉的主要分支如对角支、钝缘支等,通常负责供应局限性心肌区域的血流,由于其解剖分布特点,边支血管狭窄所致的缺血范围较为局限,对整体心脏功能的影响显著弱于左主干、前降支等主干血管病变。这种解剖学特性使得

边支血管狭窄对整体心脏功能的影响显著低于主干血管病变。研究显示,边支血管狭窄程度<70%时,其血流储备分数多保持在 0.8 以上,提示该类病变可能不会显著降低心肌灌注储备^[23-24]。中重度冠状动脉钙化与 MACE 的显著相关性,体现了结构病变与功能异常的协同作用。钙化病变通过 2 种机制影响临床预后,首先钙化导致的血管僵硬增加可使冠状动脉血流储备降低,心肌氧供需失衡加剧;其次,钙化斑块表面的不规则性增加血小板聚集风险,促进血栓形成^[25-27]。钙化病变常合并内皮功能障碍,这种双重病理状态可通过激活肾素—血管紧张素系统,进一步加重心肌纤维化与电重构。最新研究表明,冠状动脉钙化评分(Agatston 积分)>400 单位的患者,术后 ST 段压低发生率较非钙化患者升高 2.3 倍^[28]。

通过 ROC 曲线分析评估 iCEB 对老年冠心病患者药物涂层球囊扩张术后 MACE 的预测能力。分析结果表明,iCEB 的 AUC 为 0.789,说明 iCEB 在预测术后 MACE 方面具有良好的诊断效能。

综上所述,LCX、边支血管、冠状动脉重度钙化及 iCEB 均为老年冠心病患者药物涂层球囊扩张术后 MACE 的显著影响因素。LCX 和边支血管病变可能相对风险较低,而重度钙化及 iCEB 则强调了冠状动脉病理改变和电生理状态在术后并发症中的重要性。因此,临床医师在制定个性化治疗方案时,应综合评估患者的冠状动脉病变特点及电生理状态,以优化术后管理,提高患者的长期预后。iCEB 作为评估 MACE 风险的有效工具,具有良好的敏感度和合理的特异度,适用于临床实践。然而,本研究也存在一些不足,样本量相对较小可能影响结果的普遍性和可靠性;而单中心观察性设计缺乏多中心数据的验证,可能导致选择偏倚。因此,未来研究需要更大样本量和多中心设计,以提升结果的外部有效性和临床应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

景永丽、郑凯:研究构思与设计、数据分析、论文撰写与修改;朱慧敏:研究实施及数据收集整理;李东程:患者筛选与随访、临床终点事件判定、论文终审;马君:数据收集整理,统计学处理

参考文献

- [1] Sethi NJ, Safi S, Korang SK, et al. Antibiotics for secondary prevention of coronary heart disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 2 (2): CD003610. DOI: 10. 1002/14651858. CD003610.pub4.
- [2] Yang H, Luo C, Shen C, et al. Influence of drugs on the prospective diagnostic method for coronary heart disease with urine [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2019, 217 (15): 176-181. DOI:

- 10.1016/j.saa.2019.03.087.
- [3] Kyaw H, Johal G, Gedela M, et al. Is coronary brachytherapy staging a comeback for the treatment of in-stent restenosis [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2021, 23(11): 156. DOI: 10.1007/s11886-021-01582-4.
- [4] Yerasi C, Case BC, Forrestal BJ, et al. Drug-coated balloon for De Novo Coronary artery disease: JACC state-of-the art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(9): 1061-1073. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.12.046.
- [5] Zhang YT, Li HY, Sun XT, et al. Relationship between index of cardiac electrophysiological balance, frontal QRS-T angle and retinopathy in people with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16(21): 861-871. DOI: 10.2147/DMSO.S403210.
- [6] Chen X, Wang Z, Liu L, et al. Prognostic value of index of cardiac electrophysiological balance among US middle-aged adults [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10(22): 1139967. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1139967.
- [7] 中国心血管病预防指南(2017)写作组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南(2017) [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(1): 10-25. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.01.004.
- [8] 陈心怡, 赵国力, 尹德录. 冠状动脉腔内影像学评估斑块性质的研究进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2023, 39(9): 667-673. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2023.09.004.
- [9] Lin Y, Zhou F, Wang X, et al. Effect of the index of cardiac electrophysiological balance on major adverse cardiovascular events in patients with diabetes complicated with coronary heart disease [J]. *Peer J*, 2023, 11(6): e15969. DOI: 10.7717/peerj.15969.
- [10] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes [J]. *European Heart Journal*, 2020, 41(3): 407-477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz462.
- [11] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, 72(18): 2231-2264. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.103.
- [12] Campeau L. Grading of angina pectoris [J]. *Canadian Medical Association Journal*, 1976, 115(1): 525-526. DOI: 10.1503/cmaj.115.1.525.
- [13] 李占鲁, 王敏, 栾毅, 等. SeQuentPlease 药物涂层球囊扩张术治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病患者临床预后的回顾性分析 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2019, 27(7): 380-385. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2019.07.004.
- [14] 高琳, 郝潇, 马军枝, 等. 冠心病患者药物涂层球囊扩张术后 1 年发生主要不良心血管事件的影响因素分析 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2024, 32(6): 39-44. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.126.
- [15] Liu Y, Fu X, Gao H, et al. Effects of different concentrations of desflurane on the index of cardiac electrophysiological balance in gynecologic surgery patients [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2020, 98(5): 332-335. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0290.
- [16] Liu J, Backx PH. Patch-clamp technique in ESC-derived cardiomyocytes [J]. *Methods Mol Biol*, 2014, 1181: 203-214. DOI: 10.1007/978-1-4939-1047-2_18.
- [17] Ramasubbu SK, Mishra A, Mandal S. Prevalence of QT-prolonging drug-drug interactions in psychiatry: A systematic review and Meta analysis [J]. *J Pharm Pract*, 2024, 37(1): 162-168. DOI: 10.1177/08971900221121371.
- [18] Shanmugam J, Kumar PS, Panicker VK, et al. Sudden death due to giant cell myocarditis: A case report [J]. *Cardiol Res*, 2015, 6(6): 372-375. DOI: 10.14740/cr446e.
- [19] Vink EE, de Jager RL, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: Pathophysiology and (new) treatment options [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2013, 15(2): 95-101. DOI: 10.1007/s11906-013-0328-5.
- [20] Yücel SC, Kaya H, Kafadar S, et al. Evaluation of index of cardiac electrophysiological balance in patients with subarachnoid hemorrhage [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 477. DOI: 10.1186/s12872-022-02924-y.
- [21] Meng L, Zhang P, Peng F, et al. Acute myocardial infarction after surgical closure of coronary artery fistula: Importance of anticoagulant therapy [J]. *JACC Case Rep*, 2022, 4(12): 738-741. DOI: 10.1016/j.jaccas.2022.04.012.
- [22] Park JH, Kwon SU, Kwon HS, et al. Prior intracerebral hemorrhage and white matter hyperintensity burden on recurrent stroke risk [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17406. DOI: 10.1038/s41598-021-96809-3.
- [23] Strauss HW, Nakahara T, Narula N, et al. Vascular calcification: the evolving relationship of vascular calcification to major acute coronary events [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(9): 1207-1212. DOI: 10.2967/jnumed.119.230276.
- [24] 惠可尧, 赵蕾, 鹿冠玉, 等. 定量血流分数在冠状动脉狭窄功能学评估中的临床应用进展 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(6): 746-750. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.020.
- [25] Lee M, Génèreux P, Shlofmitz R, et al. Orbital atherectomy for treating de novo, severely calcified coronary lesions: 3-year results of the pivotal ORBIT II trial [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2017, 18(4): 261-264. DOI: 10.1016/j.carrev.2017.01.011.
- [26] 赵殿儒, 戈美琴, 申巧丽, 等. 不同预处理球囊在药物涂层球囊治疗冠状动脉病变中的临床应用效果比较 [J]. *中国临床新医学*, 2023, 16(9): 925-930. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2023.09.10.
- [27] 高琳, 郝潇, 马军枝, 等. 冠心病患者药物涂层球囊扩张术后 1 年发生主要不良心血管事件的影响因素分析 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2024, 32(6): 39-44. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.126.
- [28] Krishnamoorthy P, Gupta S, Lu M, et al. Usefulness of the echocardiographic calcium score to refine risk of major adverse cardiovascular events beyond the traditional Framingham risk score [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(3): 392-395. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.10.009.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.008

论著 · 临床

肺部免疫预后指数联合预后营养指数对老年 AECOPD 并呼吸衰竭患者预后的预测价值

李彦楠, 王艳君, 俞玲



基金项目: 江苏省卫生健康委 2020 年度医学科研项目 (M2020A028)

作者单位: 210000 江苏南京, 南京市中心医院呼吸与危重症医学科 (李彦楠、俞玲); 210009 江苏南京, 南京医科大学第一附属医院呼吸科 (王艳君)

通信作者: 俞玲, E-mail: Ydsed123cdc@163.com

【摘要】目的 探讨肺部免疫预后指数 (LIPI) 联合预后营养指数 (PNI) 对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 并呼吸衰竭患者预后的预测价值。**方法** 选取 2022 年 5 月—2024 年 3 月在南京市中心医院呼吸与危重症医学科收治的老年 AECOPD 并呼吸衰竭患者 80 例, 采集患者临床资料, 并按照治疗 6 个月后预后情况分为预后不良组 ($n=23$)、预后良好组 ($n=57$), 采用 Logistic 回归分析影响老年 AECOPD 并呼吸衰竭患者预后相关因素, 绘制 ROC 曲线分析 LIPI 评分、PNI 值对老年 AECOPD 并呼吸衰竭患者预后的预测价值。**结果** 与预后良好组比较, 预后不良组患者年龄、PCT、D-D、APACHE II 评分、 PaCO_2 、NLR、dNLR、LDH、LIPI 评分等均升高, PaO_2 、PNI 值均降低, 差异有统计学意义 ($t/U=5.112, 71.976, 172.521, 49.174, 16.649, 3.353, 5.748, 22.729, 3.256, 29.207, 7.159, P<0.001$); Logistic 回归分析显示 APACHE II 评分 ($OR=1.544, 95\%CI 1.258\sim1.895, P<0.001$)、LDH ($OR=1.025, 95\%CI 1.015\sim1.036, P<0.001$) 和 LIPI 评分 ($OR=3.370, 95\%CI 1.232\sim9.222, P=0.018$) 高为 AECOPD 并呼吸衰竭患者预后不良的独立危险因素, 而 PNI 值高为其保护因素 ($OR=0.739, 95\%CI 0.641\sim0.853, P<0.001$); ROC 曲线显示, LIPI 评分、PNI 值联合预测老年 AECOPD 并呼吸衰竭患者预后的 AUC 分别为 0.646、0.756、0.809, 二者联合检测的效能较单一指标预测效能更高 ($Z/P=15.025/<0.001, 12.573/<0.001$)。**结论** LIPI 评分、PNI 值均是老年 AECOPD 并呼吸衰竭患者预后的重要预测因子, 能够对患者的预后进行有效预测和评估。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病, 急性加重; 肺部免疫预后指数; 预后营养指数; 预后预测; 老年人

【中图分类号】 R563

【文献标识码】 A

Prognostic value of pulmonary immune prognostic index in elderly patients with acute COPD exacerbation and respiratory failure Li Yannan*, Wang Yanjun, Yu Ling.* Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Nanjing Central Hospital, Jiangsu, Nanjing 210000, China

Funding program: Medical Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission in 2020 (M2020A028)

Corresponding author: Yu Ling, E-mail: Ydsed123cdc@163.com

【Abstract】Objective To investigate the predictive value of pulmonary immune prognostic index (LIPI) combined with prognostic nutritional index (PNI) for the prognosis of elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) complicated with respiratory failure. **Methods** Eighty elderly patients with AECOPD and respiratory failure admitted to our hospital from May 2022 to March 2024 were selected. The clinical data and prognosis of the patients were collected by the electronic medical record system, and then divided into poor prognosis group ($n=23$) and good prognosis group ($n=57$) according to the prognosis. Logistic regression analysis was performed to analyze the prognostic factors affecting elderly patients with AECOPD and respiratory failure, and ROC curve was used to analyze the predictive value of LIPI score and PNI value for the prognosis of elderly patients with AECOPD and respiratory failure. **Results** There were significant differences in age, PCT, D-D, APACHE II score, PaO_2 , PaCO_2 , NLR, dNLR, LDH, LIPI score and PNI value between the poor prognosis group and the good prognosis group ($t/U=5.112, 71.976, 172.521, 49.174, 16.649, 3.353, 5.748, 22.729, 3.256, 29.207, 7.159, P<0.001$). Logistic regression analysis showed that APACHE II score, LDH, LIPI score and PNI value were independent predictors of poor prognosis in elderly patients with AECOPD and respiratory failure ($P<0.05$). ROC curve showed that the AUC of LIPI score, PNI value and the two in predicting the prognosis of elderly patients with AECOPD and

respiratory failure were 0.646, 0.756, 0.809 ($Z/P=15.025/<0.001$, $12.573/<0.001$). **Conclusion** LIPI score and PNI value are important predictors of the prognosis of elderly patients with AECOPD and respiratory failure, which can effectively predict and evaluate the prognosis of patients.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation; Lung immune prognosis index; Prognostic nutritional index; Prognosis forecast; Elderly

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)作为全球高发的慢性呼吸系统疾病,不仅具有显著致残性,更是全球致死率居前的慢性疾病之一^[1]。根据世界卫生组织的报告^[2],COPD 是全球第三大致死原因,每年导致超过 300 万人死亡。COPD 的主要病因是长期吸烟,而环境因素如室内空气污染和职业暴露也被认为是其发病的重要原因^[3]。慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是指慢性阻塞性肺疾病患者呼吸症状的急性恶化,表现为呼吸困难、咳嗽加剧、痰量增多和/或痰液呈脓性等症状加重。呼吸衰竭是 AECOPD 的常见并发症之一,其在老年人群中更加普遍。该疾病不仅会导致患者呼吸困难、日常活动困难,还可能导致严重的低氧血症、呼吸衰竭以及死亡^[4]。据报道^[5],老年 AECOPD 并呼吸衰竭的患病率呈逐年上升趋势。由于老年人的全身状况和免疫功能普遍下降,更容易引发严重的呼吸系统感染和并发症。肺部免疫预后指数(lung immune prognostic index, LIPI)是一种新兴的预后评估指标,由 Gallo 等^[6]首次提出,主要由中性粒细胞/淋巴细胞比值(derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, dNLR)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)组成,通过评估患者的免疫状态来预测其预后。LIPI 主要基于血液中白细胞亚群的比例和绝对计数来计算。近年研究表明 LIPI 在肺癌和其他肿瘤的预后预测方面具有重要意义,并且已经被广泛应用于临床实践中^[7-8]。预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)也是一个重要的预后评估指标,PNI 通过结合患者的白蛋白水平和淋巴细胞计数,能够反映患者的营养状态和免疫功能。已有研究表明^[9],PNI 在多种疾病中的预后预测能力显著,尤其是在癌症和慢性疾病中。因此,本研究旨在探讨 LIPI 与 PNI 联合应用对老年 AECOPD 并呼吸衰竭患者预后的预测价值,从而为临床医生提供一个可靠的预后评估工具,以便更好地制定个性化治疗方案,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2022 年 5 月—2024 年 3 月在南京市中心医院呼吸与危重症医学科收治的老年

AECOPD 并呼吸衰竭患者 80 例为病例组,80 例患者按照 6 个月预后情况分为预后不良组($n=23$)、预后良好组($n=57$)。另纳入同期医院体检中心健康老年人 80 例为健康对照组。性别、年龄、BMI 均与病例组匹配;肺功能正常($FEV_1/FVC \geq 0.7$,且 $FEV_1 \geq 80\%$ 预计值);排除吸烟史、慢性疾病(高血压、糖尿病需药物控制稳定)。本研究获南京市中心医院伦理委员会批准(2024 伦审 014 号),所有患者及健康受试者均签署书面知情同意书,数据处理遵循《赫尔辛基宣言》,患者信息匿名化管理。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:AECOPD 符合相关指南诊断标准^[10];呼吸衰竭符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》诊断标准^[11];动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$) >50 mmHg、动脉血氧分压(PaO_2) <60 mmHg。(2)排除标准:年龄 <60 岁或 >85 岁;有肺结核、肺癌等其他严重肺部疾病史;有心肌梗死、心力衰竭等重度心脏疾病史;有严重肝肾功能衰竭或其他重要器官功能不全史;患有自身免疫性疾病或代谢性疾病;长期吸烟史和/或吸毒史;患有神经系统疾病或精神疾病。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:通过电子病历系统于入院 24 h 内采集患者基线信息,包括性别、年龄、身高、体质量(计算 BMI);疾病特征涵盖 AECOPD 诊断时间、GOLD 分级、病程及基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病病史);病情评估指标包括 APACHE II 评分、机械通气类型(有创/无创)及 90 d 再入院次数(随访登记)。所有数据经双人核查,GOLD 分级由 2 名高年资医师独立判定,分歧时通过肺功能复查确认。

1.3.2 LIPI 与 PNI 检测:受试者均于入院 24 h 内采集空腹静脉血 5 ml,采用全自动血细胞分析仪(Sysmex XN-9000)检测血常规[中性粒细胞绝对值(Neu)、淋巴细胞绝对值(Lym)、白细胞总数(WBC)],日立 7600 生化分析仪检测血清乳酸脱氢酶(LDH,速率法,正常参考值 120~250 U/L)及白蛋白(Alb,溴甲酚绿法)。基于肿瘤免疫领域改良公式,计算导出中性粒细胞/淋巴细胞比值 $[dNLR = Neu/(WBC - Neu)]$ 。LIPI 评分:基于慢阻肺人群验证标准,0 分($dNLR \leq 3$ 且 $LDH \leq$

250 U/L)、1 分(单项异常)、2 分(双项异常),所有检测均在入院 24 h 内未治疗状态下完成,避免药物干扰。 $PNI=10\times Alb(g/L)+0.005\times Lym(\times 10^9/L)$,所有检测均由医院检验科完成,室内质控 $CV<5\%$,Lym 检测最低检出限 $0.1\times 10^9/L$,Alb 检测线性范围 10~70 g/L。

1.4 随访及预后评估 对患者出院后 6 个月预后进行评价,患者治疗后症状缓解, $PaCO_2$ 、 PaO_2 恢复至正常,判定为预后良好;患者症状未明显缓解,且血气分析指标未完全恢复正常,甚至出现加重的情况,符合以下任一终点即为预后不良:需有创机械通气 ≥ 72 h、90 d 内再入院 ≥ 2 次或者出现死亡^[12]。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 27.0 软件分析数据。正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料用频数或构成比(%)表示,比较用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;Logistic 回归分析影响老年 AECOPD 并呼吸衰竭患者预后因素;ROC 曲线分析 LIPI 评分对老年 AECOPD 并呼吸衰竭患者预后的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床资料比较 病例组与健康对照组在吸烟史、肺功能、炎性—营养指标(dNLR、LDH、PNI)方面差异有统计学意义($P<0.01$),其中病例组 dNLR 显著高于健康对照组,PNI 值显著低于健康对照组。2 组性别、年龄、BMI、高血压、冠心病等差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 病例组与健康对照组临床资料比较

Tab.1 Comparison of various indicators between the case group and the healthy control group

项 目	健康对照组 (<i>n</i> =80)	病例组 (<i>n</i> =80)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男 40(50.00)	42(52.50)	0.125	0.723
	女 40(50.00)	38(47.50)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	72.88 $\pm$ 4.97	73.65 $\pm$ 5.12	0.867	0.387
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.87 $\pm$ 1.69	23.18 $\pm$ 1.85	1.023	0.308
吸烟史($\bar{x}\pm s$,包年)	4.21 $\pm$ 3.15	25.63 $\pm$ 12.45	12.358	<0.001
合并症[例(%)]				
高血压	18(22.50)	27(33.75)	2.587	0.108
糖尿病	10(12.50)	22(27.50)	4.321	0.038
冠心病	5(6.25)	12(15.00)	2.876	0.090
FEV ₁ /FVC($\bar{x}\pm s$,%)	82.17 $\pm$ 6.23	52.34 $\pm$ 8.56	22.451	<0.001
FEV ₁ %预计值($\bar{x}\pm s$)	94.36 $\pm$ 8.15	58.72 $\pm$ 11.24	19.876	<0.001
dNLR($\bar{x}\pm s$)	1.89 $\pm$ 0.45	3.58 $\pm$ 0.92	12.785	<0.001
LDH($\bar{x}\pm s$,IU/L)	198.47 $\pm$ 32.15	285.62 $\pm$ 45.31	13.254	<0.001
PNI 值($\bar{x}\pm s$)	65.27 $\pm$ 7.12	52.14 $\pm$ 8.36	9.876	<0.001

2.2 预后不良组与预后良好组 AECOPD 并呼吸衰竭患者临床资料比较 结果表明,预后不良组年龄、PCT、D-D、APACHE II 评分、 $PaCO_2$ 、NLR、dNLR、LDH、LIPI 高于预后良好组, PaO_2 、PNI 低于预后良好组($P<0.01$),2 组其他临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 不同预后 AECOPD 并呼吸衰竭患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data with different prognoses in AECOPD patients

项 目	预后良好组 (<i>n</i> =57)	预后不良组 (<i>n</i> =23)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男 27(47.37)	14(60.87)	1.196	0.274
	女 30(52.63)	9(39.13)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	71.17 $\pm$ 4.25	76.21 $\pm$ 3.24	5.112	<0.001
GOLD 分级[例(%)]			1.236	0.266
Ⅱ级	22(38.60)	12(52.17)		
Ⅲ级	35(61.40)	11(47.83)		
病程($\bar{x}\pm s$,年)	13.41 $\pm$ 4.06	13.01 $\pm$ 3.12	0.424	0.673
合并症[例(%)]				
高血压	21(36.84)	6(26.09)	0.848	0.357
糖尿病	18(31.58)	4(17.39)	1.655	0.198
高血脂*	5(8.77)	3(13.04)	—	0.413
PCT($\bar{x}\pm s$,μg/L)	1.13 $\pm$ 0.11	3.31 $\pm$ 0.15	71.976	<0.001
D-D($\bar{x}\pm s$,mg/L)	1.14 $\pm$ 0.03	3.25 $\pm$ 0.08	172.521	<0.001
APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$,分)	2.25 $\pm$ 0.21	9.73 $\pm$ 1.11	49.174	<0.001
PaO_2 ($\bar{x}\pm s$,mmHg)	84.14 $\pm$ 5.22	46.82 $\pm$ 5.05	29.207	<0.001
$PaCO_2$ ($\bar{x}\pm s$,mmHg)	40.63 $\pm$ 4.35	59.52 $\pm$ 5.16	16.649	<0.001
NLR($\bar{x}\pm s$)	3.51 $\pm$ 0.83	4.27 $\pm$ 1.11	3.353	<0.001
dNLR($\bar{x}\pm s$)	3.25 $\pm$ 0.57	4.12 $\pm$ 0.71	5.748	<0.001
LDH($\bar{x}\pm s$,IU/L)	229.34 $\pm$ 22.25	351.01 $\pm$ 20.12	22.729	<0.001
LIPI 评分[$M(Q_1, Q_3)$,分] [#]	0(0,1)	1(0,1)	3.256	<0.001
PNI 值($\bar{x}\pm s$)	58.52 $\pm$ 7.56	45.77 $\pm$ 6.23	7.159	<0.001

注: * 采用 Fisher 精确检验, #采用 Mann-Whitney U 检验。

2.3 Logistic 回归分析结果 以 6 个月预后情况(1=不良,0=良好)为因变量,以年龄、PCT、D-D、APACHE II 评分、 PaO_2 、 $PaCO_2$ 、NLR、dNLR、LDH、PNI 值(均为连续数值型变量,原值输入)以及 LIPI(0=0 分,1=1 或 2 分)作为自变量,Logistic 回归分析结果显示,APACHE II 评分高、LDH 高和 LIPI 评分高为 AECOPD 并呼吸衰竭患者预后不良的独立危险因素,而 PNI 值高为其保护因素($P<0.01$),见表 3。

2.4 LIPI 评分、PNI 值对老年 AECOPD 并呼吸衰竭患者预后预测价值 ROC 曲线显示,LIPI 评分、PNI 值及二者联合预测老年 AECOPD 并呼吸衰竭患者不良预后的效能均较高,AUC 分别为 0.646、0.756、0.809,二者联合检测的效能较单一指标预测效能更高($Z/P=15.025/<0.001$ 、12.573/<0.001),见表 4、图 1。

表 3 AECOPD 并呼吸衰竭患者预后不良的 Logistic 回归分析

Tab.3 Logistic regression analysis of poor prognosis in AECOPD patients with respiratory failure

自变量	β 值	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
APACHEⅡ评分高	0.435	0.105	17.297	<0.001	1.544	1.258~1.895
LDH 高	0.025	0.005	21.450	<0.001	1.025	1.015~1.036
LIPI 评分高	1.215	0.514	5.598	0.018	3.370	1.232~9.222
PNI 值高	-0.302	0.073	17.027	<0.001	0.739	0.641~0.853

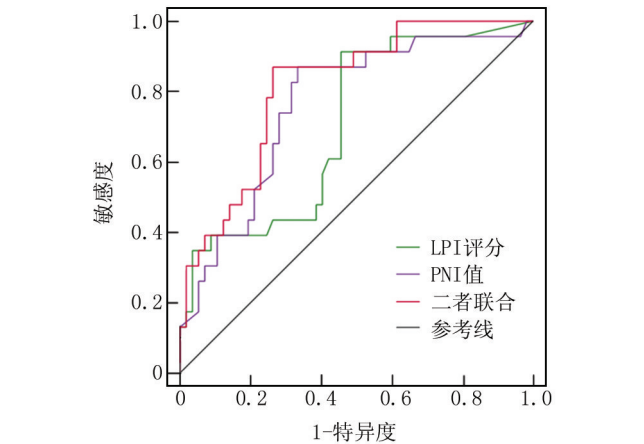


图 1 LIPI 评分、PNI 值及二者联合预测患者预后的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curves of LIPI score, PNI value, and their combined prediction of patient prognosis

3 讨论

COPD 仍然是世界范围内发病率高和病死率高的常见疾病,COPD 合并呼吸衰竭的患者,无论是急性还是慢性,预后都比无呼吸衰竭的患者差。因此,早期预测和评估呼吸衰竭患者的预后对于制定个体化的治疗方案和改善患者的生存质量至关重要。LIPI 是肺癌的一个新的预后因子,Krpina 等^[13]研究证实 LIPI 作为晚期非小细胞肺癌患者生物标志物,无创、易于获得且经济上可接受。另有研究发现,LIPI 能较好地预测骨肉瘤患者的总生存期,也是接受全身治疗的非小细胞肺癌患者的临床重要预后因素^[14-15]。Wang 等^[16]发现,基线 LIPI 是转移性激素敏感性前列腺癌(mHSPC)和转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者重要的预后生物标志物,可能有助于风险分类和临

床决策。上述研究均说明 LIPI 评分可作为患者预后标志物。

COPD 是一种以气流受限为主要特征的慢性炎性肺疾病,其炎性反应主要由吸入有害气体和颗粒物引起的慢性呼吸道炎性反应所致,这些有害物质通过激活免疫系统和促炎细胞介质的释放,导致气道炎性反应加剧和组织损伤^[17]。呼吸衰竭是 COPD 的一种严重并发症,其发生与免疫炎性反应的激活密切相关。在 COPD 的发展过程中,炎性反应呈现为持续性和反复性,并逐渐导致肺功能的进行性下降^[18]。AECOPD 是 COPD 患者病情急性加重的临床表现,其发生机制较为复杂,包括气道痉挛、痰液滞留、感染和免疫炎性反应的激活等多种因素。免疫炎性反应在 AECOPD 的发生和发展中起着重要作用。当 COPD 患者遭受感染或其他刺激时,免疫系统会被激活,导致炎性反应细胞和细胞因子的释放增加,这些炎性反应细胞和细胞因子的过度激活会进一步损伤气道黏膜和肺组织,导致气道狭窄、气体交换障碍和呼吸衰竭等严重并发症的发生^[19]。免疫炎性反应在 AECOPD 中的重要性还体现在其与预后的密切关系。研究表明,AECOPD 患者免疫炎性反应的严重程度与预后的不良相关^[20-21]。高水平的炎性反应细胞和细胞因子的释放,如中性粒细胞、白介素等,会加重肺组织的炎性反应并导致气道狭窄和纤维化的进一步发展。LIPI 评分是否可预测 AECOPD 并呼吸衰竭患者预后值得探讨。

本研究发现,预后不良组 LIPI 评分为 1 或 2 分患者占比高于预后良好组患者,且 LIPI 评分为老年 AECOPD 并呼吸衰竭患者预后不良的独立预测因子($P<0.05$)。LIPI 评分中的 dNLR 反映了炎性反应状态和免疫功能的程度。当患者的 LIPI 评分为 1 或 2 分时,可能意味着患者体内炎性反应较强烈,免疫功能较差。可能导致炎性反应介质的释放增加,引发肺组织的炎性反应和纤维化反应,导致气道阻塞加重和肺功能下降,进而加剧呼吸困难。AECOPD 并呼吸衰竭患者通常会出现低氧血症和二氧化碳潴留^[22]。当 LIPI 评分为 1 或 2 分时,表示患者呼吸困难程度较轻,但仍可能伴有氧合功能障碍。当氧合功能受损时,身

表 4 LIPI 评分、PNI 值对老年 AECOPD 并呼吸衰竭患者预后预测价值
Tab.4 The predictive value of LIPI score and PNI value for the prognosis of elderly AECOPD patients with respiratory failure

项 目	cut-off 值	AUC	95%CI	P 值	敏感度	特异度	约登指数
LIPI 评分	0.430	0.646	0.511~0.782	0.041	0.609	0.684	0.293
PNI 值	52.050	0.756	0.650~0.860	<0.001	0.614	0.913	0.527
联合预测		0.809	0.705~0.913	<0.001	0.609	0.930	0.539

体各组织和器官无法获得足够的氧气供应,导致器官功能受损,尤其是心脏和大脑等重要器官,可能导致心肌缺氧、心力衰竭等并发症的发生,进一步恶化患者的状况。LIPI 评分为 1 或 2 分可能表示患者原有的肺功能受损。肺功能障碍进一步加重时,可能会引发多器官功能衰竭。肺脏是氧气供应的主要器官,一旦肺功能严重受损,其他器官如心脏、肾脏等也会受到影响,器官衰竭的风险增加。同时,患者可能存在其他合并症,如心血管疾病、代谢紊乱等,这些因素也会影响患者的预后。

本研究结果还发现,PNI 值为老年 AECOPD 并呼吸衰竭患者预后不良的独立预测因子。PNI 结合了血清白蛋白水平和淋巴细胞计数,反映了机体的营养状态和免疫功能。老年患者通常存在营养摄入不足及慢性炎症反应状态,这导致白蛋白合成减少,进而影响整体蛋白质营养状态。同时,淋巴细胞计数的下降表明免疫抑制,可能源于慢性肺部疾病引发的全身炎症反应及营养缺乏,从而降低机体抵抗感染和应激的能力^[23-24]。PNI 值的降低意味着患者在以上两方面均呈现不良状态,增加了术后并发症、感染、住院时间延长及死亡风险^[25]。因此,PNI 值的降低不仅反映了患者的营养状况不佳,还是其免疫力下降的标志,使得老年 AECOPD 合并呼吸衰竭患者面临更高的预后不良风险。

本研究 ROC 曲线分析结果提示联合使用 LIPI 评分和 PNI 值能够显著提高对老年 AECOPD 并呼吸衰竭患者预后的预测能力。二者联合预测的 AUC 为 0.809,说明该联合模型具有较高的诊断性能,能够有效区分预后良好与不良的患者;敏感度为 0.609,表示联合预测模型在捕捉真正阳性病例方面具有一定能力,但仍需提高,以更好地识别高风险患者;特异度为 0.930,则表明该模型在识别真正阴性病例方面表现良好,能够有效排除预后良好的患者;约登指数为 0.539,进一步反映了该模型的综合效能,表明其在平衡敏感度和特异度方面的有效性。

综上所述,LIPI 评分、PNI 值在预测老年 AECOPD 并呼吸衰竭患者预后方面具有一定的预测能力,可以作为一个重要的预测因子,帮助医生对患者的预后进行有效地评估和判断。然而,本研究也存在一些不足之处,主要包括样本量相对较小,可能影响结果的普遍性和稳定性。此外,前瞻性数据的缺乏限制了因果关系的判断。同时,LIPI 评分和 PNI 值的预测效能可能受到其他临床因素的干扰,如共病状况和治疗方案,因此在临床应用时需结合患者的整体情况进行综合评

估。最后,长期随访数据的缺乏也使得对预后评估的准确性受到限制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李彦楠:研究设计,数据收集与整理,统计学分析,论文撰写;王艳君:参与临床数据筛选,患者随访及预后评估,结果分析;俞玲:主导研究构思与设计,统筹数据分析,指导论文修改

参考文献

- [1] Vazquez Guillaumet R, Ursu O, Iwamoto G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes using cluster analysis of electronic medical records [J]. *Health Informatics J*, 2018, 24 (4): 394-409. DOI: 10.1177/1460458216675661.
- [2] Kayongo A, Robertson NM, Siddharthan T, et al. Airway microbiome-immune crosstalk in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1085551. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1085551.
- [3] Nicolaou L, Checkley W. Differences between cigarette smoking and biomass smoke exposure: An in silico comparative assessment of particulate deposition in the lungs [J]. *Environ Res*, 2021, 197: 111116. DOI: 10.1016/j.envres.2021.111116.
- [4] Wang Y, Liu N, Zhang Z. Respiratory electrophysiologic studies in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(1): e13993. DOI: 10.1097/MD.00000000000013993.
- [5] Guo X, Guo D, Luo Q. Exploration of the optimal pulse oximetry-derived oxygen saturation target for critically ill AECOPD patients: a retrospective cohort study [J]. *Res Sq*, 2023, 2023: rs.3.rs-2661975. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2661975/v1.
- [6] Gallo M, Sapio L, Spina A, et al. Lactic dehydrogenase and cancer: an overview, *Front [J]*. *Biosci*, 2015, 20: 1234-1249. DOI: 10.2741/4368.
- [7] Araki T, Tateishi K, Komatsu M, et al. Association of lung immune prognostic index with survival outcome in advanced thymic carcinoma patients treated with palliative intent chemotherapy [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(7): 1006-1013. DOI: 10.1111/1759-7714.14349.
- [8] Sun B, Hou Q, Liang Y, et al. Prognostic ability of lung immune prognostic index in limited-stage small cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 1233. DOI: 10.1186/s12885-022-10351-7.
- [9] 范艳妮, 王璋. 免疫炎症反应指数联合预后营养指数对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重的严重程度及预后的评估价值 [J]. *老年医学与保健*, 2023, 29(3): 475-481, 492. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2023.03.009.
- [10] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2021 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44 (3): 170-205. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210109-00031.
- [11] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.

(下转 942 页)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.009

论著 · 临床

血清 LTB₄、HSP70 对非小细胞肺癌患者放疗后发生放射性肺炎的早期预测价值

王洋, 李彩红, 何绪成, 张亚楠, 陈雨晴, 周闪闪

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFB4702602)

作者单位: 100049 北京, 解放军总医院第三医学中心放射诊断科(王洋、何绪成、张亚楠、陈雨晴、周闪闪); 100078 北京, 北京中医药大学东方医院放射科(李彩红)

通信作者: 周闪闪, E-mail: 1372198891@qq.com



【摘要】目的 探究血清白三烯 B₄(LTB₄)、热休克蛋白 70(HSP70)对非小细胞肺癌(NSCLC)患者放疗后发生放射性肺炎(RP)的早期预测价值。**方法** 选择 2021 年 9 月—2024 年 9 月解放军总医院第三医学中心放射诊断科接受放射治疗的 NSCLC 患者 108 例,根据是否发生 RP 分为 RP 组 31 例和非 RP 组 77 例。采用 ELISA 法测定血清 LTB₄、HSP70 水平;采用 Spearman 法分析 RP 患者血清 LTB₄、HSP70 水平与 RP 分级的相关性;多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者放疗后发生 RP 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LTB₄、HSP70 水平对 NSCLC 患者发生 RP 的预测效能。**结果** RP 组血清 LTB₄、HSP70 水平高于非 RP 组($t/P=7.693/<0.001$, $8.912/<0.001$);不同 RP 分级 NSCLC 合并 RP 患者血清 LTB₄、HSP70 水平比较,2 级<3 级<4 级($F/P=9.071/<0.001$, $8.067/<0.001$);NSCLC 合并 RP 患者血清 LTB₄、HSP70 水平与 RP 分级呈正相关($r_s/P=0.584/<0.001$, $0.662/<0.001$);血清 LTB₄ 高、HSP70 高是影响 NSCLC 患者发生 RP 的危险因素[$OR(95\%CI)=1.289(1.100\sim1.511)$ 、 $1.335(1.148\sim1.552)$];血清 LTB₄、HSP70 水平及二者联合预测 NSCLC 患者发生 RP 的曲线下面积(AUC)分别为 0.823、0.850、0.959,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=3.048/0.002$ 、 $2.316/0.021$)。**结论** NSCLC 放疗后发生 RP 患者血清 LTB₄、HSP70 水平上调,且血清 LTB₄、HSP70 水平联合检测对 NSCLC 患者发生 RP 的预测效能较高。

【关键词】 非小细胞肺癌;放射性肺炎;白三烯 B₄;热休克蛋白 70;预测价值**【中图分类号】** R734.2**【文献标识码】** A

The early predictive value of serum LTB₄ and HSP70 for radiation-induced pneumonia in NSCLC patients after radiotherapy Wang Yang*, Li Caihong, He Xucheng, Zhang Yanan, Chen Yuqing, Zhou Shanshan. * Department of Radiology, The Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100049, China

Funding program: National Key R&D Plan (2022YFB4702602)

Corresponding author: Zhou Shanshan, E-mail: 1372198891@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the early predictive value of serum leukotriene B₄ (LTB₄) and heat shock protein 70 (HSP70) for radiation pneumonia (RP) in NSCLC patients after radiotherapy. **Methods** From September 2021 to September 2024, 108 patients with NSCLC were selected from the Department of Radiology, Third Medical Center of PLA General Hospital. ELISA method was used to measure serum LTB₄ and HSP70. The correlation between serum LTB₄, HSP70 and RP grading in RP was analyzed using Spearman's method. ROC curve was used to analyze the predictive efficacy of serum LTB₄ and HSP70 for RP in NSCLC. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of RP in NSCLC. **Results** For the non RP group, the RP group had prominently higher serum LTB₄ and HSP70 ($t=7.693$, 8.067 , all $P<0.001$). The serum levels of LTB₄ and HSP70 in RP patients were lower than grade 2 and grade 3 and grade 4 ($F=9.071$, 8.067 , all $P<0.001$). Serum LTB₄ and HSP70 in RP patients were positively correlated with RP grading ($r_s=0.584$, 0.662 , $P<0.05$). High serum LTB₄ and HSP70 are the risk factors of RP in NSCLC patients ($P<0.01$). The AUC of serum LTB₄, HSP70 and their combination in predicting the occurrence of RP in patients with NSCLC were 0.823 [$OR(95\%CI)=0.738-0.890$], 0.850 [$OR(95\%CI)=0.769-0.912$] and 0.959 [$OR(95\%CI)=0.902-0.987$], respectively, and their combined prediction efficiency was better than their own ($Z/P=3.048/0.002$, $2.316/0.021$). **Conclusion** Serum LTB₄ and HSP70 are upregulated in NSCLC patients with RP after radiotherapy, and the joint detection of serum LTB₄ and HSP70 has a higher predictive power for RP in NSCLC

patients.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Radiation pneumonitis; Leukotriene B4; Heat shock protein 70; Prediction value

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是全球范围内最常见的肺癌类型之一,其发病率和病死率较高^[1-2]。放疗作为 NSCLC 重要的辅助治疗方式,易引发放射性肺炎 (radiation pneumonia, RP),严重影响患者的预后和治疗效果^[3-5]。因此,早期预测 NSCLC 患者放疗后 RP 发生,对于优化治疗方案和改善 NSCLC 患者预后具有重要意义^[6]。白三烯 B4 (leukotriene B4, LTB4) 是一种促炎介质,能够诱导白细胞迁移和激活,参与调节炎性细胞的迁移和活化^[7]。热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70) 在细胞应激反应中起到保护细胞免受损伤的作用^[8]。LTB4、HSP70 在多种肺部疾病中表达异常,可能与疾病进展和预后相关^[9-10]。因此,本研究旨在探究 NSCLC 患者血清 LTB4、HSP70 水平与 RP 分级的相关性,以及二者在 RP 早期预测中的潜在价值,为临床决策提供科学依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2021 年 9 月—2024 年 9 月解放军总医院第三医学中心放射诊断科接受放射治疗的 NSCLC 患者 108 例。根据美国国家癌症研究所制定的常见不良反应事件评价标准 (CTCAE) 5.0^[11] 中 RP 定义将患者分为 RP 组 31 例和非 RP 组 77 例。2 组临床资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 [LSKY (2021-009)],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均符合 NSCLC 的诊断标准^[12];②临床分期为 II~IV 期;③接受根治性或辅助性放射治疗;④放疗前未接受过其他胸部放疗。(2) 排除标准:①放疗期间发生其他严重并发症;②有 RP 病史;③合并其他类型恶性肿瘤;④接受过其他可能影响研究结果的治疗等。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 LTB4、HSP70 水平检测:于放疗前采集 NSCLC 患者清晨空腹肘静脉血 5 ml,使用 JIDI-17RS 离心机 (广州维基科技有限公司) 3 000 r/min 离心 10 min,留取血清保存至 -80℃ 冰箱中待测。使用 ELISA 法测定血清 LTB4、HSP70 水平,LTB4 试剂盒 (货号:CSB-E08033h)、HSP70 试剂盒 (货号:CSB-E08297h) 购自武汉华美生物工程有限公司,严格按照说明书操作。

1.3.2 RP 等级评估:根据美国国家癌症研究所制定

表 1 非 RP 组和 RP 组 NSCLC 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between non-RP group and RP group NSCLC patients

项 目	非 RP 组 (n=77)	RP 组 (n=31)	t/χ ² 值	P 值
男 [例 (%)]	39 (50.65)	16 (51.61)	0.008	0.928
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	61.53±7.18	61.41±7.34	0.078	0.938
BMI ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.97±1.32	24.13±1.27	0.573	0.566
NSCLC 病程 ($\bar{x}\pm s$, 年)	4.03±0.96	4.12±1.12	0.420	0.675
肺部基础疾病 [例 (%)]	26 (33.77)	12 (38.71)	0.237	0.626
糖尿病 [例 (%)]	18 (23.38)	9 (29.03)	0.377	0.539
高血压 [例 (%)]	36 (46.75)	16 (51.61)	0.209	0.647
吸烟史 [例 (%)]	31 (40.26)	13 (41.94)	0.026	0.873
饮酒史 [例 (%)]	33 (42.86)	12 (38.71)	0.156	0.692
家族遗传史 [例 (%)]	8 (10.39)	4 (12.90)	0.141	0.707
化疗同步 [例 (%)]	36 (67.74)	10 (32.26)	1.899	0.168
免疫治疗 [例 (%)]	21 (27.27)	9 (29.03)	0.034	0.853
临床分期 [例 (%)]			1.735	0.420
Ⅱ 期	28 (36.36)	9 (29.03)		
Ⅲ 期	29 (37.66)	10 (32.26)		
Ⅳ 期	20 (25.97)	12 (38.71)		
肿瘤直径 [例 (%)]			1.770	0.183
>3 cm	29 (37.66)	16 (51.61)		
≤3 cm	48 (62.34)	15 (48.39)		
肿瘤部位 [例 (%)]			0.034	0.983
上叶	42 (54.55)	17 (54.84)		
肺门	19 (24.68)	8 (25.81)		
下叶	16 (20.78)	6 (19.35)		

的 CTCAE 5.0^[11],对 NSCLC 患者放疗后发生 RP 情况进行评估,将 RP 分为 5 级:0 级为治疗前后无改变、无 RP;1 级为轻微症状 (轻度干咳、劳累后有呼吸困难),无需治疗;2 级为中度症状 (休息时无呼吸困难,劳力后呼吸困难,不间断咳嗽),影响工具性日常生活活动,需要麻醉性镇咳药物治疗;3 级为有严重症状 (休息时严重呼吸困难、严重咳嗽、镇咳类药物难以止咳),影响个人日常生活活动,需要持续吸氧治疗;4 级为危及生命的呼吸障碍 (呼吸功能不全),需要紧急治疗。本研究将 2 级及以上 RP 定义为 RP 发生。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组比较采用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析 (SNK- q 检验用于进一步两两比较);计数资料以频数/构成比 (%) 表示,比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 法分析 RP 患者血清 LTB4、HSP70 水平与 RP 分级的相关性;多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者放疗后发生 RP

的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LTB4、HSP70 水平对 NSCLC 患者发生 RP 的预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 LTB4、HSP70 水平比较 RP 组血清 LTB4、HSP70 水平高于非 RP 组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 非 RP 组和 RP 组 NSCLC 患者血清 LTB4、HSP70 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.2 Comparison of serum LTB4 and HSP70 levels between non-RP and RP NSCLC patients

组 别	例数	LTB4	HSP70
非 RP 组	77	41.62±5.17	61.12±6.62
RP 组	31	50.76±6.52	74.61±8.24
<i>t</i> 值		7.693	8.912
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同 RP 分级的 RP 患者血清 LTB4、HSP70 水平比较 NSCLC 合并 RP 患者血清 LTB4、HSP70 水平比较,2 级<3 级<4 级($P<0.01$),见表 3。

表 3 不同 RP 分级的 NSCLC 合并 RP 患者血清 LTB4、HSP70 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.3 Comparison of serum levels of LTB4 and HSP70 in NSCLC patients with different RP grades and concomitant RP

组 别	例数	LTB4	HSP70
2 级	7	43.26±5.96	65.81±7.61
3 级	15	50.36±6.53	74.02±8.12
4 级	9	57.25±6.95	82.45±8.94
<i>F</i> 值		9.071	8.067
<i>P</i> 值		0.001	0.002

2.3 RP 患者血清 LTB4、HSP70 水平与 RP 分级的相关性分析 Spearman 相关分析显示,NSCLC 合并 RP 患者血清 LTB4、HSP70 水平与 RP 分级呈正相关($r_s/P=0.584/<0.001, 0.662/<0.001$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者放疗后发生 RP 的影响因素 以 NSCLC 患者发生 RP 为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以血清 LTB4、HSP70 水平为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:血清 LTB4 高、HSP70 高是 NSCLC 患者发生 RP 的危险因素($P<0.01$),见表 4。

2.5 血清 LTB4、HSP70 水平预测 NSCLC 患者发生 RP 的效能 绘制血清 LTB4、HSP70 水平预测 NSCLC 患者发生 RP 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 LTB4、HSP70 水平及二者联

合预测 NSCLC 患者发生 RP 的 AUC 分别为 0.823、0.850、0.959,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=3.048/0.002, 2.316/0.021$),见表 5、图 1。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者发生 RP 的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing RP in NSCLC 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>
LTB4 高	0.254	0.081	9.823	0.002	1.289	1.100~1.511
HSP70 高	0.289	0.077	14.080	<0.001	1.335	1.148~1.552

表 5 血清 LTB4、HSP70 水平预测 NSCLC 患者发生 RP 的效能

Tab.5 Efficacy of serum LTB4 and HSP70 levels in predicting RP occurrence in NSCLC patients

变 量	截断值 ($\mu\text{g/L}$)	<i>AUC</i>	95% <i>CI</i>	敏感度	特异度	Youden 指数
LTB4	45.324	0.823	0.738~0.890	0.807	0.727	0.534
HSP70	70.244	0.850	0.769~0.912	0.710	0.909	0.619
二者联合		0.959	0.902~0.987	0.936	0.844	0.780

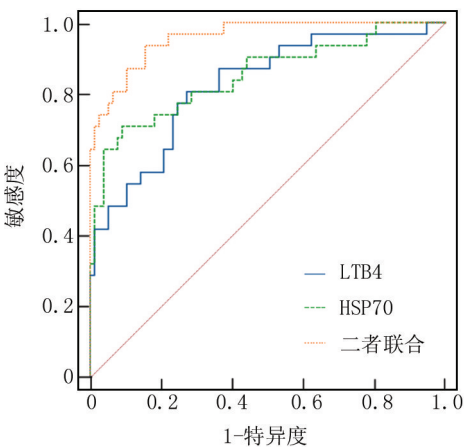


图 1 血清 LTB4、HSP70 水平预测 NSCLC 患者放疗后发生 RP 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of predicting RP in NSCLC patients after radiotherapy based on serum LTB4 and HSP70 levels

3 讨 论

RP 是 NSCLC 患者放疗后常见的并发症,其发生机制复杂,涉及炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等多种病理生理过程^[13]。早期识别和预测 RP 的发生对于及时调整治疗方案、减少患者痛苦和改善预后至关重要^[14]。因此,需要寻找有效的生物标志物对 NSCLC 患者放疗后发生 RP 进行预测,以期改善患者预后。

LTB4 作为白三烯家族的重要成员之一,具有强大的趋化作用和促炎作用^[15]。LTB4 作为重要的炎性介

质之一,能够诱导白细胞迁移和激活,促进炎症反应和组织损伤的发生^[16]。张春红等^[17]研究表明,细菌性肺炎患者血清 LTB4 表达水平升高,与肺损伤程度有关,可用于预测肺损伤程度。Luo 等^[18]研究表明,LTB4 通过上调单肺通气模型大鼠 PLC ε -1/TLR4/NF- κ B 通路促进急性肺损伤。本研究发现,与非 RP 组比较,RP 组血清 LTB4 水平升高。这提示 LTB4 可能参与了 RP 的发生过程。RP 患者血清 LTB4 水平与 RP 分级呈正相关,随着 RP 分级的增加,LTB4 水平逐渐升高。推测其可能的原因在放疗过程中 NSCLC 患者肺组织受到辐射损伤,导致炎性细胞浸润和炎性介质释放增加,从而增加 LTB4 水平^[19-20]。

HSP70 是一种在细胞应激反应中表达上调的分子伴侣,具有保护细胞免受损伤和调节免疫反应的功能^[21]。周紫微等^[22]研究表明,老年重症细菌性肺炎患者血清 HSP70 水平显著升高,可用于预测患者病情转归不良。Zangeneh 等^[23]研究显示,COVID-19 患者血清 HSP70 水平升高,可作为 COVID-19 肺损伤的预后血清标志物。本研究发现,RP 组血清 HSP70 水平高于非 RP 组,这提示 HSP70 也可能参与 RP 的发生过程,并可能为 RP 的早期预测提供一种新的方法。RP 患者血清 HSP70 水平与 RP 分级呈正相关,随着 RP 分级的增加,HSP70 水平逐渐升高。推测其可能的原因是 NSCLC 患者肺组织辐射损伤导致细胞应激反应增强,引起 HSP70 表达上调^[24]。

血清 LTB4、HSP70 水平是影响 NSCLC 患者发生 RP 的危险因素。进一步提示临床需对血清 LTB4、HSP70 水平表达异常的 NSCLC 患者加大关注,可通过 LTB4、HSP70 靶向治疗提升治疗效果,改善患者发生 RP 情况,为 NSCLC 患者的临床治疗提供新思路。血清 LTB4、HSP70 联合检测对 NSCLC 患者放疗后发生 RP 的预测效能更高,AUC 值达到 0.959,Youden 指数提高至 0.780。这提示血清 LTB4、HSP70 水平联合检测可能更准确地预测 NSCLC 患者放疗后发生 RP 的风险,为临床决策提供更有力的支持。

4 结 论

综上所述,NSCLC 放疗后发生 RP 患者血清 LTB4、HSP70 水平上调,且血清 LTB4、HSP70 水平联合检测对 NSCLC 患者发生 RP 预测效能更高。本研究的局限性在于样本量相对较小,且为单中心研究,可能影响结果普遍性,未来需要更大规模临床研究来验证本结果,并进一步探讨 LTB4、HSP70 在 RP 发生机制中的具体作用,为 RP 早期预测和干预提供更全面信息。同时,也需要关注放疗技术的改进和新型生物

标志物的开发,以提高 RP 预测准确性和治疗效果。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王洋:课题设计,论文撰写;李彩虹:资料搜集整理,论文修改;何绪成:实施研究过程,分析试验数据;张亚楠:进行统计学分析;陈雨晴:实施研究过程;周闪闪:设计研究方案,实施研究过程

参考文献

- [1] Bajbouj K, Al-Ali A, Ramakrishnan RK, et al. Histone modification in NSCLC: Molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(21):11701.DOI:10.3390/ijms222111701.
- [2] Imanyitov EN, Iyevleva AG, Levchenko EV. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*,2021,157(1):1-13.DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103194.
- [3] Khalifa J, Lerouge D, Le Péchoux C, et al. Radiotherapy for primary lung cancer[J]. *Cancer Radiother*, 2022,26(1):231-243. DOI:10.1016/j.canrad.2021.11.005.
- [4] Seto Y, Kaneko Y, Mouri T, et al. Changes in serum transforming growth factor-beta concentration as a predictive factor for radiation-induced lung injury onset in radiotherapy-treated patients with locally advanced lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022,11(9):1823-1834. DOI: 10.21037/tlcr-22-229.
- [5] Ono T, Yamamoto N, Nomoto A, et al. The risk factors for radiation pneumonitis after single-fraction carbon-ion radiotherapy for lung cancer or metastasis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021,13(13):3229-3245.DOI:10.3390/cancers13133229.
- [6] 黄波,汪鹏. 血清 sCD163、IFN- γ 联合 TGF- β 1 对 NSCLC 患者放疗后发生放射性肺炎的早期预测价值[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2024,51(9):563-568. DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20240318-00094.
- [7] Asahara M, Ito N, Hoshino Y, et al. Role of leukotriene B4 (LTB4)-LTB4 receptor 1 signaling in post-incisional nociceptive sensitization and local inflammation in mice[J]. *PLoS One*,2022,17(10):e0276135.DOI:10.1371/journal.pone.0276135.
- [8] Pei Q, Ni W, Yuan Y, et al. HSP70 ameliorates septic lung injury via inhibition of apoptosis by interacting with KANK2[J]. *Biomolecules*,2022,12(3):410-426.DOI:10.3390/biom12030410.
- [9] Pan T, Guo X, Yang D, et al. Expression and significance of procalcitonin, leukotriene B4, serum amyloid A, and C-reactive protein in children with different types of pneumonia: An observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*,2024,103(19):e37817.DOI:10.1097/MD.00000000000037817.
- [10] Borges Russo MK, Kowalewski LS, Da Natividade GR, et al. Elevated extracellular HSP72 and blunted heat shock response in severe COVID-19 patients[J]. *Biomolecules*, 2022,12(10):1374-1389. DOI: 10.3390/biom12101374.
- [11] Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, et al. Radiation-induced lung injury: Current evidence[J]. *BMC Pulm Med*,2021,21(1):9.DOI:10.1186/s12890-020-01376-4.
- [12] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华

- 医学会肺癌临床诊疗指南(2019 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(4):257-287. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20200120-00049.
- [13] Sheng L, Zhuang L, Yang J, et al. Radiation pneumonia predictive model for radiotherapy in esophageal carcinoma patients[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1):988. DOI:10.1186/s12885-023-11499-6.
- [14] Li FJ, Yuan X, Chen C, et al. Clinical analysis of severe radiation pneumonia[J]. Int J Gen Med, 2021, 14(1):2581-2588. DOI: 10.2147/IJGM.S311569.
- [15] VanBruggen S, Jarrot PA, Thomas E, et al. NLRP3 is essential for neutrophil polarization and chemotaxis in response to leukotriene B4 gradient [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120 (35): e2303814120. DOI:10.1073/pnas.2303814120.
- [16] 任艳玲,刘芳,王静. 肺炎患者血清 LTB4、ADA、内毒素水平变化及其病原体鉴别诊断价值分析[J]. 山东医药, 2020, 60(17):49-51. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2020.17.013.
- [17] 张春红,程波,曹建. 细菌性肺炎患者血清 LTB4、NLCR 及 CRP/PA 变化及其与肺损伤程度的关系[J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(4):596-598, 672. DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2024.04.022.
- [18] Luo J, Ma Q, Tang H, et al. LTB4 promotes acute lung injury via upregulating the PLC ϵ -1/TLR4/NF- κ B pathway in one-lung ventilation [J]. Dis Markers, 2022, 2022 (1): 1-18. DOI: 10.1155/2022/1839341.
- [19] Jang JH, Park D, Park GS, et al. Leukotriene B4 receptor-2 contributes to KRAS-driven lung tumor formation by promoting interleukin-6-mediated inflammation [J]. Exp Mol Med, 2021, 53 (10): 1559-1568. DOI:10.1038/s12276-021-00682-z.
- [20] Arroyo- Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, et al. Radiation-induced lung injury: current evidence [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1):9-21. DOI: 10.1186/s12890-020-01376-4.
- [21] 郭志丽,刘立雍,韩娜,等. 肺炎支原体热休克蛋白 HSP70 的表达、纯化及其免疫原性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(10):1168-1172. DOI:10.13350/j.cjpb.211011.
- [22] 周紫微,梅丽军. 老年重症细菌性肺炎患者血清 PCT 联合 sIL-1R、HSP70 对病情转归的预测分析[J]. 国际免疫学杂志, 2023, 46(3):264-270. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2023.03.006.
- [23] Zangeneh Z, Khamisipour G. Elevated HSP70 and HSP90 as predictive markers of immune activation and lung injury in SARS-COV-2 disease[J]. Iran J Immunol, 2023, 20(3):368-373. DOI: 10.22034/iji.2023.97202.2488.
- [24] 赵新. 微波不全消融在晚期寡转移非小细胞肺癌治疗中的作用及机制探索[D]. 石家庄:河北医科大学, 2022.

(收稿日期:2025-01-24)

(上接 937 页)

- [12] 李智伯,高心晶,王东浩,等.呼吸综合指数预测慢性阻塞性肺疾病急性加重机械通气患者脱机结果的多中心研究[J].中华危重病急救医学, 2013, 25(6):339-342. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.006.
- [13] Krpina K, Mavrinac M, Samarzija M, et al. Significance of the lung immune prognostic index for assessment of the reliability of the clinical treatment outcome for advanced non-small-cell lung cancer in patients with COVID-19 infection [J]. J Clin Med, 2022, 11(22):6695. DOI:10.3390/jcm11226695.
- [14] He X, Tang F, Zou C, et al. Prognostic significance of modified lung immune prognostic index in osteosarcoma patients [J]. Front Genet, 2022, 13:972352. DOI:10.3389/fgene.2022.972352.
- [15] Huang L, Han H, Zhou L, et al. Evaluation of the lung immune prognostic index in non-small cell lung cancer patients treated with systemic therapy: A retrospective study and Meta-analysis [J]. Front Oncol, 2021, 11:670230. DOI:10.3389/fonc.2021.670230.
- [16] Wang Z, Liu H, Zhao J, et al. The prognostic value of the pretreatment lung immune prognostic index in patients with metastatic hormone-sensitive and castration-resistant prostate cancer [J]. Ann Transl Med, 2023, 11(5):201. DOI:10.21037/atm-22-4318.
- [17] Eyraud E, Berger P, Contin-Bordes C, et al. CD8⁺T cells and fibrocytes; dangerous interplay in the distal bronchi of patients with chronic obstructive pulmonary disease? [J]. Rev Mal Respir, 2022, 39(2):90-94. DOI:10.1016/j.rmr.2022.01.010.
- [18] Sun X, Shang J, Wu A, et al. Identification of dynamic signatures associated with smoking-related squamous cell lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(2):1614-1625. DOI: 10.1111/jcmm.14852.
- [19] Basile M, Baiaomonte P, Mazzuca E, et al. Sleep disturbances in COPD are associated with heterogeneity of airway obstruction [J]. COPD, 2018, 15 (4): 350-354. DOI: 10.1080/15412555.2018.1504015.
- [20] 程洋,戴丽,夏国光.慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血清甲状腺激素水平变化及临床意义[J].中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(12):939-943. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.12.007.
- [21] Tu YH, Guo Y, Ji S, et al. The Influenza A Virus H3N2 triggers the hypersusceptibility of airway inflammatory response via activating the lncRNA TUG1/miR-145-5p/NF- κ B pathway in COPD [J]. Front Pharmacol, 2021, 12:604590. DOI:10.3389/fphar.2021.604590.
- [22] Bräunlich J, Turba K, Wirtz H. Reversibility of hypercapnia after an acute exacerbation of COPD [J]. Respiration, 2022, 101(9):816-822. DOI:10.1159/000524845.
- [23] Akbulut M, Halil G, Emre O, et al. A novel echocardiographic index for prediction of malnutrition in acute heart failure [J]. Acta Cardiol, 2023, 78 (2): 260-266. DOI: 10.1080/00015385.2022.2119669.
- [25] 李植霖,牛莉,武自旺,等.血清 FIZZ2 对 AECOPD 患者合并呼吸衰竭的诊断及预后评估分析[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(8):919-923. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.005.
- [25] Peng W, Li C, Wen TF, et al. Postoperative prognostic nutritional index change is an independent predictor of survival in patients with small hepatocellular carcinoma [J]. Am J Surg, 2016, 212(1):122-127. DOI:10.1016/j.amjsurg.2015.06.023.

(收稿日期:2024-12-19)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.010

论著 · 临床

食管鳞状细胞癌组织中 EIF3H、PRP19 表达与 Hippo/YAP 通路的相关性及预后价值

祁伟,李清梅,许发功,任海芬,马贤

基金项目: 青海省卫生健康科研课题(2021-wjzdx-77)

作者单位: 810000 西宁,青海省中医院病理科(祁伟、许发功、任海芬、马贤),血液肿瘤科(李清梅)

通信作者: 许发功, E-mail: 82252950@ qq.com



【摘要】目的 研究食管鳞状细胞癌(ESCC)中真核翻译起始因子 3H(EIF3H)、mRNA 前体剪切因子 19 (PRP19)表达,分析两者与 Hippo/YAP 通路的相关性及预后价值。**方法** 回顾性选取 2017 年 2 月—2021 年 2 月青海省中医院血液肿瘤科收治的 ESCC 患者 120 例的癌组织及癌旁组织。采用 qPCR 检测 EIF3H、PRP19、Hippo/YAP 通路相关基因[哺乳动物不育系 20 样激酶 1(MST1)、Yes 相关蛋白 1(YAP1)] mRNA 表达,免疫组化检测 EIF3H、PRP19 蛋白表达。Pearson 相关系数分析 EIF3H、PRP19 mRNA 表达与 Hippo/YAP 通路相关基因 mRNA 表达的相关性;采用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析 ESCC 患者预后的影响因素。**结果** ESCC 癌组织中 EIF3H、PRP19、MST1、YAP1 mRNA 相对表达量均高于癌旁组织($t/P=32.933/<0.001$ 、 $39.204/<0.001$ 、 $32.492/<0.001$ 、 $41.524/<0.001$) ; Pearson 相关分析显示,ESCC 患者癌组织中 EIF3H、PRP19 mRNA 表达分别与 MST1、YAP1 mRNA 表达呈正相关(EIF3H: $r/P=0.663/<0.001$ 、 $0.706/<0.001$; PRP19: $r/P=0.678/<0.001$ 、 $0.724/<0.001$) ;癌组织 EIF3H、PRP19 蛋白阳性率分别为 65.00% (78/120)、63.33% (76/120),高于癌旁组织的 5.00% (6/120)、6.67% (8/120),差异有统计学意义($\chi^2/P=94.945/<0.001$ 、 $84.689/<0.001$) ;TNM 分期Ⅲ期、有淋巴结转移的 ESCC 患者癌组织中 EIF3H、PRP19 蛋白阳性率高于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移($\chi^2/P=17.802/<0.001$ 、 $12.624/<0.001$ 、 $16.800/<0.001$ 、 $12.146/<0.001$) ; ESCC 患者 120 例 3 年总体生存率(OS) 为 58.33% (70/120), EIF3H 阳性组、PRP19 阳性组 3 年 OS 分别为 43.59% (34/78)、40.79% (31/76),低于 EIF3H 阴性组、PRP19 阴性组的 85.71% (36/42)、88.64% (39/44),差异有统计学意义(Log Rank $\chi^2=20.970$ 、 19.350 , P 均 <0.001) ;TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移、EIF3H 阳性、PRP19 阳性是影响 ESCC 患者预后的独立危险因素[$HR(95\%CI)=1.665(1.145\sim2.421)$ 、 $1.501(1.205\sim1.869)$ 、 $1.539(1.209\sim1.958)$ 、 $1.391(1.139\sim1.699)$]。**结论** ESCC 中 EIF3H、PRP19 表达升高,两者可能通过 Hippo/YAP 通路促进 ESCC 肿瘤进展,是评估 ESCC 预后的标志物。

【关键词】 食管鳞状细胞癌;真核翻译起始因子 3H;mRNA 前体剪切因子 19;Hippo/YAP 通路;预后

【中图分类号】 R735.1 **【文献标识码】** A

The correlation between the expression of EIF3H, PRP19 and Hippo / YAP pathway in esophageal squamous cell carcinoma and its prognostic value Qi Wei*, Li Qingmei, Xu Fagong, Ren Haifen, Ma Xian. * Department of Pathology,

Qinghai Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital, Qinghai, Xining 810000, China

Funding program: Health Research Project of Qinghai Province (2021-wjzdx-77)

Corresponding author: Xu Fagong, E-mail: 82252950@ qq.com

【Abstract】 Objective To study the expression of eukaryotic translation initiation factor 3 subunit H (EIF3H) and pre-mRNA processing factor 19 (PRP19) in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), and to analyze their correlation with Hippo / YAP pathway and prognostic value. **Methods** The cancer tissues and adjacent tissues of 120 ESCC patients admitted to the Department of Hematology and Oncology, Qinghai Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital from February 2017 to February 2021 were selected. qPCR was used to detect the mRNA expression of EIF3 H, PRP19, Hippo / YAP pathway-related genes[mammalian sterile 20-like kinase 1 (MST1), Yes associated protein 1 (YAP1)], and immunohistochemistry was used to detect the protein expression of EIF3 H and PRP19. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between EIF3 H, PRP19 mRNA expression and Hippo / YAP pathway-related gene mRNA expression; Kaplan-Meier

curve and Cox regression were used to analyze the prognostic factors of ESCC patients. **Results** The relative expression levels of EIF3 H, PRP19, MST1 and YAP1 mRNA in ESCC cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ($t/P=32.933/<0.001, 39.204/<0.001, 32.492/<0.001, 41.524/<0.001$); Pearson correlation analysis showed that the expression of EIF3H and PRP19 mRNA was positively correlated with the expression of MST1 and YAP1 mRNA in ESCC patients (EIF3H: $r/P=0.663/<0.001, 0.706/<0.001$; PRP19: $r/P=0.678/<0.001, 0.724/<0.001$); the positive rates of EIF3 H and PRP19 protein in cancer tissues were 65.00 % (78 / 120) and 63.33 % (76 / 120), respectively, which were higher than 5.00 % (6 / 120) and 6.67% (8/120) in adjacent tissues, the difference was statistically significant ($\chi^2/P=94.945/<0.001, 84.689/<0.001$); The positive rates of EIF3H and PRP19 protein in ESCC patients with TNM stage III and lymph node metastasis were higher than those in TNM stage I ~ II and no lymph node metastasis ($\chi^2/P=17.802/<0.001, 12.624/<0.001, 16.800/<0.001, 12.146/<0.001$); The 3-year overall survival (OS) of 120 ESCC patients was 58.33 % (70 / 120), the 3-year OS of EIF3H positive group and PRP19 positive group was 43.59 % (34 / 78) and 40.79 % (31 / 76), respectively, which was lower than 85.71 % (36 / 42) and 88.64 % (39 / 44) of EIF3H negative group and PRP19 negative group, and the difference was statistically significant (Log Rank $\chi^2=20.970, 19.350, P<0.001$). TNM stage III, lymph node metastasis, EIF3 H positive and PRP19 positive were independent risk factors affecting the prognosis of ESCC patients [$HR(95\% CI)=1.665(1.145-2.421), 1.501(1.205-1.869), 1.539(1.209-1.958), 1.391(1.139-1.699)$]. **Conclusion** The elevated expression of EIF3H and PRP19 in ESCC may promote tumor progression through the Hippo/YAP pathway and serve as markers for assessing the prognosis of ESCC.

【Key words】 Esophageal squamous cell carcinoma; Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit H; Pre-mRNA processing factor 19; Hippo/YAP pathway; Prognosis

食管癌是全球第六大癌症死亡原因,每年新发 60.4 万例,死亡 54.4 万例,以食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)最常见^[1]。真核翻译起始因子 3H(eukaryotic translation initiation factor 3 subunit H, EIF3H)具有金属依赖的去泛素酶活性,位于细胞外的外泌体和细胞膜上,参与泛素依赖的蛋白酶体途径的蛋白质分解代谢过程的调控^[2]。研究表明,胰腺癌中 EIF3H 的表达升高,其能促进细胞周期 G2 的进行,抑制细胞凋亡,诱导癌细胞的转移^[3]。mRNA 前体剪切因子 19(pre-mRNA processing factor 19, PRP19)具有蛋白质结合活性和泛素连接酶活性,参与调节 DNA 损伤修复、mRNA 剪接等生物学过程^[4]。宫颈癌中 PRP19 表达上调,其能够激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路,促进宫颈癌的肿瘤进展^[5]。Hippo/YAP 通路的过度激活在 ESCC 的发生发展过程中起重要作用,可能是食管癌的潜在治疗策略。然而,目前 ESCC 中 EIF3H、PRP19 的表达与 Hippo/YAP 信号通路的关系及预后意义研究较少。本研究旨在检测 ESCC 中 EIF3H、PRP19 的表达,分析两者与 Hippo/YAP 信号通路相关基因的相关性及预后价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2017 年 2 月—2021 年 2 月青海省中医院血液肿瘤科收治的 ESCC 患者 120 例的癌组织及癌旁组织。患者中男 73 例,女 47 例;年龄 30~79(57.26±8.14)岁;TNM 分期:I~II 期 72 例,III

期 48 例;分化程度:高中分化 70 例,低分化 50 例;ESCC 肿瘤位置:上胸段 36 例,中胸段 50 例,下胸段 34 例;淋巴结转移 55 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准(LW-2021-009),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初次就诊并接受治疗;②病理组织学检查明确为原发性 ESCC;③一般体能状况良好,临床资料齐全。(2)排除标准:①伴有严重的心功能不全或肝肾功能障碍;②合并肝肺等脏器恶性肿瘤;③合并严重肝肾功能衰竭、精神障碍性疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 EIF3H、PRP19、Hippo/YAP 通路基因 mRNA 表达检测:取术中新鲜获取的 ESCC 癌组织和癌旁组织分别约 50 mg,在无 RNA 酶环境中剪碎研磨,使用 Trizol-三氯甲烷法提取组织 RNA,利用微量分光光度计(Narodrop2000,美国赛默飞公司)检测组织 RNA, OD_{260}/OD_{280} 介于 1.8~2.1 间。将 RNA 按照 GoScript™-MReverse Transcription System 试剂盒说明书(美国 Promega 公司,货号 A5001)逆转录为 cDNA。使用 qPCR 试剂盒(美国 Promega 公司,货号 A6001)进行 qPCR 实验,测定 EIF3H、PRP19、Hippo/YAP 通路基因[哺乳动物不育系 20 样激酶 1(mammalian sterile 20-like kinase 1, MST1)、Yes 相关蛋白 1(Yes associated protein 1, YAP1)]的 mRNA 相对表达量。引物由华大公司设计合成,引物序列见表 1。酶标仪购自美国

Bio-Tek 公司(型号 17Synergy HT),PCR 仪购自美国 ABI 公司(型号 ABI-7500)。反应体系 20 μ l: 2 $\times$ GoTag[®] gPCR Master Mix 10 μ l, cDNA 模板 2 μ l, 上下游引物分别 0.5 μ l, 无酶水 7 μ l。反应条件: 预变性 95 $^{\circ}$ C 5 min, 95 $^{\circ}$ C 30 s, 60 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 34 s, 共 40 个循环。以 GAPDH 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法分析基因的表达量。

表 1 EIF3H、PRP19、Hippo/YAP 通路基因引物序列
Tab.1 Primer sequences for EIF3H, PRP19, Hippo/YAP pathway genes

基因	上游引物	下游引物
EIF3H	5'-CTTTGACGTGAAGTA-CGTGGT-3'	5'-CGTATGGCTACAAAC-ACAGCAC-3'
PRP19	5'-CTGTGTTTGTAGCCA-TACGCA-3'	5'-GGGCTCTAGGTCATG-CAGG-3'
MST1	5'-GCATGACCTAGAGCC-CCAAG-3'	5'-AGTGAGGATGCCACG-TAGAAATA-3'
YAP1	5'-CCTTGCTGCTACACA-ACAGAC-3'	5'-CAGACCTTGCTCGAG-GAACTT-3'
GAPDH	5'-CAAGGTCTGGACGAC-AACTATTG-3'	5'-CACTGCTGGTATTGG-CTGTG-3'

1.3.2 EIF3H、PRP19 蛋白表达检测: 取术中新鲜获取的癌组织和癌旁组织分别约 100 mg, 甲醛固定, 石蜡包埋切片, 二甲苯透明, 乙醇梯度水化, 微波炉中抗原热修复, 95 $^{\circ}$ C 10 min, 双氧水阻断内源性抗原 20 min, 封闭液室温封闭 30 min。兔抗人 EIF3H 抗体(美国 Abcam 公司, 货号 ab251743, 稀释比 1:100)、兔抗人 PRP19 抗体(美国 Abcam 公司, 货号 ab126776, 稀释比 1:50)在 4.0 $^{\circ}$ C 孵育过夜, 羊抗兔二抗 37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min。DAB 显色 5 min, 苏木素染色 1 min, 梯度乙醇脱水, 石蜡封片。200 倍显微镜(日本奥林巴斯公司, 型号 DX31)下观察并拍摄。染色强度计分: 无染色 0 分, 淡黄色 1 分, 棕黄色 2 分, 棕褐色 3 分; 阳性细胞比例计分: $\leq$ 5% 0 分, 6%~25% 1 分, 26%~50% 2 分, $\geq$ 51% 3 分。两计分乘积 0~4 分为阴性, 5~9 分为阳性。

1.3.3 随访: ESCC 患者术后均进行门诊和电话随访, 随访 3 年, 随访时间 2020 年 2 月 1 日—2024 年 2 月 1 日。随访内容为 ESCC 患者生存状态和生存时间。总体生存时间定义为从手术结束到因 ESCC 肿瘤复发或转移导致死亡的时间。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 2 组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 EIF3H、PRP19 mRNA 表达与 Hippo/YAP 通路相关基因 mRNA 表达的相关性; 采用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析 ESCC 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 ESCC 癌旁组织和癌组织中 EIF3H、PRP19、Hippo/YAP 通路基因 mRNA 表达比较 ESCC 癌组织中 EIF3H、PRP19、MST1、YAP1 mRNA 相对表达量均高于癌旁组织($P<0.01$), 见表 2。

表 2 ESCC 癌旁组织和癌组织中 EIF3H、PRP19、Hippo/YAP 通路基因 mRNA 表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of mRNA expression of EIF3H, PRP19, Hippo/YAP pathway genes in ESCC adjacent and cancerous tissues

组别	例数	EIF3H	PRP19	MST1	YAP1
癌旁组织	120	1.11 $\pm$ 0.29	0.79 $\pm$ 0.22	0.82 $\pm$ 0.25	0.90 $\pm$ 0.26
癌组织	120	2.90 $\pm$ 0.52	3.01 $\pm$ 0.58	2.12 $\pm$ 0.36	2.87 $\pm$ 0.45
t 值		32.933	39.204	32.492	41.524
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 EIF3H、PRP19 mRNA 表达与 Hippo/YAP 通路相关基因 mRNA 表达的相关性 Pearson 相关分析显示, ESCC 患者癌组织中 EIF3H、PRP19 mRNA 表达分别与 MST1、YAP1 mRNA 表达呈正相关(EIF3H: $r/P=0.663/<0.001$ 、0.706/ <0.001 ; PRP19: $r/P=0.678/<0.001$ 、0.724/ <0.001)。

2.3 ESCC 癌旁组织和癌组织中 EIF3H、PRP19 蛋白表达比较 EIF3H 蛋白定位于癌组织细胞浆和细胞膜, PRP19 蛋白定位于癌组织细胞核。癌组织 EIF3H、PRP19 蛋白阳性率分别为 65.00%(78/120)、63.33%(76/120), 高于癌旁组织的 5.00%(6/120)、6.67%(8/120), 差异具有统计学意义($\chi^2/P=94.945/<0.001$ 、84.689/ <0.001), 见图 1。

2.4 ESCC 癌组织中 EIF3H、PRP19 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 ESCC 患者癌组织中 EIF3H、PRP19 蛋白阳性率高于 TNM 分期 I~II 期、无淋巴结转移($P<0.01$), 见表 3。

2.5 癌组织中 EIF3H、PRP19 蛋白表达与 ESCC 患者生存预后的关系 ESCC 患者 120 例至随访结束时因肿瘤复发或转移导致死亡共 50 例, 3 年总体生存率(overall survival, OS)为 58.33%(70/120)。EIF3H 阳性组、PRP19 阳性组 3 年 OS 分别为 43.59%(34/78)、

表 3 ESCC 癌组织中 EIF3H、PRP19 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异 [例(%)]

Tab.3 Differences in EIF3H and PRP19 protein expression in ESCC cancer tissues with different clinical pathological features

项 目		例数	EIF3H 阳性(<i>n</i> = 78)	χ^2 值	<i>P</i> 值	PRP19 阳性(<i>n</i> = 76)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别	男	73	50(68.49)	0.999	0.317	42(57.53)	2.699	0.100
	女	47	28(59.57)			34(72.34)		
年龄	<60 岁	71	42(59.16)	2.611	0.106	40(56.34)	3.664	0.056
	≥60 岁	49	36(73.47)			36(73.47)		
TNM 分期	I ~ II 期	72	36(50.00)	17.802	<0.001	35(48.61)	16.800	<0.001
	III 期	48	42(87.50)			41(85.42)		
肿瘤分化程度	高中分化	70	43(61.43)	0.942	0.332	40(57.14)	2.772	0.096
	低分化	50	35(70.00)			36(72.00)		
肿瘤位置	上胸段	36	22(61.11)	1.886	0.389	17(47.22)	5.914	0.052
	中胸段	50	36(72.00)			36(72.00)		
	下胸段	34	20(58.82)			23(67.65)		
淋巴结转移	有	55	45(81.82)	12.624	<0.001	44(80.00)	12.146	<0.001
	无	65	33(50.77)			32(49.23)		

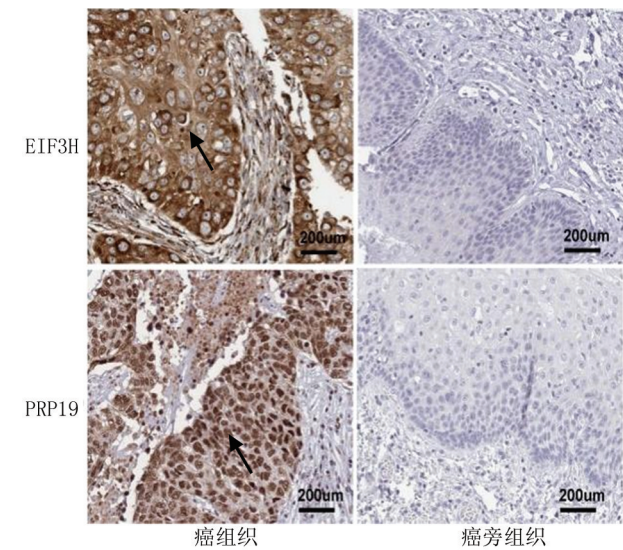


图 1 ESCC 癌旁组织和癌组织中 EIF3H、PRP19 蛋白表达情况 (免疫组化, ×200)

Fig.1 Expression of EIF3H and PRP19 proteins in ESCC adjacent and cancerous tissues (immunohistochemistry, ×200)

40.79% (31/76), 低于 EIF3H 阴性组、PRP19 阴性组的 85.71% (36/42)、88.64% (39/44), 差异有统计学意义 (Log Rank $\chi^2 = 20.970, 19.350, P$ 均 <0.001), 见图 2。

2.6 Cox 回归分析 ESCC 患者预后的影响因素 以 ESCC 患者预后为因变量 (死亡 = 1, 生存 = 0), 以 TNM 分期 (赋值: III 期 = 1, I ~ II 期 = 0)、淋巴结转移 (赋值: 有 = 1, 无 = 0)、EIF3H 蛋白 (阳性 = 1, 阴性 = 0)、PRP19 蛋白 (阳性 = 1, 阴性 = 0) 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、EIF3H 阳性、PRP19 阳性是影响 ESCC 患者预后的独立危险因素 ($P < 0.01$), 见表 4。

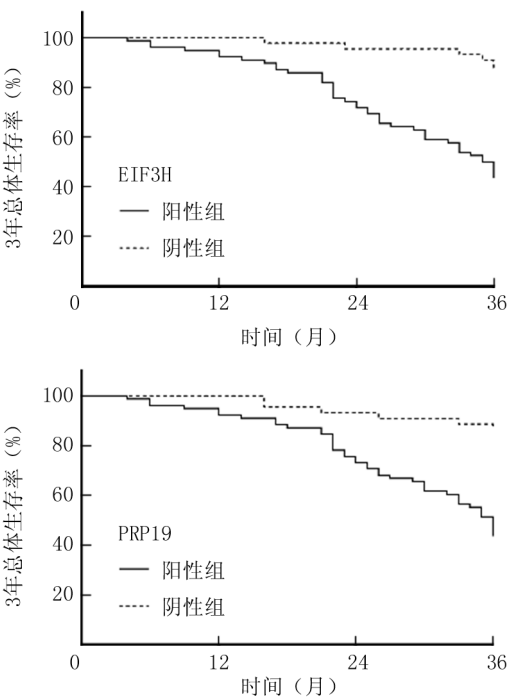


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 EIF3H、PRP19 蛋白表达对 ESCC 患者生存预后的影响

Fig.2 Kaplan Meier curve analysis of the impact of EIF3H and PRP19 protein expression on the survival prognosis of ESCC patients

表 4 Cox 回归分析 ESCC 患者预后的影响因素

Tab.4 Cox regression analysis of factors influencing the prognosis of ESCC patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	HR 值	95%CI
TNM 分期 III 期	0.510	0.191	7.130	<0.001	1.665	1.145~2.421
淋巴结转移	0.406	0.112	13.141	<0.001	1.501	1.205~1.869
EIF3H 阳性	0.431	0.123	12.278	<0.001	1.539	1.209~1.958
PRP19 阳性	0.330	0.102	10.467	<0.001	1.391	1.139~1.699

3 讨论

食管癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤。临床上早期食管癌患者经积极治疗后预后较好,但是对于局部晚期的 ESCC 患者,手术完整切除难度大,术后肿瘤复发和转移的风险仍然较高^[6]。寻找能评估 ESCC 预后的标志物意义重大。本研究表明,ESCC 中 MST1、YAP1 mRNA 表达上调,提示 ESCC 中存在 Hippo/YAP 信号通路激活的现象。研究报道,ESCC 中 G 蛋白调节子 16 通过与 MST1 相互作用,激活 YAP1 的活性,促进癌细胞的增殖和迁移^[7]。深入研究 ESCC 疾病的分子机制,寻找影响 Hippo/YAP 信号通路激活的关键分子机制,有利于 ESCC 的诊治。

EIF3H 属于真核生物翻译起始子家族成员,作为蛋白质翻译起始因子参与蛋白质翻译,调控蛋白质合成和细胞正常生长,维持机体的正常生命活动^[8]。研究表明,胃癌组织中 EIF3H 表达上调,其能促进细胞周期 G0/G1 期的转换,促进癌细胞增殖和集落形成,是胃癌临床治疗的新靶点^[9]。本研究中,ESCC 中 EIF3H 在转录水平和蛋白表达水平均显著上调,这与既往研究中在人类基因组图谱数据库中报道的结果相似,本研究进一步在组织蛋白水平对 EIF3H 表达进行临床研究^[10]。ESCC 中 EIF3H 表达与 N6 甲基腺苷修饰有关。研究表明,肺癌中甲基转移酶样因子 3 能够与 EIF3H mRNA 相互作用,促进 EIF3H mRNA 的 N6 甲基腺苷修饰,促进核糖体的生物合成和细胞的恶性转化^[11]。本研究中,ESCC 中 EIF3H mRNA 与 MST1 mRNA、YAP1 mRNA 表达呈正相关,提示 EIF3H 可能与 Hippo/YAP 通路的激活有关。有研究报道,EIF3H 介导的 YAP 去泛素化可阻断 YAP 诱导的乳腺癌模型的肿瘤进展和转移。这些发现表明,EIF3H 上的 Trp119 和 Tyr 140 直接与 YAP1 的 N-末端区域相互作用,促进 EIF3H 和 YAP1 形成复合物,促进 YAP1 的去磷酸化,YAP1 入核后,促进肿瘤侵袭和转移^[12]。本研究中,TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移的 ESCC 患者癌组织中 EIF3H 表达上调。分析其原因,EIF3H 作为一种去泛素化酶,其能够通过 Asp90、Asp91 和 Gln121 组成的复合物,抑制 YAP 泛素化,促进 YAP 蛋白的多泛素链的解离,导致肿瘤恶性进展^[12-13]。本研究中,多因素 Cox 分析也证实 EIF3H 蛋白阳性是影响 ESCC 患者预后的独立危险因素。既往学者在动物实验中证实,敲低食管癌细胞 EIF3H 的荷瘤小鼠肿瘤容易发生远处转移,生存率显著降低^[10]。分析其机制,癌组织中 EIF3H 的高表达能通过促进干性特性形成,降低辅助放化疗疗效。研究表明,EIF3H 的表达能够增强癌细

胞中 Nanog、Oct-4、SOX-2 等干性标志物的表达水平,促进 CD44⁺/CD24⁺和 ALDH⁺细胞亚群的百分比,增强肿瘤对放化疗的抵抗能力^[14]。

PRP19 编码基因位于人类染色体 11q12.2,其氨基端 U-box 区域具有 E3 泛素连接酶的活性,并通过羧基端 WD40 重复区域与其它蛋白结合成复合体,参与信使 RNA 前体的加工、DNA 的损伤修复等生物学过程^[15]。研究表明,肝癌中 PRP19 表达上调,可以作为预测肝细胞癌患者预后的潜在标志物^[16]。本研究中,ESCC 中 PRP19 mRNA 和蛋白表达上调,这与既往学者在 ESCC 肿瘤细胞中报道的结果一致^[17],本研究在组织水平进一步证实 PRP19 表达升高,提示 PRP19 参与促进 ESCC 的肿瘤发生。PRP19 的表达上调与蛋白稳定性增加有关。研究表明,肝癌中泛素 C 末端水解酶 37 过度表达,其可通过与 PRP19 相互作用,促进 PRP19 蛋白的去泛素化,促进肝癌细胞的迁移和侵袭^[18]。本研究中,ESCC 中 PRP19 mRNA 与 Hippo/YAP 通路相关基因有关,并且在 TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移的 ESCC 患者癌组织中 PRP19 阳性率较高,提示 PRP19 可能通过激活 Hippo/YAP 通路,促进 ESCC 的肿瘤进展。有学者发现,神经母细胞肿瘤中 PRP19 表达上调,其通过促进 YAP1 前体 mRNA 的剪接,上调 YAP1 的表达,从而促进癌细胞的侵袭、迁移和上皮间质转化,促进肿瘤转移^[19]。本研究中,PRP19 的阳性表达与 ESCC 患者不良生存预后有关。分析其原因,PRP19 通过调控致癌基因的表达,影响癌细胞的侵袭、转移及耐药性形成,导致患者不良预后。有学者报道,肝癌中环状 RNA SORE 能够与 PRP19 相互作用,增加细胞质中的致癌蛋白 Y 盒结合蛋白 1 蛋白的稳定性,增强癌细胞对索拉非尼治疗的耐药性,导致患者不良预后^[20]。此外,PRP19 还能通过与 WD40 结构域相互作用,上调真核细胞起始因子 4E 的表达,促进细胞周期蛋白 D1 的翻译,增强癌细胞的 DNA 损伤修复能力,促进肝癌的放射抵抗^[21]。PRP19 阳性是 ESCC 患者不良预后的危险因素,既往学者在 TCGA 数据库中也发现,PRP19 表达与 ESCC 患者的不良预后密切相关^[17],与本研究结果一致,表明 PRP19 可能是评估 ESCC 患者预后的标志物。有学者通过靶向抑制 ESCC 癌细胞中 PRP19 的表达,降低甾醇调节元件结合蛋白 1 mRNA 的稳定性,抑制脂肪酸的合成,抑制 ESCC 的肿瘤进展,是潜在的 ESCC 肿瘤治疗靶点^[17]。

4 结论

综上所述,ESCC 中 EIF3H、PRP19 表达升高,两者可能通过 Hippo/YAP 通路促进 ESCC 肿瘤进展,在

ESCC 肿瘤发生发展中起到重要作用,对食管癌的诊断、研究和治疗具有一定的指导意义。本研究通过生存分析进一步解释 ESCC 中 EIF3H、PRP19 表达对预后的意义,二者是潜在的评估 ESCC 患者预后的分子标志物。本研究存在一定的局限,未能对 EIF3H、PRP19 调控 Hippo/YAP 通路的分子机制进行研究,未来将进行体外功能实验,并进一步探讨 ESCC 中 EIF3H、PRP19 作用的分子机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

祁伟:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李清梅:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;许发功:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;任海芬:进行统计学分析;马贤:实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

- [1] 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.
- [2] Liu C, Yu M, Wang M, et al. PCAF-mediated acetylation of METTL3 impairs mRNA translation efficiency in response to oxidative stress[J]. *Sci China Life Sci*, 2024, 67(10): 2157-2168. DOI: 10.1007/s11427-023-2535-x.
- [3] Shan Y, Kong W, Zhu A, et al. Knockdown of EIF3H inhibits the development and progression of pancreatic cancer by regulating cell proliferation and apoptosis in vitro [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 67(4): 83-90. DOI: 10.14715/cmb/2021.67.4.9.
- [4] Srivastava A, Ambrosio DL, Tasak M, et al. A distinct complex of PRP19-related and trypanosomatid-specific proteins is required for pre-mRNA splicing in trypanosomes[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(22): 12929-12942. DOI: 10.1093/nar/gkab1152.
- [5] Zhang Q, Song J, Sun M, et al. RNF113A as a poor prognostic factor promotes metastasis and invasion of cervical cancer through miR197/PRP19/P38MAPK signaling pathway [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2024, 761(8): 1101-1139. DOI: 10.1016/j.abb.2024.110139.
- [6] 毕昕,牛中喜,闫睿,等.血清 miR-183-3p、miR-495-3p 表达与食管癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(7): 769-774. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.07.001.
- [7] 肖华卫,张钊,刘磊.下调 Yes 相关蛋白 1 表达对食管癌细胞增殖与侵袭的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2024, 41(8): 1696-1698. DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20231017-00241.
- [8] 沈渊,沈瑛,刘江,等. EIF3h、MMP-10 和 MMP-11 在结肠腺癌中的表达及意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2018, 26(14): 834-841. DOI: 10.11569/wcj.d.v26.i14.834.
- [9] Wang X, Wang H, Zhao S, et al. Eukaryotic translation initiation

- factor EIF3H potentiates gastric carcinoma cell proliferation[J]. *Tissue Cell*, 2018, 53(7): 23-29. DOI: 10.1016/j.tice.2018.05.006.
- [10] Guo X, Zhu R, Luo A, et al. EIF3H promotes aggressiveness of esophageal squamous cell carcinoma by modulating Snail stability [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 175-183. DOI: 10.1186/s13046-020-01678-9.
- [11] Choe J, Lin S, Zhang W, et al. mRNA circularization by METTL3-eIF3h enhances translation and promotes oncogenesis [J]. *Nature*, 2018, 561(7724): 556-560. DOI: 10.1038/s41586-018-0538-8.
- [12] Zhou Z, Zhou H, Ponzoni L, et al. EIF3H orchestrates Hippo pathway-mediated oncogenesis via catalytic control of YAP stability [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(12): 2550-2563. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3718.
- [13] Kachaev ZM, Ivashchenko SD, Kozlov EN, et al. Localization and functional roles of components of the translation apparatus in the eukaryotic cell nucleus [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3239-3248. DOI: 10.3390/cells10113239.
- [14] Zhu YD, Ba H, Chen J, et al. Celastrol extract reduces stemness of gastric cancer stem cells by targeting PDCD4 and EIF3H [J]. *Integr Cancer Ther*, 2021, 20(8): 1543-1556. DOI: 10.1177/15347354211058168.
- [15] 李昂,孙兴,范克科. Prp19 干涉导致细胞染色体错误排列及有丝分裂前中期阻滞 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(5): 1552-1557. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2016.05.048.
- [16] 贾亦真,吕敏敏,张霖,等. Meta 分析:十九号复合物组成因子 PRP19、SPF27、CDC5L 和 PLRG1 在肝细胞癌中的表达及其与患者预后的关系 [J]. *肿瘤药学*, 2020, 10(1): 107-111, 124. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2020.01.20.
- [17] Zhang GC, Yu XN, Guo HY, et al. PRP19 enhances esophageal squamous cell carcinoma progression by reprogramming SREBF1-dependent fatty acid metabolism [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(4): 521-537. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-2156.
- [18] Zhang J, Xu H, Yang X, et al. Deubiquitinase UCHL5 is elevated and associated with a poor clinical outcome in lung adenocarcinoma (LUAD) [J]. *J Cancer*, 2020, 11(22): 6675-6685. DOI: 10.7150/jca.46146.
- [19] Cai Y, Chen K, Cheng C, et al. Prp19 is an independent prognostic marker and promotes neuroblastoma metastasis by regulating the Hippo-YAP signaling pathway [J]. *Front Oncol*, 2020, 10(7): 5753-5766. DOI: 10.3389/fonc.2020.575366.
- [20] Xu J, Ji L, Liang Y, et al. CircRNA-SORE mediates sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by stabilizing YBX1 [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 298-307. DOI: 10.1038/s41392-020-00375-5.
- [21] Yu XN, Zhang GC, Liu HN, et al. Pre-mRNA processing factor 19 functions in DNA damage repair and radioresistance by modulating cyclin D1 in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 27(6): 390-403. DOI: 10.1016/j.omtn.2021.12.002.

(收稿日期:2025-02-28)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.011

论著 · 临床

慢性胃炎患者血清 MIC-1、CGRP 与幽门螺杆菌感染之间的关系及其临床意义

栗全球, 时牛, 杨婷, 于靖, 张苗



基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目 (2022MS08062)

作者单位: 010017 呼和浩特市, 内蒙古自治区人民医院消化内科 (栗全球、时牛、于靖、张苗), 急诊科 (杨婷)

通信作者: 张苗, E-mail: zm_682738@163.com

【摘要】目的 探讨血清巨噬细胞抑制因子-1 (MIC-1)、降钙素基因相关肽 (CGRP) 与慢性胃炎患者感染幽门螺杆菌 (Hp) 之间的关系以及临床意义。**方法** 选取 2021 年 6 月—2024 年 6 月内蒙古自治区人民医院消化内科收治的慢性胃炎患者 104 例为慢性胃炎组, 根据¹³C-尿素呼气试验 (¹³C-UBT) 结果将患者分为 Hp 亚组 64 例与非 Hp 亚组 40 例, 另选取同期医院健康受试者 90 例为健康对照组。使用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 MIC-1、CGRP 水平; 采用 Pearson 相关分析血清 MIC-1、CGRP 水平与炎症因子 (IL-2、IL-6) 水平及 Hp 感染、预后的相关性; 多因素 Logistic 回归分析血清 MIC-1、CGRP 水平对慢性胃炎患者感染 Hp 的影响; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 MIC-1、CGRP 水平对慢性胃炎患者感染 Hp 的诊断价值。**结果** 慢性胃炎组血清 MIC-1 水平高于健康对照组, 血清 CGRP 水平低于健康对照组 ($t/P=15.529/<0.001$ 、 $33.596/<0.001$); Hp 亚组血清 IL-6、MIC-1 水平高于非 Hp 亚组, 血清 IL-2、CGRP 水平低于非 Hp 亚组 ($t/P=23.282/<0.001$ 、 $5.501/<0.001$ 、 $5.968/<0.001$ 、 $6.925/<0.001$)。Hp 根除治疗 4 周后, Hp 根除 47 例 (Hp 根治亚组), Hp 未根除 17 例 (Hp 未根治亚组), Hp 未根治亚组血清 MIC-1 水平高于 Hp 根治亚组, 血清 CGRP 水平低于 Hp 根治亚组 ($t/P=2.667/0.008$ 、 $6.646/<0.001$)。Pearson 相关分析显示, 慢性胃炎合并 Hp 感染患者血清 MIC-1 水平与 IL-6 水平、Hp 感染呈正相关, 与预后呈负相关 ($r/P=0.544/<0.001$ 、 $0.764/<0.001$ 、 $-0.487/<0.001$), 血清 CGRP 水平与 IL-6 水平、Hp 感染呈负相关, 与预后呈正相关 ($r/P=-0.572/<0.001$ 、 $-0.654/<0.001$ 、 $0.682/<0.001$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 MIC-1 水平高、CGRP 水平低是慢性胃炎患者发生 Hp 感染的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=2.542(1.275\sim5.068)$ 、 $2.399(1.399\sim4.113)$]; 血清 MIC-1、CGRP 水平单独及二者联合诊断慢性胃炎患者感染 Hp 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.835、0.840、0.913, 二者联合优于单独诊断 ($Z/P=2.342/0.019$ 、 $2.197/0.028$)。**结论** 慢性胃炎合并 Hp 感染患者血清 MIC-1 水平升高、CGRP 水平降低, 其与 Hp 根除治疗后预后相关, 且二者联合诊断慢性胃炎患者感染 Hp 效能较高。

【关键词】 慢性胃炎; 幽门螺杆菌; 巨噬细胞抑制因子-1; 降钙素基因相关肽; 诊断价值

【中图分类号】 R573.3

【文献标识码】 A

The relationship between serum MIC-1, CGRP and Helicobacter pylori infection in patients with chronic gastritis and their clinical significance Su Quangu*, Shi Niu, Yang Ting, Yu Jing, Zhang Miao.* Department of Gastroenterology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Inner Mongolia, Hohhot 010017, China

Funding program: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2022MS08062)

Corresponding author: Zhang Miao, E-mail: zm_682738@163.com

【Abstract】Objective To investigate the relationship and clinical significance between serum macrophage inhibitory factor-1 (MIC-1), calcitonin gene-related peptide (CGRP) and Helicobacter pylori (Hp) infection in patients with chronic gastritis. **Methods** From June 2021 to June 2024, 104 patients diagnosed with chronic gastritis in our hospital were included as the chronic gastritis group. Based on the results of the ¹³C urea breath test (¹³C-UBT) breath test, they were assigned into the Hp subgroup (64 cases) and the non Hp subgroup (40 cases). Ninety healthy individuals were simultaneously selected as the healthy group. ¹³C-UBT retesting was used to confirm the prognosis of eradication treatment in Hp subgroup patients. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect serum levels of MIC-1, CGRP, and inflammatory factors interleukin-2 (IL-2) and interleukin-6 (IL-6). Pearson and Spearman correlation were applied to analyze the correlation between serum MIC-1, CGRP levels with IL-6, Hp infection, and prognosis. Multivariate Logistic regression was applied to

analyze the influencing factors of Hp infection in patients with chronic gastritis. ROC was applied to analyze the predictive value of serum MIC-1 and CGRP for Hp infection in patients with chronic gastritis. **Results** The serum MIC-1 level in chronic gastritis group was higher than that in healthy control group, and the serum CGRP level was lower than that in healthy control group ($tP=15.529/<0.001$, $33.596/<0.001$). The serum IL-6 and MIC-1 levels of Hp subgroup were higher than those of non-Hp subgroups, and the serum IL-2 and CGRP levels were lower than those of non-Hp subgroups ($tP=23.282/<0.001$, $5.501/<0.001$, $5.968/<0.001$, $6.925/<0.001$). After Hp eradication treatment, the serum MIC-1 level in the non-eradication group was higher than that in the eradication group, and the serum CGRP level was lower ($tP=2.667/0.008$, $6.646/<0.001$). The serum MIC-1 level was positively correlated with IL-6 and Hp infection, and negatively correlated with prognosis ($rP=0.544/<0.001$, $0.764/<0.001$, $-0.487/<0.001$). The level of serum CGRP was negatively correlated with IL-6 levels and Hp infection, and positively correlated with prognosis ($rP=-0.572/<0.001$, $-0.654/<0.001$, $0.682/<0.001$). And positively correlated with prognosis. MIC-1, IL-6, and CGRP were influencing factors of Hp infection in patients with chronic gastritis [$OR(95\% CI)=0.835 (0.750-0.901)$, $0.840 (0.755-0.904)$, $0.913 (0.841-0.959)$]. Serum MIC-1 and CGRP could be used separately to diagnose Hp infection in patients with chronic gastritis, and the combined diagnostic effect of the two was greater than the individual predictive value ($ZP=2.342/0.019$, $2.197/0.028$). **Conclusion** Serum MIC-1, CGRP, and inflammatory factor IL-6 are all factors that affect the infection of Hp in patients with chronic gastritis. Among them, serum MIC-1 and CGRP can diagnose whether patients with chronic gastritis are infected with Hp, and the combination of the two has a better diagnostic effect.

【Key words】 Chronic gastritis; Helicobacter pylori; Macrophage inhibitory factor-1; Calcitonin gene-related peptide; Diagnostic value

慢性胃炎是一种常见的胃部疾病,其发病与多种因素有关,幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染是慢性胃炎的主要病因,长期感染可能引发胃黏膜的慢性炎性反应,进而发展为萎缩性胃炎,甚至在某些情况下,可能增加罹患胃癌的风险^[1]。慢性胃炎早期症状较轻,如腹胀、消化不良等,极易出现漏诊和误诊,不利于患者身心健康^[2]。在早期诊断病情及指导治疗的过程中,确立恰当的血清学标志物具有重要意义。巨噬细胞抑制因子-1 (macrophage inhibitory factor-1, MIC-1) 是一种在多种癌症中升高的多效性细胞因子,可调节各种癌症标志,有报道称其水平升高是青少年消化性溃疡合并 Hp 感染的影响因素,提示其水平变化可能与胃肠疾病患者感染 Hp 情况有关^[3]。降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 是一种神经肽,与多种生理和病理过程有关,包括疼痛调节和血管舒缩等, CGRP 水平升高会促进儿童慢性胃炎或十二指肠炎胃黏膜的病理变化^[4]。基于此,本研究探讨 MIC-1、CGRP 与慢性胃炎患者感染 Hp 之间的关系以及临床意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 6 月—2024 年 6 月内蒙古自治区人民医院消化内科收治的慢性胃炎患者 104 例为慢性胃炎组,男 59 例,女 45 例;年龄 (46.47 ± 5.24) 岁;体质指数 (BMI) (22.73 ± 2.54) kg/m^2 ;疾病分类:慢性非萎缩性胃炎 72 例,慢性萎缩性胃炎 32 例;病变部位:胃窦胃炎 73 例,胃体胃炎 13 例,全胃炎 18 例。另选取同期医院健康受试者 90 例为健康对照

组,男 42 例,女 48 例;年龄 (46.42 ± 2.19) 岁; BMI (22.89 ± 2.55) kg/m^2 。2 组性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(院伦[2021]K45 号),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《中国慢性胃炎诊治指南(2022 年,上海)》^[5] 中的诊断标准;②年龄大于 18 岁;③无精神病史。(2) 排除标准:①入院前曾接受相关治疗,如服用过黏膜保护剂等;②伴有恶性肿瘤;③伴有急性传染病;④哺乳期女性;⑤临床资料不完整。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 MIC-1、CGRP 检测:于患者入院 72 h 内及健康受试者体检当日,采集清晨空腹静脉血 2 ml,离心后收集上清液待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 MIC-1(上海酶联生物技术有限公司,货号:ml038171)、CGRP(上海科艾博生物技术有限公司,货号:CB10796-Hu)水平,操作过程严格按照说明书进行。

1.3.2 Hp 感染检查:采用¹³C-尿素呼气试验(¹³C-UBT)检验慢性胃炎患者是否感染 Hp。患者胃镜检查后空腹服用 1 粒¹³C 标记的尿素片,记录服用前后 30 min 内呼出的气体,并使用红外光谱仪检测 DOB 值。根据 DOB 值将慢性胃炎患者分为 Hp 亚组 64 例(DOB 值 ≥ 4 dpm/mmol)、非 Hp 亚组 40 例(DOB 值 <4 dpm/mmol)。

1.3.3 预后评估:Hp 根除治疗 4 周后,对慢性胃炎合

并 Hp 感染患者进行¹³C-UBT 复检。根据 Hp 复检情况,将慢性胃炎合并 Hp 感染患者分为 Hp 根治亚组 47 例与 Hp 未根治亚组 17 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 软件处理统计学数据。计数资料以频数或构成比 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;Pearson 相关分析血清 MIC-1、CGRP 水平与炎性因子(IL-2、IL-6)水平及 Hp 感染、预后的相关性;多因素 Logistic 回归分析血清 MIC-1、CGRP 水平对慢性胃炎患者感染 Hp 的影响;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 MIC-1、CGRP 水平对慢性胃炎患者感染 Hp 的诊断价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 MIC-1、CGRP 水平比较 慢性胃炎组血清 MIC-1 水平高于健康对照组,血清 CGRP 水平低于健康对照组(*P*<0.01),见表 1。

表 1 健康对照组与慢性胃炎组血清 MIC-1、CGRP 水平比较 ($\bar{x}\pm s$,ng/L)

Tab.1 Comparison of serum MIC-1 and CGRP levels between healthy control group and chronic gastritis group

组 别	例数	MIC-1	CGRP
健康对照组	90	356.74±60.01	44.12±3.79
慢性胃炎组	104	491.11±60.18	27.14±3.25
<i>t</i> 值		15.529	33.596
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同 Hp 感染情况慢性胃炎患者临床/病理特征比较 2 亚组性别、年龄、BMI、病程、胃炎家族史、合并症、疾病分类、病变部位比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);Hp 亚组血清 IL-6、MIC-1 水平高于非 Hp 亚组,血清 IL-2、CGRP 水平低于非 Hp 亚组(*P*<0.01),见表 2。

2.3 不同预后慢性胃炎合并 Hp 感染患者血清 MIC-1、CGRP 水平比较 Hp 根除治疗 4 周后,Hp 未根治亚组血清 MIC-1 水平高于 Hp 根治亚组,血清 CGRP 水平低于 Hp 根治亚组(*P*<0.01),见表 3。

2.4 血清 MIC-1、CGRP 水平与炎性因子水平及 Hp 感染、预后的相关性分析 Pearson 相关分析显示,慢性胃炎合并 Hp 感染患者血清 MIC-1 水平与 IL-6 水平、Hp 感染呈正相关,与预后呈负相关(*P*<0.01);血清 CGRP 水平与 IL-6 水平、Hp 感染呈负相关,与预后呈正相关(*P*<0.01),见表 4。

2.5 多因素 Logistic 回归分析血清 MIC-1、CGRP 水平

表 2 不同 Hp 感染情况慢性胃炎患者临床/病理特征比较
Tab.2 Comparison of clinical/pathological characteristics of chronic gastritis patients with different Hp infection status

项 目	非 Hp 亚组 (<i>n</i> = 40)	Hp 亚组 (<i>n</i> = 64)	χ^2 / <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			0.016	0.900
男	23(57.50)	36(56.25)		
女	17(42.50)	28(43.75)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	47.25±5.34	45.98±5.12	1.211	0.229
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.65±3.08	22.78±3.15	0.206	0.837
病程($\bar{x}\pm s$,年)	3.25±0.57	3.13±0.54	1.079	0.283
胃炎家族史[例(%)]	22(55.00)	30(46.88)	0.650	0.420
合并症[例(%)]				
糖尿病	15(37.50)	17(26.56)	1.382	0.240
高血压	11(27.50)	8(12.50)	3.709	0.054
疾病分类[例(%)]			0.326	0.568
慢性非萎缩性胃炎	29(72.50)	43(67.18)		
慢性萎缩性胃炎	11(27.50)	21(32.82)		
病变部位[例(%)]			0.598	0.742
胃窦胃炎	28(70.00)	45(70.31)		
胃体胃炎	4(10.00)	9(14.06)		
全胃炎	8(20.00)	10(15.63)		
IL-2($\bar{x}\pm s$,ng/L)	26.92±5.61	20.37±5.34	5.968	<0.001
IL-6($\bar{x}\pm s$,ng/L)	11.21±3.11	26.42±3.32	23.282	<0.001
MIC-1($\bar{x}\pm s$,ng/L)	449.86±60.24	516.89±60.59	5.501	<0.001
CGRP($\bar{x}\pm s$,ng/L)	29.99±3.51	25.37±3.18	6.925	<0.001

表 3 不同预后慢性胃炎合并 Hp 感染患者血清 MIC-1、CGRP 水平比较 ($\bar{x}\pm s$,ng/L)

Tab.3 Comparison of serum MIC-1 and CGRP levels in patients with chronic gastritis complicated with Hp infection with different prognoses

组 别	例数	MIC-1	CGRP
Hp 根治亚组	47	510.70±60.52	26.17±3.21
Hp 未根治亚组	17	534.01±60.94	23.16±3.07
<i>t</i> 值		2.667	6.646
<i>P</i> 值		0.008	<0.001

表 4 血清 MIC-1、CGRP 水平与炎性因子水平及 Hp 感染、预后的相关性分析

Tab.4 Correlation analysis of serum MIC-1, CGRP levels with inflammatory factor levels, Hp infection, and prognosis

指 标	MIC-1		CGRP	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
IL-2	0.218	0.326	0.157	0.251
IL-6	0.544	<0.001	-0.572	<0.001
Hp 感染	0.764	<0.001	-0.654	<0.001
预后	-0.487	<0.001	0.682	<0.001

对慢性胃炎患者感染 Hp 的影响 以慢性胃炎患者是否发生 Hp 感染为因变量(未感染 Hp = 0,感染 Hp = 1),以血清 MIC-1、CGRP 水平(连续变量)为自变量进

行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:血清 MIC-1 水平高、CGRP 水平低是慢性胃炎患者发生 Hp 感染的独立危险因素($P<0.01$),见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析血清 MIC-1、CGRP 水平对慢性胃炎患者感染 Hp 的影响

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of the effects of serum MIC-1 and CGRP levels on Hp infection in patients with chronic gastritis

指 标	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
MIC-1 高	0.933	0.352	7.025	0.008	2.542	1.275~5.068
CGRP 低	0.875	0.275	10.125	0.001	2.399	1.399~4.113

2.6 血清 MIC-1、CGRP 水平对慢性胃炎患者感染 Hp 的诊断价值 绘制血清 MIC-1、CGRP 水平单独与联合诊断慢性胃炎患者感染 Hp 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 MIC-1、CGRP 水平单独及二者联合诊断慢性胃炎患者感染 Hp 的 AUC 分别为 0.835、0.840、0.913,二者联合的 AUC 优于单独诊断($Z/P=2.342/0.019$ 、 $2.197/0.028$),见表 6、图 1。

表 6 血清 MIC-1、CGRP 水平对慢性胃炎患者感染 Hp 的诊断价值

Tab.6 Diagnostic value of serum MIC-1 and CGRP levels for Hp infection in patients with chronic gastritis

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
MIC-1	475.89 ng/L	0.835	0.750~0.901	0.844	0.750	0.594
CGRP	28.06 ng/L	0.840	0.755~0.904	0.828	0.775	0.603
二者联合		0.913	0.841~0.959	0.859	0.800	0.659

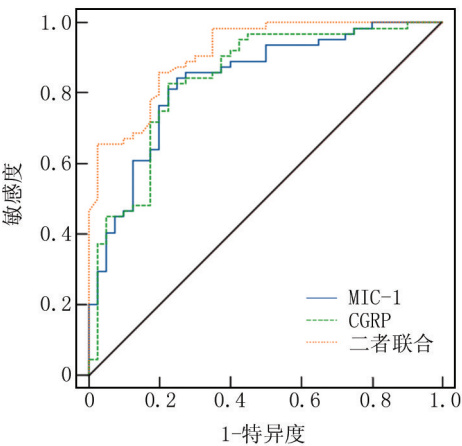


图 1 血清 MIC-1、CGRP 水平诊断慢性胃炎患者感染 Hp 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of serum MIC-1 and CGRP levels for diagnosing Hp infection in patients with chronic gastritis

3 讨 论

据报道 90%以上的慢性胃炎由 Hp 感染引发^[6]。由于 Hp 感染后,胃黏膜会持续发生炎症反应和免疫反应,这些反应会进一步加重胃黏膜的损伤,导致胃黏膜充血、水肿、糜烂等病理变化甚至诱发胃部淋巴瘤,严重影响患者的生活质量,给社会和家庭带来沉重的疾病负担和经济压力^[7]。而早期、准确地诊断不仅能够及时识别 Hp 感染,还能为制定个性化的治疗方案提供有力依据,从而有效遏制病情进展,减轻患者痛苦,并降低慢性胃炎及其并发症的发生率。

MIC-1 是一种在多种消化系统癌症中升高的多效性细胞因子,可调节多种生理活动,包括持续增殖、促进肿瘤的炎症反应、避免免疫破坏,诱导侵袭、转移、血管生成和抵抗细胞死亡^[8-9]。在胃癌的早期阶段, MIC-1 可诱导癌细胞凋亡并抑制其增殖,表现出一定抗癌作用,然而,随着胃癌的发展,内部环境的变化导致 MIC-1 在胃癌晚期促进癌细胞增殖^[10]。本研究结果显示, MIC-1 水平在 Hp 感染慢性胃炎患者体内升高,且 Hp 未根治亚组水平高于 Hp 根治亚组,本研究相关性分析结果验证了血清 MIC-1 水平升高与 Hp 感染呈正相关,与 Hp 根治后患者预后呈负相关,表明 MIC-1 可能是慢性胃炎早期诊断的生物标志物。提示慢性胃炎的炎症环境可能促进 MIC-1 蛋白表达,促使其介导病毒复制过程增加 Hp 病毒载量^[3]。

CGRP 是由神经元分泌的一种神经肽,广泛分布于中枢神经系统和外周神经系统,在疼痛传递、血管舒张、炎症反应等方面发挥着重要作用^[11]。近年来研究显示其在多种胃肠道疾病,特别是慢性胃炎患者体内表达水平降低,可作为慢性胃炎疾病进展的判断指标^[12]。本研究结果显示, CGRP 水平在 Hp 感染慢性胃炎患者体内降低,且 Hp 未根治亚组水平低于 Hp 根治亚组;本研究相关性分析结果表明,血清 CGRP 水平降低与 Hp 感染呈负相关,与 Hp 根治后患者预后呈正相关,与景晓云^[13]对消化性溃疡的研究结果相似。猜测可能是因为 CGRP 能够通过神经调节促进胃肠激素分泌和调节胃酸产生,进而维护胃黏膜的健康状态,而慢性胃炎患者体内 CGRP 的表达水平较低,导致 Hp 根除治疗患者的恢复情况不理想^[14-15]。

IL-2、IL-6 均是细胞因子家族中的重要成员,它们在免疫调节和炎症反应中发挥着关键作用^[16]。虽然 IL-2 在慢性胃炎中的表达机制尚不明确,但有研究表明其在慢性胃炎合并 Hp 感染患者与慢性胃炎非 Hp 感染患者体内水平有一定差异,表现为 CD4⁺/CD8⁺与 IL-2 水平的比值降低,可能是慢性胃炎合并 Hp 感染

患者的潜在生物标志物^[17]。IL-6 已被证实是慢性胃炎早期筛查以及病情评估的生物标志物,其在慢性胃炎患者血清中水平升高^[18-19]。本研究结果发现,IL-2 水平在慢性胃炎合并 Hp 感染患者体内降低,与 MIC-1、CGRP 水平变化不相关;IL-6 水平在慢性胃炎合并 Hp 感染患者体内升高,且与血清 MIC-1 水平呈正相关,与血清 CGRP 水平呈负相关。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 MIC-1 水平高、CGRP 水平低是慢性胃炎患者感染 Hp 的危险因素。除此之外,本研究 ROC 曲线分析结果表明,血清 MIC-1、CGRP 水平可用于诊断慢性胃炎患者的 Hp 感染情况,且二者联合应用诊断价值更高。

4 结 论

综上所述,血清 MIC-1 水平高、CGRP 水平低是慢性胃炎患者感染 Hp 的危险因素,且血清 MIC-1、CGRP 水平可以诊断慢性胃炎患者 Hp 感染情况,二者联合诊断效果更佳。但本研究样本总数相对较少,在后续研究中将联合其他医疗机构,共同扩大样本规模,以期通过更广泛的数据收集和分析,进一步验证本研究结果的全面性和普适性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

粟全球、杨婷:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;时牛:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;于靖:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;张苗:进行统计学分析

参考文献

- [1] Furihata C. Human gastric cancer risk screening: From rat pepsinogen studies to the ABC method[J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2021, 97(8):462-478. DOI:10.2183/pjab.97.023.
- [2] Zádori N, Németh D, Frim L, et al. Dyspepsia-like symptoms in helicobacter pylori-negative chronic gastritis are associated with ASCA-, ANCA-, and celiac seropositivity but not with other autoimmune parameters: A single-centre, retrospective cross-sectional study[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15(1):7789-7796. DOI:10.2147/IJGM.S380419.
- [3] 张文华, 刘均政, 高金才, 等. 青少年消化性溃疡患者血清 MIC-1、Fet A 水平与幽门螺杆菌感染的相关性研究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2023, 28(8):998-1001. DOI:10.3969/j.issn.1672-2159.2023.08.014.
- [4] Islek A, Yilmaz A, Elpek GO, et al. Childhood chronic gastritis and duodenitis: Role of altered sensory neuromediators[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(37):8349-8360. DOI:10.3748/wjg.v22.i37.8349.
- [5] 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化病学分会消化系统肿瘤协作组, 房静远. 中国慢性胃炎诊治指南(2022 年, 上海)[J]. *胃肠病学*, 2023, 28(3):149-180. DOI:10.3969/j.issn.1008-7125.2023.03.004.
- [6] 次仁央金, 吴梦华, 向巴泽西, 等. 西藏地区慢性胃炎患者幽门

- 螺杆菌感染情况及其危险因素分析[J]. *中华消化内镜杂志*, 2020, 37(12):937-939. DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20200322-00228.
- [7] Naoyo I, Yoshiaki U, Hidemi I, et al. *Helicobacter pylori* (HP) infection alone, but not HP-induced atrophic gastritis, increases the risk of gastric lymphoma: A case-control study in Japan[J]. *Annals of hematology*, 2019, 98(8):1981-1987. DOI:10.1007/s00277-019-03721-y.
- [8] 熊华, 房静远. 幽门螺杆菌胃炎的诊断与治疗[J]. *胃肠病学*, 2018, 23(11):641-645. DOI:10.3969/j.issn.1008-7125.2018.11.001.
- [9] 刘青, 刘琴, 徐云, 等. miR-146a 和 miR-181a 及 MIF 诊断幽门螺杆菌相关胃黏膜炎症的临床价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(1):45-49. DOI:10.11816/cn.ni.2024-230703.
- [10] Sakthivel M, Ramesh P, Parthasarathy S, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 in cancer: Beyond the cellular phenotype[J]. *Cancer letters*, 2022, 536(1):215664. DOI:10.1016/j.canlet.2022.215664.
- [11] Mitsuru S, Tadayuki T, Naoki K, et al. The efficacy of biliary and serum macrophage inhibitory cytokine-1 for diagnosing biliary tract cancer[J]. *Scientific reports*, 2017, 7(1-4):9198-9208. DOI:10.1038/s41598-017-09740-x.
- [12] Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine[J]. *Pain*, 2017, 158(4):543-559. DOI:10.1097/j.pain.0000000000000831.
- [13] 景晓云. 消化性溃疡患者血清 IL-4、IFN- γ 、CGRP 水平与幽门螺杆菌感染的关系探究[J]. *微量元素与健康研究*, 2023, 40(2):18-19, 22.
- [14] Li Q, Li S, Yao Y, et al. MIA mice exhibit enteric nerve defects and are more susceptible to dextran sulfate sodium-induced colitis[J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 112(1):152-162. DOI:10.1016/j.bbi.2023.06.014.
- [15] 朱春花, 吕国强. 益气化瘀解毒法对老年 Hp 相关慢性萎缩性胃炎患者血清 PG I /PG II、HIF-1 α 、VEGF 水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(3):573-577. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2022.03.019.
- [16] 高中度, 袁维祥. IL-2 和 IL-6 检测在肺癌患者血清中意义探讨[J]. *实用新医学*, 2000, 2(12):1062-1064.
- [17] Ji W, Wang T, Xu Y, et al. Identifying the active compounds and mechanism of action of Banxia Xiexin decoction for treating ethanol-induced chronic gastritis using network pharmacology combined with UPLC-LTQ-Orbitrap MS[J]. *Comput Biol Chem*, 2021, 93(1):107535-107536. DOI:10.1016/j.combiolchem.2021.107535.
- [18] 王婷, 杨杰, 武胜. 幽门螺杆菌相关性胃炎中的细胞因子研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(2):249-252. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.02.025.
- [19] 罗长琴, 肖翔, 申光富. 慢性萎缩性胃炎伴 Hp 感染患者血清 GH、PG I /PG II、TGF- β R II、IL-6 和 TNF- α 水平的变化及临床意义[J]. *海南医学*, 2021, 32(18):2334-2337. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2021.18.006.

(收稿日期:2025-01-13)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.012

论著 · 临床

津力达颗粒联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病患者疗效及对胰岛功能、氧化应激水平的影响

王宪娟, 何昆, 李静, 赵丽娟, 李正川, 彭兆康, 吉淑敏



基金项目: 2024 年度河北省中医药类科学研究课题计划项目 (2024520)

作者单位: 054000 河北邢台, 邢台医学院附属医院/邢台市中心医院内分泌科

通信作者: 何昆, E-mail: heliu1616@163.com

【摘要】目的 探讨津力达颗粒联合利拉鲁肽治疗初诊 2 型糖尿病 (T2DM) 患者疗效及其对胰岛功能、氧化应激水平的影响。**方法** 选取 2020 年 1 月—2023 年 12 月邢台医学院附属医院内分泌科收治的初诊 T2DM 患者 120 例, 依据随机数字表法分为对照组和研究组, 每组均 60 例。对照组给予利拉鲁肽治疗, 研究组给予津力达颗粒联合利拉鲁肽治疗, 2 组均连续治疗 12 周。比较 2 组 T2DM 患者疗效, 分析患者血糖指标 [空腹血糖 (FPG)、餐后 2 小时血糖 (2 h PG)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})]、胰岛功能 [胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA- β)、胰岛素敏感指数 (HOMA-IS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)] 及氧化应激指标 [丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-PX)] 水平变化与不良反应。**结果** 研究组总有效率优于对照组 (91.67% vs. 78.33%, $\chi^2 = 4.183$, $P = 0.041$)。治疗 12 周后, 2 组 FPG、2 h PG、HbA_{1c} 均低于治疗前, 且研究组低于对照组 ($t/P = 4.372 / <0.001$, $2.646 / 0.009$, $4.540 / <0.001$)。治疗 12 周后, 2 组 HOMA- β 、HOMA-IS 均较治疗前升高, HOMA-IR 较治疗前降低, 且研究组 HOMA- β 、HOMA-IS 水平高于对照组, HOMA-IR 低于对照组 ($t/P = 25.323 / <0.001$, $2.387 / 0.019$, $2.419 / 0.017$)。治疗 8 周、12 周后, 2 组 SOD、GSH-PX 均较治疗前及治疗 4 周后升高, MDA 降低, 且研究组 SOD、GSH-PX 高于对照组, MDA 低于对照组 (治疗 8 周: $t/P = 3.719 / <0.001$, $3.347 / 0.001$, $2.305 / 0.023$; 治疗 12 周: $t/P = 8.701 / <0.001$, $5.309 / <0.001$, $8.461 / <0.001$)。研究组总不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 津力达颗粒联合利拉鲁肽治疗 T2DM 患者可以提高临床疗效, 改善胰岛功能, 同时降低氧化应激水平。

【关键词】 2 型糖尿病; 津力达颗粒; 利拉鲁肽; 临床疗效; 血糖指标; 氧化应激**【中图分类号】** R587.1; R453**【文献标识码】** A

The effects of Jinlida Granules combined with Liraglutide in the treatment of T2DM on patient efficacy, pancreatic function, and oxidative stress levels Wang Xianjuan, He Kun, Li Jing, Zhao Lijuan, Li Zhengchuan, Peng Zhaokang, Ji Shumin. Department of Endocrinology, Xingtai Central Hospital, Hebei, Xingtai 054000, China

Funding program: 2024 Hebei Province Traditional Chinese Medicine Scientific Research Project Plan (2024520)

Corresponding author: He Kun, E-mail: heliu1616@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of Jinlida Granules combined with liraglutide in the treatment of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its influence on islet function and oxidative stress level. **Methods** From January 2020 to December 2023, 120 newly diagnosed T2DM patients in the Department of endocrinology of Xingtai Central Hospital were selected, and they received conventional medication, diet and exercise therapy in the hospital. According to the random number table method, they were divided into control group and study group, with 60 cases in each group. The control group was treated with liraglutide, and the study group was treated with Jinlida Granules Combined with liraglutide. Both groups were treated for 12 weeks. The curative effects of two groups of T2DM patients were compared, and the changes of blood glucose indexes [fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2-hour PBG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c})], islet function [islet β cell function index (HOMA - β), insulin sensitivity index (homa-is), insulin resistance index (HOMA-IR)] and oxidative stress [malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px)] levels and adverse reactions were analyzed. **Results** The total effective rate of the study group was better than that of the control group [91.67% vs 78.33%, $\chi^2 = 4.183$, $P = 0.041$]. After 12 weeks of treatment, FBG, 2h FBG and HbA_{1c} in the two groups were lower than before treatment, and the study group was lower than the control group ($t/P = 4.372 / <0.001$,

2.646/0.009, 4.540/<0.001). After 12 weeks of treatment, the levels of HOMA-β and homa-is in the two groups were higher than those before treatment, and HOMA-IR in the study group was lower than that in the control group ($tP=25.323/<0.001$, 2.387/0.019, 2.419/0.017).After 8 and 12 weeks of treatment, SOD and GSH-Px in the two groups were higher than those before treatment and after 4 weeks of treatment, and MDA in the study group was lower than that in the control group ($tP=3.719/<0.001$, 3.347/0.001, 2.305/0.023 at 8 weeks of treatment; $tP=8.701/<0.001$, 5.309/<0.001, 8.461/<0.001 at 12 weeks of treatment). During the 12-week treatment period, different types of adverse reactions occurred in both groups. There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the study group and the control group ($P>0.05$).**Conclusion** The combination of traditional Chinese and Western medicine and the use of *Jinlida* granules combined with Liraglutide can improve the clinical efficacy of T2DM patients, improve pancreatic function, and reduce oxidative stress levels.

【Key words】 Type 2 diabetes; *Jinlida* Granules; Liraglutide; Therapeutic effect; Blood glucose index; Oxidative stress

糖尿病是内分泌科比较常见的一种代谢性疾病,其中 2 型糖尿病(T2DM)主要发病群体为中老年人,其主要特征为胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足。T2DM 是主要以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,长期的高血糖状态会对患者的胰岛功能、心血管系统、神经系统等多个器官和系统造成损害,严重影响患者的生活质量,并增加其经济负担。目前,针对 T2DM 的治疗主要包括生活方式干预、口服降糖药物和注射胰岛素等方法。然而,传统的治疗方法在控制血糖、改善胰岛功能等方面存在一定的局限性。因此,寻找新的、有效的治疗方法是 T2DM 研究热点。目前,临床常使用的胰岛素类似物,如利拉鲁肽作为一种胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂,可以通过抑制二肽基肽酶-4 (DPP4) 的活性抑制 GLP-1 的降解,从而抑制胰腺 α 细胞分泌胰高血糖素^[1-2]。然而,单一的治疗方法往往难以达到理想的血糖控制效果,且长期治疗可能引发多种并发症。近些年,中西医结合治疗成为一种新的趋势^[3]。津力达颗粒是一种中药复方制剂,经现代药理学研究表明,该药剂能够改善脂质代谢紊乱,稳定机体血糖水平,对 T2DM 的治疗具有一定的潜力^[4-5]。近年来,越来越多的研究开始关注中药在 T2DM 治疗中的应用,尤其是中药与西药联合使用的疗效和安全性^[6]。本研究探讨津力达颗粒联合利拉鲁肽治疗 T2DM 对患者疗效、胰岛功能及氧化应激水平的影响,为 T2DM 的治疗提供新的思路和方法,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2023 年 12 月邢台医学院附属医院内分泌科收治的 120 例初诊 T2DM 患者,依据随机数字表法分为对照组和研究组,每组 60 例。2 组性别、年龄、病程、家族史、合并症等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准(2020-KY-11),患者/家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 诊断标准:参考《中国 2 型糖尿病防治指南》2020 年版^[7]中 T2DM 的相关标准;典型糖尿病症状包括烦渴多饮、多尿、多食、不明原因体重质量下降;加上随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或者空腹血糖 ≥ 7 mmol/L,或者口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ 。

纳入标准:(1) 患者均符合诊断标准;(2) 年龄 18~80 岁;(3) 糖化血红蛋白 $\geq 7.5\%$;(4) BMI ≥ 25 kg/m²。

排除标准:(1) 已经接受其他针对 T2DM 的治疗或试验研究者;(2) 合并自身免疫系统疾病者;(3) 患有严重的心、肝、肾等重要器官功能障碍者;(4) 患有恶性肿瘤者;(5) 妊娠期或哺乳期女性;(6) 对本研究所用药物不耐受者。

1.3 治疗方法 全部患者入院后先进行全面的评估,包括病史、体格检查及各项实验室检查。2 组均予相同的常规饮食指导、运动指导、用药指导及健康宣教

表 1 对照组和研究组 T2DM 患者基线资料比较

Tab.1 Comparison of baseline data between control group and study group of T2DM patients								
组 别	例数	性别	年龄	病程	家族史	合并症[例(%)]		
		(男/女,例)	($\bar{x}\pm s$,岁)	($\bar{x}\pm s$,年)	[例(%)]	冠心病	脑栓塞	其他
对照组	60	33/27	55.45±9.39	3.37±0.93	22(36.67)	31(51.67)	21(35.00)	8(13.33)
研究组	60	35/25	56.42±10.63	3.45±0.86	25(41.67)	35(58.33)	18(30.00)	7(11.67)
χ^2 值		0.136	0.528	0.492	0.315		0.540	
P 值		0.713	0.599	0.624	0.575		0.763	

等。采取饮食、运动及生活干预方式,基础药物选择阿卡波糖片(杭州中美华东制药有限公司生产,规格:100 mg),起始剂量为 50 mg/次,3 次/d,随第一口主食嚼服,无不耐受则遵医嘱增加至 100 mg/次,3 次/d。

对照组:给予利拉鲁肽治疗,利拉鲁肽注射液[诺和诺德制药有限公司分包装,规格:3 ml:18 mg(预填充注射笔)]皮下注射,0.6 mg/次,1 次/d,1 周后根据患者情况,改为 1.2 mg/次,1 次/d。

研究组:给予利拉鲁肽+津力达颗粒治疗,利拉鲁肽注射液用法、用量同对照组,津力达颗粒(石家庄以岭药业股份有限公司,规格:9 g)口服治疗,9 g/次,3 次/d。2 组均连续治疗 12 周,观察疗效。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 血糖指标检测:采集治疗前、治疗 12 周后患者清晨空腹静脉血,采用全自动生化分析仪(日本爱科来公司,型号 H-800)检测患者空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(2 h PG)水平,以高效液相色谱法检测糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平。

1.4.2 胰岛功能检测:采集治疗前、治疗 12 周后患者清晨空腹静脉血,离心取血清,采用全自动免疫分析仪(德国罗氏 E601 型)以电化学发光法测定空腹胰岛素(FINS)。利用稳态模型测量 β 细胞胰岛素分泌功能(HOMA-β,%),正常值范围为 100%;计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),HOMA-IR = FPG (mmol/L) × FINS (μU/ml)/22.5(正常参考值<2.69 mmol/L);测量胰岛素敏感指数(HOMA-IS),HOMA-IS = 1/(FINS×FPG)。

1.4.3 氧化应激指标检测:采集治疗前、治疗后 4 周、8 周、12 周患者清晨空腹静脉血,离心取血清,采用 ELISA 法检测丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)水平,试剂盒均购自武汉赛培生物科技有限公司。

1.4.4 不良反应观察:在治疗期间,记录患者的不良反应,包括恶心、呕吐、腹泻、便秘等。

1.5 疗效判断标准^[8] 显效:患者各项血糖指标达标或接近达标,即 HbA_{1c}<7.5%,FPG 3.9~7.2 mmol/L 或 2 h PG≤10.0 mmol/L,无失眠、无力、口渴等严重症状;有效:各项临床症状有所改善,HbA_{1c} 7.5%~8.0%,FPG 7.3~8.0 mmol/L 或 2 h PG≤13.9 mmol/L;无效:各项临床症状无改善,HbA_{1c}≥8.0%,FPG>8.0 mmol/L 或 2 h PG>13.9 mmol/L。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 进行统计学处理。计数资料用频数或构成比(%)表示,比较采用χ²检验,等级资料采用秩和检验;符合正态分布的计量资料

用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2 组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者临床疗效比较 治疗 12 周后,研究组总有效率为 91.67%(55/60),高于对照组的 78.33%(47/60),差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 研究组与对照组 T2DM 患者临床疗效比较 [例(%)]

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

组 别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	60	29(48.33)	18(30.00)	13(21.67)	47(78.33)
研究组	60	41(68.33)	14(23.33)	5(8.33)	55(91.67)
U/χ ² 值			U=2.414		χ ² =4.183
<i>P</i> 值			0.016		0.041

2.2 2 组患者治疗前后血糖指标比较 治疗前,2 组 FPG、2 h PG、HbA_{1c} 比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗 12 周后,2 组 FPG、2 h PG、HbA_{1c} 均降低(*P*<0.01),且研究组 FPG、2 h PG、HbA_{1c} 均低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 3。

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

Tab.3 Comparison of blood glucose indicators between the study group and the control group before and after treatment

组 别	时 间	FPG (mmol/L)	2 h PG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)
对照组 (<i>n</i> =60)	治疗前	8.08±1.33	11.87±1.95	8.04±0.92
	治疗后	6.79±0.88	9.78±1.61	7.23±0.77
研究组 (<i>n</i> =60)	治疗前	8.13±1.45	11.96±2.09	8.16±0.79
	治疗后	6.11±0.82	9.03±1.52	6.63±0.65
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		6.656/<0.001	7.109/<0.001	5.703/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 研究组内值		9.049/<0.001	8.425/<0.001	10.284/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		4.372/<0.001	2.646/0.009	4.540/<0.001

2.3 2 组患者治疗前后胰岛功能指标比较 治疗前,2 组 HOMA-β、HOMA-IR、HOMA-IS 比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗 12 周后,2 组 HOMA-β、HOMA-IS 升高,HOMA-IR 降低,且 2 组胰岛功能指标差异具有统计学意义(*P*<0.01),见表 4。

2.4 2 组患者治疗前后氧化应激指标比较 治疗前及治疗 4 周后,2 组氧化应激指标差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗 8 周、12 周后,2 组 SOD、GSH-PX 均升高,MDA 降低,且研究组 SOD、GSH-PX 高于对照组,MDA 低于对照组(*P*<0.05)。从指标变化的趋势看,2 组 MDA、SOD、GSH-PX 均在治疗 8 周内出现明显波

动,各指标在不同时点水平上的差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 5。

表 4 研究组与对照组 T2DM 患者治疗前后胰岛功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of pancreatic islet function indicators between the study group and the control group before and after treatment

组 别	时 间	HOMA-β (%)	HOMA-IR (mmol/L)	HOMA-IS
对照组 (n=60)	治疗前	31.45±10.53	3.64±1.11	0.014±0.003
	治疗后	39.74±9.45	3.14±0.77	0.018±0.005
研究组 (n=60)	治疗前	30.45±10.12	3.62±1.05	0.013±0.003
	治疗后	88.42±11.51	2.85±0.54	0.020±0.004
t/P 对照组内值		7.372/<0.001	3.655/ 0.001	6.742/<0.001
t/P 研究组内值		37.530/<0.001	6.312/<0.001	16.567/<0.001
t/P 治疗后组间值		25.323/<0.001	2.387/ 0.019	2.419/ 0.017

表 5 研究组与对照组 T2DM 患者治疗前后氧化应激指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.5 Comparison of oxidative stress indicators between the study group and the control group before and after treatment

组 别	时 间	MDA (nmol/ml)	SOD (U/L)	GSH-PX (U/L)
对照组 (n=60)	治疗前	14.95±1.75	25.62±3.14	104.14±8.14
	治疗 4 周	12.45±3.58	30.14±3.41	116.24±7.25
	治疗 8 周	10.56±2.01	33.24±4.42	123.12±5.52
	治疗 12 周	8.45±1.12	36.45±5.47	125.67±4.56
研究组 (n=60)	治疗前	14.67±1.28	25.88±2.44	102.57±7.53
	治疗 4 周	11.58±2.44	31.45±4.84	118.41±6.41
	治疗 8 周	9.45±1.14	35.45±2.58	125.42±5.41
	治疗 12 周	6.86±0.86	40.88±3.44	133.85±5.94
F/P 对照组内值		86.866/<0.001	72.023/<0.001	130.840/<0.001
F/P 研究组内值		272.729/<0.001	201.737/<0.001	259.776/<0.001
t/P 治疗后 4 周组间值		1.557/0.123	1.712/0.089	1.737/0.085
t/P 治疗后 8 周组间值		3.719/<0.001	3.347/0.001	2.305/0.023
t/P 治疗后 12 周组间值		8.701/<0.001	5.309/<0.001	8.461/<0.001

2.5 2 组患者安全性对比 12 周的治疗期内,2 组均出现恶心、呕吐、腹泻、便秘等消化系统不良反应,研究组总不良反应发生率 15.00%,对照组总不良反应发生率 13.33%,2 组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 6。

表 6 研究组与对照组 T2DM 患者不良反应比较 [例(%)]

Tab.6 Comparison of adverse reactions between the study group and the control group patients

组 别	例数	恶 心	呕 吐	腹 泻	便 秘	不良反应率 (%)
对照组	60	2(3.33)	2(3.33)	1(1.67)	3(5.00)	13.33
研究组	60	3(5.00)	1(1.67)	3(5.00)	2(3.33)	15.00
χ ² 值		0.209	0.342	1.034	0.209	0.069
P 值		0.648	0.559	0.309	0.648	0.793

3 讨 论

随着现代生活方式的改变和人口老龄化趋势的加剧,T2DM 的发病率逐年上升,已成为全球公共卫生问题。目前,对于 T2DM 的治疗,除了传统的降糖药物外,中医学理论及中药复方制剂也受到了广泛关注。

在我国古代医学中,糖尿病属“消渴病”范畴,最早见于《黄帝内经》,认为该病以阴虚为本,燥热为标主论,采用上、中、下三消辨证。《素问·奇病论》有言:“……必数食甘美而多肥也……内热甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴。”现代中医学理论不断发展,提出长期高血糖水平损伤人体络脉。《灵枢·脉度》提出“经脉为里,支而横者为络,络之别者为孙”。因此,预防或治疗糖尿病除了需要严格控制血糖外,还需要对受损的脉络进行修复^[9]。津力达颗粒组方主要包括人参、地黄、麦冬、苍术、苦参、何首乌(制)、山茱萸、茯苓等多种中药材,具有益气养阴,健脾运津的功效。针对 2 型糖尿病中医证型为气阴两虚型的患者,可有效缓解其症状并降低血糖。具体来说,人参可治脾气不足,地黄清热,苦参、麦冬可养阴生精,黄芪可滋阴补气,苍术可活血化湿,茯苓可健脾运津,粉葛可清热利湿^[10-14]。

在本研究结果中,研究组总有效率显著优于对照组 ($P<0.05$),并且治疗 12 周后,FPG、2 h PG、HbA_{1c} 均低于对照组,表明在目前常用的西药基础上辅以津力达颗粒可以在整体上改善治疗效果,降低血糖水平。蔡静等^[8]研究显示,对于合并脂肪肝的 T2DM 患者而言,津力达颗粒联合利拉鲁肽可以明显提高疗效,在血糖控制上有良好控制效果。初步分析,津力达颗粒作为多药合用可以同时达到健脾、清热、养阴的效果。而利拉鲁肽作为一种人胰高血糖素样肽类似物,能够模拟人胰高糖素样肽的作用,促进胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌,直接降低血糖,进一步巩固津力达颗粒的治疗效果。津力达颗粒则通过保护胰岛 β 细胞,进一步促进胰岛素的分泌。两者联合使用,使得胰岛素的分泌量显著增加,从而更有效地降低 FPG 和 2 h PG 水平。HbA_{1c} 是反映过去 2~3 个月平均血糖水平的指标。研究组 FPG 和 2 h PG 显著降低,使得 HbA_{1c} 也相应降低。这表明津力达颗粒联合利拉鲁肽治疗能够长期有效地控制血糖水平。

从胰岛功能看,治疗 12 周后,研究组 HOMA-β、HOMA-IS 高于对照组,HOMA-IR 低于对照组。结合相关研究看,津力达颗粒可以明显降低 T2DM 患者的 FINS、HOMA-IR 水平,且患者血糖稳定性更高,稳定时间更长^[15]。陈伟等^[16]研究发现,加入津力达的高糖

环境下实验小鼠的胰岛 β 细胞增殖率、Bcl-2 蛋白表达增高,胰岛 β 细胞早晚期凋亡率、Caspase-3-2、Bax 蛋白表达降低,验证了津力达颗粒改善高血糖机体中 β 细胞胰岛素分泌,促进细胞增殖。表明津力达颗粒可抑制胰岛 β 细胞凋亡,进而改善机体糖耐量^[17]。

氧化应激是 T2DM 患者常见的病理生理改变之一。氧化应激水平的升高会导致胰岛 β 细胞功能受损、胰岛素抵抗等病理变化,进一步加重 T2DM 的病情。本研究结果中,治疗 8 周、12 周后,2 组 SOD、GSH-PX 均升高,MDA 降低,且研究组 SOD、GSH-PX 高于对照组,MDA 低于对照组。从指标变化的趋势看,2 组 MDA、SOD、GSH-PX 均在治疗 12 周内出现明显波动。赵天奕等^[18]的研究结果中,在常规西药基础上予以津力达可明显改善老年 T2DM 患者的血糖、胰岛功能,胰岛 β 细胞功能升高,氧化应激和炎性水平降低。由此分析,津力达颗粒作为一种中药复方制剂,还具有抗氧化作用,能够降低氧化应激水平。在联合治疗中,津力达颗粒与利拉鲁肽共同发挥抗氧化作用,有效降低 T2DM 患者的氧化应激水平。本研究还分析了药物安全性,发现 2 组患者在治疗期间发生不良反应类型类似,但 2 组差异无统计学意义,表明该联合治疗方案具有较高安全性。

4 结 论

综上所述,津力达颗粒联合利拉鲁肽治疗可以提高 T2DM 患者临床疗效,改善胰岛功能,同时降低氧化应激水平,且安全性较高。但本研究观察时间较短,无法全面评估长期疗效和安全性。因此,未来的研究可以关注可能出现的不良反应和药物相互作用等问题,为患者提供更安全的用药指导。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王宪娟:课题设计、论文撰写、统计分析;李静、赵丽娟、李正川、彭兆康:数据收集、实施研究过程;何昆、吉淑敏:实施研究过程、论文终审

参考文献

- [1] Claudia C, Laurence JD, James C, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding with liraglutide in adults with obesity and type 2 diabetes (GLIDE): A pilot randomised placebo controlled trial[J]. Int J Obes (Lond), 2023, 47(11):1132-1142. DOI:10.1038/s41366-023-01368-4.
- [2] Jensen SBK, Juhl CR, Janus C, et al. Weight loss maintenance with exercise and liraglutide improves glucose tolerance, glucagon response, and beta cell function[J]. Obesity, 2023, 431(4):977-989. DOI:10.1002/oby.23715.
- [3] 郭梦竹,赵进东,方朝晖,等.津力达颗粒联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病有效性及安全性的 Meta 分析[J].疑难病杂志, 2023, 22

(11):1204-1209. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.11.016.

- [4] Fang T, Wang J, Sun S, et al. JinLiDa granules alleviates cardiac hypertrophy and inflammation in diabetic cardiomyopathy by regulating TP53[J]. Phytomedicine, 2024, 130:155659. DOI:10.1016/j.phymed.2024.155659.
- [5] 蔡静,赵志刚,郑志魁,等.瞬感葡萄糖监测观察津力达颗粒治疗 2 型糖尿病血糖波动临床疗效[J].疑难病杂志, 2022, 21(3):282-286. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.03.013.
- [6] 夏城东. 中医药治疗 2 型糖尿病临床疗效评价方法的思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(2):227-231. DOI:10.7661/j.cjim.20220415.071.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4):315-409. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [8] 蔡静,赵志刚,郑志魁,等.津力达颗粒联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病的临床疗效[J].疑难病杂志, 2022, 21(4):399-403. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.013.
- [9] 杨芳,马静芬,郑聪聪,等.苦参素对 2 型糖尿病雄性大鼠生殖损伤及 Nrf2/HO-1 信号通路的影响[J].天津中医药, 2023, 40(9):1175-1182. DOI:10.11656/j.issn.1672-1519.2023.09.15.
- [10] 王玉娟,董玉波,孙莎莎,等.基于 HPLC-QAMS 多指标成分定量测定联合化学计量学的津力达颗粒质量评价[J].中医药导报, 2022, 28(5):57-63, 69. DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2022.05.012.
- [11] 符必述,刘应,王迎春,等.津力达颗粒中具有降糖功效的多糖含量测定[J].成都医学院学报, 2022, 17(2):166-169. DOI:10.3969/j.issn.1674-2257.2022.02.007.
- [12] 柯璐,林萱,陈军梅,等.津力达颗粒辅助治疗糖尿病周围神经病变伴认知功能障碍的临床疗效[J].华南国防医学杂志, 2024, 38(2):133-156. DOI:10.13730/j.issn.2097-2148.2024.02.009.
- [13] 姚飞,王丽.苦参素注射液通过 TGF- β 1/Smads 通路减轻糖尿病大鼠肝纤维化的研究[J].现代中西医结合杂志, 2023, 32(20):2809-2816. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2023.20.006.
- [14] 陈莉,安海燕,张承承,等.基于网络药理学探讨苍术—黄柏药对治疗糖尿病肾病的作用机制[J].西部中医药, 2023, 36(12):77-82. DOI:10.12174/j.issn.2096-9600.2023.12.17.
- [15] 蔡静,郑志魁,张梦瑶,等.从“脾”论治理论津力达颗粒治疗 2 型糖尿病疗效观察[J].现代中西医结合杂志, 2022, 31(6):770-774. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2022.06.008.
- [16] 陈伟,王之旸,付友娟,等.津力达颗粒对高糖作用下小鼠胰岛 β 细胞增殖和凋亡的影响[J].医药导报, 2022, 41(9):1312-1317. DOI:10.3870/j.issn.1004-0781.2022.09.010.
- [17] 张朝霞,董璇.利拉鲁肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病患者的疗效及对胰岛素抵抗的影响[J].贵州医药, 2023, 47(8):1227-1229. DOI:10.3969/j.issn.1000-744X.2023.08.030.
- [18] 赵天奕,赵维纲,付勇,等.利拉鲁肽联合二甲双胍在超重或肥胖 2 型糖尿病患者中的减重疗效及其影响因素[J].中华临床营养杂志, 2022, 30(2):65-72. DOI:10.3760/cma.j.cn115822-20220331-00063.

(收稿日期:2025-01-11)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.013

论著 · 临床

血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 对多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效及预后的评估价值

侯瑞红, 朱江涛, 席振芳, 段晓娟, 刘飞



基金项目: 国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心课题(W2023ZT613)

作者单位: 041000 山西临汾, 临汾市人民医院血液内科(侯瑞红、席振芳、段晓娟、刘飞); 030000 太原, 山西省中西医结合医院肾脏内科(朱江涛)

通信作者: 席振芳, E-mail: cyj3256@ sina.com

【摘要】目的 探讨血清和尿液胰岛素样生长因子结合蛋白 7(IGFBP7)、金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIM P-2)对多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效及预后的评估价值。**方法** 选取 2018 年 6 月—2023 年 6 月临汾市人民医院肾脏内科收治的多发性骨髓瘤合并肾损伤患者 328 例为研究对象。患者均接受硼替佐米+沙利度胺+地塞米松(BTD)方案化疗,化疗前检测血清和尿液中 IGFBP7、TIMP-2 水平。化疗后根据疗效将患者分为缓解组 193 例和未缓解组 135 例。随访 12 个月,失访 5 例,根据预后分为死亡组 35 例和存活组 288 例。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 评估多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效以及预测预后的价值;多因素 Cox 回归分析多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后死亡的影响因素。**结果** 患者均完成 4 个周期的化疗,未缓解组血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平高于缓解组(血清: $t/P=29.113/<0.001$ 、 $21.386/<0.001$;尿液: $t/P=27.663/<0.001$ 、 $23.716/<0.001$);死亡组血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平高于存活组(血清: $t/P=14.298/<0.001$ 、 $17.110/<0.001$;尿液: $t/P=17.088/<0.001$ 、 $22.987/<0.001$);血清 IGFBP7、TIMP-2 和尿液 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效的曲线下面积(AUC)分别为 0.771、0.760 和 0.811、0.770,联合预测 AUC 为 0.885 和 0.811,血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 联合的 AUC 均高于单独预测(血清: $Z/P=4.245/<0.001$ 、 $4.542/<0.001$;尿液: $Z/P=3.093/0.001$ 、 $4.021/<0.001$);血清 IGFBP7、TIMP-2 和尿液 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的 AUC 分别为 0.679、0.715 和 0.786、0.794,联合预测 AUC 为 0.887 和 0.895,血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 联合的 AUC 均高于单独预测(血清: $Z/P=3.846/<0.001$ 、 $3.190/<0.001$;尿液: $Z/P=2.372/0.006$ 、 $2.093/0.009$);尿液 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效以及预后不良的价值大于血清 IGFBP7、TIMP-2;化疗未缓解、血游离轻链(FLC)- κ/λ 高、血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 高是多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后不良的危险因素[$HR(95\%CI)=2.803(1.503\sim 5.229)$ 、 $1.384(1.103\sim 1.737)$ 、 $1.668(1.036\sim 2.687)$ 、 $1.511(1.005\sim 2.272)$ 、 $2.164(1.207\sim 3.891)$ 、 $1.868(1.086\sim 3.215)$]。**结论** 多发性骨髓瘤合并肾损伤患者血清、尿液中 IGFBP7、TIMP-2 水平增高与化疗后未能缓解以及预后不良有关,联合血清、尿液中 IGFBP7、TIMP-2 均可有效预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效与不良预后风险,且尿液的预测效能更优。

【关键词】 多发性骨髓瘤;肾损伤;胰岛素样生长因子结合蛋白 7;金属蛋白酶组织抑制剂-2;化疗疗效;预后

【中图分类号】 R733.3;R692

【文献标识码】 A

Evaluation of chemotherapeutic effect and prognosis of serum and urine IGFBP7 and TIMP-2 in multiple myeloma with renal injury Hou Ruihong*, Zhu Jiangtao, Xi Zhenfang, Duan Xiaojuan, Liu Fei.* Department of Hematology, Linfen People's Hospital, Shanxi, Linfen 041000, China

Funding program: National Health Commission Research Project (W2023ZT613)

Corresponding author: Xi Zhenfang, E-mail: cyj3256@ sina.com

【Abstract】Objective To assess the utility of serum/urinary insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) and tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) in predicting chemotherapy response and prognosis in myeloma with renal injury.**Methods** A total of 328 patients with multiple myeloma and renal injury admitted to Linfen People's Hospital from June 2018 to June 2023 were enrolled. All patients received chemotherapy with the BTD (bortezomib + thalidomide + dexamethasone) regimen. Serum and urinary levels of IGFBP7 and TIMP-2 were measured before chemotherapy. After chem-

otherapy, patients were divided into a remission group and a non-remission group based on efficacy. Follow-up was conducted for 12 months, and patients were divided into a death group and a survival group based on prognosis. Multivariate Cox regression analysis was used to identify factors influencing the prognosis of patients with multiple myeloma and renal injury. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the value of serum and urinary IGFBP7 and TIMP-2 in assessing chemotherapy efficacy and predicting prognosis. **Results** All patients completed 4 cycles of chemotherapy. There were 135 non-remission cases and 193 remission cases. Serum and urinary levels of IGFBP7 and TIMP-2 in the non-remission group were significantly higher than those in the remission group ($tP=29.113/<0.001$, $21.386/<0.001$, $27.663/<0.001$, $23.716/<0.001$). During follow-up, 5 patients were lost to follow-up, and 35 died. Serum and urinary levels of IGFBP7 and TIMP-2 in the death group were significantly higher than those in the survival group ($tP=14.298/<0.001$, $17.110/<0.001$, $17.088/<0.001$, $22.987/<0.001$). The area under the curve (AUC) of serum IGFBP7, TIMP-2 and urine IGFBP7, TIMP-2 in predicting the efficacy of chemotherapy in patients with multiple myeloma complicated with renal injury was 0.771, 0.760, 0.811, 0.770, respectively. The AUC of combined prediction was 0.885, 0.811, which was higher than that of IGFBP7 and TIMP-2 alone ($P<0.05$). The AUC of serum IGFBP7, TIMP-2 and urine IGFBP7, TIMP-2 in predicting the prognosis of patients with multiple myeloma complicated with renal injury were 0.679, 0.715, 0.786, 0.794, respectively. The AUC of combined prediction was 0.887, 0.895, which was higher than that of IGFBP7 and TIMP-2 alone ($P<0.05$). The value of urinary IGFBP7 and TIMP-2 in predicting the efficacy of chemotherapy and poor prognosis in patients with multiple myeloma complicated with renal injury was greater than that of serum IGFBP7 and TIMP-2. Non-remission of chemotherapy, high FLC- κ/λ , high serum and urine IGFBP7 and TIMP-2 were risk factors for poor prognosis in patients with multiple myeloma complicated with renal injury [$HR(95\% CI)=2.803(1.503-5.229)$, $1.384(1.103-1.737)$, $1.668(1.036-2.687)$, $1.511(1.005-2.272)$, $2.164(1.207-3.891)$, $1.868(1.086-3.215)$]. **Conclusion** Urinary IGFBP7/TIMP-2 are superior to serum markers for monitoring therapeutic efficacy and survival in myeloma-associated kidney injury.

【Key words】 Multiple myeloma; Renal injury; Insulin-like growth factor binding protein 7; Tissue inhibitor of metalloproteinases-2; Chemotherapy response; Prognosis

多发性骨髓瘤是一种浆细胞肿瘤性疾病, 20% ~ 50% 的多发性骨髓瘤患者可出现肾功能不全, 持续性或进行性肾功能不全与预后不良有关^[1]。早期开展化疗使疾病缓解, 改善肾功能, 延长无病进展生存期是合并肾损伤多发性骨髓瘤患者治疗的主要目标, 但仅部分患者治疗后可获得缓解和肾功能恢复^[2-4]。如不能获得理想的化疗效果, 将加剧肾损伤和肿瘤进展^[5]。胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (insulin-like growth factor binding protein 7, IGFBP7) 是一种参与胰岛素样生长因子 (IGFs)/胰岛素信号转导通路的蛋白, 在多发性骨髓瘤细胞中高表达, 与不良预后有关^[6]。IGFBP7 在急性肾损伤模型中也会增高, 并有助于识别高危肾损伤患者^[7]。金属蛋白酶组织抑制剂-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases 2, TIMP-2) 是一种多功能蛋白质, 在多发性骨髓瘤细胞中高表达, 促进多发性骨髓瘤细胞增殖并抑制细胞凋亡^[8]。在肾损伤刺激下 TIMP-2 表达也会增高, 与肾损伤发生和加剧密切相关^[9-10]。然而 IGFBP7、TIMP-2 是否具有评估多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效及预后的潜力尚不明确。基于此, 本研究探讨血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 对多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效及预后的评估价值, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 6 月—2023 年 6 月临汾市人民医院肾脏内科收治的多发性骨髓瘤合并肾损伤患者 328 例, 其中男 192 例, 女 136 例, 年龄 61 ~ 84 (72.93 ± 10.19) 岁; 基础疾病: 高血压 151 例, 糖尿病 172 例, 高脂血症 138 例; 吸烟史 189 例, 饮酒史 147 例; 家族史 86 例; 免疫球蛋白分型: IgG 型 99 例, IgA 型 54 例, IgD 型 48 例, 轻链型 108 例, 不分泌型 19 例; Durie-Salmon 分期: I ~ II 期 160 例, III 期 168 例; 改良国际分期系统 (R-ISS) 分期: I ~ II 期 187 例, III 期 141 例。本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》原则, 经临汾市人民医院伦理委员会批准 [审伦 (2018-23) 号], 患者或其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《中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2017 年修订)》^[11] 中多发性骨髓瘤诊断标准; ②符合《多发性骨髓瘤肾损伤专家共识》^[12] 中肾损伤诊断标准: 血肌酐 >176.8 mmol/L, 或内生肌酐清除率 (Ccr) <40 ml/min; ③接受硼替佐米+沙利度胺+地塞米松 (BTD) 方案化疗; ④年龄 >18 岁。(2) 排除标准: ①白血病、淋巴瘤等其他类型血液肿瘤; ②不耐受化疗; ③化疗疗程未完成; ④临床资料缺失。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:患者性别、年龄、免疫球蛋白分型、R-ISS 分期、Durie-Salmon 分期、是否合并重度贫血、是否伴骨质破坏、骨髓浆细胞≥60%、化疗疗效以及实验室指标[血清乳酸脱氢酶(LDH)、β₂-微球蛋白(β₂-MG)、血清游离轻链(FLC)-κ/λ、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)]。

1.3.2 血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 检测:于化疗前采集患者空腹肘静脉血 3 ml,室温静置 30~60 min 后离心取上层液-20℃保存备检。同时收集患者晨起中段尿液 5 ml 注入无菌尿液采集器,离心取上清液-20℃保存备检。应用酶联免疫吸附试验检测血清和尿液中 IGFBP7、TIMP-2 水平,IGFBP7 试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司(货号 XEL35241),TIMP-2 试剂盒购自上海一研生物科技有限公司(货号 EY-01H314),多功能酶标仪购自美国 Bio-Tek 公司(型号 Synergy H1)。

1.3.3 疗效评价标准:参考 2016 年国际骨髓瘤工作组(IMWG)疗效标准^[13],分为完全缓解、非常好的部分缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展。将完全缓解、非常好的部分缓解、部分缓解患者纳入缓解组($n=193$),疾病稳定及疾病进展患者纳入未缓解组($n=135$)。

1.3.4 随访:所有多发性骨髓瘤患者出院后接受 12 个月随访,统计随访期间死亡情况,随访方式为门诊复诊和电话随访,随访频率为每 3 个月 1 次,随访终点时间为随访 12 个月结束时,末次随访时间为 2024 年 6

月 30 日。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 29.0 版软件分析数据。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;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 评估多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效以及预测预后的价值;多因素 Cox 回归分析多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后死亡的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同化疗效果多发性骨髓瘤合并肾损伤患者血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平比较 患者均完成 4 个周期的化疗,化疗后完全缓解 69 例,非常好的部分缓解 71 例,部分缓解 53 例,疾病稳定 72 例,疾病进展 63 例。未缓解组血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平均高于缓解组($P<0.01$),见表 1。

2.2 不同预后多发性骨髓瘤合并肾损伤患者血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平比较 随访期间失访 5 例,死亡 35 例(死亡组),存活 288 例(存活组)。死亡组血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平均高于存活组($P<0.01$),见表 2。

2.3 不同预后多发性骨髓瘤合并肾损伤患者临床资料比较 死亡组 R-ISS 分期Ⅲ期、骨髓浆细胞≥60%、化疗未缓解比例及 FLC-κ/λ、NGAL 水平高于存活组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),2 组其他临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 1 未缓解组和缓解组多发性骨髓瘤合并肾损伤患者血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum and urine levels of IGFBP7 and TIMP-2 in patients with multiple myeloma complicated with kidney injury between the non remission group and remission group

组 别	例数	血清		尿液	
		IGFBP7($\mu\text{g/L}$)	TIMP-2(ng/L)	IGFBP7($\mu\text{g/L}$)	TIMP-2(ng/L)
缓解组	193	62.19±8.46	2.32±0.71	72.41±9.73	2.51±0.82
未缓解组	135	92.35±10.24	4.62±1.23	106.35±12.46	5.33±1.33
t 值		29.113	21.386	27.663	23.716
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 存活组和死亡组多发性骨髓瘤合并肾损伤患者血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum and urine levels of IGFBP7 and TIMP-2 in multiple myeloma patients with renal injury between the survival group and the death group

组 别	例数	血清		尿液	
		IGFBP7($\mu\text{g/L}$)	TIMP-2(ng/L)	IGFBP7($\mu\text{g/L}$)	TIMP-2(ng/L)
存活组	288	73.31±9.03	3.16±0.56	83.26±9.49	3.29±0.53
死亡组	35	96.32±8.65	4.95±0.76	112.54±10.24	5.62±0.81
t 值		14.298	17.110	17.088	22.987
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 存活组和死亡组多发性骨髓瘤合并肾损伤患者临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical data between survival and death groups of multiple myeloma patients with renal injury					
项 目		存活组 (n=288)	死亡组 (n=35)	χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	170(59.03)	19(54.29)	0.289	0.591
	女	118(40.97)	16(45.71)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		72.92 $\pm$ 10.33	73.26 $\pm$ 9.21	0.186	0.853
免疫球蛋白分型[例(%)]	IgG 型	88(30.56)	10(28.57)	0.387	0.984
	IgA 型	46(15.97)	7(20.00)		
	IgD 型	42(14.58)	5(14.29)		
	轻链型	96(33.33)	11(21.43)		
	不分泌型	16(5.56)	2(5.71)		
Durie-Salmon 分期[例(%)]	I ~ II 期	143(49.65)	14(40.00)	1.164	0.281
	III 期	145(50.35)	21(60.00)		
R-ISS 分期[例(%)]	I ~ II 期	172(59.72)	12(34.29)	8.237	0.004
	III 期	116(40.28)	23(65.71)		
重度贫血[例(%)]		177(61.46)	24(68.57)	0.672	0.412
骨质破坏[例(%)]		56(19.44)	5(14.29)	0.542	0.462
骨髓浆细胞 $\geq 60\%$ [例(%)]		70(24.31)	15(42.86)	5.539	0.019
化疗疗效[例(%)]	缓解	180(62.50)	10(28.57)	14.832	<0.001
	未缓解	108(37.50)	25(71.43)		
LDH($\bar{x}\pm s$,U/L)		529.67 $\pm$ 20.69	536.26 $\pm$ 21.34	1.773	0.077
β_2 -MG($\bar{x}\pm s$,mg/L)		3.16 $\pm$ 0.69	3.26 $\pm$ 0.71	0.807	0.420
FLC- κ/λ ($\bar{x}\pm s$)		1.13 $\pm$ 0.26	1.51 $\pm$ 0.42	7.547	<0.001
NGAL($\bar{x}\pm s$, μ g/L)		182.01 $\pm$ 41.06	213.26 $\pm$ 53.26	4.106	<0.001

2.4 血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效的价值 绘制血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 IGFBP7、TIMP-2 及二者联合预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效的 AUC 分别为 0.771、0.760、0.885,二者联合的 AUC 高于各自单独预测的 AUC($Z/P=4.245/<0.001$ 、 $4.542/<0.001$)。尿液 IGFBP7、TIMP-2 及二者联合预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效的 AUC 分别为 0.811、0.770、0.893,二者联合的 AUC 高于各自单独预测的 AUC ($Z/P=3.093/0.001$ 、 $4.021/<0.001$)。同时,尿液 IGFBP7、TIMP-2 及二者联合预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效的 AUC 均高于血清 IGFBP7、TIMP-2 及二者联合预测,提示尿液的预测价值大于血清,见表 4 和图 1、2。

2.5 血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的价值 绘制血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的 ROC 曲线,并计算 AUC,结果显示:血清 IGFBP7、TIMP-2 及二者联合预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的 AUC 分别为 0.679、0.715、0.887,二者联合的 AUC 高于各自单独预测的 AUC ($Z/P=3.846/<0.001$ 、 $3.190/<0.001$)。尿液 IGFBP7、TIMP-2

及二者联合预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的 AUC 分别为 0.786、0.794、0.895,二者联合的 AUC 高于各自单独预测的 AUC ($Z/P=2.372/0.006$ 、 $2.093/0.009$)。同时,尿液 IGFBP7、TIMP-2 及二者联合预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的 AUC 均高于血清 IGFBP7、TIMP-2 及二者联合预测,提示尿液的预测价值大于血清,见表 5 和图 3、4。

表 4 血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效的价值

Tab.4 The value of serum and urine IGFBP7 and TIMP-2 levels in predicting chemotherapy efficacy in patients with multiple myeloma combined with renal injury

指 标	cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
血清 IGFBP7	79.61 μ g/L	0.771	0.722~0.816	0.711	0.829	0.540
血清 TIMP-2	3.54 ng/L	0.760	0.710~0.805	0.689	0.814	0.503
二者联合		0.885	0.845~0.917	0.948	0.803	0.751
尿液 IGFBP7	89.05 μ g/L	0.811	0.764~0.851	0.726	0.865	0.591
尿液 TIMP-2	4.05 ng/L	0.770	0.721~0.815	0.733	0.865	0.598
二者联合		0.893	0.854~0.924	0.978	0.829	0.807

2.6 多因素 Cox 回归分析影响多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的因素 以多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后为因变量(死亡=1,生存=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:化疗未缓解、FLC-κ/λ 高、血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平高是多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后死亡的独立危险因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 6。

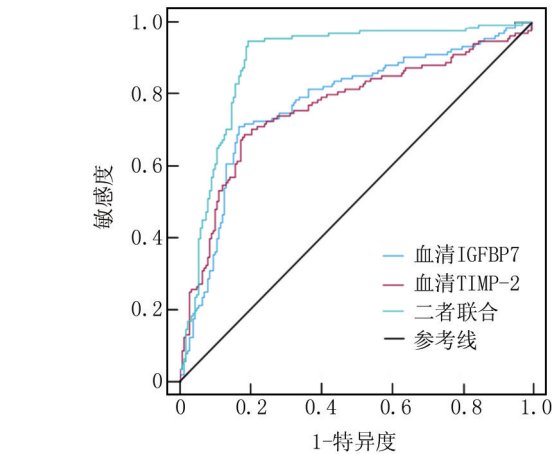


图 1 血清 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum IGFBP7 and TIMP-2 predicting chemotherapy efficacy in patients with multiple myeloma complicated with kidney injury

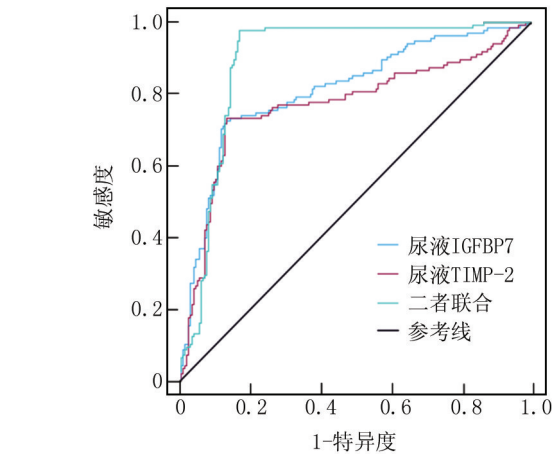


图 2 尿液 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of urinary IGFBP7 and TIMP-2 predicting chemotherapy efficacy in patients with multiple myeloma complicated with kidney injury

3 讨论

多发性骨髓瘤作为一种较为常见的血液系统恶性肿瘤,其显著特征为患者体内异常增殖的浆细胞大量分泌以轻链蛋白为主的单克隆免疫球蛋白。这些轻链蛋白具有特殊的理化性质,极易在肾小管内聚集并形

表 5 血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 水平预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的价值

Tab.5 The value of serum and urine IGFBP7 and TIMP-2 levels in predicting the prognosis of patients with multiple myeloma complicated by kidney injury

指 标	cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
血清 IGFBP7	89.80 μg/L	0.679	0.625~0.730	0.571	0.854	0.425
血清 TIMP-2	4.05 ng/L	0.715	0.662~0.764	0.657	0.885	0.542
二者联合		0.887	0.847~0.919	0.943	0.833	0.776
尿液 IGFBP7	99.15 μg/L	0.786	0.737~0.829	0.743	0.872	0.615
尿液 TIMP-2	4.21 ng/L	0.794	0.746~0.837	0.743	0.816	0.559
二者联合		0.895	0.857~0.926	0.971	0.840	0.811

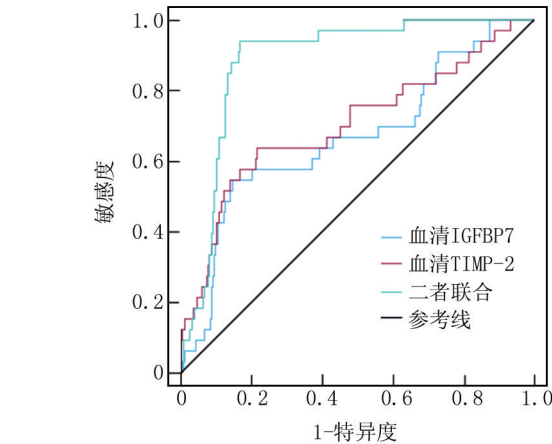


图 3 血清 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的 ROC 曲线

Fig.3 ROC curves of serum IGFBP7 and TIMP-2 predicting the prognosis of patients with multiple myeloma complicated with kidney injury

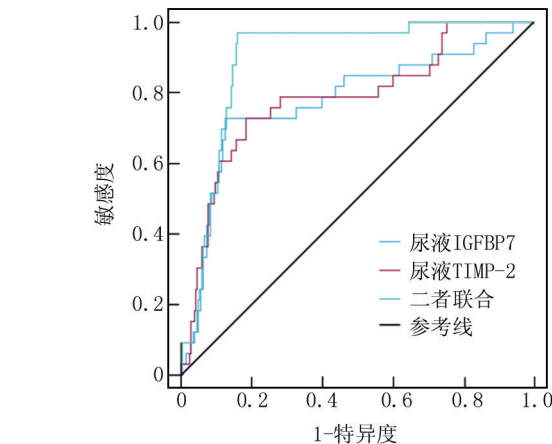


图 4 尿液 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的 ROC 曲线

Fig.4 ROC curves of urinary IGFBP7 and TIMP-2 predicting prognosis in patients with multiple myeloma complicated with kidney injury

表 6 影响多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后的多因素 Cox 回归分析

Tab.6 Multivariate Cox regression analysis of factors affecting the prognosis of patients with multiple myeloma complicated with kidney injury

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
常数项	1.291	0.392	10.823	0.001	3.638	1.687 ~ 7.841
R-ISS 分期Ⅲ期	0.316	0.281	1.264	0.356	1.371	0.791 ~ 2.379
骨髓浆细胞≥60%	0.053	0.049	1.169	0.715	1.054	0.958 ~ 1.161
化疗未缓解	1.031	0.318	10.511	<0.001	2.803	1.503 ~ 5.229
FLC-κ/λ 高	0.325	0.116	7.849	<0.001	1.384	1.103 ~ 1.737
NGAL 高	0.106	0.097	1.194	0.506	1.111	0.919 ~ 1.345
血清 IGFBP7 高	0.512	0.243	4.439	0.006	1.668	1.036 ~ 2.687
血清 TIMP-2 高	0.413	0.208	3.942	0.010	1.511	1.005 ~ 2.272
尿液 IGFBP7 高	0.772	0.298	6.711	<0.001	2.164	1.207 ~ 3.891
尿液 TIMP-2 高	0.625	0.277	5.090	<0.001	1.868	1.086 ~ 3.215

成管型,进而阻塞肾小管管腔^[2]。一旦肾小管管腔被阻塞,肾小球滤过的原尿无法顺利通过肾小管进行重吸收等后续处理,直接影响肾小球滤过功能的正常运转。同时,轻链蛋白还具有细胞毒性,能够诱导肾小管细胞发生凋亡,随着凋亡细胞数量的增加,肾小管的正常结构和功能遭到严重破坏,最终导致肾小管功能障碍以及肾损伤^[1,4]。以硼替佐米为基础的化疗能够精准作用于骨髓瘤细胞,通过抑制相关信号通路,有效抑制骨髓瘤细胞的增殖,从根源上减少轻链蛋白的产生,从而在一定程度上延缓肿瘤进展,阻止肾功能进一步恶化^[14]。然而受骨髓瘤细胞所处微环境异质性,个体身体状况差异以及遗传多态性、分子分型差异等多种因素影响,多发性骨髓瘤患者化疗效果差异较大,部分患者化疗后未能达到理想的缓解效果,疾病容易复发。疾病复发不仅会增加后续治疗的难度,还会严重影响患者的生存质量,降低患者的生存率^[15]。

IGFBP7 是一种胰岛素样生长因子结合蛋白,可诱导胰岛素抵抗、促进血管内皮生成以及调节细胞增殖、迁移、凋亡和上皮-间质转化,促进癌症发展^[16]。IGFBP7在重度烧伤伴急性肾损伤、脓毒症相关急性肾损伤、多发性骨髓瘤肾功能不全等多种肾损伤模型中的表达上调,被认为是肾损伤的标志物^[17-19]。本研究发现多发性骨髓瘤合并肾损伤患者血清和尿液中 IGFBP7 水平增高与化疗未缓解和不良预后有关,表明 IGFBP7 过表达可能降低化疗的药效,促使多发性骨髓瘤恶性进展。陶佳豪^[20]也发现 IGFBP7 在耐药细胞中的表达上调,促使癌细胞增殖和获得性耐药。IGFBP7 可能与 IGFs 结合增强 IGFs 表达,IGFs 能激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路介导上皮间质转化,促使骨髓瘤细胞增殖分化,使骨髓瘤细胞逃避化疗药物诱导的凋亡并持续增殖、侵袭和迁移,从而降

低化疗效果,导致不良结局的发生^[21]。另外,IGFBP7 通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶的活性,使细胞周期停滞在 G1 期,以修复受损的肾小管上皮细胞,但当 IGFBP7 过高时可能引发持久的细胞周期阻滞,长时间停滞在 G1 期的细胞无法及时进入细胞分裂和增殖阶段,使得受损的肾小管上皮细胞难以完成修复和再生,更容易发生凋亡,加剧肾实质细胞的丢失,影响肾脏的正常结构和功能恢复,从而加剧肾损伤^[22]。IGFBP7 还可激活核因子-κB (NF-κB) 信号轴,促进一系列炎性因子如白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 和白介素-1β (IL-1β) 等转录和表达,引发炎性级联反应,驱使大量免疫细胞浸润肾脏组织,加剧肾功能恶化和多发性骨髓瘤恶性进展^[23-24]。

TIMP-2 是基质金属蛋白酶 (MMP) 家族的天然内源性抑制剂,非特异性与 MMP 结合调节细胞外基质重塑,激活细胞内增殖信号通路,促进肿瘤细胞增殖,参与肿瘤细胞的免疫逃逸和耐药过程^[25]。TIMP-2 作为细胞外基质更新的重要调节因子,在肾脏的肾小球和肾小管细胞中表达丰富,能降低 MMP 活性,介导胶原溶解和组织重塑,对维持肾脏的结构和功能完整性至关重要^[26]。TIMP-2 在急性肾损伤、暴露于除草剂人群早期肾损伤、多发性骨髓瘤肾功能不全等肾损伤模型中表达增高,提示肾损伤患者预后不良^[10,26-27]。本研究发现化疗未缓解的多发性骨髓瘤合并肾损伤患者血清和尿液中 TIMP-2 水平显著高于缓解患者,说明 TIMP-2 增高能提示多发性骨髓瘤合并肾损伤患者对化疗治疗的抵抗性。Li 等^[28]也指出血清 TIMP-2 水平增高可帮助临床医生早识别结直肠癌患者对 5-氟尿嘧啶耐药。进一步分析显示血清和尿液中 TIMP-2 水平与多发性骨髓瘤合并肾损伤患者不良预后有关,分析原因:升高的 TIMP-2 通过组成性激活细胞

外信号调节激酶/丝裂素活化蛋白激酶信号通路,上调耐药基因表达,减少肿瘤细胞对化疗药物的摄取,导致细胞内药物浓度不足,进而引发化疗疗效偏差和不良结局^[29]。另外,TIMP-2 通过抑制 MMP 活性,防止细胞外基质过度降解,保持肾脏组织结构的稳定,确保肾小球、肾小管等正常的形态和功能,但过度升高的 TIMP-2 可能过度抑制 MMP,使细胞外基质降解不足,影响受损组织的修复和重建,加剧肾组织损伤,导致预后不良^[30-32]。

回归分析显示,化疗未缓解与多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后不良也有关,验证了化疗后效果较差可能导致多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后不良,这与化疗后未能缓解增加疾病复发进展风险有关^[33-35]。高 FLC- κ/λ 是预后不良的危险因素,FLC- κ/λ 增高提示轻链蛋白水平较高,轻链蛋白分子量小,易通过肾小球滤过,在肾小管中形成管型,直接损伤肾小管上皮细胞,继而加重肾损伤和多发性骨髓瘤病情进展,增加不良预后风险。ROC 分析显示,血清和尿液 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效以及预后不良均具有一定价值,且联合评估效能更高,对多发性骨髓瘤临床预防和治疗均有重要的意义;进一步分析发现,尿液 IGFBP7、TIMP-2 预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效以及预后不良的价值大于血清 IGFBP7、TIMP-2,表明监测尿液 IGFBP7、TIMP-2 更有助于预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效及预后。尿液分析为非侵入性操作,患者无痛苦,且样本容易获得,操作简便,因此尿液 IGFBP7、TIMP-2 作为无创指标具有明显的优势。

4 结 论

综上所述,化疗后未缓解和预后不良多发性骨髓瘤合并肾损伤患者血清和尿液中 IGFBP7、TIMP-2 水平均显著增高,高水平 IGFBP7、TIMP-2 是多发性骨髓瘤合并肾损伤患者预后不良的危险因素,血清和尿液 IGFBP7 和 TIMP-2 能有效预测多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效以及预后,且尿液的预测效能更优。本研究虽然明确了 IGFBP7、TIMP-2 与多发性骨髓瘤合并肾损伤患者化疗疗效及预后的关联,但对于两者在疾病进展和化疗耐药过程中的具体分子作用机制,尚未深入探究,后续仍需开展基础实验,从细胞及分子层面进行深入剖析。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

侯瑞红:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;朱江涛:实施研究过程,资料搜集整理;席振芳:提出研究思

路,分析试验数据,论文终审;段晓娟、刘飞:数据收集,统计学分析

参考文献

- [1] 史青林,徐影,王静,等. 多发性骨髓瘤患者自体造血干细胞移植后寡克隆条带形成对疗效及预后的影响[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(7): 514-520. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230927-00580.
- [2] 路瑾.合并肾脏损伤的多发性骨髓瘤的治疗选择[J]. 中华内科杂志, 2024, 63(4): 333-336. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20240108-00016.
- [3] 杜慧慧,焦倩,刘超,等. 多发性骨髓瘤化疗患者症状群及症状网络的纵向研究[J]. 护理学杂志, 2024, 39(21): 29-34. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2024.21.029.
- [4] 贾静,陈文明,耿传营,等. VRD 耐药多发性骨髓瘤患者的临床特征及预后分析[J]. 肿瘤, 2023, 43(9): 701-709. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2023.2303-0134.
- [5] 史敏,刘若茹,金媛媛,等. 初诊多发性骨髓瘤伴肾损害患者预后和影响肾脏反应的相关因素分析[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(37): 3528-3534. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240119-00138.
- [6] 范澄璐,缪韦韦,姚卫芹,等. 多发性骨髓瘤肾功能不全患者血清 PCPE1、IGFBP7 水平及临床意义研究[J]. 浙江医学, 2024, 46(15): 1585-1590. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2024.46.15.2023-2430.
- [7] Sakyi SA, Ephraim RKD, Adoba P, et al. Tissue inhibitor metalloproteinase 2 (TIMP-2) and insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) best predicts the development of acute kidney injury [J]. Heliyon, 2021, 7(9): e07960. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07960.
- [8] Habib EM, Hasan AM, Mohammed SAA, et al. Prognostic and diagnostic value of PVR gene and protein levels, serum amylase, and urinary IGFBP-7 and TIMP-2 biomarkers in multiple myeloma [J]. BMC Cancer, 2025, 25(1): 873. DOI: 10.1186/s12885-025-14241-6.
- [9] Pasilan RMF, Pangan BE, Besa JJV, et al. Evaluation of the diagnostic utility of urine biomarkers tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) and insulin-like growth factor binding protein-7 (IGFBP-7) in predicting acute kidney injury and short-term outcomes among high-risk, critically ill patients in a tertiary government hospital in the philippines [J]. Acta Med Philipp, 2024, 58(16): 14-22. DOI: 10.47895/amp.v58i16.7066.
- [10] Shoeib SM, Hassan A, Habeeb E, et al. Urinary insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBp7), urinary tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2 (TIMP2), and serum transgelin as novel biomarkers of kidney injury in multiple myeloma [J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2024, 40(2): 246-254. DOI: 10.1007/s12288-023-01701-x.
- [11] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会,等. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订) [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(11): 866-870. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.11.021.
- [12] 多发性骨髓瘤肾损伤诊治专家共识协作组. 多发性骨髓瘤肾损伤诊治专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(11): 871-875.

- DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.11.022.
- [13] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8): e328-e346. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
- [14] Miki K, Shimamura Y, Maeda T, et al. Successful renal recovery from multiple myeloma-associated crystalline light chain cast nephropathy and accompanying acute kidney injury with early use of bortezomib-based therapy: A case report and literature review[J]. *CEN Case Rep*, 2023, 12(1): 56-62. DOI:10.1007/s13730-022-00721-2.
- [15] 陈苏宁,邱录贵.《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2024年修订)》危险度分层解读[J]. *中华内科杂志*, 2024, 63(12): 1175-1178. DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20241008-00665.
- [16] Mo W, Deng L, Cheng Y, et al. IGFBP7 regulates cell proliferation and migration through JAK/STAT pathway in gastric cancer and is regulated by DNA and RNA methylation[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(19): e70080. DOI:10.1111/jcmm.70080.
- [17] 赵亮,李沁鹏,江涛,等.血清 penKid、IGFBP7 对重度烧伤患者急性肾损伤的预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(3): 340-345. DOI:10.13793/j.cnki.41-1276/g4.2024.03.012.
- [18] 蒋伟,郑瑞强.金属蛋白酶组织抑制剂-2 联合胰岛素样生长因子结合蛋白 7 对脓毒症相关性急性肾损伤的临床应用价值研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(1): 105-109. DOI:10.3760/cma.j.cn121430-20210624-00123.
- [19] Palmowski L, Lindau S, Henk LC, et al. Predictive enrichment for the need of renal replacement in sepsis-associated acute kidney injury: Combination of furosemide stress test and urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP-7[J]. *Ann Intensive Care*, 2024, 14(1): 111. DOI:10.1186/s13613-024-01349-4.
- [20] 陶佳豪. NSCLC 中 EGFR 抑制剂阿美替尼的耐药机制及益肺散结丸的干预研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2022.
- [21] 张蓓英. IGFBP5 通过 IGFs/IGF1R 信号通路调控 AML 细胞增殖及化疗敏感性的研究[D]. 福州:福建医科大学, 2022.
- [22] Leng J, Li L, Tu H, et al. Mechanism and clinical role of TIMP-2 and IGFBP-7 in cardiac surgery-associated acute kidney injury: A review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(21): e38124. DOI:10.1097/MD.00000000000038124.
- [23] Yu LC, He R, Wang DX, et al. Activated Clec4n neutrophils aggravate lung injury in an endothelial IGFBP7-dependent manner[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2024, 71(1): 66-80. DOI:10.1165/rcmb.2024-00170C.
- [24] Feng Y, Liu B, Chen J, et al. The Circ_35953 induced by the NF-kappaB mediated the septic AKI via targeting miR-7219-5p/HOOK3 and IGFBP7 axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(9): 1261-1276. DOI:10.1111/jcmm.17731.
- [25] Peeney D, Jensen SM, Castro NP, et al. TIMP-2 suppresses tumor growth and metastasis in murine model of triple-negative breast cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(3): 313-325. DOI:10.1093/carcin/bgz172.
- [26] Delrue C, Speeckaert MM. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) as a prognostic biomarker in acute kidney injury: A narrative review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14(13): 1350. DOI:10.3390/diagnostics14131350.
- [27] Ananda KS, Intayoung U, Kohsuwan K, et al. Exploring the link: DNA methylation and kidney injury markers in farmers exposed to glyphosate-surfactant herbicides [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2025, 156(6): 105765. DOI:10.1016/j.yrtph.2024.105765.
- [28] Li Y, Xu C, Zhu R, et al. TIMP-2 as a predictive biomarker in 5-Fu-resistant colorectal cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(10): 7235-7246. DOI:10.1007/s00432-023-04670-w.
- [29] Zhang G, Luo X, Wang Z, et al. TIMP-2 regulates 5-Fu resistance via the ERK/MAPK signaling pathway in colorectal cancer[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(1): 297-315. DOI:10.18632/aging.203793.
- [30] 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.
- [31] Ozdemir K, Zengin I, Guney Eskiler G, et al. The predictive role of MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 serum levels in the complete response of the tumor to chemotherapy in breast cancer patients[J]. *J Invest Surg*, 2022, 35(7): 1544-1550. DOI:10.1080/08941939.2022.2080308.
- [32] 潘俊杰,潘杰,王乐.复发/难治性多发性骨髓瘤治疗药物的研究进展[J]. *中国当代医药*, 2024, 31(1): 186-191, 198. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2024.01.044.
- [33] 古再丽努尔·吾甫尔,赵佳琳,朗涛,等.复发难治性多发性骨髓瘤患者应用含达雷妥尤单抗方案的效果观察及疾病缓解影响因素分析[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(14): 2704-2708. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2023.14.019.
- [34] 罗泉芳,王薇,陈钦玘,等.含硼替佐米的化疗方案对多发性骨髓瘤患者的效果与不良反应研究[J]. *河北医药*, 2020, 42(9): 1379-1382. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2020.09.024.
- [35] 颜波,赵大军,林云.多发性骨髓瘤相关性肾脏损伤患者尿 NAG、NGAL、sFLC 水平变化及对预后的预测价值[J]. *临床误诊误治*, 2023, 36(5): 44-47, 52. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2023.05.010.

(收稿日期:2025-04-10)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.014

论著 · 临床

miR-101-3p 联合 PSpC1 检测在乳腺癌病情及预后评估中的临床价值

杨松, 张静雅, 候悦, 张万里

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目 (2020HBA214)

作者单位: 433200 湖北省洪湖市人民医院甲乳外科 (杨松、候悦), 肿瘤内科 (张静雅); 430022 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化肿瘤外科 (张万里)

通信作者: 张万里, E-mail: drzhangwanli@ hust.edu.cn



【摘要】目的 研究 miR-101-3p 联合 paraspeckle 组件 1 (SPC1) 检测在乳腺癌病情及预后评估中的临床价值。**方法** 选取 2019 年 1 月—2022 年 1 月洪湖市人民医院甲乳外科收治的乳腺癌患者 107 例 (BRC 组) 和乳腺良性疾病患者 71 例 (CON 组) 为研究对象。采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测乳腺组织 miR-101-3p、PSPC1 表达; Pearson 法分析乳腺癌组织中 miR-101-3p、PSPC1 表达与临床/病理特征的相关性; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 miR-101-3p 联合 PSpC1 对乳腺癌患者预后不良的预测效能; 多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者预后不良的影响因素; Kaplan-Meier 曲线分析 miR-101-3p、PSPC1 表达与乳腺癌患者生存期的关系。**结果** BRC 组癌组织 miR-101-3p、PSPC1 表达低于/高于 BRC 组癌旁组织和 CON 组 ($F/P=158.778/<0.001, 467.306/<0.001$); 循环肿瘤细胞阳性、病理分级 3 级、原发灶 T 分期 T3~4、淋巴结 N 分期 N2~3、远处转移 M 分期 M1、TNM 分期 III~IV 期的乳腺癌患者癌组织中 miR-101-3p 表达降低、PSPC1 表达升高 (miR-101-3p: $t/P=7.067/<0.001, 5.975/<0.001, 7.502/<0.001, 5.897/<0.001, 4.546/<0.001, 6.277/<0.001$; PSpC1: $t/P=5.178/<0.001, 5.687/<0.001, 6.114/<0.001, 4.505/<0.001, 3.655/<0.001, 5.156/<0.001$); BRC 组 miR-101-3p 表达与循环肿瘤细胞、病理分级、原发灶 T 分期、淋巴结 N 分期、远处转移 M 分期、TNM 分期均呈负相关 ($r/P=-0.711/0.029, -0.629/0.031, -0.616/0.007, -0.673/0.032, -0.644/0.018, -0.701/0.024$), PSpC1 表达与循环肿瘤细胞、病理分级、原发灶 T 分期、淋巴结 N 分期、远处转移 M 分期、TNM 分期均呈正相关 ($r/P=0.688/0.014, 0.645/0.009, 0.638/0.022, 0.627/0.038, 0.652/0.041, 0.676/0.009$); miR-101-3p、PSPC1 及二者联合预测乳腺癌患者预后不良的 AUC 分别为 0.629、0.607、0.872, 二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P=7.174/0.001, 6.048/0.005$); 循环肿瘤细胞阳性、病理分级 3 级、原发灶 T 分期 T3~4、淋巴结 N 分期 N2~3、远处转移 M 分期 M1、TNM 分期 III~IV 期、miR-101-3p ≤ 0.73 、PSPC1 ≥ 0.89 为乳腺癌预后不良的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=2.457(1.131\sim3.783), 1.726(1.098\sim2.354), 2.077(1.124\sim3.030), 2.487(1.133\sim3.841), 2.784(1.251\sim4.317), 2.370(1.186\sim3.554), 3.808(1.211\sim6.404), 3.370(1.156\sim5.585)$]; miR-101-3p ≤ 0.73 且 PSpC1 ≥ 0.89 乳腺癌患者中位生存期显著低于 miR-101-3p > 0.73 或 PSpC1 < 0.89 患者 (Log rank $\chi^2=11.952, P<0.001$)。**结论** 乳腺癌 miR-101-3p、PSPC1 表达与病情、预后及生存期直接相关, 在乳腺癌病情及预后评估中具有一定临床价值, 两者联合时可协同提高在乳腺癌中的临床价值。

【关键词】 乳腺癌; miR-101-3p; paraspeckle 组件 1; 临床价值

【中图分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

Clinical value of miR-101-3p combined with PSpC1 detection in breast cancer disease and prognosis assessment

Yang Song*, Zhang Jingya, Hou Yue, Zhang Wanli.* Department of Thyroid and Breast Surgery, Honghu People's Hospital, Hubei, Honghu 433200, China

Funding program: Natural Science Foundation of Hubei Province (2020HBA214)

Corresponding author: Zhang Wanli, E-mail: drzhangwanli@ hust.edu.cn

【Abstract】 Objective To study the clinical value of miR-101-3p combined with PSpC1 detection in breast cancer condition and prognosis evaluation. **Methods** The research subjects were 107 breast cancer patients (BRC group) and 71 patients with benign breast diseases (CON group) treated in the Department of Thyroid and Breast Surgery of Honghu People's Hospital from January 2019 to January 2022. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to detect the expression of miR-101-3p and PSpC1; Pearson correlation was used for correlation analysis; receiver operating characteris-

tic (ROC) curve was used to analyze the sensitivity and specificity of miR-101-3p combined with PSPC1 in predicting poor prognosis of breast cancer; multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors for poor prognosis of breast cancer; Kaplan-Meier curve was used to analyze the relationship between miR-101-3p, PSPC1 expression and survival of breast cancer. **Results** The expression of miR-101-3p and PSPC1 in cancer tissues of BRC group was lower/higher than that in adjacent tissues of BRC group and CON group ($F/P=158.778/<0.001, 467.306/<0.001$). The expression of miR-101-3p was low in patients with positive circulating tumor cells, pathological grade 3, primary lesion T stage T3-T4, lymph node N stage N2-N3, distant metastasis M stage M1 and stage III-IV. In patients with negative circulating tumor cells, pathological grade 1-2, primary lesion T stage T1-T2, lymph node N stage N0-N1, distant metastasis M stage M0 and stage I-II ($t/P=7.067/<0.001, 5.975/<0.001, 7.502/<0.001, 5.897/<0.001, 4.546/<0.001, 6.277/<0.001$), PSPC1 The expression was higher than that in patients with negative circulating tumor cells, pathological grade 1-2, primary lesion T stage T1-T2, lymph node N stage N0-N1, distant metastasis M stage M0 and stage I-II ($t/P=5.178/<0.001, 5.687/<0.001, 6.114/<0.001, 4.505/<0.001, 3.655/<0.001, 5.156/<0.001$); BR The expression of miR-101-3p in group C was negatively correlated with circulating tumor cells, pathological grade, primary lesion T stage, lymph node N stage, distant metastasis M stage, and TNM stage ($r/P=-0.711/0.029, -0.629/0.031, -0.616/0.007, -0.673/0.032, -0.644/0.018, -0.701/0.024$), and PSPC1 expression was negatively correlated with the expression of miR-101-3p in group C ($r/P=-0.711/0.029, -0.629/0.031, -0.616/0.007, -0.673/0.032, -0.644/0.018, -0.701/0.024$). The expression of miR-101-3p, PSPC1 and their combination were positively correlated with circulating tumor cells, pathological grade, primary lesion T stage, lymph node N stage, distant metastasis M stage and TNM stage ($r/P=0.688/0.014, 0.645/0.009, 0.638/0.022, 0.627/0.038, 0.652/0.041$ and $0.676/0.009$). The AUCs for poor prognosis in patients with adenocarcinoma were 0.629, 0.607, and 0.872, respectively. The combined prediction of miR-101-3p and PSPC1 was superior to that of each alone ($Z/P=7.174/0.001, 6.048/0.005$). Positive circulating tumor cells, pathological grade 3, primary lesion T stage T3-T4, lymph node N stage N2-N3, distant metastasis M stage M1, TNM stage III-IV, miR-101-3p ≤ 0.73 , PSPC1 ≥ 0.89 were independent risk factors for poor prognosis of breast cancer [$OR(95\% CI)=1.525(1.035-2.015), 2.457(1.131-3.783), 1.726(1.098-2.354), 2.077(1.124-3.030), 2.487(1.133-3.841)$], the median survival time of patients with miR-101-3p ≤ 0.73 and PSPC1 ≥ 0.89 breast cancer was significantly lower than that of patients with miR-101-3p >0.73 or PSPC1 <0.89 (Log rank $\chi^2=11.952, P<0.001$). **Conclusion** The expression of miR-101-3p and PSPC1 in breast cancer is directly related to the disease, prognosis and survival, and has a certain clinical value in the evaluation of breast cancer disease and prognosis. The combination of the two can synergistically improve the clinical value in breast cancer.

【Key words】 Breast cancer; Micro RNA101-3p; PSPC1; Clinical value

乳腺癌发病率高且患病人口基数大,显著增加家庭及国家医疗负担,尽管手术、靶向及内分泌等综合治疗在乳腺癌中的应用极其广泛,但其疗效仍亟待提高,改善乳腺癌诊疗现状及提高其疗效任重道远^[1]。miRNA 等基因检测可为乳腺癌诊疗方案制订、疗效评估及靶向免疫治疗提供精准的基因证据^[2]。miR-101-3p 在肿瘤细胞迁移侵袭、诱导化疗药物耐药及免疫逃避等方面扮演关键角色,其表达下调与恶性预后不良密切相关^[3]。paraspeckle 组件 1 (paraspeckle component 1, PSPC1) 为新近发现的具有促癌功能的基因,可通过促进转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 基因功能而上调肿瘤细胞增殖、侵袭及转移潜能^[4]。本研究分析乳腺癌 miR-101-3p、PSPC1 表达与患者病情、预后及生存期的关系,旨在提高乳腺癌临床诊疗水平,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2022 年 1 月洪湖

市人民医院甲乳外科收治的乳腺癌患者 107 例(BRC 组)和乳腺良性疾病患者 71 例(CON 组)为研究对象。2 组一般临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经洪湖市人民医院医学伦理委员会审核批准(批号 045),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 CON 组与 BRC 组临床资料比较
Tab. 1 Comparison of clinical data between CON group and BRC group

项 目	CON 组 (<i>n</i> = 71)	BRC 组 (<i>n</i> = 107)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	52.96 $\pm$ 8.07	53.65 $\pm$ 8.33	0.548	0.595
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	21.46 $\pm$ 2.57	21.49 $\pm$ 2.61	0.076	0.941
绝经[例(%)]	9(12.68)	12(11.21)	0.088	0.767
家族史[例(%)]	55(77.46)	81(75.70)	0.767	0.786
代谢综合征[例(%)]	14(19.72)	15(14.02)	1.186	0.276
ECOG 评分($\bar{x}\pm s$, 分)	1.49 $\pm$ 0.52	1.51 $\pm$ 0.55	0.243	0.808
病灶部位				
[例(%)] 左侧	35(49.29)	50(46.73)	0.113	0.737
[例(%)] 右侧	36(50.71)	57(53.27)		

1.2 BRC 组选择标准 (1)纳入标准:①经病理组织学确诊,诊断标准参考《中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2020 版)》^[5];②临床病理资料完整,有明确的影像学检查或病理 TNM 分期;③随访无脱访,均随访至研究终点或死亡;④ECOG 评分 0~2 分。(2)排除标准:合并其他良恶性肿瘤、乳腺转移癌、神经精神疾病、复发乳腺癌等。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 miR-101-3p、PSPC1 检测:取 BRC 组患者癌组织及癌旁组织(距离癌组织≥1 cm),取 CON 组患者乳腺活检病理组织。提取组织总 RNA,逆转录成 cDNA 后采用实时荧光定量聚合酶链反应检测基因表达水平。检测仪器购自美国 ABI 公司(型号:ABI7900HT),实时荧光定量聚合酶链反应试剂盒购自湖北金开瑞生物公司(货号:JKR-045)。引物序列见表 2,扩增循环条件设置为:50℃ 2 min,预浸泡,95℃ 10 min,95℃变性 15 s,61℃退火 1 min,95℃ 15 s、60℃ 15 s、95℃ 15 s。以 GAPDH、U6 为内参,采用 2^{-ΔΔct}法计算 miR-101-3p、PSPC1 相对表达量。

表 2 各项指标 PCR 检查引物序列

Tab.2 Primer sequence

基因	上游引物	下游引物
miR-101-3p	5'-CAGTTATCACAGTGC-TGA-3'	5'-GAACATGTCTGCGTA-TCTC-3'
PSPC1	5'-CTTGCCAGAGAAGCT-GATGCAG-3'	5'-CAAGAGCCTTCCATC-GAGATGC-3'
GAPDH	5'-GTCTCTCTGACTTC-AACAGCG-3'	5'-ACCACCCTGTGCTG-TAGCCAA-3'
U6	5'-GGGCAGGAAGAGGGC-CTAT-3'	5'-AGCTCGTTTAGTGAA-CCGTCAGATC-3'

1.3.2 循环肿瘤细胞检测:采用文献[6]研究方法检测循环肿瘤细胞,固定染色的细胞在 Analyzer 系统中进行荧光分析扫描,其中 DAPI(+)、CK(+)、CD45(-)细胞定义为循环肿瘤细胞。

1.3.3 随访及评估预后:BRC 组患者每 6 个月随访 1 次,包括乳腺超声、胸部 CT 或 MR。随访至 2024 年 12 月,随访过程中出现乳腺癌肿瘤进展、相关严重并发症(乳腺胸腔瘘、恶病质)为预后不良。

1.4 统计学方法 采用 Medcalc 6.0 及 R 语言统计模块行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 *t* 检验或单因素方差分析;计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用 χ^2 检验;Pearson 法分析乳腺癌组织中 miR-101-3p、PSPC1 表达与临

床/病理特征的相关性;受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-101-3p 联合 PSPC1 对乳腺癌患者预后不良的预测效能;多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者预后不良的影响因素;Kaplan-Meier 曲线分析 miR-101-3p、PSPC1 表达与乳腺癌患者生存期的关系。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组 miR-101-3p、PSPC1 表达比较 BRC 组癌组织 miR-101-3p 表达低于 BRC 组癌旁组织和 CON 组乳腺组织,PSPC1 表达高于 BRC 组癌旁组织和 CON 组乳腺组织(*P*<0.01)。BRC 组癌旁组织和 CON 组乳腺组织 miR-101-3p、PSPC1 表达差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 3。

表 3 CON 组与 BRC 组 miR-101-3p、PSPC1 表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of miR-101-3p and PSPC1 expression between CON group and BRC group

组 织	例数	miR-101-3p	PSPC1
CON 组乳腺组织	71	1.15±0.24	0.53±0.09
BRC 组癌旁组织	107	1.17±0.21	0.54±0.08
BRC 组癌组织	107	0.73±0.15	0.89±0.11
<i>F</i> 值		158.778	467.306
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 乳腺癌患者癌组织中 miR-101-3p、PSPC1 表达在不同临床/理特征中的差异 循环肿瘤细胞阳性、病理分级 3 级、原发灶 T 分期 T3~4、淋巴结 N 分期 N2~3、远处转移 M 分期 M1、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期的乳腺癌患者癌组织中 miR-101-3p 表达降低、PSPC1 表达升高(*P*<0.01),见表 4。

2.3 乳腺癌组织中 miR-101-3p、PSPC1 表达与临床/病理特征的相关性 乳腺癌组织中 miR-101-3p 表达与循环肿瘤细胞、病理分级、原发灶 T 分期、淋巴结 N 分期、远处转移 M 分期、TNM 分期均呈负相关(*P*<0.05),PSPC1 表达与循环肿瘤细胞、病理分级、原发灶 T 分期、淋巴结 N 分期、远处转移 M 分期、TNM 分期均呈正相关(*P*<0.05),见表 5。

2.4 癌组织中 miR-101-3p、PSPC1 表达对乳腺癌患者预后不良的预测效能 绘制 miR-101-3p、PSPC1 表达对乳腺癌患者预后评估的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示癌组织 miR-101-3p、PSPC1 及二者联合预测乳腺癌患者预后不良的 AUC 分别为 0.629、0.607、0.872,二者联合优于各自单独预测效能(*Z*/*P*=7.174/0.001、6.048/0.005),见表 6、图 1。

表 4 乳腺癌患者癌组织中 miR-101-3p、PSPC1 表达在不同临床/病理特征中差异比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of miR-101-3p and PSPC1 expressions in different clinical/pathological characteristics of breast cancer patients							
项 目		例数	miR-101-3p	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	PSPC1	<i>t</i> 值 <i>P</i> 值
年龄	≥55 岁	43	0.71±0.13	1.023	0.309	0.88±0.12	1.207 0.230
	<55 岁	64	0.74±0.16			0.91±0.13	
病灶部位	左乳	50	0.75±0.14	1.194	0.235	0.87±0.13	1.655 0.101
	右乳	57	0.72±0.12			0.91±0.12	
循环肿瘤细胞	阴性	70	0.79±0.11	7.067	<0.001	0.82±0.12	5.178 <0.001
	阳性	37	0.65±0.12			0.95±0.13	
病理分级	1~2 级	70	0.79±0.13	5.975	<0.001	0.78±0.11	5.687 <0.001
	3 级	37	0.64±0.11			0.92±0.14	
原发灶 T 分期	T1~2	62	0.78±0.13	7.502	<0.001	0.81±0.09	6.114 <0.001
	T3~4	45	0.63±0.09			0.94±0.13	
淋巴结 N 分期	N0~1	70	0.79±0.14	5.897	<0.001	0.84±0.12	4.505 <0.001
	N2~3	37	0.63±0.12			0.96±0.15	
远处转移 M 分期	M0	96	0.82±0.14	4.546	<0.001	0.82±0.09	3.655 <0.001
	M1	11	0.62±0.12			0.93±0.13	
TNM 分期	I ~ II 期	62	0.80±0.13	6.277	<0.001	0.81±0.12	5.156 <0.001
	III ~ IV 期	45	0.65±0.11			0.94±0.14	

表 5 乳腺癌组织中 miR-101-3p、PSPC1 表达与临床/病理特征的相关性

Tab.5 Correlation between miR-101-3p, PSPC1 expression and clinical/pathological characteristics in breast cancer tissue

项 目	miR-101-3p		PSPC1	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
循环肿瘤细胞	-0.711	0.029	0.688	0.014
病理分级	-0.629	0.031	0.645	0.009
原发灶 T 分期	-0.616	0.007	0.638	0.022
淋巴结 N 分期	-0.673	0.032	0.627	0.038
远处转移 M 分期	-0.644	0.018	0.652	0.041
TNM 分期	-0.701	0.024	0.676	0.009

表 6 癌组织中 miR-101-3p、PSPC1 表达对乳腺癌患者预后不良的预测效能

Tab.6 Predictive efficacy of miR-101-3p and PSPC1 expression in cancer tissue for poor prognosis of breast cancer patients

指标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
miR-101-3p	0.68	0.629	0.453~0.805	0.641	0.607	0.248
PSPC1	0.94	0.607	0.428~0.912	0.611	0.629	0.240
二者联合		0.872	0.757~0.987	0.849	0.863	0.712

2.5 多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者预后不良的影响因素 以乳腺癌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: 循环肿瘤细胞阳性、病理 3 级、原发灶 T 分期 T3~4、淋巴结 N 分期 N2~3、远处转移 M 分期 M1、TNM 分期 III~IV 期、miR-101-3p≤0.73、PSPC1≥0.89 是乳腺癌患者预后不良的独立危险因素($P<0.01$), 见表 7。

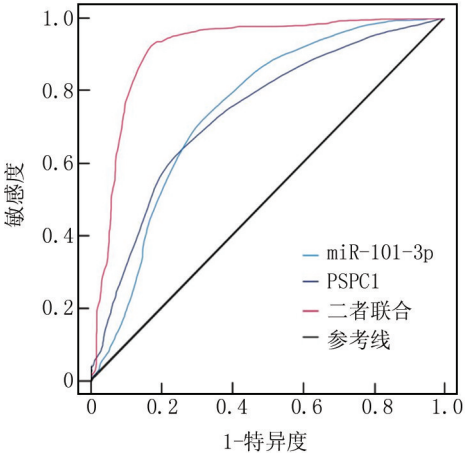


图 1 miR-101-3p 联合 PSPC1 预测乳腺癌患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of miR-101-3p combined with PSPC1 to predict poor prognosis of breast cancer patients

2.6 miR-101-3p、PSPC1 表达与乳腺癌患者生存期的关系 107 例乳腺癌患者随访终点时存活 86 例, 死亡 21 例。miR-101-3p≤0.73 且 PSPC1≥0.89 乳腺癌患者中位生存期为 35.38 月(95%CI=32.14~38.62), 低于 miR-101-3p>0.73 或 PSPC1<0.89 乳腺癌患者中位生存期的 41.02 月(95%CI=36.46~45.58) (Log Rank $\chi^2=11.952, P<0.001$), 见图 2。

3 讨 论

miRNA 在乳腺癌发病机制中的作用及潜在应用为当前的研究热点及重点, 越来越多的研究证实 miRNA 可能较传统的基因突变在乳腺癌中的作用更

表 7 多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者预后不良的影响因素

Tab.7 Factors influencing poor prognosis of breast cancer patients by multivariate Logistic regression analysis

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
循环肿瘤细胞阳性	0.899	0.101	15.101	<0.001	2.457	1.131~3.783
病理 3 级	0.546	0.075	12.877	<0.001	1.726	1.098~2.354
原发灶 T 分期 T3~4	0.731	0.082	14.029	<0.001	2.077	1.124~3.030
淋巴结 N 分期 N2~3	0.911	0.107	16.132	<0.001	2.487	1.133~3.841
远处转移 M 分期 M1	1.024	0.095	14.028	<0.001	2.784	1.251~4.317
TNM 分期 III~IV 期	0.863	0.084	14.596	<0.001	2.370	1.186~3.554
miR-101-3p $\leq$ 0.73	1.337	0.131	15.377	<0.001	3.808	1.211~6.404
PSPC1 $\geq$ 0.89	1.215	0.116	14.932	<0.001	3.370	1.156~5.585

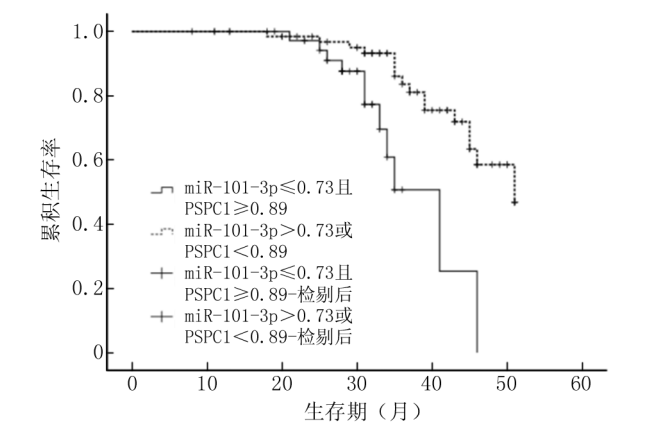


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 miR-101-3p、PSPC1 表达与乳腺癌患者生存期的关系

Fig.2 Kaplan-Meier curve analysis of the relationship between miR-101-3p, PSPC1 expression and survival of breast cancer patients

广,miRNA 可介导靶基因表达调控乳腺癌发生、发展及转归,为乳腺癌病情及预后的高敏感度标志物^[7-8]。miR-101-3p 可通过靶向 TGF- β 等基因抑制非小细胞肺癌细胞恶性行为并促进其凋亡^[9],越来越多的研究发现 miR-101-3p 在肿瘤微环境改变、微血管生成及化疗敏感性中具有决定性作用^[10]。新近研究证实 miR-101-3p 与乳腺癌发病机制存在关联,在乳腺癌获得性耐药中扮演关键角色^[11]。Shao 等^[12]体外实验发现 LncRNA MALAT1 通过介导 miR-101-3p 调控 mTOR/PKM2 信号通路传递来促进乳腺癌进展。赵妍等^[13]研究证实 miR-101-3p 通过靶向下调 GALNT1 基因逆转乳腺癌细胞对多西他赛的耐药性。宋雅琪等^[14]研究发现乳腺癌患者血清及细胞中 miR-101 表达显著下调,增高 miR-101 表达可抑制乳腺癌细胞增殖并促进其凋亡,认为 miR-101 在乳腺癌中具有类抑癌基因功能。目前 miR-101-3p 在乳腺癌中的临床价值尚未明确,本研究发现乳腺癌组织 miR-101-3p 表达

显著上调,与 TNM 分期、预后及生存期等显著相关,证实 miR-101-3p 为乳腺癌病情及预后评估潜在的标志物。

PSPC1 为新近发现的具有促癌作用的癌基因,其具体功能及靶基因交互作用研究极少,目前的研究证实 PSPC1 基因可能与肿瘤细胞恶性生物学行为、肿瘤免疫逃避耐受及化疗药物耐药等密切相关,PSPC1 高表达为肿瘤预后不良的危险因素,为恶性肿瘤诊疗策略制定、方案调整等潜在的基因水平标志物^[15-16]。Lemster 等^[15]检测前列腺癌组织 PSPC1 表达,发现 PSPC1 表达显著降低且与前列腺癌预后不良呈正相关。Takeiwa 等^[17]采用 siRNA 技术沉默 PSPC1 表达后可抑制雌激素受体阳性乳腺癌细胞的增殖,其机制可能与调控 ESR1 及 SCFD2 基因表达有关。格日丽等^[4]体外细胞实验中发现 PSPC1 可通过 TGF- β /Smad3 信号通路调控乳腺癌细胞对他莫昔芬的耐药性。目前 PSPC1 基因的功能及靶信号通路研究极少,深入研究 PSPC1 基因可能在肿瘤治疗中具有一定价值。本研究中,乳腺癌组织 PSPC1 表达显著增高,且为乳腺癌预后不良的独立危险因素,表明 PSPC1 可为乳腺癌病情及预后评估提供基因水平的客观证据。

循环肿瘤细胞通过上皮间质转化等多种机制脱离原发灶而进入血液循环,对机体免疫细胞产生耐受并向远处侵袭转移至远处器官,为恶性肿瘤诊疗方案制订、病情及预后评估方面提供高精度客观证据,循环肿瘤细胞概念的提出对当前恶性肿瘤综合治疗具有划时代意义^[18-19]。研究证实乳腺癌迁移、侵袭及转移至远处器官与循环肿瘤细胞存在直接关联,外周血循环肿瘤细胞检测在乳腺癌疗效评估及治疗方案调整、免疫靶向治疗中可提供创伤少、费效比低的客观证据,有望显著改善乳腺癌的诊疗现状^[20-21]。Würth 等^[22]研究发现循环肿瘤细胞可塑性通过神经调节蛋白 1-HER3 信号传导决定乳腺癌细胞对化疗药物的耐药性及敏感性。Xu 等^[23]回顾性研究发现循环肿瘤细胞水平与乳

腺癌 TNM 分期、恶性程度及组织学分级直接相关,循环肿瘤细胞阳性为乳腺癌浸润、复发及转移的高危因素。本研究分析乳腺癌组织 miR-101-3p、PSPC1 与循环肿瘤细胞的相关性,发现宫颈癌组织 miR-101-3p、PSPC1 表达与循环肿瘤细胞密切相关,从循环肿瘤细胞方面佐证 miR-101-3p、PSPC1 在乳腺癌病情及预后评估中的临床应用价值。

现阶段临床中乳腺癌病情及预后评估的主要手段为基于 MR 等影像学 TNM 分期,存在费效比高、敏感度低等不足而限制其临床广泛应用,尤其不适用于 HER-2 靶向抑制剂及免疫治疗等新治疗手段^[24]。随着检测理念及技术的更新换代,基于癌组织、外周血等实时荧光定量聚合酶链式反应检测在乳腺癌中具有更高的临床价值,在提供精确证据的同时显著降低费效比,有望成为乳腺癌病情及预后评估的新一代检测方法^[25-27]。研究证实多种基因水平的标志物协同检测可显著提高其效能,但其中 2 种标志物检测的费效比最高^[27-29]。本研究发现,miR-101-3p、PSPC1 联合优于各自单独预测效能,表明 miR-101-3p 联合 PSPC1 检测在乳腺癌病情及预后评估中更具有实际应用价值。

4 结 论

综上所述,乳腺癌 miR-101-3p、PSPC1 表达与病情、预后及生存期直接相关,在乳腺癌病情及预后评估中具有一定临床价值,两者联合时可协同提高在乳腺癌中的临床价值。本研究存在纳入病例少及检测指标依赖于癌组织标本等缺点,miR-101-3p、PSPC1 在乳腺癌中的临床价值有待于大规模临床试验研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨松:实施研究过程、论文撰写;张静雅:标本收集及检测;候悦:统计学分析;张万里:设计研究方案、论文修改

参考文献

- [1] Yawaoto Y, Iwata H, Saji S, et al. Pertuzumab retreatment for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced/metastatic breast cancer (PRECIOUS study): Final overall survival analysis[J]. J Clin Oncol, 2025, 43(14):1631-1637. DOI: 10.1200/JCO-24-01673.
- [2] Kastora SL, Pantiora E, Hong YH, et al. Safety of topical estrogen therapy during adjuvant endocrine treatment among patients with breast cancer: A Meta-analysis based expert panel discussion[J]. Cancer Treat Rev, 2025, 133(1):102880. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.102880.
- [3] Talvan CD, Talvan ET, Mohor CI, et al. Exploring miRNA profiles in colon cancer: A focus on miR101-3p, miR106a-5p, and miR326[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(12):2285. DOI: 10.3390/cancers16122285.
- [4] 格日丽, 张江, 杨曦, 等. PSPC1 通过 TGF- β /Smad3 信号通路

- 调控乳腺癌他莫昔芬耐药的机制研究[J]. 中国医药导报, 2024, 21(29):1-5. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2024.29.01.
- [5] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会, 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2020 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(10):781-797. DOI: 10.3760/ema.j.cn112152-20200817-00747.
- [6] 吴云强. 循环肿瘤细胞在乳腺癌新辅助化疗疗效中的评估及预测价值[D]. 大连: 大连医科大学, 2020.
- [7] 汪伶俐, 田武国, 赵健洁, 等. lncRNA NRON 靶向 miR-185-5p 调节乳腺癌细胞化疗耐药性的机制研究[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(10):1088-1095. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.016.
- [8] 卜德永, 赵连, 周应强, 等. 乳腺癌组织 lncRNA CASC2、miR-532-3p 表达水平与患者术后 5 年内生存的相关性[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(4):401-406, 417. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.004.
- [9] Sun H, Zhu R, Guo X, et al. Exosome miR-101-3p derived from bone marrow mesenchymal stem cells promotes radiotherapy sensitivity in non-small cell lung cancer by regulating DNA damage repair and autophagy levels through EZH2[J]. Pathol Res Pract, 2024, 256(11):155271. DOI: 10.1016/j.prp.2024.155271.
- [10] Gnanagurusamy J, Krishnamoorthy S, Muruganatham B, et al. Analysing the relevance of TGF- β and its regulators in cervical cancer to identify therapeutic and diagnostic markers[J]. Gene, 2025, 938(5):149166. DOI: 10.1016/j.gene.2024.149166.
- [11] Khan MI, Ahmad A. LncRNA SNHG6 sponges miR-101 and induces tamoxifen resistance in breast cancer cells through induction of EMT[J]. Front Oncol, 2022, 12(7):1015428. DOI: 10.3389/fonc.2022.1015428.
- [12] Shao J, Zhang Q, Wang P, et al. LncRNA MALAT1 promotes breast cancer progression by sponging miR101-3p to mediate mTOR/PKM2 signal transmission[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(9):10262-10275.
- [13] 赵妍, 吉柳, 孙成鹏, 等. miR-101-3p 通过靶向下调 GALNT1 逆转乳腺癌多西他赛耐药的分子机制[J]. 沈阳药科大学学报, 2024, 41(6):726-733. DOI: 10.14066/j.cnki.cn211349/r.2022.0787.
- [14] 宋雅琪, 张志生, 孔令霞, 等. miR-101 对乳腺癌患者的诊断及对乳腺癌细胞自噬和凋亡的影响[J]. 河北医学, 2023, 29(8):1240-1245. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2023.08.02.
- [15] Lemster AL, Weingart A, Bottnar J, et al. Elevated PSPC1 and KDM5C expression indicates poor prognosis in prostate cancer[J]. Hum Pathol, 2023, 138(9):1-11. DOI: 10.1016/j.humphath.2023.05.007.
- [16] Ghosh M, Kang MS, Katuwal NB, et al. PSPC1 inhibition synergizes with poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in a preclinical model of BRCA-mutated breast/ovarian cancer[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(23):17086. DOI: 10.3390/ijms242317086.
- [17] Takeiwa T, Ikeda K, Suzuki T, et al. PSPC1 is a potential prognostic marker for hormone-dependent breast cancer patients and modulates RNA processing of ESR1 and SCFD2[J]. Sci Rep, 2022, 12(1):9495. DOI: 10.1038/s41598-022-13601-7.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.015

论著 · 临床

支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平对儿童难治性肺炎支原体肺炎并发塑型性支气管炎的预测价值

段林林, 刘亚楠, 李华凤, 王俊琦, 朱江川



基金项目: 山西省医学重点科研项目 (2020XM51)

作者单位: 041000 山西省临汾市人民医院/山西医科大学附属临汾医院儿科

通信作者: 朱江川, E-mail: 13303576606@163.com

【摘要】目的 探讨支气管肺泡灌洗液透明质酸受体 (layilin, LAYN)、黏蛋白 5AC (MUC5AC)、黏蛋白 5B (MUC5B) 水平对儿童难治性肺炎支原体肺炎 (RMPP) 并发塑型性支气管炎 (PB) 的预测价值。**方法** 选取 2022 年 4 月—2024 年 4 月临汾市人民医院儿科收治的 RMPP 患儿 127 例为 RMPP 组, 根据是否并发 PB 将 RMPP 患儿分为 PB 亚组 44 例和非 PB 亚组 83 例, 另选取同期医院体检健康儿童 71 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验检测支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平; Pearson 法分析 RMPP 并发 PB 患儿支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平与临床参数的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 RMPP 患儿并发 PB 的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平诊断 RMPP 患儿并发 PB 的价值。**结果** RMPP 组支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平高于健康对照组 ($t/P=16.747/<0.001$ 、 $10.386/<0.001$ 、 $13.484/<0.001$); PB 亚组支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平高于非 PB 亚组 ($t/P=7.657/<0.001$ 、 $9.355/<0.001$ 、 $12.503/<0.001$); Pearson 相关性分析显示, RMPP 并发 PB 患儿支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平分别与体温峰值、发热时间、住院时间、中性粒细胞计数 (NEUT)、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、乳酸脱氢酶 (LDH)、白介素-6 (IL-6) 呈正相关 (LAYN: $r/P=0.536/<0.001$ 、 $0.489/<0.001$ 、 $0.396/0.002$ 、 $0.653/<0.001$ 、 $0.236/0.019$ 、 $0.493/<0.001$ 、 $0.353/0.007$ 、 $0.311/0.010$; MUC5AC: $r/P=0.516/<0.001$ 、 $0.472/<0.001$ 、 $0.389/0.004$ 、 $0.603/<0.001$ 、 $0.228/0.021$ 、 $0.473/<0.001$ 、 $0.368/0.006$ 、 $0.383/0.005$; MUC5B: $r/P=0.553/<0.001$ 、 $0.469/<0.001$ 、 $0.352/0.008$ 、 $0.618/<0.001$ 、 $0.251/0.015$ 、 $0.438/<0.001$ 、 $0.309/0.009$ 、 $0.329/0.009$); 多因素 Logistic 回归分析显示, 峰值体温高、肺不张、NEUT 高、LAYN 高、MUC5AC 高、MUC5B 高是 RMPP 患儿发生 PB 的独立危险因素 [OR (95% CI) = 3.865 (1.714 ~ 8.718)、1.958 (1.044 ~ 3.674)、2.593 (1.219 ~ 5.516)、1.705 (1.018 ~ 2.856)、1.827 (1.019 ~ 3.277)、1.643 (1.005 ~ 2.688)]; LAYN、MUC5AC、MUC5B 及三者诊断 RMPP 患儿并发 PB 的曲线下面积分别为 0.771、0.841、0.797、0.941, 三者诊断高于单独诊断 ($Z/P=3.687/<0.001$ 、 $2.485/0.001$ 、 $3.093/<0.001$)。**结论** RMPP 患儿支气管肺泡灌洗液中 LAYN、MUC5AC 和 MUC5B 水平增高与并发 PB 有关, 联合三者在 PB 风险评估中具有较高的价值。

【关键词】 难治性肺炎支原体肺炎; 塑型性支气管炎; 透明质酸受体; 黏蛋白 5AC; 黏蛋白 5B; 儿童

【中图分类号】 R725.6

【文献标识码】 A

The predictive value of LAYN, MUC5AC and MUC5B levels in bronchoalveolar lavage fluid for refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia complicated with plastic bronchitis in children Duan Linlin, Liu Yanan, Li Huafeng, Wang Junqi, Zhu Jiangchuan. Department of Pediatrics, Linfen People's Hospital/Shanxi Medical University Affiliated Linfen Hospital, Shanxi, Linfen 041000, China

Funding program: Key Medical Research Project of Shanxi Province (2020XM51)

Corresponding author: Zhu Jiangchuan, E-mail: 13303576606@163.com

【Abstract】Objective To investigate the predictive value of bronchoalveolar lavage fluid Layilin (LAYN), mucin 5AC (MUC5AC) and mucin 5B (MUC5B) levels in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia (RMPP) complicated with plastic bronchitis (PB). **Methods** A total of 127 children with RMPP (RMPP group) and 71 healthy children (healthy control group) admitted to the Department of Pediatrics, Linfen People's Hospital from April 2022 to April 2024 were selected as the observation objects. According to whether they were complicated with PB, the children with RMPP were

divided into PB subgroup (44 cases) and non-PB subgroup (83 cases). The levels of LAYN, MUC5 AC and MUC5 B in bronchoalveolar lavage fluid were detected. The correlation between LAYN, MUC5 AC, MUC5 B and clinical parameters of children with RMPP was analyzed by Pearson or Spearman. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors of PB in children with RMPP. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to analyze the value of LAYN, MUC5 AC and MUC5 B in the diagnosis of PB in children with RMPP. **Results** The levels of LAYN, MUC5 AC and MUC5 B in bronchoalveolar lavage fluid in RMPP group were higher than those in healthy control group ($t/P=16.747/<0.001$, $10.386/<0.001$, $13.484/<0.001$), and those in PB subgroup were higher than those in non-PB subgroup ($t/P=7.657/<0.001$, $9.355/<0.001$, $12.503/<0.001$); The levels of LAYN, MUC5 AC and MUC5 B were positively correlated with peak body temperature, fever time, hospitalization time, C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH), neutrophil count, procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL-6) ($r/P=0.536/<0.001$, $0.489/<0.001$, $0.396/0.002$, $0.236/0.019$, $0.353/0.007$, $0.653/<0.001$, $0.493/<0.001$, $0.311/0.010$; $0.516/<0.001$, $0.472/<0.001$, $0.389/0.004$, $0.228/0.021$, $0.368/0.006$, $0.603/<0.001$, $0.473/0.000$, $0.383/0.005$; $0.553/<0.001$, $0.469/<0.001$, $0.352/0.008$, $0.251/0.015$, $0.309/0.009$, $0.618/<0.001$, $0.438/<0.001$, $0.329/0.009$). High peak body temperature, high neutrophil count, atelectasis, high level of LAYN, high level of MUC5 AC and high level of MUC5 B were risk factors for PB in children with RMPP [$OR(95\% CI)=3.865(1.714-8.718)$, $2.593(1.219-5.516)$, $1.958(1.044-3.674)$, $1.705(1.018-2.856)$, $1.827(1.019-3.277)$, $1.643(1.005-2.688)$]; the area under the curve of LAYN, MUC5 AC, MUC5 B and the three in the diagnosis of PB in children with RMPP was 0.771, 0.841, 0.797 and 0.941, respectively. The diagnosis of the three was higher than that of the single diagnosis ($Z/P=3.687/<0.001$, $2.485/0.001$, $3.093/<0.001$). **Conclusion** The increased levels of LAYN, MUC5 AC and MUC5 B in bronchoalveolar lavage fluid of children with RMPP are related to PB, and the combination of the three has high value in PB risk assessment.

【Key words】 Refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia; Plastic bronchitis; Hyaluronic acid receptor; Mucin 5AC; Mucin 5B; Children

儿童难治性肺炎支原体肺炎 (refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP) 指常规使用大环内酯类抗生素超过 7 d 临床症状和体征仍未消退或影像学检出病情恶化, 部分 RMPP 患儿对糖皮质激素治疗反应不佳, 通过支气管镜检查显示存在塑型性支气管炎 (plastic bronchitis, PB) [1]。PB 是一种急性危重肺部疾病, 特征是支气管管型 (BC) 形成, 可部分或完全阻塞气管支气管, 迅速发展为急性呼吸困难和呼吸衰竭 [2]。Layilin (LAYN) 作为透明质酸 (HA) 的受体, 对细胞黏附、运动以及细胞扩散和迁移至关重要 [3]。既往报道显示, 肺炎支原体肺炎患儿血清 LAYN 水平增高, 与炎症反应、气道黏液栓有关 [4]。黏蛋白 5AC (MUC5AC) 和黏蛋白 5B (MUC5B) 属于黏蛋白家族成员, 其过表达与气道黏液分泌过多、黏液积聚和气道阻塞有关 [5]。已有报道显示肺炎支原体可诱导黏蛋白 MUC5AC 和 MUC5B 表达, 导致气道黏液分泌过多和气道阻塞 [6]。鉴于此, 本研究拟分析其与 RMPP 并发 PB 的关系, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 4 月—2024 年 4 月临汾市人民医院儿科收治的 RMPP 患儿 127 例为 RMPP 组, 男 77 例, 女 50 例, 年龄 3~12 (6.97±2.26) 岁。另选取同期医院儿科保健门诊健康儿童 71 例为健康对照组, 均经检查排除支气管炎、哮喘、肺炎支原体感染

等肺部疾病以及其他系统疾病, 男 47 例, 女 24 例, 年龄 3~12 (6.81±2.30) 岁。2 组受试儿性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经临汾市人民医院伦理委员会批准 (2021-036-12), 并按照《赫尔辛基宣言》进行, 入选儿童家属知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识 (2015 年版)》[7] 中 RMPP 诊断标准: 大环内酯类抗生素治疗 7 d 仍持续高热、肺部影像学未好转或加重; ②具备《中国儿童呼吸内镜介入诊治难治性肺炎专家共识》[8] 中支气管镜检查适应证; ③年龄 3~12 岁。(2) 排除标准: ①先天性心脏病、哮喘和先天性免疫缺陷病; ②有异物吸入史并经支气管镜证实为支气管异物; ③感染其他病原体、肺结核、慢性肺病、支气管扩张; ④肝肾疾病、心血管疾病或原发性或继发性免疫缺陷。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集患儿性别、年龄、体温峰值、发热时间、住院时间、灌洗时间、是否存在低氧血症、治疗情况 (激素、静脉注射免疫球蛋白) 和实验室指标 [白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞计数 (NEUT)、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、白介素-6 (IL-6)、乳酸脱氢酶 (LDH)] 和胸部 CT 扫描异常征象 (包括肺不张、胸膜增厚、胸腔积液)。

1.3.2 支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 检

测:将支气管镜检过程中回收的肺泡灌洗液过滤离心留取上清液,应用 Infinite F50 酶标仪(瑞士帝肯公司)以酶联免疫吸附试验试剂盒检测 LAYN(杭州联科生物科技股份有限公司,货号:EK1198)、MUC5AC(上海研启生物科技有限公司,货号:MA6532)、MUC5B(北京沃莱士生物科技有限公司,货号:WLS10221)水平,检测流程严格按照说明书进行。

1.3.3 PB 诊断及分组:RMPP 患儿接受支气管镜检查。PB 诊断标准^[1]: (1)镜下发现呼吸道黏膜充血、水肿和黏液分泌物增加,支气管腔被 BC 阻塞,经肺泡灌洗、抽吸和活钳钳去除痰液,将 BC 浸入生理盐水后膨胀成“分支状”结构;(2)组织病理学检查提示,炎性 BCs 由广泛的炎性细胞(主要是嗜酸性粒细胞和中性粒细胞)和脱落的上皮细胞组成。根据纤维支气管镜下是否可见 PB 将 RMPP 患儿分为 PB 亚组 44 例和非 PB 亚组 83 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 29.0 版统计学软件分析数据。正态分布的计量资料以均值±标准差表示,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,组间比较采用卡方检验;Pearson 相关系数分析 RMPP 并发 PB 患儿支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平与临床参数的相关性;多因素 Logistic 回归分析 RMPP 患儿并发 PB 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平诊断 RMPP 患儿并发 PB 的价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平比较 RMPP 组支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平均高于健康对照组(*P*<0.01),见表 1。

表 1 健康对照组和 RMPP 组支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of LAYN, MUC5AC, and MUC5B levels in bronchoalveolar lavage fluid between healthy control group and RMPP group

组别	例数	LAYN (ng/L)	MUC5AC (U/ml)	MUC5B (μg/L)
健康对照组	71	90.32±15.42	4.51±1.33	46.35±9.42
RMPP 组	127	153.26±29.47	7.32±2.05	73.16±15.19
<i>t</i> 值		16.747	10.386	13.484
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 亚组 RMPP 患儿临床资料比较 2 亚组性别、

年龄、灌洗时间、激素治疗等比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。PB 亚组发热时长、住院时间长于非 PB 亚组,体温峰值、低氧血症、静脉注射免疫球蛋白、肺不张比例、NEUT、CRP、PCT、IL-6、LDH 水平及支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平均高于非 PB 亚组(*P*<0.05),见表 2。

表 2 非 PB 亚组和 PB 亚组 RMPP 患儿临床资料比较
Tab.2 Comparison of clinical data between non PB subgroup and PB subgroup RMPP children

项目	非 PB 亚组 (<i>n</i> = 83)	PB 亚组 (<i>n</i> = 44)	<i>t</i> /χ ² 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男 51(61.45) 女 32(38.55)	26(59.09) 18(40.91)	0.067	0.796
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	6.95±2.03	7.02±2.11	0.182	0.856
体温峰值($\bar{x}\pm s$,℃)	39.02±0.42	40.32±1.02	10.130	<0.001
发热时长($\bar{x}\pm s$,d)	8.32±2.06	10.03±2.11	4.414	<0.001
住院时间($\bar{x}\pm s$,d)	10.24±2.11	12.02±2.77	4.048	<0.001
灌洗时间($\bar{x}\pm s$,min)	5.06±0.98	5.12±1.02	0.324	0.747
低氧血症[例(%)]	26(31.33)	26(59.09)	5.325	0.021
激素治疗[例(%)]	72(86.75)	41(93.18)	1.214	0.271
静脉注射免疫球蛋白 [例(%)]	8(9.64)	10(22.73)	4.050	0.044
肺不张[例(%)]	10(12.05)	15(34.09)	8.837	0.003
胸膜增厚[例(%)]	12(14.46)	6(13.64)	0.016	0.899
胸腔积液[例(%)]	19(22.89)	12(27.27)	0.299	0.574
WBC($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	7.51±2.03	7.32±2.05	0.500	0.618
NEUT($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	6.32±1.52	8.95±2.11	8.079	0.034
CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	23.05±7.41	30.65±9.35	5.013	<0.001
PCT($\bar{x}\pm s$,μg/L)	0.16±0.03	0.20±0.08	6.351	<0.001
IL-6($\bar{x}\pm s$,ng/L)	24.09±6.38	32.65±7.59	6.730	<0.001
LDH($\bar{x}\pm s$,U/L)	386.23±69.46	486.29±102.43	6.519	<0.001
LAYN($\bar{x}\pm s$,ng/L)	148.44±9.57	162.35±10.06	7.657	<0.001
MUC5AC($\bar{x}\pm s$,U/ml)	6.90±0.65	8.11±0.77	9.355	<0.001
MUC5B($\bar{x}\pm s$,μg/L)	67.81±7.56	83.26±4.32	12.503	<0.001

2.3 RMPP 并发 PB 患儿支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平与临床参数的相关性 Pearson 相关性分析显示,RMPP 并发 PB 患儿支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平分别与体温峰值、发热时长、住院时间、NEUT、CRP、PCT、IL-6、LDH 呈正相关(*P*<0.05),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 RMPP 患儿并发 PB 的影响因素 以 RMPP 患儿是否并发 PB 为因变量(赋值:是为“1”;否为“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:峰值体温高、肺不张、NEUT 高、LAYN 高、MUC5AC 高、MUC5B 高是 RMPP 患儿发生 PB 的独立危险因素(*P*<0.05),见表 4。

表 3 RMPP 并发 PB 患儿支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平与临床参数的相关性

Tab.3 Correlation between levels of LAYN, MUC5AC, and MUC5B in bronchoalveolar lavage fluid and clinical parameters in children with RMPP complicated with PB

指 标	LAYN		MUC5AC		MUC5B	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
体温峰值	0.536	<0.001	0.516	<0.001	0.553	<0.001
发热时长	0.489	<0.001	0.472	<0.001	0.469	<0.001
住院时间	0.396	0.002	0.389	0.004	0.352	0.008
低氧血症	0.132	0.352	0.093	0.402	0.089	0.409
静脉注射免疫球蛋白	0.006	0.913	0.015	0.692	0.021	0.625
肺不张	0.073	0.416	0.034	0.563	0.051	0.465
NEUT	0.653	<0.001	0.603	<0.001	0.618	<0.001
CRP	0.236	0.019	0.228	0.021	0.251	0.015
PCT	0.493	<0.001	0.473	<0.001	0.438	<0.001
LDH	0.353	0.007	0.368	0.006	0.309	0.009
IL-6	0.311	0.010	0.383	0.005	0.329	0.009

表 4 多因素 Logistic 回归分析 RMPP 患儿并发 PB 的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of PB in children with RMPP

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
峰值体温高	1.352	0.415	10.613	<0.001	3.865	1.714~8.718
发热时间长	0.063	0.061	0.009	0.832	1.065	0.945~1.200
住院时间长	0.051	0.050	1.020	0.701	1.052	0.956~1.158
低氧血症	0.103	0.098	1.104	0.724	1.108	0.915~1.343
静脉注射免疫球蛋白	0.128	0.118	1.176	0.425	1.136	0.902~1.432
肺不张	0.672	0.321	4.383	0.003	1.958	1.044~3.674
NEUT 高	0.953	0.385	6.127	<0.001	2.593	1.219~5.516
CRP 高	0.103	0.096	1.151	0.496	1.108	0.918~1.338
PCT 高	0.115	0.108	1.133	0.523	1.121	0.908~1.386
IL-6 高	0.153	0.147	1.083	0.632	1.165	0.874~1.554
LDH 高	0.096	0.085	1.275	0.399	1.101	0.932~1.300
LAYN 高	0.534	0.263	4.123	0.006	1.705	1.018~2.856
MUC5AC 高	0.603	0.298	4.095	0.008	1.827	1.019~3.277
MUC5B 高	0.497	0.251	3.921	0.013	1.643	1.005~2.688

2.5 支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平诊断 RMPP 患儿并发 PB 的价值 绘制支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平单独与联合诊断 RMPP 患儿并发 PB 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示: LAYN、MUC5AC、MUC5B 及三者联合诊断 RMPP 患儿并发 PB 的 AUC 分别为 0.771、0.841、0.797、0.941,三者联合的诊断效能优于单独诊断($Z/P=3.687/ <0.001$ 、 $2.485/0.001$ 、 $3.093/ <0.001$),见表 5 和图 1。

表 5 支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平诊断 RMPP 患儿并发 PB 的价值

Tab.5 The diagnostic value of bronchoalveolar lavage fluid LAYN, MUC5AC, and MUC5B levels in children with RMPP complicated with PB

指 标	cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
LAYN	156.39 ng/L	0.771	0.688~0.841	0.727	0.855	0.582
MUC5AC	7.63 U/ml	0.841	0.765~0.900	0.841	0.843	0.684
MUC5B	78.19 μ g/L	0.797	0.717~0.863	0.705	0.868	0.573
三者联合		0.941	0.885~0.975	0.977	0.831	0.810

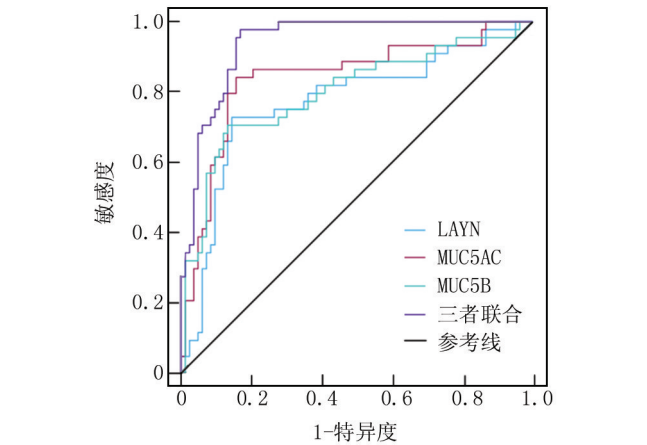


图 1 支气管肺泡灌洗液 LAYN、MUC5AC、MUC5B 水平诊断 RMPP 患儿并发 PB 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of LAYN, MUC5AC, and MUC5B levels in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing PB in children with RMPP

3 讨论

肺炎支原体是一种常见的下呼吸道病原体,可引起儿童肺炎支原体肺炎,部分儿童对常规治疗反应不佳会发展为 RMPP,RMPP 可能累及神经、消化、血液和皮肤黏膜等多个系统和器官,增加患儿痛苦和医疗负担^[9]。PB 是 RMPP 的一种严重并发症,由支气管中黏液栓形成阻塞气道导致,可导致肺坏死和胸腔积液,治疗难度大且成本高^[10]。探讨 RMPP 并发 PB 的相关因素和标志物对临床早期诊断和防治有着积极的意义。

LAYN 是一种小型 I 型跨膜受体,通过其胞外结构域特异性结合 HA,与不同胞内结合元件之间相互作用介导胞外基质到细胞骨架的信号传导,参与细胞形态、黏附、运动、稳态以及信号转导等多种细胞过程,LAYN 还可增加 CD8⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞浸润,参与炎症反应过

程^[11]。然而 LAYN 在 RMPP 和 PB 中的作用报道较少,本研究发现 LAYN 在 RMPP 发病过程中激活,并与 PB 的发生有关,高水平 LAYN 是 RMPP 并发 PB 的危险因素,证实了 LAYN 与 RMPP 患儿 PB 的关系,提示 LAYN 有望作为 RMPP 并发 PB 的潜在标志物。既往研究显示,LAYN 在系统性红斑狼疮患者外周循环血单核细胞中表达增高,与补体 C4 水平增高有关,表明 LAYN 可能参与免疫炎性反应性疾病发病过程^[12]。但是 LAYN 参与 PB 的具体机制尚不清楚,本研究相关性分析显示,LAYN 增高可能加重 RMPP 患儿炎性反应,增加体温峰值,延长发热时间和住院时间,继而加重 RMPP 病情进展和 PB 发生。分析可能的机制为:HA 在支气管中积累直接激活 Toll 样受体/髓样分化蛋白 88 先天免疫信号通路,促使中性粒细胞增多,诱导气道炎性反应和气道闭塞^[13]。LAYN 可能通过 HA 特异性结合促使 HA 在肺组织积累,导致 RMPP 病情加重和 PB。HA 与 LAYN 结合还通过激活 Rho/ROCK 信号通路,抑制 E-钙黏蛋白基因和蛋白表达,导致上皮细胞间接触丧失,破坏气道屏障功能,增加对病原菌的易感性,加重呼吸道炎性反应,加剧 RMPP 病情进展和 PB 发生^[14]。

MUC5AC、MUC5B 是肺部主要的凝胶形成黏蛋白之一,两者具有高度的序列相似性和结构域同源性,其中 MUC5AC 由大气道表面上皮细胞分泌,MUC5B 由黏膜下腺体和表面上皮细胞分泌,在香烟烟雾、感染、炎性介质、过敏原等应激下产生,两者通过形成高度糖基化的支链结构和高密度凝胶网络,赋予呼吸道黏液更强的黏附性和独特的黏弹性,导致气道黏液分泌增加、清除障碍,利于炎性细胞积聚,加重炎性反应和通气功能受损,与慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病和哮喘等黏膜阻塞性肺病密切相关^[15]。本研究结果显示,MUC5AC 和 MUC5B 过度合成可能促使 RMPP 的病情进展,导致严重并发症 PB 的发生,MUC5AC 和 MUC5B 增高是 RMPP 并发 PB 的高危因素,说明 MUC5AC 和 MUC5B 是 RMPP 并发 PB 的潜在致病因素,MUC5AC 和 MUC5B 可能参与 RMPP 并发 PB 的过程。在呼吸道感染疾病中,黏液积聚在气道中导致感染、炎性反应和气道阻塞,在 RMPP 局部和全身炎性反应刺激下 MUC5AC 和 MUC5B 的过量产生,导致气道黏膜纤毛清除功能障碍,大量黏液、呼吸道分泌物、痰液在气道中积聚,影响气道稳态和黏膜免疫功能,MUC5AC 和 MUC5B 合成增多还能激活 Toll 样受体 4 信号通路,进一步加剧气道炎性反应和气道损伤,形成恶性循环,最终促使 BC 形成,黏液栓阻塞气道和呼吸

衰竭^[16-18]。本研究相关性分析显示,MUC5AC 和 MUC5B 水平与体温峰值、发热时间、住院时间、NEUT、CRP、PCT、IL-6、LDH 呈正相关,证明 MUC5AC 和 MUC5B 增高可能通过加剧炎性反应,导致 RMPP 病情进展和 PB 发生。

通过绘制 ROC 曲线显示,LAYN、MUC5AC 和 MUC5B 对 RMPP 并发 PB 具有相似的诊断能力,联合诊断效能更高,支气管肺泡灌洗液中 LAYN、MUC5AC 和 MUC5B 水平增加可预测 RMPP 患儿 PB 的形成。Logistic 回归分析显示,高体温峰值与 PB 也有关,体温升高可增加患者的基础代谢率,增强中枢神经系统的兴奋性,降低机体防御功能。持续高热的患者容易出现烦躁、抽搐、心动过速、呼吸急促、脱水甚至危及生命的并发症。持续高热与 RMPP 引起的过度炎性反应有关。Xu 等^[19]发现有黏液栓的 RMPP 患者具有更高的峰值体温,本研究的结果与此相似。高 NEUT 与 PB 也有关,原因可能是急性期 NEUT 增加可通过释放蛋白酶、活性氧和炎性细胞因子来损伤气道,导致气道清除功能障碍和 BC 的形成^[20]。本研究还发现肺不张是 PB 的预测因子,肺不张由气道损伤和纤毛功能障碍,引起坏死或炎性物质在肺内积聚导致,因此当 RMPP 患者胸部影像学检查显示肺不张时,很可能发生 PB^[21-24]。

4 结 论

综上所述,RMPP 患儿支气管肺泡灌洗液中 LAYN、MUC5AC 和 MUC5B 水平显著增高,高水平 LAYN、MUC5AC 和 MUC5B 与高体温峰值、发热和住院时间延长、炎性反应有关,是并发 PB 的危险因素,联合 LAYN、MUC5AC 和 MUC5B 可识别 RMPP 患儿潜在的 PB 风险。本研究也存在一定局限性,首先,数据来自一个医疗中心,可能导致研究结论不具有普遍性。另外,部分患儿可能同时感染其他病原体,无法精确检测,不能排除 LAYN、MUC5AC 和 MUC5B 受其他病原体感染的影响。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

段林林:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘亚楠:实施研究过程,分析试验数据;李华凤:进行统计学分析;王俊琦:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;朱江川:课题设计,论文审核

参考文献

- [1] Zhao L, Zhang T, Cui X, et al. Development and validation of a nomogram to predict plastic bronchitis in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1): 253. DOI: 10.1186/s12890-022-02047-2.

- [2] Zhang H, Yang J, Zhao W, et al. Clinical features and risk factors of plastic bronchitis caused by refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: A practical nomogram prediction model[J]. *Eur J Pediatr*, 2023, 182(3):1239-1249. DOI: 10.1007/s00431-022-04761-9.
- [3] Cavard A, Redman E, Mercey O, et al. The MIR34B/C genomic region contains multiple potential regulators of multiciliogenesis[J]. *FEBS Lett*, 2023, 597(12):1623-1637. DOI: 10.1002/1873-3468.14630.
- [4] 王可, 于京虎, 裴艳莹. 血清 sPD-L2 与 MUC5AC 在肺炎支原体肺炎合并气道黏液栓患儿中的表达及临床意义[J]. *广东医学*, 2024, 45(5): 620-625. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20233485.
- [5] 何明欣, 周向东, 杨雅楼, 等. Cdc42 蛋白参与中性粒细胞弹性蛋白酶诱导的人气道上皮细胞黏蛋白高分泌[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(9): 982-986. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.09.017.
- [6] Hao Y, Kuang Z, Jing J, et al. *Mycoplasma pneumoniae* modulates STAT3-STAT6/EGFR-FOXA2 signaling to induce overexpression of airway mucins[J]. *Infect Immun*, 2014, 82(12):5246-5255. DOI: 10.1128/IAI.01989-14.
- [7] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(17): 1304-1308. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.17.006.
- [8] 中国医师协会儿科医师分会内镜专业委员会, 中国医师协会内镜医师分会儿科呼吸内镜专业委员会, 中国妇幼保健协会微创分会儿童介入呼吸病委员会, 等. 中国儿童呼吸内镜介入诊治难治性肺炎专家共识[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(6): 449-457. DOI: CNKI:SUN:ZSEK.0.2019-06-002.
- [9] 李伟, 付建平, 张国庆, 等. 难治性肺炎支原体肺炎患儿外周血 TIM-3 及其配体 Galectin-9 表达水平及意义[J]. *东南大学学报: 医学版*, 2023, 42(2): 234-239. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2023.02.009.
- [10] 田小银, 张光莉, 王崇杰, 等. 儿童塑性性支气管炎临床特征及复发危险因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(6): 626-632. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2211122.
- [11] Liang S, Zhou S, Tang Y, et al. CREB1 promotes cholangiocarcinoma metastasis through transcriptional regulation of the LAYN-mediated TLN1/ β 1 integrin axis: CREB1 promotes cholangiocarcinoma metastasis through regulating LAYN/TLN1/ β 1 integrin axis[J]. *Heliyon*, 2024, 10(17):e36595. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e36595.
- [12] Liu C, Wang Y, Zhang YH, et al. Elevated layilin-positive monocyte levels in the peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus reflect their autoimmune status[J]. *Immunol Invest*, 2023, 52(7):879-896. DOI: 10.1080/08820139.2023.2249531.
- [13] Todd JL, Wang X, Sugimoto S, et al. Hyaluronan contributes to bronchiolitis obliterans syndrome and stimulates lung allograft rejection through activation of innate immunity[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(5): 556-566. DOI: 10.1164/rccm.201308-1481OC.
- [14] Forteza RM, Casalino-Matsuda SM, Falcon NS, et al. Hyaluronan and layilin mediate loss of airway epithelial barrier function induced by cigarette smoke by decreasing E-cadherin[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(50):42288-42298. DOI: 10.1074/jbc.M112.387795.
- [15] Sun W, Mou S, Huntington C, et al. Development and qualification of an LC-MS/MS method for quantification of MUC5AC and MUC5B mucins in spontaneous sputum[J]. *Bioanalysis*, 2025, 17(3):187-198. DOI: 10.1080/17576180.2025.2457844.
- [16] 叶园园, 章洪萍, 侯润华, 等. 黏蛋白 MUC5AC 在呼吸系统疾病中的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2024, 44(8): 978-983. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20240409-00186.
- [17] Qiu XY, Yan LS, Kang JY, et al. Eucalyptol, limonene and pinene enteric capsules attenuate airway inflammation and obstruction in lipopolysaccharide-induced chronic bronchitis rat model via TLR4 signaling inhibition[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 129:111571. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111571.
- [18] 梁文婷, 吴小红, 颜海峰, 等. 百令胶囊联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎疗效及对血清 sPD-1、CYTL1 水平的影响[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(2): 124-131. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.003.
- [19] Xu Q, Zhang L, Hao C, et al. Prediction of bronchial mucus plugs formation in patients with refractory *mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *J Trop Pediatr*, 2017, 63(2):148-154. DOI: 10.1093/tropej/fmw064.
- [20] Liu M, Wei D, Zhang T, et al. Distinct clinical characteristics of bocavirus and *Mycoplasma pneumoniae* infection in children plastic bronchitis[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(8):e1373. DOI: 10.1002/iid3.1373.
- [21] 孔艳娇. 免疫球蛋白及 CD3+、CD4+、CD19+、CD4+/CD8+ 在难治性支原体肺炎患儿诊治及预后的应用意义[J]. *中国当代医药*, 2022, 29(5): 139-142. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2022.05.037.
- [22] 陆泳, 陆磊娟, 李民, 等. 基于血小板参数构建肺炎支原体肺炎患儿发生塑性性支气管炎的风险预测列线图模型[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2024, 32(10): 52-58. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.253.
- [23] 余燕娟, 张向峰, 张小宁, 等. 不同病程时期支原体肺炎患儿的外周血 T 淋巴细胞亚群、免疫球蛋白及细胞因子的动态变化分析[J]. *中国临床实用医学*, 2021, 12(2): 39-42. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20210110.00076.
- [24] Nayir Büyüksahin H, Emiralioglu N, Sekerel BE, et al. Plastic bronchitis during childhood: Diversity of presentation, etiology, treatment, and outcomes[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2023, 58(9):2559-2567. DOI: 10.1002/ppul.26548.

(收稿日期:2025-01-10)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.016

论著 · 临床

S100A4 调控 CCND1 转录本参与银屑病角质形成细胞异常增殖的作用研究

依丽米努尔·阿不都克尤木, 王慧琴, 吴卫东, 丁媛, 于世荣, 向芳



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2023D01C73); 新疆维吾尔自治区自然科学基金重点项目(2022D01D52); 中央引导地方科技发展专项资金项目(ZYYD2025JD13)

作者单位: 830017 乌鲁木齐, 新疆医科大学基础医学院(依丽米努尔·阿不都克尤木); 830001 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院皮肤病诊疗中心(王慧琴、吴卫东、丁媛、于世荣、向芳)

通信作者: 吴卫东, E-mail: xjwudong@126.com

【摘要】目的 探讨 S100 钙结合蛋白 A4(S100A4)调控细胞周期蛋白 D1(CCND1)转录本参与银屑病角质形成细胞异常增殖的作用。**方法** 2022 年 5 月—2024 年 9 月于新疆维吾尔自治区人民医院实验室进行实验。采用免疫组织化学法检测正常皮肤组织(23 例)与寻常型银屑病患者(50 例)皮损组织中 CCND1 蛋白表达;使用 siRNA 方式对 S100A4 进行沉默处理,高通量测序技术获得 S100A4 影响的转录组数据(RNA-seq),并对数据进行功能分析;在 HaCaT 细胞中使用 S100A4 的抗体,进行 RNA 紫外交联免疫共沉淀结合高通量测序(iRIP-seq),制备文库;RNA-seq 检测 siCtrl 组和 si-S100A4 组中 CCND1 表达。**结果** 银屑病皮损组织 CCND1 蛋白阳性率为 98%(49/50),高于正常皮肤组织的 78.3%(18/23)($\chi^2/P=7.947/0.005$);对 RNA-seq 数据进行 GO 和 KEGG 分析,结果提示 S100A4 在调节细胞间信号、炎性反应、角质化、血管生成、细胞黏附、表皮发育中具有重要作用;将 RNA-seq 中获得的 S100A4 沉默后的差异表达基因与 iRIP-seq 2 次重复中鉴定到的 S100A4 结合峰基因进行 overlap 分析,发现重叠基因中包含 CCND1 基因;使用 RNA-seq 数据分析 FPKM 值发现,siCtrl 组 FPKM 值(173.04 ± 1.96)高于 si-S100A4 组的(54.72 ± 1.27)($t/P=87.660/<0.001$),提示沉默 S100A4 后 CCND1 基因表达下调。**结论** S100A4 结合 CCND1,并影响其表达,从而影响细胞周期。两者共同作用参与银屑病的发生发展,影响角质形成细胞的增殖和凋亡。

【关键词】 银屑病;角质形成细胞;S100 钙结合蛋白 A4;细胞周期蛋白 D1;异常增殖

【中图分类号】 R758.63

【文献标识码】 A

Study on the Role of S100A4 in regulating CCND1 transcript to participate in abnormal proliferation of keratinocytes

in psoriasis Yiliminuer Abudukeyoumu*, Wang Huiqin, Wu Weidong, Ding Yuan, Yu Shirong, Xiang Fang.* School of Basic Medical Sciences, Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830017, China

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2023D01C73); Key Project of Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022D01D52); Special Fund for Central Guidance of Local Science and Technology Development (ZYYD2025JD13)

Corresponding author: Wu Weidong, E-mail: xjwudong@126.com

【Abstract】Objective To investigate the role of S100A4 in regulating CCND1 transcript to participate in abnormal proliferation of keratinocytes in psoriasis. **Methods** From May 2022 to September 2024, the experiment was conducted in the laboratory of People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region. Immunohistochemistry was used to detect the expression of CCND1 protein in normal skin tissues and lesional tissues of patients with plaque psoriasis. siRNA was applied to silence S100A4, and transcriptome data affected by S100A4 were obtained by high-throughput sequencing (RNA-seq) followed by functional analysis. In HaCaT cells, S100A4 antibody was used for RNA immunoprecipitation with high-throughput sequencing (iRIP-seq) to prepare libraries. RNA-seq was performed to detect CCND1 expression in siCtrl and si-S100A4 groups. **Results** The positive rate of CCND1 protein in lesional tissues was 98% (49/50), significantly higher than 78.3% (18/23) in normal skin tissues($\chi^2/P=7.947/0.005$). GO and KEGG analyses of RNA-seq data showed that S100A4 played important roles in regulating intercellular signaling, inflammatory response, keratinization, angiogenesis, cell adhesion, and epidermal development. Overlap analysis between differentially expressed genes after S100A4 silencing from RNA-seq and

S100A4-binding peak genes identified in two iRIP-seq replicates revealed that CCND1 was included in the overlapping genes. FPKM value analysis from RNA-seq showed that the CCND1 expression was downregulated after S100A4 silencing, with a higher FPKM value in the siCtrl group than in the si-S100A4 group ($P<0.001$). **Conclusion** S100A4 binds to CCND1 and affects its expression, thereby influencing the cell cycle. Their combined action participates in the occurrence and development of psoriasis, affecting the proliferation and apoptosis of keratinocytes.

【Key words】 Psoriasis; Keratinocytes; S100A4; Cyclin D1; Abnormal proliferation

银屑病, 俗称“牛皮癣”, 是一种以表皮角质形成细胞异常增生和角化不全为特征的慢性、复发性炎性反应性皮肤病。银屑病的发病是由多种因素造成的, 包括遗传因素、环境因素、自身炎症反应免疫应答异常、表观遗传等^[1]。银屑病在成人中的患病率和发病率高于儿童, 作为一种常见的疾病, 银屑病的发病率随着年龄的增长而上升^[2]。普遍观点认为, 银屑病的成因涉及遗传与免疫两大因素, 而众多研究正逐步阐明遗传学与免疫学之间的相互作用关系^[3-4]。S100 钙结合蛋白 A4(S100A4) 是 S100 蛋白家族的一员, 具有 EF 手型结构, 能够与钙离子结合并调节多种细胞过程^[5]。S100 蛋白具有广泛的组织表达谱, 可通过自分泌或旁分泌方式参与微环境调控^[6]。细胞周期蛋白 D1(cyclin D1, CCND1) 是一种关键的细胞周期调节蛋白, 属于高度保守的细胞周期蛋白家族。其通过与周期素依赖性激酶 CDK4 或 CDK6 结合形成复合物, 调控细胞从 G1 期向 S 期的转换。作为调控细胞周期 G1/S 期转换的关键分子, 其异常表达在银屑病表皮增生中起到重要作用^[7]。本研究拟通过利用体外细胞实验体系 HaCaT 细胞系, 研究 S100A4 调控 CCND1 表达的分子作用, 对角质形成细胞生物功能学的改变, 进而影响银屑病的发生发展。基于此探讨 S100A4 介导的 CCND1 生物学过程与寻常型银屑病之间的相关性, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018—2019 年新疆维吾尔自治区人民医院皮肤性病科收治的寻常型银屑病患者 50 例, 其中男 29 例, 女 21 例, 年龄 8~85 (38.30 ± 17.66) 岁。另选取同期医院接受外科手术者 23 例, 其中男 13 例, 女 10 例, 年龄 6~69 (28.68 ± 16.37) 岁。纳入标准: 所有寻常型银屑病患者存在典型的皮肤损伤症状, 并通过组织病理学检查确诊。排除标准: 患有严重心脏、肝脏或肾脏疾病; 3 个月内使用过糖皮质激素、维甲酸等药物; 伴有其他免疫系统疾病或肿瘤; 光疗和外用药物治疗中断超过 1 个月; 妊娠期、哺乳期、月经期女性。正常皮肤组织提供者需无自身免疫疾病及遗传病史, 并排除有银屑病家族史的个体。本研究已经获得医院伦理委员会批准材料 (KY20180344), 患者或家

属知情同意并签署知情同意书。

1.2 实验材料 (1) 组织与细胞: 取银屑病患者皮损组织及外科手术患者正常皮肤组织; 人永生角质形成细胞 HaCaT 细胞系购自普诺赛尔生命科学与技术有限公司。(2) 药品及试剂: 抗 Cyclin D1 兔单克隆抗体购自美国 Abcam 有限公司; 辣根过氧化物酶标记的二抗购自北京中杉金桥公司; DAB 显色液、抗体稀释液、柠檬酸缓冲液、苏木素均购自北京博奥森生物技术有限公司; DMEM 培养基购自武汉普诺赛生命科技有限公司 (货号: PM150210); lipofectamine 2000 转染试剂盒购自 Invitrogen (货号: 11668019); TRIZOL 试剂购自 Ambion (货号: 15596-018); RQ1 DNase 购自 Promega (货号: M6101); KAPA 链式 mRNA 测序试剂盒 (货号: KK8541); Flag 抗体购自 Proteintech (货号: 80010-1-RR); IgG 抗体购自 Cell Signaling Technology (货号: 2797s)。(3) 仪器设备: 超微量分光光度计购自 Thermo; 石蜡包埋机购自北京悦昌行科技有限公司; 石蜡切片机购自德国莱卡仪器公司。

1.3 实验方法 2022 年 5 月—2024 年 9 月于新疆维吾尔自治区人民医院实验室进行实验。

1.3.1 免疫组织化学法检测组织 CCND1 蛋白表达: 石蜡切片进行脱蜡和脱水处理, 采用 Envision 二步法染色, PBS 冲洗。染色后在过氧化氢中室温孵育 10 min, 蒸馏水清洗, 柠檬酸缓冲液 (pH 6.0) 修复 15 min。加入 1:1 000 稀释的 Cyclin D1 一抗, 4℃ 孵育过夜。室温下继续孵育 45 min, PBS 冲洗。滴加二抗, DAB 显色 30 s, 盐酸酒精分化苏木素, 脱水透明后选用中性树脂封片。显微镜观察组织中出现黄色或棕黄色染色判定为 CCND1 阳性, 否则为 CCND1 阴性。

1.3.2 细胞培养和基因沉默: HaCaT 细胞系在 37℃、5% CO₂ 条件下培养, 培养基为含有 10% 胎牛血清 (FBS)、100 mg/L 链霉素、100 U/ml 青霉素的 DMEM 培养基。采用 Lipofectamine RNAiMAX 转染试剂, 对细胞进行 siRNA 转染操作。转染 48 h 后, 收集细胞。siRNA 序列与分组设计: siCtrl 组非靶向对照 siRNA (siNegative) 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3' (正义链); si-S100A4 组靶向 S100A4 的 siRNA (siS100A4-

3) 5'- GCUCAACAAGUCAGAACUATT -3'(正义链)。

1.3.3 RNA 提取和测序:使用 RQ1 DNase 处理总 RNA,去除 DNA。采用 smartspec plus 测定 A260/A280 吸光度评估 RNA 质量和数量,并通过 1.5% 琼脂糖凝胶电泳验证 RNA 完整性。利用 NEBNext® Ultra™ 试剂盒,以 1 μg 总 RNA 制备 RNA 测序(RNA-seq)文库,包括 mRNA 纯化、片段化、双链 cDNA 转化、末端修复、加尾处理、适配器连接、片段筛选、单链 cDNA 扩增、产物纯化和定量。样品于-80℃ 条件下保存,使用 Illumina NovaSeq 6000 系统进行 150nt 双端测序。

1.3.4 GO 和 KEGG 分析:将差异表达基因(DEGs)映射至 GO 数据库,统计各功能分类基因数。使用超几何分布检验,识别显著富集的 GO 功能分类(GO term),并展示前 10 名;将差异表达基因映射至 KEGG 数据库,统计各通路基因数。利用超几何分布检验,找出显著富集的 KEGG 通路(KEGG pathway),并展示前 10 名。

1.3.5 RNA 结合免疫沉淀测序:对 HaCaT 细胞进行 400 mJ/cm² 照射后,使用含有 1×PBS、0.1% SDS、0.5% NP-40、0.5% 脱氧胆酸钠的缓冲液裂解细胞,并添加 RNase 抑制剂和蛋白酶抑制剂。裂解后样本冰上孵育 30 min,4℃ 离心 10 min。加入 RQ I(浓度 1U/μl)至 0.05 U/μl,37℃ 孵育 30 min,用停止溶液终止 DNase 活性。剧烈振荡后,4℃ 离心 20 min 去除细胞碎片,使用 MNase 消化 RNA。取上清液,加入 15 μg Flag 抗体和对照 IgG 抗体,4℃ 孵育过夜。与蛋白 A/G Dynabeads 共同孵育 2 h,磁珠吸附后移除上清液。使用裂解缓冲液、高盐缓冲液、PNK 缓冲液洗涤磁珠 2 次。将磁珠悬浮于洗脱缓冲液中,70℃ 孵育 20 min 并振荡。用磁珠分离器分离磁珠,将上清液转移至离心管。向 1% Input(即未进行免疫沉淀的样本)以及与交联 RNA 结合的免疫沉淀 RBP 样本中,加入蛋白酶 K 至 1.2 mg/ml,55℃ 孵育 120 min,采用 Trizol 试剂纯化 RNA。利用 KAPA RNA Hyper Prep Kit 制备 cDNA 文库,对于高通量测序,文库依照说明书进行制备,并采用 Illumina NovaSeq 系统进行 150nt 的成对末端测序。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。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。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 银屑病皮损组织中 CCND1 蛋白表达情况 皮损组织 CCND1 蛋白阳性率为 98%(49/50),其中分布于棘层下部 42 例,基底层及棘层下部 5 例,基底层 2 例。正常皮肤组织 CCND1 蛋白阳性率为 78.3%(18/23),其中

分布于基底层 17 例,基底层及棘层下部 1 例。2 组比较差异有统计学意义($\chi^2/P=7.947/0.005$),见图 1。

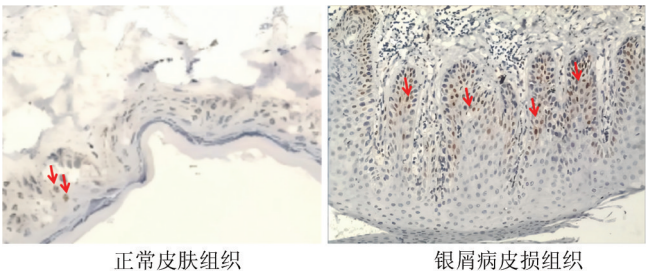


图 1 正常皮肤组织与皮损组织中 CCND1 蛋白表达(免疫组化,×100)

Fig.1 CCND1 protein expression in normal skin tissue and skin lesion tissue (immunohistochemistry, × 100)

2.2 HaCaT 细胞中沉默 S100A4 高通量测序数据分析结果 在 HaCaT 细胞系中,采用 siRNA 方法对 S100A4 基因进行沉默处理,对 siCtrl 组和 si-S100A4 组细胞开展 RNA-seq,发现 S100A4 基因可对大量基因的表达进行调控。

针对 2 组差异表达的基因,进一步开展 GO 和 KEGG 分析。依据 GO 分析结果,上调基因主要富集在细胞间信号、炎症反应、角质化、细胞黏附、表皮发育等方面,见图 2。而下调基因则大多与血管生成、聚合酶 II 启动子对 RNA 转录的正调控、聚合酶 II 启动子对 RNA 转录的负调控过程相关,见图 3。

基于 KEGG 分析结果,上调的基因主要富集于干细胞多能性、细胞因子间受体相互作用、趋化因子信号通路、类风湿性关节炎等通路,见图 4。下调的基因主要在甲状腺癌、炎症肠病、细胞内吞作用、TGF-β 信号通路、类风湿性关节炎中显著富集,见图 5。提示 S100A4 在调节细胞间信号、炎症反应、角质化、血管生成、细胞黏附、表皮发育中具有重要作用。

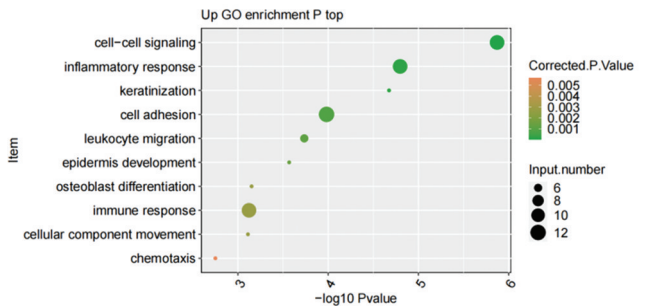


图 2 上调 DEGs 中富集程度最高的前 10 个 GO 生物过程

Fig.2 The top 10 GO biological processes with the highest enrichment degree in upregulated DEGs

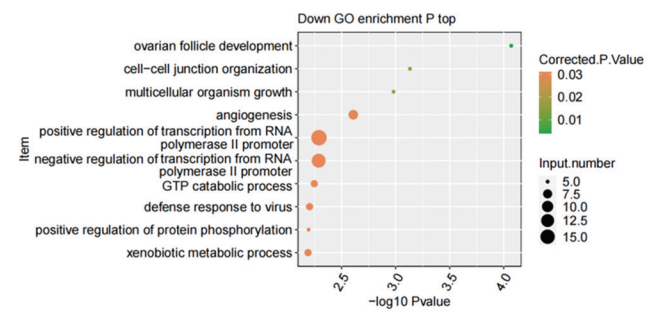


图3 下调 DEGs 中富集程度最高的前 10 个 GO 生物过程

Fig.3 The top 10 GO biological processes with the highest enrichment degree in downregulated DEGs

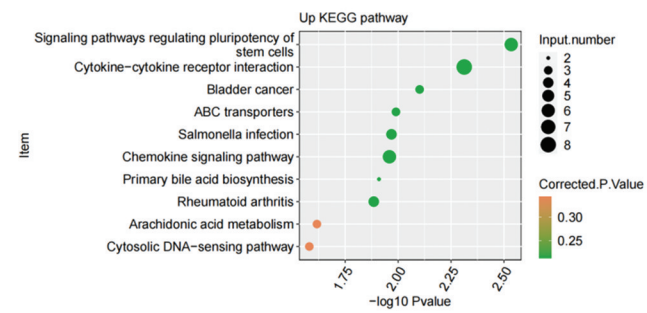


图4 上调 DEGs 中富集程度最高的前 10 个 KEGG 过程

Fig.4 The top 10 KEGG processes with the highest enrichment levels in upregulated DEGs

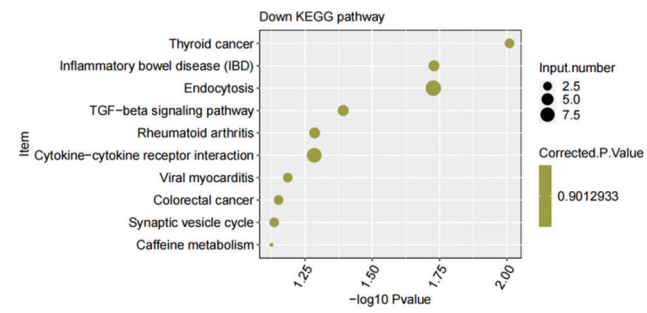


图5 下调 DEGs 中富集程度最高的前 10 个 KEGG 过程

Fig.5 The top 10 KEGG processes with the highest enrichment degree in downregulating DEGs

2.3 RNA 结合免疫沉淀测序 在 HaCaT 细胞中使用 S100A4 抗体,进行 RNA 紫外交联免疫共沉淀结合高通量测序实验(iRIP-seq),明确 HaCaT 细胞中 S100A4 的 RNA 结合靶标。数据显示,S100A4 可结合大量基因的 RNA,相对于 input 对照,S100A4 结合的 reads 在 5' UTR、3' UTR、CDS 和 Nc_exon 上有富集,且在转录起始位点和翻译起始位点显著富集。S100A4 的结合峰主要分布在 CDS 和 intron 区,2 次实验重复获得的 S100A4 的结合基序一致性较好,提示 S100A4 具有相

对稳定的 RNA 结合活性,见图 6。

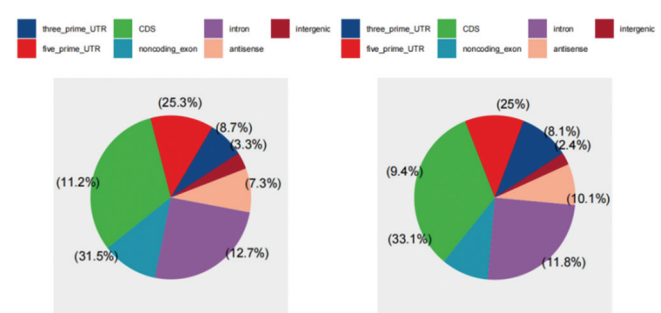


图6 2 次重复实验中 S100A4 结合峰的基因组分布

Fig.6 Genomic distribution of S100A4 binding peak in two repeated experiments

鉴于 S100A4 是 RNA 结合蛋白,且能参与转录和转录后调控,将 RNA-seq 中获得的 S100A4 沉默后的差异表达基因与 iRIP-seq 2 次重复中鉴定到的 S100A4 结合峰基因进行 overlap 分析,发现有 7 个重叠基因,其中包含 CCND1 基因,见图 7。

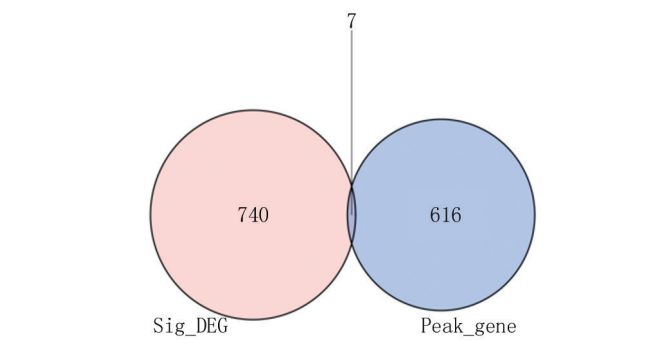


图7 S100A4 结合基因与差异表达基因间的重叠基因

Fig.7 Overlapping genes between S100A4 binding genes and differentially expressed genes

2.4 RNA-seq 检测 HaCaT 细胞中 CCND1 基因表达量 RNA-seq 数据分析 FPKM 值得出基因差异表达情况,siCtrl 组 FPKM 值(173.04 ± 1.96)高于 si-S100A4 组(54.72 ± 1.27),提示沉默 S100A4 后 CCND1 基因表达下调($t/P = 87.660 / < 0.001$)。

3 讨论

银屑病作为一种慢性复发性炎症反应性皮肤病,其显著特征为角质形成细胞的信号传导失调、快速增殖、异常分化以及 T 细胞的活化,而角质形成细胞在银屑病早期触发致病事件及维持疾病慢性期方面起重要作用^[8]。银屑病的病理特征主要表现为:炎性细胞浸润、表皮细胞过度增生、介质释放、真皮血管增生、局部免疫学异常等^[9]。尽管学界对银屑病的研究已取

得一定进展,但目前其确切发病机制仍未完全阐明。

本研究通过免疫组化检测发现,银屑病皮损组织中 CCND1 蛋白阳性率显著高于正常皮肤组织。CCND1 在银屑病中的高表达还与细胞周期蛋白 E、磷酸化视网膜母细胞瘤蛋白和 Ki-67 等细胞周期相关蛋白协同作用,共同推动银屑病表皮细胞的增殖。这些蛋白的异常表达可能反映了银屑病患者表皮细胞周期调控的紊乱,进而导致皮肤的过度增生和炎症反应^[10]。CCND1 作为细胞周期蛋白,其核心功能是与细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6(CDK4/6)结合,释放转录因子 E2F,驱动细胞从 G1 期进入 S 期^[11]。

目前已有研究表明, RNA 结合蛋白在银屑病中异常表达,并可能发挥关键作用,这些蛋白包括 GNL3、S100A4 等,它们可能是银屑病治疗的潜在靶点^[12-13]。S100A4 是一种新发现的 RNA 结合蛋白,其通过与其他蛋白的相互作用来结合 RNA,参与调控转录和转录后过程,从而影响基因的表达^[14]。S100A4 在多种疾病中扮演了重要角色,特别是在肿瘤细胞的扩散和炎症反应中具有显著作用^[15]。研究发现,与正常皮肤组织比较,银屑病皮损组织真皮中的 S100A4 表达显著上调,且与疾病严重性相关, S100A4 的这种表达模式与其他 S100 蛋白(如 S100A7 和 S100A8/9)比较,存在较大差异^[16]。S100A4 可作为损伤相关分子模式(DAMP)通过多种受体(包括 Toll 样受体 4 和 RAGE)发挥作用,以诱发涉及下游介质的信号级联反应,放大炎症反应^[17]。既往研究利用单细胞测序结合转录组测序技术分析预测银屑病治疗的潜在药物靶点,结果显示,受某些药物影响的表达谱与疾病紊乱的表达谱呈负相关,其中包括 S100A4 等基因在与同种异体移植排斥反应相关的免疫通路中显著表达,提示银屑病皮损组织中 S100A4 的高表达很可能对银屑病的发病及病情进展产生影响^[18]。本研究发现 S100A4 沉默后 DEGs 显著富集于炎症反应、角质化及表皮发育相关通路,提示 S100A4 的沉默可能通过抑制促炎因子的表达,减轻炎症微环境对细胞的刺激。S100A4 抑制剂 Niclosamide 可抑制支气管上皮细胞的炎症反应,这可能与 STAT3、MAPK3/SIRT1 信号相关^[19]。同时,角质化相关基因的富集表明 S100A4 可能通过调控角蛋白合成或代谢,影响表皮分化的稳态。角蛋白基因的异常表达已被证实与银屑病角质形成细胞的过度增殖和分化密切相关。最近的研究已经认识到 KRT6/16/17 的上调会改变角质形成细胞的增殖、细胞黏附、迁移和炎症反应特征,导致角质形成细胞的过度增殖和先天免疫激活,然后驱动银屑病的 T 细胞的自身免疫

激活^[20]。此外,表皮发育相关基因的富集暗示 S100A4 可能参与表皮屏障功能的调节,其表达下调可能通过恢复屏障完整性缓解银屑病症状。人表皮生长因子(EGF)是 S100A4 的靶蛋白,也是其受体 EGFR 的关键配体,而 EGF/EGFR 通过激活多种信号通路来促进细胞增殖和分化^[21]。

本研究通过 RNA-seq 分析发现,沉默 S100A4 后, CCND1 基因显著下调,结合 iRIP-seq 技术证实 S100A4 与 CCND1 存在直接结合,表明 CCND1 受到 RNA 结合蛋白(RBP)的转录后调控,可能通过影响其稳定性发挥调控作用。有研究发现, HuR 通过结合 CCND1 mRNA 的 3'UTR 增强其稳定性,从而促进结肠癌细胞增殖^[22]。S100A4 可能以类似机制结合 CCND1,影响其表达,进而驱动角质形成细胞从 G1 期向 S 期转换,导致细胞周期失调。银屑病的核心病理特征是角质形成细胞的异常增多, CCND1 的表达上升可能与银屑病表皮细胞周期的异常有关,并可能在银屑病的过度增殖和恶性转化中扮演关键角色^[10]。转录组学分析发现 CCND1 作为枢纽基因在重度银屑病中发挥核心作用^[23]。目前, CCND1 的研究主要集中在肿瘤的发生、发展和治疗方面, CCND1 的扩增和/或过度表达在多种癌症中频繁出现,包括卵巢癌、结直肠癌、前列腺癌等^[24-26]。CDK4/6 抑制剂被视为靶向这些肿瘤的有效手段,包括鳞状细胞癌、乳腺癌等,虽然 CDK4/6 抑制剂在多种癌症治疗中显示出良好效果,但在银屑病治疗中的应用还需进一步研究和验证^[27-28]。此外, S100A4 作为与银屑病发病及病情进展相关的另一重要基因,其与 CCND1 之间的相互作用机制值得深入探讨。

4 结 论

S100A4 蛋白属于 RNA 结合蛋白家族,其通过与 RNA 分子的相互作用,能够调节特定 RNA 的表达水平,进而在银屑病的病理进程中发挥重要作用。进一步研究 S100A4 结合 RNA 及调控 RNA 的功能,对于揭示其潜在的分子机制至关重要。深入探讨 S100A4 在银屑病中的异常表达模式,将为银屑病的治疗提供新的视角和策略,特别是抑制表皮角质形成细胞过度增生这一关键环节,能够为开发新的治疗策略和方案提供坚实的理论基础。未来,通过深入研究 CCND1 和 S100A4 等关键基因的功能及其在银屑病发病中的作用机制,有望为银屑病的治疗提供新的靶点和策略。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

依丽米努尔·阿不都克尤木:实施实验过程,分析实验数

据,论文撰写;王慧琴:设计实验方案,数据收集,分析整理,论文修改;吴卫东:提出实验思路,分析实验数据,论文审核;丁媛、于世荣:资料搜集整理,分析实验数据;向芳:进行统计学分析

参考文献

- [1] Griffiths CEM, Lebwohl MG, Koo JYM, et al. Psoriasis [J]. *Lancet*, 2021, 397(10281): 1301-1315. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32549-6.
- [2] Michalek IM, Loring B, Zhao Y, et al. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(2): 205-212. DOI:10.1111/jdv.13854.
- [3] 张红霞,王丽新.银屑病流行病学及危险因素研究进展[J]. *宁夏医学杂志*, 2023, 45(7): 670-672. DOI: 10.13621/j.1001-5949.2023.07.0670.
- [4] Dand N, Ritchart E, Bata-Csorgo Z, et al. Psoriasis and genetics [J]. *Acta Derm Venereol*, 2020, 100(3): adv00030. DOI: 10.2340/00015555-3384.
- [5] Wang T. The function of S100A4 in pulmonary disease: A review [J]. *Med (Baltimore)*, 2023, 102(14): e33466. DOI: 10.1097/MD.00000000000033466.
- [6] Wu Y, Zhang W, Gunst SJ. S100A4 is secreted by airway smooth muscle tissues and activates inflammatory signaling pathways via receptors for advanced glycation end products [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 319(1): L185-L195. DOI: 10.1152/ajplung.00347.2019.
- [7] Kato S, Okamura R, Adashek JJ, et al. Targeting G1/S phase cell-cycle genomic alterations and accompanying co-alterations with individualized CDK4/6 inhibitor-based regimens [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(1): 142547. DOI:10.1172/jci.insight.142547.
- [8] Gosia M, Pichler M, Lai C, et al. Innovative approaches to psoriasis: Small molecules targeting key signaling pathways [J]. *Immunological Investigations*, 2025, 54(4): 457-493. DOI: 10.1080/08820139.2025.2449960.
- [9] Teruki D, Akihiko K, Atsushi O, et al. The epithelial immune micro-environment (EIME) in atopic dermatitis and psoriasis [J]. *Nature Immunology*, 2018, 19(12): 1286-1298. DOI: 10.1038/s41590-018-0253-5.
- [10] Kim SA, Ryu YW, Kwon JI, et al. Differential expression of cyclin D1, Ki67, pRb, and p53 in psoriatic skin lesions and normal skin [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 735-742. DOI: 10.3892/mmr.2017.8015.
- [11] Li T, Xiong Y, Wang Q, et al. Ribociclib (LEE011) suppresses cell proliferation and induces apoptosis of MDA-MB-231 by inhibiting CDK4/6-cyclin D-Rb-E2F pathway [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 4001-4011. DOI: 10.1080/21691401.2019.1670670.
- [12] Yao X, Zhu Z, Manandhar U, et al. RNA-seq reveal RNA binding protein GNL3 as a key mediator in the development of psoriasis vulgaris by regulating the IL23/IL17 axis [J]. *Life Sciences*, 2022, 293: 119902. DOI:10.1016/j.lfs.2022.119902.
- [13] Ambartsumian N, Klingelhöfer J, Grigorian M. The multifaceted S100A4 protein in cancer and inflammation [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1929: 339-365. DOI:10.1007/978-1-4939-9030-6_22.
- [14] Saiding A, Maimaitiyiming D, Chen M, et al. PCMT1 knockdown attenuates malignant properties by globally regulating transcriptome profiles in triple-negative breast cancer cells [J]. *Peer J*, 2023, 11: e16006. DOI:10.7717/peerj.16006.
- [15] Turner M, Díaz-Munoz MD. RNA-binding proteins control gene expression and cell fate in the immune system [J]. *Nature Immunology*, 2018, 19(2): 120-129. DOI: 10.1038/s41590-017-0028-4.
- [16] Saito-Sasaki N, Sawada Y. S100 proteins in the pathogenesis of psoriasis and atopic dermatitis [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(20): 3167. DOI:10.3390/diagnostics13203167.
- [17] O'Reilly S. S100A4 a classical DAMP as a therapeutic target in fibrosis [J]. *Matrix Biol*, 2024, 127: 1-7. DOI:10.1016/j.matbio.2024.01.002.
- [18] E C, Wang R, Meng Z, et al. Single-cell sequencing combined with transcriptome sequencing to explore the molecular mechanisms related to psoriasis [J]. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2024, 17: 2197-2213. DOI:10.2147/CCID.S484034.
- [19] 陈科,莫诗卉,晏世荣,等. 钙结合蛋白 S100A4 抑制剂 Niclosamide 调节支气管上皮细胞炎症反应 [J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(11): 2262-2266, 2272. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2024.11.004.
- [20] Zhang X, Yin M, Zhang LJ. Keratin 6, 16 and 17-critical barrier alarmin molecules in skin wounds and psoriasis [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 807. DOI:10.3390/cells8080807.
- [21] Laggner M, Hacker P, Oberndorfer F, et al. The roles of S100A4 and the EGF/EGFR signaling axis in pulmonary hypertension with right ventricular hypertrophy [J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(1): 118. DOI:10.3390/biology11010118.
- [22] Ye X, Fu Q, Xiao H. The role of RNA-binding protein HuR in lung cancer by RNA sequencing analysis [J]. *Frontiers in Genetics*, 2022, 13: 813268. DOI:10.3389/fgene.2022.813268.
- [23] Choudhary S, Zhang Y, Li X, et al. Transcriptomic landscaping of core genes and pathways of mild and severe psoriasis vulgaris [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2021, 47(1): 219-231. DOI:10.3892/ijmm.2020.4771.
- [24] 姚秋会,刘娅,汪静. 抑制 EIF4E 下调 VEGFA 和 CCND1 的表达以抑制卵巢癌肿瘤进展 [J]. *系统医学*, 2024, 9(8): 32-35. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2024.08.032.
- [25] Wang D, Wang J, Yao F, et al. miR-1247-3p regulation of CCND1 affects chemoresistance in colorectal cancer [J]. *PLoS ONE*, 2024, 19(12): e0309979. DOI:10.1371/journal.pone.0309979.
- [26] Brunie M, Pichler M, Lai C, et al. The activation of the CCND1 promoter by AP-1 and SOX transcription factors in PC3 prostate cancer cells can be prevented by anacardic acid analogs [J]. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2024. DOI: 10.1007/s12013-024-01646-6.
- [27] Verhees F, Van Der Velden L, Van Der Laan H, et al. Exploring the antiproliferative effect of PI3K/Akt/mTOR pathway and CDK4/6 inhibitors in human papillomavirus-positive and -negative head and neck squamous cell carcinoma cell lines [J]. *International Journal of Oncology*, 2025, 66(2): 13. DOI:10.3892/ijo.2025.5719.
- [28] 徐兵河. CDK4/6 抑制剂治疗激素受体阳性人表皮生长因子受体 2 阴性晚期乳腺癌的进展与未来 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(4): 431-442. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20201223-01099.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.017

论著 · 临床

皮肤恶性黑色素瘤组织中 CDK12、CMTM6 的表达及临床意义

赵云超, 宋颖, 吕明军, 姚佳雯, 赵双平, 蔺辉



基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2022-YBSF-325)

作者单位: 721000 陕西省宝鸡市人民医院皮肤科 (赵云超、宋颖、吕明军、姚佳雯、蔺辉), 肿瘤科 (赵双平)

通信作者: 蔺辉, E-mail: Andylinhui007@163.com

【摘要】目的 研究皮肤恶性黑色素瘤 (CMM) 组织中细胞周期蛋白依赖性激酶 12 (CDK12)、跨膜结构域的趋化素样因子 6 (CMTM6) 的表达与临床参数及预后的关系。**方法** 回顾性选取 2017 年 3 月—2021 年 6 月宝鸡市人民医院皮肤科收治的 CMM 患者 122 例为研究对象。采用免疫组织化学染色和实时荧光定量 PCR 法检测 CMM 患者癌组织与癌旁组织 CDK12、CMTM6 蛋白和 mRNA 表达; Kaplan-Meier 曲线分析 CDK12、CMTM6 蛋白水平对 CMM 患者生存预后的影响; Cox 回归模型分析 CMM 患者预后的影响因素。**结果** CMM 癌组织 CDK12、CMTM6 阳性率分别为 60.66% (74/122)、63.93% (78/122), 高于癌旁组织的 6.56% (8/122)、8.20% (10/122) ($\chi^2/P=80.011/<0.001$, 82.187/ <0.001)。CMM 患者癌组织中 CDK12、CMTM6 mRNA 表达量高于癌旁组织 ($t/P=40.967/<0.001$, 36.258/ <0.001)。临床分期 III A~B 期、肿瘤侵袭型、淋巴结转移的 CMM 患者癌组织中 CDK12、CMTM6 蛋白阳性率高于临床分期 I~II 期、肿瘤原位型、无淋巴结转移患者 (CDK12: $\chi^2/P=11.285/<0.001$, 23.815/ <0.001 , 12.915/ <0.001 ; CMTM6: $\chi^2/P=21.295/<0.001$, 13.007/ <0.001 , 7.275/0.007)。CDK12 阳性组 3 年生存率为 64.86% (48/74), 低于阴性组的 91.67% (44/48) (Log rank $\chi^2=11.320$, $P<0.001$); CMTM6 阳性组 CMM 患者 3 年生存率为 66.67% (52/78), 低于阴性组患者的 90.91% (40/44) (Log rank $\chi^2=11.580$, $P<0.001$)。临床分期 III A~B 期、CDK12 阳性、CMTM6 阳性为影响 CMM 患者预后的独立危险因素 [$HR(95\%CI)=1.665(1.145\sim2.421)$ 、 $1.539(1.209\sim1.958)$ 、 $1.391(1.139\sim1.699)$]。**结论** CMM 中 CDK12、CMTM6 蛋白阳性率和基因表达均显著升高, 与临床分期 III A~B 期、肿瘤侵袭型、淋巴结转移有关, 是 CMM 患者预后评估的标志物。

【关键词】 皮肤恶性黑色素瘤; 细胞周期蛋白依赖性激酶 12; 跨膜结构域的趋化素样因子 6; 预后

【中图分类号】 R739.5

【文献标识码】 A

Expression and clinical significance of CDK12 and CMTM6 in cutaneous malignant melanoma Zhao Yunchao^{*}, Song Ying, Lyu Mingjun, Yao Jiawen, Zhao Shuangping, Lin Hui. ^{*} Department of Dermatology, Baoji People's Hospital, Shaanxi, Baoji 721000, China

Funding program: Key R&D Program of Shaanxi Province (2022-YBSF-325)

Corresponding author: Lin Hui, E-mail: Andylinhui007@163.com

【Abstract】 Objective To study the expression of cyclin dependent kinase 12 (CDK12) and CKLF like MARVEL transmembrane domain containing 6 (CMTM6) in cutaneous malignant melanoma (CMM) tissues and their clinical parameters and prognostic significance. **Methods** A total of 122 CMM patients treated in the Department of Dermatology, Baoji People's Hospital from March 2017 to June 2021 were selected. The expression of CDK12 and CMTM6 in patients' tissues was detected by immunohistochemical staining. Kaplan-Meier method was used to draw the survival curves of CMM patients in different groups. Cox regression model was used to analyze the prognostic factors of CMM. **Results** The positive rates of CDK12 and CMTM6 in CMM cancer tissues were 60.66 % (74 / 122) and 63.93 % (78 / 122), which were higher than 6.56 % (8 / 122) and 8.20 % (10 / 122) in adjacent normal skin tissues ($\chi^2/P=80.011/<0.001$, 82.187/ <0.001). The expression levels of CDK12 and CMTM6 mRNA in CMM cancer tissues were (3.12 ± 0.56) and (2.25 ± 0.42), which were higher than those in adjacent normal skin tissues (0.83 ± 0.26) and (0.75 ± 0.18) ($\chi^2/P=40.967/<0.001$, 36.258/ <0.001). The positive rates of CDK12 and CMTM6 in cancer tissues of CMM patients with clinical stage III A-B, tumor invasion type and lymph node metastasis were higher than those of patients with clinical stage I-II, tumor in situ type and no lymph node metastasis

(CDK12; $t/P=11.285/<0.001$, 23.815/ <0.001 , 12.915/ <0.001 ; CMTM6; $t/P=21.295/<0.001$, 13.007/ <0.001 , 7.275/0.007). The 3-year survival rate of CMM patients in CDK12 positive group was 64.86 % (48 / 74), which was lower than that in negative group 91.67 % (44 / 48). The 3-year survival rate of CMM patients in the CMTM6 positive group was 66.67 % (52 / 78), which was lower than that in the negative group 90.91 % (40 / 44) (Log rank $\chi^2=11.320$, 11.580, $P<0.001$). Clinical stage III A-B, CDK12 positive and CMTM6 positive were independent risk factors affecting the prognosis of CMM patients [$OR(95\% CI)=1.665(1.145-2.421), 1.539(1.209-1.958), 1.391(1.139-1.699)$]. **Conclusion** The expression of CDK12 and CMTM6 in CMM is significantly increased, which is related to clinical stage III A-B, tumor invasion type and lymph node metastasis, and are markers for prognosis evaluation of CMM.

【Key words】 Cutaneous melanoma; Cyclin dependent kinase 12; Chemokine like factor 6 of transmembrane domain; Prognosis

皮肤恶性黑色素瘤 (cutaneous malignant melanoma, CMM) 是起源于皮肤黑色素细胞的恶性肿瘤, 2020 年全球约有 32.5 万新发病例, 5.7 万死亡病例^[1]。CMM 侵袭和转移能力极强, 患者预后较差^[2]。细胞周期蛋白依赖性激酶 12 (cyclin dependent kinase 12, CDK12) 属于丝氨酸/苏氨酸激酶家族成员, 调节细胞增殖、凋亡及血管生成过程^[3]。胶质瘤、胰腺癌中 CDK12 高表达, 能促进肿瘤细胞的恶性增殖, 诱导肿瘤免疫逃逸, 导致患者不良预后^[4]。跨膜结构域的趋化素样因子 6 (CKLF like MARVEL transmembrane domain containing 6, CMTM6) 是一种连接趋化因子和跨膜蛋白超家族成员, 参与免疫调节、细胞增殖及凋亡等生物学过程^[5]。研究表明, 肝细胞癌中 CMTM6 表达上调, 其能与 β -连环蛋白相互作用, 增加 β -连环蛋白稳定性, 促进癌细胞增殖, 是新的肿瘤治疗靶点^[6]。目前 CMM 中 CDK12、CMTM6 的表达及临床意义尚不明确。本研究旨在分析 CMM 中 CDK12、CMTM6 表达与临床特征及预后的关系, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2017 年 3 月—2021 年 6 月宝鸡市人民医院皮肤科收治的 CMM 患者 122 例为研究对象。其中男 74 例, 女 48 例; 年龄 30~79 (57.90 $\pm$ 8.11) 岁; 病程 8~26 (12.14 $\pm$ 4.27) d; 高血压 31 例, 糖尿病 14 例; 吸烟史 29 例, 饮酒史 25 例, 均无明显诱因及家族遗传史; 肿瘤直径: <2 cm 80 例, ≥ 2 cm 42 例; 肿瘤侵袭: 原位型 66 例, 侵袭型 56 例; 肿瘤分期: I~II 期 77 例, III A~B 期 45 例; 病理 Clark 分级: I~IV 级 50 例, V 级 72 例; 淋巴结转移 44 例, 未转移 78 例。本研究经医院伦理委员会批准通过 (2020-KY-10), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①均于医院初次就诊, 经术后病理学检查确诊为 CMM; ②临床病理资料完整; ③年龄 >18 岁, 一般身体状况良好。(2) 排除标准: ①伴有其他恶性肿瘤; ②伴有严重的心血管疾

病、肾病及肝脏疾病等慢性疾病; ③非原发性 CMM; ④合并精神障碍性疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 CDK12、CMTM6 蛋白水平检测: 使用免疫组织化学染色法 (SP 法) 检测 CMM 患者癌组织和癌旁组织中 CDK12、CMTM6 蛋白 (试剂盒购自北京中杉金桥公司, 货号 SP9000)。将术中获取的癌组织和癌旁组织置于 10% 中性甲醛固定 12 h, 石蜡包埋后, 切片厚 4 μ m, 65 $^{\circ}$ C 烤片 1 h, 脱蜡水化后, 3% 过氧化氢阻断 20 min, 微波炉高温修复 15 min, 自然冷却后, 山羊血清封闭非特异性结合位点, 37 $^{\circ}$ C 15 min, 兔抗人 CDK12、CMTM6 单克隆抗体 (购自美国 Abcam 公司, 型号 ab317746、ab264067)。滴加山羊抗兔聚合物, 37 $^{\circ}$ C 30 min, DAB 显示 5 min, 苏木素复染细胞核, 脱水封片后, 光学显微镜下进行拍照观察。染色强度计分: 无着色 0 分、浅黄色 1 分、棕褐色 2 分; 阳性细胞百分比计分: $<5\%$ 0 分, 5%~25% 1 分, 25%~50% 2 分, $>50\%$ 3 分。两项计分乘积 0~2 分为阴性, ≥ 3 分为阳性。

1.3.2 CDK12、CMTM6 mRNA 表达检测: 术中获取的 CMM 患者癌组织和癌旁组织分别约 50 mg, 研钵研磨后, 3 500 r/min 离心 10 min, 取上清, 利用 Trizol 提取组织 RNA, 用分光光度计 (美国赛默飞公司, 型号 NanoDrop ND-2000) 测定 OD₂₆₀/OD₂₈₀ 比值在 1.8~2.2 之间表示 RNA 纯度较高。将 RNA 逆转录, 合成 cDNA。引物由深圳华大公司设计并合成。反应体系: SYBR Premix (2 $\times$) 5 μ l, cDNA 1.0 μ l, 上下游引物各 1 μ l, 双蒸水 2 μ l。反应条件: 95 $^{\circ}$ C 5 min, 95 $^{\circ}$ C 20 s, 60 $^{\circ}$ C 15 s, 72 $^{\circ}$ C 15 s, 共计 40 个循环。CDK12 上游引物 5'-AACCTGAGTCATCCGAGGCA-3', 下游引物 5'-CAGTCTCCGGTTGTTTCAAGT-3'; CMTM6 上游引物 5'-CAAGGTCGCCCAAGTGATCTT-3', 下游引物 5'-GTG-CAGGTTGAGACTGAACATA-3'; GAPDH 上游引物 5'-TTCAATCGTACTGGCTGCTTT-3', 下游引物 5'-CCAG-GAATGTGTTCACTGCATA-3'。以 GAPDH 为内参, 用

2^{-△△Ct}方法计算 CDK12、CMTM6 mRNA 相对表达量。每份 cDNA 样本设置 3 个复孔,每组实验重复 3 次。

1.3.3 随访情况:患者出院后通过门诊复查、电话的方式进行定期随访,随访问隔时间为 3~6 个月,随访截止时间为 2024 年 7 月。随访内容为是否发生终点事件,即患者发生肿瘤相关死亡。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组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;Kaplan-Meier 曲线分析 CDK12、CMTM6 蛋白水平对 CMM 患者生存预后的影响;Cox 回归模型分析 CMM 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 CMM 患者癌组织和癌旁组织中 CDK12、CMTM6 蛋白水平比较 CDK12 蛋白定位于癌组织的细胞核,CMTM6 蛋白定位于癌组织的细胞浆和细胞膜。CMM 癌组织 CDK12、CMTM6 阳性率分别为 60.66%(74/122)、63.93%(78/122),高于癌旁组织的 6.56%(8/122)、8.20%(10/122),差异具有统计学意义($\chi^2/P=80.011/<0.001$ 、 $82.187/<0.001$),见图 1。

2.2 CMM 患者癌组织和癌旁组织中 CDK12、CMTM6 mRNA 表达比较 CMM 患者癌组织中 CDK12、CMTM6 mRNA 表达量分别为(3.12±0.56)、(2.25±0.42),高于癌旁组织的(0.83±0.26)、(0.75±0.18),差异有统计学意义(*t*/*P*=40.967/<0.001、36.258/<0.001)。

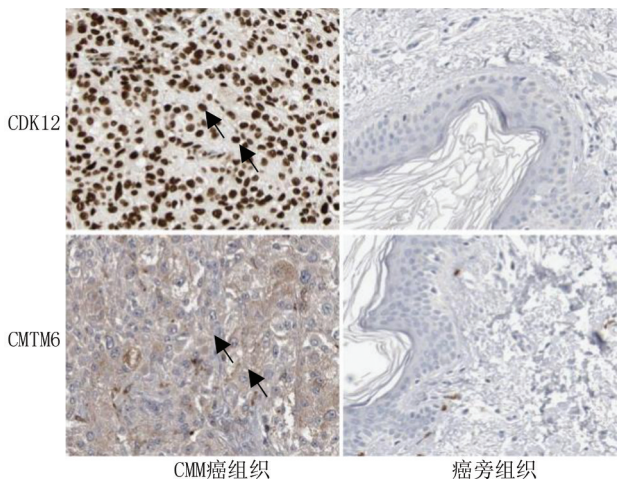


图 1 CMM 患者癌组织和癌旁组织中 CDK12、CMTM6 蛋白水平比较(免疫组化染色,×200)

Fig.1 Comparison of CDK12 and CMTM6 protein levels in cancer tissue and adjacent tissue of CMM patients (immunohistochemistry staining, ×200)

2.3 CMM 患者癌组织中 CDK12、CMTM6 蛋白水平在不同临床/病理特征中差异比较 临床分期ⅢA~B 期、肿瘤侵袭型、淋巴结转移的 CMM 患者癌组织中 CDK12、CMTM6 蛋白阳性率高于临床分期Ⅰ~Ⅱ期、肿瘤原位型、无淋巴结转移患者(*P*<0.01),见表 1。

2.4 癌组织中 CDK12、CMTM6 蛋白水平对 CMM 患者生存预后的影响 CMM 患者术后均随访 3 年,出现肿瘤相关死亡者共 30 例,3 年总生存率为 75.41%(92/122)。CDK12 阳性组 3 年生存率为 64.86%(48/74),

表 1 CMM 患者癌组织中 CDK12、CMTM6 蛋白水平在不同临床/病理特征中差异比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of differences in CDK12 and CMTM6 protein levels in cancer tissues of CMM patients with different clinical/pathological features

项 目		例数	CDK12 阳性(<i>n</i> =74)	χ^2 值	<i>P</i> 值	CMTM6 阳性(<i>n</i> =78)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别	男	74	40(54.05)	3.435	0.064	45(60.81)	0.796	0.372
	女	48	34(70.83)			33(68.75)		
年龄	≤60 岁	70	39(55.71)	1.680	0.195	42(60.00)	1.103	0.294
	>60 岁	52	35(67.31)			36(69.23)		
肿瘤直径	<2 cm	80	44(55.00)	3.115	0.078	47(58.75)	2.709	0.100
	≥2 cm	42	30(71.43)			31(73.81)		
肿瘤侵袭	原位型	66	31(46.97)	11.285	<0.001	30(45.46)	21.295	<0.001
	侵袭型	56	43(76.79)			48(85.71)		
临床分期	Ⅰ~Ⅱ期	77	34(44.16)	23.815	<0.001	40(51.95)	13.007	<0.001
	ⅢA~B 期	45	40(88.89)			38(84.44)		
Clark 分级	Ⅰ~Ⅳ级	50	26(52.00)	2.660	0.103	28(56.00)	2.313	0.128
	V 级	72	48(66.67)			50(69.44)		
淋巴结转移	有	44	36(81.82)	12.915	<0.001	35(79.55)	7.275	0.007
	无	78	38(48.72)			43(55.13)		

低于阴性组患者的 91.67% (44/48) ($\text{Log rank } \chi^2 = 11.320, P < 0.001$)。CMTM6 阳性组 CMM 患者 3 年生存率为 66.67% (52/78), 低于阴性组患者的 90.91% (40/44) ($\text{Log rank } \chi^2 = 11.580, P < 0.001$), 见图 2。

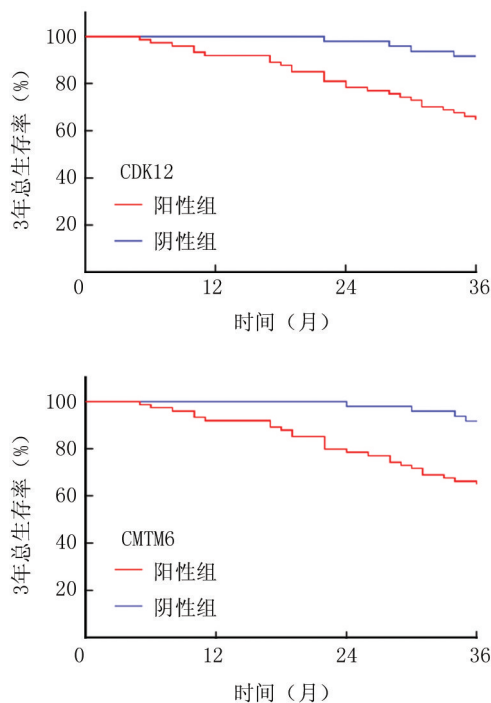


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 CDK12、CMTM6 蛋白水平对 CMM 患者生存预后的影响

Fig.2 Kaplan-Meier curve analysis of the impact of CDK12 and CMTM6 protein levels on the survival prognosis of CMM patients

2.5 Cox 回归模型分析 CMM 患者预后的影响因素
以 CMM 患者预后为因变量(不良=1,良好=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: 临床分期ⅢA~B 期、CDK12 阳性、CMTM6 阳性为 CMM 患者不良预后的危险因素 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 Cox 回归模型分析 CMM 患者预后的影响因素
Tab.2 Cox regression model analysis of factors influencing the prognosis of CMM patients

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
肿瘤侵袭型	0.194	0.123	2.488	0.191	1.214	0.954~1.545
临床分期ⅢA~B 期	0.510	0.191	7.130	<0.001	1.665	1.145~2.421
淋巴结转移	0.224	0.156	2.062	0.224	1.251	0.921~1.699
CDK12 阳性	0.431	0.123	12.278	<0.001	1.539	1.209~1.958
CMTM6 阳性	0.330	0.102	10.467	<0.001	1.391	1.139~1.699

3 讨 论

CMM 的病因主要包括遗传因素、环境因素、外伤因素等, 其中紫外线照射被认为是导致 CMM 发生发展的重要因素。早期 CMM 经治疗常具有较好的预后, 但许多患者发现时已经处于预后极差的晚期, 患者远期生存预后较差。目前临床上多根据肿瘤分期、Clark 分级等评估 CMM 患者的预后, 但这些临床病理因素对 CMM 患者的预后影响并不显著^[7]。因此, 研究 CMM 疾病机制, 寻找能够评估 CMM 患者预后的指标, 对于指导疾病的临床诊治意义重大。

CDK12 是一种细胞周期依赖性激酶, 能够通过结合细胞周期蛋白, 调控基因组转录, 在 mRNA 剪切、转录调控、维持基因组的稳定性、表观遗传修饰等多种生物过程起着至关重要的作用^[8]。研究表明, 肝癌、甲状腺癌等恶性肿瘤中 CDK12 高表达, 其能够磷酸化激活丝裂原活化蛋白激酶, 加速癌细胞的增殖, 是潜在的肿瘤治疗靶点^[9]。本研究发现, CMM 中 CDK12 mRNA 和蛋白表达升高, 与既往学者在黑色素瘤细胞中报道的结果一致, 但该研究未能在组织水平进行大样本验证, 结果可能存在一定的偏倚^[10]。CMM 中 CDK12 的表达上调与 RAS/MAPK 通路的过度激活有关。研究表明, 黑色素瘤细胞中 RAS 基因突变导致 MAPK 通路的过度激活, 促进 AP-1 和 NF- κ B 在转录水平上调 CDK12 的表达, 促进黑色素瘤增殖^[10]。本研究中, 临床分期ⅢA~B 期、肿瘤侵袭、淋巴结转移的 CMM 患者癌组织 CDK12 阳性率升高, 表明 CDK12 高表达提示 CMM 的肿瘤进展。分析其原因, CDK12 能够增强 CMM 癌细胞的增殖、侵袭和转移能力, 促进肿瘤淋巴结转移和血行转移, 导致肿瘤分期升高。有研究表明, 甲状腺乳头状癌中 CDK12 的高表达通过激活 c-myc/ β -连环蛋白通路, 促进癌细胞的增殖、迁移和转移^[11]。此外, 前列腺癌中 CDK12 通过结合并抑制胰岛素样生长因子结合蛋白 3, 促进血管内皮生长因子 A 的表达, 加快肿瘤增殖和血管生成, 增强癌细胞的血行转移和淋巴结转移能力^[12]。本研究中, CDK12 阳性的 CMM 患者预后较差, 表明癌组织中 CDK12 的表达能够反映 CMM 患者的生存预后。有学者报道, 肿瘤中 CDK12 的磷酸化激活能够促进 RNA 聚合酶 II C 的表达, 通过剪接、切割和多聚腺苷酸化修饰, 促进同源重组修饰基因的表达, 加快 DNA 损伤修复, 增强癌细胞对放化疗治疗的抵抗性, 导致患者不良预后, 而 CDK12 基因突变能够抑制 DNA 的同源重组修复, 增强肿瘤对 PARP1 抑制剂治疗的敏感性^[13]。

CMTM6 是一种Ⅲ型跨膜蛋白, 主要定位在细胞质

膜上,其能够与程序性死亡因子配体 1 相互作用,防止溶酶体介导的程序性死亡因子配体 1 降解^[14]。神经胶质瘤、肝细胞癌和肾癌等多种肿瘤中 CMTM6 高度表达,能够调节肿瘤微环境,促进肿瘤免疫逃逸,发挥促进肿瘤增殖的效应^[15]。本研究发现, CMM 中 CMTM6 在 mRNA 和蛋白表达水平均明显上调,这与既往学者在黑色素瘤中利用单细胞测序的结果一致^[16]。研究表明,长链非编码 RNA CDR1-AS 能够作为分子海绵结合微小 RNA-7,上调 CMTM6 和 CMTM4 的表达,促进结肠癌细胞的增殖或侵袭^[17]。本研究中, CMTM6 高表达与临床分期 III A~B 期、肿瘤侵袭、淋巴结转移相关,表明 CMTM6 高表达能够促进 CMM 的进展。分析其机制, CMTM6 能够通过抑制机体的抗肿瘤免疫能力,促进 CMM 肿瘤免疫逃逸,导致 CMM 肿瘤的恶性进展。研究表明,黑色素瘤中 CMTM6 能够抑制程序性死亡配体-1、CD3、CD20 与 CD68 等多种免疫检查点相关蛋白的降解,促进肿瘤相关巨噬细胞的免疫浸润,诱导肿瘤免疫逃逸,导致黑色素瘤转移的发生^[18-20]。此外, CMTM6 还能与 CD8⁺T 淋巴细胞表面的 CD58 相互作用,增加 CD58 的稳定性,抑制 CD8⁺T 淋巴细胞的肿瘤杀伤效应,抑制机体的抗肿瘤免疫反应,导致肿瘤进展^[21]。本研究中, CMTM6 阳性的 CMM 患者生存预后较差,表明 CMTM6 的表达能导致 CMM 患者较差的生存预后。研究发现,口腔鳞状细胞癌中 CMTM6 表达上调,其与膜结合烯醇化酶-1 相互作用,导致 AKT 糖原合成酶激酶-3 β 介导的 Wnt 信号通路的激活,增加癌细胞对顺铂的耐药性,有望成为治疗耐药口腔鳞癌的新靶点^[22]。有学者发现,通过抑制 CMTM6 的表达能够恢复肿瘤杀伤性 T 细胞的抗肿瘤免疫能力,重新恢复肿瘤对免疫检查点抑制剂的敏感性,以 CMTM6 为靶点的基因治疗是潜在的肿瘤免疫治疗策略^[23]。

4 结 论

综上所述, CMM 中 CDK12、CMTM6 mRNA 和蛋白表达升高,与肿瘤分期、肿瘤侵袭型、淋巴结转移有关,是新的评估 CMM 预后的肿瘤标志物,可能为 CMM 的治疗策略提供有益的启示。本研究仍存在一些局限性,首先,本研究仅对 CDK12、CMTM6 与 CMM 的临床病理特征及预后进行分析,但未能验证 CMM 中 CDK12、CMTM6 表达的生物学功能和具体分子机制,在后续的研究中将深入探究。同时,靶向 CDK12、CMTM6 是否能够抑制 CMM 肿瘤进展,改善患者预后,需要后续的动物实验和临床试验进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赵云超:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;宋颖:实施研究过程,分析试验数据;吕明军:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;姚佳雯:实施研究过程,资料搜集整理;赵双平:进行统计学分析;简辉:论文审核

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] 谭千倩,赵莲君,何健,等. 基线¹⁸F-FDG PET/CT 肿瘤内代谢异质性参数在原发性皮肤恶性黑色素瘤中的预后价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025,45(3):154-158. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240511-00163.
- [3] 程琳,庄光磊,狄文. CDK12 基因在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021,29(14):2538-2542. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2021.14.031.
- [4] 梅艳青,韩雨洁,翁文筠,等. 靶向抑制 CDK12/13 在高级别胶质瘤中的体外治疗效果和作用分子机制探究[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2023,43(5):545-559. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.05.005.
- [5] 马明珠,高晓玲. CMTM6 和 CMTM4 在肿瘤发生、发展及预后中的作用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2024,51(11):706-711. DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20240328-00119.
- [6] Liu Q, Wang J, Guo Z, et al. CMTM6 promotes hepatocellular carcinoma progression through stabilizing beta-catenin[J]. Cancer Lett, 2024,583(9):2165-2185. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216585.
- [7] 雷英,刘鸿雁,高华伟,等. 皮肤恶性黑色素瘤临床病理特征及生存分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2022,37(5):470-474. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.079.
- [8] Yan Z, Du Y, Zhang H, et al. Research progress of anticancer drugs targeting CDK12[J]. RSC Med Chem, 2023,14(9):1629-1644. DOI: 10.1039/d3md00004d.
- [9] Liu H, Liu K, Dong Z. Targeting CDK12 for cancer therapy: Function, mechanism, and drug discovery[J]. Cancer Res, 2021,81(1):18-26. DOI: 10.1158/0008-5472.
- [10] Houles T, Lavoie G, Nourredine S, et al. CDK12 is hyperactivated and a synthetic-lethal target in BRAF-mutated melanoma[J]. Nat Commun, 2022,13(1):6457-6468. DOI: 10.1038/s41467-022-34179-8.
- [11] Bai N, Xia F, Wang W, et al. CDK12 promotes papillary thyroid cancer progression through regulating the c-myc/beta-catenin pathway[J]. J Cancer, 2020,11(15):4308-4315. DOI: 10.7150/jca.42849.
- [12] Zhong K, Luo W, Li N, et al. CDK12 regulates angiogenesis of advanced prostate cancer by IGF1R[J]. Int J Oncol, 2024,64(2):20-33. DOI: 10.3892/ijo.2024.5608.
- [13] Dubbury SJ, Boutz PL, Sharp PA. CDK12 regulates DNA repair genes by suppressing intronic polyadenylation[J]. Nature, 2018,564(7734):141-145. DOI: 10.1038/s41586-018-0758-y.
- [14] Yaseen MM, Abuharfeil NM, Darmani H. CMTM6 as a master regu-

- lator of PD-L1[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(10): 2325-2340. DOI: 10.1038/s41586-018-0758-y.
- [15] Zhao Y, Zhang M, Pu H, et al. Prognostic implications of pan-cancer CMTM6 expression and its relationship with the immune microenvironment[J]. *Front Oncol*, 2020, 10(7): 5859-5866. DOI: 10.3389/fonc.2020.585961.
- [16] Ho P, Melms JC, Rogava M, et al. The CD58-CD2 axis is co-regulated with PD-L1 via CMTM6 and shapes anti-tumor immunity[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(7): 1207-1221. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.05.014.
- [17] Tanaka E, Miyakawa Y, Kishikawa T, et al. Expression of circular RNA CDR1-AS in colon cancer cells increases cell surface PD-L1 protein levels[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(4): 1459-1466. DOI: 10.3892/or.2019.7244.
- [18] Martinez-Morilla S, Zugazagoitia J, Wong PF, et al. Quantitative analysis of CMTM6 expression in tumor microenvironment in metastatic melanoma and association with outcome on immunotherapy[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 10(1): 1864-1879. DOI: 10.3892/or.2019.7244.
- [19] 李静, 刘琴, 柯锦. LncRNA SNHG5 调控 miR-23a-3p 影响恶性黑色素瘤细胞增殖和凋亡的作用机制[J]. *河北医药*, 2020, 42(18): 2751-2755. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.18.006.
- [20] 霍继武, 李光早, 李璐, 等. MTH1 抑制剂 TH588 对人恶性黑色素瘤 A375 细胞增殖与迁移的影响[J]. *中国当代医药*, 2021, 28(15): 77-80. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.15.021.
- [21] Miao B, Hu Z, Mezzadra R, et al. CMTM6 shapes antitumor T cell response through modulating protein expression of CD58 and PD-L1[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(10): 1817-1828. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.08.008.
- [22] Mohapatra P, Shriwas O, Mohanty S, et al. CMTM6 drives cisplatin resistance by regulating Wnt signaling through the ENO-1/AKT/GSK3beta axis[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(4): 1436-1447. DOI: 10.1172/jci.insight.143643.
- [23] Long Y, Chen R, Yu X, et al. Suppression of tumor or host intrinsic CMTM6 drives antitumor cytotoxicity in a PD-L1-independent manner[J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(2): 241-260. DOI: 10.1158/2326-6066.

(收稿日期: 2025-03-05)

(上接 972 页)

- [18] Takahashi Y, Ijiri Y, Fujino S, et al. Detection and characterization of circulating tumor cells in colorectal cancer patients via epithelial-mesenchymal transition markers[J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(2): 303. DOI: 10.3390/cancers17020303.
- [19] Volinia S, Terrazan A, Kaminski TS, et al. Circulating tumor cells share RNA modules with early embryo trophectoderm and with metastatic cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2025, 45(5): 500-504. DOI: 10.1002/cac2.12664.
- [20] Kurzeder C, Njuyen -Straul BD, Krol I, et al. Digoxin for reduction of circulating tumor cell cluster size in metastatic breast cancer: A proof-of-concept trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(4): 1120-1124. DOI: 10.1038/s41591-024-03486-6.
- [21] Cao L, Duan Q, Zhu Z, et al. Liquid biopsy technologies: Innovations and future directions in breast cancer biomarker detection[J]. *Biomed Microdevices*, 2025, 27(1): 4. DOI: 10.1007/s10544-025-00734-5.
- [22] Würth R, Donato E, Michel LL, et al. Circulating tumor cell plasticity determines breast cancer therapy resistance via neuregulin 1-HER3 signaling[J]. *Nat Cancer*, 2025, 6(1): 67-85. DOI: 10.1038/s43018-024-00882-2.
- [23] Xu W, Yuan F. Detection of circulating tumor cells in the prognostic significance of patients with breast cancer: A retrospective study[J]. *J Clin Lab Anal*, 2025, 39(1): e25126. DOI: 10.1002/jcla.25126.
- [24] 吴苑滨, 徐晓伟, 钟华成. 彩色多普勒超声与 MRI 联合诊断女性早期乳腺癌及分期的临床应用价值[J]. *分子影像学杂志*, 2024, 47(4): 391-396. DOI: 10.12122/j.issn.1674-4500.2024.04.09.
- [25] Ayalos -Navarro G, Bautista-Herrera LA, Garibaldi-Ríos AF, et al. Serum α 1-AT levels and SERPINA1 molecular analysis in breast cancer: An experimental and computational study[J]. *Diseases*, 2024, 13(1): 1-15. DOI: 10.3390/diseases13010001.
- [26] 卜德永, 赵连, 周应强, 等. 乳腺癌组织 lncRNA CASC2、miR-532-3p 表达水平与患者术后 5 年内生存的相关性[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(4): 401-406, 417. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.004.
- [27] Iwabuchi E, Miki Y, Xu J, et al. Tetraspanins CD63 and CD81 as potential prognostic biomarkers in breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2025, 32(2): 393-403. DOI: 10.1007/s12282-025-01666-x.
- [28] 周林, 鲁号锋, 东富强, 等. 胰腺癌外周血 miR-122-5p、NOC2L 表达与临床病理特征及预后的相关性[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(11): 1297-1302. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.11.004.
- [29] 江宁祥, 曹迪, 李振宇, 等. 乳腺癌患者血清 miR-135b、miR-194 表达量与肿瘤恶性增殖及侵袭的相关性分析[J]. *河北医药*, 2022, 44(2): 196-198, 202. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.02.008.

(收稿日期: 2025-01-27)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.018

论著 · 基础

黄芪甲苷预处理脐带间充质干细胞源性外泌体干预 Nrf2/GPX4 通路调控软骨细胞铁死亡的机制研究

张文豪, 易林, 向文远, 方锐, 梁治权



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82360934); 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2023D01C145); 新疆维吾尔自治区重大科技专项项目(2023A03007-3); 新疆维吾尔自治区青年托举人才项目(2023TSYCQNTY0050); 新疆维吾尔自治区重点研发专项(2021B03006-2); 新疆维吾尔自治区科技创新领军人才—高层次领军人才项目(2022TSYCLJ0007)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第四临床医学院(张文豪、易林、方锐); 新疆医科大学附属中医医院(向文远、方锐); 新疆维吾尔自治区中医药研究院(向文远、方锐、梁治权)

通信作者: 方锐, E-mail: xjfrdoctor@163.com

【摘要】目的 探讨黄芪甲苷预处理脐带间充质干细胞源性外泌体(hUCMSCs-Exos)对软骨细胞铁死亡的影响。**方法** 2024 年 1—12 月于新疆医科大学动物实验中心进行实验。应用黄芪甲苷(AS-IV)对 hUCMSCs 预处理后提取 hUCMSCs-Exos, 采用透射电子显微镜(TEM)和纳米粒子跟踪分析仪(NTA)对其形态和尺寸分布进行鉴定。大鼠软骨细胞根据不同的干预方式, 分组为对照组(正常软骨细胞培养)、模型组(IL-1 β 干预组)、外泌体组(IL-1 β +hUCMSCs-Exos 干预)、黄芪甲苷联合外泌体组(IL-1 β +AS-IV 干预 hUCMSCs-Exos), 电镜观察各组细胞内线粒体的形态变化。通过离心收集细胞, 提取细胞样本中的谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA)、活性氧(ROS), 并进行定量分析。RT-qPCR 和蛋白质印迹法分别检测软骨细胞中 Nrf2/GPX4 的 mRNA 和蛋白表达水平。**结果** AS-IV 预处理后的外泌体与未预处理囊泡结构、直径相似。与对照组比较, 模型组线粒体明显萎缩、膜破裂; 与模型组比较, 外泌体组和黄芪甲苷联合外泌体组线粒体形态有所改善, 且黄芪甲苷联合外泌体组改善更为显著。与对照组比较, 模型组 GSH 含量下降, MDA、ROS 含量升高($P<0.01$); 与模型组比较, 外泌体组、黄芪甲苷联合外泌体组 GSH 含量依次升高, MDA、ROS 依次降低($P<0.01$), 且黄芪甲苷联合外泌体组 GSH 含量高于外泌体组, MDA、ROS 含量低于外泌体组($P<0.01$)。与对照组比较, 模型组软骨细胞中 Nrf2/GPX4 mRNA 及蛋白表达水平均降低($P<0.01$); 与模型组比较, 外泌体组、黄芪甲苷联合外泌体组软骨细胞 Nrf2/GPX4 mRNA 及蛋白表达水平依次升高($P<0.01$); 黄芪甲苷联合外泌体组软骨细胞中 Nrf2/GPX4 mRNA 及蛋白表达高于外泌体组($P<0.05$)。**结论** AS-IV 预干预 hUCMSCs-Exos 对软骨细胞铁死亡的调控作用可能与其上调 Nrf2/GPX4 信号通路的表达有关, 进而抑制软骨细胞铁死亡反应, 减少软骨细胞的损伤。

【关键词】 膝骨关节炎; 黄芪甲苷; 脐带间充质干细胞; 外泌体; 铁死亡; Nrf2/GPX4 通路; 作用机制

【中图分类号】 R684.3

【文献标识码】 A

Astragaloside IV pretreatment of umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes intervenes in Nrf2/GPX4 pathway regulation of chondrocytes research on the mechanism of iron death Zhang Wenhao*, Yi Lin, Xiang Wenyan,

Fang Rui, Liang Zhiqian. * Fourth Clinical Medical College, Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830000, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82360934); Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2023D01C145); Xinjiang Uygur Autonomous Region Major Science and Technology Special Project (2023A03007-3); Xinjiang Uygur Autonomous Region Youth Support Talent Project (2023TSYCQNTY0050); Xinjiang Uygur Autonomous Region Key R&D Special Project (2021B03006-2); Xinjiang Uygur Autonomous Region Science and Technology Innovation Leading Talent—High-Level Leading Talent Project (2022TSYCLJ0007)

Corresponding author: Fang Rui, E-mail: xjfrdoctor@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the impact of Astragaloside IV (AS-IV) pretreatment of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes (hUCMSCs-Exos) on ferroptosis in chondrocytes. **Methods** Experiments were conducted at the Animal Experimental center of Xinjiang Medical University from January 2024 to December 2024, hUCMSCs were pretreated with AS-IV, followed by the extraction of hUCMSCs-Exos, which were characterized for morphology and size distribution using transmission electron microscopy (TEM) and nanoparticle tracking analysis (NTA). Rat chondrocytes were

divided into four groups based on intervention methods: control group (normal chondrocyte culture), model group (IL-1 β intervention), exosome group (IL-1 β + hUCMSCs-Exos intervention), and AS-IV combined exosome group (IL-1 β + AS-IV pretreated hUCMSCs-Exos). Mitochondrial morphology in each group was observed using electron microscopy. Cells were collected by centrifugation, and glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA), and reactive oxygen species (ROS) were extracted and quantitatively analyzed. mRNA and protein expression levels of Nrf2 and GPX4 in chondrocytes were detected using RT-qPCR and Western blotting, respectively. **Results** Exosomes pretreated with AS-IV exhibited similar vesicular structures and diameters compared to untreated exosomes. Compared to the control group, the model group showed significant mitochondrial atrophy and membrane rupture. Both the exosome group and the AS-IV combined exosome group demonstrated improved mitochondrial morphology compared to the model group, with the AS-IV combined exosome group showing more pronounced improvements. The model group exhibited decreased GSH content and increased MDA and ROS levels compared to the control group ($tP=34.851/<0.001$). The exosome group and AS-IV combined exosome group showed sequentially decreased GSH content and increased MDA and ROS levels compared to the model group ($F/P=6.977/<0.001$; $17.249/<0.001$), with the AS-IV combined exosome group having higher GSH content and lower MDA and ROS levels than the exosome group ($tP=7.744/<0.001$). The model group showed reduced mRNA and protein expression levels of Nrf2 and GPX4 in chondrocytes compared to the control group ($tP=18.871/<0.001$). The exosome group and AS-IV combined exosome group exhibited sequentially increased mRNA and protein expression levels of Nrf2 and GPX4 compared to the model group ($F/P=8.390/<0.001$; $4.143/<0.05$), with the AS-IV combined exosome group showing higher expression levels than the exosome group ($tP=6.912/<0.05$). **Conclusion** The regulatory effects of AS-IV pretreated hUCMSCs-Exos on ferroptosis in chondrocytes may be associated with the upregulation of the Nrf2/GPX4 signaling pathway, thereby inhibiting ferroptotic responses and reducing chondrocyte damage.

【Key words】 Knee osteoarthritis; Astragaloside IV; Umbilical mesenchymal stem cells; Exosomes; Ferroptosis; Nrf2/GPX4 pathway; Mechanism

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种慢性退行性关节病, 以关节软骨退化、骨赘形成、软骨下骨重构、滑膜炎为特征^[1]。KOA 是一种全球性疾病, 影响着全球约 3 亿人, 其中髋关节和膝关节骨关节炎是最常见的类型^[2-5]。目前的医疗手段只能在一定程度上缓解症状并延缓病情进展, KOA 的发病机制亦尚不明确^[6-7]。间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSCs) 在 KOA 的治疗中具有优势^[8-9]。MSCs 通过分泌多种因子来调节受损组织的环境, 外泌体在此过程中起着至关重要的作用^[10-11]。脐带间充质干细胞源性外泌体 (human umbilical cord mesenchymal stem cells-Exosomes, hUCMSCs-Exos) 可调节微环境和炎症反应, 并促进受损组织 (包括软骨和骨) 的再生^[12]。前期研究发现补肾痹通方联合骨髓间充质干细胞可有效保护损伤软骨细胞, 可通过上调 SOX9 和下调 MMP-13 抑制炎症反应^[13]。

铁死亡是由铁依赖性脂质氢过氧化物积累到致死水平而发生, 是一种受调控的细胞死亡形式^[14]。核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 通过结合抗氧化反应元件直接上调谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 表达, Nrf2/GPX4 通路是铁死亡发生的核心机制之一。黄芪甲苷 (astragaloside IV, AS-IV) 是从中药黄芪中提取的一种天然皂苷, 可应用于骨关节炎, 其可能通过减轻炎症反

应损伤, 抑制软骨细胞凋亡退化发挥作用, 但 AS-IV 水溶性差, 生物利用度较低^[15-16]。本研究通过 AS-IV 预处理 hUCMSCs-Exos, 以期论证 hUCMSCs-Exos 通过 Nrf2/GPX4 通路对软骨细胞铁死亡的调控, 报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

(1) 细胞: 人脐带间充质干细胞 (hUCMSC) (赛百慷, HUM-iCell-e009)、大鼠软骨细胞 (SAIOS, 赛百慷公司 PC-078R)。(2) 药品与试剂: 胰蛋白酶 (25200056)、 α -MEM 完全培养基 (A1049001), TRIzol 试剂 (15596026), 胎牛血清 (10437028)、DMEM 培养基 (10566016) 均购自 Thermo Fisher Scientific 公司; 重组大鼠 IL-1 β (NeoBioscience, ERC007QT.96.2); CCK-8 试剂盒 (APEX-BIO, K1018); SIRT3 抗体 (Abcam, ab217319)、FOXO3 抗体 (Santa Cruz Biotechnology, sc-48348)、Bax 抗体 (Cell Signaling Technology, 2772S); 谷胱甘肽 (GSH) 检测试剂盒 (碧云天生物, S0052)、活性氧 (ROS) 检测试剂盒 (碧云天生物, S0033)、丙二醛 (MDA) 检测试剂盒 (碧云天生物, S0131); Nrf2 抗体 (Proteintech, 16396-1-AP)、GPX4 抗体 (Abcam, ab125066)。(3) 仪器设备: 离心机、恒温细胞培养箱、透射电子显微镜、纳米粒子跟踪分析仪、紫外分光光度计。

1.2 实验方法 2024 年 1—12 月于新疆医科大学动物实验中心进行实验。

1.2.1 hUCMSCs 培养:将复苏的 hUCMSC 接种于培养瓶中,使用添加了 10% 胎牛血清的 α -MEM 完全培养基进行培养。当细胞融合度达到 80% 时,采用 0.125% 胰蛋白酶在室温下进行消化并进行传代。将培养至第三代的 hUCMSC 接种于新的培养瓶中。将第三代的 hUCMSC 细胞悬液转移至 15 ml 的离心管中以 1 000 r/min 的速度离心 5 min,离心半径 10~15 cm,倒掉含有胰酶的完全培养基。细胞以 1:3 的比例进行传代,使用相同稀释倍数的培养基对细胞进行重悬,并轻轻吹打使其均匀。将重悬液滴入培养皿或孔板中,然后充分摇匀,最后将细胞放入 37℃ 湿度适宜、含 5% CO_2 的恒温细胞培养箱中培养。

1.2.2 AS-IV 对 hUCMSCs-Exos 预处理:首先进行不同浓度 AS-IV 培养基的配制,浓度设定为 0、10、30、50、70、90、100 mg/L 的 AS-IV 培养液,精确量取 0、10、30、50、70、90、100 μl AS-IV 培养液与 50 ml DMEM/F12 1:1 培养基(无血清培养基)进行配制,在细胞达到 60%~80% 的融合度时,移除旧的培养基,并使用磷酸盐缓冲溶液(PBS)对细胞层进行温和冲洗,以去除残留的血清成分和细胞代谢产物。加入适量的 AS-IV 培养基,将细胞置于适宜的培养条件下(如温度、湿度和气体环境)培养 24~48 h。培养结束后,根据 CCK-8 试剂说明书,细胞培养箱内孵育。孵育结束后,使用 450 nm 波长的光测定各孔的 OD 值,以评估细胞的增殖情况。

1.2.3 hUCMSCs-Exos 提取:根据 1.2.2 选取最合适浓度后,AS-IV 干预后的 hUCMSC 在光学显微镜下展现出 50%~60% 的融合度时,首先移除常规培养基,随后利用 PBS 缓冲液对培养皿实施 3 次全面冲洗,以确保完全培养基被彻底清除。采用去除外泌体的完全培养基对细胞进行培养,该培养基由去除外泌体的胎牛血清、1% 青霉素—链霉素溶液,在 DMEM 基础培养基中配制而成。在细胞持续分泌外泌体达到 48 h 后,收集其上清液备用。将细胞上清液在 400 g 的条件下离心 15 min,以去除其中的细胞成分。将上清液在 2 500 g 的条件下再次离心 15 min,在 10 000 g 的条件下离心 30 min,最后将上清液在 120 000 g 的条件下超速离心 2~3 h。离心完成后,将沉淀物在无菌离心管中用无菌 PBS 缓冲液 100 μl 进行重悬,获得 AS-IV 干预后的 hUCMSCs-Exos。

1.2.4 实验分组:根据不同的干预方式,将大鼠软骨细胞分为对照组(正常软骨细胞培养)、模型组(IL-1 β

干预组)、外泌体组(IL-1 β +hUCMSCs-Exos 干预)、黄芪甲苷联合外泌体组(IL-1 β +AS-IV 预干预 hUCMSCs-Exos)。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 hUCMSCs-Exos 的电镜观测及纳米颗粒追踪分析测定:hUCMSCs-Exos 样品滴加于密封膜之上,随后用铜网轻轻覆盖以确保样品均匀分布。将整个装置转移至含有 4% 多聚甲醛的固定液中,利用透射电子显微镜(TEM)观察并选取合适的视野,镀膜完成后,根据实际需求调整加速电压和工作距离并采集图像,利用纳米颗粒追踪分析(NTA)对 hUCMSCs-Exos 的尺寸分布进行详细评估。

1.3.2 铁死亡模型构建及电镜观测线粒体:使用 IL-1 β 10 $\mu\text{g/L}$ 与软骨细胞培养 24 h,建立铁死亡模型。取浓度为 1×10^5 个/孔的软骨细胞,经过 24 h 的共培养后,将细胞转移到无菌载片上。弃去各组的细胞培养基,并用 PBS 液对细胞进行 2~3 次冲洗,使用 4% 多聚甲醛溶液固定 12 h。第 2 天,利用电镜观察细胞内线粒体的形态。

1.3.3 GSH、MDA、ROS 含量测定:上述细胞干预完毕后,弃去各组的细胞培养基,并用 PBS 液对细胞进行 2~3 次冲洗。接着,通过离心操作收集细胞,并小心地吸去上清液,以确保细胞沉淀的完整性。按照谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA)、活性氧(ROS)试剂盒的说明书,使用液氮进行反复冻融,提取细胞样本后进行 GSH、MDA、ROS 的测定,并进行定量分析,评估实验各组铁死亡情况。

1.3.4 RT-qPCR 检测软骨细胞中 Nrf2、GPX4 的 mRNA 表达:取各组软骨细胞,加入胰蛋白酶进行预处理,以促进细胞的消化和分离。使用 TRIzol 法提取细胞内总 RNA,使用紫外分光光度计测定 RNA 的浓度和纯度。将提取的 RNA 逆转录为 cDNA,以便进行 PCR 扩增。预变性:95℃ 10 min,变性:95℃ 15 s,退火:60℃ 30 s,延伸:72℃ 1 min,共计 40 个循环。Nrf2 引物序列:上游引物 5'-GAGGATGAGTGACACCTGGA-3',下游引物 5'-CCTGCCACAGGTTTCATGTG-3';GPX4 引物序列:上游引物 5'-ATGCTGCTGCTGTTGCTG-3',下游引物 5'-TTATCTTGGGCCCGTCTC-3'。使用 GAPDH 作为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 计算 Nrf2、GPX4 mRNA 相对表达量。

1.3.5 蛋白质印迹检测软骨细胞中 Nrf2、GPX4 蛋白水平:收集各组软骨细胞样品,按照试剂盒说明提取总蛋白。采用 BCA 法测定蛋白浓度,将提取的蛋白样品进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,以分离不同分子量的蛋白。

完成电泳后,将蛋白转移至 PVDF 膜上,使用 5%脱脂奶粉封闭液在室温下封闭 1 h,以减少非特异性结合。Nrf2(1:1 500)、GPX4(1:2 000)加入,4℃ 震荡过夜待用。加入 IgG 二抗在室温下孵育 1 h。洗膜后用配置 ECL 化学发光液显影,并通过化学发光凝胶成像系统曝光与拍照记录。利用 Image J 软件分析条带的灰度值,以目的蛋白与 β -actin 的灰度值比来表示蛋白质的相对表达水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件统计分析数据,GraphPad Prism 9.0 软件作图。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 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。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 hUCMSCs-Exos 的提取与鉴定 通过超速离心提取 hUCMSCs-Exos 并经 TEM 观察显示,其特征为杯状或半球形,与外泌体的典型形态相似。通过 NTA 观察发现,hUCMSCs-Exos 直径为 80~200 nm,其峰值分别为 114 nm 和 109 nm,这一结果符合外泌体常规粒径范围 30~200 nm 标准,说明 hUCMSCs-Exos 提取成功,AS-IV 预处理后的外泌体与未预处理囊泡结构相似,直径相似,见图 1、2。

2.2 各组软骨细胞线粒体电镜测定比较 对照组线粒体结构正常且清晰,与对照组比较,模型组线粒体明显萎缩、膜破裂,线粒体嵴减少或消失;与模型组比较,外泌体组、黄芪甲苷联合外泌体组线粒体萎缩变小、线粒体脊减少,线粒体膜轻微溶解破裂;与外泌体组比较,黄芪甲苷联合外泌体组线粒体萎缩较少、线粒体脊减少不明显,线粒体膜溶解破裂较少,见图 3。

2.3 各组软骨细胞 GSH、MDA、ROS 含量测定比较 与对照组比较,模型组 GSH 含量下降,MDA、ROS 含量

升高($P < 0.01$);与模型组比较,外泌体组、黄芪甲苷联合外泌体组 GSH 含量依次升高,MDA、ROS 依次降低($P < 0.01$);与外泌体组比较,黄芪甲苷联合外泌体组 GSH 含量升高,MDA、ROS 含量降低($P < 0.01$),见表 1。

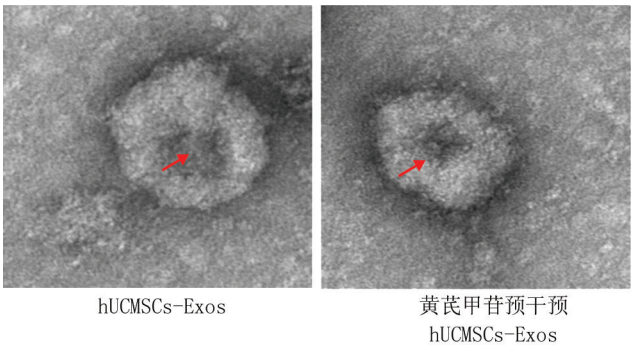
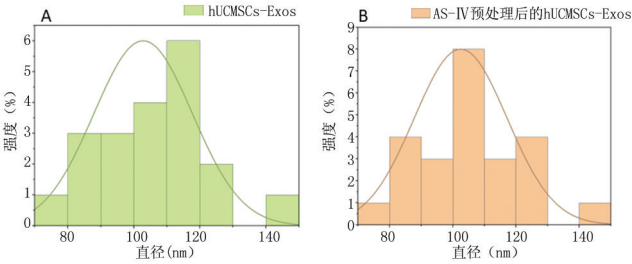


图 1 hUCMSCs-Exos 和黄芪甲苷干预 hUCMSCs-Exos 形态鉴定($\times 4\ 000$)

Fig.1 Morphological identification of hUCMSCs Exos and Astragaloside IV pre intervention in hUCMSCs Exos



注:A.hUCMSCs-Exos;B.AS-IV 预处理后的 hUCMSCs-Exos。

图 2 NTA 观察 2 组 hUCMSCs-Exos 的直径

Fig. 2 NTA observation of the diameters of two groups of hUCMSCs Exos

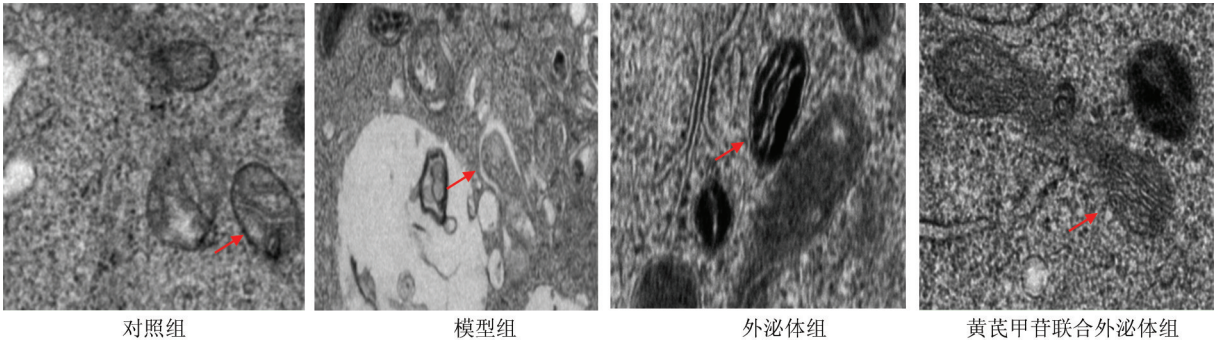


图 3 各组软骨细胞外泌体中线粒体情况比较($\times 5\ 000$)

Fig.3 Comparison of mitochondrial status in extracellular vesicles of chondrocytes in different groups

表 1 各组软骨细胞 GSH、MDA、ROS 表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of GSH, MDA, and ROS expression in chondrocytes of different groups

组别	n	GSH(mmol/L)	MDA(μ mol/L)	ROS(%)
对照组	3	20.69±0.60	2.12±0.22	1.16±0.13
模型组	3	4.89±0.50 ^a	5.51±050 ^a	3.13±0.20 ^a
外泌体组	3	9.49±1.20 ^b	3.15±0.29 ^b	2.75±0.08 ^b
黄芪甲苷联合外泌体组	3	15.81±0.97 ^{bc}	2.82±0.03 ^{bc}	2.04±0.08 ^{bc}
F/P 值		34.851/<0.001	10.659/<0.001	14.024/<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.01$;与外泌体组比较,^c $P<0.01$ 。

2.4 各组软骨细胞中 Nrf2、GPX4 mRNA 表达比较
与对照组比较,模型组 Nrf2、GPX4 mRNA 表达水平均降低($P<0.01$);与模型组比较,外泌体组、黄芪甲苷联合外泌体组软骨细胞 Nrf2、GPX4 mRNA 表达水平依次升高($P<0.05$);与外泌体组比较,黄芪甲苷联合外泌体组 Nrf2、GPX4 mRNA 表达升高($P<0.05$),见表 2。

表 2 各组软骨细胞 Nrf2、GPX4 的 mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of mRNA relative expression levels of Nrf2 and GPX4 in chondrocytes of different groups

组别	n	Nrf2	GPX4
对照组	3	0.93±0.04	0.89±0.03
模型组	3	0.37±0.04 ^a	0.32±0.04 ^a
外泌体组	3	0.48±0.02 ^b	0.59±0.03 ^b
黄芪甲苷联合外泌体组	3	0.67±0.05 ^{bc}	0.68±0.04 ^{bc}
F/P 值		18.871/<0.001	21.500/<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与外泌体组比较,^c $P<0.05$ 。

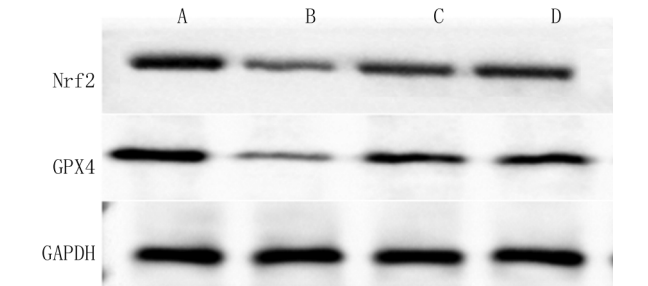
2.5 各组软骨细胞中 Nrf2、GPX4 蛋白水平比较
与对照组比较,模型组软骨细胞 Nrf2、GPX4 蛋白水平均降低($P<0.01$);与模型组比较,外泌体组、黄芪甲苷联合外泌体组软骨细胞 Nrf2、GPX4 蛋白水平依次升高($P<0.01$);与外泌体组比较,黄芪甲苷联合外泌体组 Nrf2、GPX4 蛋白水平升高($P<0.01$),见表 3、图 4。

表 3 各组软骨细胞中 Nrf2、GPX4 蛋白水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of Nrf2 and GPX4 protein levels in chondrocytes of different groups

组别	n	Nrf2	GPX4
对照组	3	1.06±0.04	0.98±0.05
模型组	3	0.60±0.04 ^a	0.39±0.04 ^a
外泌体组	3	0.76±0.03 ^b	0.75±0.03 ^b
黄芪甲苷联合外泌体组	3	0.95±0.03 ^{bc}	0.87±0.02 ^{bc}
F/P 值		13.467/<0.001	16.412/<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.01$;与外泌体组比较,^c $P<0.01$ 。



注: A.对照组; B.模型组; C.外泌体组; D.黄芪甲苷联合外泌体组

图 4 各组软骨细胞中 Nrf2、GPX4 蛋白水平比较

Fig. 4 Comparison of Nrf2 and GPX4 protein levels in chondrocytes of different groups

3 讨论

骨关节炎是一种退行性疾病,通常影响负重关节和活性性较高的关节,如颈椎和腰椎、膝关节、髌关节等^[17]。膝关节骨关节炎在临床中最为常见,尤其是在老年患者中,女性的发病率高于男性^[18]。骨关节炎的临床症状包括疼痛、僵硬和受影响关节的肿胀。相关研究表明,其与软骨代谢失衡、软骨下骨硬化和滑膜炎密切相关。OA 中修复和再生的潜在机制可能与细胞数量、软骨细胞代谢、细胞能量平衡、免疫调节等有关^[19]。

在各种 MSC 中,脐带来源的 MSC 因其非侵入性获取和强大的再生能力而备受关注。尽管 hUCMSCs 在治疗 OA 方面表现出相对安全和有效的优势,但其在体内的生长和分化缺乏控制,难以实现临床标准化转化,这限制了对 OA 严重程度、病程与 hUCMSCs 治疗效果之间相关性的了解。越来越多的研究表明, MSC 的治疗作用主要来源于旁分泌作用。研究发现, hUCMSCs-Exo 中富含 Let-7a-5p,其对 CVB3 诱导的铁死亡的抑制作用显著。Let-7a-5p 通过靶向 SMAD2 mRNA,调节 SMAD2 和 ZFP36 的表达。沉默 SMAD2 或过表达 ZFP36 均能抑制铁死亡相关指标的表达^[20]。李国婷等^[21]研究发现, AS-IV 通过调控 SLC7A11/GPX4 通路抑制铁死亡,从而减弱 VSMCs 的增殖能力,可能有助于治疗动脉粥样硬化。但 AS-IV 水溶性差,生物利用度较低,如何通过 AS-IV 干预 hUCMSCs 以及 hUCMSCs-Exo,从而最大化地发挥其特性是本研究的重点。

铁死亡为一种独特的细胞死亡形式,其核心在于脂质过氧化物的积累。这一过程不仅伴随着细胞形态的显著变化,如线粒体的明显皱缩、膜密度的显著增加以及线粒体嵴数量的减少乃至完全消失,还在生化层面展现出鲜明的特征。这些特征包括细胞内 ROS 的

大量堆积,以及毒性脂质过氧化产物 MDA 的持续产生^[22-23]。这些形态学与生化上的变化共同构成了铁死亡机制的独特面貌。铁死亡是一种高度依赖于铁离子介导的程序性细胞死亡机制,该过程在生物学上具有显著意义,能够显著促进 KOA 逐步恶化,进而发展为重度 KOA。铁死亡的特征性表现涵盖了一系列特有的形态学改变,诸如线粒体的结构异常与功能障碍,以及一系列生化特征的显著变化,这些变化包括但不限于活性氧簇的异常聚集、铁离子(尤其是 Fe^{2+}) 在细胞内的过度蓄积,以及由此触发的脂质过氧化反应的显著增强^[24-25]。在生物体内,铁元素主要以 Fe^{3+} 的氧化态形式存在,通过特定的转铁蛋白介导的转运机制进入细胞内部,并在一系列还原酶的作用下被还原为更具反应活性的 Fe^{2+} 形式^[26-27]。这一还原过程为铁催化的脂质过氧化反应提供了必要的催化中心,从而进一步推动了铁死亡过程的发生与发展。

Nrf2 作为核心抗氧化转录因子,通过激活下游 GPX4 的表达,直接清除脂质过氧化物(LPO),抑制铁死亡发生;在骨关节炎中,IL-1 β 等促炎因子导致 Nrf2/GPX4 通路失活,引发软骨细胞铁蓄积、线粒体损伤及细胞膜脂质过氧化,加速软骨退变,靶向激活 Nrf2/GPX4 轴可恢复氧化还原稳态,为延缓骨关节炎进展提供关键治疗靶点^[28-31]。

本研究显示,甘露清瘟方可通过改善大鼠体内炎症反应及氧化应激,保护 LPS 诱导的急性肺损伤,其作用机制可能与激活 Nrf2/GPX4 信号通路有关^[32]。另一研究发现膝痹宁 II 方在体外可能通过激活 Nrf2/GPX4 信号通路发挥抗氧化作用,实现抑制 KOA 小鼠 PMCs 铁死亡的作用^[33]。黄芪甲苷是中药黄芪的主要活性成分之一,属于皂苷类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡及免疫调节等多种药理作用^[34]。近年来研究发现,黄芪甲苷在抑制软骨细胞铁死亡中显示出潜在价值,黄芪甲苷和 BMSCs-Exos 均能有效抑制脊髓损伤细胞模型中的细胞铁死亡,并显示出显著的神经保护作用^[35]。本研究发现黄芪甲苷干预外泌体可促进 Nrf2/GPX4 蛋白及 mRNA 表达水平升高,从而抑制软骨细胞铁死亡。

4 结 论

本研究通过构建 IL-1 β 诱导的软骨细胞铁死亡模型,系统探讨了 AS-IV 预处理 hUCMSCs-Exos 对软骨细胞铁死亡的调控作用及分子机制。AS-IV 预处理的 hUCMSCs-Exos 能够显著改善铁死亡引起的线粒体损伤,逆转氧化应激标志物(ROS、MDA)的异常升高,并恢复抗氧化物质 GSH 的水平。进一步机制研究表明,

AS-IV 预处理通过增强 hUCMSCs-Exos 的生物活性,显著上调软骨细胞中 Nrf2/GPX4 通路的 mRNA 及蛋白表达,从而抑制脂质过氧化反应,减少铁死亡的核心因素之一。综上,本研究证实 AS-IV 预处理的 hUCMSCs-Exos 可通过 Nrf2/GPX4 通路抑制软骨细胞铁死亡,为骨关节炎的病理机制提供了新见解,并为基于外泌体的精准治疗策略奠定了实验基础。未来研究需结合临床转化探索递送系统优化、长期安全性评估及多通路交互机制,以发挥中医药在 KOA 与再生医学中的价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张文豪:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;易林、向文远:数据收集,分析实验数据,论文审核;方锐:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, et al. Osteoarthritis[J]. *Lancet*, 2015, 386 (9991): 376-387. DOI: 10.1016/S0140-6736 (14) 60802-3.
- [2] Sharma L. Osteoarthritis of the knee[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (1): 51-59. DOI: 10.1056/NEJMcip1903768.
- [3] Fan X, Chen G, Wang S, et al. Applications of chitosan and its derivatives in the treatment of osteoarthritis[J]. *Aging Dis*, 2024, 3 (7): 1006-1009. DOI: 10.14336/AD.2024.1080.
- [4] Hohmann E, Keough N, Frank RM, et al. Microfragmented adipose tissue has no advantage over platelet-rich plasma and bone marrow aspirate injections for symptomatic knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Sports Med*, 2025, 1 (4): 342-354. DOI: 10.1177/03635465241249940.
- [5] Ma T, Xu G, Gao T, et al. Engineered exosomes with ATF5-modified mRNA loaded in injectable thermogels alleviate osteoarthritis by targeting the mitochondrial unfolded protein response[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16 (17): 21383-21399. DOI: 10.1021/acsami.3c17209.
- [6] Giorgino R, Albano D, Fusco S, et al. Knee osteoarthritis: Epidemiology, pathogenesis, and mesenchymal stem cells: What else is new? An update[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (7): 6405. DOI: 10.3390/ijms24076405.
- [7] Ehioghae M, Vipra TK, Askins D, et al. Exploring orthopedic stem-cell approaches for osteoarthritis management: Current trends and future horizons[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2024, 28 (1): 27-35. DOI: 10.1007/s11916-023-01191-6.
- [8] Ni Z, Zhou S, Li S, et al. Exosomes: Roles and therapeutic potential in osteoarthritis[J]. *Bone Res*, 2020, 8 (2): 139-156. DOI: 10.1038/s41413-020-0100-9.
- [9] Zhang S, Teo KYW, Chuah SJ, et al. MSC exosomes alleviate temporomandibular joint osteoarthritis by attenuating inflammation and restoring matrix homeostasis[J]. *Biomaterials*, 2019, 200: 35-47. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.02.006.
- [10] Hade MD, Suire CN, Suo Z, et al. Mesenchymal stem cell-derived ex-

- osomes; Applications in regenerative medicine[J].CELLS,2021,10(8):1959.DOI:10.3390/cells10081959.
- [11] Zou J,Yang W,Cui W,et al.Therapeutic potential and mechanisms of mesenchymal stem cell-derived exosomes as bioactive materials in tendon-bone healing[J].J Nanobiotechnology, 2023, 21(1):14. DOI:10.1186/s12951-023-01778-6.
- [12] Chang YH, Wu KC, Ding DC. Chondrogenic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells cultured with exosome-depleted fetal bovine serum in an osteoarthritis mouse model[J].Biomedicines, 2022, 10(11):2773. DOI: 10.3390/biomedicines10112773.
- [13] 易林,向文远,张文豪,等.补肾痹通方联合骨髓间充质干细胞对损伤软骨细胞的保护机制及 SOX9、MMP-13 表达的影响[J].陕西中医,2024,45(6):728-732,739. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2024.06.002.
- [14] Cheng S, Xu X, Wang R, et al. Chondroprotective effects of bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes in osteoarthritis[J].J Bioenerg Biomembr, 2024, 56(1):31-44. DOI: 10.1007/s10863-023-09991-6.
- [15] Wang Y, Hu K, Liao C, et al. Exosomes-shuttled lncRNA SNHG7 by bone marrow mesenchymal stem cells alleviates osteoarthritis through targeting miR-485-5p/FSP1 axis-mediated chondrocytes ferroptosis and inflammation[J].Tissue Eng Regen Med,2024,21(8):1203-1216.DOI:10.1007/s13770-024-00668-8.
- [16] Zang Y, Wan J, Zhang Z,et al. An updated role of astragaloside IV in heart failure[J].Biomed Pharmacother,2020,126:110012.DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110012.
- [17] Chen M, Lu Y, Liu Y, et al. Injectable microgels with hybrid exosomes of chondrocyte-targeted FGF18 gene-editing and self-renewable lubrication for osteoarthritis therapy[J].Adv Mater,2024,36(16):e2312559.DOI:10.1002/adma.202312559.
- [18] Yu H, Huang Y, Yang L. Research progress in the use of mesenchymal stem cells and their derived exosomes in the treatment of osteoarthritis[J].Ageing Res Rev, 2022, 80:101684. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101684.
- [19] Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: Pathology, diagnosis, and treatment options[J].Med Clin North Am,2020,104(2):293-311. DOI:10.1016/j.mcna.2019.10.007.
- [20] Li X,Hu YN,Wu YT,et al.Exosomal let-7a-5p derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviates coxsackievirus B3-induced cardiomyocyte ferroptosis via the SMAD2/ZFP36 signal axis[J].Journal of Zhejiang University SCIENCE B,2024,25(5):422-437. DOI:10.1631/jzus.B2300077.
- [21] 李国婷,杨长超,刘琳,等.黄芪甲苷通过 SLC7A11/GPX4 通路调控铁死亡抗血管平滑肌细胞增殖的作用机制分析[J].中国实验方剂学杂志,2025,31(10):159-167. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20250966.
- [22] Han S. Osteoarthritis year in review 2022: Biology[J].Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(12):1575-1582. DOI: 10.1016/j.joca.2022.09.003.
- [23] Tang D, Chen X, Kang R,et al. Ferroptosis: Molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Res,2021,31(2):107-125. DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1.
- [24] Mou Y, Wang J, Wu J, et al. Ferroptosis, a new form of cell death: Opportunities and challenges in cancer[J].JHematol Oncol, 2019, 12(1):34.DOI:10.1186/s13045-019-0720-y.
- [25] Dixon SJ, Olzmann JA. The cell biology of ferroptosis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(6):424-442. DOI: 10.1038/s41580-024-00703-5.
- [26] Wu X, Li Y, Zhang S,et al. Ferroptosis as a novel therapeutic target for cardiovascular disease[J]. Theranostics, 2021, 11(7):3052-3059. DOI:10.7150/thno.54113.
- [27] Luo L, Huang F, Zhong S, et al. Astaxanthin attenuates ferroptosis via Keap1-Nrf2/HO-1 signaling pathways in LPS-induced acute lung injury[J]. Life sciences,2022,311(PA):121091. DOI:10.1016/j.lfs.2022.121091.
- [28] Sun YY, Zhu HJ, Zhao RY, et al. Remote ischemic conditioning attenuates oxidative stress and inflammation via the Nrf2/HO-1 pathway in MCAO mice[J].Redox Biol, 2023,66:102852.DOI:10.1016/j.redox.2023.102852.
- [29] Yang R, Gao W, Wang Z, et al. Polyphyllin I induced ferroptosis to suppress the progression of hepatocellular carcinoma through activation of the mitochondrial dysfunction via Nrf2/HO-1/GPX4 axis[J].Phytomedicine,2024,122:155135.DOI:10.1016/j.phymed.2023.155135.
- [30] 梁治权,孟庆才,李祥生,等.血清 PDGF、FGF-2 水平与膝关节炎病情严重程度的相关性[J].疑难病杂志,2023,22(9):972-976.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.09.015.
- [31] 陶盼,刘凡,李智斌.基于炎症因子探讨膝关节关节炎的中医药研究进展[J].河北中医,2024,46(8):1403-1408. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2024.08.040.
- [32] 李江涛,李争,李翔鹏,等.基于 Nrf2/GPX4 铁死亡途径探讨甘露清瘟方对急性肺损伤大鼠的保护作用[J].中成药,2025,47(2):596-600. DOI:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.02.039.
- [33] 廖太阳,马振源,邢润麟,等.膝痹宁Ⅱ方对膝关节关节炎软骨细胞铁死亡及 Nrf2/GPX4 信号通路的影响[J].中华中医药杂志,2024,39(10):5182-5188.
- [34] 刘文,章尹岗,别志霞,等.黄芪甲苷对肥胖糖尿病大鼠肾脏氧化应激、Nrf2 蛋白表达和胰岛 β 细胞的影响[J].疑难病杂志,2019,18(1):67-71. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.01.016.
- [35] 刘恩旭,聂颖,段嘉豪,等.黄芪甲苷联合 BMSCs-Exos 对 PC12 细胞铁死亡的影响[J].中草药,2024,55(23):8056-8066. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.23.013.

(收稿日期:2025-01-20)

慢性阻塞性肺疾病稳定期心肺气虚病机探讨

贾振华



基金项目: 国家中医药管理局中医药多学科交叉创新团队(ZYYCXTD-D-202206)

作者单位: 050091 石家庄, 河北以岭医院, 国家中医药管理局高水平中医药重点学科—中医络病学; 050091 石家庄, 河北省络学创新医药研究院; 050035 石家庄, 络病研究与创新中药国家重点实验室

通信作者: 贾振华, E-mail: jzhjiazhenhua@163.com

【摘要】 概要梳理了中医心肺相关的历史文献, 指出宗气-心肺-气血-营卫-络脉是心肺相关的理论核心; 基于络络病证治探讨了慢性阻塞性肺疾病稳定期“气络-气道-血络”传变规律, 提出其心肺气虚的核心病机, 为“益气活血通络”治法及药物早期应用于慢性阻塞性肺疾病稳定期奠定了理论基础; “益气活血通络”治法通过保护肺微血管内皮细胞干预慢性阻塞性肺疾病实现心肺同治, 进一步为该病机观点提供了现代实验数据支撑。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 心肺气虚; 宗气; 肺微血管内皮细胞; 益气活血通络

【中图分类号】 R256.14

【文献标识码】 A

Exploration of the pathogenesis of heart and lung qi deficiency in stable phase of chronic obstructive pulmonary disease Jia Zhenhua. Hebei Yiling Hospital, High-level TCM Key Disciplines of National Administration of Traditional Chinese Medicine—Luobing Theory, Hebei, Shijiazhuang 050091, China/Hebei Luoxue Innovation Medical Research Institute, Hebei, Shijiazhuang 050091, China/State Key Laboratory for Innovation and Transformation of Luobing Theory, Hebei, Shijiazhuang 050035, China

Funding program: Innovation Team and Talents Cultivation Program of National Administration of Traditional Chinese Medicine (ZYYCXTD-D-202206)

Corresponding author: Jia Zhenhua, E-mail: jzhjiazhenhua@163.com

【Abstract】 This article summarizes the historical literature related to traditional Chinese medicine's heart and lungs, and points out that the core of the theory of heart and lungs is the combination of Zong Qi, heart and lungs, Qi and blood, Ying Wei, and Luo Mai; Based on the diagnosis and treatment of pulmonary collateral disease, this study explores the transmission pattern of "Qi Luo - Airway - Blood Luo" in chronic obstructive pulmonary disease, proposes the core pathogenesis of heart lung qi deficiency, and lays a theoretical foundation for the treatment of "Qi tonifying, blood activating, and meridian unblocking" and the early application of drugs in Stable period of chronic obstructive pulmonary disease; The treatment method of "tonifying qi, promoting blood circulation, and unblocking collaterals" intervenes in chronic obstructive pulmonary disease by protecting pulmonary microvascular endothelial cells, achieving the same treatment of heart and lung, further providing modern experimental data support for the pathogenesis of this disease.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Heart and lung qi deficiency; Zong Qi; Pulmonary microvascular endothelial cells; Yiqi Huoxue Tongluo

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续性气流受限为特征的常见慢性呼吸系统疾病, 其病程长、反复发作, 严重影响患者的生活质量及预后^[1]。目前对 COPD 稳定期的中医辨证分型多以肺脾气虚和肺肾气虚为主, 治疗上侧重补益肺脾、温肾纳气等法^[2-4], 未重视心肺之间的关系在 COPD 发病及病机演变中的核心作用。实际上, 心肺相关在中医五脏相关整体观念中最具代表性,

中医心肺在解剖位置、生理功能、病机传变等方面形成位置相邻、生理相关、病理相系的紧密关系, 形成了心肺相关的理论基础。明代程玠倡言“心肺亦当同归于一治”“治心必调肺气, 治肺需顾心血”^[5-6]。本文基于心肺相关探讨 COPD 的发病及治疗规律, 提出 COPD 稳定期心肺气虚的病机观点, 突破了从肺脾气虚、肺肾气虚论治的现状, 为心肺同治提高 COPD 临床治疗水平开辟有效新途径。

1 中医心肺相关概述

心肺二脏同居膈上胸中清阳之地,位置相邻,经络相连^[7-8],《难经·三十二难》言“心者血,肺者气,血为荣,气为卫,相随上下,谓之荣卫”,对心肺-气血-营卫进行了一体化论述,营卫以气血之体作流通之用,借助心肺之气流转敷布全身,发挥“气主煦之,血主濡之”的生理功能。病理状态下既可心病传肺,如《灵枢·病传》曰“病先发于心,一日而之肺”;又可肺病传心,《灵枢·本脏》曰“肺大则多饮,善病胸痹”,最终导致心肺同病。历史上形成了心病治肺、肺病治心、心肺同治的理论特色^[9]。心病治肺,《灵枢·厥病》提出肺心痛概念:“厥心痛,卧若徒居,心痛间,动作,痛益甚,色不变,肺心痛也,取之鱼际、太渊。”东汉张仲景《金匮要略·胸痹心痛短气病脉证治》创瓜蒌薤白之属,首开从肺论治胸痹临床用药之先河。肺病治心,宋代杨士瀛《仁斋直指方论》用大阿胶丸治疗“心火自炎,遂使燥热乘肺”。心肺同治以《金匮要略·痰饮咳嗽病脉证并治》治支饮“咳逆倚息,短气不得卧”的木防己汤最具代表性,其利水、益气、活血、清热之功,暗合现代肺心病治疗要义。

虽然中医学发展过程中形成了心肺相关及心肺同治理论,但尚未形成相对系统的理论体系。基于宗气-营卫-络脉相关性探讨心肺同治的理论核心,指出宗气积于胸中,贯心脉以行呼吸,成为心肺功能的根本动力^[10]。宗气由脾胃运化的水谷精气与肺吸入的自然界清气相合而成,《灵枢·邪客》谓“宗气积于胸中,出于喉咙,以贯心脉,而行呼吸焉”,明确指出宗气积于胸中气海,走息道以行呼吸、贯心脉以行血气,总理心肺功能,鼓动心肺动而不息,是构成并维系人体心肺功能活动的根本动力。宗气通过调节心肺之间的功能,使人体保持呼吸匀畅、心律平稳、血行畅达的最佳状态。《素问·平人气象论》言“人一呼脉再动,一吸脉亦再动,呼吸定息脉五动”,《灵枢·动输》说“故人一呼脉再动,一吸脉亦再动,呼吸不已,故动而不止”,《难经·一难》言“人一呼脉行三寸,一吸脉行三寸,呼吸定息,脉行六寸”,可见,通过宗气参与呼吸节律的调节,参与心脏搏动节律的形成与维持,从而成为连接心肺功能的中枢环节^[11]。“走息道以行呼吸”和“贯心脉以行气血”作为宗气的两大功能,建立起心肺、气血、营卫之间的密切联系。清代吴谦《医宗金鉴》言“以其定位之体而言,则曰气血,以其流行之用而言,则曰营卫”,指出了营卫以气血之体作流通之本属性,推动气、血、津、液、精在体内的输布代谢,实现对脏腑组织的温煦濡养作用,也是心肺推运气血运行

功能的体现。这一重要生理功能离不开络脉末端孙络交会贯通作用,正如《素问·气穴论》说“孙络三百六十五穴会……以通荣卫”,明代张景岳《类经》注云:“表里之气,由络以通,故以通营卫。”综上,宗气贯心脉以行呼吸,又分为营卫之气,营卫“由络以通,交会生化”是维持心肺生理功能的前提和基础^[12]。宗气生成不足,必然引起心气亏虚,形成心肺气虚证。在心肺气虚基础上营卫“由络以通,交会生化”异常产生痰、瘀、毒等病理产物,是推动心肺疾病进展、加重的共性核心病机。这为基于心肺同治探讨心肺重大疾病的发病及治疗规律提供了中医理论指导。

2 基于心肺相关提出 COPD 稳定期心肺气虚病机

2.1 心肺气虚证的历史源流

历史上心肺气虚首见于金元医家李东垣《内外伤辨惑论·辨气少气盛》,云“内伤饮食劳役者,心肺之气先损……故口鼻中皆短气少气,上喘懒言,人有所问,十不欲对其一,纵勉强答之,其气亦怯,其声亦低,是其气短少不足验也”。李东垣基于脾土与肺金的位置与功能关系,创制补中益气汤,通过补益升提中焦脾胃清阳之气以充养肺气,即“培土生金”治法在临床的灵活运用。但其所言“内伤饮食劳役者,心肺之气先损”,明确指出中焦脾胃之气受损不仅影响肺气且影响心气,导致心肺气虚。这一观点上承《素问·六节藏象论》“五气入鼻,藏于心肺,上使五色修明,音声能彰”,指出自然界清气通过鼻窍入于心肺,滋养气血以维持人体生命活动,从而使“五色修明,音声能彰”,故李东垣描述心肺气虚证的临床表现突出了短气少气、声低气怯、上喘懒言,“人有所问,十不欲对其一。”清代李用粹《证治汇补》也说:“肺伤日久,必及于心。盖心肺同居上焦,心主血脉,肺主气,朝百脉,辅心而行血脉。肺病血瘀,必损心气。”

近代名医张锡纯首创大气下陷病机,对理解心肺气虚病机特点作出了突出贡献^[13]。张锡纯上承《灵枢·邪客》所言“宗气积于胸中……以贯心脉,而行呼吸焉”,提出胸中大气既是呼吸之枢机,又主心血之循环及心机之跳动,涵盖了心肺之气及其功能在内,正如《医学衷中参西录》载:“盖心肺均在膈上,原在大气包举之内,是以心血之循环,肺气之呼吸,皆大气主之”“心机之跳动,亦为大气所司也。”他总结的 17 种大气下陷临床症状,多与心肺气虚导致的呼吸、心律及血液运行失常相关,如“此气一虚,呼吸即觉不利”“胸中大气下陷,气短不足以息……满闷怔忡”“有呼吸短气者”“有胸中满闷者,有努力呼吸似喘者”“气短不足以息,因而努力呼吸,有似乎喘”,与 COPD 标志性的临床症状——活动后呼吸困难极其吻合,同时伴有的心

悸怔忡、胸中窒闷等症状,为研究 COPD 心肺气虚证的病机特点与临床证候特征提供了重要参考依据。

2.2 COPD 稳定期心肺气虚证的病机探讨 基于肺络病证治提出 COPD 病变过程遵循“气络-气道-血(脉)络”的传变规律。COPD 属中医“肺胀”范畴,《黄帝内经》描述了肺胀“虚满而喘咳”的临床特征,反映了肺之气络因虚留滞而胀的病机特点,因宗气“贯心脉以行呼吸”,是推动肺产生呼吸运动实现吸清呼浊的根本动力,宗气虚陷是导致肺胀“虚满而喘咳”的主要病机因素。宗气“贯心脉”分为营卫之气,卫气“温分肉、充皮肤、肥腠理、司开阖”的作用一方面卫外御邪,维持着呼吸系统免疫屏障作用,另一方面又通过“司开阖”调节气道的舒缩,为体内外清浊之气交换提供畅通通路,若宗气虚陷,卫气“司开阖”功能失职,气道舒缩不利发生“肺管不利”“气道涩”,是产生“气上喘逆”“鸣息不通”等肺胀症状的关键环节;肺管不利,气道中津液异常,代谢产物不能及时肃清,积聚为痰,痰阻气道而发生气道壅阻之变。

关于血(脉)络病变,古人重视肺胀疾病中后期气道损伤、痰饮阻滞气道后的瘀血病变,元代朱丹溪《丹溪心法》提出“痰挟瘀血碍气而病”,清代唐容川《血证论》提出“然使无瘀血……不致喘息咳逆而不得卧也”,应是肺胀中后期脉络末端津血互换异常痰瘀互阻之变。然而《素问·逆调论》指出“起居如故而息有音者,此肺之络脉逆也,络脉不得随经上下,故留经而不行,络脉之病人也微……夫不得卧卧则喘者,是水气之客也”,从“起居如故而息有音”到“不得卧卧则喘者”准确描述了从 COPD 早期阶段日常起居不受影响发展至后期尤其是出现肺心病心力衰竭时“咳逆倚息不能平卧”的典型表现。更重要的是,《黄帝内经》将“起居如故而息有音者”归之为“肺之络脉逆也”,既有肺之气络中宗气虚滞的病机参与,也指出了肺胀病变早期也存在肺之血(脉)络病变,并持续至病变中后期病情严重时期,表明肺之血(脉)络贯穿于肺胀从轻到重的整个病变过程。这与西医学肺微小血管的病理改变贯穿于 COPD 全过程的认识相吻合。

基于肺络病变不仅有病机传变的连续性,更有病理损伤的交互性,呈现出病变状态的复杂性,提示从“气络-气道-血(脉)络”交互影响的病机特点中全面认识 COPD 的中医发生发展演变规律,体现了“肺病及心”的病理传变。COPD 始于宗气亏虚导致心肺气虚,必然引起肺之血(脉)络结构及功能改变,不能助心行血导致血液运行不畅,进而瘀血阻滞脉络,病情逐渐加重,正如《灵枢·刺节真邪》所言:“宗气不下,脉

中之血,凝而留止。”与西医学病理所见 COPD 早期肺微血管异常到后期肺动脉高压、肺心病过程高度契合。肺胀病变早期病情尚轻微,尚未反映出典型的血络受损的临床特征,但络中之血的循行包括脉络的结构与功能均已发生了变化。这也提示关注肺胀病早中晚各个阶段血(脉)络的病理表现,有可能成为早期介入阻断病变发展演变过程的关键因素。

2.3 提出 COPD 稳定期心肺气虚的临床价值及意义

目前 COPD 稳定期药物治疗聚焦于气道病变,以抗炎、解痉、平喘为主^[14],虽可缓解症状,但无法逆转疾病进程或阻止肺功能进行性下降。目前全球 COPD 的药物治疗仍面临挑战,缺乏可逆转潜在的气道重塑、肺气肿及血管异常等疾病特征的药物治疗法。在过去的 30 年仅有 1 种新的药物类别被批准用于 COPD 治疗,即磷酸二酯酶 3/4(PDE3/4)抑制剂^[15]。基于肺络病证治提出的 COPD 遵循“气络-气道-血(脉)络”的传变规律,更为关键的是基于病机传变的连续性和病理损伤的交互性,提示重视肺之血(脉)络在肺络病变中的重要作用。由于中医学发展史上重经轻络、重经轻脉现象长期存在,历代虽有肺朝百脉之论,也是配合肺主气司呼吸及辅助心主血脉功能。心主血脉,肺主气,肺病日久致气虚,气虚而致血瘀,气血是心肺相关的重要因素,基于心肺相关理论提出 COPD 稳定期心肺气虚证,围绕心肺气虚病机演变规律为“益气活血通络”治法及药物早期干预 COPD 阻断病程进展奠定理论基础,对突破中西医目前主要针对气道炎性反应、黏液高分泌及高反应性的治疗现状具有重要临床价值。

肺的生理功能由肺之气络、气道及血(脉)络共同参与完成,肺之血(脉)络既作为肺络的组成部分参与肺主气司呼吸、朝百脉等生理功能的实现,又属于心所主的全身血脉及其分支脉络的组成部分。“心主血脉”包括主血和主脉两方面功能,血液渗灌濡养、供血供气、津血互换、营养代谢功能必须借助交织成网状的脉的中下层组织脉络来实现,故《素问·气穴论》说“三百六十五脉,并注于络”,《灵枢·卫气失常》言“血气之输,输之诸络”,《灵枢·小针解》亦云“节之交三百六十五会者,络脉之渗灌诸节者也”,均指出血液由心脏泵出后由脉输送至脉络,在脉络部位渗灌到脏腑肢节,心主血脉之脉涵盖了由脉分出的各级网络分支。故明代张景岳《景岳全书》言:“心主血脉,血足则面容光彩,脉络满盈。”清代黄元御《四圣心源》说:“脉络者,心火之所生也,心气盛则脉络疏通而条达。”明确指出了脉络由心所主。脏腑组织通过脉络的层层渗灌

得到充足的血液供应,以维持正常功能,这与西医学认为血液由心脏泵出,经大血管逐渐进入中小血管直至微循环,血液在微循环中流动缓慢以利于血液和组织液之间物质交换的循行特点是一致的。肺与心之间有血脉连通,全身的主要血脉又与心相连,“心主血脉”“肺朝百脉”,心是推动血液运行的基本动力,全身的血朝会于肺,借助肺司呼吸,吸清呼浊,将天之清气(氧气)注入血液并带走血中之浊气,这一清浊之气与血液之间的交换过程是在脉络的末端进行的,富含天之清气的血液,又借助血脉到最细小的末端的孙络(微循环)渗灌到脏腑组织,发挥“血主濡之”的重要生理功能。提出 COPD 心肺气虚证突出了心所主之血脉及其分支脉络在 COPD 发病中的作用,有助于突破历代重视肺主气而忽视肺之血(脉)络在肺系疾病发展演变中作用的历史局限。

2.4 “益气活血通络”治疗 COPD 心肺气虚证的实验研究 基于中医血(脉)络与西医微血管包括微循环解剖形态学同一性,从肺微血管内皮细胞(pulmonary microvascular endothelial cells, PMEC)与 COPD 相关性切入研究,探讨“益气活血通络”治法代表药物通心络对肺微血管的保护作用。刘玉金等^[16]证明,通心络不仅可以降低 COPD 合并不稳定心绞痛患者的心绞痛症状,还可以明显改善肺功能指征,以及咳嗽、咯痰和呼吸困难等呼吸系统症状。Wang 等^[17]与 Kuang 等^[18]也证实,通心络可保护肺微血管内皮屏障功能而延缓 COPD 合并动脉粥样硬化的疾病进展。Han 等^[19]完成的一项纳入 20 项血管活性药物治疗 COPD 的随机对照试验(RCTs),总样本量为 986 例的 Meta 分析研究,结果表明血管活性药物有助于改善 COPD 患者的气血交换功能和生活质量。基于上述实验,Guo 等^[20]进一步研究发现香烟烟雾(cigarette smoke, CS)暴露 2 周(超早期)即引发 PMEC 糖萼降解,其降解程度随 CS 暴露时间延长(4 周、6 周、12 周)逐步加重,其机制与 CS 引起氧化应激及炎症反应驱动糖萼损伤有关;糖萼破坏后触发 PMEC 凋亡、血管屏障破坏及免疫细胞浸润,使肺病理损伤和肺功能降低的时间点前移,从而推动 COPD 进展,证实 PMEC 损伤是 COPD 的早期驱动因素。实验研究显示,叠加内皮损伤剂 L-NAME 可加速肺气肿形成并恶化肺功能,反向证实内皮保护的重要性。通心络通过抑制氧化应激、下调糖萼降解酶表达、修复糖萼结构完整性,显著减轻 PMEC 凋亡并延缓 COPD 进程,而 L-NAME 对通心络疗效的拮抗作用进一步证实其通过保护 PMEC 治疗 COPD 的特点。机制研究表明,CS 通过诱导 PMEC 程序性死亡、

抑制内皮干细胞(gCap)增殖分化及破坏肺泡上皮—内皮细胞间通讯网络介导肺损伤,通心络则通过促进 gCap 再生、维持细胞间通讯实现 PMEC 保护作用。以上研究阐明了 PMEC 损伤是 COPD 进展中的关键环节,为“益气活血通络”治法基于肺微血管保护治疗 COPD 心肺气虚证提供了实验数据支撑。

3 小结与展望

心肺相关理论作为中医整体观念的重要组成部分,为解决心肺重大疾病提出了新的研究思路。基于心肺相关提出 COPD 心肺气虚证有助于把握 COPD 发展演变的始动及关键病机,并突出心所主之血脉及其分支脉络在 COPD 发病中的作用,有助于突破历代重视肺主气而忽视肺之血(脉)络在肺系疾病发展演变中作用的历史局限。围绕心肺气虚的病机演变规律为“益气活血通络”治法及药物早期干预 COPD 阻断病程进展奠定理论基础,对突破中西医目前 COPD 聚焦气道的治疗现状开辟了新的研究方向,为 COPD 稳定期的中医治疗提供理论依据,凸显心肺同治的临床价值。

参考文献

- [1] 《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》诊断要点[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(6):134.
- [2] 李建生,李素云,余学庆.慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011 版)[J].中医杂志,2012,53(1):80-84.DOI:10.13288/j.11-2166/r.2012.01.011.
- [3] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会.慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011 版)[J].中医杂志,2012,53(2):177-178.DOI:10.13288/j.11-2166/r.2012.02.025.
- [4] 世界中医药学会联合会内科专业委员会.慢性阻塞性肺疾病中西医结合诊疗指南(2022 版)[J].中国循证医学杂志,2023,23(10):1117-1128.
- [5] 刘永尚,郭锦晨,冯焯,等.新安医家程珪“心肺同归一治”学术思想析要[J].山西中医学院学报,2018,19(1):1-3.
- [6] 冯焯,杨勤军,郭锦晨.从心肺相关论新安医家程松崖“心肺同治”理论[J].中医药临床杂志,2016,28(1):30-32.DOI:10.16448/j.cjctm.2016.0013.
- [7] 刘玉金,贾振华.心肺相关源流探析[J].中国中医基础医学杂志,2017,23(6):741-743,753.DOI:10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2017.06.052.
- [8] 张元贵,邱仕君.论心肺相关的内在机制[J].光明中医,2016,31(15):2166-2168.
- [9] 张元贵.中医心肺相关理论及其临床应用探讨[D].广州:广州中医药大学,2009.
- [10] 贾振华.心肺同治理论与临床[J/OL].中国实验方剂学杂志,1-7.[2025-08-01].https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20250936.
- [11] 李玉倩,杨爽.基于宗气理论探讨慢性阻塞性肺疾病稳定期的治疗[J].中国中医药现代远程教育,2023,21(1):64-67.
- [12] 常成成,李红蓉,刘红利,等.络病学说营卫交会生化理论探讨[J].中医杂志,2017,58(1):2-5.DOI:10.13288/j.11-2166/r.

2017.01.001.

[13] 范逸品,曹洪欣.从大气下陷论治慢性病经验举隅[J].中华中医药杂志,2012,27(6):1596-1598.

[14] Venkatesan P.GOLD COPD report: 2023 update[J].Lancet Respir Med,2023,11(1):18.DOI:10.1016/S2213-2600(23)00461-7.

[15] Gan Q, Wu Y, Su X, et al. Inhaled dual PDE3/4 inhibitor ensifentrine for chronic obstructive pulmonary disease: A potential therapeutic perspective[J].Am J Respir Crit Care Med,2024,209(2):223-224.DOI:10.1164/rccm.202307-1143LE.

[16] 刘玉金,李彩云,吴艳松,等.心肺同治干预慢性阻塞性肺疾病稳定期合并稳定性心绞痛 24 例临床研究[J].江苏中医药,2019,51(2):36-39.

[17] Wang Y,Kuang X,Yin Y,et al.Tongxinluo prevents chronic obstructive pulmonary disease complicated with atherosclerosis by inhibiting ferroptosis and protecting against pulmonary microvascular barrier dysfunction[J].Biomed Pharmacother,2022,145:112367.DOI:10.1016/j.biopha.2021.112367.

[18] Kuang X, Wang Y, Liu S, et al. Tongxinluo enhances the effect of atorvastatin on the treatment of atherosclerosis with chronic obstructive pulmonary disease by maintaining the pulmonary microvascular barrier[J].Food Sci Nutr,2023,11(1):390-407.DOI:10.1002/fsn3.3070.

[19] Han N, Qi H, Yin Y, et al. The effectiveness of vasodilators on chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis[J].Medicine (Baltimore), 2024, 103 (46) : e39794. DOI: 10.1097/MD.00000000000039794.

[20] Guo J, Sun J, Xiong M, et al. Pulmonary microvascular endothelial glycocalyx degradation as a key driver in COPD progression and its protection by Tongxinluo [J]. Phytomedicine, 2025, 143: 156878. DOI:10.1016/j.phymed.2025.156878.

(收稿日期:2025-06-06)

作者 · 编者 · 读者

撰写医学论文主体部分的要求

- 1 前言 概述研究的背景、目的、研究思路、理论依据、研究方法、预期结果和意义等。仅提供与研究主题紧密相关的参考文献,切忌写成文献综述。一般以 200~300 个汉字为宜,占全文字数的 5% 左右。
- 2 资(材)料与方法 实验研究论文常写成“材料与方法”,临床研究论文常写成“资料与方法”。
- 2.1 研究对象:研究对象为人,需注明时间、地点、分组方法、一般情况、选择标准与排除标准等,并说明经所在单位伦理委员会批准,研究对象知情同意。研究对象为实验动物,需注明动物的名称、种系、雌雄、年龄、饲养条件、健康状况及合格证号等。
- 2.2 药品、试剂及仪器、设备:药品及化学试剂使用通用名称,并注明剂量、单位、纯度、批号、生产单位及给药途径。仪器、设备应注明名称、型号、规格、生产单位、精密度或误差范围,无须描述工作原理。
- 2.3 观察指标与方法:选用相应观察指标,详述新创的方法及改良方法的改进之处,以备他人重复。采用他人方法,以引用参考文献的方式给出即可。
- 2.4 统计学方法 说明所使用的统计学软件及版本,明确资料的表达及统计学方法的选择。用 $\bar{x} \pm s$ 表达服从或近似服从正态分布的计量资料,可采用 t 检验、方差分析;用 $M(Q_1, Q_3)$ 表达呈偏态分布的计量资料或生存时间资料,可采用秩和检验,若考虑协变量的影响,可采用协方差分析;用频数或构成比(%)表达计数资料或等级资料,可采用卡方检验或秩和检验。
- 3 结果 是指与设计的观察指标相对应的实(试)验所得数据、观察记录,经过综合分析和统计学处理的结果,而不是原始数据,更不是原始记录。按逻辑顺序在正文的文字、表格和图中描述所获得的结果。结果的叙述应实事求是,简洁明了,数据准确,层次清楚,逻辑严谨。以数据反映结果时,应注意不能只描述导数(如百分数),还应同时给出据以计算导数的绝对数。一般应对所得数据进行统计学处理,并给出具体的统计检验值,如: $t=2.85, P<0.01$ 。
- 4 讨论 是对研究结果的科学解释与评价,是研究所形成的科学理论,不必重述结果部分具体数据或资料。着重讨论研究结果的创新之处及从中导出的结论,包括理论意义、实际应用价值、局限性,及其对进一步研究的启示。应将本研究结果与其他有关的研究相比较,并将本研究结论与目的联系起来讨论,同时列出相关参考文献。
- 5 结论 是对研究结果和论点的提炼与概括,如果推导不出结论,可在讨论中写一结束语。

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.020

罕见病病例

诺卡菌感染致颅内多发脓肿 1 例

郝紫建, 吕茜, 程建业, 岳世元

作者单位: 050000 石家庄, 河北省胸科医院神经外科(郝紫建、程建业、岳世元); 050000 石家庄, 河北省人民

医院内分泌科(吕茜)

通信作者: 岳世元, E-mail: 893391659@qq.com



【摘要】 报道 1 例诺卡菌感染所致颅内多发脓肿患者诊治过程, 并进行回顾性分析, 以提高对诺卡菌感染致颅内多发脓肿的诊治水平。

【关键词】 颅内多发脓肿; 诺卡菌感染; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R742.7 【文献标识码】 B

A case of multiple intracranial abscesses caused by rare nocardia infection Hao Zijian*, Lyu Qian, Cheng Jianye, Yue Shiyuan. * Department of Neurosurgery, Hebei Chest Hospital, Hebei, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Yue Shiyuan, E-mail: 893391659@qq.com

【Abstract】 We report the diagnosis and treatment of a patient with multiple intracranial abscesses caused by Nocardia infection, followed by a retrospective analysis to improve clinical management of this rare condition.

【Key words】 Multiple intracranial abscesses; Nocardia infection; Diagnosis; Treatment

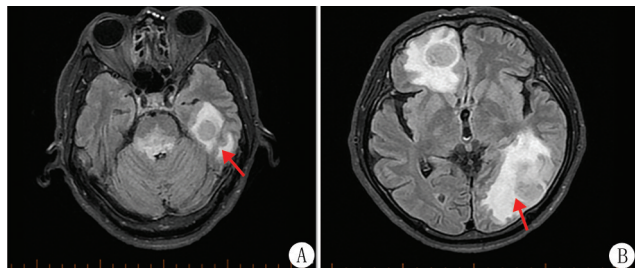
患者, 男, 57 岁, 主因头痛 1 个月、加重 1 周于 2024 年 11 月 7 日入院。患者于 1 个月前无诱因出现头痛, 表现为左侧颞部闷痛, 无恶心、呕吐, 无视物模糊、发热、咳嗽及咯痰, 当地医院查白细胞、C 反应蛋白(CRP)显著上升, 对症治疗后又有所下降, 但未恢复正常。1 周前上述症状加重, 出现间断刀刺样疼痛, 伴不认字、不会写字、纳差等症状, 听力理解及语言表达均正常, 给予羟考酮、普瑞巴林处理, 头颅 MR 强化可见脑内多发异常信号, 患者为求进一步诊治入院。患者既往有左侧胸壁结核、继发性肺结核双肺上中下涂(阴)分子(阴)初治病史 20 个月, 规律抗结核治疗 16 个月, 停药 4 个月, 无高血压、冠心病、糖尿病等慢性病史。

入院查体: T 36.7℃, P 100 次/min, R 20 次/min, BP 116/72 mmHg。心率 100 次/min, 心律齐, 未闻及杂音。双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音。双手杵状指。神经系统查体: 患者神志清楚, 言语、视力、视野均大致正常。失读、失写。四肢肌力 V 级, 肌张力正常, 两侧肱二、三头肌反射、膝腱反射及跟腱反射存在, 两侧对称, 无增强或减弱。双侧 Babinski 征及 Hoffmann 征未引出, 感觉共济运动检查未见明显异常。颈抵抗, 颈胸 2 横指, Kernig 征阳性。实验室检查: 血 WBC $24.69 \times 10^9/L$, NEU 90.6%, L 6%, RBC $4.46 \times 10^{12}/L$, Hb 112 g/L, Ret 35.7%, 平均红细胞体积(MCV) 80 fL, 平均血红蛋白量(MCH) 25.1 pg, 平均血红蛋白浓度(MCHC) 314 g/L, PLT $584 \times 10^9/L$ 。碱性磷酸酶(ALP) 191 U/L, CRP 115.06 mg/L, 前白蛋白(PAB) 150 mg/L, 白蛋白(Alb) 29 g/L, 纤维蛋白原 7.06 g/L。淋巴细胞相关检测: 淋巴细胞计数 $1.47 \times 10^9/L$, 总 T 淋巴细胞计数 $0.92 \times 10^9/L$,

总 T 淋巴细胞百分比 62.47%, 辅助/诱导 T 淋巴细胞计数 $0.52 \times 10^9/L$ 。糖类抗原 724 为 18.37 U/ml。红细胞沉降率 67 mm/h, 降钙素原 0.22 $\mu\text{g}/L$ 。免疫自身抗体: 抗 Ro-52KD 抗体阳性(+), 抗线粒体抗体 M2 阳性(+).

11 月 8 日脑脊液检查: 压力 192 mmH₂O, 抗酸染色示抗酸杆菌阴性, 脑脊液 Xpert 报告显示结核分枝杆菌未检出。胸部 CT: 双肺多发病变, 双侧胸膜局部增厚、粘连。11 月 11 日行头部 MR 波谱成像(图 1): 提示桥脑、左侧顶枕叶、右侧额叶多发团状异常信号影伴周围水肿, 病变区神经元受损伴坏死。请院内多学科会诊, 考虑患者为: (1) 中枢神经系统感染, 结核性脑膜脑炎? 其他特殊菌感染? (2) 恶性病变待除外。患者拒绝行颅脑、肺部穿刺等检查, PPD 试验强阳性, 硬结直径 22.5 mm, 红肿无水泡。给予 HREMfx+利奈唑胺实验性抗结核治疗, 头孢曲松抗细菌感染、对症脱水降颅压、保肝等处理。患者出现一过性头痛减轻, 监测白细胞、CRP 下降至正常范围。夜间睡眠差, 给予对症治疗。期间出现胸闷症状, 心电图诊断为心肌缺血, 行麝香保心丸以改善心肌供血。患者进食差, 给予多潘立酮促胃肠动力, 静脉营养支持等治疗。送检血培养阴性, 查布病检测阴性。11 月 26 日头部 MR 强化复查患者颅内病变进展明显。

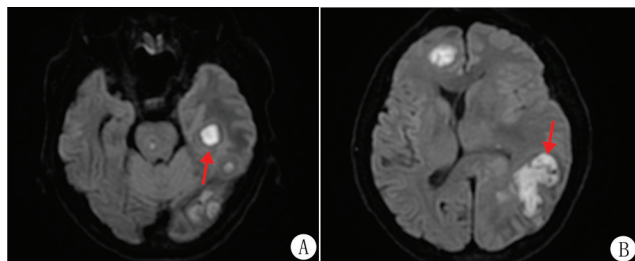
11 月 28 日再次腰穿脑脊液 PACEseq 病原宏基因组学检测报道检出脓肿诺卡菌, 特异序列数为 132。修正诊断: 中枢神经系统脓肿诺卡菌感染。11 月 28 日行颅脑 MR 弥散成像(图 2): DWI 序列显示桥脑点状高信号影, 左侧额顶枕叶、右侧额叶呈现多发片状高信号影, ADC 序列为低信号影, 病变外周可见环



注:A. 左侧颞叶囊变信号影;B. 左侧大脑半球大片状异常高信号影。

图1 患者头部 MR 波谱图

状高信号影,右侧侧脑室受压,中线结构右移。双侧顶叶可见多发结节样高信号。根据药敏结果给予患者复方磺胺甲噁唑片及利奈唑胺治疗,针对颅内多发脓肿、周围水肿明显,继续行以甘露醇、浓氯化钠脱水降颅压及注射用七叶皂苷钠消除脑水肿治疗。12月10日复查颅脑 MR 增强扫描显示颅内部分强化病灶减少,水肿范围局部略减小,但左侧枕叶病变范围仍较大,水肿较重,中线结构移位。12月12日行神经内镜辅助下、显微镜下左颞枕多发颅内脓肿切除术,术后次日行 IDseqTMUltra 病原捕获基因组学检测可见脓肿诺卡菌,序列数为 1682。术后予以引流管内注射阿米卡星注射液冲洗术腔抗感染治疗,同时静脉予以阿米卡星注射液(0.4 g, 每 12 h 1 次)及消肿、降颅压及抗感染药物治疗。患者症状逐渐好转,恢复良好。



注:A. 桥脑点状高信号影;B. 左侧颞顶枕叶、右侧额叶多发片状高信号影。

图2 患者颅脑 MR 弥散成像图

讨论 诺卡菌是主要存在于土壤的一种放线菌,需氧性强,对人类来说,诺卡菌主要通过皮肤或呼吸道侵袭人体引发感染,也能通过血行播散到脑等重要器官,增加颅内多发脓肿、中枢神经系统感染风险^[1-2]。由于诺卡菌感染临床症状缺乏特异性,且其细胞壁内存在较多的分枝菌酸脂质成分,多呈现抗酸染色弱阳性,故临床易被误诊为结核分枝杆菌感染,进而造成不良预后^[3]。国外研究报道,2011—2018 年侵袭性诺卡菌感染病例 268 例中移植接受者占比 30.6%,同时 73.2% 移植患者与 84.4% 非移植患者表现为孤立性肺诺卡菌病,12.2% 移植患者与 3.2% 非移植患者表现为中枢神经系统受累^[4]。我国 2009—2021 年报告诺卡菌最常见分离种是皮疽诺卡菌(39.9%),其次是盖尔森基诺卡菌(28.6%),第三是脓肿诺卡菌(6.6%),且下呼吸道检出诺卡菌最多(占 81.9%),其次是皮

肤及软组织(11.3%),血液、眼睛、脑脊液、脑脓肿也可检出^[5]。可见诺卡菌以肺部、皮肤/软组织为主要侵袭对象,累及脑脓肿比较少见,且患者多存在免疫功能异常。由于脑诺卡菌病罕见且感染严重,关于其相关报道文献很少,且多为个案报道。

有研究称,慢性肺部疾病是诺卡菌感染的公认危险因素,诺卡菌感染患者既往均存在 ≥ 1 种慢性肺部疾病,其中 19.7% 患者免疫功能低下,随访期间死亡率为 16.9%^[6]。本病例最初仅表现出头痛,后续头痛加重 1 周,伴不识字、不会写字等症状,查体显示患者体温、神志、言语、四肢肌张力、感觉共济运动均无异常,可见诺卡菌感染临床表现无特异性。有报道称,诺卡菌病播散最常见器官是脑,对机体中枢神经系统影响时,生化指标可见白细胞、CRP、中性粒细胞上升,淋巴细胞也有所改变^[7],本研究与之相符。CT、MR 等影像学检查确诊为颅内多发脓肿,多表现出脑实质多发异常环状增强灶,病变周围大片水肿征象,与张亚楠等^[8]报道一致。但本例患者脑脊液抗酸染色未发现抗酸杆菌,加上患者既往有左侧胸壁结核、继发性肺结核双肺上中下涂(阴)分子(阴)诊断及治疗史,故临床易误诊为结核性脑膜炎,易忽视诺卡菌感染。近年来分子技术在菌种鉴定中应用增多,对患者脑脊液进行脑脊液 PACEseq 病原宏基因组学检测,成功检出诺卡菌,结合脑脊液 Xpert、TB-DNA N/A、NTM-DNA N/A 报道排除结核引发脑炎的可能性,最终确诊为脓肿诺卡菌感染、颅内多发脓肿。

针对诺卡菌感染致颅内脓肿,建议手术结合抗菌药物治疗,其中抗生素合理选择至关重要^[9-11]。Wang 等^[5]报道发现所有诺卡菌对利奈唑胺敏感,其次是阿米卡星(99.3%)和甲氧苄啶—磺胺甲噁唑(TMP-SMX)(99.1%)。不同诺卡菌种类对其他抗生素的耐药性差异较大。本例患者确诊诺卡菌致颅内多发脓肿后,依据药敏结果对患者行复方磺胺甲噁唑片及利奈唑胺治疗,且通过甘露醇、浓氯化钠脱水降颅压及注射用七叶皂苷钠消除脑水肿。但由于患者既往存在 ≥ 1 种慢性肺部疾病(左侧胸壁结核、继发性肺结核、社区获得性肺炎),先后曾住院 4 次,治疗基本未间断,进而导致患者抵抗力下降,加上患者存在营养不良、低蛋白血症问题,免疫能力差,同时此次入院后到确诊诺卡菌感染时间 21 d,故单纯抗菌药物等处理效果不理想。因此待患者脑水肿减轻后,行神经内镜辅助下、显微镜下左颞枕多发颅内脓肿切除术,术后给予术腔抗感染、降颅压及抗感染药物等处理,患者症状逐渐改善,最终恢复良好。

总之,诺卡菌感染致颅内多发脓肿患者病情疑难复杂,早期症状无特异性,需结合影像学、分子技术等多种方法及时确诊,以针对性治疗,改善患者预后。另外,根据本例患者并结合文献,建议 ≥ 1 种慢性肺部疾病、头颅 MR 相关检查显示脑实质病变、免疫相关检查提示免疫功能低下者,考虑及时行基因组学检测,考虑是否存在诺卡菌感染。

参考文献

- [1] Lebeaux D, Coussement J, Bodilsen J, et al. Management dilemmas in Nocardia brain infection[J]. Curr Opin Infect Dis, 2021, 34(6): 611-618. DOI:10.1097/QCO.0000000000000782.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.021

罕见病病例

原发性宫颈卵黄囊瘤 1 例并文献复习

陈丽萍, 王绍海

作者单位: 430022 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院妇产科

通信作者: 王绍海, E-mail: wangshaohai@medmail.com.cn



【摘要】 报道 1 例原发性宫颈卵黄囊瘤患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 宫颈卵黄囊瘤; 甲胎蛋白; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R711.74 【文献标识码】 B

Primary cervical yolk sac tumor: A case report and literature review Chen Liping, Wang Shaohai. Department of Obstetrics and Gynecology, Union Hospital, Tongji Medical College, Hubei, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Wang Shaohai, E-mail: wangshaohai@medmail.com.cn

【Abstract】 We present a case of primary cervical yolk sac tumor and review relevant literature to enhance understanding of this rare malignancy.

【Key words】 Cervical yolk sac tumor; Alpha-fetoprotein; Diagnosis; Treatment

患者, 女, 39 岁, 因“阴道不规则出血 1 个月余”于 2023 年 11 月 27 日入院。平素月经规律, G2P1, 无特殊家族史及个人史。1 个月前因“阴道出血”于外院行宫颈活检示宫颈低分化癌, 为进一步诊治入院。查体: 妇科检查宫颈后唇可见 2 cm×3 cm 菜花状病灶。实验室检查: 甲胎蛋白 (AFP) 2 149 μg/L, 其余未见明显异常。PET-CT 示宫颈区、右髂血管旁淋巴结、骶骨右侧及右附件区代谢增高 (图 1A), 与邻近直肠右前壁局部接连不清。盆腔 MR 示宫颈 3.6 cm×2.5 cm×2.7 cm 软组织肿块 (图 1B)。行腹腔镜下广泛子宫+双附件切除术+盆腔淋巴结清扫术。术中见: 子宫体正常大小, 居中, 表面充血, 双附件外形未见明显异常, 肠管与右侧盆腔致密粘连; 子宫内膜外形未见异常, 宫颈管内下唇 7 点到 9 点方向可见菜花样病灶。术后病理: 宫颈 6~12 点方向见 3.7 cm×3 cm 隆起型肿物, 侵及子宫壁外 1/3, 肿块距阴道壁切缘 2 cm, 双侧宫旁切片未见肿瘤累及。镜下可见 Schiller-Duval (S-D) 小体 (图 2A), 送检 20 枚盆腔淋巴结, 其中 2 枚右侧髂内淋巴结见肿瘤转移 (图 2B); 免疫组化 AFP (+) (图 2C), SALL4 (+) (图 2D), glypican-3 (部分+), PCK (部分+), ER (-), PAX8 (-), OCT3/4 (-)。综合患者临床症状及相关检查诊断为宫颈卵黄囊瘤。患者术后予以 4 次 BEP (博来霉素 30 mg+卡铂 600 mg+依托泊苷 160 mg) 方案化疗, 因严重骨髓抑制, 遂行 2 次卡铂 400 mg 及 1 次卡铂 300 mg 的减量化疗。术后 5 个月患者因右肾区疼痛, 可触及包块, 来医院复查, AFP 526.4 μg/L, 较术后升高, 泌尿系 CT 提示肿瘤转移 (图 1C)。行 1 次 TP 方案 (注射用紫杉醇脂质体 270 mg+卡铂 400 mg) 化疗, 由于血清 AFP 仍持续升高, 遂术后 6 个月再次行盆腔包块切除+右侧输尿管膀胱再植术, 术后病理检查发现卵黄囊瘤盆腔、输尿管转移。此次术后 2 周内出现腹胀、纳差, 可

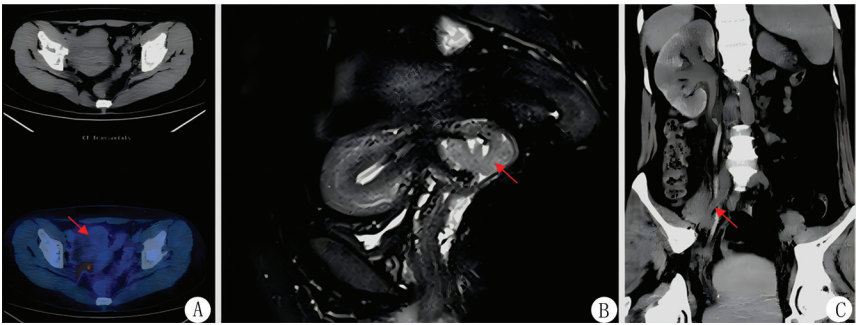
抽出血性腹水, 查血清 AFP 80 000 μg/L, 给予对症治疗, 患者因全身出现恶病质症状后迅速死亡。

讨论 卵黄囊瘤 (yolk sac tumor, YST) 根据胚胎学研究发现瘤组织与大鼠胎盘的内胚窦结构相似, 故又命名为内胚窦瘤 (endodermal sinus tumors, EST)。有报道指出大多数卵黄囊肿瘤起源于体细胞而不是生殖细胞, 为了更准确地定义此肿瘤的上皮和间叶性, 近年来提出原始内胚层肿瘤的术语, 而不推荐内胚窦瘤。由于原始生殖腺可发生异位移行, 因此卵黄囊瘤还可发生于性腺外, 且常位于中线附近, 但位于子宫颈的卵黄囊瘤罕见^[1]。

宫颈卵黄囊瘤临床罕见, 目前国内外报道的文献仅 17 例, 其中合并阴道卵黄囊瘤 8 例, 单纯性宫颈卵黄囊瘤 7 例^[2-8]。患者年龄在 2 个月~44 岁之间, 其中 2 岁及以内有 11 例 (64.7%), 青少年 5 例 (29.4%), 大于 40 岁仅 1 例 (5.9%), 由此可见宫颈卵黄囊瘤多见于婴幼儿。宫颈卵黄囊瘤临床表现无明显特异性, 阴道出血是常见的首发症状, 几乎可见于所有患者, 还可表现为阴道排液或排出息肉状物; 病灶压迫周围尿道和直肠时, 可引起排尿、排便困难, 血清 AFP 升高, 与本例患者表现一致, 如无病理结果, 难以与宫颈其他恶性肿瘤区分。宫颈卵黄囊瘤进展迅速, 如无效治疗 2 个月内可迅速死亡。

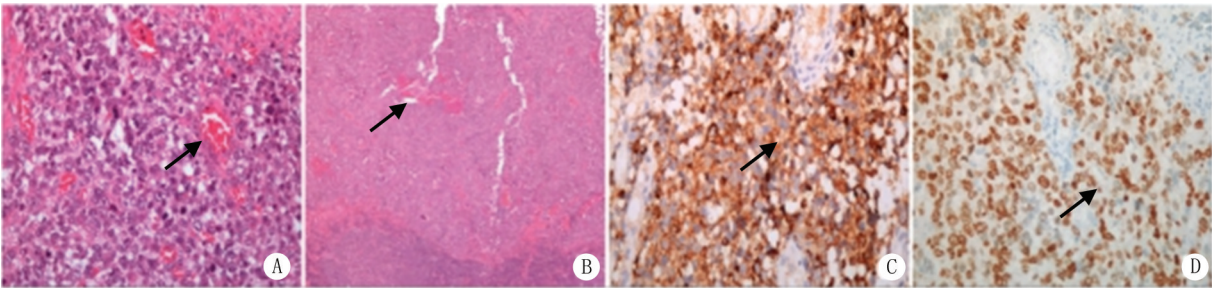
宫颈卵黄囊瘤大体标本无特异性, 组织学通常合并存在 2 种或更多结构模式。镜下典型 YST 具有下述特征: (1) 疏松的网状结构, 是最常见表现; (2) Schiller-Duval 小体, 是一种特殊的血管周围套状结构或内胚窦样结构; (3) 较少见的有多泡状、实状、筛管状、腺状、体壁及肝样等结构。免疫组化表现 AFP (常局灶性)、glypican-3 (特异性差)、SALL4 和 LIN28 阳性。

宫颈卵黄囊瘤主要与以下疾病相鉴别: (1) 宫颈鳞状细胞



注:A.术前 PET-CT 示盆腔肿瘤部位、大小、周围组织浸润情况及高代谢区;B.术前盆腔 MR 示宫颈肿瘤范围;C.术后泌尿系 CT 示肿瘤侵犯右侧输尿管下段

图1 患者手术前后盆腔及泌尿系影像学检查结果



注:A.S-D 小体 (HE 染色,×200);B.淋巴结转移灶 (HE 染色,×40);C.AFP 阳性 (HE 染色,×200);D.SALL4 阳性 (HE 染色,×200)

图2 患者术后病理检查结果

癌,癌细胞呈巢状,不含黏液,PAS 染色阴性,而卵黄囊瘤细胞含黏液,PAS 染色呈阳性。(2)胚胎性横纹肌肉瘤,影像学与卵黄囊瘤类似,但无 Schiller-Duval 小体,HCG 阳性,AFP 阴性。(3)透明细胞癌,细胞学上无典型的 Schiller-Duval 小体,AFP 阴性。(4)宫内膜样癌,发病年龄偏大,癌细胞无 Schiller-Duval 小体,AFP 阴性。

宫颈卵黄囊瘤相关文献较少,尚无统一的治疗方案。目前的临床资料显示,患者行宫颈癌根治术加化疗后较其他未行盆腔淋巴结清扫术的生存期明显延长^[2];部分患者行保留卵巢的手术,在随访期间均未复发^[7],可见对于年轻患者可保留内分泌功能;单纯的化疗无法遏制肿瘤,原位复发后手术加化疗是可行的治疗方案^[4];患者行保留生育功能的手术加辅助化疗也有较好的治疗效果^[7];病灶大小及是否有远处转移影响预后结局^[3,8];阴道部分切除有利于患者的预后^[6-7]。2024 年 NCCN 指南^[9]推荐对恶性生殖细胞肿瘤行全面分期手术。卵黄囊瘤具有局部侵袭性,易通过血行和淋巴结转移,肺是最常见的转移目标,也可扩散到肝脏、淋巴结和骨骼,单纯的肿瘤切除远远不够,需辅助治疗。最新指南指出 BEP(博来霉素+顺铂+依托泊苷)是恶性生殖细胞初始治疗首选方案,对于复发患者首选大剂量化疗(紫杉醇/异环磷酰胺、顺铂)+造血干细胞移植。尽管该肿瘤对放疗敏感,但放疗效果不明确,不符合目前放射治疗标准。Feldman 等^[10]在治疗 107 例难治性或复发性生殖细胞肿瘤患者时,发现紫杉醇(T)、异环磷酰胺(I)、卡铂(C)、依托泊苷(E)、干细胞支持(TI-CE)是对预后不良患者有效的抢救治疗

方法。免疫检查点抑制剂(ICIs)和抗体—药物偶联物(ADC)是宫颈癌治疗的热点,Wang 等^[11]发现贝伐单抗和抗 PD -1 抗体替利珠单抗治疗性腺盆腔部位的卵黄囊瘤是有益的。从本例患者可见血清 AFP 水平可以辅助术前诊断,监测治疗效果,检查肿瘤是否清除干净,是否转移或复发,血清 AFP 水平升高应高度警惕肿瘤的复发或转移。本例患者误诊 1 月余,术前有周围组织、血管浸润及盆腔淋巴结转移,未行“无瘤”的开腹手术,术后铂类联合化疗敏感性和耐受力差,血清 AFP 再次升高,患者在 1 年内死亡。对于术前怀疑有转移或复发的患者,根治性手术及再次手术是不必要的,可考虑直接化疗,同时结合免疫及靶向治疗宫颈卵黄囊瘤。

原发性宫颈卵黄囊瘤是罕见的、高度恶性、生长迅速、易早期转移的生殖细胞肿瘤,大部分患者发病年龄小,无有效治疗方法且病情进展迅速,确诊依赖病理检查。盆腔包块、异常阴道出血、血清 AFP 升高是主要临床表现。患者预后与肿瘤分期、临床反应、血清肿瘤标志物浓度和患者的耐受性等因素有关。及时有效的手术和化疗可延长患者生存期,但对于复发或转移的患者,手术是非必要的,目前最佳的治疗方案有待进一步研究。近年来靶向及免疫治疗蓬勃发展,期待对好发于低龄的宫颈卵黄囊瘤有突破性治疗进展。

参考文献

[1] Ravishankar S, Malpica A, Ramalingam P, et al. Yolk sac tumor in extragonadal pelvic sites: Still a diagnostic challenge [J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41 (1): 1-11. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000722.

[2] 唐兆瑞,卜燕燕.宫颈卵黄囊瘤报告并临床病理分析 1 例[J].中国社区医师, 2009, 11(21): 132-133. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2009.21.179.

[3] 王风华,常占平,李宁,等.宫颈卵黄囊瘤 1 例并文献复习[J].标记免疫分析与临床,2012,19(1): 57-58.DOI:10.3969/j.issn.1006-1703.2012.01.021.

[4] 路涛,陈加源,吴筱芸,等.儿童少见部位卵黄囊瘤 2 例并文献复习[J].临床放射学杂志,2014,33(1): 149-151.DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2014.01.039.

[5] Mardi K,Gupta N,Bindra R.Primary yolk sac tumor of cervix and vagina in an adult female: A rare case report[J].Indian J Cancer, 2011,48(4): 515-516.DOI:10.1007/s00404-019-05309-3.

[6] Saltzman AF,Gills JRR,LeBlanc D,et al.Multimodal management of a pediatric cervical yolk sac tumor[J].Urology,2015,85(5): 1186-1189.DOI:10.1016/j.urology.2015.01.034.

[7] Torino G,Roberti A,Turrù F, et al.Laparoscopic trachelectomy for cervix yolk sac tumor in 11-month-old girl:The youngest case[J].Pediatr Adolesc Gynecol,2021,34(6): 872-875. DOI: 10.1016/j.jpap.2021.06.006.

[8] Liu XL,Ding L,Lu X,et al.Yolk sac tumor originating from cervical adenocarcinoma: A case predominated by enteroblastic differentiation[J].Int J Gynecol Pathol,2023,42(2): 212-216. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000891.

[9] 卢淮武,徐冬冬,林仲秋,等.《2024 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第 1 版)》解读[J].中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(2): 187-197. DOI: 10.19538/j.fk2024020113.

[10] Feldman DR,Sheinfeld J,Bajorin DF,et al.TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors:Results and prognostic factor analysis[J].J Clin Oncol,2010,28(10): 1706-1713.DOI:10.1200/JCO.2009.25.1561.

[11] Wang X,Zhao S,Zhao M,et al.Use of targeted therapy and immunotherapy for the treatment of yolk sac tumors in extragonadal pelvic sites:Two case reports[J].Gland Surg,2021,10(10): 3045-3052. DOI:10.21037/gs-21-663.

(收稿日期:2024-10-30)

(上接 1004 页)

[2] Chen YY, Xue XH. Coinfection of Streptococcus suis and Nocardia asiatica in the human central nervous system: A case report[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(18): 6283-6288. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i18.6283.

[3] Fayos M, Severo A, García-Cosío MD,et al. Nocardia and mucoral co-infection in heart transplant recipient[J]. Rev Esp Quimioter, 2024, 37(6): 523-526. DOI: 10.37201/req/075.2024.

[4] Gupta S, Grant LM, Powers HR,et al. Invasive Nocardia infections across distinct geographic regions, United States[J]. Emerg Infect Dis, 2023, 29(12): 2417-2425. DOI: 10.3201/eid2912.230673.

[5] Wang H, Zhu Y, Cui Q,et al. Epidemiology and antimicrobial resistance profiles of the Nocardia species in China, 2009 to 2021[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(2): e0156021. DOI:10.1128/spectrum.01560-21.

[6] Serino M, Sousa C, Redondo M,et al. Nocardia spp. isolation in chronic lung diseases: Are there differences between patients with pulmonary nocardiosis and Nocardia colonization[J]. J Appl Microbiol, 2022, 133(5): 3239-3249. DOI: 10.1111/jam.15778.

[7] 王林林,张新,洪群英,等. 系统性红斑狼疮合并播散性诺卡菌病 1 例并文献复习[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42(8): 596-600. DOI:10.3760/cma.j.cn131368-20211015-00768.

[8] 张亚楠,张永亮,赵萌,等. 皮疽诺卡菌导致中枢神经系统感染一例[J]. 脑与神经疾病杂志, 2024, 32(7): 444-448.

[9] Lu SH, Qian ZW, Mou PP,et al. Clinical Nocardia species: Identification, clinical characteristics, and antimicrobial susceptibility in Shandong, China[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2020, 20(4): 531-538. DOI: 10.17305/bjbm.2020.4764.

[10] 赵蕊,邹俊.诺卡菌病诊治研究进展[J]. 临床误诊误治,2022,35(10): 113-116. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2022.10.024.

[11] O'Brien A, Hart J, Higgins A,et al.Nocardia species distribution and antimicrobial susceptibility within Australia[J]. Intern Med J, 2024, 54(4): 613-619. DOI: 10.1111/imj.16234.

(收稿日期:2025-01-25)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.022

综 述

脂蛋白 a 与动脉粥样硬化性心血管疾病关系研究进展

杨晓娜综述 贾海玉审校



基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2021MS08148)

作者单位: 010030 呼和浩特, 内蒙古医科大学附属医院老年医学中心

通信作者: 贾海玉, E-mail: nmjiahaiyu@qq.com

【摘 要】 大量流行病学和临床研究表明, 脂蛋白 a [Lp(a)] 升高与动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD) 有密切关联, 即使在血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) 有效降低的情况下, Lp(a) 仍然是 ASCVD 发展的危险因素, 相关研究证明 Lp(a) 升高也会增加主要不良心血管事件(MACE) 发生率。关于 Lp(a) 的致病机制等仍有诸多疑点, 能有效降低 Lp(a) 水平的新疗法正处于临床开发的后期, 文章从 Lp(a) 与 ASCVD 的关系及相关治疗等作一综述, 旨在为 ASCVD 的治疗提供新的思路。

【关键词】 动脉粥样硬化性心血管疾病; 脂蛋白 a; 主要不良心血管事件; 机制; 治疗

【中图分类号】 R54

【文献标识码】 A

Research progress on lipoprotein(a) and atherosclerotic cardiovascular disease Yang Xiaona, Jia Haiyu. Department of Geriatric Center, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia, Hohhot 010030, China

Funding program: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2021MS08148)

Corresponding author: Jia Haiyu, E-mail: nmjiahaiyu@qq.com

【Abstract】 A large number of epidemiological and clinical studies have shown that elevated lipoprotein(a) [Lp(a)] is closely associated with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), and that Lp(a) remains a risk factor for the development of ASCVD even when plasma low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is effectively reduced. Related studies have also confirmed that elevated Lp(a) increases the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE). There are still many uncertainties regarding the pathogenic mechanisms of Lp(a), and new therapies capable of effectively lowering Lp(a) levels are in the later stages of clinical development. This article aims to review the relationship between Lp(a) and ASCVD, along with related treatments, in order to provide new ideas for the treatment of ASCVD.

【Key words】 Atherosclerotic cardiovascular disease; Lipoprotein a; Major adverse cardiovascular events; Mechanism; Treatments

自 1990 年以来, 我国多项关于心血管相关疾病的诊治技术快速发展, 但我国心血管疾病(cardiovascular disease, CVD) 患病率处于持续上升阶段^[1], 以动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 为主的心血管疾病是我国城乡居民第一位死因^[2]。2009 年一些流行病学、孟德尔随机化和全基因组关联研究报道中的遗传证据强有力地支持了脂蛋白 a [lipoprotein a, Lp(a)] 是 ASCVD 的独立危险因素, 即使在低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平非常低的情况下, Lp(a) 仍是一个危险因素^[3]。此外, 孟德尔随机化的研究结果表明, Lp(a) 水平降低 500~1 000 mg/L 可能使主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE) 风险降低 15%~20%^[4]。但在 LDL-C 升高、高密度脂蛋白胆固醇降低、三酰甘油升高和 Lp(a) 升高这四大类脂质疾病中, Lp(a) 在临床上受到的关注最少^[5]。欧洲心脏病学会和欧洲动脉粥样硬化学会(European Society of Cardiology/European

Atherosclerosis Society, ESC/EAS) 建议所有成年人一生当中至少要检测 1 次 Lp(a)^[6]。北京心脏学会建议在 ASCVD 极高危人群、有早发 ASCVD 家族史(男性<55 岁, 女性<65 岁)、直系亲属血清 Lp(a) 水平升高>900 mg/L(200 nmol/L)、家族性高胆固醇血症或其他遗传性血脂异常、钙化性主动脉瓣狭窄患者中检测血清 Lp(a) 水平^[7]。本文旨在探讨 Lp(a) 和 ASCVD 的关系以及相关机制、治疗等方面, 为 ASCVD 患者的诊治寻求一定的思路。

1 Lp(a) 概述

1.1 Lp(a) 构成及遗传特性 Lp(a) 是由挪威遗传学家 Kare Berg 于 1963 年发现的一种高度遗传的特殊脂蛋白。Lp(a) 主要由载脂蛋白(a) [Apo(a)] 与低密度脂蛋白上的载脂蛋白 B-100(ApoB-100) 组合而成, 两者通过单二硫键相结合^[8]。Lp(a) 在其颗粒中携带超过 80% 的氧化磷脂(oxidized phospholipids, OxPLs), OxPLs 与 Lp(a) 有强结合力。Apo(a) 包含 10 个 Kringle IV 重复序列亚型, 其中 Kringle IV 2 型(KIV-2)

中含有 2~40 个不等的拷贝数,导致 Apo(a)在大小上的高度多态。KIV-2 的拷贝数与 Lp(a)浓度呈负相关。多项研究已经确定了 2 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)即 rs10455872 与 rs3798220 与冠心病、外周动脉疾病有关^[6]。Lp(a)水平主要由 LPA 基因控制,此外,Lp(a)浓度水平与种族、性别和炎性反应有关,饮食对 Lp(a)的浓度影响非常小^[3,9]。

1.2 Lp(a)的合成及代谢 Apo(a)由肝细胞合成及分泌,但有研究表明 Lp(a)合成的部位可能在肝细胞表面、肝细胞内或在肝细胞间隙^[10]。肝脏是 Lp(a)代谢的主要部位,代谢过程可能涉及多种途径,包括 LDL 受体(LDL receptor, LDLR)、VLDL 受体(very low-density lipoprotein receptor, VLDLR)、纤溶酶原受体等^[11],相关研究显示 Lp(a)的代谢也可发生在肾脏、脾脏和肌肉^[12-13]。

1.3 Lp(a)的检测 我国广泛使用散射免疫比浊法对 Lp(a)进行常规测定^[14]。关于 Lp(a)水平的测量结果单位为质量单位(mg/L)以及摩尔单位(nmol/L)2 种,由于编码 Apo(a)的 Lp(a)基因的 KIV-2 型重复多态性,摩尔单位可以更加准确反映 Lp(a)的数量^[15]。关于 Lp(a)水平导致 ASCVD 风险增加的确切临界值存在争议,美国国家脂质协会(NLA)及欧洲动脉粥样硬化学会建议 Lp(a)的临界值为 500 mg/L,而中国血脂管理指南更推荐 Lp(a)水平为 300 mg/L 作为理想阈值水平^[2,16-17]。

2 Lp(a)致病机制

2.1 致血栓形成 Lp(a)通过凝血及纤溶两个过程促血栓形成^[18]。由于 Apo(a)与纤溶酶原具有高度结构同源性,可干扰纤溶酶原向纤溶酶的转化,影响纤溶过程导致血栓的形成。纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)是纤溶酶解的关键抑制剂,Lp(a)可刺激 PAI-1 的表达,从而减弱组织型纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator, t-PA)诱导的纤溶酶原向纤溶酶的转化。组织因子途径抑制剂(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)是组织因子介导的凝血途径有效的抑制剂,Lp(a)通过结合并抑制 TFPI 而增加血栓形成。此外,Lp(a)还可促进组织因子(tissue factor, TF)的表达,当内皮细胞受损后,TF 暴露于血流中从而激活外源性凝血途径^[18-19]。Lp(a)在动脉血栓形成过程中发挥作用,但遗传关联研究尚未证明高水平 Lp(a)与静脉血栓栓塞风险之间存在关联^[20]。

2.2 致动脉粥样硬化 Lp(a)可进入并积聚在动脉内膜中形成泡沫细胞,并激活内皮细胞产生炎性因子的分泌,包括白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等,以及黏附因子如细胞间黏附分子-1 等的表达,并且能够促进单核细胞的活化,诱导平滑肌细胞的促炎活化和促进动脉粥样硬化^[21]。在 Schnitzler 等^[22]的研究中发现 Lp(a)主要通过 OxPLs 诱导炎性因子和趋化因子的分泌,导致单核细胞黏附和迁移来诱导炎性反应。OxPLs 的促炎作用在动脉粥样硬化的发生和发展中起着重要作用。

3 Lp(a)与 ASCVD 及 MACE 的关系

大量流行病学和基因组学已经证实了 Lp(a)是 ASCVD 的独立危险因素,且高水平的 Lp(a)与 MACE 密切相关。一项动脉粥样硬化多民族研究(The Multi-Ethnic Study of

Atherosclerosis, MESA)研究中,对 4 585 例参与者进行了中位数为 13.4 年的随访,发现即使 LDL-C 已处于最佳范围内,Lp(a)升高仍会增加 ASCVD 的风险^[23]。Bhatia 等^[24]通过纳入 27 658 例参与者的一项安慰剂对照他汀类药物的试验研究表明,即使 LDL-C 达到相对较低浓度,相比于 Lp(a)浓度低于 500 mg/L 的患者,高于 500 mg/L 的患者的 ASCVD 风险仍然增加 38%,并且在接受他汀类药物治疗的患者中,Lp(a)仍与 ASCVD 风险显著相关,提示 Lp(a)介导的 ASCVD 风险并不能通过降低 LDL-C 水平来完全抵消。一项纳入 9 944 例确诊为 ASCVD 的患者的研究中,将其分为极高风险亚组和非极高风险亚组,并进行平均 38.5 个月的随访并记录心血管事件(cardiovascular events, CVEs),结果表明,无论 LDL-C 等危险因素如何,高水平的 Lp(a)患者的 CVEs 发生率均显著增加,且在极高风险亚组更为显著,该研究提示细化 ASCVD 的风险分层对于 ASCVD 患者的评估及干预至关重要^[25]。此外,Awad 等^[26]的研究还表明,Lp(a)水平随着时间的推移通常保持稳定,但女性、ASCVD 病史、接受过他汀类药物治疗和 LDL-C 水平升高 $\geq 1\ 000$ mg/L 与 Lp(a)变化 ≥ 100 mg/L 的几率显著相关,提示 Lp(a)水平处于临界水平(300~500 mg/L)的患者需要不止一次的 Lp(a)测量以进行全面地 ASCVD 风险评估。美国一项大型回顾性队列研究表明,无论基线有无 ASCVD 病史,Lp(a)的升高都与长期 MACE 独立相关^[27]。一项针对新发 ASCVD 患者的观察性队列研究中,发现无论性别、年龄或 LDL-C 分层如何,Lp(a)每增加 100 nmol/L, MACE 风险增加 8%,研究提示在 ASCVD 诊断后的第一年,高水平 Lp(a)的 ASCVD 患者会经历更多的 MACE^[28]。对高水平 Lp(a)人群尽早做出更有针对性的干预措施,才能更好地对高风险患者进行管理。

4 Lp(a)相关治疗

4.1 传统治疗方式 有研究表明,使用他汀类药物后 Lp(a)反而会增加,这一机制并不明确,可能与他汀类药物增加了 LPA 基因的表达和 Apo(a)的产生和分泌有关^[29]。在一项针对无 ASCVD 的成年人的随访中显示,定期使用阿司匹林与 Lp(a)升高者 ASCVD 的死亡风险降低 52% 独立相关,而与 Lp(a)未升高的患者无关,但目前仅建议将阿司匹林用于 CVD 高风险和出血风险患者的一级预防^[30]。烟酸给药可显著增加肌病等相关严重不良反应,一项随机试验表明即使在 Lp(a)水平极高的个体中,使用烟酸降低 Lp(a)对冠状动脉事件风险的潜在益处非常小,预计将不会超过烟酸的不良影响^[31]。早期关于胆固醇酯转移蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)抑制剂 torcetrapib、dalcetrapib 和 evacetrapib 的心血管结局试验中均未能证明其能使 ASCVD 风险有所降低,甚至会增加心血管事件和死亡的风险。obicetrapib 是新一代的 CETP 抑制剂,在一项二期研究中已证明 obicetrapib 能够有效降低 Lp(a),有望成为可用于临床的首个 CETP 抑制剂^[32]。一项三期研究旨在评估 obicetrapib 在减少有 ASCVD 病史的患者发生 MACE 的可能性,结果预计将于 2026 年发布。

4.2 新兴治疗

4.2.1 脂蛋白血浆置换法:脂蛋白血浆置换(lipoprotein

apheresis, LA) 疗法是一种物理清除血液中脂蛋白的体外治疗方式,有研究表明,从 LA 治疗的第一年开始, MACE 率可以显著降低,长期 LA 可以安全有效预防并降低 Lp(a),减轻 ASCVD 的负担,改善长期预后^[33]。在德国,无论 LDL-C 水平如何, Lp(a) 水平超过 600 mg/L 并伴有进行性 CVD 已被批准为常规 LA 的适应证^[34]。但因操作难度大、技术要求高且价格昂贵,一般不用于常规治疗 Lp(a) 水平增高的患者。

4.2.2 反义寡核苷酸疗法: Pelacarsen 能够阻碍 LPA 信使 RNA 转化为 Apo(a) 从而降低 Lp(a) 水平。有研究表明,每 4 周皮下给药 60~80 mg,可使血浆 Lp(a) 水平降低约 80%^[35],也因其不良反应轻微, Pelacarsen 被称作是目前最有希望获批用于降低 Lp(a) 的疗法。目前正在进行的三期临床试验,旨在评估 Pelacarsen 对高水平 Lp(a) 患者的 MACE 发生率的影响^[35]。米泊美生 (Mipomersen) 是一种靶向 ApoB 的修饰反义寡核苷酸,一项针对 6 个 RCT 和 444 例患者的荟萃分析显示,米泊美生与 Lp(a) 的降低显著相关,并且能降低 MACE 的发生率^[36]。相关临床试验数据显示米泊美生会使丙氨酸氨基转移酶显著升高,目前已被限制使用。

4.2.3 小分子干扰核糖核酸: 小分子干扰核糖核酸 (small interfering RNA, siRNA) 是一种双链 RNA,具有引导链 (反义) 和载蛋白链 (正义),旨在抑制特定靶基因的翻译。其突出的优点是对目标 mRNA 链的作用可以重复,因此需要的剂量较少,其药效学作用就可以延长。Olpasiran 可以通过降解编码 Apo(a) 的信使 RNA 来中断 LPA 基因的表达,从而阻止其翻译和随后在肝细胞中参与 Lp(a) 颗粒的组装^[37]。二期 OCEAN(a)-DOSE 试验 (Olpasiran Trials of Cardiovascular Events and Lipoprotein^[a] Reduction-Dose Finding Study) 中,281 例确诊为 ASCVD 且 Lp(a) 水平升高 (>700 mg/L) 的成人,Olpasiran 以剂量依赖的方式显著降低 Lp(a) 浓度^[38]。但目前仍需要长时间和更大规模的试验来确定 Olpasiran 治疗心血管疾病的效果。一项在美国和新加坡进行的递增剂量试验表明, Lepodisiran 通过抑制 Apo(a) 的合成来降低 Lp(a),且呈剂量依赖性^[39]。Olpasiran 与 Lepodisiran 目前已进入三期试验。Zerlasiran 可在肝细胞中选择性摄取和浓缩,结合和降解编码 Apo(a) 的信使 RNA,一期 (NCT04606602) 研究的结果表明, Lp(a) 浓度呈剂量依赖性降低^[40],正在进行第二期试验,旨在观察 Zerlasiran 在 Lp(a) 水平升高且 ASCVD 事件高风险患者中的疗效、安全性和耐受性。

4.2.4 PCSK9 抑制剂: 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (preprotein converting enzyme subtilisin kexin 9, PCSK9) 抑制剂可以通过抑制 Lp(a) 合成和增加 Lp(a) 降解来降低血浆 Lp(a) 水平。ODYSSEY OUTCOMES 试验结果表明使用阿利西尤单抗 (alirocumab) 可有效降低 Lp(a) 水平,且能够减少 MACE 的发生,并且与 LDL-C 的降低无关,同时基线 Lp(a) 越高, MACE 减少幅度越大。在 FOURIER 试验的患者中,依洛尤单抗 (evolocumab) 显著降低 Lp(a) 的浓度约 27%,且 Lp(a) 水平越高, Lp(a) 的绝对降低幅度更大^[41]。英克司兰 (inclisiran) 也被称为 ALN-PCSSc,在 ORION-10 第三阶段试验中纳入 LDL-C ≥ 700 mg/L 并确诊为

ASCVD 病史的成年人,结果表明其可使 Lp(a) 水平降低 28.5%^[42]。Tafolecimab 是一种在我国开发的人源 IgG2 PCSK9 单克隆抗体,一项三期试验表明, Tafolecimab 可显著降低 Lp(a) 水平^[43]。尽管目前实验表明使用 PCSK9 抑制剂, Lp(a) 水平有了明显的下降,且 PCSK9 抑制剂耐受性良好,目前没有证据表明存在严重不良反应。但关于 PCSK9 抑制剂是否通过降低 Lp(a) 来降低 ASCVD 风险仍需要进行大量临床研究^[44-47]。

5 小结与展望

大量的流行病学和遗传学研究表明高水平的 Lp(a) 是 ASCVD 一个独立的、因果的和普遍的危险因素,是独立于 LDL-C 增加 ASCVD 事件的风险因素。Lp(a) 与 MACE 的发生也密切相关。尽管目前针对 Lp(a) 的研究日益增多,但对于 Lp(a) 仍有诸多疑点,如 Lp(a) 颗粒不同部分的致病性、其测量的标准化,以及需要对不同种族的更大样本进行研究等问题亟待解决,临床医生也面临着诸多不便。有希望的新干预措施和靶向治疗目前在试验中,如 Pelacarsen 在疗效和安全性方面表现良好,有望成为有效降低 Lp(a) 水平的新兴降脂药物。目前下一个关键步骤是证明新兴药物在降低 Lp(a) 水平引起的 ASCVD 风险方面的潜在有效性,为未来靶向治疗降低患者 ASCVD 事件的风险带来了希望。

参考文献

- [1] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J].中国循环杂志,2024,39(7):625-660.DOI:10.3969/j.issn.1004-8812.2024.10.001.
- [2] 王增武,郭远林.中国血脂管理指南(基层版 2024 年)[J].中国循环杂志,2024,39(4):313-321.DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20240102-00002.
- [3] Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: A European Atherosclerosis Society consensus statement[J]. Eur Heart J, 2022, 43(39):3925-3946.DOI:10.1093/eurheartj/ehac361.
- [4] Nicholls SJ. Therapeutic potential of lipoprotein(a) inhibitors[J]. Drugs, 2024, 84(6):637-643.DOI:10.1007/s40265-024-02046-z.
- [5] Tsimikas S, Stroes ESG. The dedicated "Lp(a) clinic": A concept whose time has arrived[J]. Atherosclerosis, 2020, 300:1-9.DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.003.
- [6] Tsimikas S, Marcovina SM. Ancestry, lipoprotein(a), and cardiovascular risk thresholds JACC review topic of the week [J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(9):934-946. DOI:10.1016/j.jacc.2022.06.019.
- [7] 北京心脏学会.脂蛋白(a)与心血管疾病风险关系及临床管理的专家科学建议[J].中国循环杂志,2021,36(12):1158-1167.DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2021.12.003.
- [8] Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, et al. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia results of 4 phase III trials[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(3):689-699. DOI:10.1161/ATVBAHA.114.304549.
- [9] Sosnowska B, Stepinska J, Mitkowski P, et al. Recommendations of the Experts of the Polish Cardiac Society (PCS) and the Polish Lipid Association (PoLA) on the diagnosis and management of elevated

- lipoprotein(a) levels[J].Archives of Medical Science;AMS,2024,20(1):28-27.DOI:10.5114/aoms/183522.
- [10] Iannuzzo G, Tripaldella M, Mallardo V, et al.Lipoprotein(a) where do we stand from the physiopathology to innovative therapy[J].Biomedicines,2021,9(7):838.DOI:10.3390/biomedicines9070838.
- [11] Pasiawska A, Tomasik PJ.Lipoprotein(a)-60 years later-What do we know[J].Cells,2023,12(20):2472.DOI:10.3390/cells12202472.
- [12] Jawi MM, Frohlich J, Chan SY.Lipoprotein(a) the insurgent: A new insight into the structure, function, metabolism, pathogenicity, and medications affecting lipoprotein(a) molecule[J].J Lipids,2020,2020:3491764.DOI:10.1155/2020/3491764.
- [13] Tsioulos G, Kounatidis D, Vallianou NG, et al.Lipoprotein(a) and atherosclerotic cardiovascular disease: Where do we stand[J].Int J Mol Sci,2024,25(6):3537.DOI:10.3390/ijms25063537.
- [14] 邓凤琳,代海兵,鄢盛恺.脂蛋白(a)的临床测定与应用进展[J].中国心血管杂志,2024,29(5):492-495.DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2024.05.018.
- [15] Kelsey MD, Mulder H, Chiswell K, et al.Contemporary patterns of lipoprotein(a) testing and associated clinical care and outcomes[J].Am J Prev Cardiol,2023,14:100478. DOI: 10.1016/j.ajpc.2023.100478.
- [16] Koschinsky ML, Bajaj A, Boffa MB, et al.A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice[J].J Clin Lipidol,2024,18(3):e308-e319.DOI:10.1016/j.jacl.2024.03.001.
- [17] Delgado-Lista J, Mostaza JM, Arrobas-Velilla T, et al.Consensus on lipoprotein(a) of the Spanish Society of Arteriosclerosis. Literature review and recommendations for clinical practice[J].Clin Investig Arterioscler,2024,36(4):243-266. DOI: 10.1016/j.arteri.2024.03.002.
- [18] 常程,翟羽佳,张大庆.脂蛋白(a)在动脉粥样硬化性心血管疾病防治中的研究进展[J].中国分子心脏病学杂志,2022,22(5):4890-4896.DOI:10.16563/j.cnki.1671-6272.2022.10.004.
- [19] Ugovsek S, Sebestjen M.Lipoprotein(a)—The crossroads of atherosclerosis, atherothrombosis and inflammation[J].Biomolecules,2021,12(1):26.DOI:10.3390/biom12010026.
- [20] Bhatia HS, Becker RC, Leibundgut G, et al.Lipoprotein(a), platelet function and cardiovascular disease[J].Nat Rev Cardiol,2023,21(5):299-311.DOI:10.1038/s41569-023-00947-2.
- [21] Dzobo KE, Kraaijenhof JM, Stroes ESG, et al.Lipoprotein(a): An underestimated inflammatory mastermind[J].Atherosclerosis,2022,349:101-109.DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.004.
- [22] Schnitzler JG, Hoogveen RM, Ali L, et al.Atherogenic lipoprotein(a) increases vascular glycolysis, thereby facilitating inflammation and leukocyte extravasation[J].Circ Res,2020,126(10):1346-1359.DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.316206.
- [23] Rikhi R, Hammoud A, Ashburn N, et al.Relationship of low-density lipoprotein-cholesterol and lipoprotein(a) to cardiovascular risk: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)[J].Atherosclerosis,2022,363:102-108.DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2022.10.004.
- [24] Bhatia HS, Wandel S, Willeit P, et al.Independence of lipoprotein(a) and low-density lipoprotein cholesterol-mediated cardiovascular risk: A participant-level meta-analysis[J].Circulation,2025,151(4):312-321.DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069556.
- [25] Li S, Liu HH, Zhang Y, et al.Prognostic role of lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease risk from a perspective on current risk stratification[J].MedComm,2024,5(11):e773. DOI: 10.1002/mco2.773.
- [26] Awad K, Mahmoud AK, Abbas MT, et al.Intra-individual variability in lipoprotein(a) levels: Findings from a large academic health system population[J].Eur J Prev Cardiol,2025,32(9):716-721. DOI:10.1093/eurjpc/zwae341.
- [27] Berman AN, Biery DW, Besser SA, et al.Lipoprotein(a) and major adverse cardiovascular events in patients with or without baseline atherosclerotic cardiovascular disease[J].J Am Coll Cardiol,2024,83(9):873-886.DOI:10.1016/j.jacc.2023.12.031.
- [28] Welsh P, Al Zabiby A, Byrne H, et al.Elevated lipoprotein(a) increases risk of subsequent major adverse cardiovascular events (MACE) and coronary revascularisation in incident ASCVD patients: A cohort study from the UK Biobank[J].Atherosclerosis,2024,389:117437.DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117437.
- [29] Frasz Z. Increased cardiovascular risk associated with hyperlipoproteinemia(a) and the challenges of current and future therapeutic possibilities[J].Anatol J Cardiol,2020,23(2):60-69. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.56068.
- [30] Razavi AC, Richardson LC, Coronado F, et al.Aspirin use for primary prevention among US adults with and without elevated Lipoprotein(a)[J].Am J Prev Cardiol,2024,18:100674.DOI:10.1016/j.ajpc.2024.100674.
- [31] Parish S, Hopewell JC, Hill MR, et al.Impact of apolipoprotein(a) isoform size on lipoprotein(a) lowering in the HPS2-THRIVE Study[J].Circ Genom Precis Med,2018,11(2):e001696.DOI:10.1161/CIRCGEN.117.001696.
- [32] Kastelein JJP, Hsieh A, Dicklin MR, et al.Obicetrapib: Reversing the tide of CETP inhibitor disappointments[J].Curr Atheroscler Rep,2024,26(2):35-44.DOI:10.1007/s11883-023-01184-1.
- [33] Safarova MS, Moriarty PM.Lipoprotein apheresis: Current recommendations for treating familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein(a)[J].Curr Atheroscler Rep,2023,25(7):391-404.DOI:10.1007/s11883-023-01113-2.
- [34] Cegla J, Neely RDG, France M, et al.HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action[J].Atherosclerosis,2019,291:62-70.DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011.
- [35] Kronenberg F.Lipoprotein(a): From causality to treatment[J].Curr Atheroscler Rep,2024,26(3):75-82. DOI: 10.1007/s11883-024-01187-6.
- [36] Tasdighi E, Adhikari R, Almaadawy O, et al.LP(a): Structure, genetics, associated cardiovascular risk, and emerging therapeutics[J].Annu Rev Pharmacol Toxicol,2024,64:135-157.DOI:10.1146/annurev-pharmtox-031023-100609.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.023

综 述

Libman-Sacks 心内膜炎诊治研究进展

董维凯,姬玉炜综述 李伟审校



基金项目: 山东省自然科学基金青年项目(ZR2020QH017);山东省中医药科技项目(2020Z24)

作者单位: 256600 山东滨州,山东省滨州医学院附属医院心脏大血管外科(董维凯、李伟); 271100 山东济南,山东第一医科

大学附属济南人民医院心血管内科(姬玉炜)

通信作者: 李伟, E-mail: lwyljbyfy@126.com

【摘 要】 Libman-Sacks 心内膜炎(LSE)是一种特发于系统性红斑狼疮与抗磷脂抗体综合征患者的无菌性心内膜炎。自1924年首次被 Libman 与 Sacks 描述以来,该综合症的诊治途径与因果关系一直是心血管病学与系统性自身免疫疾病领域内广泛探讨的课题。LSE 患者常出现瓣膜病变,增加了并发心脏损伤与血栓的风险。目前,LSE 的诊治取得显著成效,然而在诊疗中仍面临一些挑战,文章对其诊治进展进行综述。

【关键词】 Libman-Sacks 心内膜炎;系统性红斑狼疮;抗磷脂抗体综合征;诊断;治疗

【中图分类号】 R542.4⁺1 【文献标识码】 A

Progress in diagnosis and treatment of Libman-Sacks endocarditis Dong Weikai^{*}, Ji Yuwei, Li Wei.^{*} Department of Cardiovascular Surgery, Binzhou Medical University Hospital, Shandong, Binzhou 256600, China

Funding program: Shandong Natural Science Foundation Youth project (ZR2020QH017); Shandong Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project (2020Z24)

Corresponding author: Li Wei, E-mail: lwyljbyfy@126.com

【Abstract】 Libman-Sacks endocarditis is an aseptic endocarditis that occurs spontaneously in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Since it was first described by Libman and Sacks in 1924, the diagnosis and treatment of the syndrome and its causal relationship have been the subject of extensive discussion in the field of cardiology and systemic autoimmune diseases. Recent research findings and clinical practice have found that this disease is closely related to lupus and antiphospholipid antibody syndrome. Patients often have valvular lesions, which increase the risk of heart damage and thrombotic complications. At present, remarkable progress has been made in the diagnosis and treatment of Libman-Sacks endocarditis, but there are still some challenges in the diagnosis and treatment.

【Key words】 Libman-Sacks endocarditis; Systemic lupus erythematosus; Antiphospholipid syndrome; Diagnosis; Treatment

Libman-Sacks 心内膜炎(Libman-Sacks endocarditis, LSE)是一种与系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)及抗磷脂抗体综合征(antiphospholipid antibody syndrome, APS)密切相关的无菌性心内膜炎,自1924年首次被描述以来,其诊断、治疗及病理机制始终是心血管病学与自身免疫疾病领域的重点课题。尽管近年 LSE 诊疗手段取得进展,但仍因临床表现隐匿、诊断依赖影像学技术且治疗策略尚存争议而面临挑战。文章综述 LSE 的发病机制、临床特征、影像学诊断进展及个体化治疗方案,并探讨未来研究方向,旨在为临床实践提供循证依据。

1 概述

LSE 是一种特发于 SLE 与 APS 患者的非细菌性血栓性心内膜炎,以心脏瓣膜或心内膜的免疫复合物沉积、纤维蛋白血栓及炎性细胞浸润为特征,可导致瓣膜增厚、赘生物形成及功

能障碍。流行病学研究显示,LSE 在 SLE 患者中的患病率为 6%~11%^[1],且与 APS 共存时风险显著升高;LSE 最常见于育龄期女性,儿童病例较少见^[2],但临床表现较成人更隐匿。赘生物多见于二尖瓣(约 2/3)及主动脉瓣(约 1/4),亦可累及多瓣膜^[3-4]。LSE 是 SLE 患者心脏损伤及血栓栓塞事件(如脑卒中)的重要危险因素,其早期识别对改善预后至关重要。

2 发病机制

非细菌性血栓性心内膜炎通常与瓣膜内皮损伤、高凝状态及局部炎性反应—凝血级联反应有关。LSE 最常见的关联疾病是恶性肿瘤、SLE、APS、弥散性血管内凝血、类风湿关节炎以及脓毒症等^[5]。LSE 的病理生理机制尚不清楚,有研究显示与高凝状态下患者体内循环炎性因子(如肿瘤坏死因子或白介素)造成的内皮损伤,导致血小板血栓和受影响瓣膜中的炎性分子沉积有关。抗磷脂抗体(aPL)通过结合瓣膜内皮细胞特定受

体,激活细胞并诱导其表达黏附分子(如 VCAM-1/ICAM-1)和促凝因子(如组织因子)^[6-7],并可直接导致内皮损伤或凋亡,激活内皮细胞。活化的内皮细胞招募并激活单核细胞及血小板,促进血栓形成,加剧瓣膜损伤和炎性反应改变^[8],最终形成主要由免疫复合物、单核细胞、纤维蛋白和血小板血栓组成的瓣膜赘生物^[9]。除上述机制外,APS 也被认为是导致 LSE 的另一个关键因素。这一现象与患者血液中存在 aPL 密切相关。研究表明^[10],在 LSE 的发病机制中,aPL 通过一种尚未完全明确的机制与瓣膜内膜相互作用,从而诱导瓣膜损伤的形成。因此,aPL 的存在被认为是瓣膜病变的一个重要促进因素。

3 临床表现

LSE 患者通常无典型症状,多在评估其他心脏疾病或尸检时偶然发现。Chalvon 等^[11]对 23 例严重 LSE 合并 APS 手术病例的回顾性分析中发现,所有患者均患有 APS,无仅患有 SLE 的患者;21 例患者存在 APS 的主要表现,如缺血性卒中、并发肢体栓塞或坏死、深部器官动脉栓塞/血栓形成、灾难性抗磷脂综合征及产科事件等。另一项针对 76 例 SLE 患者的研究亦发现^[12],LSE 与脑血管栓塞、局灶性脑病变和神经精神受累有关。此外,Lu 等^[2]报道了 1 例罕见的患 SLE 合并 LSE 行手术治疗的 14 岁儿童,发现儿童 LSE 可表现为更多种临床特征,包括心脏杂音、心力衰竭、栓塞事件(如脑卒中或外周动脉闭塞)以及疲劳、体质量减轻等,相较成人患者表现更轻微,更难明确诊断。

LSE 患者的基础表现多类似 SLE,包括全身症状(发热)、颧部皮疹、盘状皮疹、关节炎、口腔溃疡、浆膜炎(胸膜炎、心包炎)^[13]、肾脏疾病(弥漫性肾小球肾炎、局灶节段性肾小球肾炎)、血液学异常(全血细胞减少症)或实验室指标异常(ANA、Anti-dsDNA、Anti-SM)等。临床医生可以使用 SLICC 标准(组织学表现加免疫学检查)或 EULAR/ACR 标准(10 分及以上,具有 1 个临床特征)来辅助诊断^[14-15]。合并 APS 时可表现为反复流产、流产和静脉/动脉血栓形成,伴有狼疮抗凝物和抗心磷脂的 IgG 或 IgM 形成^[16-17]。

除以上症状外,LSE 血管损伤导致的炎性反应还可引起心血管并发症,尤其是在瓣膜结构中,通常表现为瓣膜增厚、赘生物形成或瓣膜退行性病变,可以通过超声心动图进行诊断^[18]。同时,超声评估还可以揭示心脏瓣膜病变诱发的血流动力学改变^[19]。

4 诊断

4.1 超声检查 LSE 作为一种非感染性心内膜炎,超声心动图是最常用的影像学检查手段^[9],其表现因其赘生物的位置而异。LSE 的瓣膜赘生物主要分布于二尖瓣和主动脉瓣^[3]。赘生物可能呈现为单个或多个,形状不一,表面可见不规则或菜花样改变。赘生物在超声心动图上可呈现为中至高回声,与其絮状或复杂的表面和活动性血栓有关^[20]。翟冰冰等^[21]研究发现,赘生物甚至可以发生在心房、心室及室间隔上,表明赘生物分布可能更加广泛。赘生物通常位于左侧,2/3 的病例累及二尖瓣,1/4 累及主动脉瓣,较少见的是双侧瓣膜^[22],亦可累及所有瓣膜^[4]。尽管如此,LSE 的超声心动图特征仍具有挑战性。

赘生物的大小和数量可能随病程发展而变化,部分赘生物在接受有效治疗后可能缩小或消失^[23]。然而,LSE 的瓣膜赘生物仍可引起瓣膜轻度至重度的返流,增加心脏负荷并导致不同程度的心功能受损^[24]。

一项关于 LSE 患者超声心动图特征的回顾性研究发现^[25],相较于感染性心内膜炎,LSE 所呈现的瓣膜病变通常位置不规则,且病变边缘比较模糊。这些瓣膜的病变可导致瓣膜功能受损,通过超声心动图可以检测出瓣膜关闭不全导致的血液倒流现象^[18]。

尽管超声检查具有临床意义,但 LSE 在常规超声心动图中经常被忽视。经胸超声心动图(TTE)检测 LSE 的敏感度仅为 11%^[8]。此外,由于右心的解剖结构复杂和右心瓣的前置位置,通过传统的 2D-TTE 和经食管超声心动图(TEE)对右侧瓣膜的可视化并不是最佳的,这也解释了报道中 LSE 的左侧优势^[1]。

4.2 实验室检查 需多次血培养阴性以排除感染性心内膜炎^[26]。并行免疫学检测,包括抗核抗体(ANA)、抗双链 DNA 抗体(抗 dsDNA)及抗磷脂抗体谱(含抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物等),用于评估 SLE 或 APS 等非感染性心内膜炎(如 LSE)的潜在病因^[27]。

4.3 磁共振成像 心脏磁共振成像(cardiac magnetic resonance imaging, CMRI)为 LSE 的诊断提供了一个独特视角,尤其是在传统技术如超声心动图无法明确诊断的情况下。Elagha 等^[28]研究显示,CMRI 有助于确定 LSE 的特异性心脏病变,并且可以准确评估病变对心脏生理功能的影响^[29]。

晚期钆增强技术(late gadolinium enhancement, LGE)能够在成像中突显心内膜下瘢痕或纤维化组织,而这些病变是 LSE 的典型影像学表现。通过 T1 和 T2 映射技术,CMRI 能够区分心肌炎性反应和心肌纤维化等不同病理过程。通过显示与纤维化或坏死区域对应的钆摄取区域,LGE 能够鉴别活动性炎性反应和纤维化或钙化改变^[28],这有助于 LSE 的诊断并指导治疗决策。此外,心房颤动作为 LSE 的常见共病可能会增加诊断的难度,可通过使用心律失常不敏感序列和实时成像缓解图像质量的下降从而保持诊断的准确性。

CMR 通过在心脏磁共振电影成像(cine-CMR)上直接可视化能有效诊断 LSE。CMR 相差成像因其能够直接测量通过瓣膜的血流量而成为一种量化 LSE 瓣膜反流严重程度的新方法^[30]。由于 SLE 可累及心脏的任何部位,因此 CMR 是无症状或非典型症状病例的首选影像学检查方式,尤其是当超声心动图存在异常时。然而,由于其空间分辨率较差及体积伪影的干扰,小于 3 mm 的赘生物很难可视化^[31]。

5 治疗

5.1 药物治疗 在 LSE 的治疗中,药物的选择至关重要。症状较轻的患者常规应用皮质类固醇药物以减少炎性反应。病情严重者,应考虑使用免疫抑制药物如环磷酰胺、硫唑嘌呤和美托利酮等^[10]。除此之外,抗血栓和抗凝治疗对于 LSE 患者来说亦十分重要。早期抗炎和抗血栓治疗可以解决赘生物导致的瓣膜功能障碍,改善脑灌注,并减少手术治疗的需求^[30]。对

于发生过血栓栓塞事件的患者,抗凝治疗可作为二级预防。华法林被认为是治疗首次出现血栓的新诊断 APS 患者的主要药物^[32],国际标准化比值(INR)目标为 2~3,且需要严格监测以保持在适宜的治疗范围内^[18]。

与常规维生素 K 激动剂(VKA)相比,在高危 APS 患者(即三重阳性 aPL)中使用利伐沙班进行治疗性抗凝治疗后,可能会增加复发性血栓栓塞事件的风险^[33]。2019 年欧洲心脏病学会指南建议,不要在所有 APS 患者中使用直接口服抗凝药物(direct oral anticoagulant medication, DOAC)^[34]。2020 年国际血栓形成和止血学会指南提供了更详细的适应证,指出华法林应作为伴有动脉血栓栓塞事件、三重阳性、小血管血栓形成或瓣膜病(包括 LSE)的 APS 的首选治疗,并且 DOAC 应仅用于单次或双次阳性的静脉 APS 或不能耐受华法林或有华法林禁忌证的患者^[35]。

Mantovani 等^[36]报道了癌症相关非细菌性血栓性心内膜炎(nonbacterial thrombotic endocarditis, NBTE)患者在接受 DOAC 治疗期间血栓栓塞事件的复发。由于癌症相关和自身免疫介导的 NBTE 具有相同的组织病理学病变谱,并且与高凝状态相关,因此应谨慎在 LSE 中使用 DOAC^[37]。根据病情的严重程度和患者的个体差异,应采取个性化的药物治疗方案。

5.2 外科手术 LSE 的外科手术主要包括瓣膜修复或置换,其与高死亡率相关,在权衡手术的益处和风险后,应仅适用于具有严重瓣膜功能障碍、赘生物大于 2 cm 或抗凝治疗后仍复发血栓栓塞的患者^[12,38]。外科治疗的优势在于直接从机械及血流动力学角度改善心脏功能,预防栓塞事件,尤其是在瓣膜功能严重受限的情况下。Le 等^[19]通过高风险 APS 患者的主动脉瓣手术成功案例证实,经详细规划的外科干预可实现良好长期预后。Chalvon 等^[11]关于 23 例严重 LSE 手术的回顾性研究进一步支持了手术必要性,强调需积极干预此类 APS 相关终末器官损伤。然而,手术伴随高围术期风险,且围术期抗凝管理复杂,以及术后抗磷脂抗体滴度波动相关的复发风险,亟需长期多学科随访^[39]。

6 小结与展望

尽管 LSE 发病率并不高,仍旧受到了广泛关注。以抗炎、免疫抑制及抗凝等综合治疗为主,长期抗凝治疗策略方面取得了较大进展,为 LSE 的诊断和治疗提供了重要的指导原则。但以下几个领域需要进一步的研究:(1)新的分子标志物和信号通路的发现,有助于更好地理解 and 识别 LSE。(2)先进成像技术的发展,能够实现更早期和更精确的诊断。(3)生物标志物和基因编辑工具(如 CRISPR-Cas9)的应用,可实现通过基因治疗直接纠正导致 LSE 的分子缺陷。随着信息技术与大数据应用的发展,人工智能和机器学习技术有望在 LSE 研究中发挥作用,通过分析多中心、跨区域、跨种族患者的数据,进一步识别疾病模式,预测病情发展,并筛选最优治疗方案。

参考文献

[1] Bui STT, Nguyen PH, Nguyen TN, et al. Multivalvular involvement associated with Libman-Sacks endocarditis detected by multimodality imaging: A case report [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1117711. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1117711.

[2] Lu J, Bao S, Xu X, et al. Libman-Sacks endocarditis in a child with systemic lupus erythematosus: A case report and literature review [J]. *Front Pediatr*, 2024, 12: 1323943. DOI: 10.3389/fped.2024.1323943.

[3] 何慧琳, 张莉, 吴婵媛, 等. 系统性红斑狼疮伴 Libman-Sacks 心内膜炎的临床特点分析 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2022, 26(5): 298-303. DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20211122-00470.

[4] Ginanjar E, Yulianto Y. Autoimmune disease with cardiac valves involvement: Libman-Sacks Endocarditis [J]. *Acta Med Indones*, 2017, 49(2): 148-150.

[5] Yoo BW, Lee SW, Song JJ, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of Libman-Sacks endocarditis in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2020, 29(9): 1115-1120. DOI: 10.1177/0961203320930097.

[6] Singh V, Kaur R, Kumari P, et al. ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders [J]. *Clin Chim Acta*, 2023, 548: 117487. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117487.

[7] Alvarez D, Rúa C, Velásquez BM, et al. Extracellular vesicles released upon stimulation with antiphospholipid antibodies: An actual direct procoagulant mechanism or a new factor in the lupus anticoagulant paradox [J]. *J Autoimmun*, 2022, 133: 102905. DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102905.

[8] Moysakakis I, Tektonidou MG, Vassiliou VA, et al. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: Prevalence, associations, and evolution [J]. *Am J Med*, 2007, 120(7): 636-642. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.01.024.

[9] Bouma W, Klinkenberg TJ, van der Horst IC, et al. Mitral valve surgery for mitral regurgitation caused by Libman-Sacks endocarditis: A report of four cases and a systematic review of the literature [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2010, 5: 13. DOI: 10.1186/1749-8090-5-13.

[10] 卢丽娟, 黄勤. SLE 继发抗磷脂抗体综合征合并 Libman-Sacks 心内膜炎一例 [J]. *新医学*, 2021, 52(1): 70-73. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2021.01.014.

[11] Chalvon NB, Costedoat-Chalumeau N, Pennaforte JL, et al. Severe Libman-Sacks endocarditis complicating antiphospholipid syndrome: A retrospective analysis of 23 operated cases [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, 62(2): 707-715. DOI: 10.1093/rheumatology/keac315.

[12] Roldan CA, Sibbitt WL, Qualls CR, et al. Libman-Sacks endocarditis and embolic cerebrovascular disease [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(9): 973-983. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.04.012.

[13] 龚山湖. 系统性红斑狼疮的少见表现病例 7 例报告及文献复习 [D]. 福州: 福建医科大学, 2016.

[14] Aringer M, Petri M. New classification criteria for systemic lupus erythematosus [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(6): 590-596. DOI: 10.1097/bor.0000000000000740.

[15] Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49(3s): S14-17. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.009.

[16] Lenz CJ, Mankad R, Klarich K, et al. Antiphospholipid syndrome

- and the relationship between laboratory assay positivity and prevalence of non-bacterial thrombotic endocarditis: A retrospective cohort study [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(6): 1408-1414. DOI:10.1111/jth.14798.
- [17] Riancho-Zarrabeitia L, Martínez-Taboada VM, Rúa-Figueroa I, et al. Do all antiphospholipid antibodies confer the same risk for major organ involvement in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 39(3): 555-563. DOI: 10.55563/clinexp-rheumatol/9kxexc.
- [18] Premyodhin N, Glovac D, Azam S, et al. Distinguishing aortic valve thrombus from Libman-Sacks endocarditis in antiphospholipid syndrome: Imaging and management [J]. *Future Cardiol*, 2021, 17(1): 101-111. DOI:10.2217/fca-2020-0044.
- [19] Le HY, Ahmad ZNA, Salleh A, et al. Aortic valve surgery for aortic regurgitation caused by Libman-Sacks endocarditis in a patient with primary antiphospholipid syndrome: A case report [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2021, 16(1): 92. DOI:10.1186/s13019-021-01458-2.
- [20] 梁隼莉, 王涛, 陈昕, 等. Libman-Sacks 心内膜炎的超声心动图表现及临床特征分析 [J]. *中国医科大学学报*, 2021, 50(6): 540-543. DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2021.06.013.
- [21] 翟冰冰, 刘艳, 张涵玉, 等. 超声心动图诊断 SLE 继发 APS 合并 Libman-Sacks 心内膜炎复发 1 例 [J]. *中国实验诊断学*, 2023, 27: 608-609. DOI:10.3969/j.issn.1007-4287.2023.05.024.
- [22] Behbahani S, Shahram F. Electrocardiogram and heart rate variability assessment in patients with common autoimmune diseases: a methodological review [J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2020, 48(3): 312-327. DOI:10.5543/tkda.2019.21112.
- [23] 徐瑞臻, 方理刚, 朱文玲. Libman-Sacks 心内膜炎的超声心动图特点[C]//第十届全国超声心动图学术会议论文集, 重庆, 2010.
- [24] 林琼雯, 陈欧迪, 任思琪, 等. 超声诊断 Libman-Sacks 心内膜炎——病例报道及文献复习[C]//中国超声医学工程学会第十三届全国超声心动图学术会议论文集, 北京, 2016.
- [25] 徐瑞臻. 回顾性分析 Libman-Sacks 心内膜炎的特点[C]. 中国超声医学工程学会第十三届全国超声心动图学术会议论文集, 北京, 2016.
- [26] Yazidi MA, Merzouk FZ, Rabii H, et al. Ischemic stroke revealing Libman-Sacks endocarditis: A case report[J]. *J Saudi Heart Assoc*, 2023, 35(4): 335-338. DOI: 10.37616/2212-5043.1360.
- [27] Gorantla A, Schaible M, Sivakumar SS, et al. Embolic phenomena of Libman-Sacks endocarditis and antiphospholipid syndrome[J]. *Cureus*, 2023, 15(10): e46957. DOI: 10.7759/cureus.46957.
- [28] Elagha A, Mohsen A. Cardiac MRI clinches diagnosis of Libman-Sacks endocarditis [J]. *Lancet*, 2019, 393(10182): e39. DOI:10.1016/s0140-6736(19)30770-6.
- [29] 李杨, 王中素, 刘鲁祁, 等. 某三甲医院 80 例感染性心内膜炎患者临床特征及内外科疗效比较 [J]. *山东大学学报: 医学版*, 2020, 58: 22-27. DOI:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2019.1167.
- [30] Burkard T, Trendelenburg M, Daikeler T, et al. The heart in systemic lupus erythematosus - A comprehensive approach by cardiovascular magnetic resonance tomography [J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0202105. DOI:10.1371/journal.pone.0202105.
- [31] Hoey ET, Gulati GS, Ganeshan A, et al. Cardiovascular MRI for assessment of infectious and inflammatory conditions of the heart [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 197(1): 103-112. DOI:10.2214/ajr.10.5666.
- [32] Sonsöz MR, Tekin RD, Gül A, et al. Treatment of Libman-Sacks endocarditis by combination of warfarin and immunosuppressive therapy [J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2019, 47(8): 687-690. DOI:10.5543/tkda.2019.29213.
- [33] Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome [J]. *Blood*, 2018, 132(13): 1365-1371. DOI:10.1182/blood-2018-04-848333.
- [34] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(4): 543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405.
- [35] Zuily S, Cohen H, Isenberg D, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(9): 2126-2137. DOI:10.1111/jth.14935.
- [36] Mantovani F, Navazio A, Barbieri A, et al. A first described case of cancer-associated non-bacterial thrombotic endocarditis in the era of direct oral anticoagulants [J]. *Thromb Res*, 2017, 149: 45-47. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.016.
- [37] Mazokopakis EE, Syros PK, Starakis IK. Nonbacterial thrombotic endocarditis (marantic endocarditis) in cancer patients [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2010, 10(2): 84-86. DOI: 10.2174/187152910791292484.
- [38] Asopa S, Patel A, Khan OA, et al. Non-bacterial thrombotic endocarditis [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007, 32(5): 696-701. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.07.029.
- [39] Yamashita G, Kanemitsu N, Nakashima Y, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and mitral regurgitation in Libman-Sacks endocarditis [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 68(2): 181-184. DOI:10.1007/s11748-018-1042-7.

(收稿日期: 2025-02-20)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.024

综 述

三氧化二砷经纳米载药应用于肝细胞癌研究进展

岳新雨,程思谟,史园荣,付美奂综述 翟笑枫审校



基金项目:上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目(22Y11921200)

作者单位:200082 上海,中国人民解放军海军军医大学(岳新雨、程思谟、史园荣、付美奂、翟笑枫);541002 广西桂林,中国人民解放军联勤保障部队桂林康复疗养中心疗养二科(岳新雨);712046 陕西西安,陕西中医药大学中西医结合临床医学系(史园荣、付美奂);200082 上海,中国人民解放军海军军医大学第一附属医院中医肿瘤科(翟笑枫)

通信作者:翟笑枫, E-mail: zhaixfch@163.com

【摘 要】 肝细胞癌(HCC)具有较高的发病率、致死率。三氧化二砷(ATO)作为治疗急性早幼粒细胞白血病的成熟药物,也被证明对 HCC 有治疗效果。纳米载药技术为新兴的药物递送系统,能够克服游离使用 ATO 时药物清除率快、组织分布特异性差和不良反应大等缺点,具有较大的应用潜力。文章对最新的 ATO 抗 HCC 作用机制研究及 ATO 经纳米载药在 HCC 领域的应用进展作一综述。

【关键词】 肝细胞癌;三氧化二砷;纳米载药;作用机制

【中图分类号】 R735.7;R453 【文献标识码】 A

Research progress on arsenic trioxide via nano-drug delivery for hepatocellular carcinoma Yue Xinyu*, Cheng Simo, Shi Yuanrong, Fu Meihuan, Zhai Xiaofeng. * Naval Medical University, Shanghai 200082, China

Funding program: Shanghai "Science and Technology Innovation Action Plan" Medical Innovation Project (22Y11921200)

Corresponding author: Zhai Xiaofeng, E-mail: zhaixfch@163.com

【Abstract】 Hepatocellular carcinoma (HCC) has high morbidity and mortality. Arsenic trioxide (ATO), an established therapy for acute promyelocytic leukemia, demonstrates efficacy against HCC. Nano-drug delivery technology is an emerging drug delivery system that can overcome the shortcomings of free ATO usage, such as rapid drug clearance rate, poor tissue distribution specificity, and significant adverse reactions. It has great application potential. This review summarizes ATO's anti-HCC mechanisms, recent advances in ATO-loaded nanocarriers, and their therapeutic potential, while addressing future challenges.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Arsenic trioxide; Nano-drug delivery; Mechanism

原发性肝癌发病率在全球常见癌症中排名第六,死亡率排名第三^[1]。而在我国,原发性肝癌则是常见恶性肿瘤的第四位及致死病因的第二位,严重影响我国的人民健康^[2]。根据其细胞病理学表现,原发性肝癌可区分为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)以及混合型肝细胞—胆管癌,其中 HCC 最多,占 75%~85%,明确诊断时多处于晚期,治疗手段有限,预后较差。目前临床中针对 HCC,早期以手术切除、消融治疗为主,中晚期则以肝脏介入、化疗以及全身姑息治疗为主,肿瘤转移风险大,治疗后肿瘤复发率较高,患者生存时间相对较短,5 年生存率较低^[3]。

三氧化二砷(arsenic trioxide, ATO)是中药砒霜的主要有效成分,目前在急性早幼粒细胞白血病的治疗中已经广泛应用,且不少研究也表明了其对于肺癌、肝癌、乳腺癌等实体瘤具有一定的治疗效果^[4]。然而由于其理化特性,ATO 在体内的靶向作用较差,清除速率较快,且其不良反应表现为严重的心脏、肝

肾功能衰竭以及周围组织损伤,故其在实体肿瘤临床应用的应用一直受到一定限制,且仅在我国被批准用于肝癌治疗^[5]。近年来,纳米载药技术的不断发展为 ATO 经纳米载药治疗实质肿瘤提供了新的思路与方向^[6]。通过纳米载药技术,可以有效地改善 ATO 的递送效率,极大降低其对正常组织的毒性作用,增加其体内释放及作用的半衰期,扩大其在实体肿瘤领域的应用范围^[7]。文章综述了 ATO 抗 HCC 的作用机制,并总结了近 10 年 ATO 经纳米载药在 HCC 领域的前沿载体及应用研究,讨论了其未来在肝癌治疗领域的应用前景及未来研究中可能需要注意的问题,希望能为相关研究工作者带来启发。

1 ATO 的理化性质及其抗肝癌机制

1.1 ATO 的理化性质 ATO 在我国俗称为砒霜,纯净的 ATO 在常温常压下呈白色结晶或粉末状,无色无味。单质砷无毒,而砷的各类化合物则大多有毒,自然界中存在的 3 价无机砷的毒性是 5 价无机砷的 40 余倍。ATO 在体内的生物半衰期约为 4 d,不同亚基的砷酸化合物生物半衰期稍有不同,有研究显示

超过 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 ATO 可能会导致严重的毒性作用^[8]。无机砷进入血液后主要在肝脏代谢,经过一系列氧化还原反应及甲基化流程,最终转化为相对稳定的甲基化有机砷化合物,而后经尿液排出体外^[9]。

1.2 ATO 抗肝癌机制 现代研究表明,ATO 可以通过氧化应激、基因毒性、改变信号转导级联和表观遗传修饰直接诱导实体肿瘤细胞凋亡,或者通过抑制血管生成、干扰细胞周期、肿瘤干细胞抑制作用等达到间接抗肿瘤的效果。

1.2.1 诱导肝癌细胞凋亡:一般来说,诱导细胞凋亡存在 2 条通路,即与细胞死亡受体相关的外在通路和与氧化应激、线粒体紊乱或 DNA 损伤相关的内在通路^[10]。Jambrovics 等^[11]研究表明,ATO 能够通过增加肿瘤细胞中癌症存活蛋白 TG2 降解增强细胞活性氧的生成,进而促进肿瘤细胞凋亡。Li 等^[12]的研究则显示,经 ATO 处理过的人肝癌 HepG2 细胞中活性氧水平、细胞凋亡情况明显高于对照组,而经活性氧清除剂预处理后的 HepG2 细胞凋亡情况明显下降,且其中 p53 基因相关的 mRNA 和蛋白表达同时下降,说明 ATO 可能通过激活 p53 的表达,刺激氧化应激反应,进一步诱导肿瘤细胞凋亡。Zhang 等^[13]发现在经 ATO 处理的 HepG2 和 SMMC-7721 人肝癌细胞凋亡过程中,内质网应激反应的分子标志物 GRP78 表达和 ATO 剂量呈正相关,而参与内质网特异性转录因子 CHOP 的含量显著升高,表明 ATO 可诱导 HCC 细胞发生内质网应激介导的细胞凋亡,而 CHOP 可能在其中发挥重要作用。Sadaf 等^[14]则研究发现,人肝癌细胞 Hep3B 中对抗凋亡蛋白 Bcl-xL 表达与 ATO 干预之间存在时间与剂量上的负相关,且 ATO 对诱导细胞凋亡的调节蛋白 Notch 表达亦有调节作用,能够诱导细胞凋亡,且这种细胞凋亡作用在肿瘤细胞中比正常肝细胞更强。

1.2.2 抗肿瘤血管生成:抗血管生成作用是 ATO 治疗实质肿瘤又一较受公认的机制,其抗血管作用可能与减少肿瘤细胞血管生成因子释放、诱导血管内皮细胞凋亡作用相关^[15]。Zhang 等^[16]研究表明,ATO 能够显著降低胃癌细胞、脐静脉内皮细胞增殖活力,具有抑制肿瘤生长、降低肿瘤转移风险的潜力,其机制可能与上调 FOXO3a 基因表达有关,这为 ATO 应用于血管数量丰富的肝脏肿瘤机制研究提供了参考。Duan 等^[17]探究了 ATO 化疗栓塞对肝癌 VX2 模型兔肿瘤影响情况,并分析其可能机制,结果显示载 ATO 药物微球组相比传统化疗栓塞组血管生成调节因子 HIF-1 α 和 VEGF 表达更低,基质金属蛋白酶 9 水平下降,表明 ATO 具有抗肝癌的作用,其机制可能与抑制金属蛋白酶 9、血管生成调节因子 HIF-1 α 和 VEGF 表达相关。

1.2.3 逆转肿瘤多重耐药:大多数肿瘤经一段时间化疗后易产生耐药性,进而出现细胞凋亡水平下降、存活信号通路活化异常等表现,研究表明肿瘤干细胞与癌症产生放化疗耐受、治疗预后不良密切相关^[18]。Wang 等^[19]研究显示,经 ATO 处理后,人肝癌细胞中与 HCC 病情预后相关的最小染色体维护蛋白 (MCM)7 受到明显抑制,并通过进一步研究发现 ATO 可能通过抑制血清反应因子 (SRF) 与 MCM7 复合物的转录活性来下调 MCM7 的转录,进而起到抑制肿瘤干细胞的作用。Wang 等^[20]研究发现,ATO 能够对人肝癌多药耐药细胞株的肿瘤干细胞特

性产生抑制效应,其机制则可能与降低 NF- κ B 的表达或激活,进而调控 miR-148a 的表观遗传,抑制耐药细胞肿瘤干细胞样表型相关。Qiu 等^[21]的研究则认为 ATO 能够起到 NF- κ B 抑制作用,抑制 14-3-3 η mRNA 转录,并能够直接与 14-3-3 η 蛋白结合,增强其降解速率,进而靶向打破 14-3-3 η /NF- κ B 反馈环,这可能在逆转多药耐药肝癌细胞耐药性中起到重要作用。

2 用于 HCC 治疗的 ATO 纳米载体

近年来纳米医学的快速发展,为 ATO 治疗肿瘤开辟了新思路。通过纳米载药技术,ATO 的载药效率、药物靶向选择性、药物代谢和肿瘤细胞中的药物蓄积率等治疗潜力得到显著提升。目前在 HCC 治疗方面具有较大应用潜力的纳米载体包括脂质体、高分子聚合物、白蛋白载体、介孔二氧化硅、磁性金属氧化物、金属有机杂化纳米载体等。

2.1 脂质体 脂质体 (Liposome) 是最常用的纳米药物载体,也是首个用于癌症治疗的纳米颗粒^[22]。传统脂质体在封载 ATO 后稳定性差,易发生药物渗出,而砷酸脂质体和亚砷酸—金属离子混合脂质体封包策略则有望解决这一问题^[23]。砷酸脂质体 (arsenoliposome) 是含砷酸脂的一类脂质纳米分子,能够通过脂质体类似合成工艺制备。Finke 等^[24]的研究显示砷酸脂质体对于人肝癌细胞 HepG2 具有强烈的抑制作用。Zagana 等^[25]则制备了一种新型砷酸脂质体,并探究其稳定性及细胞毒性,结果显示其制备的 Treg-砷酸脂质体与传统砷酸脂质体的稳定性类似,对于小鼠黑色素瘤细胞、人喉癌细胞和人胚胎肾细胞均具有细胞毒性,而其对肿瘤细胞表现出比对正常细胞更强的细胞毒性。Jin 等^[26]利用在特定 pH 和温度条件下质子化弱酸易流出脂质膜,而亚砷酸则易和金属离子生成沉淀这一特性,成功制备了脂质体包被的砷锰复合物 (LP@ MnAsx),且发现其对于人肝癌 HepG2 细胞的细胞毒性明显强于正常 LO2 肝细胞,在药代动力学上也比单纯使用 ATO 更具优势。

2.2 聚合物纳米载体 聚合物纳米载体是一类外壳亲水、内核疏水的双层球状结构纳米分子,其作为药物载体具有毒性低、降解性好、生物相容性广和药物吸收作用强等优势^[27]。Song 等^[28-29]分别设计并制备了由乳酸和壳聚糖衍生物修饰的聚乳酸—羟基乙酸共聚物 (PLGA) 纳米载体,分别解决了药物递送效率低和传统 PLGA 降解导致的酸性环境问题。而后,其团队在之前工作基础上又设计并合成了一种通过改变聚壳糖上巯基含量调节 ATO 载药量的硫醇化修饰壳聚糖聚合物纳米颗粒,其具有较均匀的尺寸、良好的分散性和优秀的悬浮稳定性,能显著提高 ATO 在肝癌细胞和肿瘤部位的蓄积,延长 ATO 在体内的循环时间,并对正常细胞具有较低的细胞毒性^[29]。Yin 等^[30]则制备了一种能够特异性靶向结合 HCC 细胞的,由抗 VEGF 抗体修饰的聚乳酸纳米颗粒,其相对于传统聚合物载体具有更高的肿瘤位点富集率和肿瘤生长抑制效果。

2.3 二氧化硅纳米载体 二氧化硅纳米颗粒具有稳定性好、孔径均匀、负载率高等优点,且能够通过表面修饰进而锚定装载包含 ATO 在内的各类治疗分子^[31]。Jiang 等^[32]通过表面修饰介孔二氧化硅并枝接聚乙二醇 (PEG),成功制备了一种能由 pH 触发药物递送的 ATO-MSN,其能够诱导肝癌细胞凋亡,

并降低 ATO 对正常组织的毒性,或可用于肝癌治疗。Huang 等^[33]研制了一种负载砷锌络合物的二氧化硅纳米颗粒,发现其通过激活 SHP-1/JAK2/STAT3 信号通路,显著抑制了肝癌细胞的生长和转移,并能够提高 ATO 抗肿瘤效率、减少毒副作用。Chi 等^[34]开发了一种承载砷镍络合物,经表面修饰的核壳结构新型磁性大孔介孔二氧化硅载体,其可在酸性环境中实现 ATO 的控释,有效产生对肝癌细胞的杀灭作用。

2.4 其他纳米载体 目前其他承载 ATO 的纳米载体有蛋白质载体、金属氧化物载体、金属—有机杂化载体等^[35-36]。实体肿瘤领域应用较多的蛋白质载体是白蛋白纳米颗粒,其具有较长的血浆半衰期,易在炎症病灶和恶性组织中沉积^[37]。Zhang 等^[38]研制合成了一种以人血清白蛋白分子为模板的 pH 响应型 ATO 纳米蛋白载体,其具有可靠的肿瘤靶向性、pH 敏感性和生物相容性。金属氧化物载体具有利用外部磁场引导进而向肿瘤聚集的优势^[39]。Liu 等^[40]设计了一种承载 ATO 的氧化铁纳米颗粒(AFN@CM),并验证了其能够通过 ATO-Fe₃O₄ 协同诱导铁凋亡作用抑制肝癌 SK-HEP-1、Hep3B 细胞生长。金属—有机杂化载体(NMOFs)尺寸可控性强、结构可变量高、内表面积大,是新型的纳米药物载体^[41]。Chen 等^[42]构建的搭载砷的沸石咪唑酸框架-8(As@ZIF-8)纳米粒子具有比游离 ATO 更强的肝脏肿瘤抑制作用和抗残余肿瘤生长转移作用。Celaya-Azcoaga 等^[43]开发了 2 种高效负载亚砷酸盐的新型巯基琥珀酸—钪有机金属杂合纳米载药框架(C4-Zr-MOFs),该框架能够在类肿瘤微环境的酸性条件下快速释放亚砷酸,并在体外展现出显著的抗肿瘤作用,具有抗肝癌应用前景。

3 ATO 经纳米载药治疗 HCC 的临床应用研究

尽管纳米载药基础研究成果喜人,各种纳米载体颗粒也都各具优势,但目前仅有少数纳米载体可用于肿瘤临床治疗,相关临床研究也十分有限。Duan 等^[44]开展了一项载 ATO 微球经肝动脉化疗栓塞(CBATO-TACE)治疗巨大肝癌的前瞻性研究,结果显示同传统动脉化疗栓塞术(cTACE)相比,CBATO-TACE 组患者的无进展生存期、总存活率更高,不良事件发生率更少,且能够在一定程度上减少肝外侧动脉生成和肝外肺转移,表明与 cTACE 相比,CBATO-TACE 对巨大肝癌患者的治疗效果更好,安全性相似。Liu 等^[45]则评价了载 ATO 微球栓塞联合微波消融对早期小肝癌患者的治疗价值,结果显示同单纯微波消融组相比,联合治疗组患者的疾病控制率更好,无进展生存期更长,总存活率更高。

4 小结与展望

HCC 具有较高的发病率和病死率,确诊后的 5 年生存率较低,而 ATO 作为一种治疗急性早幼粒细胞白血病的成熟药物,多项研究已证明其对 HCC 治疗有效,其机制可能同诱导细胞凋亡、抗肿瘤血管生成和逆转肿瘤耐药相关^[46]。同时,与游离使用 ATO 相比,基于纳米载药的 ATO 给药克服了其体内药物清除快和组织分布特异性差等缺点,通过对纳米载体的表面修饰,能够达到选择性富集、药物控释等效果,具有更安全、更有效、更具靶向性等优势,未来应用潜力较大。然而,尽管各类纳米载体研究成果连连,不断有新的能够承载 ATO 的纳米载体被

设计、开发、合成出来,目前还几乎没有真正经批准应用于治疗 HCC 的 ATO 纳米载体,研究成果转化程度不高,体内临床研究更是少之又少。未来如何将 ATO 经纳米载药应用于临床,将研究成果成功转化,并建立起一套科学合理的应用标准与指南,是亟需进一步思考和解决的问题。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: A cancer journal for clinicians, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet (London, England), 2019, 394(10204): 1145-1158. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)30427-1.
- [3] Qu J, Kalyani FS, Liu L, et al. Tumor organoids: Synergistic applications, current challenges, and future prospects in cancer therapy [J]. Cancer Communications (London, England), 2021, 41(12): 1331-1353. DOI: 10.1002/cac2.12224.
- [4] Yu M, Zhang Y, Fang M, et al. Current advances of nanomedicines delivering arsenic trioxide for enhanced tumor therapy [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(4): 743. DOI: 10.3390/pharmaceutics14040743.
- [5] Ro SH, Bae J, Jang Y, et al. Arsenic toxicity on metabolism and autophagy in adipose and muscle tissues [J]. Antioxidants (Basel, Switzerland), 2022, 11(4): 689. DOI: 10.3390/antiox11040689.
- [6] Fu S, Li G, Zang W, et al. Pure drug nano-assemblies: A facile carrier-free nanoplateform for efficient cancer therapy [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2022, 12(1): 92-106. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.08.012.
- [7] Qiu C, Xia F, Zhang J, et al. Advanced strategies for overcoming Endosomal/Lysosomal barrier in nanodrug delivery [J]. Research (Washington, DC), 2023, 6: 0148. DOI: 10.34133/research.0148.
- [8] Renu K, Saravanan A, Elangovan A, et al. An appraisal on molecular and biochemical signalling cascades during arsenic-induced hepatotoxicity [J]. Life sciences, 2020, 260: 118438. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118438.
- [9] Hu Y, Li J, Lou B, et al. The role of reactive oxygen species in arsenic toxicity [J]. Biomolecules, 2020, 10(2): 240. DOI: 10.3390/biom10020240.
- [10] Bedoui S, Herold MJ, Strasser A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2020, 21(11): 678-695. DOI: 10.1038/s41580-020-0270-8.
- [11] Jambrovics K, Poliska S, Scholtz B, et al. ATO increases ROS production and apoptosis of cells by enhancing calpain-mediated degradation of the cancer survival protein TG2 [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(13): 10938. DOI: 10.3390/ijms241310938.
- [12] Li X, Sun D, Zhao T, et al. Long non-coding RNA ROR confers arsenic trioxide resistance to HepG2 cells by inhibiting p53 expression [J]. European Journal of Pharmacology, 2020, 872: 172982. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.172982.

- [13] Zhang XY, Yang SM, Zhang HP, et al. Endoplasmic reticulum stress mediates the arsenic trioxide-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells[J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2015, 68; 158-165. DOI: 10.1016/j.biocel.2015.09.009.
- [14] Sadaf N, Kumar N, Ali M, et al. Arsenic trioxide induces apoptosis and inhibits the growth of human liver cancer cells [J]. Life Sciences, 2018, 205; 9-17. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.05.006.
- [15] Sun Z, Cao Y, Xing Y, et al. Antiangiogenic effect of arsenic trioxide in HUVECs by FoxO3a-regulated autophagy [J]. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 2021, 35 (5) : e22728. DOI: 10.1002/jbt.22728.
- [16] Zhang L, Liu L, Zhan S, et al. Arsenic trioxide suppressed migration and angiogenesis by targeting FOXO3a in gastric cancer cells [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19 (12) : 3739. DOI: 10.3390/ijms19123739.
- [17] Duan X, Li H, Han X, et al. Antitumor properties of arsenic trioxide-loaded CalliSpheres® microspheres by transarterial chemoembolization in VX2 liver tumor rabbits: Suppression of tumor growth, angiogenesis, and metastasis and elongation of survival[J]. American Journal of Translational Research, 2020, 12 (9) : 5511-5524.
- [18] Jeng KS, Chang CF, Sheen IS, et al. Cellular and molecular biology of cancer stem cells of hepatocellular carcinoma [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24 (2) : 1417. DOI: 10.3390/ijms24021417.
- [19] Wang HY, Zhang B, Zhou JN, et al. Arsenic trioxide inhibits liver cancer stem cells and metastasis by targeting SRF/MCM7 complex [J]. Cell Death & Disease, 2019, 10 (6) : 453. DOI: 10.1038/s41419-019-1676-0.
- [20] Wang Y, Jiang F, Jiao K, et al. De-methylation of miR-148a by arsenic trioxide enhances sensitivity to chemotherapy via inhibiting the NF- κ B pathway and CSC like properties [J]. Experimental Cell Research, 2020, 386(2) : 111739. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111739.
- [21] Qiu Y, Dai Y, Zhang C, et al. Arsenic trioxide reverses the chemoresistance in hepatocellular carcinoma: A targeted intervention of 14-3-3 η /NF- κ B feedback loop [J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research; CR, 2018, 37 (1) : 321. DOI: 10.1186/s13046-018-1005-y.
- [22] Li Y, Zhang R, Xu Z, et al. Advances in nanoliposomes for the diagnosis and treatment of liver cancer [J]. International Journal of Nanomedicine, 2022, 17; 909-925. DOI: 10.2147/ijn.S349426.
- [23] Mourtas S, Papadia K, Kordopati GG, et al. Synthesis of novel arsonolipids and development of novel arsonoliposome types[J]. Pharmaceutics, 2022, 14 (8) : 1649. DOI: 10.3390/pharmaceutics14081649.
- [24] Finke H, Wandt VK, Ebert F, et al. Toxicological assessment of arsenic-containing phosphatidylcholines in HepG2 cells[J]. Metallomics: Integrated Biometal Science, 2020, 12(7) : 1159-1170. DOI: 10.1039/d0mt00073f.
- [25] Zagana P, Mourtas S, Basta A, et al. Preparation, physicochemical properties, and in vitro toxicity towards cancer cells of novel types of arsonoliposomes [J]. Pharmaceutics, 2020, 12 (4) : 327. DOI: 10.3390/pharmaceutics12040327.
- [26] Jin Z, Yi X, Yang J, et al. Liposome-coated arsenic-manganese complex for magnetic resonance imaging-guided synergistic therapy against carcinoma [J]. International Journal of Nanomedicine, 2021, 16; 3775-3788. DOI: 10.2147/ijn.S313962.
- [27] Bhaladhare S, Bhattacharjee S. Chemical, physical, and biological stimuli-responsive nanogels for biomedical applications (mechanisms, concepts, and advancements) : A review [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 226; 535-553. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.12.076.
- [28] Song X, Wang J, Xu Y, et al. Surface-modified PLGA nanoparticles with PEG/LA-chitosan for targeted delivery of arsenic trioxide for liver cancer treatment: Inhibition effects enhanced and side effects reduced [J]. Colloids and Surfaces B, Biointerfaces, 2019, 180; 110-117. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.04.036.
- [29] Song X, Wu J, Song W, et al. Thiolated chitosan nanoparticles for stable delivery and smart release of As (2) O (3) for liver cancer through dual actions [J]. Carbohydrate polymers, 2023, 303; 120462. DOI: 10.1016/j.carbpol.2022.120462.
- [30] Yin XB, Wu LQ, Huang MW, et al. Humanized anti-VEGFR-2 ScFv-As2O3-stealth nanoparticles, an antibody conjugate with potent and selective anti-hepatocellular carcinoma activity [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2014, 68(5) : 597-602. DOI: 10.1016/j.biopha.2014.04.006.
- [31] Heidari R, Assadollahi V, Khosravian P, et al. Engineered mesoporous silica nanoparticles, new insight nanoplatfroms into effective cancer gene therapy [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 253 (Pt 4) : 127060. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127060.
- [32] Jiang L, Wang X, Raza F, et al. PEG-grafted arsenic trioxide-loaded mesoporous silica nanoparticles endowed with pH-triggered delivery for liver cancer therapy [J]. Biomaterials Science, 2023, 11 (15) : 5301-5319. DOI: 10.1039/d3bm00555k.
- [33] Huang Y, Zhou B, Luo H, et al. ZnAs@ SiO(2) nanoparticles as a potential anti-tumor drug for targeting stemness and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma via SHP-1/JAK2/STAT3 signaling [J]. Theranostics, 2019, 9 (15) : 4391-4408. DOI: 10.7150/thno.32462.
- [34] Chi X, Zhang R, Zhao T, et al. Targeted arsenite-loaded magnetic multifunctional nanoparticles for treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Nanotechnology, 2019, 30 (17) : 175101. DOI: 10.1088/1361-6528/aaff9e.
- [35] 曹丹丹, 李蒙蒙, 齐越. 纳米载体介导的药物递送在阿尔茨海默病治疗中的研究进展[J]. 中国当代医药, 2023, 30(9) : 28-33. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2023.09.008.
- [36] 林榕生, 吴楚海, 王涛, 等. 索拉非尼联合三氧化二砷对肝癌表面耐药蛋白 P-糖蛋白表达的影响及疗效观察[J]. 河北医药, 2020, 42(5) : 710-713. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.05.016.
- [37] Katouzian I, Jafari SM. Protein nanotubes as state-of-the-art nanocarriers: Synthesis methods, simulation and applications [J]. Journal of Controlled Release; Official Journal of the Controlled Release Society, 2019, 303; 302-318. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.04.026.
- [38] Zhang K, Li D, Zhou B, et al. Arsenite-loaded albumin

- nanoparticles for targeted synergistic chemo-photothermal therapy of HCC [J]. *Biomaterials Science*, 2021, 10(1): 243-257. DOI: 10.1039/d1bm01374b.
- [39] De la Encarnación C, Jimenez de Aberasturi D, Liz-Marzún LM. Multifunctional plasmonic-magnetic nanoparticles for bioimaging and hyperthermia [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2022, 189: 114484. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114484.
- [40] Liu J, Li X, Chen J, et al. Arsenic-loaded biomimetic iron oxide nanoparticles for enhanced ferroptosis-inducing therapy of hepatocellular carcinoma [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2023, 15(5): 6260-6273. DOI: 10.1021/acsami.2c14962.
- [41] Li Q, Liu Y, Zhang Y, et al. Immunogenicity-boosted cancer immunotherapy based on nanoscale metal-organic frameworks [J]. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 2022, 347: 183-198. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.05.003.
- [42] Chen X, Huang Y, Chen H, et al. Augmented EPR effect post IRFA to enhance the therapeutic efficacy of arsenic loaded ZIF-8 nanoparticles on residual HCC progression [J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 34. DOI: 10.1186/s12951-021-01161-3.
- [43] Celaya-Azcoaga L, Crespi A, Shepard W, et al. Metal-organic chelator frameworks for arsenic-based cancer treatment [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2025, 691: 137335. DOI: 10.1016/j.jcis.2025.137335.
- [44] Duan X, Li H, Chen P, et al. Transcatheter arterial chemoembolization using CalliSpheres beads loaded with arsenic trioxide for unresectable large or huge hepatocellular carcinoma: A prospective study [J]. *European Radiology*, 2023. DOI: 10.1007/s00330-023-10097-1.
- [45] Liu J, Zhang W, Lu H, et al. Drug-eluting bead trans-arterial chemoembolization combined with microwave ablation therapy vs. microwave ablation alone for early stage hepatocellular carcinoma: A preliminary investigation of clinical value [J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2022, 148(7): 1781-1788. DOI: 10.1007/s00432-021-03760-x.
- [46] 李美芳, 沈伟强. FeS-PEG 载药纳米颗粒对肿瘤细胞杀伤作用的研究 [J]. *中国临床新医学*, 2019, 12(11): 1221-1225. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2019.11.19.

(收稿日期: 2025-02-26)

(上接 1011 页)

- [37] O'Donoghue ML, G López JA, Knusel B, et al. Study design and rationale for the OCEAN(a)-DOSE (Olpasiran trials of Cardiovascular Events And Lipoprotein(a) reduction-DOSE Finding Study) Trial [J]. *Am Heart J*, 2022, 251: 61-69. DOI: 10.1016/j.ahj.2022.05.004.
- [38] O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(20): 1855-1864. DOI: 10.1056/NEJMoa2211023.
- [39] Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, et al. Lepodisiran, an extended-duration short interfering RNA targeting lipoprotein(a): A randomized dose-ascending clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 330(21): 2075-2083. DOI: 10.1001/jama.2023.21835.
- [40] Nissen SE, Wolski K, Balog C, et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels [J]. *JAMA*, 2022, 327(17): 1679-1687. DOI: 10.1001/jama.2022.5050.
- [41] Rikhi R, Shapiro MD. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: The big step forward in lipid control [J]. *European Cardiology*, 2023, 18: e45. DOI: 10.15420/ecr.2023.14.
- [42] Sinha M, Maged R, Tarar P, et al. Efficacy of traditional anti-lipidemic drugs in lowering lipoprotein(a) levels: A systematic review [J]. *Cureus*, 2024, 16(9): e69824. DOI: 10.7759/cureus.69824.
- [43] Qi L, Liu D, Qu Y, et al. Tafocicimab in Chinese patients with hypercholesterolemia (CREDIT-4): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *JACC Asia*, 2023, 3(4): 636-645. DOI: 10.1016/j.jacasi.2023.04.011.
- [44] 任园园, 程功, 冯盼盼, 等. 血脂异常治疗进展: 新型药物及新观点 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(4): 1-7. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.099.
- [45] 赵泳捷, 林泽阳, 冯高科, 等. 依洛尤单抗注射液对急性心肌梗死患者血脂、肝肾功能、心功能的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(12): 1413-1418. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.002.
- [46] 郑芳芳, 邓琴琴, 熊芳芳, 等. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂通过降低血管细胞黏附分子-1 减缓载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化进展 [J]. *中国当代医药*, 2024, 31(16): 20-25. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.16.006.
- [47] 张亮, 刘建正, 李迎, 等. PCSK9 抑制剂在不同危险分层动脉粥样硬化性心血管疾病 PCI 术后的应用价值 [J]. *临床误诊误治*, 2023, 36(5): 64-67, 82. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2023.05.014.

(收稿日期: 2025-03-09)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.025

综 述

表观遗传修饰在股骨头坏死中的作用机制与临床应用研究进展

张开刚综述 孙颖审校

基金项目: 山东中医药科技项目(2021-M035); 山东省医药卫生科技项目(202303071379)

作者单位: 271000 山东泰安, 泰安市中医医院骨伤科(张开刚); 泰安市中医医院泰山中医药应用研究院(孙颖)

通信作者: 孙颖, E-mail: sunying2006@126.com



【摘 要】 股骨头坏死是一种严重的骨科疾病, 通常导致股骨头结构破坏与功能丧失。近年来, 表观遗传学的研究揭示了表观遗传修饰在股骨头坏死发生与发展的重要作用。表观遗传修饰通过调控基因的表达模式, 影响骨代谢、细胞凋亡、血管生成等过程, 进而影响股骨头坏死的发生与进展。DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 等表观遗传机制在股骨头坏死中发挥着重要作用, 并为新的治疗策略提供了理论基础。文章综述了表观遗传修饰在股骨头坏死中的作用机制, 并探讨了其在股骨头坏死临床治疗中的潜在应用价值, 为该病的治疗提供了新的思路与策略。

【关键词】 股骨头坏死; 表观遗传修饰; 作用机制; 临床应用; 研究进展

【中图分类号】 R681.8 【文献标识码】 A

Research progress on the mechanisms and clinical applications of epigenetic editing in osteonecrosis of the femoral head Zhang Kaigang*, Sun Ying.* Department of Orthopedics, Taian Traditional Chinese Medicine Hospital, Shandong, Taian 271000, China

Funding program: Shandong Provincial Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project(2021-M035); Shandong Provincial Medical and Health Science and Technology Project(202303071379)

Corresponding author: Sun Ying, E-mail: sunying2006@126.com

【Abstract】 Osteonecrosis of the femoral head is a severe orthopedic disease that usually leads to structural destruction and functional loss of the femoral head. In recent years, research in epigenetics has revealed the important role of epigenetic modifications in the occurrence and development of osteonecrosis of the femoral head. Epigenetic modifications, by regulating the expression patterns of genes, influence processes such as bone metabolism, cell apoptosis, and angiogenesis, thereby affecting the onset and progression of osteonecrosis of the femoral head. Epigenetic mechanisms, including DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA, play significant roles in osteonecrosis of the femoral head and provide a theoretical basis for new therapeutic strategies. This article reviews the mechanisms of action of epigenetic modifications in osteonecrosis of the femoral head and explores their potential value in clinical treatment of the disease, offering new ideas and strategies for its treatment.

【Key words】 Osteonecrosis of the femoral head; Epigenetic editing; Mechanisms; Clinical applications; Research progress

股骨头坏死(osteonecrosis of the femoral head, ONFH)是一种常见且具有高度致残性的骨科疾病, 主要表现为股骨头的血供不足, 导致骨细胞坏死和骨结构破坏^[1-3]。治疗方法包括药物治疗、保守治疗和手术治疗, 许多患者在早期干预不足的情况下面临着严重的功能丧失和关节置换手术的需求^[4-5]。因此, 寻找新的治疗策略、改善疾病的早期诊断和治疗效果, 成为临床研究的热点。

近年来, 表观遗传学作为一个快速发展的研究领域, 提供了新的思路和方法来解释骨代谢及骨疾病的发生发展。表观

遗传修饰不改变基因的编码序列, 却能通过调控基因的表达调节细胞行为, 在骨组织的健康和疾病中扮演着重要角色^[6-7]。尽管这一领域的研究尚处于初期阶段, 但其在改善疾病进展、减缓骨组织损伤、甚至逆转病理改变方面展现了巨大的前景。因此, 文章对表观遗传修饰在股骨头坏死中的作用机制及表观遗传编辑技术的研究进展进行综述, 探讨其在股骨头坏死基础研究和临床应用中的潜力, 为未来的治疗策略提供新的启示。

1 股骨头坏死的病理生理基础

ONFH 是一种由多种因素引起的病理状态, 其病因主要包

括血液供应障碍、代谢性疾病(如糖尿病、类风湿性关节炎、血脂异常)、药物因素(如长期使用糖皮质激素)、酗酒、过度机械负荷以及遗传易感性等,表现为股骨头的血液供应不足,导致骨细胞缺氧、坏死和骨组织的破坏^[1]。其病理生理机制复杂,涉及微循环障碍、骨细胞凋亡、氧化应激、炎性反应、骨重塑失衡及力学负荷等多方面因素的相互作用^[2-3]。

骨细胞凋亡是股骨头坏死的核心病理事件之一,其发生与缺血、氧化应激和炎性反应密切相关。缺血导致骨细胞能量代谢障碍,进而引发细胞凋亡。此外,氧化应激和炎性反应进一步加剧骨细胞损伤,导致骨组织坏死。微循环障碍是股骨头坏死的另一重要病理特征,其发生与血管内皮细胞功能障碍、血液流变学异常和血管生成不足有关。骨重塑失衡则表现为破骨细胞活性增强和成骨细胞功能受损,导致骨质疏松和骨结构破坏^[1]。

2 表观遗传学概述

表观遗传学是研究在不改变 DNA 序列的情况下,基因表达和细胞功能如何受到可逆、可遗传的化学修饰或调控的学科。表观遗传编辑是通过改变基因表达状态而不改变 DNA 序列的方式,精确调控基因活性的技术,其主要机制包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 调控等,这些调控方式在细胞分化和疾病发生中起关键作用。它利用表观遗传机制,结合 CRISPR/dCas9 等编辑工具,定向修改特定基因的表观遗传标记,从而实现对基因激活或抑制的调控。这种方法能够在细胞和组织水平上实现对基因功能的可逆调控,广泛应用于基因功能研究、疾病治疗等领域^[7]。

表观遗传编辑技术通过精准调控表观遗传修饰,能够在细胞层面实现对病理基因的修复、保护性基因的激活或致病基因的沉默,从而为股骨头坏死的治疗提供了新的方向。DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 调控等表观遗传机制,已被证明在股骨头坏死的发生过程中具有显著作用^[7-8]。

3 表观遗传修饰与股骨头坏死

表观遗传修饰在股骨头坏死的发生和发展中发挥重要作用。研究发现,DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 的异常调控与股骨头坏死的病理过程密切相关。

3.1 DNA 甲基化

DNA 甲基化在股骨头坏死的发生中发挥着重要作用,主要通过调控基因沉默来影响病理过程。作为一种常见的表观遗传修饰形式,DNA 甲基化通过在 DNA 的胞嘧啶残基上添加甲基基团,改变基因表达,从而调节发病风险、骨代谢、氧化应激及炎性反应等关键生理过程^[7-9]。

DNA 甲基化通过改变染色质结构和基因启动子区的可及性,进而调控基因的转录活性。在股骨头坏死中,多种基因的甲基化状态与疾病的发生密切相关。倪琼等^[10]研究发现,激素性股骨头坏死患者中,IGFBP3 和 MTHFR 基因的 CpG 位点甲基化水平显著升高,且这些基因的表达显著下降。孙梦虎^[11]也指出,OPG、RANK 和 RANKL 基因在无菌性股骨头坏死患者中甲基化状态显著改变,部分高甲基化位点与疾病发病风险的增加存在关联。

骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells,

BMSCs)在骨代谢平衡的维持中起着至关重要的作用,其成骨分化能力的改变被认为是股骨头坏死的关键病理机制之一。DNA 甲基化通过调控 BMSCs 的分化方向,进而影响股骨头坏死的进程^[9]。韩立志^[12]研究发现,在激素性股骨头坏死患者的未分化 BMSCs 中,H19 基因的表达显著增加,且其启动子区的低甲基化状态与 DNA 甲基转移酶 1(DNA methyltransferase 1,Dnmt1)低表达密切相关。Dnmt1 作为关键的 DNA 甲基转移酶,调控 H19 的表达。此外,Dnmt1 的敲低可显著增加 BMSCs 中 H19 的表达,抑制成骨分化并促进脂肪分化,从而加重股骨头坏死的病理过程。

氧化应激是股骨头坏死的一个重要致病机制,而 DNA 甲基化通过调节抗氧化基因的表达,进而影响氧化应激水平。李晓明^[13]研究表明,在酒精性股骨头坏死中,m6A 去甲基化转移酶脂肪与肥胖相关蛋白(fat mass-and obesity-associated protein, FTO)介导的 m6A 去甲基化水平降低,导致 BMP4 基因的甲基化修饰增加,从而抑制 BMP4 的表达,影响 BMSCs 的成骨分化能力。进一步研究显示,酒精处理的 BMSCs 中 FTO 的表达显著降低,而过表达 FTO 能够抑制酒精诱导的氧化应激,促进 BMSCs 的成骨分化。这些结果表明,DNA 甲基化与氧化应激之间的相互作用在股骨头坏死的进展中起着重要作用。

炎性反应同样在股骨头坏死的发生过程中起着关键作用,DNA 甲基化通过调控炎症相关基因的表达,调节炎症反应的强度与持续性。王鼎^[14]研究发现,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)通过增加 Runx2 启动子区的甲基化水平,抑制 BMSCs 的成骨分化。此外,股骨头坏死患者的硬化骨中,TNF- α 水平显著升高,并与疾病的严重程度密切相关。因此,DNA 甲基化通过调控炎症反应,参与股骨头坏死的发生与发展。

3.2 组蛋白修饰

近年来,组蛋白修饰作为一种重要的表观遗传调控机制,已被广泛研究,并被认为是股骨头坏死的发生与发展中发挥着关键作用。组蛋白修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化等,这些修饰通过改变染色质的构象及基因表达模式,进而调节细胞功能与分化过程^[15]。

高宇鹤等^[16]研究揭示,组蛋白去甲基化酶 JMJD 家族在激素性股骨头坏死中表现出异常表达,尤其是 KDM6A 和 RUNX2 基因的表达水平受到影响。具体而言,KDM4A 基因的沉默抑制 BMSCs 的成骨分化能力,而其过表达则显著促进了 BMSCs 的成骨分化。此外,组蛋白去甲基化酶抑制剂 JIB-04 通过调节 RUNX2-OPN 信号通路,抑制了 BMSCs 的成骨分化。这些结果表明,组蛋白修饰通过调控 BMSCs 的分化方向,在股骨头坏死的发生过程中发挥着重要作用。

组蛋白修饰通过精细调控基因表达与关键信号通路的活性,深度参与股骨头坏死的发生与进展。赵杰^[17]研究发现,甲基胞嘧啶双加氧酶(ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 3, TET3)介导的 5hmC 修饰在激素性股骨头坏死中显著上调,并与 PI3K-Akt 信号通路密切相关。敲低 TET3 能够显著抑制地塞米松诱导的骨细胞凋亡,并恢复股骨头的正常结构。地塞米松诱导的 5hmC 修饰主要通过影响 PI3K-Akt、Notch、Wnt

等信号通路的活性,进而调节骨代谢过程。这表明组蛋白修饰通过调控凋亡相关基因的表达,影响细胞凋亡过程,进而影响股骨头坏死的病理进程。

血管生成在股骨头坏死的修复过程中发挥着至关重要的作用,组蛋白修饰通过调节血管生成相关基因的表达,进而促进血管生成。禹虔^[18]研究表明,表观遗传修饰(如 DNA 去甲基化和组蛋白乙酰化)能够增强内皮祖细胞表面 CXCR4 基因的表达,进而提升内皮祖细胞的迁移与血管生成能力。在动物模型中,经表观遗传修饰的内皮祖细胞显著改善了股骨头坏死区域的血管生成及组织修复。这些研究进一步证明,组蛋白修饰通过调控血管生成相关基因的表达,促进股骨头坏死的修复过程。

3.3 非编码 RNA 调控 非编码 RNA(ncRNA)是一类不编码蛋白质的 RNA 分子,涵盖 microRNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)及环状 RNA(circRNA)等类别。近年来,研究者们逐渐认识到非编码 RNA 在激素性股骨头坏死中的关键作用^[19-21]。陈财等^[22]学者指出,非编码 RNA 能够通过多种分子机制调控 ONFH 的发生和发展,尤其在其早期进展阶段发挥重要作用。例如,miR-506-3p 通过靶向 RANKL/NFATc1 信号通路抑制破骨细胞的分化,进而减轻骨质破坏。lncRNA NORAD 通过与 m6A 修饰结合,调控目标基因的表达,进而影响骨细胞的存活与功能。circRNA 则通过形成竞争性内源性 RNA(ceRNA)网络,调控 miRNA 的活性,进而影响骨细胞的代谢过程。

在激素性股骨头坏死(SONFH)中,非编码 RNA 的作用机制得到了进一步深入的探讨。梁夏铭等^[23]通过生物信息学分析发现,C20orf197、MIR22HG 和 XIST 等 lncRNA 在 SONFH 患者中呈现显著的表达差异,可能通过调控下游基因的表达参与疾病的发生与进展。李涛^[24]研究表明,LINC00473 能够通过调控骨髓间充质干细胞的生理学行为,改善 SONFH 大鼠股骨头水肿及软骨下骨坏死区域的修复效果。另有研究表明^[25],lncRNA H19 通过激活 MAPK-ERK 信号通路,抑制地塞米松诱导的成骨细胞凋亡,为 SONFH 的治疗提供了新的分子靶点。

4 表观遗传修饰在股骨头坏死中的临床应用

4.1 早期诊断 研究发现,m6A 相关基因 YTHDF2 在激素性股骨头坏死中存在差异表达,且与 miRNA-27a 呈负相关,与 CD4⁺T 细胞浸润呈正相关,可作为潜在的早期生物标志物,有助于早期临床诊断激素性股骨头坏死^[26-27]。

通过检测股骨头坏死患者相关基因的 DNA 甲基化水平,可发现与正常人群的差异,从而为早期诊断提供依据。例如,TET 蛋白在激素性股骨头坏死中催化 5-甲基胞嘧啶向 5-羟甲基胞嘧啶的转化,改变 DNA 的表观遗传状态,其相关变化的检测可用于早期诊断^[28]。此外,孙志博^[29]的研究表明,激素性股骨头坏死患者的 MSCs 全基因组 DNA 存在过甲基化修饰,其中干性基因 Oct4、Nanog 和 ABCB1 的过甲基化修饰导致 MSCs 丧失干性表型及自我防御能力,进而引起生物学功能失调并最终导致骨代谢失衡、股骨头坏死及塌陷。因此,检测这些基因的甲基化水平为早期诊断股骨头坏死及早期干预提供了重要依据。

4.2 治疗靶点 表观遗传修饰可影响细胞内信号通路的活性,

从而对股骨头坏死的病理过程产生重要作用。例如,TET3 在激素性股骨头坏死中通过影响 5hmC 的富集水平抑制 Akt 信号通路,沉默 TET3 的表达可消除该抑制作用并逆转细胞凋亡,为治疗提供潜在靶点^[17]。

靶向调控炎症反应相关基因对股骨头坏死的发生与进展具有显著影响。过度表达的炎症细胞因子(如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)能诱导骨细胞凋亡并加剧骨组织损伤,而表观遗传编辑技术为靶向调控这些炎症相关基因的表达提供了新策略。临床前研究表明,表观遗传编辑通过减轻炎症反应,可延缓股骨头坏死的进程。例如,表观遗传编辑技术通过抑制组蛋白去乙酰化酶(HDACs)的活性,能够上调抗炎基因的表达,减少炎症细胞因子的释放^[30]。

在促进骨再生方面,表观遗传编辑技术能够通过调控成骨相关基因的表达,促进骨细胞的增殖与分化,从而加速骨组织的修复与再生。研究发现,通过 CRISPR-dCas9 介导的 DNA 去甲基化作用可以激活成骨相关基因(如 RUNX2 和 OPN)的表达,增强骨细胞的成骨能力^[29]。此外,表观遗传编辑技术还可通过调节非编码 RNA(如 miRNA 和 lncRNA)的表达,调控骨细胞的代谢过程^[24]。

4.3 药物干预 针对表观遗传修饰的药物研发有望为股骨头坏死的预防提供新手段。表观遗传修饰的药物能够影响相关基因的表达,从而有助于预防股骨头坏死的发生。

中医药在表观遗传调控方面显示出显著疗效,并具有不良反应少的优势,在股骨头坏死的治疗中展现了独特的治疗潜力。中医药通过多种机制调节 DNA 甲基化,从而发挥其治疗作用。有研究表明,祛瘀法通过降低 ABCB1 基因启动子区的甲基化水平,调节 P-糖蛋白的活性,有效预防激素性骨坏死。此外,三七总皂苷(PNS)通过下调 METTL3 的表达,负调节 HIST1H3F 的甲基化状态,抑制破骨细胞的分化,从而有效治疗酒精性股骨头坏死^[27]。中医药在股骨头坏死治疗中还具有调控组蛋白修饰的功能。陈雷雷等^[31]的研究进一步表明,祛瘀法通过调节 ABCB1 基因启动子甲基化水平,影响 P-糖蛋白的活性,从而有效预防激素性骨坏死。而木豆叶提取物作为一种传统中药制剂,具有活血健骨、化瘀止痛的作用,能够通过表观遗传修饰调控基因表达,发挥治疗效果。

尽管表观遗传编辑技术在治疗股骨头坏死方面具有广阔的前景,但其临床应用仍面临诸多挑战,尤其是长期安全性和免疫反应问题。研究表明,表观遗传编辑工具在细胞内的长期存在可能导致非特异性基因表达调控,从而引发细胞功能异常,甚至导致潜在的不良反应。此外,编辑工具的组成成分(如 Cas 蛋白)可能触发免疫反应,进而影响治疗效果的稳定性与持久性。因此,表观遗传编辑技术在临床应用之前,需要经过充分的临床前研究与评估,以全面验证其安全性、有效性及免疫耐受性,确保其在临床治疗中的可行性与可靠性。

5 小结与展望

表观遗传编辑技术在股骨头坏死的治疗中展现出广阔的应用前景。表观遗传编辑主要通过调控 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 表达,影响成骨与破骨细胞的分化平衡,从

而减轻炎性反应,促进骨修复与再生。随着表观遗传学和基因编辑技术的不断进步,股骨头坏死的早期诊断、治疗靶点发现以及药物开发将迎来新的突破。这些进展有望大大改善股骨头坏死患者的生活质量,为临床提供更加有效的治疗策略。

此外,中医药在表观遗传调控方面表现出独特的治疗优势。研究表明,中医药可通过多靶点、多层次的表观遗传机制,影响股骨头坏死的发病进程,如通过调节 DNA 甲基化和组蛋白修饰,改善骨微环境,抑制破骨细胞活性,并促进成骨细胞功能。与表观遗传编辑技术相比,中医药具有相对较高的安全性和较低的不良反应,未来可作为潜在的辅助治疗手段,为股骨头坏死的防治提供新的思路。

参考文献

- [1] Sun H, Zhang W, Yang N, et al. Activation of cannabinoid receptor 2 alleviates glucocorticoid-induced osteonecrosis of femoral head with osteogenesis and maintenance of blood supply[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11):1035. DOI: 10.1038/s41419-021-04313-3.
- [2] George G, Lane JM. Osteonecrosis of the femoral head[J]. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*, 2022, 6(5):e21.00176. DOI: 10.5435/JAAOSGlobal-D-21-00176.
- [3] Mont MA, Salem HS, Piuze NS, et al. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: where do we stand today: A 5-Year Update[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2020, 102(12):1084-1099. DOI: 10.2106/JBJS.19.01271.
- [4] Zalavras CG, Lieberman JR. Osteonecrosis of the femoral head: Evaluation and treatment[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2014, 22(7):455-64. DOI: 10.5435/JAAOS-22-07-455.
- [5] Zhang J, Cao J, Liu Y, et al. Advances in the pathogenesis of steroid-associated osteonecrosis of the femoral head[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(6):667. DOI: 10.3390/biom14060667.
- [6] Gjaltema RAF, Rots MG. Advances of epigenetic editing[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2020, 57: 75-81. DOI: 10.1016/j.cbpa.2020.04.020.
- [7] Policarpi C, Dabin J, Hackett JA. Epigenetic editing: Dissecting chromatin function in context [J]. *Bioessays*, 2021, 43(5):e2000316. DOI: 10.1002/bies.202000316.
- [8] Sun M, Cao Y, Yang X, et al. DNA methylation in the OPG/RANK/RANKL pathway is associated with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1):599. DOI: 10.1186/s12891-021-04472-6.
- [9] Wang T, Wang F, Liu T, et al. OPG/RANKL/RANK gene methylation among alcohol-induced femoral head necrosis in northern Chinese men[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1):223. DOI: 10.1186/s13018-021-02356-y.
- [10] 倪琼,詹庆昊,黄荣兰,等.中国汉族人群 NR3C1 MTHFR 和 IGFBP3 基因多态性及 DNA 甲基化与激素性股骨头坏死风险的相关分析[J]. *安徽医学*, 2022, 43(11):1247-1254. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2022.11.001.
- [11] 孙梦虎. OPG, RANK 和 RANKL 基因甲基化与激素性股骨头坏死的关联研究[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学, 2021.
- [12] 韩立志. Dnmt1/H19/GSK-3 β 轴调节 BMSCs 成骨成脂分化在激素性股骨头坏死中的作用及机制研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2023.
- [13] 李晓明. FTO 介导的 BMP4 去甲基化作用在酒精性股骨头坏死中的机制研究[D]. 天津:天津医科大学, 2021.
- [14] 王鼎. 股骨头 TNF- α 含量及表观学修饰调控 TNF- α 对 BMMSCs 成骨分化影响的作用机制研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2018.
- [15] Duan P, Wang H, Yi X, et al. C/EBP α regulates the fate of bone marrow mesenchymal stem cells and steroid-induced avascular necrosis of the femoral head by targeting the PPAR γ signalling pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):342. DOI: 10.1186/s13287-022-03027-3.
- [16] 高宇鹤,徐西林,李志刚,等.甲基化与组蛋白修饰在股骨头坏死中的机制及中医药干预进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(11):1687-1693. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2023.11.023.
- [17] 赵杰. TET3-5hmC 表观遗传学修饰与 Akt 信号通路在激素性股骨头坏死中的作用研究[D]. 天津:天津医科大学, 2017.
- [18] 禹虔. 经表观遗传修饰的 EPCs 治疗兔早期股骨头坏死的实验研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2012.
- [19] 赵飞,姚忠军,胡炳炎,等. 木豆叶提取物对股骨头坏死大鼠血液流变学及骨髓间充质干细胞分化的影响[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(7):730-734. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.07.019.
- [20] Han N, Li Z. Non-coding RNA Identification in osteonecrosis of the femoral head using competitive endogenous RNA network analysis [J]. *Orthop Surg*, 2021, 13(3):1067-1076. DOI: 10.1111/os.12834.
- [21] Wang G, Zhang L, Yan C, et al. Upregulation of microRNA-576-5p protects from steroid-induced avascular necrosis of the femoral head by suppressing ANXA2 [J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(1):49-62. DOI: 10.1080/15384101.2021.1988377.
- [22] 陈财,曾平. 非编码 RNA 在股骨头坏死发生、发展和治疗中的作用研究进展 [J]. *新乡医学院学报*, 2024, 41(1):71-76. DOI: 10.7683/xyxyxb.2024.01.013.
- [23] 梁夏铭,岳颂凯,翟港港,等.激素性股骨头坏死的生物标志与免疫浸润分析[J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31(13):1208-1213. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.13.11.
- [24] 李涛. 人激素性股骨头坏死骨髓间充质干细胞差异表达 miRNA 筛选与 miRNA-23a 抑制干细胞成骨分化及机制研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2015.
- [25] 杨慧霞,白志刚,迟宏扬,等.长链非编码 RNA H19 抑制地塞米松致成骨细胞凋亡的作用[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(28):4513-4518.
- [26] 原天祎,刘洪江,杨增强,等. 激素性股骨头坏死中 m6A 相关基因差异性的鉴定 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(14):2159-2165. DOI: 10.12307/2024.329.
- [27] 陈财,曾平,刘金富,等.酒精性股骨头坏死的发病机制及其气滞血瘀型中医药治疗的研究进展[J]. *广西医学*, 2022, 44(4):438-442.
- [28] 马剑雄,何伟伟,赵杰,等.股骨头坏死发病机制研究的最新进展[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(27):4397-4402.
- [29] 孙志博. 表观遗传重编程的骨髓间充质干细胞治疗激素性股骨头坏死的相关研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2014.
- [30] 黄金金,张颖,韩超,等.创伤性股骨头坏死 miRNA-蛋白组学联合分析[J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29(19):1784-1788. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.19.12.
- [31] 陈雷雷,陈晓波,洪郭驹,等.活血祛瘀法干预激素性股骨头坏死骨组织的修复[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(15):2148-2155.