

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.001

心血管疾病专题

老年冠心病多支血管病变患者不完全血运重建预后危险因素分析与相关预测模型构建

庾辉,王勇军,李蓉,范群华,罗彩东



基金项目: 国家卫生健康委医院管理研究所“医疗质量循证管理持续改进研究项目”(YLZLXZ22K012)

作者单位: 621000 四川绵阳,电子科技大学医学院附属绵阳医院/绵阳市中心医院

通信作者: 罗彩东, E-mail: luocaidong19681121@126.com

【摘要】目的 探讨老年冠心病多支血管病变患者不完全血运重建术后主要不良心血管事件(MACE)的独立危险因素,构建基于临床指标的预测模型并验证其效能。**方法** 选取2022年11月—2023年11月绵阳市中心医院收治的冠心病多支血管病变老年患者143例,使用sklearn工具包中的train_test_split函数将数据集分为训练集(100例)和验证集(43例)。训练集依据是否发生MACE分为MACE组($n=28$)和无MACE组($n=72$),对比2组基线临床资料,采用多因素Logistic回归分析不良预后的影响因素,建立列线图模型并检验该模型的预测效能。**结果** 与无MACE组比较,MACE组年龄、糖尿病和糖耐量异常比例、SCr、UA水平均升高($t/\chi^2/P=3.478/0.001$ 、 $4.740/0.029$ 、 $10.292/0.001$ 、 $5.400/<0.001$ 、 $4.092/<0.001$),男性比例、UB水平、TIMI血流分级均降低($t/\chi^2/P=6.132/0.013$ 、 $9.123/<0.001$ 、 $134.684/<0.001$),其他指标差异均无统计学意义($P>0.05$);多因素Logistic回归分析显示,糖耐量异常($OR=1.656$, 95% CI 1.049~1.818)、SCr高($OR=1.071$, 95% CI 1.013~1.598)、UA高($OR=1.079$, 95% CI 1.012~1.663)、TIMI血流分级低($OR=1.083$, 95% CI 1.027~1.196)是不良预后的危险因素(P 均 <0.05);列线图模型显示,训练集和验证集的一致性指数分别为0.812、0.809,AUC分别为0.836(95% CI 0.709~0.875)、0.901(95% CI 0.722~0.983)。**结论** 糖耐量异常、SCr、UA升高及TIMI血流分级降低是老年冠心病多支病变患者不完全血运重建术后MACE的独立危险因素,根据其构建的列线图模型预测效能良好。

【关键词】 冠心病;多支血管病变;血运重建;预后;老年人

【中图分类号】 R541.4 **【文献标识码】** A

Analyze the risk factors of incomplete revascularization in elderly patients with coronary heart disease and multivessel disease and to construct a prediction model Yu Hui, Wang Yongjun, Li Rong, Fan Qunhua, Luo Caidong. Mianyang Hospital Affiliated to the School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Sichuan, Mianyang 621000, China

Funding program: National Health Commission Hospital Management Research Institute "Evidence based Management Continuous Improvement Research Project for Medical Quality" (YLZLXZ22K012)

Corresponding author: Luo Caidong, E-mail: luocaidong19681121@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the independent risk factors of major adverse cardiovascular events (MACE) after incomplete revascularization in elderly patients with coronary heart disease combined with multi-vessel disease, establish a predictive model based on clinical indicators and verify its efficacy.**Methods** A total of 143 elderly patients with coronary heart disease and multi-vessel disease were selected from November 2022 to November 2023. The data set was divided into a training set (100 cases) and a verification set (43 cases) using the train_test_split function in the sklearn toolkit. The training set was divided into MACE group ($n=28$) and non-MACE group ($n=72$) according to whether MACE was present in the training set. By comparing the baseline data of the two groups, multivariate Logistic regression was used to analyze the adverse prognostic factors, and a neagram model and model efficacy were established. **Results** There was no statistical significance between the training set and the verification set ($P>0.05$). Compared with the non-MACE group, the age, diabetes and abnormal glucose tolerance ratio, Cr and UA levels in the MACE group were higher than those in the non-MACE group ($P<0.05$), the male ratio, UB level and TIMI blood flow grade in the MACE group were lower than those in the non-MACE group ($P<0.05$), and there were no statistically significant differences among other indicators ($P>0.05$). Multivariate Logistic regres-

sion analysis showed abnormal glucose tolerance[$OR=1.656$, 95% $CI:1.049-1.818$], SCr [$OR=1.071$, 95% $CI:1.013-1.598$], UA [$OR=1.079$, 95% $CI:1.012-1.663$] and TIMI blood flow grade[$OR=1.083$, 95% $CI:1.027-1.196$] were risk factors for poor prognosis ($P<0.05$). The nomogram model shows that the consistency index of training set and verification set are 0.812 and 0.809, respectively. The AUC was 0.836 (95% $CI:0.709-0.875$) and 0.901 (95% $CI:0.722-0.983$), respectively.

Conclusion Abnormal glucose tolerance, increased Cr and UA, and decreased TIMI blood flow grade are independent risk factors for MACE after incomplete re-vasculopathy in elderly patients with multi-vessel coronary heart disease. The constructed histogram model has good predictive efficacy. Clinical attention should be paid to glucose metabolism, renal function and hemodynamic management to improve prognosis.

【Key words】 Coronary heart disease; Multi-vessel disease; Revascularization; Prognosis; Elderly

冠心病主要是由于冠状动脉发生粥样硬化,导致血管变窄或阻塞,进而引起心肌缺血、缺氧,引发心肌梗死、心功能不全等病变^[1],是全球心血管疾病的主导死因之一,每年有超过 800 万人死于冠心病相关事件,其中 40% 是 65 岁及以上的老年人^[2]。冠心病在老年人中的高发病率和致残率,给老年人群体带来了极大的威胁^[3]。而多支血管病变则是冠心病最严重的类型之一,其发病率和病死率均高于单支病变^[4]。因此,如何对冠心病多支血管病变老年患者进行个体化治疗,改善预后,成为了临床医师需要解决的核心问题。不完全血运重建是一种在冠状动脉狭窄较多、不宜植入支架或病变较长的情况下采用的重建技术,利用人体自身的侧支循环,引导血液从周围清除区域进入心肌缺血区域,以改善心肌的血液供应,从而达到缓解症状、改善心功能的目的^[5]。然而,不完全血运重建术的预后受到很多因素的影响,如患者的年龄、糖尿病、高血压、肾功能损害等,因此,建立一种预测冠心病多支血管病变老年患者不完全血运重建不良预后的预测模型,对于提供治疗策略指导具有重要意义。本课题对此进行研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 11 月—2023 年 11 月于绵阳市中心医院就诊的冠心病多支血管病变老年患者 143 例,使用 sklearn 工具包中的 train_test_split 函数将数据集分训练集(100 例)和验证集(43 例)。(1)纳入标准:①年龄 ≥ 65 岁;②冠心病符合相关诊断标准^[6];③多支血管病变,冠状动脉造影证实存在 ≥ 2 支主要血管(左前降支、左回旋支、右冠状动脉)的狭窄病变,且每支狭窄程度 $\geq 50\%$ ^[7];④不完全血运重建,即经皮冠状动脉介入治疗(PCI)或冠状动脉旁路移植术(CABG)后,仍存在 ≥ 1 支主要血管残余狭窄 $\geq 50\%$ ^[8];⑤可正常随访。(2)排除标准:①合并严重肝肾功能不全(Child-Pugh 分级 C 级,或 $eGFR < 30$ ml/min);②恶性肿瘤终末期或严重免疫系统疾病;③严重瓣膜性心脏病或未控制的心律失常;④精神疾

病或认知障碍,无法配合研究。本研究经电子科技大学医学院附属绵阳医院伦理委员会审核批准(20221005),所有操作符合《赫尔辛基宣言》原则。全部受试者自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.2 检测指标与方法

1.2.1 临床资料收集:入院 24 h 内由经过统一培训的研究人员通过标准化问卷采集,内容包括人口学特征:性别、年龄、吸烟史(≥ 10 支/天持续 1 年以上);基础疾病:高血压(收缩压 ≥ 140 mmHg 或舒张压 ≥ 90 mmHg)、糖尿病($FPG \geq 7.0$ mmol/L 或糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$)、脑梗死病史,心血管病史(PCI 史、心肌梗死病史)等。

1.2.2 实验室指标检测:晨起空腹抽取肘静脉血 5 ml,处理样本后进行检测,包括血常规、血生化指标、心肌酶谱、血脂、血糖及血清炎症标志物等。

1.2.3 影像学检查与评估:冠状动脉造影使用 Philips Azurion 7 M20 血管造影系统(荷兰飞利浦),采用 Judkins 法完成,分析内容包括:病变特征(TIMI 血流分级)、侧支循环评估(Rentrop 分级系统)、血管钙化评估(CAG 钙化评分系统)、SYNTAX 评分计算(SYNTAX 积分计算器 v2.0)。

1.2.4 随访:随访起始时间为患者出院日期,截止时间为 2024 年 11 月,随访方式为电话、门诊等。训练集根据是否发生 MACE 进行分组,即无 MACE 组、MACE 组。MACE 定义:心源性死亡、非致死性心肌梗死、靶血管血运重建、缺血驱动的再住院。终点事件判定由独立终点委员会(含 2 名心内科主任医师+1 名统计学专家)盲法裁定。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料或等级资料用频数或构成比(%)表示,比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析构建预测模型。基于分析结果,使用 R 语言 rms 包构建列线图模型,纳入变量包括糖耐量异常、SCr、UA 及 TIMI 血流分级等。模型验证采用 Bootstrap 法评估参

数稳定性,计算校正后 C-index (一致性指数) 及其 95%CI;绘制 ROC 曲线计算曲线下面积 (AUC) 评估区分度,通过校准曲线和 Hosmer-Lemeshow 检验 ($P>0.05$) 验证拟合优度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 训练集与验证集临床资料比较 训练集与验证集性别、年龄、疾病分型、合并症、实验室检查及 TIMI 血流分级等临床资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 训练集与验证集临床资料比较

Tab. 1 Comparison of baseline data between training and validation sets

项 目	验证集 (<i>n</i> = 43)	训练集 (<i>n</i> = 100)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男性[例(%)]	26(60.47)	62(62.00)	0.053	0.818
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	70.12 $\pm$ 4.53	69.93 $\pm$ 4.66	0.197	0.844
疾病分型[例(%)]			0.018	0.994
不稳定型心绞痛	9(20.93)	20(20.00)		
ST 段抬高型心肌梗死	18(41.86)	42(42.00)		
非 ST 段抬高型心肌梗死	4(9.30)	8(8.00)		
其他	12(27.91)	30(30.00)		
合并症[例(%)]				
高血压	24(55.81)	54(54.00)	0.018	0.893
糖尿病	11(25.58)	27(27.00)	0.025	0.874
糖耐量异常	9(20.93)	22(22.00)	0.014	0.906
脑梗死	4(9.30)	9(9.00)	0.002	0.964
吸烟史[例(%)]	18(41.86)	41(41.00)	0.010	0.920
实验室指标($\bar{x}\pm s$)				
SCr($\mu\text{mol/L}$)	62.05 $\pm$ 5.12	61.92 $\pm$ 4.66	0.127	0.899
UA($\mu\text{mol/L}$)	298.15 $\pm$ 14.85	299.85 $\pm$ 17.36	0.537	0.592
UB(mmol/L)	9.23 $\pm$ 0.68	9.15 $\pm$ 0.82	0.540	0.590
FPG(mmol/L)	7.03 $\pm$ 0.48	6.99 $\pm$ 0.52	0.384	0.702
TG(mmol/L)	1.61 $\pm$ 0.19	1.59 $\pm$ 0.20	0.513	0.609
TIMI 血流分级($\bar{x}\pm s$,级)	2.88 $\pm$ 0.12	2.89 $\pm$ 0.04	1.248	0.264

注:SCr.血肌酐;UA.尿酸;UB.非结合胆红素;FPG.空腹血糖;TG.三酰甘油。

2.2 MACE 组与无 MACE 组临床资料比较 随访过程中,100 例冠心病多支血管病变老年患者发生 MACE 事件 28 例,无 MACE 事件 72 例。与无 MACE 组相比,MACE 组年龄、糖尿病和糖耐量异常比例及 SCr、UA 水平均升高,而男性比例、UB 水平、TIMI 血流分级均降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),其他指标 2 组间差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 以冠心病多支血管病变老年患者是否发生 MACE 作为因变量(有 = 1,无 = 0),将性别(男性 = 0,女性 = 1)、年龄(原值输入)、糖尿病(否 = 0,是 = 1)、糖耐量异常(否 = 0,是 = 1)、SCr

(原值输入)、UA(原值输入)、UB(原值输入)、TIMI 血流分级(原值输入)作为自变量,经多因素 Logistic 回归分析显示,糖耐量异常、SCr 高、UA 升高、TIMI 血流分级降低均为冠心病多支血管病变老年患者不良预后的危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 2 MACE 组与无 MACE 组临床资料比较

Tab.2 Comparison of baseline data between MACE group and non-MACE group

项 目	无 MACE 组 (<i>n</i> = 72)	MACE 组 (<i>n</i> = 28)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男性[例(%)]	53(73.61)	9(32.14)	6.132	0.013
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	68.87 $\pm$ 4.23	72.65 $\pm$ 5.71	3.478	0.001
疾病分型[例(%)]				
不稳定型心绞痛	13(18.06)	7(25.00)	0.002	0.962
ST 段抬高型心肌梗死	31(43.06)	11(39.29)	2.098	0.148
非 ST 段抬高型心肌梗死	6(8.33)	2(7.14)	0.348	0.555
其他	22(30.56)	8(28.57)	1.132	0.287
合并症[例(%)]				
高血压	40(55.56)	14(50.00)	3.485	0.062
糖尿病	13(18.06)	14(50.00)	4.740	0.029
糖耐量异常	8(11.11)	14(50.00)	10.292	0.001
脑梗死	6(8.33)	3(10.71)	0.006	0.936
吸烟史[例(%)]	30(41.67)	11(39.29)	1.721	0.190
实验室指标($\bar{x}\pm s$)				
SCr($\mu\text{mol/L}$)	60.21 $\pm$ 5.17	66.31 $\pm$ 6.43	5.400	<0.001
UA($\mu\text{mol/L}$)	296.32 $\pm$ 11.54	308.65 $\pm$ 20.09	4.092	<0.001
UB(mmol/L)	9.48 $\pm$ 0.87	8.11 $\pm$ 0.43	9.123	<0.001
FPG(mmol/L)	6.94 $\pm$ 0.54	7.12 $\pm$ 0.47	1.736	0.085
TG(mmol/L)	1.57 $\pm$ 0.21	1.65 $\pm$ 0.19	1.962	0.052
TIMI 血流分级($\bar{x}\pm s$,级)	3.14 $\pm$ 0.04	2.25 $\pm$ 0.01	134.684	<0.001

注:SCr.血肌酐;UA.尿酸;UB.非结合胆红素;FPG.空腹血糖;TG.三酰甘油。

表 3 多因素 Logistic 回归分析

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis

变 量	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
年龄大	-0.302	0.288	1.105	0.293	0.739	0.601~1.878
女性	0.518	1.330	0.152	0.696	1.679	0.124~1.933
合并糖尿病	-0.304	0.349	0.753	0.385	0.738	0.403~1.872
糖耐量异常	0.505	0.233	4.697	0.030	1.656	1.049~1.818
SCr 高	0.069	0.029	5.823	0.016	1.071	1.013~1.598
UA 高	0.076	0.033	5.402	0.020	1.079	1.012~1.663
UB 高	-0.141	0.197	0.512	0.474	0.869	0.664~1.229
TIMI 血流分级低	0.080	0.027	8.779	0.003	1.083	1.027~1.196

2.4 列线图模型构建及验证 基于多因素 Logistic 回归分析筛选出的独立危险因素(糖耐量异常、SCr、UA、TIMI 血流分级)构建预测模型。列线图模型显示,可预测范围 0.10~0.90,见图 1。采用内部验证(Bootstrap 重抽样法, $n=1\ 000$ 次)和外部验证(独立验证集)相

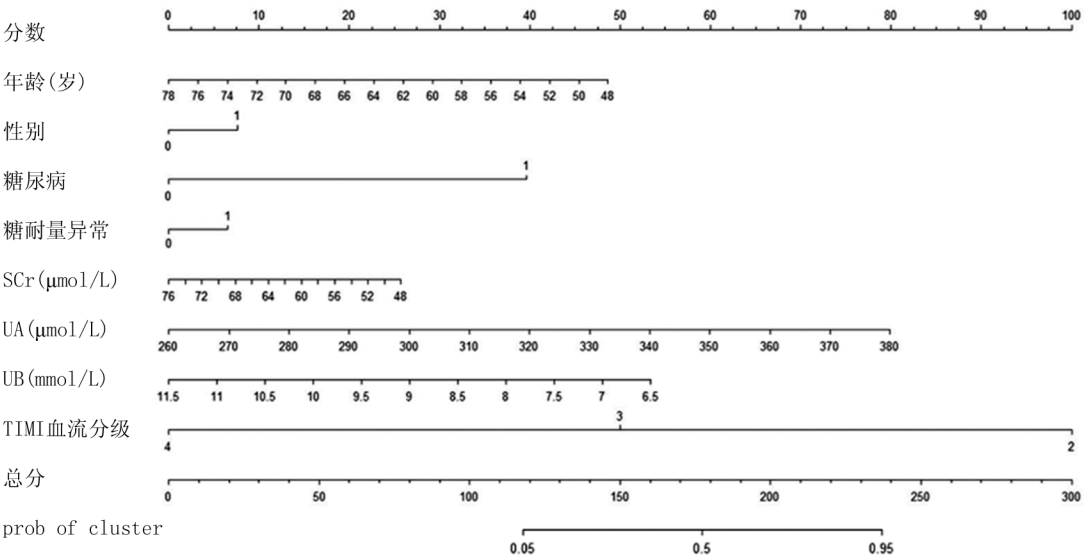


图 1 冠心病多支血管病变老年患者发生 MACE 的列线图模型

Fig.1 Column chart model of MACE in elderly patients with coronary heart disease and multivessel disease

结合的方式,区分度:训练集 C-index 为 0.812 (95%CI 0.742~0.819),验证集为 0.809 (95%CI 0.777~0.827);校准度:Hosmer-Lemeshow 检验 P 值分别为 0.683 (训练集)和 0.712 (验证集),见图 2。绘制该模型预测冠心病多支血管病变老年患者发生 MACE 的 ROC 曲线,计算 AUC 分别为 0.836 (95%CI 0.709~0.875)和 0.901 (95%CI 0.722~0.983),见图 3。

3 讨论

冠心病多支血管病变老年患者具有高致残率和高病死率的特点,给老年人群体带来了极大的威胁,其病死率显著高于单支病变。本研究发现,训练集 100 例老年冠心病多支血管病变患者不完全血运重建术后发生 MACE 事件 28 例 (28.0%)。与目前研究报道的 12.8%~24.7%比较略偏高^[9-10]。可能与本研究中病例选择偏向有关,即可能选择了某些病情较为严重的患者进行研究,从而导致了 MACE 事件的发生率相对较高。MACE 事件包括心肌梗死、心力衰竭、冠状动脉再狭窄等严重心血管并发症,可导致患者的心脏功能进一步恶化,甚至威胁到生命,增加患者的经济负担,影响预后康复。本研究通过随访和观察,并总结不完全血运重建对患者 MACE 事件发生率的影响,有助于改善冠心病多支血管病变老年患者的预后管理策略,从而降低 MACE 事件的发生率,提高患者的生活质量。

本研究发现,糖耐量异常、SCr、UA、TIMI 血流分级是冠心病多支血管病变老年患者不完全血运重建不良预后的独立影响因素 ($P<0.05$)。分析原因,糖耐量异常是糖尿病的前期状态,与血糖代谢紊乱相关。冠心

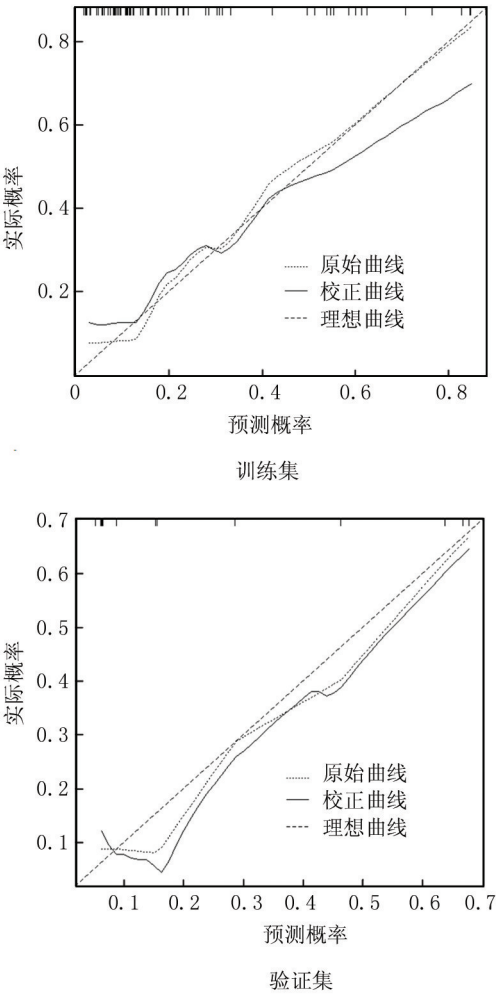


图 2 列线图模型的校正曲线

Fig.2 Correction curve of column chart model

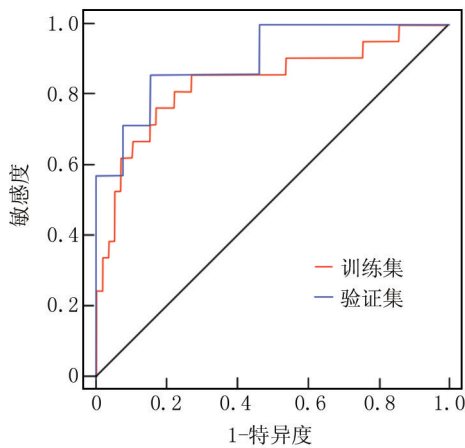


图 3 列线图模型预测冠心病多支血管病变老年患者不良预后的 ROC 曲线

Fig.3 ROC curve of poor prognosis in elderly patients with coronary heart disease and multivessel disease

病多支血管病变老年患者如果同时存在糖耐量异常,说明机体糖代谢功能出现障碍^[11]。糖耐量异常可引起血糖水平的波动,从而影响血管壁的功能,增加冠心病多支血管病变的发生风险,进而导致 MACE 的发生;其次,糖耐量异常会引起更高的血糖水平,从而导致慢性炎症反应的增加,影响血管内皮细胞的正常功能,血管收缩和舒张功能异常,进而增加了冠心病多支血管病变患者发生 MACE 的风险^[12]。冠心病多支血管病变患者在进行血运重建时,可能需要进行血管搭桥术或冠状动脉支架植入等手术,这些手术本身可能对肾脏功能造成一定程度的损伤,导致肾小球滤过率下降,进而导致血肌酐水平升高^[13];不完全血运重建可能意味着冠状动脉血流的未完全恢复,可能引起心肌缺血的持续存在,进而引发一系列炎症反应和血管内皮功能紊乱,导致肾功能受损,提高了血肌酐水平^[14]。另外,冠心病多支血管病变患者在血运重建过程中可能出现组织缺血再灌注损伤,血运重建手术可恢复冠状动脉血流,但同时也可能引发缺血再灌注损伤,释放一系列炎性介质,激活炎症反应,促使尿酸水平升高^[15-17];不完全血运重建可能增加心肌缺血的持续时间和程度,心肌缺血会导致细胞能量代谢的紊乱,在这个过程中,腺苷酸代谢被改变,从而产生尿酸,因此,不完全血运重建可能使得心肌缺血更加严重,进一步增加尿酸水平的产生^[18]。不完全血运重建可能导致一些冠状动脉狭窄部位的血流无法得到充分恢复,从而导致冠状动脉血流受阻,心肌供血不足,也可导致心肌缺血和心肌梗死的发生^[19-21]。TIMI 血流分级是评估冠状动脉血流的指标,较低的 TIMI 分级意味着血

流的恢复不完全,心肌缺血的风险相对较高,这可能增加了 MACE 事件的发生率^[22-23]。

本研究建立不良预后预测模型,对于提高不完全血运重建不良预后的预测能力,指导医生进行个体化治疗方案的制定具有重要意义,该模型揭示了影响预后的独立因素,可以为临床医生制定治疗方案提供有力支持。同时,本研究提出的模型也为未来相关研究提供了借鉴,为临床决策提供了有力的指导,有望推动冠心病多支血管病变老年患者不完全血运重建不良预后的预测与干预研究的深入开展。

综上所述,糖耐量异常、肾功能指标 SCr 和 UA、TIMI 血流分级是影响冠心病多支血管病变老年患者不完全血运重建不良预后的独立因素,该模型可在临床上为医师提供个体化治疗策略指导。但本研究也存在局限性,样本量较小,可能限制了对不完全血运重建不良预后的全面分析;本研究可能存在信息偏倚和遗漏;另外随访时间较短,缺乏长期随访数据。未来可以考虑增加样本容量、采用前瞻性设计,并进行更长期的随访,以进一步验证和完善这一模型的应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

康辉:研究设计、数据收集、论文撰写;王勇军:数据整理、统计学分析;李蓉:临床资料审核、结果分析;范群华:论文修订、文献检索;罗彩东:研究指导、最终稿审定

参考文献

- [1] Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/Vitamin D Studies Collaboration. Estimating dose-response relationships for vitamin D with coronary heart disease, stroke, and all-cause mortality: observational and Mendelian randomisation analyses[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2024, 12 (1) : e2-e11. DOI: 10.1016/S2213-8587 (21) 00263-1.
- [2] Giroli MG, Werba JP, Risé P, et al. Effects of Mediterranean diet or low-fat diet on blood fatty acids in patients with coronary heart disease[J]. *A Randomized Intervention Study*, 2021, 13 (7) : 2389. DOI: 10.3390/nu13072389.
- [3] Hamedifard Z, Farrokhan A, Reiner Z, et al. The effects of combined magnesium and zinc supplementation on metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19 (1) : 112. DOI: 10.1186/s12944-020-01298-4.
- [4] Rawson J, Hayanga JWA, Varga JL, et al. Anesthetic management of coronary artery bypass grafting in a patient with charcot-Marie-Tooth disease and multivessel coronary artery disease[J]. *Am J Case Rep*, 2023, 24 : e940284. DOI: 10.12659/AJCR.940284.
- [5] Alagoz M, Pizano A, Amodio C. Incomplete revascularization in OPCAB: A critical factor in long-term outcomes[J]. *Ann Thorac Surg*, 2024 : S0003-4975 (24) 00927-5. DOI: 10.12659/AJCR.940284.
- [6] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管

内科医师分会血栓防治专业委员会,等.稳定性冠心病诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2018,46(9):680-694.DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.09.004.

[7] Shiyovich A,Sasson L, Lev E, et al. The association between multi-vessel coronary artery disease and high on-aspirin platelet reactivity [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2022, 36(3):449-454.DOI:10.1007/s10557-021-07195-x.

[8] 刘洋,薛斌,陈奇,等.老年糖尿病合并急性冠状动脉综合征患者完全与不完全血运重建的预后分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(1):38-42. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-0126. 2022. 01.011.

[9] Sun LY,Gaudino M,Chen RJ,et al.Long-term outcomes in patients with severely reduced left ventricular ejection fraction undergoing percutaneous coronary intervention vs coronaryartery bypass grafting [J].JAMA Cardiol,2020,5(6):631-641.DOI:10.1001/jamacardio.2020.0239.

[10] Andersson C,Johnson AD,Benjamin EJ,et al.70-year legacy of the Framingham Heart Study[J].Nat Rev Cardiol,2019,16(11):687-698.DOI:10.1038/s41569-019-0202-5.

[11] Ferrannini G, De Bacquer D, Gyberg V, et al. Saving time by replacing the standardised two-hour oral glucose tolerance test with a one-hour test: Validation of a new screening algorithm in patients with coronary artery disease from the ESC-EORP EUROASPIRE V registry [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109156. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109156.

[12] Yamamoto H,Konishi A,Shinke T,et al.The impact of vildagliptin on the daily glucose profile and coronary plaque stability in impaired glucose tolerance patients with coronary artery disease: VOGUE-A multicenter randomized controlled trial[J].BMC Cardiovasc Disord, 2021,21(1):92.DOI:10.1186/s12872-021-01902-0.

[13] Motes AT,Ratanasrimetha P,Wongsangsak S,et al.Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on renal function in chronic kidney disease patients undergoing coronary angiography [J]. Cureus, 2021, 13(1): e12808. DOI: 10.7759/cureus.12808.

[14] Deguchi Y, Saito Y, Nakao M, et al. Trajectory of renal function change and kidney injury after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease[J].Heart Vessels,2021,36(3):315-320.DOI:10.1007/s00380-020-01701-1.

[15] Khan SW,Fayyaz A,Ullah I,et al.The correlation of serum uric acid levels with the severity of coronary artery disease in diabetic patients: A cross-sectional study[J].Cureus,2023,15(12):e50755.DOI:10.7759/cureus.50755.

[16] 周晓丹,王岩,项军,等.肌钙蛋白、SNYTX 积分、GRACE 评分与老年冠心病 PCI 术后再次血运重建的关系[J].疑难病杂志,2023,22(8):824-828. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 08.007.

[17] 张粉丽,赵颖辉.心外膜脂肪组织厚度联合心肌做功参数对稳定型冠心病患者 PCI 后发生主要不良心血管事件及再次血运重建的预测价值[J].实用心脑血管病杂志,2024,32(8):13-18. DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.203.

[18] Sultana S,Mohammed SK,Prakash VR,et al.Evaluation of uric acid to albumin ratio as a marker of coronary artery disease severity in acute coronary syndrome: A cross-sectional study[J].Cureus,2023,15(11):e49454.DOI:10.7759/cureus.49454.

[19] Rizwanullah,Sial JA,Ali N,et al.Angiographic characteristics of culprit lesions in infarct related artery and correlation of TIMI score with SYNTAX score to predict extent and severity of coronary artery disease in patients undergoing primary percutaneous coronary interventions[J].Pak J Med Sci, 2024, 40(1Part-I):20-25. DOI: 10.12669/pjms.40.1.7750.

[20] 孟祥宇,高顺.冠心病多支病变合并糖尿病患者不同治疗方案的研究进展[J].中国临床新医学,2021,14(11):1151-1155. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2021.11.22.

[21] 李颖颖,祁子钊,曹杨,等.冠心病抗血小板治疗优选方案评分对多支病变患者介入术后缺血事件风险预测价值[J].临床军医杂志,2022,50(10):1072-1076. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2022.10.19.

[22] 李伟,刘洋,李一,等.动脉粥样硬化性心血管疾病-冠脉多支病变患者应用依洛尤单抗的疗效与安全性研究[J].河北医药,2022,44(23):3573-3577. DOI: 10.3969/j. issn. 1002-7386. 2022. 23.011.

[23] Arispe INSR, Sol J, Gil AC, et al. Comparison of heart, grace and TIMI scores to predict major adverse cardiac events from chest pain in a Spanish health care region[J]. Sci Rep,2023,13(1):17280. DOI:10.1038/s41598-023-44214-3.

(收稿日期:2024-12-09)

作者 · 编者 · 读者

关于对冒用我刊名义进行非法征稿活动的郑重声明

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

联系电话:0311-85901735, 邮箱: ynbzz@163.com
投稿网址: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.002

心血管疾病专题

非缺血性扩张型心肌病钆延迟强化形态学差异对预后的影响及其与心电图特征的关联

贺婷,游琴,屈玄中,刘伟,何昕



基金项目: 湖南省卫生健康委科研计划项目 (202203012538)

作者单位: 410300 长沙, 南华大学附属浏阳市人民医院心血管内科 (贺婷、游琴、屈玄中、何昕), 影像科 (刘伟)

通信作者: 何昕, E-mail: hexin1958@126.com

【摘要】目的 探讨非缺血性扩张型心肌病 (NIDCM) 患者心脏磁共振 (CMR) 延迟强化形态学差异对预后的影响, 并分析其与心电图特征的关联。**方法** 选取 2022 年 1 月—2024 年 6 月南华大学附属浏阳市人民医院心血管内科诊治的接受 CMR 检查的 NIDCM 患者 387 例, 根据 CMR 延迟强化形态分为线状组 255 例和条片状组 132 例。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 比较 2 组 NIDCM 患者随访 12 个月生存率; 多因素 Cox 回归分析 NIDCM 患者全因死亡的影响因素; 多因素 Logistic 回归分析 NIDCM 患者 CMR 延迟强化形态学差异的影响因素。**结果** 条片状组下壁导联 T 波倒置比例、前侧壁导联 T 波倒置比例、I 度房室传导阻滞比例高于线状组 ($\chi^2/P=22.016/<0.001$ 、 $13.595/<0.001$ 、 $14.448/<0.001$); 随访 12 个月, 线状组生存率为 95.29%, 高于条片状组的 82.58% ($\text{Log-Rank } \chi^2=17.381, P<0.001$); 多因素 Cox 回归分析显示, 条片状强化是 NIDCM 患者发生全因死亡的独立危险因素 [$HR(95\%CI)=4.011(1.952\sim8.243)$]; 多因素 Logistic 回归分析显示, 下壁导联 T 波倒置、前侧壁导联 T 波倒置、I 度房室传导阻滞是 NIDCM 患者出现条片状强化的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=2.936(1.496\sim5.880)$ 、 $2.095(1.301\sim3.370)$ 、 $5.034(1.816\sim16.258)$]。**结论** 不同 CMR 延迟强化形态学特征的 NIDCM 患者预后有明显差异, 条片状强化患者的死亡风险更高。心电图检查下壁、前侧壁导联 T 波倒置和 I 度房室传导阻滞与条片状强化具有明确关联, 为风险分层提供了新思路。

【关键词】 非缺血性扩张型心肌病; 心脏磁共振; 延迟强化; 预后; 心电图

【中图分类号】 R542.2

【文献标识码】 A

Impact of morphological differences in gadolinium late enhancement on prognosis in dilated cardiomyopathy and their association with electrocardiographic characteristics He Ting*, You Qin, Qu Xuanzhong, Liu Wei, He Xin. * Department of Cardiology, Liuyang People's Hospital Affiliated to University of South China, Hunan, Changsha 410300, China

Funding program: Scientific Research Project of Hunan Provincial Health Commission (202203012538)

Corresponding author: He Xin, E-mail: hexin1958@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the prognostic impact of morphological differences in cardiac magnetic resonance (CMR)-derived late gadolinium enhancement (LGE) patterns and their associations with electrocardiographic (ECG) characteristics in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy (NIDCM). **Methods** A prospective cohort study was conducted involving 387 NIDCM patients who underwent CMR at the Department of Cardiology, Liuyang People's Hospital Affiliated to University of South China, between January 2022 and June 2024. Based on CMR LGE morphology, patients were divided into a linear enhancement pattern group ($n=255$) and a patchy enhancement pattern group ($n=132$). Kaplan-Meier analysis was used to compare 12-month survival. Multivariate Cox and Logistic regression analyses were performed to identify predictors of all-cause mortality and patchy LGE, respectively. **Results** The proportions of inverted T waves in inferior leads, inverted T waves in anterolateral leads, and first-degree atrioventricular block were significantly higher in the patchy pattern group compared to the linear pattern group ($\chi^2/P=22.016/<0.001$, $13.595/<0.001$, $14.448/<0.001$, respectively). At the 12-month follow-up, the survival rate was higher in the linear pattern group ($\text{Log-Rank } \chi^2=17.381, P<0.001$). Multivariate Cox regression showed that a patchy enhancement pattern was an independent risk factor for all-cause mortality [$HR(95\%CI)=4.011(1.952\sim8.243)$]. Multivariate logistic regression revealed that inverted T waves in inferior leads, inverted T waves in anterolateral leads, and first-degree atrioventricular block were independent risk factors for the presence of a patchy LGE pattern [$OR(95\%CI)=2.936(1.496\sim5.880)$, $2.095(1.301\sim3.370)$, $5.034(1.816\sim16.258)$, respectively]. **Conclusion** Morphological characteristics of CMR LGE in NIDCM patients show significant prognostic differences. Patients with a patchy enhancement pattern have a higher risk

of death. ECG characteristics, specifically inverted T waves in inferior and anterolateral leads and first-degree atrioventricular block, are significantly associated with a patchy LGE pattern, providing new insights for risk stratification.

【Key words】 Non-ischemic dilated cardiomyopathy; Cardiac magnetic resonance; Late gadolinium enhancement; Prognosis; Electrocardiogram

非缺血性扩张型心肌病(non-ischemic dilated cardiomyopathy, NIDCM)是一种以左心室扩大和收缩功能障碍为特征的心肌疾病,其病因复杂且预后差异显著。临床实践中,部分左心室射血分数(LVEF)严重降低的患者可能长期稳定,而某些 LVEF 轻度下降者(>35%)却可能因恶性心律失常或心源性猝死迅速恶化^[1-2]。这种异质性表明,亟须探索更精细化的标志物以优化风险分层策略。心脏磁共振(cardiovascular magnetic resonance, CMR)钆延迟强化(late gadolinium enhancement, LGE)通过识别心肌纤维化为 NIDCM 的风险评估提供了新维度。大量研究证实,LGE 的存在与多种不良结局如全因死亡、恶性心律失常风险显著相关^[3-5]。此外,LGE 范围每增加 1%,全因死亡风险亦会显著增加^[6-8]。然而,现有研究多聚焦于 LGE 的“有无”或“定量范围”,而对 LGE 的位置、模式等的临床意义关注不足,对于 LGE 的形态差异如线状或条片状对预后的影响仍有待深入探索^[9-10]。本研究通过评估 LGE 形态学差异对 NIDCM 患者全因死亡的预测价值,分析其与心电图特征的关联,提出基于多模态参数的风险分层流程,指导个体化临床决策,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2024 年 6 月南华大学附属浏阳市人民医院心血管内科诊治的接受 CMR 检查的 NIDCM 患者 387 例,其中男 269 例,女 118 例,年龄(61.37±12.76)岁,糖尿病 76 例,高血压 126 例,心房颤动 71 例。根据 CMR 延迟强化形态将 NIDCM 患者分为线状组 255 例和条片状组 132 例。本研究遵守《赫尔辛基宣言》,已经获得医院伦理委员会批准(伦审字(科研)[2022]第(003)号),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

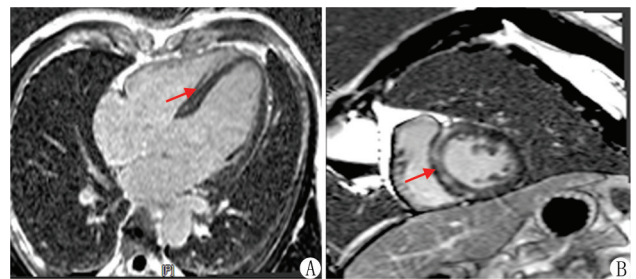
1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:符合《中国扩张型心肌病诊断与治疗指南》^[2]制定的 NIDCM 诊断标准。(2)排除标准:①缺血性心肌病即冠状动脉造影提示冠状动脉有意义狭窄(>50%)或负荷试验可诱导的心肌缺血的证据;②急性心肌炎;③肥厚型心肌病、致心律失常性右室心肌病;④心脏结节病或心肌淀粉样变;⑤严重高血压、心脏瓣膜病如风湿性心脏病或先天性结构性心脏病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:通过电子病历系统收集入选患

者的临床资料:(1)一般资料。包括性别、年龄、身高、体质量。(2)合并症。包括糖尿病、高血压、心房颤动。(3)心功能指标。包括 HR、SBP、DBP、LVEF、左心室舒张末期内径(LVEDD)。(4)心电图相关参数。包括 QRS 波宽度、T 波倒置、异常 Q 波、碎裂 QRS 波、完全性左束支传导阻滞(LBBB)、完全性右束支传导阻滞(RBBB)、低电压等。

1.3.2 CMR 检查及图像资料分析:采用西门子 3.0T-CMR,常规扫描包括黑血序列即单次激发快速自旋回波序列(HASTE)进行横轴位扫描定位、回顾性心电图门控真实稳态自由进动梯度回波(True FISP)序列行 T1 加权扫描及 T2 抑脂扫描;然后由肘静脉注入钆喷酸葡胺 0.15 mmol/kg,注射速度为 1.0 ml/s,行心肌灌注成像及功能电影成像,再次静脉注入对比剂 10~15 min 后采用相位敏感反转恢复 PSIR 序列于心脏短轴位及四腔心切面采集 LGE 图像。图像采集完成后,应用离线心血管图像后处理软件进行常规心功能分析,并由 2 名有经验的放射诊断医生对纳入患者 CMR 图像进行判读,一致性采用 Kappa 检验进行评估[Kappa 值=0.82(95%CI 0.76~0.88)],如出现分歧,则由 1 名心内科医师再判断。线状 LGE 表现为细长、线状,边界较清晰,多单独分布于室间隔中层,也可见多发分布于心游离壁;条片状 LGE 表现为较宽的不规则条片状或斑片状,分布≥2 个相邻节段,见图 1。



注:A.多发线状;B.条片状。

图 1 CMR 延迟强化形态示例

Fig.1 Examples of CMR late gadolinium enhancement morphology

1.3.3 随访:所有患者在纳入研究后即开始随访,每 6 个月随访 1 次,通过电话、微信、门诊方式,随访 12 个月,具体方式为查阅门诊随访病历资料或与患者主治医师沟通,通过电话联系患者或家属了解是否出现终点事件,主要终点事件为全因死亡。随访截至患者出

现主要终点事件/最后一次可联系到患者/2025 年 1 月(为增加统计效力,分析纳入了截至 2025 年 6 月的随访数据)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 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 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,比较 2 组 NIDCM 患者无终点事件生存率;Cox 回归模型校正筛选 NIDCM 患者发生全因死亡的危险因素;多因素 Logistic 回归分析心电图参数与强化形态的关联。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床资料比较 条片状组下壁导联 T 波倒置比例、前侧壁导联 T 波倒置比例、I 度房室传导阻滞比例高于线状组($P<0.01$);2 组其他临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 线状组与条片状组 NIDCM 患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between the linear pattern group and the patchy pattern group of NIDCM patients

项 目	线状组 (<i>n</i> =255)	条片状组 (<i>n</i> =132)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
男[例(%)]	178(69.8)	91(68.9)	0.030	0.861
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	61.39 $\pm$ 12.94	61.33 $\pm$ 12.42	0.520	0.853
糖尿病[例(%)]	56(22.0)	20(15.2)	2.526	0.110
高血压[例(%)]	85(33.3)	41(31.1)	0.489	0.651
心房颤动[例(%)]	45(20.3)	26(19.7)	0.017	0.546
HR($\bar{x}\pm s$,次/min)	89.80 $\pm$ 21.23	89.95 $\pm$ 17.51	0.022	0.099
SBP($\bar{x}\pm s$,mmHg)	131.44 $\pm$ 20.65	134.75 $\pm$ 22.41	1.198	0.831
DBP($\bar{x}\pm s$,mmHg)	84.63 $\pm$ 15.83	83.66 $\pm$ 13.90	0.706	0.283
QRS 波宽度($\bar{x}\pm s$,ms)	114.17 $\pm$ 25.57	113.02 $\pm$ 23.58	0.190	0.465
LVEDD($\bar{x}\pm s$,mm)	68.04 $\pm$ 8.04	69.37 $\pm$ 8.82	1.605	0.218
LVEF($\bar{x}\pm s$,%)	33.50 $\pm$ 8.52	33.91 $\pm$ 10.30	0.295	0.586
T 波倒置[例(%)]				
前壁	44(17.3)	24(18.2)	0.021	0.820
下壁	17(6.7)	31(23.5)	22.016	<0.001
前侧壁	65(25.5)	65(49.2)	13.595	<0.001
高侧壁	41(16.1)	27(20.5)	0.802	0.284
Q 波形成(前壁)[例(%)]	45(17.6)	15(11.4)	0.530	0.105
碎裂 QRS 波[例(%)]	54(24.3)	33(25.0)	0.030	0.683
I 度房室传导阻滞[例(%)]	5(2.0)	16(12.1)	14.448	<0.001
频发室性早搏[例(%)]	53(20.8)	22(16.7)	0.701	0.331
LBBB[例(%)]	33(12.9)	18(13.6)	0.077	0.848
RBBB[例(%)]	19(7.5)	12(9.1)	0.403	0.573
低电压[例(%)]	19(7.5)	11(8.3)	0.020	0.758

2.2 线状组与条片状组生存分析 随访 12 个月,NIDCM 患者 387 例发生死亡共 35 例,生存率为 90.96%(352/387)。线状组生存率为 95.29%(243/255),中位生存时间估计值为 11.83 个月,条片状组生存率为 82.58%(109/132),中位生存时间估计值为

11.35 个月,提示条片状组生存率低于线状组,差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=17.381,P<0.001$),见图 2。

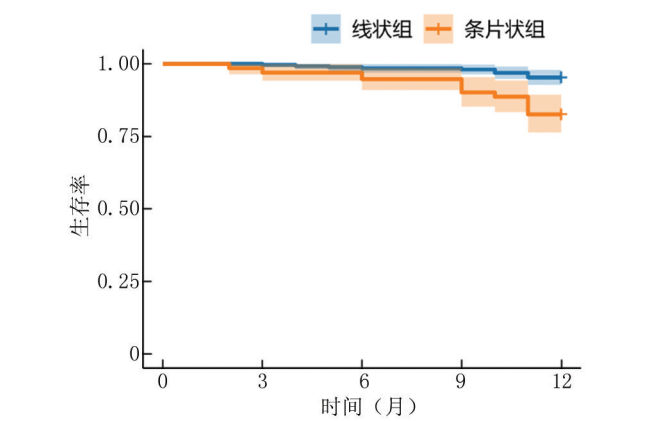


图 2 线状组与条片状组 Kaplan-Meier 生存曲线比较
Fig.2 Comparison of Kaplan-meier survival curves between the linear pattern group and the patchy pattern group

2.3 多因素 Cox 回归分析 NIDCM 患者全因死亡的影响因素 以 NIDCM 患者预后为因变量(1=死亡,0=生存),以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量(其中强化类型作为分类变量纳入模型,以线状组作为参考组,条片状组与线状组进行比较)进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:条片状强化是 NIDCM 患者发生全因死亡的独立危险因素($P<0.01$),见表 2。

表 2 影响 NIDCM 患者全因死亡的多因素 Cox 回归分析
Tab.2 Multivariate Cox regression analysis of factors influencing all-cause mortality in NIDCM patients

指 标	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	HR 值	95%CI
下壁 T 波倒置	1.140	0.449	2.541	0.770	1.140	0.473~2.745
前侧壁 T 波倒置	1.410	0.359	3.929	0.338	1.410	0.698~2.85
I 度房室传导阻滞	0.238	1.029	0.231	0.163	0.238	0.032~1.787
条片状强化	4.011	0.367	10.915	<0.001	4.011	1.952~8.243

2.4 多因素 Logistic 回归分析 NIDCM 患者 LGE 形态学差异的影响因素 以 NIDCM 患者 LGE 形态为因变量(1=条片状,0=线状),以表 1 中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:下壁导联 T 波倒置、前侧壁导联 T 波倒置、I 度房室传导阻滞是 NIDCM 患者出现条片状强化的独立危险因素($P<0.01$),见表 3。

3 讨论

本研究通过前瞻性队列分析证实 NIDCM 患者 CMR 延迟强化的形态学特征具有显著预后差异,条片状延迟强化患者的全因死亡率高于线状组,且在校正

表 3 影响 NIDCM 患者 LGE 形态学差异的多因素 Logistic 回归分析

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing morphological differences in LGE patterns among NIDCM patients

指 标	β 值	SE 值	P 值	Wald 值	OR 值	95%CI
下壁导联 T 波倒置	2.936	0.347	0.002	5.575	2.936	1.496~5.880
前侧壁导联 T 波倒置	2.095	0.242	0.002	4.518	2.095	1.301~3.370
I 度房室传导阻滞	5.034	0.548	0.003	7.362	5.034	1.816~16.258

LVEF 等传统危险因素后,其预测价值仍独立存在。这一结果提示,强化形态的差异不仅仅是影像学表现的不同,可能反映了心肌纤维化的空间分布特征及其对心脏结构和功能的深层次影响。

既往研究多关注延迟强化的“存在与否”或“累及范围”,而本研究通过细化形态学分类,揭示了更精准的风险分层信息。自 2006 年首次探讨 LGE 在 NIDCM 预后中的意义以来,众多相关研究陆续展开,这些研究普遍认为 LGE 可作为预后不良的标志^[7-8,11]。然而,不同研究中 LGE 的预测效能却存在显著差异,特别是在不同的临床终点上,例如对于复合终点事件,LGE 的 HR 值为 1.45,而对于心律失常事件,HR 值可能高达 14^[7,10,12]。这说明仅依靠 LGE 作为风险评估的依据是不充分的,无法实现理想的风险分层精确度。此后,多项研究证实了 LGE 累及范围与不良预后的相关性,但其测量复杂且需要高级的 CMR 后处理软件,并且目前对于量化 LGE 的测量方法和参数尚未达成共识^[13]。

相比之下,形态学分类(条片状/线状)具有更高的临床可操作性,且与病理生理机制直接关联。线状强化多见于室间隔中层,为 NIDCM 早期最常见的强化模式,可能与遗传性心肌病的纤维化模式相关,而心肌炎等获得性心肌损伤或遗传性 DCM 患者晚期常表现为跨壁或多灶性的条片状强化,累及范围较大,其病理本质是心肌细胞坏死后的替代性纤维化,当出现透壁性纤维化病灶时,破坏心肌电传导的连续性,成为室性心动过速或心室颤动的解剖基础,这一机制可能解释了条片状强化患者猝死风险更高的现象^[14-17]。这一机制得到既往病理研究的支持:透壁性纤维化(对应条片状 LGE)破坏心肌电传导连续性,促进折返性心律失常;而血清纤维化标志物(如 Galectin-3、sST2)在条片状 LGE 患者中显著升高,进一步佐证其与活跃纤维化进程的关联^[18]。

本研究发现尽管线状组和条片状组中位生存时间接近,但条片状组早期病死率显著升高,提示其不良事件多集中于随访前期。这可能与透壁性纤维化导致早期恶性心律失常风险骤增有关,而线状组以渐进性心力

衰竭进展为主。该研究的发现对 NIDCM 患者从风险分层到治疗优化均具有重要的临床意义。当前指南主要依赖 LVEF 评估猝死风险,但约 50% 的猝死发生于 LVEF>35% 的患者,而部分条片状强化患者即使 LVEF 轻度降低,其死亡风险仍显著升高,这意味着可能需重新评估器械治疗的适应证人群,基于 CMR 多参数的风险预测模型将成为临床医生在临床决策中的重要工具^[19]。另外,近年来针对心肌纤维化的药物如醛固酮受体拮抗剂、SGLT2 抑制剂已显示出延缓心室重构的潜力,条片状强化患者可能从早期强化抗纤维化治疗中获益更多,因此,未来可能需开展更多基于强化形态的干预研究来证实这一观点以实现更精准化的诊疗。

另外,尽管 CMR 对 NIDCM 患者的危险分层提供了重要价值,但其成本高、普及率低的问题限制了其广泛应用。心电图(ECG)作为一种便捷、可重复、低成本的诊断和预后工具,其特定特征与 LGE 的形态关联及预后价值尚未得到充分研究。既往研究表明侧壁导联 T 波倒置、低电压等与 NIDCM 患者 LGE 存在与否相关,而 LBBB 是 LVEF 保留的 NIDCM 患者室间隔中层纤维化的危险因素,碎裂 QRS 波的程度则可能与纤维化程度相关^[20-22]。笔者进一步发现下壁导联 T 波倒置及 I 度房室传导阻滞与 LGE 形态学有密切关联。因此,对于基层医院而言,ECG 可以通过多维度特征分析,反映 NIDCM 患者的部分 LEG 特征,为该特殊人群的危险分层和个体化治疗提供了可操作性强的临床工具。基于本研究结果,推荐对条片状 LGE 的 NIDCM 患者(即使 LVEF>35%)加强心律失常监测,并参考《ESC 心力衰竭指南》^[23]中扩大埋藏式心脏复律除颤器(ICD)植入人群的建议。

本研究的局限性:(1)单中心研究,存在选择偏倚风险,且样本量较小,随访时间短;(2)ECG 参数局限性:单次 ECG 数据在随访期间可能会动态变化,且未分析动态 ECG(如室性早搏负荷)或其他 ECG 参数(如室内阻滞),可能遗漏部分预测信息。(3)未探索分子机制:缺乏心肌活检或血清标志物数据,无法明确纤维化激活通路与 ECG 特征的分子关联。

4 结 论

综上所述,本研究发现 NIDCM 患者 CMR 延迟强化形态学差异是独立于传统指标(如 LVEF)的预后预测因子,条片状强化死亡风险显著增高,为 NIDCM 患者的危险分层提供了新指标。而对于基层医院可通过 ECG 多维度特征,低成本识别高危患者,优化治疗决策。未来需通过多中心前瞻性研究验证形态学分类的普适性,并探索 CMR 与 ECG 特征联合建模的临床价值,以推动 NIDCM 精准诊疗体系的建立。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

贺婷:设计研究方案,实施研究过程,进行统计分析及论文撰写;游琴、屈玄中、刘伟:实施研究过程,资料搜集整理;何昕:设计研究方案,论文修改

参考文献

- [1] Li S, Wang Y, Yang W, et al. Cardiac MRI risk stratification for dilated cardiomyopathy with left ventricular ejection fraction of 35% or higher[J]. *Radiology*, 2022, 306(3): 213059. DOI: 10.1148/radiol.213059.
- [2] 中华医学会心血管病学分会,中国心肌炎心肌病协作组. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(5): 421-434. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2018.05.001.
- [3] Helali J, Ramesh K, Brown J, et al. Late gadolinium enhancement on cardiac MRI: A systematic review and meta-analysis of prognosis across cardiomyopathies[J]. *Int J Cardiol*, 2025, 419: 132711. DOI: 10.1016/j.ijcard.2024.132711.
- [4] Feng XY, Zheng YC, Yang YX, et al. Utilization of cardiac magnetic resonance imaging for assessing myocardial fibrosis in prognosis evaluation and risk stratification of patients with dilated cardiomyopathy[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2025, 26(1): 25654. DOI: 10.31083/rev25654.
- [5] 张天悦,冯钰玲,吴兴强,等. 心脏磁共振在扩张型心肌病危险分层及预后评估中的应用进展[J]. *磁共振成像*, 2021, 12(3): 95-97, 101. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2021.03.023.
- [6] Romano S, Judd RM, Kim RJ, et al. Feature-tracking global longitudinal strain predicts death in a multicenter population of patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy incremental to ejection fraction and late gadolinium enhancement[J]. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2018, 11(10): 1419-1429. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.10.024.
- [7] Feng XY, He WF, Zhang TY, et al. Association between late gadolinium enhancement and outcome in dilated cardiomyopathy: A meta-analysis[J]. *World J Radiol*, 2023, 15(11): 324-337. DOI: 10.4329/wjr.v15.i11.324.
- [8] Eichhorn C, Koeckerling D, Reddy RK, et al. Risk stratification in nonischemic dilated cardiomyopathy using CMR imaging: A systematic review and meta-analysis[J]. *Jama*, 2024, 332(18): 1535-1550. DOI: 10.1001/jama.2024.13946.
- [9] Halliday BP, Baksi AJ, Gulati A, et al. Outcome in dilated cardiomyopathy related to the extent, location, and pattern of late gadolinium enhancement[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(8): 1645-1655. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.07.015.
- [10] Alba AC, Gaztanaga J, Foroutan F, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement for the prediction of cardiovascular outcomes in dilated cardiomyopathy: An international, multi-institutional study of the MINICOR group[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(4): e010105. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.010105.
- [11] Ma HY, Xie GY, Tao J, et al. Identification of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy at risk of malignant ventricular arrhythmias: Insights from cardiac magnetic resonance feature tracking[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2024, 24(1): 29-38. DOI: 10.1186/s12872-023-03655-4.
- [12] Neilan TG, Coelho-Filho OR, Danik SB, et al. CMR quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy[J]. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2013, 6(9): 944-954. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.05.013.
- [13] Barison A, Aimò A, Mirizzi G, et al. The extent and location of late gadolinium enhancement predict defibrillator shock and cardiac mortality in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy[J]. *International Journal of Cardiology*, 2020, 307: 180-186. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.02.028.
- [14] Lau C, Gul U, Liu B, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging in familial dilated cardiomyopathy[J]. *Medicina*, 2023, 59(3): 439. DOI: 10.3390/medicina59030439.
- [15] Miia H, Sari K, Tiina H, et al. Late gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance of lamin A/C gene mutation related dilated cardiomyopathy[J]. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2011, 13(1): 30. DOI: 10.1186/1532-429X-13-30.
- [16] Li JH, Xu XQ, Zhu YJ, et al. Subendocardial involvement as an underrecognized cardiac MRI phenotype in myocarditis[J]. *Radiology*, 2022, 302(1): 61-69. DOI: 10.1148/radiol.2021211276.
- [17] Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, 72(24): 3158-3176. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.
- [18] Nr I, Sp C, Ow L, et al. Global longitudinal strain and plasma biomarkers for prognosis in heart failure complicated by diabetes: A prospective observational study[J]. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2024, 24(1): 141. DOI: 10.1186/s12872-024-03810-5.
- [19] Argentiero A, Carella MC, Mandunzio D, et al. Cardiac magnetic resonance as risk stratification tool in non-ischemic dilated cardiomyopathy referred for implantable cardioverter defibrillator therapy-state of art and perspectives[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(24): 7752. DOI: 10.3390/jcm12247752.
- [20] Chayanopparat P, Boonyasirinant T, Prapan N, et al. Electrocardiographic characteristics associated with late gadolinium enhancement and prognostic value in patients with dilated cardiomyopathy[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1281563. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1281563.
- [21] Liu X, Li M, Chen J, et al. Association between left bundle branch block and ventricular septal mid-wall fibrosis in patients with preserved left ventricular ejection fraction[J]. *Journal of Electrocardiology*, 2024, 83: 21-25. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2024.01.002.
- [22] Marume K, Noguchi T, Kamakura T, et al. Prognostic impact of multiple fragmented QRS on cardiac events in idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *EP Europace*, 2021, 23(2): 287-297. DOI: 10.1093/europace/eaab193.
- [23] Assenza GE, Krieger E, Baumgartner H, et al. AHA/ACC vs ESC guidelines for management of adults with congenital heart disease: JACC guideline comparison[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2021, 78(19): 1904-1918. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.09.010.

(收稿日期:2025-03-24)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.003

心血管疾病专题

参松养心胶囊联合利伐沙班治疗气阴两虚型中高危心房颤动患者的疗效研究

梁迪赛,包心仪,刘斯晗,袁丁



基金项目: 广东省医学会临床科研基金项目 (A202301009)
作者单位: 510095 广州,广东省第二中医院脑病科(梁迪赛),心血管科(包心仪、刘斯晗、袁丁)
通信作者: 袁丁, E-mail: yuanding606@163.com

【摘要】目的 探讨参松养心胶囊联合利伐沙班治疗气阴两虚型中高危心房颤动患者的临床疗效。**方法** 选取 2022 年 6 月—2024 年 6 月广东省第二中医院心血管科收治的气阴两虚型中高危心房颤动患者 100 例,按照随机信封、双盲法分为对照组与观察组各 50 例。对照组予以利伐沙班治疗,观察组另加用参松养心胶囊治疗。治疗 3 个月评估 2 组临床疗效及不良反应发生率;比较 2 组治疗前后中医证候积分、炎症因子[白介素-6(IL-6)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)]及胰岛素样生长因子(IGF-1)、促甲状腺激素(TSH)、P-选择素(GMP-140)水平。**结果** 观察组总有效率为 92.00%,高于对照组的 84.00%($\chi^2/P=6.859/<0.001$);治疗 3 个月后,观察组中医证候积分低于对照组($t/P=5.378/0.001$),观察组患者血清 IL-6、hs-CRP 水平低于对照组($t/P=9.444/<0.001$ 、 $7.155/<0.001$),观察组患者 IGF-1、TSH、GMP-140 水平低于对照组($t/P=5.602/<0.001$ 、 $7.344/<0.001$ 、 $9.029/<0.001$);2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2/P=0.211/0.646$)。**结论** 参松养心胶囊联合利伐沙班能有效控制气阴两虚型心房颤动患者症状,改善中医证候,降低炎症因子及脑卒中发生风险。

【关键词】 心房颤动;气阴两虚型;参松养心胶囊;利伐沙班;炎症因子

【中图分类号】 R541.7⁺5 **【文献标识码】** A

Clinical study on Shensong Yangxin Capsule combined with rivaroxaban in the treatment of middle and high risk atrial fibrillation patients with deficiency of both qi and yin Liang Disai*, Bao Xinyi, Liu Sihan, Yuan Ding.
* Department of Brain Diseases, Guangdong Second Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangdong, Guangzhou 510095, China

Funding program: Clinical Research Fund Project of Guangdong Medical Association (A202301009)
Corresponding author: Yuan Ding, E-mail: yuanding606@163.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical efficacy of Shensong Yangxin Capsule combined with rivaroxaban in the treatment of middle and high risk atrial fibrillation with deficiency of both qi and yin. **Methods** From June 2022 to June 2024, 100 patients with moderate and high-risk atrial fibrillation of deficiency of both qi and yin were selected and divided into treatment group and control group according to random envelope and double-blind method, with 50 cases in each group. The control group was treated with rivaroxaban, while the treatment group was treated with Shensong Yangxin Capsule. The clinical efficacy and incidence of adverse reactions of the two groups were evaluated. The TCM syndrome score, inflammatory factors[Interleukin-6 (IL-6), High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)], Insulin-like growth factor (IGF-1), Thyroid stimulating hormone (TSH) and P-selectin (GPM-140) were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The effective rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($\chi^2/P=6.859/<0.001$). After treatment, the scores of TCM syndromes, IL-6, hs-CRP, IGF-1, TSH and GMP-140 in the treatment group were lower than those in the control group ($t/P=5.378/<0.001$, $9.444/<0.001$, $7.155/<0.001$, $5.602/<0.001$, $7.344/<0.001$, $9.029/<0.001$). There was no significant difference in adverse reactions between the treatment group and the control group ($P>0.05$). **Conclusion** Shensong Yangxin Capsule combined with rivaroxaban can effectively control the symptoms of patients with atrial fibrillation of deficiency of both qi and yin, improve TCM syndromes, and reduce the risk of inflammatory factors and stroke.

【Key words】 Atrial fibrillation; Deficiency of both qi and yin; Shensong Yangxin Capsule; Rivaroxaban; Inflammatory factor

心房颤动是全球最常见的心血管疾病之一,截至 2017 年全世界范围内心房颤动患病例数已达到 3 760 万人次,而 2020 年我国心房颤动人数高达 1 200 万人次^[1-2]。心房颤动症状以心慌为主,并伴有乏力、胸痛、胸闷等,该病使血流动力学改变,导致心房泵血功能丧失,心排量降低,严重者出现心力衰竭或血栓形成,甚至引发患者死亡^[3]。目前临床治疗心房颤动主要采取抗凝、抗血栓及控制心率等治疗,但长期西药治疗会带来较多的不良反应,所以采用中西医结合方式来改善疗效并减少西药所致不良反应是当前临床研究的焦点^[4]。中医学普遍认为,心房颤动属于“怔忡”“惊悸”范畴,主要因气阴不足和血脉瘀滞受阻所引起,故其治疗原则以养心益气及活血化瘀为主。参松养心胶囊具有清心安神、养阴益气及通络活血等作用,主要用于冠心病及心律失常等疾病^[5]。基于此,本研究将参松养心胶囊联合利伐沙班用于治疗气阴两虚型中高危心房颤动患者,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 月广东省第二中医院心血管科收治的气阴两虚型中高危心房颤动患者 100 例,按照随机信封、双盲法分为对照组与观察组,各 50 例。对照组:男 28 例,女 22 例;年龄 40~70(58.26±3.62)岁;病程 10~39(20.11±3.22)月;吸烟史 10 例,饮酒史 15 例;合并症:高血脂症 23 例,糖尿病 15 例,高血压 15 例;家族遗传史 5 例;心功能分级:Ⅰ级 30 例,Ⅱ级 20 例;诱因:风湿性心脏病 20 例,高血压性心脏病 10 例,慢性肺源性心脏病 4 例,冠心病 16 例。观察组:男 25 例,女 25 例;年龄 41~70(58.63±3.25)岁;病程 9~38(20.23±3.12)月;吸烟史 7 例,饮酒史 12 例;合并症:高血脂症 27 例,糖尿病 13 例,高血压 14 例;家族遗传史 7 例;心功能分级:Ⅰ级 28 例,Ⅱ级 22 例;诱因:风湿性心脏病 18 例,高血压性心脏病 12 例,慢性肺源性心脏病 3 例,冠心病 17 例。2 组临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2022-019),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:所有患者符合《美国心房颤动管理治疗指南概要(2014)》^[6]及《心房颤动,目前的认识和治疗建议(2018)》^[7]中非瓣膜性心房颤动诊断标准,心房颤动血栓发生危险度(CHA2DS2-VASc)评分男性≥2 分、女性≥3 分;中医辨证为气阴两虚^[8]。(2)排除标准:近 12 周内脑栓塞及心肌梗死病史;合并器质性心脏病、严重肝肾功能异常、免疫系统或感染性疾病以及甲状腺功能亢进;并

发恶性肿瘤、造血系统疾病;处于妊娠期或哺乳期女性;对研究药物过敏。

1.3 治疗方法 2 组患者均予以 β 受体抑制剂、他汀类药物及血管紧张素转换酶抑制剂等治疗。对照组在此基础上予以利伐沙班片(石药集团欧意药业有限公司生产,规格 10 mg×5 片)每次 20 mg 口服,每天 1 次。观察组在对照组基础上加用参松养心胶囊(北京以岭药业有限公司生产,规格 0.4 g×36 粒)每次 4 粒口服,每天 3 次。2 组患者均持续治疗 3 个月。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 中医证候积分评估^[9]:于治疗前及治疗 3 个月后评估,主症为心悸,次症为乏力、口干、胸痛、胸闷、盗汗及失眠,无症状 0 分、轻度 2 分、中度 4 分、重度 6 分,舌象及脉象按正常 0 分、不典型 1 分、典型 2 分进行评分,总分为 46 分。

1.4.2 血清炎性因子水平检测:于治疗前及治疗 3 个月采集患者空腹肘静脉血 5 ml,离心留取上清液置于-20℃冰箱内保存。采用酶联免疫吸附法测定血清白介素-6(IL-6)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,试剂盒均购自上海康朗生物科技公司。

1.4.3 激素类指标检测:上述血清以化学发光法检测胰岛素样生长因子(IGF-1)、促甲状腺激素(TSH)、P-选择素(GMP-140)水平,试剂盒购自上海广锐生物科技有限公司。

1.4.4 治疗安全性比较:比较 2 组治疗期间恶心、腹胀、心动过缓、便秘等发生情况。

1.5 临床疗效评价 根据中医证候及《中药新药临床研究指导原则》^[10]评估疗效。显效:治疗后临床症状较前显著改善,中医证候积分较前降低≥70%;好转:治疗后临床症状较前恢复,中医证候积分较前降低 30%~<70%;无效:治疗后临床症状较前未有明显改善,中医证候积分较前降低<30%。总有效率为显效率及好转率之和。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 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,等级资料的比较采用 Mann-Whitney U 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效及中医证候积分比较 观察组总有效率为 92.00%,高于对照组的 84.00%,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。治疗前,对照组与观察组中医证候积分分别为(18.44±3.70)分、(18.22±3.98)分,差异无统计学意义($t/P=0.286/0.388$);治疗 3 个月

后,对照组与观察组中医证候积分为(13.03±3.72)分和(9.95±1.60)分,2组均低于治疗前($t/P=7.291/<0.001$,13.633/ <0.001),且观察组显著低于对照组($t/P=5.378/0.001$)。

表 1 对照组与观察组患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of clinical efficacy between control group and observation group patients

组别	例数	显效	好转	无效	总有效率(%)
对照组	50	18(36.00)	24(48.00)	8(16.00)	84.00
观察组	50	31(62.00)	15(30.00)	4(8.00)	92.00
U/χ^2 值		$U=2.563$		$\chi^2=6.859$	
P 值		0.010		0.032	

2.2 2组血清炎性因子水平比较 治疗前,2组 IL-6、hs-CRP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗3个月后,2组患者血清 IL-6、hs-CRP 水平低于治疗前($P<0.01$),且观察组低于对照组($P<0.01$),见表2。

表 2 对照组与观察组患者治疗前后血清炎性因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum inflammatory factor levels between control group and observation group patients

组别	时间	IL-6(ng/L)	hs-CRP(mg/L)
对照组 ($n=50$)	治疗前	2.86±0.33	25.30±3.31
	治疗后	1.75±0.36	17.07±3.43
观察组 ($n=50$)	治疗前	2.77±0.50	25.00±3.80
	治疗后	1.20±0.20	13.24±1.60
t/P 对照组内值		16.072/ <0.001	12.209/ <0.001
t/P 观察组内值		20.615/ <0.001	20.168/ <0.001
t/P 治疗后组间值		9.444/ <0.001	7.155/ <0.001

2.3 2组血清 IGF-1、TSH、GMP-140 水平比较 治疗前,2组血清 IGF-1、TSH、GMP-140 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗3个月后,2组患者 IGF-1、TSH、GMP-140 水平低于治疗前($P<0.01$),且观察组低于对照组($P<0.01$),见表3。

2.4 2组不良反应发生率比较 观察组患者出现恶心、腹胀、心动过缓各1例,对照组出现便秘、恶心各1例,2组不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2/P=0.211/0.646$)。

3 讨论

心房颤动作为心内科常见的一种进展性疾病,其特点为心房电活动紊乱且快速。心房颤动发病机制多样且复杂,且较易合并脑血管并发症^[11]。现阶段临床针对心房颤动主要采取抗凝药物预防脑血管疾病发生,其中利伐沙班是一种高选择性的新型抗凝药物,其具有起效快及抗凝效果佳等优点^[12]。然而单用西药

表 3 对照组与观察组患者治疗前后血清 IGF-1、TSH、GMP-140 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of serum IGF-1, TSH, and GMP-140 levels between control group and observation group patients

组别	时间	IGF-1(ng/L)	TSH(mU/L)	GMP-140(μg/L)
对照组 ($n=50$)	治疗前	94.86±15.47	2.90±0.61	150.03±14.40
	治疗后	83.42±10.22	2.27±0.33	133.83±8.02
观察组 ($n=50$)	治疗前	95.62±13.28	3.00±0.52	151.22±13.88
	治疗后	72.94±8.40	1.84±0.25	116.55±10.90
t/P 对照组内值		4.363/ <0.001	6.423/ <0.001	6.950/ <0.001
t/P 观察组内值		10.206/ <0.001	14.216/ <0.001	13.891/ <0.001
t/P 治疗后组间值		5.602/ <0.001	7.344/ <0.001	9.029/ <0.001

治疗不良反应明显,且患者依从性及耐受性较差。近几年中医中药对心房颤动疗效较佳,西医西药治疗基础上联合中医可能存在优势互补^[13]。

中医认为,心房颤动属于“胸痹”“心悸”等范畴,其病机主要为标实本虚,瘀血阻脉是其标,气血亏虚为其本。重病失养或劳累过度,使气阴耗损,或情志失调致心神失养,气血亏虚,痰饮瘀血,导致心脉痹阻,而诱发心房颤动,故中医治疗心房颤动原则在于补益心气、活血通络^[14]。参松养心胶囊是治疗心房颤动的一种新型中药复方制剂,其成分主要包括土鳖虫、甘松、麦冬、人参、山茱萸、酸枣仁(炒)、赤芍、五味子、黄连、丹参、桑寄生、龙骨等,具有滋阴益气、安神清心及通络活血等功效。参松养心胶囊中人参有益肺补脾、安神生津等功效,麦冬能清心润肺、养阴生津,甘松可燥湿祛风、活血安神,土鳖虫、赤芍及丹参能消肿通络及活血散瘀,山茱萸、桑寄生均能养血复脉、养阴益气,龙骨、酸枣仁、黄连均可镇心安神、清心养血;上述诸药联用共奏安神宁心、通络活血、养阴益气等功效^[15]。研究报道,参松养心胶囊能通过调节阻滞心脏多离子通道,改善心肌细胞代谢,降低心肌细胞自律性,提高心肌供血,从多靶点、多环节及多途径改善患者口干、胸痛、胸闷及心悸等中医症状,提高心房颤动治疗效果^[16]。本研究通过比较参松养心胶囊联合利伐沙班与利伐沙班治疗患者疗效、中医证候,所得结果与上述研究一致。有文献报道,炎性反应在缺血性及动脉粥样硬化性疾病中起着重要作用,急性脑梗死患者 IL-6、hs-CRP 等炎性因子水平明显增加;CRP 与心肌细胞膜结合后,加速激活局部补体,导致心房炎性反应被放大,从而加重组织损伤;IL-6 通过调控免疫细胞分化,加速局部炎性反应,并诱发心房颤动^[17]。动物实验证实,参松养心胶囊能改善心肌梗死大鼠坏死心肌组织炎性反应,从而减少或避免心肌受损^[18]。有文献报道,参松

养心胶囊通过减少炎症因子发挥治疗心房颤动及减少卒中风险等作用^[19]。本研究中,观察组患者 CRP 及 IL-6 水平显著低于对照组,表明参松养心胶囊可有效减轻心房颤动患者炎症反应。多项文献也证实,参松养心胶囊通过减轻心律失常或心肌梗死患者炎症水平,降低心律失常易感性及保护心肌细胞^[20-21]。IGF-1 与肥胖、高血压及脑卒中关系密切,其水平显著降低提示脑梗死患者预后良好^[22]。TSH 水平增加可有效延长心房有效不应期及减慢心率,促使脑卒中及心肌梗死等心脑血管不良事件发生^[23]。GMP-140 是评价血小板激活程度的分子标志物,其可诱导受损血管内皮细胞内血小板激活,进而提高脑卒中发生风险^[24]。有研究发现,参松养心胶囊能阻滞心肌细胞 IGF-1 表达,增加心肌细胞存活率,并有效保护心肌缺血再灌注损伤。本研究结果提示参松养心胶囊更有助于减轻心房颤动患者心肌受损,预防卒中复发^[25]。

4 结 论

综上所述,参松养心胶囊联合利伐沙班能有效控制气阴两虚型心房颤动患者症状,改善中医证候,降低炎症因子及预防脑卒中发生风险。然而本研究尚存在一定不足,如缺乏参松养心胶囊对炎症因子、中医证候影响可能机制的研究,且纳入样本量较少、观察时间较短,后续需增加样本量、延长观察时间并深入探讨其具体机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

梁迪赛:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘斯吟:数据收集与分析,论文格式审核;包心仪:文献资料搜集及整理;袁丁:数据收集与分析,论文审阅

参考文献

- [1] Saleh K, Halder S. Atrial fibrillation: A contemporary update[J]. Clin Med (Lond), 2023, 23(5): 437-441. DOI: 10.7861/CLINMED.2023-23.5.CARDIO2.
- [2] 马丽媛,王增武,樊静,等.《中国心血管健康与疾病报告 2022》要点解读[J].中国全科医学,2023,26(32):3975-3994. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0408.
- [3] Ko D, Chung MK, Evans PT, et al. Atrial fibrillation: A review[J]. JAMA, 2025, 333(4): 329-342. DOI: 10.1001/jama.2024.22451.
- [4] 朱怡怡,王振兴.中西医结合治疗心房颤动的研究进展[J].基层中医药,2024,3(10):119-124. DOI:10.20065/j.cnki.btem.20240212.
- [5] 帅维,黄鹤.SS-AFRF 试验:参松养心胶囊预防持续性心房颤动导管消融术后房性快速性心律失常[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2024,38(6):396.
- [6] 梁峰,胡大一,沈珠军,等.2014 年美国心房颤动管理治疗指南概要[J].中国医药科学,2014,4(19):9-16.
- [7] 黄从新,张澍,黄德嘉,等.心房颤动:目前的认识和治疗的建议-2018[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2018,32(4):315-368. DOI:10.3969/j.issn.2095-0616.2014.19.003.

- [8] 朱文锋.中医诊断学[M].2 版.北京:中国中医药出版社,2006:198.
- [9] 王永炎.临床中医学[M].北京:北京出版社.1997:1697-1699.
- [10] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:84.
- [11] 冯光玲,鄧强,李欣欣,等.心房颤动发病机制的基础研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2022,24(6):2255-2263. DOI: 10.11842/wst.20210605002.
- [12] 刘开源,郭权,史青博,等.利伐沙班在冠心病治疗中的研究进展[J].中国心血管病研究,2023,21(5):446-451. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2023.05.011.
- [13] 毛文锋,司春婴,王贺,等.房颤发病机制及治疗的中西医结合研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(3):852-858. DOI: 10.11842/wst.20190228004..
- [14] 张林波,容超,赵永法,等.心房颤动的中西医研究进展[J].河南中医,2024,44(5):790-796. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2024.05.0146.
- [15] 唐荣辰,宫丽鸿.心房颤动的中医药治疗研究进展[J].中国中医急症,2024,33(4):739-741,749. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2024.04.047.
- [16] 邱月清,王振涛,王冰,等.快速性心律失常的中医研究进展[J].世界中医药,2023,18(15):2249-2255. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2023.15.025.
- [17] 蔡红芳,邢翠翠,吕莉君.IL-6 hs-CRP 与 PCT 检测在急性脑梗死治疗中的临床意义[J].浙江临床医学,2017,19(3):536-537.
- [18] 张敬,冯红兵,李君,等.参松养心胶囊对心肌梗死大鼠心肌细胞的保护作用[J].心脑血管病防治,2017,17(5):332-334,414. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2017.05.02.
- [19] 项娜,胡家芸,吴斌,等.参松养心胶囊治疗心房颤动的研究进展[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2024,38(6):391-396. DOI: 10.13333/j.cnki.cjcpe.2024.06.001.
- [20] Zhang J, Li H, Wang D, et al. Shensong Yangxin Capsule reduces the susceptibility of arrhythmia in db/db mice via inhibiting the inflammatory response induced by endothelium dysfunction[J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17:313-330. DOI: 10.2147/DDDT.S392328.
- [21] Lu J, Ma Y, Lv H, et al. The different therapeutic effects of traditional Chinese medicine Shensong Yangxin Capsule and Salubralin in high-intensity exercise-induced heart failure in rats with acute myocardial infarction[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2024, 27(11):1592-1601. DOI: 10.2174/0113862073272407231201071629.
- [22] 龙忽林,郭耀光,王德英,胡怡然.急性脑梗死患者血清 BDNF 及 IGF-1 水平与进展性运动功能缺损的关系[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2023,18(5):633-636,641. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2023.05.016.
- [23] 孙亚召,黄捷,王宁宁,等.促甲状腺激素与老年心脑血管病危险因素及患病风险的相关性研究[J].临床心血管病杂志,2023,39(11):840-844. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2023.11.005.
- [24] 安洁琼,孟毅,梁硕,等.涤痰汤合桃红四物汤加加减对急性缺血性脑卒中患者 GMP-140、M-CSF 及氧化应激水平的影响[J].中国中医急症,2023,32(9):1625-1628. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2023.09.031.
- [25] 肖金平,付景秋,李小雷,等.参松养心胶囊对缺血再灌注心肌细胞 IGF-1、chemerin 表达的影响[J].中国动脉硬化杂志,2020,28(1):20-24. DOI:10.3969/j.issn.1007-3949.2020.01.005.

(收稿日期:2025-03-13)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.004

心血管疾病专题

维立西呱联合芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭的疗效及对血清 NT-proBNP 水平的影响

贺江波, 刘立辉, 杨湛南

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (20251421)

作者单位: 054000 河北省邢台市中心医院心内科

通信作者: 杨湛南, E-mail: mscxto@163.com



【摘要】目的 探讨维立西呱联合芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭 (CHF) 的疗效及对血清氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平的影响。方法 选取 2023 年 1 月—2024 年 11 月邢台市中心医院心内科诊治的 CHF 患者 106 例, 采用随机数字表法分成对照组 ($n=51$) 和观察组 ($n=50$), 对照组在常规治疗基础上应用维立西呱, 观察组在对照组基础上联合芪苈强心胶囊。治疗 12 周后, 比较 2 组临床疗效、阳虚水泛证积分、明尼苏达心力衰竭量表 (MLHFQ) 评分、心功能指标 [左心室射血分数 (LVEF)、每搏输出量 (SV)]、血清 NT-proBNP 与血管内皮指标 [内皮素-1 (ET-1)、一氧化氮 (NO)] 水平及药物不良反应。结果 观察组疗效为 94.00%, 高于对照组的 78.43% ($\chi^2/P=5.125/0.024$); 治疗 12 周后, 2 组阳虚水泛证积分、MLHFQ 评分及血清 NT-proBNP、ET-1 均低于治疗前, 且观察组均低于对照组 ($t/P=6.167/<0.001, 8.048/<0.001, 3.692/<0.001, 4.278/<0.001$); 2 组 LVEF、SV、NO 均高于治疗前, 且观察组均高于对照组 ($t/P=3.224/0.002, 3.382/0.001, 2.877/0.005$); 观察组不良反应发生率为 14.00%, 与对照组的 7.84% 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2/P=0.986/0.321$)。结论 对 CHF 患者实施维立西呱联合芪苈强心胶囊治疗的效果较佳, 可有效下调血清 NT-proBNP 水平, 明显改善血管内皮功能及相关症状, 显著提高心功能及生命质量, 且具有安全性。

【关键词】慢性心力衰竭; 维立西呱; 芪苈强心胶囊; 氨基末端脑钠肽前体; 心功能指标; 血管内皮指标

【中图分类号】R541.6

【文献标识码】A

Therapeutic effect of the combination of vericiguat and *Qili Qiangxin* Capsules in treating chronic heart failure and its impacts on serum NT-proBNP He Jiangbo, Liu Lihui, Yang Zhannan. Department of Cardiology, Xingtai Central Hospital, Hebei, Xingtai 054000, China

Funding program: Scientific Project of the Office of the Health Commission of Hebei Province (20251421)

Corresponding author: Yang Zhannan, E-mail: mscxto@163.com

【Abstract】Objective To investigate the therapeutic effect of the combination of vericiguat and *Qili Qiangxin* Capsules in treating chronic heart failure (CHF) and its impacts on serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). Methods From January 2023 to November 2024, 106 CHF patients treated in our hospital were randomly divided into two groups: the vericiguat group ($n=53$, received vericiguat in addition to conventional therapy) and the combination group ($n=53$, received vericiguat plus *Qili Qiangxin* Capsules). The two groups were compared in terms of therapeutic efficacy, Yang deficiency edema syndrome score, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) score, cardiac function indicators [left ventricular ejection fraction (LVEF) and stroke volume (SV)], serum NT-proBNP level, vascular endothelial indicators [endothelin-1 (ET-1) and nitric oxide (NO)], and adverse drug reactions. Results The total effective rate in the combination group was 94.00%, which was higher than that in the vericiguat group (78.43%) ($\chi^2/P=5.125/0.024$). After treatment, both groups showed decreased scores of Yang deficiency edema syndrome, MLHFQ score, and serum levels of NT-proBNP and ET-1, with the combination group exhibiting lower values than the vericiguat group ($t/P=6.167/<0.001, 8.048/<0.001, 3.692/<0.001, 4.278/<0.001$). After treatment, both groups showed increased LVEF, SV, and NO levels, with the combination group exhibiting higher values than the vericiguat group ($t/P=3.224/0.002, 3.382/0.001, 2.877/0.005$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the combination group and the vericiguat group (14.00% vs. 7.84%) ($P>0.05$). Conclusion The combination of vericiguat and *Qili Qiangxin* Capsules demonstrates better therapeutic efficacy in

CHF patients. It can effectively reduce serum NT-proBNP levels, significantly improve vascular endothelial function and related symptoms, enhance cardiac function and quality of life, and is safe.

[Key words] Chronic heart failure; Vericiguat; *Qili Qiangxin* Capsules; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; Cardiac function indicators; Vascular endothelial indicators

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是心内科常见疾病,以心脏泵血功能下降导致组织低灌注和淤血为特征,常伴随活动耐量降低、心律失常甚至猝死风险^[1]。尽管诊疗技术不断进步,CHF 病死率仍居高不下,亟需优化治疗策略。新型药物维立西呱通过激活可溶性鸟苷酸环化酶—环磷酸鸟苷通路,发挥舒张血管、改善心肌收缩及减轻心脏负荷的作用,临床研究证实其可缓解心力衰竭症状^[2]。但单用此类西药尚无法抑制 CHF 患者病情进展,部分患者仍可能残余明显症状,影响生命质量。近年来,临床发现中医药在抗心力衰竭方面有多靶点调节优势^[3]。中医认为,CHF 以阳虚水泛证居多,宜从温补肾阳、行水消肿入手治疗^[4]。芪苈强心胶囊为一种以多味益气温阳类中药为原料并通过现代制药工艺研制而成的中成药,对阳气虚乏、络瘀水停所致的胸痹有辅助治疗作用^[5]。本研究探讨维立西呱联合芪苈强心胶囊治疗 CHF 的疗效及对血清氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平的影响,以期为 CHF 更科学的治疗提供新的策略,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 1 月—2024 年 11 月邢台市中心医院心内科诊治的 CHF 患者 106 例,采用随机数字表法分成对照组($n=53$)和观察组($n=53$)。对照组有 2 例因未严格按照规定疗法治疗而被剔除,无脱落病例,最终纳入 51 例;观察组有 1 例因未严格按照规定疗法治疗而被剔除,2 例脱落,最终纳入 50 例。2 组临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准(2022-KY-15),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)诊断标准:西医参考 2018 版诊疗指南^[6]进行诊断,中医依据相关文献^[7]制定阳虚水泛证的诊断标准,包括主证(心悸,气喘,咯痰,面肢浮肿,畏寒肢冷)、次证(烦躁出汗,面色灰白,口唇青紫,小便短少,腹胀)和舌脉(舌暗淡或暗红,苔白滑,脉细促或结代)。(2)纳入标准:①经西医诊断为 CHF,且中医辨证为阳虚水泛证;②NYHA 分级 $\geq$ II 级;③年龄 30~75 岁;④入组前 1 个月内未应用抗心力衰竭药物。(3)排除标准:①心力衰竭失稳或近期

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

项 目	对照组 ($n=51$)	观察组 ($n=50$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]			0.262	0.609
男	27(52.94)	29(58.00)		
女	24(47.06)	21(42.00)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	64.76 $\pm$ 7.05	65.04 $\pm$ 7.38	0.195	0.846
病程($\bar{x}\pm s$,年)	4.02 $\pm$ 1.47	3.79 $\pm$ 1.25	0.846	0.399
吸烟史[例(%)]	25(49.02)	24(48.00)	0.011	0.918
饮酒史[例(%)]	24(47.06)	26(52.00)	0.247	0.619
家族史[例(%)]	13(25.49)	14(28.00)	0.081	0.776
病因[例(%)]			1.284	0.526
高血压	15(29.41)	12(24.00)		
冠心病	29(56.86)	27(54.00)		
扩张型心肌病	7(13.73)	11(22.00)		
NYHA 分级[例(%)]			0.454	0.650
II 级	16(31.37)	18(36.00)		
III 级	25(49.02)	23(46.00)		
IV 级	10(19.61)	9(18.00)		

出现心血管不良事件;②伴有其他重大疾病,如肝肾功能不全、癌症等;③对受试药物过敏;④妊娠期女性、精神疾病者等特殊人群。(4)剔除及脱落标准:①未严格按照规定疗法治疗或参与其他试验,无法对本次研究结果做出准确判定;②受试中因病情突然加重或其他不良情况而无法继续参与;③主观要求退出研究。

1.3 治疗方法 入选患者均服用心内科基础药物,包括 β 受体阻滞剂(如美托洛尔)、利尿剂(如螺内酯)等。对照组在此基础上加用维立西呱(Bayer AG, 2.5 mg/片),初始用药量 2.5 mg/次口服,用药 2 周后将用药量增至 5 mg/d,再用药 2 周后将用药量增至 10 mg/d,并维持此用药量。观察组在对照组基础上联合芪苈强心胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司, 0.3 g/粒)4 粒口服,3 次/d。2 组均连续治疗 12 周。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 量表评分:(1)阳虚水泛证积分。各主、次症量化评分依据阳虚水泛证分级评分表^[7],主、次症均分成 4 级,无(0 分)、轻微(1 分)、明显(2 分)、严重(3 分)。主、次症评分求和得到总积分。(2)生命质量。采用明尼苏达心力衰竭量表(MLHFQ)^[8]评定,涉及身体、情绪、其他 3 大项目,共 21 个条目(均采用 0~5 分

评分), 总分 105 分, 患者生命质量可随得分降低而提高。

1.4.2 心功能指标检测:通过飞利浦 EPIQ 7 彩色超声检查患者心功能指标,在心尖四腔心和二腔心切面应用改良 Simpson 双平面法,通过手动或半自动描记心内膜边界获取左心室舒张末期容积(LVEDV)和收缩末期容积(LVESV),计算左心室射血分数[$LVEF = (LVEDV - LVESV) / LVEDV \times 100\%$]和每搏输出量($SV = LVEDV - LVESV$),正常 LVEF 参考值为 50%~70%,SV 为 60~100 ml。

1.4.3 血清 NT-proBNP 与血管内皮指标水平检测:采集患者入院翌日晨起空腹肘静脉血 6 ml,离心获得血清,采用酶联免疫法检测 NT-proBNP(试剂盒购自上海白益生物科技有限公司,货号:BY-MK2683)与内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)(试剂盒分别购自武汉科斯坦生物科技有限公司、上海齐一生物科技有限公司,货号:CS105443H、QYQ01985)水平。

1.4.4 药物不良反应:观察患者有无胃肠道反应、头晕、口干等不良反应并记录。

1.5 临床疗效判定标准 (1)显效:阳虚水泛证积分降低 $\geq 70\%$,NYHA 分级好转 2 级或达到 I 级;(2)有效:积分降低 30%~70%,NYHA 分级好转 1 级;(3)无效:未达到上述要求。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 25.0 软件分析统计数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗 12 周后,观察组临床疗效总有效率为 94.00%,高于对照组的 78.43%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

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

组 别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	51	21(41.18)	19(37.25)	11(21.57)	78.43
观察组	50	29(58.00)	18(36.00)	3(6.00)	94.00
U/χ^2 值		$U = 2.129$		$\chi^2 = 5.125$	
P 值		0.033		0.024	

2.2 2 组阳虚水泛证积分、MLHFQ 评分比较 治疗前,2 组阳虚水泛证积分、MLHFQ 评分比较,差异无统

计学意义($P > 0.05$);治疗 12 周后,2 组阳虚水泛证积分、MLHFQ 评分均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

表 3 对照组与观察组 CHF 患者阳虚水泛证积分、MLHFQ 评分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

Tab.3 Comparison of yang deficiency water overflow syndrome scores and MLHFQ scores between the control group and the observation group of CHF patients

组 别	时间	阳虚水泛证积分	MLHFQ 评分
对照组	治疗前	18.71 $\pm$ 3.67	57.59 $\pm$ 8.32
($n = 51$)	治疗后	10.25 $\pm$ 2.18	29.45 $\pm$ 5.08
观察组	治疗前	18.36 $\pm$ 3.49	56.22 $\pm$ 8.73
($n = 50$)	治疗后	7.76 $\pm$ 1.84	21.84 $\pm$ 4.39
t/P 对照组内值		32.076/ <0.001	47.217/ <0.001
t/P 观察组内值		41.500/ <0.001	53.353/ <0.001
t/P 治疗后组间值		6.167/ <0.001	8.048/ <0.001

2.3 2 组心功能指标比较 治疗前,2 组 LVEF、SV 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 12 周后,2 组 LVEF、SV 均较治疗前升高,且观察组高于对照组($P < 0.01$),见表 4。

表 4 对照组与观察组 CHF 患者心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.4 Comparison of cardiac function indicators between the control group and the observation group of CHF patients

组 别	时间	LVEF(%)	SV(ml)
对照组	治疗前	36.81 $\pm$ 4.73	42.78 $\pm$ 5.86
($n = 51$)	治疗后	43.49 $\pm$ 6.52	53.79 $\pm$ 6.02
观察组	治疗前	37.49 $\pm$ 5.06	43.58 $\pm$ 6.11
($n = 50$)	治疗后	48.13 $\pm$ 7.89	58.37 $\pm$ 7.52
t/P 对照组内值		18.915/ <0.001	27.375/ <0.001
t/P 观察组内值		15.779/ <0.001	24.078/ <0.001
t/P 治疗后组间值		3.224/0.002	3.382/0.001

2.4 2 组血清 NT-proBNP、血管内皮指标水平比较 治疗前,2 组血清 NT-proBNP、血管内皮指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 12 周后,2 组血清 NT-proBNP、ET-1 较治疗前降低,NO 较治疗前升高。观察组血清 NT-proBNP、ET-1 水平低于对照组,NO 水平高于对照组($P < 0.01$),见表 5。

2.5 2 组不良反应比较 观察组不良反应发生率为 14.00%,与对照组的 7.84%比较,差异无统计学意义($\chi^2/P = 0.986/0.321$),2 组不良反应均较轻,未经特殊处理均好转,见表 6。

3 讨 论

CHF 属于临床危重症,呈慢性进展,患者可见呼

表 5 对照组与观察组 CHF 患者血清 NT-proBNP、血管内皮指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.5 Comparison of serum NT-proBNP levels and vascular endothelial indicators between the control group and the observation group of CHF patients

组 别	时间	NT-proBNP (ng/L)	ET-1 (ng/L)	NO (μ mol/L)
对照组 (n=51)	治疗前	625.79 $\pm$ 323.60	80.45 $\pm$ 13.39	56.43 $\pm$ 8.47
	治疗后	413.75 $\pm$ 96.42	63.79 $\pm$ 8.04	70.26 $\pm$ 11.32
观察组 (n=50)	治疗前	619.27 $\pm$ 316.47	79.48 $\pm$ 12.92	57.94 $\pm$ 8.82
	治疗后	346.21 $\pm$ 87.10	57.16 $\pm$ 7.52	76.59 $\pm$ 10.78
t/P 对照组内值		48.490/<0.001	23.974/<0.001	24.051/<0.001
t/P 观察组内值		45.784/<0.001	17.336/<0.001	25.027/<0.001
t/P 治疗后组间值		3.692/<0.001	4.278/<0.001	2.877/0.005

表 6 对照组与观察组 CHF 患者不良反应比较 [例(%)]

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

组 别	例数	胃肠道反应	头晕	口干	总发生率(%)
对照组	51	2(3.92)	1(1.96)	1(1.96)	7.84
观察组	50	4(8.00)	1(2.00)	2(4.00)	14.00

吸不畅、乏力及液体潴留,如患者病情长期失控,除会引起严重并发症外,还可增加病死风险,故需积极采取有效策略控制 CHF 患者病情进展。目前,仅通过应用抗心力衰竭常规药物如 β 受体阻滞剂、利尿剂等效果有限,患者预后较差。维立西呱属于可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂,可通过刺激可溶性鸟苷酸环化酶而上调细胞内环磷酸鸟苷水平,继而诱导血管扩张,降低心脏负荷,并能对心肌肥大予以阻断,使心肌重构过程减缓,该药目前为 CHF 治疗的辅助用药^[9-10]。研究显示,在常规抗心力衰竭治疗基础上加用维立西呱可改善 CHF 患者心功能,降低主要不良事件发生风险,且安全性较好^[11]。但 CHF 的病理机制颇为复杂,仅单纯应用西药仍无法纠正患者病理状态。故有学者建议辅助应用具有多靶点优势且不良反应小的中医药对 CHF 开展治疗,以提高抗心力衰竭效果。

CHF 在中医学中属于“怔忡”“水肿”之范畴,以阳虚水泛证居多,病机为心脾肾阳气虚衰,以致运化失权,水湿泛滥。且阳虚者运血乏力,可致血行不畅而成瘀。水瘀互结则可阻遏阳气温煦及生发,遂致疾病缠绵,经久难愈^[12]。故中医治疗该病宜以温阳益气、利水调瘀为要。芪苈强心胶囊为一种治疗心力衰竭的中药成药,对阳虚水泛证具有良好的调治作用。本研究观察了其联合维立西呱用于 CHF 治疗中的效果,发现观

察组疗效高于对照组,观察组治疗后阳虚水泛证积分、MLHFQ 评分的降低及 LVEF、SV 的增高均较对照组更显著,提示本疗法在改善 CHF 患者症状、心功能及生命质量方面更具优势。究其原因,芪苈强心胶囊由十余味中药构成,其中黄芪补气升阳,人参补气强心,附子回阳救逆,丹参活血逐瘀,葶苈子、泽泻和香加皮行水消肿,玉竹滋阴润燥,桂枝温通心阳,红花散瘀止痛,陈皮理气燥湿。全方合用,可使阳气充盛,水湿得祛,血瘀得消,则诸症得缓。药理研究显示,黄芪含有的皂苷、多糖等成分可改善心肌收缩力,并能增加冠状动脉血流,调节心肌代谢^[13]。丹参、红花含有的黄酮、花青素等成分可调节微循环,改善局部缺血状况,延缓心肌重构^[14]。葶苈子、泽泻含有的强心苷类、泽泻醇等成分可降低心脏负荷,促进水肿消退;桂枝含有的桂皮油能发挥扩血管作用,改善冠状动脉血流,提高心肌收缩力^[15]。此中成药和维立西呱联合应用能协同减轻心脏负荷,对抗心肌重构,并能改善心肌收缩,从而可获得较好的抗心力衰竭效果。

NT-proBNP 为一种由心脏分泌的直链单肽,可反映心室功能,常用于协助诊断心力衰竭。同时,通过监测其治疗前后变化,还可了解 CHF 患者病情改善效果,并能对预后起到预测作用。治疗后 NT-proBNP 仍升高或下降幅度<30%,可提示抗心力衰竭效果欠佳,不良事件(包括心力衰竭再住院、全因死亡)发生风险较高^[16]。本研究中,观察组治疗后血清 NT-proBNP 的降低较对照组更显著,提示本研究疗法可有效下调 CHF 患者血清 NT-proBNP 水平。分析原因,两药可协同调节心肌血供、改善心脏泵血功能,另外,芪苈强心胶囊中的组分附子、丹参、红花含有的乌头碱、丹参素、黄酮类等成分可减轻心肌炎性反应,减少自由基生成,调节神经内分泌系统并抑制其过度激活,继而可使该血清指标水平显著降低^[17-19]。血管内皮功能损伤可通过激活交感神经系统、引起微循环障碍等,造成心力衰竭或加重 CHF 患者病情。ET-1、NO 分别为血管收缩、舒张因子,二者处于平衡状态对于维持血管内皮的正常功能极为重要。如 ET-1 异常升高或 NO 异常降低,提示血管内皮功能损伤^[20-22]。本研究中,观察组治疗后 ET-1 降低及 NO 升高均较对照组显著,提示本疗法可有效改善 CHF 患者血管内皮功能,可能与芪苈强心胶囊中的中药成分能调节微循环、控制局部炎性反应、对抗氧化应激有关。在安全性上,观察组不良反应发生率较对照组增高,但差异无统计学意义,且不良反应均可控,未影响治疗,可见本疗法安全可靠。

4 结 论

综上所述,维立西呱联合芪蒯强心胶囊用于 CHF 治疗,其疗效优于维立西呱单独治疗,可有效降低血清 NT-proBNP 水平,明显减轻血管内皮功能障碍及相关症状,显著改善心功能及生命质量,且不良反应并未明显增加。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

贺江波:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘立辉:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;杨湛南:进行统计学分析,资料搜集整理,论文修改

参考文献

[1] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(17): 263-421. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.

[2] Gonzalez-Juanatey JR, Anguita-Sanchez M, Bayes-Genís A, et al. Vericiguat in heart failure: From scientific evidence to clinical practice[J]. Rev Clin Esp (Barc), 2022, 222(6): 359-369. DOI: 10.1016/j.rceng.2021.12.006.

[3] 祁祥,朱智德,卢健棋,等.基于 CiteSpace 分析中医药治疗慢性心力衰竭的知识图谱[J].西部中医药,2024,37(6): 79-83. DOI: 10.12174/j.issn.2096-9600.2024.06.19.

[4] 赵雪,戴国华,姚久秀,等.中医药治疗阳虚水泛证慢性心力衰竭用药规律分析[J].山东中医药大学学报,2021,45(4): 487-493. DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.04.012.

[5] 冯超,蒋汉涛,樊官伟,等.芪蒯强心胶囊降低慢性心力衰竭急性失代偿患者发生利尿剂抵抗风险的回顾性研究[J].中国全科医学, 2024, 27(21): 2578-2585. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0585.

[6] 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.

[7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:48.

[8] 吕青云,张晓楠,江思璇,等.中文版明尼苏达心衰生活质量量表的维度分析[J].现代预防医学,2023,50(7): 1267-1272. DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202208254.

[9] Trujillo ME, Ayalasomayajula S, Blaustein RO, et al. Vericiguat, a novel sGC stimulator: Mechanism of action, clinical, and translational science[J]. Clin Transl Sci, 2023, 16(12): 2458-2466. DOI: 10.1111/cts.13677.

[10] Campbell N, Kalabalik-Hoganson J, Frey K. Vericiguat: A novel oral soluble guanylate cyclase stimulator for the treatment of heart failure[J]. Ann Pharmacother, 2022, 56(5): 600-608. DOI: 10.1177/10600280211041384.

[11] 章雨阳,洪艳玲,田茂,等.维立西呱联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心衰的效果[J].中国药物应用与监测,2024,21(5): 523-527. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2024.05.006.

[12] 张蕾,何建成,李小茜,等.钙调神经磷酸酶在慢性心力衰竭阳虚水泛证患者血清中的表达及意义[J].中华中医药杂志,2022,37(11): 6452-6456.

[13] 李钰鑫,阎美芹,李森.基于网络药理学与分子对接研究黄芪—附子治疗慢性心力衰竭的机制[J].世界中医药,2022,17(16): 2251-2257. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2022.16.005.

[14] 黎焱华,陈琦,康亮,等.基于网络药理学和分子对接技术探讨人参、丹参、蒯蒯子治疗慢性心力衰竭的分子机制[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(21): 3855-3863. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2022.21.003.

[15] 闫海峰,张泽宇,姚明鹤,等.桂枝—白芍治疗慢性心力衰竭作用机制的网络药理学分析[J].中国中医基础医学杂志,2023,29(3): 464-469. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2023.03.013.

[16] An Y, Wang Q, Wang H, et al. Clinical significance of sFRP5, RBP-4 and NT-proBNP in patients with chronic heart failure[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 6305-6311.

[17] 杨威,吕媛媛,乾叶子,等.芪蒯强心胶囊口服辅助治疗前后心力衰竭患者血清 NT-proBNP、BNP 及 sST2 水平观察[J].山东医药,2021,61(30): 76-78. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.30.020.

[18] 刘杨,张娟,胡莹,等.芪蒯强心胶囊联合左西孟旦注射液治疗老年急性心肌梗死合并左心衰竭患者临床观察[J].疑难病杂志, 2023, 22(4): 350-355. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.04.003.

[19] 杨帆,于淑华,孙冰岩,等.芪蒯强心胶囊治疗冠心病慢性心力衰竭的效果及对心功能、生活质量的影响[J].临床误诊误治, 2021, 34(9): 24-28. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2021.09.006.

[20] 郑思道,李珂辉,马学竹,等.芪蒯强心胶囊治疗心力衰竭的 Meta 分析[J].疑难病杂志,2022,21(1): 84-89. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.01.017.

[21] 李世阁,叶章正,林英娜,等.芪蒯强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗慢性心力衰竭临床疗效及对 N 末端脑利钠肽前体、超敏 C 反应蛋白和炎症因子的影响[J].河北中医,2022,44(7): 1119-1122. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2022.07.015.

[22] Zheng T, Mou X, Zhang J, et al. Clinical effect and changes of ET-1, FMD and NO levels in the treatment of acute cerebral infarction with acanthopanax injection[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4): 3600-3608.

(收稿日期:2025-03-21)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.005

论著 · 临床

血清 ORM、MFG-E8 在动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者中的表达及与病情程度的相关性

刘旭, 蒋博一, 李芳, 关富仁, 何瑞锋



基金项目: 广东省自然科学基金(2024A151010730)

作者单位: 519000 广东珠海, 南方医科大学附属珠海医院/珠海市中西医结合医院急诊内科(刘旭、蒋博一、关富仁、何瑞锋), 老年医学科(李芳)

通信作者: 蒋博一, E-mail: 121688508@qq.com

【摘要】目的 探讨血清类黏蛋白(ORM)、乳脂球表皮生长因子 8(MFG-E8)在动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者中的表达及与病情程度的相关性。**方法** 按照对等原则选取 2022 年 1 月—2024 年 8 月珠海市中西医结合医院急诊内科收治的轻度、中度、重度 aSAH 患者各 50 例,共 150 例为 aSAH 组,另选取同期健康体检志愿者 150 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 ORM、MFG-E8 水平;Spearman 秩相关分析 aSAH 患者血清 ORM、MFG-E8 水平与 Hunt-Hess 分级的相关性;多因素 Logistic 回归分析 aSAH 患者病情程度加重的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ORM、MFG-E8 水平对中重度 aSAH 患者的评估效能。**结果** 与健康对照组比较,aSAH 组血清 ORM 水平升高,MFG-E8 水平降低($t/P=40.777/<0.001, 177.515/<0.001$);轻度亚组、中度亚组、重度亚组 aSAH 患者血清 ORM 水平依次升高,MFG-E8 水平依次降低($F/P=81.031/<0.001, 96.356/<0.001$);aSAH 患者 Hunt-Hess 分级与血清 ORM 水平呈正相关($r_s/P=0.647/<0.001$),与 MFG-E8 水平呈负相关($r_s/P=-0.655/<0.001$);ORM 高为 aSAH 患者病情程度加重的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.007(1.002\sim 1.012)$],MFG-E8 高为独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.291(0.110\sim 0.773)$];血清 ORM、MFG-E8 水平及二者联合评估中重度 aSAH 患者的曲线下面积(AUC)分别为 0.806、0.820、0.897,二者联合的 AUC 大于单独评估($Z/P=1.928/0.004, 1.659/0.006$)。**结论** aSAH 患者血清 ORM 水平升高,MFG-E8 水平降低,与病情程度加重密切相关,二者联合对 aSAH 患者病情程度具有较高的评估价值。

【关键词】 动脉瘤性蛛网膜下腔出血;类黏蛋白;乳脂球表皮生长因子 8;病情程度

【中图分类号】 R743.35

【文献标识码】 A

Serum ORM and MFG-E8 as novel biomarkers for severity stratification in aneurysmal subarachnoid hemorrhage

Liu Xu*, Jiang Boyi, Li Fang, Guan Furen, He Ruifeng. * Department of Emergency Medicine, Zhuhai Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Guangdong, Zhuhai 519000, China

Funding program: Guangdong Natural Science Foundation (2024A151010730)

Corresponding author: Jiang Boyi, E-mail: 121688508@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate serum orosomucoid (ORM) and milk fat globule-EGF-8 (MFG-E8) in aSAH severity assessment. **Methods** According to 1 : 1, 50 patients with mild, moderate and severe aSAH (aSAH group) were selected from the Emergency Internal Medicine of Zhuhai Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from January 2022 to August 2024, and 150 healthy volunteers were selected as healthy control group. Serum ORM and MFG-E8 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay; Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between serum ORM, MFG-E8 levels and Hunt-Hess grade in patients with aSAH; The relationship between serum ORM, MFG-E8 levels and the severity of aSAH patients was analyzed by ordinal multivariate Logistic regression analysis; ROC curve was used to analyze the energy efficiency of serum ORM and MFG-E8 levels in evaluating the severity of aSAH patients. **Results** Compared with the healthy control group, the serum ORM level in the aSAH group increased and the MFG-E8 level decreased ($t/P=40.777/<0.001, 177.515/<0.001$). The serum ORM levels in the mild subgroup, the moderate subgroup and the severe subgroup increased in turn, and the MFG-E8 levels decreased in turn ($F/P=81.031/<0.001, 96.356/<0.001$); the Hunt-Hess grade of aSAH patients was positively correlated with serum ORM level and negatively correlated with MFG-E8 level ($r_s/P=0.647/<0.001, 0.655/<0.001$); high ORM was an independent risk factor for aggravation of

aSAH, and high MFG-E8 was an independent protective factor [$OR(95\% CI)=1.007(1.002-1.012), 0.291(0.110-0.773)$]; the area under the curve of serum ORM, MFG-E8 levels and the combination of the two in evaluating the severity of aSAH patients were 0.806, 0.820 and 0.897, respectively. The AUC of the combination of the two was greater than that of serum ORM and MFG-E8 levels alone ($Z/P=1.928/0.004, 1.659/0.006$). **Conclusion** ORM/MFG-E8 are promising biomarkers for aSAH triage and monitoring.

【Key words】 Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Orosomucoid; Milk fat globule-EGF-8; Disease severity

蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 是多种原因引起脑表面或脑底部血管破裂后, 血液进入蛛网膜下腔而导致的脑血管疾病, 2021 年全球 SAH 发病率和病死率分别为 697.49/10 万、352.81/10 万, 中国是 SAH 负担最严重的国家, 发病人数约 14.5 万, 死亡人数超过 9 万, 另有大量患者遗留不同程度的功能障碍^[1-2]。动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 是 SAH 最常见类型 (>85%), 约占所有脑卒中的 8%, 其病死率与病情程度直接相关, 因此快速评估 aSAH 患者病情程度至关重要^[3]。炎症反应、氧化应激、细胞凋亡和血脑屏障破坏参与 SAH 的发生发展^[4]。类黏蛋白 (orosomucoid, ORM) 是一种急性期蛋白, 具有抗炎、抗氧化和维持血管屏障等功能, 既往研究显示血清 ORM 水平升高与 aSAH 后迟发性脑缺血有关^[5-6]。乳脂球表皮生长因子 8 (milk fat globule-epidermal growth factor 8, MFG-E8) 是一种桥接蛋白, 可通过调节相关信号通路和免疫细胞功能发挥抗炎、抗凋亡作用, 有研究表明血清 MFG-E8 水平降低与 aSAH 后迟发性脑缺血有关^[7-8]。然而 ORM、MFG-E8 与 aSAH 患者病情程度的相关性鲜见报道, 基于此本研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 按照对等原则选取 2022 年 1 月—2024 年 8 月珠海市中西医结合医院急诊内科收治的轻度、中度、重度 aSAH 患者各 50 例, 共 150 例为 aSAH 组, 男 58 例、女 92 例; 年龄 38~89 (60.77±9.27) 岁; 脑出血家族史者 10 例; 吸烟史 38 例, 饮酒史 29 例, 高血压 72 例, 高脂血症 30 例, 糖尿病 27 例, 冠心病 19 例。另选取同期健康体检志愿者 150 例为健康对照组, 男 60 例、女 90 例, 年龄 24~76 (60.25±7.11) 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 (2021120602), 入选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年龄>18 岁; ②初次经头颅 CT/CT 血管造影/磁共振/数字减影血管

造影等影像学确诊为 aSAH, 符合《中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019》^[9] 诊断标准; ③aSAH 病情程度通过 Hunt-Hess 分级 (0~V 级, 分级越高越严重) 评估, I 级为轻度、II 级为中度、≥III 级为重度^[10]; ④电子病历信息完整。(2) 排除标准: ①近 1 个月内使用免疫制剂或自身免疫性疾病患者; ②发病至入院时间>24 h; ③其他脑卒中类型或颅内肿瘤、结缔组织病、血管炎、硬脑膜动静脉瘘、脑动静脉畸形、非动脉瘤性中脑周围出血、凝血障碍性疾病、血液病等其他原因引起的 SAH; ④创伤性脑损伤史; ⑤精神病患者; ⑥急慢性感染; ⑦恶性肿瘤患者; ⑧合并严重心、肝、肾等功能损害; ⑨哺乳期、妊娠期妇女。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集 aSAH 患者性别、年龄、动脉瘤直径、脑出血家族史、吸烟史、饮酒史、基础疾病、动脉瘤部位、血红蛋白 (Hb)、白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)、中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 等。

1.3.2 血清 ORM、MFG-E8 水平检测: 采集 aSAH 组入院时和健康对照组体检时空腹肘静脉血 4 ml, 离心留取上清, 采用酶联免疫吸附法检测 ORM (上海岑特生物科技有限公司试剂盒, 货号: QY-SE0340)、MFG-E8 (上海晶抗生物工程有限公司试剂盒, 货号: JK-ELISA-07954) 水平。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件分析处理数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验或趋势方差检验, 进行两两比较采用 LSD 检验; 计数资料以频数/构成比 (%) 表示, 比较行 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法; Spearman 秩相关分析 aSAH 患者血清 ORM、MFG-E8 水平与 Hunt-Hess 分级的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 aSAH 患者病情程度加重的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 ORM、MFG-E8 水平对 aSAH 患者病情程度的评估效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 ORM、MFG-E8 水平比较 与健康对照组比较, aSAH 组血清 ORM 水平升高, MFG-E8 水平降低 ($P<0.01$), 见表 1。

表 1 健康对照组与 aSAH 组血清 ORM、MFG-E8 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum ORM and MFG-E8 levels between healthy control group and aSAH group

组 别	例数	ORM(g/L)	MFG-E8(μg/L)
健康对照组	150	0.82±0.20	14.28±4.99
aSAH 组	150	1.34±0.40	7.14±2.42
t 值		14.200	15.768
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度 aSAH 患者临床资料比较 动脉瘤直径、PLT、ORM 水平比较,重度亚组>中度亚组>轻度亚组;MFG-E8 水平比较,重度亚组<中度亚组<轻度亚组($P<0.01$),见表 2。

2.3 aSAH 患者血清 ORM、MFG-E8 水平与 Hunt-Hess 分级的相关性 Spearman 等级相关显示,aSAH 患者 Hunt-Hess 分级与血清 ORM 水平呈正相关($r_s/P=0.647/<0.001$),与 MFG-E8 水平呈负相关($r_s/P=-0.655/<0.001$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 aSAH 患者病情程度加重的影响因素 以 aSAH 患者病情程度加重为因变量,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:ORM 高为 aSAH 患者病情程度加重的独立危险因素,MFG-E8 高为独立保护因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 Logistic 回归分析 aSAH 患者病情程度加重的危险因素

Tab.3 Logistic regression analysis of risk factors for aggravated disease severity in aSAH patients

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
动脉瘤直径大	0.178	0.101	3.098	0.078	1.195	0.980~1.458
PLT 低	-0.017	0.015	1.246	0.264	0.983	0.954~1.013
ORM 高	0.007	0.003	6.300	0.012	1.007	1.002~1.012
MFG-E8 高	-1.234	0.498	6.147	0.013	0.291	0.110~0.773

2.5 血清 ORM、MFG-E8 水平对中重度 aSAH 患者的评估效能 绘制血清 ORM、MFG-E8 水平评估中重度 aSAH 患者的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 ORM、MFG-E8 水平及二者联合评估中重度 aSAH 患者的 AUC 分别为 0.806、0.820、0.897,二者联合的 AUC 大于血清 ORM、MFG-E8 水平单独评估的 AUC($Z/P=1.928/0.004$ 、 $1.659/0.006$),见表 4、图 1。

表 2 不同病情程度 aSAH 患者临床资料比较						
Tab.2 Comparison of clinical data of aSAH patients with different severity of disease						
项 目		轻度亚组($n=50$)	中度亚组($n=50$)	重度亚组($n=50$)	χ^2/F 值	P 值
性别[例(%)]	男	21(42.00)	20(40.00)	17(34.00)	0.731	0.694
	女	29(58.00)	30(60.00)	33(66.00)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		59.82±10.15	60.08±7.22	62.40±10.11	1.941	0.166
动脉瘤直径($\bar{x}\pm s$,mm)		4.38±1.64	5.24±1.78	5.92±1.89 ^{ab}	9.474	<0.001
脑出血家族史[例(%)]		3(6.00)	3(6.00)	4(8.00)	-	0.689*
吸烟史[例(%)]		11(22.00)	13(26.00)	14(28.00)	0.493	0.781
饮酒史[例(%)]		9(18.00)	9(18.00)	11(22.00)	0.342	0.843
基础疾病[例(%)]	高血压	22(44.00)	25(50.00)	25(50.00)	0.481	0.786
	高脂血症	10(20.00)	9(18.00)	11(22.00)	0.250	0.882
	糖尿病	7(14.00)	10(20.00)	10(20.00)	0.813	0.666
	冠心病	6(12.00)	5(10.00)	8(16.00)	0.844	0.656
	其他	2(4.00)	2(4.00)	3(6.00)		
动脉瘤部位[例(%)]	椎动脉	11(22.00)	9(18.00)	8(16.00)	2.624	0.956
	颈内动脉	11(22.00)	8(16.00)	12(24.00)		
	大脑中动脉	10(20.00)	13(26.00)	13(26.00)		
	大脑前动脉	16(32.00)	18(36.00)	14(28.00)		
	其他	2(4.00)	2(4.00)	3(6.00)		
Hb($\bar{x}\pm s$,g/L)		144.78±22.06	140.96±15.35	137.64±16.76	3.812	0.053
WBC($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)		10.71±3.67	11.04±3.15	11.79±3.03	2.687	0.103
NLR($\bar{x}\pm s$)		11.10±4.82	12.61±6.28	12.91±6.44	1.355	0.261
PLT($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)		209.01±52.19	227.42±57.06	234.37±62.32 ^a	4.893	0.029
ORM($\bar{x}\pm s$,g/L)		1.05±0.34	1.33±0.32 ^a	1.64±0.32 ^{ab}	40.777	<0.001
MFG-E8($\bar{x}\pm s$,μg/L)		10.07±1.78	7.20±1.51 ^a	4.16±1.39 ^{ab}	177.515	<0.001

注:与轻度亚组比较,^a $P<0.05$;与中度亚组比较,^b $P<0.05$; * 采用 Fisher 确切概率法。

表 4 血清 ORM、MFG-E8 水平对中重度 aSAH 患者的评估效能

Tab.4 Evaluation efficacy of serum ORM and MFG-E8 levels on the severity of aSAH patients' condition

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
ORM	1.28 g/L	0.806	0.734~0.866	0.670	0.820	0.490
MFG-E8	8.39 μg/L	0.820	0.749~0.878	0.900	0.600	0.500
二者联合		0.897	0.837~0.941	0.740	0.940	0.680

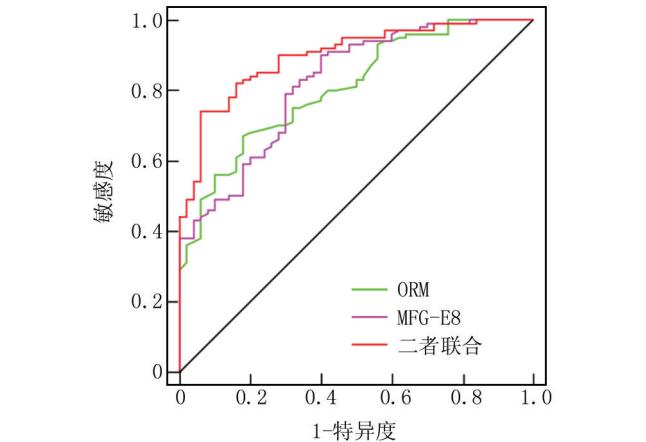


图 1 血清 ORM、MFG-E8 水平评估中重度 aSAH 患者的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum ORM and MFG-E8 levels for assessing the severity of aSAH patients' condition

3 讨 论

aSAH 是一种由颅内动脉瘤破裂导致的急性脑血管疾病,血液进入蛛网膜下腔后可引起脑组织、脑膜和脑血管强烈刺激,从而引发突发性剧烈头痛、恶心、呕吐和意识障碍、偏瘫、癫痫发作等神经功能损伤表现,其病情进展快,致残率和病死率高^[11]。及时评估 aSAH 患者病情程度,有助于指导临床治疗,并帮助评估继发血管痉挛、再出血、迟发性脑缺血、脑积水等并发症风险,对优化治疗效果和改善预后意义重大^[12]。目前临床主要通过 Hunt-Hess 分级和世界联合会神经外科分级来评估 aSAH 患者病情程度,但其主观性较强,高度依赖于临床经验^[3]。血液指标的优势在于快速、简便、低创伤性,适用于 aSAH 这类病情进展快而需要在发病后连续评估病情的疾病,因此有必要进行深入研究。

炎症反应、氧化应激和血脑屏障破坏在 SAH 中发挥至关重要的作用,血液进入蛛网膜下腔后,血液及其分解产物刺激脑膜和脑血管能激活炎症反应,导致神经炎症反应、细胞凋亡和脑组织损伤;同时大量红细胞

涌入蛛网膜下腔后,血红蛋白及铁离子可激活氧化应激,进一步损伤脑细胞;炎症反应和氧化应激均能破坏内皮细胞紧密连接蛋白,增强血脑屏障通透性,从而加重神经损伤^[13]。ORM 是一种急性期反应蛋白,又称 $\alpha 1$ -酸性糖蛋白,在炎症反应、感染、外伤等应激状态被大量合成和分泌,能通过抑制促炎因子释放、调节免疫细胞活性、清除活性氧、增强紧密连接蛋白表达等,发挥重要的抗炎、抗氧化和维持血脑屏障功能等作用^[14]。ORM 在大脑中动脉闭塞性脑卒中小鼠脑组织中显著上调,能抑制白介素-1 β 、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 等促炎因子和上调丙二醛、超氧化物歧化酶等抗氧化因子来改善神经炎症反应、氧化应激,并通过上调紧密连接蛋白表达维持血脑屏障的完整性^[15]。另一项实验也显示,ORM 在小鼠脑缺血后被核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路激活而诱导表达,抑制 NF- κ B 信号通路激活可降低 ORM 表达,从而加剧脑卒中后血脑屏障破坏^[16]。ORM 在脂多糖建立的神经炎症反应细胞模型中大量表达,但 ORM 敲低可促进海马中促炎细胞因子基因表达和小胶质细胞激活,而重组 ORM 能调节小胶质细胞活化来抑制神经炎症反应^[17]。这些实验表明 ORM 与神经炎症反应、氧化应激和血脑屏障破坏密切相关。但尚不清楚血清 ORM 水平与 aSAH 患者病情程度的关系。本研究结果显示,aSAH 患者血清 ORM 水平升高,且与病情程度加重独立相关,其原因可能与血清 ORM 水平升高是一种保护性机制有关。ORM 作为重要的保护因子,能通过抑制促炎因子释放、调节免疫细胞活性、清除活性氧、增强紧密连接蛋白表达等来发挥抗炎、抗氧化和保护血脑屏障的作用,aSAH 发生后在炎症反应、损伤等应激状态下 ORM 大量合成,以减轻炎症反应、抗氧化应激并保护血脑屏障,因此血清 ORM 水平升高可能间接地反映 aSAH 患者病情更严重,需要分泌更多的 ORM 来应对组织损伤^[18]。Zavori 等^[6] 研究也指出,血清 ORM 水平升高与 aSAH 患者迟发性脑缺血及 3 个月功能结局不佳独立相关。

MFG-E8 是一种多功能糖蛋白,广泛参与炎症反应调控、组织修复和免疫稳态,能与整合素结合来介导细胞—细胞间的信号传递,在炎症反应中 MFG-E8 能调节多条信号通路和免疫细胞功能发挥抗炎、抗细胞凋亡的作用^[19]。MFG-E8 在小鼠坐骨神经损伤中低表达,脊髓内注射重组人 MFG-E8 能通过整合素 $\beta 3$ /细胞信号转导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)/信号转导和转录激活因子 3 (signal transduction and transcriptional activator 3,

STAT3) 通路促进小胶质细胞向 M2 (抗炎型) 极化, 从而改善神经炎性反应和神经损伤^[20]。上调 MFG-E8 表达能通过 STAT3 信号传导增强小胶质细胞 M2 极化, 抑制糖氧剥夺小鼠神经炎性反应和神经元细胞凋亡^[21]。在小鼠脑缺血中, MFG-E8 也能通过 STAT3 信号促进 M1 型小胶质细胞 M2 极化, 从而恢复神经功能^[22]。这些实验表明 MFG-E8 具有重要神经保护作用。但尚不清楚血清 MFG-E8 水平与 aSAH 患者病情程度的关系。本研究结果显示, aSAH 患者血清 MFG-E8 水平降低, 且与病情程度加重独立相关。其机制可能是, MFG-E8 水平升高能结合整合素激活 STAT3 信号通路, 促进小胶质细胞由 M1 型向 M2 型极化, 减少促炎细胞因子表达, 减轻神经炎性反应和抑制神经元细胞凋亡, 从而改善 aSAH 患者病情程度^[23]。Gao 等^[24] 实验也报道, 上调 MFG-E8 能通过整合素 3/SOCS3/STAT3 信号通路增强小胶质细胞 M2 极化, 从而减轻 SAH 小鼠神经炎性反应和神经元凋亡, 改善神经功能。Chen 等^[8] 也报道, 血清 MFG-E8 水平更高的 aSAH 患者发生迟发性脑缺血的风险更低。

本研究 ROC 曲线显示, 血清 ORM、MFG-E8 二者联合评估中重度 aSAH 患者的 AUC 大于血清 ORM、MFG-E8 水平单独评估的 AUC。说明血清 ORM、MFG-E8 水平有助于评估 aSAH 患者病情程度, 且联合检测血清 ORM、MFG-E8 水平的评估效能更高。

4 结 论

综上所述, 血清 ORM 水平升高和 MFG-E8 水平降低与 aSAH 患者病情程度加重有关, 二者联合评估 aSAH 患者病情程度的效能较高。但本研究样本量较小, 仅限于单一地区医院, 未来还需多中心、大样本量病例以验证研究结论; 同时本研究仅分析血清 ORM、MFG-E8 水平与 aSAH 患者病情程度的关系, 未深入探讨二者参与的具体作用机制, 未来还需结合细胞和动物实验深入探索相关机制, 以完善其在病情评估中的临床应用价值。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘旭: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写, 论文修改; 蒋博一: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核; 李芳: 实施研究过程, 资料搜集整理; 关富仁: 进行统计学分析; 何瑞锋: 资料搜集整理, 论文撰写

参考文献

[1] GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2021: A systematic analysis for the global burden of disease study 2021[J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23 (10) : 973-1003. DOI: 10.1016/S1474-4422 (24)

00369-7.
[2] Lv B, Lan JX, Si YF, et al. Epidemiological trends of subarachnoid hemorrhage at global, regional, and national level: A trend analysis study from 1990 to 2021[J]. *Mil Med Res*, 2024, 11 (1) : 46. DOI: 10.1186/s40779-024-00551-6.
[3] 中国医师协会神经外科医师分会神经重症专家委员会, 中华医学会神经外科学分会脑血管病学组, 中国医师协会神经介入专业委员会, 等. 重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血管理专家共识 (2023) [J]. *中国脑血管病杂志*, 2023, 20 (2) : 126-144. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2023.02.009.
[4] Sanicola HW, Stewart CE, Luther P, et al. Pathophysiology, management, and therapeutics in subarachnoid hemorrhage and delayed cerebral ischemia: An overview[J]. *Pathophysiology*, 2023, 30 (3) : 420-442. DOI: 10.3390/pathophysiology30030032.
[5] 钱瑞琪, 杨陵懿, 沈续瑞, 等. $\alpha 1$ 酸性糖蛋白在肺部疾病及不同系统疾病中的作用及新进展[J]. *中国综合临床*, 2024, 40 (1) : 73-76. DOI: 10.3760/cma.j.cn101721-20230814-00021.
[6] Zavori L, Varnai R, Molnar T, et al. Acute phase protein orosomucoid (alpha-1-acid glycoprotein) predicts delayed cerebral ischemia and 3-month unfavorable outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (20) : 15267. DOI: 10.3390/ijms242015267.
[7] 夏超睿, 李景东. 乳脂球表皮生长因子 8 在心血管系统疾病中的作用研究进展[J]. *生理科学进展*, 2022, 53 (2) : 111-114. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2022.02.006.
[8] Chen X, Jiang Y, Liu J, et al. DCI after aneurysmal subarachnoid hemorrhage is related to the expression of MFG-E8[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021 : 6568477. DOI: 10.1155/2021/6568477.
[9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52 (12) : 1006-1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.004.
[10] 徐跃跃, 王宁, 胡锦, 等. 重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血管理专家共识 (2015) [J]. *中国脑血管病杂志*, 2015, 12 (4) : 215-225. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2015.04.011.
[11] 李长宝, 宋保新, 沈俊岩, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 表达水平及与预后的关系[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (12) : 1230-1235, 1247. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.002.
[12] 崔云霞, 娄宏君, 张玲, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血清小窝蛋白-1、血栓素 A2 的表达意义及对预后的评估效能研究[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24 (16) : 3138-3142. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.16.027.
[13] 申英杰, 薛国强. 神经炎症与氧化应激机制在蛛网膜下腔出血中的研究进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25 (9) : 1130-1135. DOI: 10.12083/SYSJ.220867.
[14] Ruiz M. Into the labyrinth of the lipocalin $\alpha 1$ -acid glycoprotein[J]. *Front Physiol*, 2021, 12 : 686251. DOI: 10.3389/fphys.2021.686251.
[15] Wan JJ, Wang PY, Zhang Y, et al. Role of acute-phase protein ORM in a mice model of ischemic stroke[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (11) : 20533-20545. DOI: 10.1002/jcp.28653.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.006

论著 · 临床

脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者血清 circANKRD36、sRAGE 水平与预后的相关性

奂剑波, 王俊伟, 刘秋实, 李聪聪

基金项目: 辽宁省科学技术计划项目 (2023-MSLH-359)

作者单位: 110016 沈阳, 中国人民解放军北部战区总医院呼吸内科

通信作者: 李聪聪, E-mail: licong1988@ hotmail.com



【摘要】目的 探讨脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 患者血清环状 RNA 锚蛋白重复结构域 36 (circANKRD36) 表达、可溶性晚期糖基化终产物受体 (sRAGE) 水平与预后的相关性。**方法** 选取 2024 年 2—12 月中国人民解放军北部战区总医院收治的脓毒症患者 92 例, 参考 Sepsis 3.0 标准及柏林定义分为非 ARDS 组 ($n=44$) 与 ARDS 组 ($n=48$), 根据不同预后将脓毒症相关 ARDS 患者分为生存亚组 ($n=28$) 和死亡亚组 ($n=20$)。采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (qRT-PCR) 检测血清 circANKRD36 表达, 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测 sRAGE 水平; Kaplan-Meier 法分析不同病情脓毒症患者 28 d 生存差异; 多因素 Cox 回归分析脓毒症相关 ARDS 患者预后死亡的影响因素。**结果** ARDS 组血清 circANKRD36、sRAGE 水平高于非 ARDS 组 ($t/P=2.318/0.022$ 、 $3.743/<0.001$); 生存分析结果显示, ARDS 组死亡率高于非 ARDS 组 (41.67% vs. 15.00% , $\chi^2/P=7.453/0.006$); 死亡亚组 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 低于生存亚组, 急性生理和慢性健康评估 II (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评估评分 (SOFA) 及 C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、circANKRD36、sRAGE 水平均高于生存亚组 ($t/P=5.670/<0.001$ 、 $5.539/<0.001$ 、 $5.201/<0.001$ 、 $9.605/<0.001$ 、 $5.360/<0.001$ 、 $10.973/<0.001$ 、 $8.834/<0.001$); 多因素 Cox 回归分析结果显示, APACHE II 评分高、SOFA 评分高、CRP 高、PCT 高、circANKRD36 高、sRAGE 高为脓毒症相关 ARDS 患者预后死亡的独立危险因素 [$HR(95\%CI)=1.371(1.199\sim1.579)$ 、 $1.401(1.201\sim1.583)$ 、 $1.023(1.013\sim1.034)$ 、 $1.304(1.149\sim1.481)$ 、 $1.466(1.278\sim2.467)$ 、 $1.315(1.266\sim1.547)$], $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 高为独立保护因素 [$HR(95\%CI)=0.975(0.963\sim0.987)$]。**结论** 血清 circANKRD36、sRAGE 水平与脓毒症相关 ARDS 患者 28 d 预后有关联, 双指标异常上升者死亡风险相对较高, 二者可作为评估脓毒症相关 ARDS 患者预后的潜在生物标志物。

【关键词】 脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征; 环状 RNA 锚蛋白重复结构域 36; 可溶性晚期糖基化终产物受体; 预后

【中图分类号】 R446.11; R631

【文献标识码】 A

Correlation between serum circANKRD36 and sRAGE levels and prognosis in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome Huan Jianbo, Wang Junwei, Liu Qiushi, Li Congcong. Department of Respiratory Medicine,

General Hospital of the Northern Warzone of the Chinese People's Liberation Army, Liaoning, Shenyang 110016, China

Funding program: Science and Technology Program of Liaoning Province (2023-MSLH-359)

Corresponding author: Li Congcong, E-mail: licong1988@ hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum circANKRD36 and soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) levels and prognosis in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** A total of 92 sepsis patients admitted to the General Hospital of the Northern Theater Command of the Chinese People's Liberation Army from February 2024 to December 2024 were selected. According to the Sepsis-3.0 criteria and Berlin definition, patients were divided into a non-ARDS group ($n=44$) and an ARDS group ($n=48$). Based on prognosis, patients with sepsis-associated ARDS were further divided into a survival subgroup ($n=28$) and a death subgroup ($n=20$). Real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect serum circANKRD36 levels, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure sRAGE levels. The Kaplan-Meier method was used to analyze differences in 28-day survival. Multivariate Cox regression analysis was employed to identify factors influencing prognosis and death in patients with sepsis-associated ARDS. **Results** Serum circANKRD36 and sRAGE levels in the ARDS group were higher than those in the non-ARDS group ($t/P=2.318/<0.001$, $3.743/<0.001$). Survival analysis showed that the mortality rate in the ARDS

group was higher than that in the non-ARDS group ($\chi^2/P=7.453/0.006$). In the death subgroup, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ was lower than that in the survival subgroup, while Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, and levels of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), circANKRD36, and sRAGE were higher ($t/P=5.670/<0.001$, $5.539/<0.001$, $5.201/<0.001$, $9.605/<0.001$, $5.360/<0.001$, $10.973/<0.001$, $8.834/<0.001$). Multivariate Cox regression analysis indicated that high APACHE II score, high SOFA score, high CRP, high PCT, high circANKRD36, and high sRAGE were independent risk factors for poor prognosis in sepsis-associated ARDS patients [$HR(95\% CI)=1.371(1.199-1.579), 1.401(1.201-1.583), 1.023(1.013-1.034), 1.304(1.149-1.481), 1.466(1.278-2.467), 1.315(1.266-1.547)$], while high $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ was an independent protective factor [$HR(95\% CI)=0.975(0.963-0.987)$].

Conclusions Serum circANKRD36 and sRAGE levels are significantly associated with the 28-day prognosis of sepsis-associated ARDS patients. Abnormally elevated levels of serum circANKRD36 and sRAGE indicate a relatively high risk of death. These biomarkers may serve as potential indicators for evaluating prognosis in sepsis-associated ARDS, and dynamic monitoring could provide important reference for early clinical intervention and individualized treatment strategies.

【Key words】 Sepsis; Acute respiratory distress syndrome; circANKRD36; Soluble receptor for advanced glycation end products; Prognosis

脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是严重的呼吸衰竭,病理特征为肺泡—毛细血管屏障通透性增加、中性粒细胞浸润及肺水肿,虽然机械通气与抗感染治疗效果有进展,但其病死率仍达 30%~50%^[1]。因此,寻找可靠预后生物标志物对制定个体化方案、评估风险分层至关重要。目前临床传统评估指标敏感度与特异度不足,研究显示炎性介质和内皮损伤标志物与疾病进展相关,但非编码 RNA 及受体介导炎性调控机制研究尚空白^[2-3]。环状 RNA 锚蛋白重复结构域 36 (circANKRD36) 作为一类新兴内源性非编码 RNA,通过调控基因表达参与多种病理过程,其已被证实可通过海绵吸附 miR-145-5p 调控 NF- κ B 信号通路,在脓毒症诱导心肌损伤中发挥促炎作用^[4]。可溶性晚期糖基化终产物受体 (sRAGE) 作为 RAGE 分泌型异构体,可竞争性结合内源性配体,抑制促炎信号传导,其水平降低与脓症患者器官功能障碍程度密切相关^[5]。本研究拟探讨脓毒症相关 ARDS 患者血清 circANKRD36、sRAGE 水平与预后的相关性,以期为早期干预和预后评估提供新思路,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2024 年 2—12 月中国人民解放军北部战区总医院收治的脓症患者 92 例为研究对象,男 51 例,女 41 例,年龄 35~75 (58.25 ± 10.21) 岁。参考 Sepsis3.0 标准及柏林定义^[6] [急性起病、氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg (呼气终末正压 ≥ 5 cmH₂O)、双肺浸润影且排除心源性肺水肿],将脓症患者分为非 ARDS 组 ($n=44$) 和 ARDS 组 ($n=48$)。非 ARDS 组:男 24 例,女 20 例,年龄 37~75 (58.72 ± 10.26) 岁。ARDS 组:男 27 例,女 21 例,年龄 35~73

(57.83 ± 10.16) 岁。2 组性别、年龄比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准 [伦审 Y (2023) 474 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 Sepsis3.0 诊断^[7];②ICU 住院时长 ≥ 48 h;③脓毒症诊断后 24 h 内完成基线血清采集;④临床资料齐全。(2) 排除标准:①合并恶性肿瘤、终末期肝病或慢性肾病 (透析患者);②创伤性脑损伤或中枢神经系统疾病;③既往特发性肺纤维化或间质性肺病;④近 3 个月接受免疫抑制剂/糖皮质激素治疗;⑤妊娠或哺乳期女性。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集并记录患者性别、年龄、基础疾病、机械通气时间、ICU 住院时长、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT) 等。

1.3.2 血清 circANKRD36 表达检测:于患者入院 24 h 内采集清晨空腹静脉血 5 ml,离心分离上层血清, -80°C 冻存待测。RNA 提取:使用 TRIzol 试剂 (Invitrogen, 货号:15596026) 提取总 RNA,经 RNase R (Epicentre, 货号:RNR07250) 消化线性 RNA (37°C , 30 min) 以富集 circRNA。cDNA 合成:取 1 μg RNA,用 PrimeScript RT 试剂盒 (Takara, 货号:RR047A) 逆转录为 cDNA。实时荧光定量聚合酶链式反应 (qRT-PCR):采用 SYBR Green 法 (Arraystar CircRNA PCR Kit, 货号:AS-2002),引物由生工生物公司合成, circANKRD36 上游引物 5'-GCTAGCTAGCTAGCTAGCT-3',下游引物 5'-AGCTAGCTAGCTAGCTAGC-3',跨背向剪接位点设计。反应体系:2 $\times$ SYBR Green Master Mix 10 μl ,上下游引物各 0.5 μl ,cDNA 模板 2 μl ,ddH₂O 补足 20 μl 。热循环条件:95 $^\circ\text{C}$ 30 s,95 $^\circ\text{C}$ 5 s,

60℃ 30 s, 共 40 个循环。以 GAPDH 为内参, 采用 2^{-ΔΔCt} 法计算相对表达量, 实验重复 3 次取均值。

1.3.3 血清 sRAGE 水平检测: 使用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 sRAGE 水平, 试剂盒购自 R&D Systems (货号: DRA0001), 按说明书稀释血清 (1:5), 加入预包被抗体的 96 孔板, 37℃ 孵育 1 h, 洗涤后加生物素标记二抗, TMB 显色, 450 nm 波长测定 OD 值, 标准曲线定量。

1.3.4 病情程度评估: 入院 24 h 内由 2 名主治医师完成对患者急性生理和慢性健康评估 II (APACHE II) 评分及序贯器官衰竭评估 (SOFA) 评分的评估。(1) APACHE II 包含急性生理指标、年龄及慢性健康状况, 评分范围 0~71 分, 分值越高病情越重; (2) SOFA 包含呼吸、循环、肝、肾、凝血及中枢神经系统功能, 评分范围 0~24 分^[8]。

1.3.5 预后评估: 以入院后 28 d 为终点, 通过电子病历系统及电话随访确认患者生存状态, 并分为生存亚组 (存活 ≥ 28 d) 和死亡亚组 (28 d 内死亡)。记录 2 组患者 28 d 死亡例数, 计算死亡率并分析生存时间差异。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 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 检验或 Fisher 精确检验; 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; Kaplan-Meier 法分析脓毒症患者 28 d 生存差异; 多因素 Cox 回归分析脓毒症相关 ARDS 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 2 组血清 circANKRD36、sRAGE 水平比较 ARDS 组血清 circANKRD36、sRAGE 水平高于非 ARDS 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见表 1。

表 1 非 ARDS 组与 ARDS 组脓毒症患者血清 circANKRD36、sRAGE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum circANKRD36 and sRAGE levels between non-ARDS and ARDS groups in sepsis patients

组 别	例数	circANKRD36	sRAGE (ng/L)
非 ARDS 组	44	1.75±0.60	277.84±29.45
ARDS 组	48	2.10±0.82	302.40±33.14
t 值		2.318	3.743
P 值		0.022	<0.001

2.2 2 组脓毒症患者 28 d 预后情况比较 患者 28 d 预后显示, 非 ARDS 组失访 4 例, 生存 34 例 (85.00%)、死亡 6 例 (15.00%), 中位生存时间 26 d; ARDS 组生存 28 例 (58.33%)、死亡 20 例 (41.67%), 中位生存时间

20 d。ARDS 组死亡率高于非 ARDS 组 ($\chi^2/P = 7.453/0.006$), ARDS 组中位生存时间短于非 ARDS 组 (Log-rank $\chi^2 = 8.239, P = 0.004$), 见图 1。

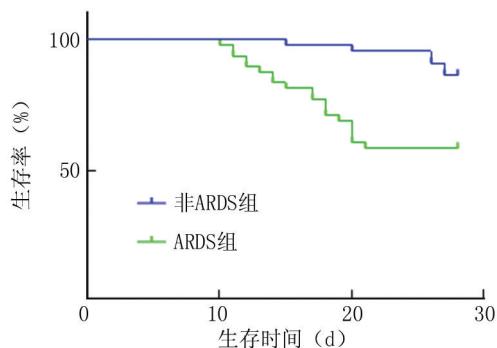


图 1 Kaplan-Meier 法分析非 ARDS 组与 ARDS 组脓毒症患者 28 d 生存差异

Fig. 1 Kaplan-Meier analysis of 28-day survival differences between non-ARDS and ARDS groups in sepsis patients

2.3 不同预后脓毒症相关 ARDS 患者临床资料比较 死亡亚组 PaO₂/FiO₂ 低于生存亚组, APACHE II 评分、SOFA 评分及 CRP、PCT、circANKRD36、sRAGE 水平均高于生存亚组 ($P < 0.01$), 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 生存亚组与死亡亚组脓毒症相关 ARDS 患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data between survival and non-survival subgroups in sepsis-related ARDS patients

项 目	生存亚组 (n=28)	死亡亚组 (n=20)	χ^2/t 值	P 值
性别 [例 (%)]				
男	16 (57.14)	11 (55.00)	0.021	0.882
女	12 (42.86)	9 (45.00)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	57.32±11.28	58.54±11.34	0.368	0.714
高血压 [例 (%)]	10 (35.71)	12 (60.00)	2.771	0.959
糖尿病 [例 (%)]	6 (21.43)	8 (40.00)	-	0.162*
冠心病 [例 (%)]	4 (14.29)	6 (30.00)	-	0.186*
机械通气时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	7.36±3.21	8.64±3.30	1.346	0.184
ICU 住院时长 ($\bar{x} \pm s$, h)	168.50±32.10	170.17±32.18	0.177	0.859
PaO ₂ /FiO ₂ ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	210.36±35.22	156.43±28.15	5.670	<0.001
APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	18.23±3.66	24.60±4.28	5.539	<0.001
SOFA 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	7.32±1.88	10.65±2.56	5.201	<0.001
CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	85.22±11.14	120.36±14.20	9.605	<0.001
PCT ($\bar{x} \pm s$, μg/L)	3.22±1.28	5.67±1.89	5.360	<0.001
circANKRD36 ($\bar{x} \pm s$)	1.22±0.39	3.33±0.91	10.973	<0.001
sRAGE ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	265.88±32.17	353.52±36.18	8.834	<0.001

注: * 采用 Fisher 精确检验。

2.4 多因素 Cox 回归分析脓毒症相关 ARDS 患者预后死亡的影响因素 以脓毒症相关 ARDS 患者预后为因变量(1=死亡,0=生存),以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:APACHE II 评分高、SOFA 评分高、CRP 高、PCT 高、circANKRD36 高、sRAGE 高为脓毒症相关 ARDS 患者预后死亡的独立危险因素,PaO₂/FiO₂ 高为独立保护因素($P<0.01$),见表 3。

表 3 多因素 Cox 回归分析脓毒症相关 ARDS 患者预后死亡的影响因素

Tab.3 Multivariate Cox regression analysis of factors influencing prognostic mortality in Sepsis-related ARDS patients

指 标	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
PaO ₂ /FiO ₂ 高	-0.025	0.006	10.361	<0.001	0.975	0.963~0.987
APACHE II 评分高	0.158	0.031	12.247	<0.001	1.371	1.199~1.579
SOFA 评分高	0.321	0.074	13.928	<0.001	1.401	1.201~1.583
CRP 高	0.023	0.005	11.160	<0.001	1.023	1.013~1.034
PCT 高	0.265	0.065	12.237	<0.001	1.304	1.149~1.481
circANKRD36 高	0.823	0.215	14.671	<0.001	1.466	1.278~2.467
sRAGE 高	0.270	0.213	12.642	<0.001	1.315	1.266~1.547

3 讨 论

脓毒症相关 ARDS 病理机制涉及过度炎症反应与内皮损伤交互作用,传统生物标志物的局限性促使研究者探索新型分子靶点。circRNA 作为新型调控分子,在炎症反应和肺损伤中发挥重要作用,而 sRAGE 作为内源性抗炎因子,其血清水平变化与 ARDS 严重程度密切相关^[9]。在脓毒症小鼠模型中, circANKRD36 通过吸附 miR-146a 促进 NF-κB 通路激活,导致 TNF-α、IL-6 等促炎因子过度释放^[10]。而 sRAGE 作为 RAGE 诱饵受体,可竞争性结合晚期糖基化终末产物(AGEs)和高迁移率族蛋白 B1(HMGB1),抑制下游促炎信号传导^[11]。

本研究结果显示,ARDS 组血清 circANKRD36 和 sRAGE 水平均显著高于非 ARDS 组。这一变化可能是由于 ARDS 患者体内过度的炎症反应和内皮损伤,刺激 circANKRD36 的表达上调,其通过调控炎症反应网络中的多个分子靶点,如进一步激活 NF-κB 通路下游的相关基因,加剧了炎症反应。而 sRAGE 的升高可能是机体在面对过度炎症反应时的一种初始适应性反应,当 ARDS 发生时,肺泡上皮细胞损伤,促使 sRAGE 释放增加。这与传统观点认为 sRAGE 作为保护因子应呈现低表达存在差异,可能是因为本研究中的患者处于脓毒症相关的复杂病理状态,全身炎症反应更为强烈^[12]。结合 circANKRD36 促炎特性,推测两者可能

通过促炎—代偿的交互机制参与 ARDS 病理过程:circANKRD36 通过增强炎症反应加剧肺损伤,而 sRAGE 升高则是机体对抗过度炎症反应的适应性反应,与国外学者观点类似^[13-14]。

ARDS 作为脓毒症最严重的并发症之一,传统炎症指标如 CRP、PCT 虽能反映全身炎症反应状态,但对 ARDS 特异性不足;而 PaO₂/FiO₂ 作为 ARDS 的诊断金标准,其动态变化受治疗干预影响较大^[15]。circANKRD36 作为新型环状 RNA,其通过调控炎症反应通路加剧肺损伤的作用已被实验证实,且 sRAGE 作为内源性抗炎因子,其血清水平变化与 ARDS 患者肺泡—毛细血管屏障损伤程度密切相关^[16-17]。本研究结果显示,脓毒症合并 ARDS 发生死亡者 PaO₂/FiO₂ 显著低于生存者,与 ARDS 以低氧血症为核心特征的病理表现一致,验证了氧合指数作为预后指标的可靠性^[18]。炎症指标方面,死亡亚组 CRP、PCT 水平显著升高,提示持续过度全身炎症反应是导致不良结局的关键因素。APACHE II 和 SOFA 评分作为多器官功能障碍的综合评估工具,在死亡亚组中显著升高,表明器官功能衰竭的程度与预后直接相关。

值得注意的是,本研究结果显示,死亡亚组血清 circANKRD36 和 sRAGE 水平高于生存亚组。从疾病进展角度来看,死亡亚组患者的炎症反应更为剧烈且持续, circANKRD36 持续高表达,不断激活 NF-κB 通路,形成炎症反应风暴,导致更多促炎因子释放,如 TNF-α、IL-6 等。而 sRAGE 在早期可能发挥一定的抗炎作用,但随着疾病进展,肺泡上皮细胞广泛损伤, sRAGE 被动释放增加,超过其阈值效应。此时, sRAGE 的抗炎作用减弱,反而成为组织破坏的标志^[19]。

另外, Cox 多因素分析结果显示, PaO₂/FiO₂ 每升高 1 单位死亡风险可降低 2.5%, 与国际 ARDS 网络研究结果类似, 进一步证实氧合状态对预后的独立影响^[20]。而 APACHE II 评分($HR=1.371$)和 SOFA 评分($HR=1.401$)的 HR 值与既往队列研究($HR=1.15\sim1.38$)基本相符,表明多器官功能评估体系在脓毒症 ARDS 中的预后价值稳定。此外, circANKRD36($HR=1.466$)和 sRAGE($HR=1.315$)的 HR 值均高于传统炎症指标(PCT: $HR=1.304$, CRP: $HR=1.023$),提示两者可能在疾病进展中发挥更关键的作用。 circANKRD36 作为独立危险因素的 HR 值高于同类研究($HR=1.25\sim1.32$),除了本研究纳入病例疾病严重程度更高外,还可能与研究方法、样本特征等因素有关。本研究可能采用了更敏感的检测方法,或者样本中患者的基础疾病更为复杂^[21-27]。而 sRAGE 作为独立危险因素

结果与早期 ARDS 队列研究 ($HR=0.88$) 存在差异,可能是由于本研究纳入的患者均合并脓毒症,脓毒症导致全身炎性反应强度更高,使得 sRAGE 的代偿性升高反而提示更严重组织损伤。

血清 circANKRD36 与 sRAGE 水平升高的预后意义可通过以下机制解析:(1) circANKRD36 调控炎性反应网络,高表达反映炎性反应激活并推动疾病进展。它具体通过与 miR-146a 等微小 RNA 相互作用,影响 NF- κ B 通路的活性,进而调控下游一系列促炎基因的表达。动物实验显示,降低 circANKRD36 表达能降低肺组织 TNF- α 水平及肺泡水肿程度,与 circANKRD36 的 HR 值相符。(2) sRAGE 升高可能是机体对抗炎性反应的适应性反应,但存在阈值效应。从细胞和分子机制来看,当 sRAGE 在一定范围内升高时,它可以竞争性结合 AGEs 和 HMGB1,抑制下游促炎信号传导。然而,当超过临界值时,提示肺泡上皮细胞广泛损伤, sRAGE 被动释放增加,其与受体的结合能力可能发生改变,导致抗炎作用减弱,成为组织损伤标志物,解释了 sRAGE 研究结果的矛盾性。(3) circANKRD36 与 sRAGE 可能通过共享 miRNA 结合位点(如 miR-223、miR-125b)形成竞争性内源性 RNA 网络。当这种网络失衡时,可能导致 miRNA 对其靶基因的调控作用异常,进而影响炎性反应通路的平衡。例如, circANKRD36 和 sRAGE 竞争结合 miR-223,若 circANKRD36 高表达,会结合更多的 miR-223,使得 miR-223 对其正常靶基因的调控作用减弱,从而影响相关基因的表达,在 ARDS 病理中可能起关键作用。

本研究存在以下局限性:首先,本次为单中心研究,样本量较小,可能导致选择偏倚及统计效能不足,需多中心前瞻性队列验证结果普适性。其次,机制研究主要基于动物模型和生物信息学预测,缺乏临床样本中 circANKRD36 与 sRAGE 直接互作的实验证据,两者是否通过竞争性内源性 RNA 网络调控炎性反应通路尚需进一步验证。最后, sRAGE 作为保护性因素与危险因素的矛盾结果可能源于脓毒症相关 ARDS 患者全身炎性反应状态与局部肺损伤的复杂交互作用,但本研究未动态监测 sRAGE 变化趋势,难以明确其阈值效应及最佳截断值,仍需在后续研究进一步探究。

4 结 论

综上所述,血清 circANKRD36、sRAGE 水平与脓毒症相关 ARDS 患者 28 d 预后呈现显著关联。具体而言,上述 2 个指标水平能够较为准确地反映患者的病情严重程度和预后情况。当血清 circANKRD36、sRAGE 双指标异常上升时,提示患者机体炎性反应和

器官损伤更为严重,死亡风险相对较高。基于此,血清 circANKRD36、sRAGE 可作为评估脓毒症相关 ARDS 患者预后的潜在生物标志物,对其进行动态监测,能为临床早期干预和个体化治疗策略的制定提供重要参考依据,有助于改善患者的治疗效果和预后。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

吴剑波:设计研究方案,主导研究过程的实施,论文撰写;王俊伟、刘秋实:搜集整理资料,试验数据的统计与分析;李聪聪:研究过程的具体实施,论文修改

参考文献

- [1] 姚俊芳,闫媛媛,娄君鸽,等.肺部超声联合血清环状 RNA 锚蛋白重复结构域 36 评估新生儿急性呼吸窘迫综合征治疗效果和严重程度的价值[J].安徽医药, 2024, 28(6):1139-1144. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.06.017.
- [2] 王敬才,郭春艳,杨丽昕,等.血清 RAGE、HMGB1 水平与重症肺炎急性呼吸窘迫综合征发病及 IFN- γ /IL-4 变化的关系[J].实用医学杂志, 2024, 40(4):515-520. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2024.04.013.
- [3] 梅凯,唐兰,于佳,等.脓毒症急性肺损伤患者血清 CircAKRD36 表达与炎症因子水平及预后相关[J].内科急危重症杂志, 2024, 30(5):412-417. DOI: 10.11768/nkjwzzz.20240507.
- [4] 赵梦,李艳红.沉默 circANKRD11 靶向 miR-218-5p 对 RSV 诱导的支气管上皮细胞损伤的影响[J].免疫学杂志, 2023, 39(12):1042-1049. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20230124.
- [5] Qiao X, Yin J, Zheng Z, et al. Endothelial cell dynamics in sepsis-induced acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Pathogenesis and therapeutic implications[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1):241. DOI: 10.1186/s12964-024-01620-y.
- [6] Hanley C, Giacomini C, Brennan A, et al. Insights regarding the berlin definition of ARDS from prospective observational studies[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2022, 43(3):379-389. DOI: 10.1055/s-0042-1744306.
- [7] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8):801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [8] Hansen CK, Issa M, Balaji L, et al. Performance of the APACHE II and SOFA scores in diabetic ketoacidosis[J]. J Intensive Care Med, 2022, 37(6):715-720. DOI: 10.1177/08850666211023718.
- [9] 王丽阳,王艺璐,刘欢,等.血清 RAGE、PBEF 水平对重症肺炎患儿继发性呼吸窘迫综合征的预测价值[J].疑难病杂志, 2024, 23(9):1085-1089. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.012.
- [10] Yehya N, Booth TJ, Ardhani GD, et al. Inflammatory and tissue injury marker dynamics in pediatric acute respiratory distress syndrome[J]. J Clin Invest, 2024, 134(10):e177896. DOI: 10.1172/JCI177896.
- [11] Messaoud-Nacer Y, Culerier E, Rose S, et al. STING agonist diABZI induces PANoptosis and DNA mediated acute respiratory distress syndrome (ARDS)[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(3):269. DOI: 10.1038/s41419-022-04664-5.
- [12] Zhou M, Meng L, He Q, et al. Valsartan attenuates LPS-induced ALI

by modulating NF- κ B and MAPK pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1321095. DOI: 10.3389/fphar.2024.1321095.

[13] Salehi M, Amiri S, Ilghari D, et al. The remarkable roles of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its soluble isoforms in COVID-19: The importance of RAGE pathway in the lung injuries [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2023, 38 (2): 159-171. DOI: 10.1007/s12291-022-01081-5.

[14] Chen X, Shen J, Jiang X, et al. Characterization of dipyradamole as a novel ferroptosis inhibitor and its therapeutic potential in acute respiratory distress syndrome management [J]. *Theranostics*, 2024, 14 (18): 6947-6968. DOI: 10.7150/thno.102318.

[15] Cao S, Li H, Xin J, et al. Identification of genetic profile and biomarkers involved in acute respiratory distress syndrome [J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50 (1): 46-55. DOI: 10.1007/s00134-023-07248-9.

[16] Jiang W, Liu J, Cui J, et al. Ferroptosis plays a crucial role in lung cell damage caused by ventilation stretch [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 209(Pt 1): 84-95. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.10.381.

[17] Lim MJ, Zinter MS, Chen L, et al. Beyond the alveolar epithelium: Plasma soluble receptor for advanced glycation end products is associated with oxygenation impairment, mortality, and extrapulmonary organ failure in children with acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2022, 50 (5): 837-847. DOI: 10.1152/ajplung.00350.2023.

[18] Wick KD, Siegel L, Oldmixon C, et al. Longitudinal importance of the soluble receptor for advanced glycation end-products in nonintubated hospitalized patients with COVID-19 pneumonia [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2024, 327(5): L607-L614. DOI: 10.1152/ajplung.00350.2023.

[19] Jones TK, Reilly JP, Anderson BJ, et al. Acute respiratory distress syndrome mediates the association between early plasma soluble receptor for advanced glycation end products concentrations and mortality in sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 208 (5): 628-630. DOI: 10.1164/rccm.202302-0314LE.

[20] Dahmer MK, Yang G, Zhang M, et al. Identification of phenotypes in paediatric patients with acute respiratory distress syndrome: A latent class analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10 (3): 289-297. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00382-9.

[21] Dixon A, Kenny JE, Buzzard L, et al. Acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury, and mortality after trauma are associated with increased circulation of syndecan-1, soluble thrombomodulin, and receptor for advanced glycation end products [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2024, 96 (2): 319-325. DOI: 10.1097/TA.0000000000004096.

[22] 王维, 向泊羽, 张千江, 等. 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者血清 SIRT1, ESM-1, FGF21 表达水平与治疗结局的相关性分析 [J]. *实用临床医药杂志*, 2025, 29 (3): 46-50. DOI: 10.7619/jcmp.20244802.

[23] Dumas G, Kapandji N, Azoulay E, et al. Reply to: High circulating plasma soluble receptor for advanced glycation end-products in early cards - pathophysiological significance [J]. *Respir Crit Care Med*, 2022, 205 (2): 256-257. DOI: 10.1164/rccm.202108-1969LE.

[24] 范昊, 邵韩, 徐猛, 等. 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者血清 Lac, D-D, sTM, ESM-1 的表达及其临床意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23 (4): 749-754. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.04.029.

[25] 李振翩, 魏长青, 甄国栋, 等. 脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者血清 S1P, Wnt5a 变化及其临床意义 [J/OL]. *中华危重症医学杂志: 电子版*, 2024 (4). DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2024.04.004.

[26] 徐宁, 贾娟, 李莉, 等. 血清 miRNA-125b 联合 miRNA-133a 早期诊断脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征的价值 [J]. *中国临床研究*, 2023, 36 (4): 537-541. DOI: 10.13429/j.cnki.cjer.2023.04.011.

[27] 许青青, 林瑶瑶, 刘海林, 等. 血清人附睾分泌蛋白 4, 应诱导蛋白 2 水平与脓毒症相关 ARDS 患者病情严重程度、预后的关系研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2024, 32 (8): 53-57. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.188.

(收稿日期: 2025-04-06)

(上接 1049 页)

[16] Wu L, Jiang Y, Zhu J, et al. Orosomucoid1: Involved in vascular endothelial growth factor-induced blood-brain barrier leakage after ischemic stroke in mouse [J]. *Brain Res Bull*, 2014, 109: 88-98. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2014.09.007.

[17] Jo M, Kim JH, Song GJ, et al. Astrocytic orosomucoid-2 modulates microglial activation and neuro inflammation [J]. *J Neurosci*, 2017, 37 (11): 2878-2894. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2534-16.2017.

[18] 向科发, 万静静, 张慧敏, 等. α 1-酸性糖蛋白基本特征及代谢调节作用的研究进展 [J]. *药学实践杂志*, 2022, 40 (1): 6-11. DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202105032.

[19] 李鹏程, 张春梅, 张赞. 乳脂球表皮生长因子 8 (MFG-E8) 在疾病中的功能和作用机制研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37 (5): 474-478.

[20] Zhang L, Dai X, Li D, et al. MFG-E8 ameliorates nerve injury-induced neuropathic pain by regulating microglial polarization and neuroinflammation via integrin β 3/SOCS3/STAT3 pathway in mice [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2024, 20 (1): 3. DOI: 10.1007/s11481-024-10166-2.

[21] Fang YY, Zhang JH. MFG-E8 alleviates oxygen-glucose deprivation-induced neuronal cell apoptosis by STAT3 regulating the selective polarization of microglia [J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131 (1): 15-24. DOI: 10.1080/00207454.2020.1732971.

[22] 方莹莹, 张靖慧. 乳脂球-表皮生长因子 8 对脑缺血后小胶质细胞极化的调控作用机制研究 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2021, 43 (7): 588-594. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.07.003.

[23] 董颖, 苏刚, 高娟, 等. MFG-E8 调节小胶质细胞功能的研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40 (10): 2214-2218. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2024.10.033.

[24] Gao YY, Tao T, Wu D, et al. MFG-E8 attenuates inflammation in subarachnoid hemorrhage by driving microglial M2 polarization [J]. *Exp Neurol*, 2021, 336: 113532. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113532.

(收稿日期: 2025-03-18)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.007

论著 · 临床

非小细胞肺癌患者组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 的表达及其与病理参数、预后的关系

罗红兰, 刘凯, 童凯, 潘丽钧, 周冬, 陈昀尚



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82303828)

作者单位: 438000 湖北省黄冈市中心医院肿瘤内科(罗红兰、潘丽钧、周冬), 医学影像科(刘凯), 呼吸与危重症医学科(童凯); 430000 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心(陈昀尚)

通信作者: 陈昀尚, E-mail: cys960928@163.com

【摘要】目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)组织中磷蛋白 1(SPP1)、转移抑制因子 1(MTSS1)、溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)表达与患者临床病理特征及预后的关系。**方法** 选取 2019 年 7 月—2021 年 6 月黄冈市中心医院肿瘤内科收治的 NSCLC 手术患者 204 例为研究对象。免疫组化法检测患者癌组织及癌旁组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达;根据术后 3 年内死亡情况分为死亡组($n=50$)及生存组($n=143$);多因素 Cox 回归分析 NSCLC 预后的影响因素;Kaplan-Meier 曲线分析 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达与 NSCLC 预后的关系。**结果** 癌组织中 SPP1、SLC7A11 阳性表达率均显著高于癌旁组织,MTSS1 阳性表达率明显低于癌旁组织($\chi^2/P=90.362/<0.001$ 、 $100.885/<0.001$ 、 $102.073/<0.001$);NSCLC 患者癌组织 SPP1 阳性表达和 SLC7A11 阳性表达中,肿瘤直径 ≥ 5 cm、TNM 分期为Ⅲ期、有淋巴结转移、有吸烟史的患者占比更高(SPP1: $\chi^2/P=5.408/0.020$ 、 $10.636/<0.001$ 、 $6.838/<0.001$ 、 $10.352/<0.001$;SLC7A11: $\chi^2/P=6.965/<0.001$ 、 $7.638/<0.001$ 、 $10.597/<0.001$ 、 $16.657/<0.001$),而在 MTSS1 阳性表达中,TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移、无吸烟史的患者占比更高($\chi^2=9.681$ 、 10.611 、 7.187 , P 均 <0.001);与生存组比较,死亡组有吸烟史、有职业暴露、TNM 为Ⅲ期、淋巴结转移者占比明显较高($\chi^2/P=7.501/<0.001$ 、 $4.205/0.040$ 、 $12.861/<0.001$ 、 $10.907/<0.001$);死亡组患者 SPP1、SLC7A11 阳性率高于生存组,MTSS1 阳性率低于生存组($\chi^2/P=11.273/<0.001$ 、 $11.490/<0.001$ 、 $7.603/0.006$);多因素 Cox 回归结果显示,TNM Ⅲ期、有淋巴结转移、SPP1 阳性、SLC7A11 阳性、有吸烟史均为 NSCLC 预后不良的危险因素,MTSS1 阳性为 NSCLC 预后不良的保护因素[$HR(95\%CI)=2.369(1.623\sim 3.458)$ 、 $1.843(1.308\sim 2.597)$ 、 $2.014(1.396\sim 2.906)$ 、 $1.986(1.420\sim 2.777)$ 、 $2.259(1.370\sim 3.724)$ 、 $0.856(0.754\sim 0.972)$];SPP1、SLC7A11 阳性表达的 NSCLC 患者 3 年总生存率分别低于 SPP1、SLC7A11 阴性表达(Log Rank $\chi^2/P=9.988/0.002$ 、 $10.608/0.001$),MTSS1 阳性表达患者 3 年总生存率高于 MTSS1 阴性表达(Log Rank $\chi^2/P=7.884/0.005$)。**结论** NSCLC 患者癌组织中 SPP1、SLC7A11 阳性表达率高,MTSS1 阳性表达率低,且三者表达情况与 NSCLC 病理特征及预后密切相关。

【关键词】 非小细胞肺癌;磷蛋白 1;转移抑制因子 1;溶质载体家族 7 成员 11;预后

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** A

The expression of SPP1, MTSS1, SLC7A11 in tissues of non-small cell lung cancer patients and their relationship with pathological parameters and prognosis Luo Honglan*, Liu Kai, Tong Kai, Pan Lijun, Zhou Dong, Chen Yunshang.

* Department of Oncology, Huanggang Central Hospital, Hubei, Huanggang 438000, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82303828)

Corresponding author: Chen Yunshang, E-mail: cys960928@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the expression of secreted phosphoprotein 1 (SPP1), metastasis suppressor 1 (MTSS1), and solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11) in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues and the clinical pathological characteristics and prognosis of patients. **Methods** A total of 204 NSCLC patients admitted to the Department of Oncology of Huanggang Central Hospital from July 2019 to June 2021 were selected as the study objects. The expression of SPP1, MTSS1 and SLC7A11 in cancer tissues and adjacent tissues were detected by immunohistochemistry. According to the death situation within 3 years after operation, the patients were divided into death group ($n=50$)

and survival group ($n=143$). Multivariate Cox regression was used to analyze the prognostic factors of NSCLC. Kaplan-Meier curve was used to analyze the relationship between the expression of SPP1, MTSS1 and SLC7A11 and the prognosis of NSCLC. **Results** The positive expression rates of SPP1 and SLC7A11 in cancer tissues were significantly higher than those in paracancer tissues, and the positive expression rates of MTSS1 were significantly lower than that in paracancer tissues ($\chi^2/P=90.362/<0.001$, $100.885/<0.001$, $102.073/<0.001$). Among the positive SPP1 expression in NSCLC patients, the percentage of patients with tumor diameter ≥ 5 cm, TNM staging in 35 years, lymph node metastasis and history of smoking was higher ($\chi^2/P=5.408/0.020$, $10.636/<0.001$, $6.838/<0.001$, $10.352/<0.001$). At the same time, the proportion of these patients in SLC7A11 positive expression was also higher ($\chi^2=6.965$, 7.638 , 10.597 , 16.657 , $P<0.001$), while in MTSS1 positive expression, The proportion of patients with TNM stage I to II, no lymph node metastasis and no smoking history was higher ($\chi^2=9.681$, 10.611 , 7.187 , $P<0.001$). Compared with the survival group, the proportion of smoking history and occupational exposure, TNM stage III and lymph node metastasis in the death group was significantly higher ($\chi^2/P=7.501/<0.001$, $4.205/0.040$, $12.861/<0.001$, $10.907/<0.001$). The survival rate of SPP1 and SLC7A11 positive patients in the death group was lower than that of the survival group, while the survival rate of MTSS1 positive patients in the survival group was higher than that of the death group ($\chi^2/P=11.273/<0.001$, $11.490/<0.001$, $7.603/0.006$). Multivariate Cox regression results showed that TNM stage III, lymph node metastasis, positive SPP1, positive SLC7A11 and smoking history were all risk factors for poor prognosis of NSCLC. Positive MTSS1 was a protective factor for poor prognosis of NSCLC [$HR(95\% CI)=2.369(1.623-3.458)$, $1.843(1.308-2.597)$, $2.014(1.396-2.906)$, $1.986(1.420-2.777)$, $2.259(1.370-3.724)$, $0.856(0.754-0.972)$]. The three-year overall survival rate of NSCLC patients with SPP1 and SLC7A11 positive expression was lower than that of SPP1 and SLC7A11 negative expression (Log Rank $\chi^2/P=9.988/0.002$, $10.608/0.001$), respectively. The three-year overall survival rate of patients with positive expression of MTSS1 was higher than that with negative expression of MTSS1 (Log Rank $\chi^2/P=7.884/0.005$). **Conclusion** SPP1 and SLC7A11 have a high positive expression rate in NSCLC tissues, while MTSS1 has a low positive expression rate in NSCLC tissues. The expression of these three proteins is closely related to the pathological features and prognosis of NSCLC.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Phosphoprotein 1; Metastasis suppressor 1; Solute carrier family 7 member 11; Prognosis

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因,估计每年有 200 万新病例和 176 万人死亡,肺癌患者中绝大多数为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1-2]。手术是延长患者生存时间、提高患者生存质量的有效方法^[3]。免疫疗法和化疗虽已在临床治疗中应用与进展,但由于癌症转移、复发的特性和肿瘤相关死亡仍是重大问题^[4]。NSCLC 虽已有预测因子可能提示预后情况,但预后不良仍然严重^[5]。研究报道,磷蛋白 1(secreted phosphoprotein 1, SPP1)、转移抑制因子 1(metastasis suppressor 1, MTSS1)和溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)可能与肿瘤细胞的增殖、侵袭能力有关,然而目前 SPP1、MTSS1、SLC7A11 在 NSCLC 中的研究较少^[6-8]。因此,本研究通过检测 NSCLC 患者癌组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达情况,分析 SPP1、MTSS1、SLC7A11 与 NSCLC 病理特征及预后的关系,为 NSCLC 的治疗及预后预测提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 7 月—2021 年 6 月黄冈市中心医院肿瘤内科收治的 NSCLC 手术患者 204 例

为研究对象,男 121 例,女 83 例,年龄 45~75(60.65 $\pm$ 9.57)岁;体质指数(20.19 $\pm$ 1.63) kg/m²;病程(5.13 $\pm$ 0.63)年;其中有吸烟史 108 例;糖尿病史 112 例,高血压史 117 例,职业暴露者 133,家族遗传史 109 例;TNM 分期 I~II 期 107 例,III 期 97 例;分化程度低分化者 76 例,中高分化者 128 例。本研究经医学伦理委员会审核通过(HGYY-KY-2019-062),患者或家属知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合 NSCLC 诊断标准^[9],经病理学证实;②接受手术治疗且术前未接受放化疗。(2)排除标准:①合并其他恶性肿瘤等重大疾病;②妊娠/哺乳期;③合并其他肺部疾病;④复发性 NSCLC;⑤伴严重精神性疾病;⑥预计生存期<6 个月;⑦不接受随访。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达检测:采用免疫组化法检测 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达, SPP1、MTSS1、SLC7A11 兔多克隆抗体的货号分别为 ab247061(美国 Abcam 公司)、D161929[生工生物工程(上海)股份有限公司]和 ab37185(美国 Abcam 公

司)。将术中获取的癌组织及癌旁组织标本用甲醛溶液固定,石蜡包埋,制作 4 μm 切片。切片脱蜡、水化,抗原修复,滴加一抗 4℃ 孵育过夜(阴性对照以 PBS 代替一抗);第 2 天用 PBS 冲洗后滴加二抗,室温孵育 1 h, DAB 显色、苏木精复染、中性树胶封片,光学显微镜(日本尼康公司,型号为 JCM-5000)下观察。结果判读:(1)染色强度计分。无色、淡黄色、棕黄色、棕褐色分别计 0、1、2、3 分。(2)阳性细胞百分比计分。 $\leq 5\%$ 、 $6\% \sim 25\%$ 、 $26\% \sim 50\%$ 、 $51\% \sim 75\%$ 、 $\geq 76\%$ 分别计 0、1、2、3、4 分。两项分数之积 ≥ 2 分为阳性,反之为阴性。

1.3.2 癌组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达与临床病理特征的关系:分析癌组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达与患者临床病理特征之间的关系,研究人员通过查阅病历、询问患者以及影像学检查等方法收集患者的各项临床病理特征数据。性别和年龄通过病历或患者本人确认;吸烟史、糖尿病史、高血压史、职业暴露和家族遗传史则通过询问患者或查阅病历记录

获得;病理类型和分化程度通过病理报告确定;肿瘤直径通过 CT 扫描测量;TNM 分期和淋巴结转移则结合影像学检查和病理报告进行评估。

1.3.3 随访:通过电话、门诊复查的形式进行随访,每半年随访 1 次,随访 3 年,随访截至 2024 年 6 月 1 日,统计死亡情况,并分为死亡组及生存组。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用 χ^2 检验;正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;多因素 Cox 回归分析 NSCLC 预后的影响因素;Kaplan-Meier 曲线分析癌组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达与 NSCLC 预后的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织及癌旁组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达比较 癌组织中 SPP1、SLC7A11 阳性表达率均显著高于癌旁组织($P < 0.01$), MTSS1 阳性表达率明显低于癌旁组织($P < 0.01$),见表 1、图 1。

表 1 癌组织及癌旁组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of SPP1, MTSS1, and SLC7A11 expression in cancer tissues and adjacent tissues

组织	例数	SPP1		MTSS1		SLC7A11	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
癌旁组织	204	55 (26.96)	149 (73.04)	167 (81.86)	37 (18.14)	61 (29.90)	143 (70.10)
癌组织	204	151 (74.02)	53 (25.98)	66 (32.35)	138 (67.65)	162 (79.41)	42 (20.59)
χ^2 值		90.362		102.073		100.885	
P 值		<0.001		<0.001		<0.001	

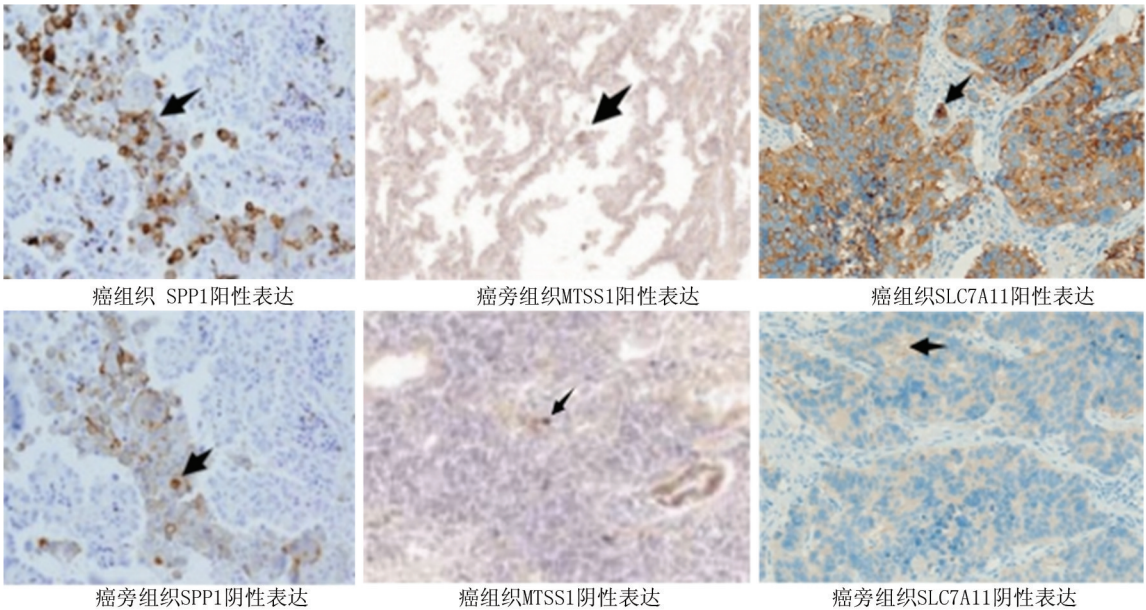


图 1 癌组织和癌旁组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达的免疫组织化学染色图(免疫组化法, $\times 400$)

Fig.1 Immunohistochemical staining of SPP1, MTSS1, and SLC7A11 expression in cancerous and adjacent tissues

2.2 癌组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达在不同临床病理特征中比较 NSCLC 患者 SPP1 阳性及 SLC7A11 阳性表达中,肿瘤直径 ≥ 5 cm、TNM 分期Ⅲ期、有淋巴结转移、有吸烟史患者占比更高($P<0.05$),而 MTSS1 阳性表达中,TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移、无吸烟史的患者占比更高($P<0.05$); SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达在其他临床病理特征中占比比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 死亡组、生存组临床病理特征比较 204 例患者中完成随访 193 例,随访成功率 94.61%,其中 50 例患者死亡,死亡率 25.91%。与生存组比较,死亡组患者在 TNM 为Ⅲ期及淋巴结转移、有吸烟史、有职业暴露中的比例明显升高($P<0.01$),见表 3。

2.4 生存组与死亡组 SPP1、MTSS1、SLC7A11 阳性率比较 死亡组 SPP1、SLC7A11 阳性率高于生存组,MTSS1 阳性率低于生存组($P<0.05$),见表 4。

2.5 NSCLC 患者不良预后的多因素 Cox 回归分析 以 NSCLC 患者不良预后为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:TNM Ⅲ期、淋巴结转移、SPP1 阳性、SLC7A11 阳性、吸烟史均为 NSCLC 预后不良的危险因素,MTSS1 阳性为 NSCLC 预后不良的保护因素($P<0.01$),见表 5。

2.6 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达与 NSCLC 预后的

Kaplan-Meier 曲线 SPP1 阳性表达患者 151 例中 8 例失访,97 例生存;SPP1 阴性表达患者 53 例中 3 例失访,46 例生存。MTSS1 阳性表达患者 66 例中 5 例失访,53 例生存;MTSS1 阴性表达患者 138 例中 6 例失访,90 例生存。SLC7A11 阳性表达患者 162 例中 9 例

表 3 死亡组、生存组临床病理特征比较 [例(%)]
Tab.3 Comparison of clinical and pathological characteristics between the death group and the survival group

项 目		例数	生存组 (n=143)	死亡组 (n=50)	χ^2 值	P 值
性别	男	114	83(58.04)	31(62.00)	0.240	0.624
	女	79	60(41.96)	19(38.00)		
年龄	<60 岁	87	67(46.85)	20(40.00)	0.703	0.402
	≥ 60 岁	106	76(53.15)	30(60.00)		
吸烟史		103	68(47.55)	35(70.00)	7.501	<0.001
糖尿病史		112	86(60.14)	26(52.00)	1.008	0.315
高血压史		116	89(62.24)	27(54.00)	1.048	0.306
职业暴露		132	92(64.34)	40(80.00)	4.205	0.040
家族遗传史		103	76(53.15)	27(54.00)	0.011	0.917
病理类型	腺癌	74	51(35.66)	23(46.00)	1.674	0.196
	鳞癌	119	92(64.34)	27(54.00)		
肿瘤直径	<5 cm	95	74(51.75)	21(42.00)	1.409	0.235
	≥ 5 cm	98	69(48.25)	29(48.00)		
分化程度	低分化	72	48(33.57)	24(48.00)	3.300	0.069
	中高分化	121	95(66.43)	26(52.00)		
TNM 分期	I ~ II 期	100	85(59.44)	15(30.00)	12.861	<0.001
	Ⅲ期	93	58(40.56)	35(70.00)		
淋巴结转移		85	53(37.06)	32(64.00)	10.907	<0.001

表 2 癌组织中 SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达在不同临床病理特征中比较 [例(%)]
Tab.2 Comparison of SPP1, MTSS1, and SLC7A11 expression in different clinical pathological features of cancer tissues

项 目		例数	SPP1 阳性 (n=151)	χ^2 值	P 值	MTSS1 阳性 (n=66)	χ^2 值	P 值	SLC7A11 阳性 (n=162)	χ^2 值	P 值
性别	男	121	92(76.03)	0.627	0.428	36(29.75)	0.919	0.338	99(81.82)	1.053	0.305
	女	83	59(71.08)			30(36.14)			63(75.90)		
年龄	<60 岁	90	68(75.56)	0.198	0.657	32(35.56)	0.755	0.385	67(74.44)	2.431	0.119
	≥ 60 岁	114	83(72.81)			34(29.82)			95(83.33)		
吸烟史		108	90(83.33)	10.352	<0.001	26(24.07)	7.187	<0.001	74(68.52)	16.657	<0.001
糖尿病史		112	79(70.54)	1.567	0.211	33(29.46)	0.947	0.331	85(75.89)	1.881	0.170
高血压史		117	82(70.09)	1.969	0.161	44(37.61)	3.460	0.063	90(76.92)	1.039	0.308
职业暴露		133	102(76.69)	1.419	0.234	39(29.32)	1.603	0.206	110(82.71)	2.538	0.111
家族遗传史		109	81(74.31)	0.010	0.919	35(32.11)	0.006	0.937	85(77.98)	0.293	0.588
病理类型	腺癌	78	57(73.08)	0.058	0.809	22(28.21)	0.993	0.319	64(82.05)	0.538	0.463
	鳞癌	126	94(74.60)			44(34.92)			98(77.78)		
肿瘤直径	<5 cm	99	66(66.67)	5.408	0.020	35(35.35)	0.791	0.374	71(71.72)	6.965	<0.001
	≥ 5 cm	105	85(80.95)			31(29.52)			91(86.67)		
分化程度	低分化	76	61(80.26)	2.455	0.117	21(27.63)	1.234	0.267	65(85.53)	2.770	0.096
	中高分化	128	90(70.31)			45(35.16)			97(75.78)		
TNM 分期	I ~ II 期	107	69(64.49)	10.636	<0.001	45(42.06)	9.681	<0.001	77(71.96)	7.638	<0.001
	Ⅲ期	97	82(84.54)			21(21.65)			85(87.63)		
淋巴结转移		89	74(83.15)	6.838	<0.001	18(20.22)	10.611	<0.001	80(89.89)	10.597	<0.001

表 4 生存组与死亡组 SPP1、MTSS1、SLC7A11 阳性率比较
[例(%)]

Tab.4 Comparison of SPP1, MTSS1, SLC7A11 positivity rates between survival group and death group

组 别	例数	SPP1 阳性	MTSS1 阳性	SLC7A11 阳性
生存组	143	97(67.83)	53(37.06)	105(73.43)
死亡组	50	46(92.00)	8(16.00)	48(96.00)
χ^2 值		11.273	7.603	11.490
P 值		<0.001	0.006	<0.001

表 5 NSCLC 患者预后的多因素 Cox 回归分析

Tab.5 Multivariate Cox regression analysis of prognosis in NSCLC patients

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
TNM Ⅲ期	0.862	0.193	19.970	<0.001	2.369	1.623~3.458
淋巴结转移	0.611	0.175	12.206	<0.001	1.843	1.308~2.597
SPP1 阳性	0.700	0.187	14.017	<0.001	2.014	1.396~2.906
MTSS1 阳性	-0.155	0.065	5.722	0.017	0.856	0.754~0.972
SLC7A11 阳性	0.686	0.171	16.099	<0.001	1.986	1.420~2.777
吸烟史	0.815	0.255	10.213	<0.001	2.259	1.370~3.724
职业暴露	0.769	0.446	2.971	0.085	2.157	0.900~5.170

失访,105 例生存;SLC7A11 阴性表达患者 42 例中 2 例失访,38 例生存。SPP1 阳性表达患者 3 年总生存率(97/143,67.83%)低于 SPP1 阴性表达患者(46/50, 92.00%)(Log Rank $\chi^2=9.988,P=0.002$);MTSS1 阳性表达患者 3 年总生存率(53/61,86.89%)高于 MTSS1 阴性表达患者(90/132,68.18%)(Log Rank $\chi^2=7.884,P=0.005$);SLC7A11 阳性表达患者 3 年总生存率(105/153,68.63%)低于 SLC7A11 阴性表达患者(38/40,95.00%)(Log Rank $\chi^2=10.608,P=0.001$),见图 2、3、4。

3 讨 论

NSCLC 是一种高度流行的癌症,病死率高,免疫耐药和肿瘤转移是促进 NSCLC 的关键因素^[10]。NSCLC 是全球癌症相关发病率和死亡率高的主要原因,虽有相关预测指标在一定程度上有预测患者预后生存的可行性,但尚不完善^[11]。早期诊断和及时治疗对于改善 NSCLC 患者的预后至关重要,研究 SPP1、MTSS1、SLC7A11 与 NSCLC 的病理特征及其预后的关联,有助于深入了解疾病进展,为提高 NSCLC 患者生存率提供重要参考。

SPP1 是肿瘤相关性炎症反应的主要介质,研究表明,SPP1 可以激活炎症反应信号通路,促进炎症细胞浸润,并诱导炎症因子的产生,从而促进肿瘤生长和转移^[12]。本研究发现 SPP1 表达与肿瘤直径、TNM 分期及淋巴结转移相关,提示 SPP1 可能通过促进肿瘤相

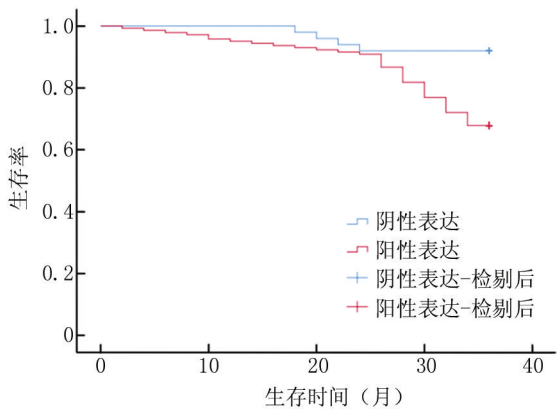


图 2 SPP1 表达与 NSCLC 预后的 Kaplan-Meier 曲线

Fig.2 Kaplan-Meier curve of SPP1 expression and NSCLC prognosis

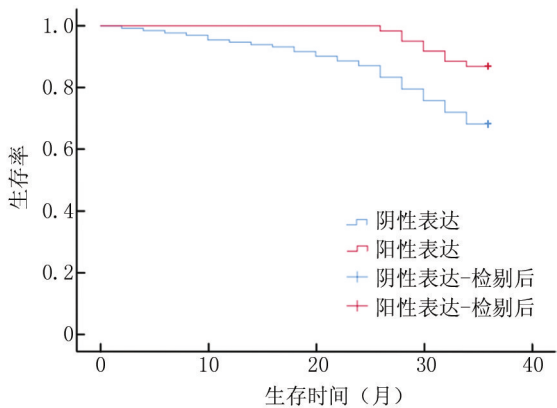


图 3 MTSS1 表达与 NSCLC 预后的 Kaplan-Meier 曲线

Fig.3 Kaplan-Meier curve of MTSS1 expression and NSCLC prognosis

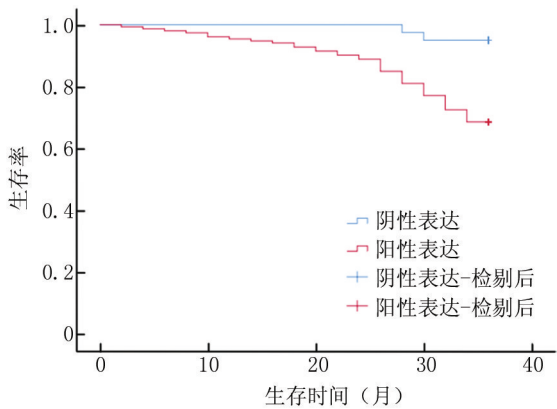


图 4 SLC7A11 表达与 NSCLC 预后的 Kaplan-Meier 曲线

Fig.4 Kaplan-Meier curve of SLC7A11 expression and NSCLC prognosis

关炎症反应来影响 NSCLC 的进展。SPP1 作为一种多功能分泌型磷酸化糖蛋白,在肿瘤细胞和巨噬细胞中均有表达,并通过多种机制驱动肿瘤进展,SPP1 可以与巨噬细胞上的受体结合,促进巨噬细胞的募集和活化,进而促进肿瘤血管生成和免疫抑制^[13]。巨噬细胞是肿瘤微环境中的重要组成部分,其活化和极化状态对肿瘤的发生发展具有重要影响。SPP1 可以通过激活巨噬细胞中的信号通路,促进其向促肿瘤表型极化,进而促进肿瘤血管生成和免疫抑制,最终导致肿瘤进展和预后不良。SPP1 还可以通过促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移来影响 NSCLC 的进展。研究表明,SPP1 可以激活肿瘤细胞中的信号通路,促进细胞周期进程和细胞增殖,并增强细胞侵袭和转移能力^[14]。本研究发现 SPP1 表达与肿瘤直径、TNM 分期及淋巴结转移相关,提示 SPP1 可能通过促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移来影响 NSCLC 的进展。

本研究发现 MTSS1 在 NSCLC 癌组织中表达下调,且与肿瘤分期、淋巴结转移和不良预后相关,提示 MTSS1 可能作为转移抑制因子在 NSCLC 的发生发展中发挥重要作用。MTSS1 作为一种转移抑制因子,主要通过抑制上皮间质转化(EMT)过程来抑制肿瘤细胞的侵袭和转移^[15]。EMT 是肿瘤细胞获得侵袭性和转移能力的关键过程,MTSS1 能够抑制 EMT 相关基因的表达,从而阻止肿瘤细胞获得侵袭性表型。此外,MTSS1 还可以与相关因子结合,抑制其降解,从而阻断肿瘤进展相关的信号通路^[16]。本研究中,MTSS1 阳性表达患者 3 年总生存率显著高于 MTSS1 阴性表达患者,推测 MTSS1 可能通过抑制癌细胞迁移能力等影响患者预后。本研究结果与其他研究结果一致,表明 MTSS1 在不同肿瘤中发挥相似作用,有望成为 NSCLC 的治疗靶点^[15]。

本研究发现 SLC7A11 在 NSCLC 癌组织中过表达,且与肿瘤直径、TNM 分期、淋巴结转移和不良预后相关,提示 SLC7A11 可能作为促癌因子在 NSCLC 的发生发展中发挥重要作用。SLC7A11 是一种胱氨酸/谷氨酸反转运蛋白,其主要功能是转运胱氨酸进入细胞,维持细胞内氧化还原平衡^[17]。研究表明,SLC7A11 在癌症中过表达,可以帮助细胞抵抗氧化压力,但也使癌细胞对某些营养物质更依赖,从而促进肿瘤生长和转移^[18]。本研究结果显示,SLC7A11 表达与肿瘤直径、TNM 分期及淋巴结转移相关,提示 SLC7A11 可能通过影响细胞代谢和氧化应激来影响 NSCLC 的进展。本研究中,SLC7A11 阳性表达患者 3 年内死亡的风险更高,Kaplan-Meier 曲线显示,

SLC7A11 阴性表达患者 3 年总生存率显著高于 SLC7A11 阳性表达患者,提示 SLC7A11 表达情况可影响 NSCLC 预后,推测 SLC7A11 通过影响细胞代谢、氧化应激、EMT 和淋巴管生成等影响 NSCLC 预后,有望成为其治疗靶点。本研究结果与其他研究结果一致,表明 SLC7A11 在不同肿瘤中发挥相似作用,有望成为癌症治疗靶点^[17-18]。

本研究发现 SPP1 阳性、SLC7A11 阳性、TNM 分期为Ⅲ期、淋巴结转移、吸烟史均为 NSCLC 预后不良的危险因素,而 MTSS1 阳性则为 NSCLC 预后不良的保护因素。SPP1、MTSS1、SLC7A11 表达与 NSCLC 患者的肿瘤直径、TNM 分期、淋巴结转移等临床病理特征密切相关,这与既往研究结果一致。TNM 分期为Ⅲ期,意味着肿瘤已经发展到晚期,可能已经侵犯到周围组织或出现淋巴结转移,治疗难度增加,生存率降低;淋巴结转移表明癌细胞已经开始扩散,肿瘤更具侵袭性,治疗难度和治疗失败的风险增加。吸烟史影响 NSCLC 预后,因为吸烟损害肺部健康,增加肿瘤侵袭性,降低身体对治疗的反应,从而导致较差的治疗效果和生存率^[19-24]。其中吸烟可能通过影响 SPP1、MTSS1、SLC7A11 的表达来影响 NSCLC 的预后,这与其他研究结果存在差异,可能与研究人群、样本量、检测方法等方面的差异有关,需要进一步研究证实。

综上,NSCLC 患者癌组织中 SPP1、SLC7A11 阳性表达率高,MTSS1 阳性表达率低,且三者表达情况与患者临床病理特征及预后密切相关。本研究对 SPP1、MTSS1、SLC7A11 在 NSCLC 中可能扮演的角色进行初步探索,但其在 NSCLC 发生和发展过程中的具体作用机制尚未完全明了,未来的基础研究需要深入挖掘其调控功能与机制,以期对 NSCLC 的诊断和治疗提供更加坚实的科学依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

罗红兰、刘凯:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;童凯:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;潘丽钧:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;周冬:进行统计学分析;陈鸣尚:课题设计,论文审核

参考文献

- [1] 梁凯, 孟铖, 张世荣, 等. 血清 CST1、JAM2 在非小细胞肺癌中的表达及其诊断、预后价值[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(7): 788-808. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.07.005.
- [2] Zhao L, Kase B, Zheng J, et al. Dietary patterns and risk of lung cancer: A systematic review and meta-analyses of observational studies[J]. Curr Nutr Rep, 2023, 12(2): 338-357. DOI: 10.1007/s13668-023-00469-w.
- [3] Henschke CI, Yip R, Sun Q, et al. Prospective cohort study to com-

pare long-term lung cancer-specific and all-cause survival of clinical early stage (T1a-b; ≤20 mm) LUAD treated by stereotactic body radiation therapy and surgery[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(3):476-490. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.10.002.

[4] Xie S, Wu Z, Qi Y, et al. The metastasizing mechanisms of lung cancer: Recent advances and therapeutic challenges [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138(6):e111450. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111450.

[5] 陈丽萍, 项保利, 王布, 等. 非小细胞肺癌组织 EMSY、PIDD 表达与同源重组修复基因的相关性及其临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(2):186-191. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.02.012.

[6] Matsubara E, Yano H, Pan C, et al. The significance of SPP1 in lung cancers and its impact as a marker for protumor tumor-associated macrophages[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(8):e2250. DOI: 10.3390/cancers15082250.

[7] Wan H, Lin T, Shan M, et al. LINC00491 facilitates tumor progression of lung adenocarcinoma via Wnt/β-Catenin-signaling pathway by regulating MTSS1 ubiquitination[J]. *Cells*, 2022, 11(23):e3737. DOI: 10.3390/cells11233737.

[8] Zhao Y, Cui Q, Shen J, et al. Hsa_circ_0070440 promotes lung adenocarcinoma progression by SLC7A11-mediated-ferroptosis [J]. *Histol Histopathol*, 2023, 38(12):1429-1441. DOI: 10.14670/HH-18-597.

[9] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(1):67-78. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.01.014.

[10] Liu Y, Zhang H, Zhang W, et al. circ_0004140 promotes LUAD tumor progression and immune resistance through circ_0004140/miR-1184/CCL22 axis[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):181-182. DOI: 10.1038/s41420-022-00983-w.

[11] Xu M, Yang M. DDX52 gene expression in LUAD tissues indicates potential as a prognostic biomarker and therapeutic target[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):e17434. DOI: 10.1038/s41598-023-44347-5.

[12] Lamort AS, Giopanou I, Psallidas I, et al. Osteopontin as a link between inflammation and cancer: The thorax in the spotlight[J]. *Cells*, 2019, 8(8):815-816. DOI: 10.3390/cells8080815.

[13] Matsubara E, Komohara Y, Esumi S, et al. SPP1 derived from macrophages is associated with a worse clinical course and chemo-resistance in lung adenocarcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(18):e4374. DOI: 10.3390/cancers14184374.

[14] 宁欣, 佟昌慈, 郭天聪, 等. FSTL1 通过抑制 NF-κB/SPP1 抑制肺癌细胞的增殖和转移[J]. *解剖科学进展*, 2024, 30(1):36-38. DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2024.01.010.

[15] Taylor MD, Bollt O, Iyer SC, et al. Metastasis suppressor 1 (MTSS1) expression is associated with reduced in-vivo metastasis and enhanced patient survival in lung adenocarcinoma[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2019, 35(1-2):15-23. DOI: 10.1007/s10585-017-9869-3.

[16] Wu M, Qiu Q, Zhou Q, et al. circFBXO7/miR-96-5p/MTSS1 axis is an important regulator in the Wnt signaling pathway in ovarian cancer[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):137-138. DOI: 10.1186/s12943-022-01611-y.

[17] Hu K, Li K, Lv J, et al. Suppression of the SLC7A11/glutathione axis causes synthetic lethality in KRAS-mutant lung adenocarcinoma [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4):1752-1766. DOI: 10.1172/JCI124049.

[18] Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy [J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8):599-620. DOI: 10.1007/s13238-020-00789-5.

[19] 王楷, 王聪剑, 鞠雪涛, 等. β-氨基丙腈通过抑制赖氨酰氧化酶减弱低氧诱导的非小细胞肺癌转移侵袭[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(10):1159-1164, 1170. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.10.002.

[20] 张凌莉, 刘荣强. 沙利度胺辅助调强放疗对 NSCLC 患者预后的影响[J]. *河北医药*, 2024, 46(20):3061-3065. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.20.004.

[21] 夏琳, 荣阳, 赵景娟, 等. 安罗替尼联合卡瑞利珠单抗对晚期非小细胞肺癌患者的疗效、安全性及对预后标志物的影响[J]. *中国当代医药*, 2024, 31(19):56-59. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.19.014.

[22] 范亚峰, 虞中平, 崔晓燕, 等. 异常糖链糖蛋白、热休克蛋白 90α 及双皮质素样激酶 1 表达与非小细胞肺癌患者临床分期的关系[J]. *中国临床实用医学*, 2022, 13(6):37-42. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20220810-01841.

[23] 马成才, 周英, 许天齐, 等. 免疫治疗 6 周后中性粒细胞淋巴细胞比率及乳酸脱氢酶对非小细胞肺癌预后预测价值[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(3):246-250. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2022.03.07.

[24] 王凯, 辛鑫. 微小 RNA-155 和免疫球蛋白 G 及 CD44 在非小细胞肺癌中的表达情况及其对患者预后的预测价值研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(3):12-17. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.059.

(收稿日期: 2024-10-06)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.008

论著 · 临床

血清 Claudin-5、BTP 在重症急性胰腺炎合并急性肾损伤患者中的表达及与疾病严重程度的相关性

张萌, 张鹏飞, 许怀利, 杨琦, 陈梦楠

基金项目: 陕西省重点研发计划社会发展领域项目 (2021SF-347)

作者单位: 710077 西安, 陕西中医药大学附属西电集团医院消化内科

通信作者: 张鹏飞, E-mail: 811789561@qq.com



【摘要】目的 探讨血清 Claudin-5、 β 痕迹蛋白 (BTP) 在重症急性胰腺炎 (SAP) 合并急性肾损伤 (AKI) 患者中的表达及与疾病严重程度的相关性。**方法** 选取 2019 年 1 月—2024 年 8 月陕西中医药大学附属西电集团医院消化内科收治的 SAP 患者 135 例, 根据是否合并 AKI 将 SAP 患者分为 AKI 组 60 例和非 AKI 组 75 例; 又根据病情程度将 AKI 组患者分为 1 期亚组 12 例、2 期亚组 23 例、3 期亚组 25 例。采用酶联免疫吸附法检测血清 Claudin-5、BTP 水平; 多因素 Logistic 回归分析 SAP 患者合并 AKI 的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 Claudin-5、BTP 水平对 SAP 患者合并 AKI 的预测效能。**结果** 135 例 SAP 患者 AKI 发生率为 44.44% (60/135), 与非 AKI 组比较, AKI 组血清 Claudin-5、BTP 水平升高 ($t/P=7.486/<0.001$, $8.502/<0.001$); SAP 合并 AKI 患者血清 Claudin-5、BTP 水平比较, 1 期亚组 < 2 期亚组 < 3 期亚组 ($F/P=36.526/<0.001$, $21.304/<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析发现, APACHE II 评分高、血肌酐 (SCr) 高、Claudin-5 高、BTP 高为 SAP 合并 AKI 的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=3.375(1.123\sim 10.147)$ 、 $1.025(1.010\sim 1.041)$ 、 $1.001(1.000\sim 1.001)$ 、 $1.320(1.130\sim 1.542)$]; ROC 曲线分析显示, 血清 Claudin-5、BTP 水平及二者联合预测 SAP 合并 AKI 的曲线下面积 (AUC) 分别 0.772、0.784、0.873, 二者联合大于血清 Claudin-5、BTP 水平单独预测 ($Z/P=2.992/0.004$, $3.071/0.003$)。**结论** 血清 Claudin-5、BTP 水平升高与 SAP 合并 AKI 发生及严重程度加重有关, 血清 Claudin-5、BTP 水平联合对 SAP 合并 AKI 具有较高的预测效能。

【关键词】 重症急性胰腺炎; 急性肾损伤; Claudin-5; β 痕迹蛋白; 疾病严重程度

【中图分类号】 R576 **【文献标识码】** A

Expression of serum Claudin-5 and BTP in patients with severe acute pancreatitis complicated by acute kidney injury and the correlation with disease severity Zhang Meng, Zhang Pengfei, Xu Huaili, Yang Qi, Chen Mengnan. Department of Gastroenterology, The Affiliated Xidian Group Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi, Xi'an 710077, China

Funding program: Shaanxi Province Key R & D Plan Social Development Field Project (2021SF-347)

Corresponding author: Zhang Pengfei, E-mail: 811789561@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of serum Claudin-5 and β -trace protein (BTP) in patients with severe acute pancreatitis (SAP) complicated with acute kidney injury (AKI) and its correlation with the severity of the disease. **Methods** A total of 135 SAP patients admitted to the Department of Gastroenterology, Affiliated Xidian Group Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine from January 2019 to August 2024 were selected. According to whether AKI was combined, they were divided into AKI group and non-AKI group. According to the degree of illness, they were divided into stage 1 SAP combined with AKI group, stage 2 SAP combined with AKI group, and stage 3 SAP combined with AKI group. The levels of serum Claudin-5 and BTP were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The relationship between serum Claudin-5, BTP and SAP combined with AKI was analyzed by multivariate Logistic regression analysis. ROC curve was used to analyze the predictive efficiency of serum Claudin-5 and BTP. **Results** The incidence of AKI in 135 patients with SAP was 44.44% (60 / 135). Compared with the non-AKI group, the serum levels of Claudin-5 and BTP in the AKI group were increased ($t/P=7.486/<0.001$, $8.502/<0.001$); The levels of serum Claudin-5 and BTP in stage 1 SAP combined with AKI group, stage 2 SAP combined with AKI group and stage 3 SAP combined with AKI group increased in turn ($F/P=36.526/<0.001$, $21.304/<0.001$). High APACHE II score, high serum creatinine, high Claudin-5 and high BTP were in-

dependent risk factors for SAP complicated with AKI [$OR(95\% CI)=3.375(1.123-10.147), 1.025(1.010-1.041), 1.001(1.000-1.001), 1.320(1.130-1.542)$]; The area under the curve of serum Claudin-5, BTP levels and the combination of the two in predicting SAP with AKI were 0.772, 0.784 and 0.873, respectively. The combination of the two was greater than the AUC predicted by serum Claudin-5 and BTP levels alone ($Z/P=2.992/0.004, 3.071/0.003$). **Conclusion** The increase of serum Claudin-5 and BTP levels is related to the occurrence and severity of SAP combined with AKI. The combination of serum Claudin-5 and BTP levels has a high predictive efficiency for SAP combined with AKI.

【Key words】 Severe acute pancreatitis; Acute kidney injury; Claudin-5; β -trace protein; Disease severity

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 最严重的类型, 病死率高达 20%~30%^[1-2]。急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是 SAP 常见的并发症, 其病死率较未合并 AKI 患者增加 3 倍^[3]。内皮屏障功能损伤是 SAP 合并 AKI 的重要机制^[4]。Claudin-5 是一种关键的紧密连接蛋白, 参与维持多种器官微血管屏障的完整性, 血清 Claudin-5 水平升高反映内皮屏障功能损伤^[5]。陈欣蕾等^[6]报道, 血清 Claudin-5 水平为 SAP 的独立预测因子。 β 痕迹蛋白 (beta-trace protein, BTP) 是一种低分子量蛋白, 当肾小球滤过功能受损时可导致血清 BTP 水平升高, 是小儿 AKI、妊娠高血压早期肾损伤等疾病的独立预测因子^[7-8]。然而, 关于血清 Claudin-5、BTP 在 SAP 合并 AKI 患者中的表达及与疾病严重程度的相关性鲜见报道, 本研究对其进行分析, 以期为促进 SAP 合并 AKI 的早期预测和病情监测提供更多依据, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2024 年 8 月陕西中医药大学附属西电集团医院消化内科收治的 SAP 患者 135 例, 其中男 83 例, 女 52 例; 年龄 23~83 (53.97 $\pm$ 13.26) 岁; AP 病因: 胆源性 42 例, 高脂血症 49 例, 酒精性 37 例, 其他 7 例。根据是否合并 AKI 将 SAP 患者分为 AKI 组 60 例和非 AKI 组 75 例, 又根据病情程度将 AKI 组患者分为 1 期亚组 12 例、2 期亚组 23 例、3 期亚组 25 例。本研究经医院伦理委员会批准 (KD2018J0154), 患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年龄>18 岁; ②SAP 符合《急性胰腺炎基层诊疗指南 (2019 年)》^[9]; ③初次发生 SAP; ④有完整的临床资料。(2) 排除标准: ①慢性胰腺炎或其他胰腺疾病; ②脑卒中、终末期肾病等重大疾病或疾病终末期; ③先天性肾脏和尿路畸形; ④血液系统疾病、恶性肿瘤; ⑤肾移植或既往慢性肾病、接受血液透析患者; ⑥自身免疫性疾病或近期使用免疫抑制剂; ⑦住院时间<48 h; ⑧精神病患者; ⑨

妊娠及哺乳期妇女。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 资料收集: 收集 SAP 患者性别、年龄、基础疾病、AP 病因、血压、全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、急性生理和慢性健康评估 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分、血红蛋白 (Hb)、白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)、中性粒细胞计数 (NEUT)、淋巴细胞计数 (LYM)、血淀粉酶 (AMY)、血脂肪酶 (LPS)、血肌酐 (SCr)、血尿素氮 (BUN)、C 反应蛋白 (CRP) 等。

1.3.2 血清 Claudin-5、BTP 水平检测: 采集 SAP 患者入院即刻静脉血 4 ml, 离心留取上清待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 Claudin-5 (武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, 货号: E-EL-H1630)、BTP (青岛捷世康生物科技有限公司, 货号: JS13752) 水平。

1.3.3 AKI 诊断及病情评估: SAP 患者入院 48 h 后, 参考改善全球肾脏病预后组织标准^[10]进行 AKI 诊断及病情评估。(1) 诊断标准: SCr 48 h 内升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 或 7 d 内升高 > 基线值 1.5 倍, 尿量 < $0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 且持续 6 h, 诊断为 AKI。(2) 病情分期标准: ①1 期 AKI。SCr 48 h 内升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 或 7 d 内升高 > 基线值 1.5~1.9 倍, 尿量 < $0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 且持续 6~<12 h。②2 期 AKI。SCr 48 h 内升高 > 基线值 2.0~2.9 倍, 尿量 < $0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 且持续 $\geq 12 \text{ h}$ 。③3 期 AKI。SCr 48 h 内升高 > 基线值 3 倍或绝对值 $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$ 或年龄 < 18 岁且肾小球滤过率 < $35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 或开始使用肾脏替代治疗, 无尿 $\geq 12 \text{ h}$ 或尿量 < $0.3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 且 $\geq 24 \text{ h}$ 。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用 F 检验, 组间两两比较采用方差分析; 计数资料以频数或构成比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 多因素 Logistic 回归分析 SAP 患者合并 AKI 的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 Claudin-5、BTP 水平对 SAP 患者

合并 AKI 的预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床资料比较 135 例 SAP 患者 AKI 发生率为 44.44% (60/135)。AKI 组 SIRS 比例、APACHE II 评分及血清 SCr、BUN、Claudin-5、BTP 水平均高于非 AKI 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 1。

2.2 不同病情程度 SAP 合并 AKI 患者血清 Claudin-5、BTP 水平比较 血清 Claudin-5、BTP 水平比较, 1 期亚组<2 期亚组<3 期亚组 ($P<0.01$), 见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 SAP 患者合并 AKI 的影响因素 以 SAP 患者是否合并 AKI 为因变量(是/否=1/0), 以表 1 中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: APACHE II 评分高、SCr 高、Claudin-5 高、BTP 高为 SAP 患者合并 AKI 的独立危险因素 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 血清 Claudin-5、BTP 水平对 SAP 患者合并 AKI

的预测效能 绘制血清 Claudin-5、BTP 水平单独与联合预测 SAP 患者合并 AKI 的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: 血清 Claudin-5、BTP 水平及二者联合预测 SAP 患者合并 AKI 的 AUC 分别 0.772、0.784、0.873, 二者联合大于血清 Claudin-5、BTP 水平单独预测 ($Z/P=2.992/0.004$ 、 $3.071/0.003$), 见表 4 和图 1。

表 2 不同病情程度 SAP 合并 AKI 患者血清 Claudin-5、BTP 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum Claudin-5 and BTP levels in SAP patients with AKI at different disease severity levels			
组 别	例数	Claudin-5(ng/L)	BTP(mg/L)
1 期亚组	12	4 489.23±1 940.79	0.70±0.27
2 期亚组	23	6 569.26±2 394.84	1.16±0.47
3 期亚组	25	8 409.91±2 843.41	1.57±0.64
F 值		36.526	21.304
P 值		<0.001	<0.001

表 1 非 AKI 组与 AKI 组 SAP 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between non-AKI group and AKI group SAP patients

项 目		非 AKI 组($n=75$)	AKI 组($n=60$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	44(58.67)	39(65.00)	0.565	0.452
	女	31(41.33)	21(35.00)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)		52.12±13.21	56.28±13.05	1.829	0.070
吸烟史[例(%)]		28(37.33)	25(41.67)	0.262	0.608
饮酒史[例(%)]		37(49.33)	32(53.33)	0.213	0.644
基础疾病[例(%)]	糖尿病	23(30.67)	17(28.33)	0.087	0.768
	高脂血症	27(36.00)	31(51.67)	3.339	0.068
	胆石症	13(17.33)	10(16.67)	0.010	0.918
	高血压	33(44.00)	34(56.67)	2.139	0.144
	冠心病	4(5.33)	8(13.33)	2.634	0.105
	胆源性	20(26.67)	22(36.67)	6.483	0.090
AP 病因[例(%)]	高脂血症	25(33.33)	24(40.00)		
	酒精性	27(36.00)	10(16.67)		
	其他	3(4.00)	4(6.67)		
收缩压($\bar{x}\pm s$, mmHg)		134.81±19.25	128.90±17.90	1.829	0.070
舒张压($\bar{x}\pm s$, mmHg)		77.61±12.60	76.80±11.21	0.391	0.696
SIRS[例(%)]		28(37.33)	37(61.67)	7.906	0.005
APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$, 分)		17.20±3.35	20.08±4.25	4.406	<0.001
Hb($\bar{x}\pm s$, g/L)		147.79±38.26	138.16±31.79	1.564	0.120
WBC($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)		10.73±4.22	11.00±3.66	0.391	0.696
PLT($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)		218.81±90.28	207.55±90.10	0.721	0.472
NEUT($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)		9.78±4.30	9.69±4.22	0.122	0.903
LYM($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)		1.40±0.59	1.44±0.50	0.418	0.676
AMY($\bar{x}\pm s$, U/L)		752.90±316.46	803.31±329.62	0.903	0.368
LPS($\bar{x}\pm s$, U/L)		1 191.04±415.21	1 229.99±428.65	0.534	0.594
SCr($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)		71.80±29.78	130.86±59.28	7.527	<0.001
BUN($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		5.80±2.17	8.29±2.88	5.728	<0.001
CRP($\bar{x}\pm s$, mg/L)		192.03±76.90	216.18±80.86	1.772	0.079
Claudin-5($\bar{x}\pm s$, ng/L)		4 403.19±1 548.31	6 920.19±2 342.41	7.486	<0.001
BTP($\bar{x}\pm s$, mg/L)		0.65±0.27	1.24±0.52	8.502	<0.001

表 3 影响 SAP 患者合并 AKI 的多因素 Logistic 回归分析

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting SAP patients with concomitant AKI

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-10.116	1.893	28.563	<0.001	<0.001	—
SIRS	0.981	0.564	3.028	0.082	2.667	0.883~8.053
APACHEII评分高	1.216	0.562	4.690	0.030	3.375	1.123~10.147
SCr 高	0.025	0.008	10.894	0.001	1.025	1.010~1.041
BUN 高	0.191	0.106	3.215	0.073	1.210	0.982~1.490
Claudin-5 高	0.001	0.001	11.460	0.001	1.001	1.000~1.001
BTP 高	0.278	0.079	12.275	<0.001	1.320	1.130~1.542

表 4 血清 Claudin-5、BTP 水平对 SAP 患者合并 AKI 的预测效能

Tab.4 Predictive efficacy of serum Claudin-5 and BTP levels for AKI in SAP patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
Claudin-5	5 762.60 ng/L	0.772	0.692~0.840	0.506	0.900	0.406
BTP	1.01 mg/L	0.784	0.703~0.849	1.000	0.484	0.484
二者联合		0.873	0.805~0.924	0.812	0.816	0.628

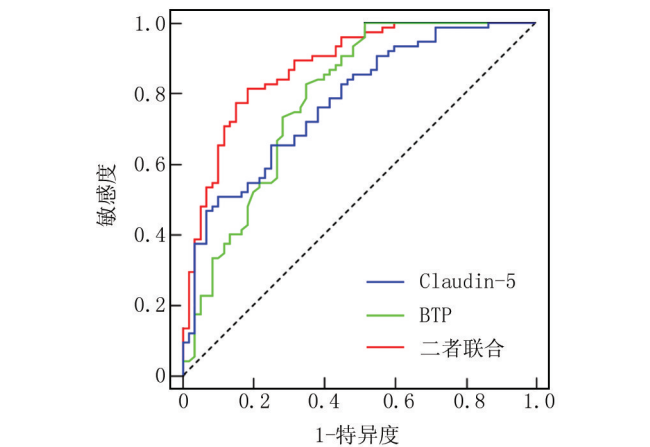


图 1 血清 Claudin-5、BTP 水平预测 SAP 患者合并 AKI 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum Claudin-5 and BTP levels predicting AKI in SAP patients

3 讨 论

AKI 是一组以肾功能在短时间内快速下降,导致代谢废物、毒性物质在体内滞留和体液、电解质、酸碱平衡紊乱的临床综合征,可由肾前性、肾实质性或肾后性因素引起,严重时可导致多器官功能障碍综合征,最终导致死亡^[11]。SAP 过程中大量炎性因子释放、微循环障碍、胰酶激活和 SIRS 可导致肾脏缺血和细胞损伤,因此容易合并 AKI,尽管肾脏替代治疗技术的日益发展极大地降低了 AKI 患者病死率,但由于病情进展

快,易发生多器官功能衰竭,患者预后依然很差^[12-13]。既往研究中对于 SAP 合并 AKI 的预测主要集中于 APACHE II 评分、序贯器官衰竭评估等评分系统,但存在计算繁复、特异性差、主观性强等缺点,SCr 虽然具有一定价值,但受到肌肉含量、饮食、性别和年龄等因素影响,易低估 AKI 风险^[11,14]。有必要寻找能够早期、准确预测 SAP 合并 AKI 的生物标志物。

内皮屏障功能损伤是 SAP 合并 AKI 的重要病理机制之一,SAP 可引发 SIRS,导致大量促炎细胞因子的释放,这些炎性因子直接损伤血管内皮细胞,破坏内皮屏障的完整性,进而引发微循环障碍,导致肾组织灌注不足、缺氧、炎性反应加剧和氧化应激,进一步推动 SAP 合并 AKI 的发生和进展^[4]。Claudin-5 是一种由血管内皮细胞和上皮细胞表达的紧密连接蛋白,广泛分布于血管内皮的紧密连接结构中,其核心功能是通过调节内皮细胞间的连接,维持血管选择性通透性,防止有害物质和炎性因子渗透到组织中,是维持胰腺、肾脏、肺、脑等组织器官屏障功能的关键蛋白^[15-16]。研究表明,促炎因子可破坏紧密连接蛋白的结构完整性,使 Claudin-5 分解并释放入血,从而降低组织中 Claudin-5 的含量,同时引起血清 Claudin-5 水平显著升高,因此血清 Claudin-5 水平被认为是内皮屏障功能损伤的重要标志物^[17-18]。在 SAP 早期,炎性反应可诱导 Claudin-5 从内皮中大量释放,导致血胰屏障功能受损,促进 SAP 的发生和发展^[19]。此外,有研究表明 Claudin-5 在足细胞功能中也起到关键作用,其表达缺失可导致肾小管上皮障碍,而上调 Claudin-5 的表达则有助于改善炎性反应诱导的肾小球内皮功能损伤并提高肾功能^[20]。陈欣蕾等^[6]研究指出,血清 Claudin-5 水平不仅有助于 SAP 的早期预测,还与炎性反应和血管渗漏密切相关。然而,目前关于血清 Claudin-5 与 SAP 合并 AKI 之间具体关系的研究尚不充分。本研究结果显示,SAP 合并 AKI 患者的血清 Claudin-5 水平显著升高,且随着病情加重进一步升高。此外,血清 Claudin-5 水平升高是 SAP 合并 AKI 的独立危险因素,提示其升高与 SAP 合并 AKI 的发生和进展密切相关。Claudin-5 是一种关键的紧密连接蛋白,SAP 过程中大量促炎因子释放能破坏 Claudin-5 的结构完整性,导致其分解并释放入血,从而降低内皮屏障稳定性而引起微循环障碍,进一步导致肾组织灌注不足、缺氧和代谢紊乱,从而增加合并 AKI 的风险,并促进病情进展^[21]。

BTP 是脂质转运蛋白家族的一种低分子量糖蛋白,广泛存在于心、肺、肾、脑等多种组织器官中,由于其分子量较小(23~29 kDa),能够完全通过肾小球滤

过,当肾脏损伤时,肾小球滤过功能下降导致血清 BTP 水平显著升高,且由于 BTP 不受肌肉量、性别和年龄等因素影响,因此被认为是反映肾小球滤过功能的新敏感指标^[22]。相比之下,SCr 作为目前诊断 AKI 的主要临床标志物,受多种因素(如肌肉代谢、性别、年龄等)影响较大,且在早期轻度肾损伤中敏感性较低,而轻度肾功能损伤患者可以观察到血清 BTP、胱抑素 C 水平显著升高^[23-25]。此外,SAP 患者常伴有肝功能障碍,肝功能异常可导致 SCr 生成减少,进而低估肾损伤程度,但 BTP 不受肝功能状态影响^[26]。尽管胱抑素 C 近年来作为肾小球滤过功能评估的另一重要指标,其受非肾脏因素影响也较少,但在老年患者肾功能受损的诊断中,BTP 的敏感度优于 SCr 和胱抑素 C^[27-28]。最近研究表明,血清 BTP 水平升高有助于重症监护病房术后 AKI 的早期诊断,而传统的 SCr、胱抑素 C 等指标诊断价值较低^[29]。结合本研究发现,SAP 合并 AKI 患者的血清 BTP 水平显著升高,且随病情加重进一步升高,是 SAP 合并 AKI 的独立危险因素。这表明血清 BTP 可作为评估肾功能损伤的重要指标,与 SAP 合并 AKI 的发生与发展密切相关。

本研究还发现,APACHE II 评分、SCr 为 SAP 合并 AKI 的独立危险因素,考虑与 APACHE II 评分反映 SAP 患者病情更严重,更易引起肾损伤,而 SCr 升高反映 SAP 患者已经出现明显肾损伤有关,与既往研究报道一致^[30-33]。本研究 ROC 曲线显示,血清 Claudin-5、BTP 水平联合预测 SAP 合并 AKI 的曲线下面积大于血清 Claudin-5、BTP 水平单独预测。说明血清 Claudin-5、BTP 水平可能成为 SAP 合并 AKI 的辅助预测指标,而联合检测血清 Claudin-5、BTP 水平具有更高的诊断准确性和判别效能。可能与 Claudin-5 和 BTP 反映了 SAP 合并 AKI 发生发展的不同病理生理机制有关。未来临床可能通过检测血清 Claudin-5、BTP 水平来更早期、准确地判断 SAP 合并 AKI 的风险,及时优化 SAP 合并 AKI 的防治策略,改善患者预后。

4 结 论

综上所述,血清 Claudin-5、BTP 水平升高与 SAP 合并 AKI 发生及严重程度加重有关,二者联合预测 SAP 合并 AKI 的效能较高。但本研究样本量相对较小,且未深入探讨 Claudin-5、BTP 与 AKI 之间的具体机制。未来可通过多中心研究验证本研究结果的可靠性,并结合基础研究探索相关机制,为 SAP 合并 AKI 个体化诊疗提供更多依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张萌:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张鹏飞:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;许怀利:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;杨琦:进行统计学分析;陈梦楠:实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

- [1] Wen Y, Luo Y, Huang Y, et al. Global, regional, and national pancreatitis burden and health inequality of pancreatitis from 1990 to 2019 with a prediction from 2020 to 2034[J]. BMC Public Health, 2024,24(1):3329. DOI:10.1186/s12889-024-20796-z.
- [2] 中华中医药学会《重症急性胰腺炎中西医结合诊疗指南》起草组.重症急性胰腺炎中西医结合诊疗指南[J].临床肝胆病杂志, 2024,40(6):1114-1125. DOI:10.12449/JCH240608.
- [3] Lin S, Lu W, Wang T, et al. Predictive model of acute kidney injury in critically ill patients with acute pancreatitis: A machine learning approach using the MIMIC-IV database[J]. Ren Fail, 2024,46(1):2303395. DOI:10.1080/0886022X.2024.2303395.
- [4] Ruan Q, Lu H, Zhu H, et al. A network-regulative pattern in the pathogenesis of kidney injury following severe acute pancreatitis[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 125: 109978. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109978.
- [5] Ling Y, Kang X, Yi Y, et al. CLDN5: From structure and regulation to roles in tumors and other diseases beyond CNS disorders[J]. Pharmacol Res, 2024, 200: 107075. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107075.
- [6] 陈欣蕾,王晖晖,耿平,等.血清 Claudin-5 水平有利于早期预测重症急性胰腺炎:一项前瞻性观察性研究[J].中华危重病急救医学, 2024, 36(9): 930-936. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240318-00247.
- [7] Hartman SJF, Zwiers AJM, Van De Water NEC, et al. Proenkephalin as a new biomarker for pediatric acute kidney injury - reference values and performance in children under one year of age[J]. Clin Chem Lab Med, 2020, 58(11): 1911-1919. DOI: 10.1515/ccml-2020-0381.
- [8] 吴海滢,郭雪晶,沈丽华.血清 sLOX-1、BTP 和尿 Kim-1 水平对妊娠高血压早期肾损伤的诊断价值[J].中国医药导刊, 2019, 21(7):383-387. DOI:10.3969/j.issn.1009-0959.2019.07.001.
- [9] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会消化病学会,等.急性胰腺炎基层诊疗指南(2019 年)[J].中华全科医师杂志, 2019, 18(9):819-826. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.09.004.
- [10] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-c184. DOI: 10.1159/000339789.
- [11] 国家慢性肾病临床医学研究中心,中国医师协会肾脏内科医师分会,中国急性肾损伤临床实践指南专家组.中国急性肾损伤临床实践指南[J].中华医学杂志, 2023, 103(42): 3332-3366. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20230802-00133.
- [12] Okamoto K, Fukushima H, Kawaguchi M, et al. Low-dose continuous kidney replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: A retrospective cohort study[J]. Am J Kidney Dis, 2024, 84(2): 145-153.e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.

- 2024.01.526.
- [13] 黄铭凤,叶博,周晶,等.急性胰腺炎并发性肾损伤患者的临床转归及死亡的危险因素分析[J].中华胰腺病杂志,2022,22(5):335-340. DOI:10.3760/cma.j.cn115667-20220816-00121.
- [14] 刘毓杰,沈晨,马鹏飞,等.血清 AIFM2、UMOD 水平对重症急性胰腺炎并发性肾损伤的预测价值[J].疑难病杂志,2024,23(11):1346-1351. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.11.013.
- [15] Hashimoto Y, Greene C, Hanley N, et al. Pumlilio-1 mediated translational control of claudin-5 at the blood-brain barrier[J]. Fluids Barriers CNS, 2024, 21(1): 52. DOI: 10.1186/s12987-024-00553-5.
- [16] Rajagopal N, Nangia S. Unique structural features of claudin-5 and claudin-15 lead to functionally distinct tight junction strand architecture[J]. Ann N Y Acad Sci, 2022, 1517(1): 225-233. DOI: 10.1111/nyas.14891.
- [17] Hansen CE, Kamermans A, Mol K, et al. Inflammation-induced TRPV4 channels exacerbate blood-brain barrier dysfunction in multiple sclerosis[J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 72. DOI: 10.1186/s12974-024-03069-9.
- [18] Ma J, Zhao Y, Cui Y, et al. Hypoxia postconditioning attenuates hypoxia-induced inflammation and endothelial barrier dysfunction[J]. J Surg Res, 2024, 301:413-422. DOI:10.1016/j.jss.2024.06.007.
- [19] Tu J, Jiang Y, Tu L, et al. Da-Cheng-Qi decoction improves severe acute pancreatitis capillary leakage syndrome by regulating tight junction-associated proteins [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1138251. DOI:10.3389/fphar.2024.1138251.
- [20] Zhang L, Wang J. Sinomenine alleviates glomerular endothelial permeability by activating the C/EBP- α /claudin-5 signaling pathway [J]. Hum Cell, 2022, 35(5): 1453-1463. DOI: 10.1007/s13577-022-00750-0.
- [21] Hurtado KA, Janda J, Schnellmann RG. Lasmiditan promotes recovery from acute kidney injury through induction of mitochondrial biogenesis[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2023, 324(1): F56-F63. DOI:10.1152/ajprenal.00249.2022.
- [22] Islam MA, Khairnar R, Fleishman J, et al. Lipocalin-type prostaglandin D2 synthase protein- a central player in metabolism [J]. Pharm Res, 2022, 39(11): 2951-2963. DOI: 10.1007/s11095-022-03329-4.
- [23] Karger AB, Inker LA, Coresh J, et al. Novel filtration markers for GFR estimation[J]. EJIFCC, 2017, 28(4): 277-288.
- [24] 李冉,张进进,吴章碧.CBP 联合治疗重症急性胰腺炎合并多器官功能障碍综合征临床效果及对免疫功能、预后影响[J].临床误诊误治, 2022, 35(9): 63-66. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2022.09.015.
- [25] 肖礼红,鲁力,石伟.中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、肾损伤分子-1 联合尿微量白蛋白检测对胰腺炎并发性肾损伤的诊断价值[J].中国当代医药, 2024, 31(11): 117-120. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.11.029.
- [26] Chakraborty D, Akbari A, Knoll GA, et al. Serum BTP concentrations are not affected by hepatic dysfunction[J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 87. DOI:10.1186/s12882-018-0881-x.
- [27] Pottel H, Schaeffner E, Ebert N. Evaluating the diagnostic value of rescaled β -trace protein in combination with serum creatinine and serum cystatin C in older adults [J]. Clin Chim Acta, 2018, 480: 206-213. DOI:10.1016/j.cca.2018.02.026.
- [28] 陈明科,朱永,谢晓红,等.床边持续血液滤过对重症急性胰腺炎患者生存质量及白介素-6 水平的影响[J].中国医药科学, 2022, 12(15): 42-45, 81. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2022.15.011.
- [29] Leyssens K, Van Regenmortel N, Roelant E, et al. Beta-trace protein as a potential marker of acute kidney injury: A pilot study [J]. Kidney Blood Press Res, 2021, 46(2): 185-195. DOI: 10.1159/000514173.
- [30] 马家驹,邹晗,晏倩,等.血清 LncRNA-MALAT1、Ang-2 与重症急性胰腺炎患者并发性胃肠损伤的相关性研究[J].疑难病杂志, 2024, 23(10): 1221-1226. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.10.013.
- [31] 杨静,焦可然,王丽华,等.腹炎消方辅助治疗对重症急性胰腺炎患者炎性反应及免疫功能的影响[J].河北中医, 2023, 45(10): 1618-1622, 1626. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2023.10.008.
- [32] 卢跃,陈群,丁苗,等.重症急性胰腺炎并发性肾损伤早期预测模型的构建与评价[J].中华胰腺病杂志, 2022, 22(5): 341-345. DOI: 10.3760/cma.j.cn115667-20220530-00085.
- [33] 李晓玲,李芳芳,尹佳萌,等.血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白、核转录因子- κ B 及血清肌酐对重症急性胰腺炎伴急性肾损伤的预测价值[J].中华生物医学工程杂志, 2022, 28(1): 49-53. DOI: 10.3760/cma.j.cn115668-20211018-00103.

(收稿日期:2025-03-08)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.009

论著 · 临床

糖尿病足患者足底压力变化与神经传导的关系

裴赵伟, 玛依拉·艾则孜, 秦国鼎, 李米娜, 马晨璐

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (2024D01C413)

作者单位: 830000 乌鲁木齐市第一人民医院分院内科

通信作者: 秦国鼎, E-mail: 1530271706@qq.com



【摘要】目的 分析糖尿病足患者足底压力变化与神经传导速度的关系。**方法** 回顾性选取 2021 年 5 月—2023 年 10 月乌鲁木齐市第一人民医院分院收治的糖尿病足患者 90 例的临床资料, 根据是否发生神经传导异常将患者分为未发生组 ($n=48$) 和发生组 ($n=42$)。比较 2 组的足底压力参数; 采用 Pearson 相关系数分析足底压力与神经传导速度异常的相关性; 多因素 Logistic 回归分析糖尿病足患者发生神经传导异常的影响因素。**结果** 发生组足底接触面积、最大压力值 (PP)、压力—时间累积值 (PTI) 均高于未发生组 ($t/P=27.046/<0.001, 32.842/<0.001, 27.560/<0.001$); 发生组正中神经、尺神经、桡神经、胫神经、腓神经的传导速度和 F 波传导速度均低于未发生组 (神经传导速度: $t/P=9.872/<0.001, 8.921/<0.001, 9.125/<0.001, 10.214/<0.001, 8.563/<0.001$; F 波传导速度: $t/P=8.347/<0.001, 7.986/<0.001, 9.012/<0.001, 8.765/<0.001, 8.023/<0.001$); 经 Pearson 检验发现, 足底接触面积、PP、PTI 与神经传导速度异常均呈正相关 ($r/P=0.789/<0.001, 0.715/0.002, 0.802/<0.001$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 足底接触面积大、PP 高、PTI 高均为糖尿病足患者发生神经传导异常的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=2.690(1.864\sim2.967), 2.401(1.933\sim3.013), 2.474(1.847\sim2.842)$]。**结论** 足底接触面积、PP、PTI 为糖尿病足患者发生神经传导异常的影响因素。

【关键词】 糖尿病足; 糖尿病周围神经病变; 足底压力; 神经传导; 相关性

【中图分类号】 R587.2

【文献标识码】 A

Relationship between changes in plantar pressure and nerve conduction in patients with diabetic foot Pei Zhaowei, Mayila Aizezi, Qin Guoding, Li Mina, Ma Chenlu. Department of Internal Medicine, Urumqi First People's Hospital Branch, Xinjiang, Urumqi 830000, China

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2024D01C413)

Corresponding author: Qin Guoding, E-mail: 1530271706@qq.com

【Abstract】Objective To analyze the relationship between the changes in plantar pressure and nerve conduction velocity in patients with diabetic foot. **Methods** A total of 90 patients with diabetic foot admitted to our hospital from May 2021 to October 2023 were retrospectively selected as the research subjects. According to whether nerve conduction abnormalities occurred, the patients were divided into the non-occurrence group ($n=48$) and the occurrence group ($n=42$). The plantar pressure parameters of the two groups were compared. The Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between plantar pressure and nerve conduction velocity abnormalities. Multivariate Logistic regression analysis was performed to identify the influencing factors of nerve conduction abnormalities in patients with diabetic foot. **Results** The plantar contact area, maximum pressure value (PP), and pressure-time integral (PTI) in the occurrence group were all higher than those in the non-occurrence group ($t/P=27.046/<0.001, 32.842/<0.001, 27.560/<0.001$). The conduction velocities of the median nerve, ulnar nerve, peroneal nerve, radial nerve, and tibial nerve, as well as the F-wave conduction velocities in the occurrence group were all lower than those in the non-occurrence group ($t/P=9.872/<0.001, 8.921/<0.001, 8.563/<0.001, 9.125/<0.001, 10.214/<0.001, 8.347/<0.001, 7.986/<0.001, 8.023/<0.001, 9.012/<0.001, 8.765/<0.001$). Pearson's test showed that the plantar contact area, PP, and PTI were all positively correlated with nerve conduction velocity abnormalities ($r/P=0.789/<0.001, 0.715/0.002, 0.802/<0.001$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that the increases in plantar contact area, PP, and PTI were all independent risk factors for nerve conduction abnormalities in patients with diabetic foot [$OR(95\%CI)=2.690(1.864\sim2.967), 2.401(1.933\sim3.013), 2.474(1.847\sim2.842)$]. **Conclusion** The plantar contact area, PP, and PTI are the main factors contributing to nerve conduction abnormalities in patients with diabetic foot. Clinicians should

pay attention to patients with diabetic foot whose above indicators are elevated.

【Key words】Diabetes foot; Diabetes peripheral neuropathy; Plantar pressure; Nerve conduction; Correlation

糖尿病足的特点为高致死率、高致残率,而且复发率极高,治疗难度大、周期长,严重的会导致患者截肢甚至死亡,使患者生活质量和寿命受到影响,现已成为重大公共卫生问题^[1-2]。临床数据显示,在糖尿病足患者早期诊断阶段,已观察到神经传导速度的异常现象,此异常呈现为起病隐匿、难以被即时识别的特征^[3]。神经传导异常可能使足部肌肉萎缩,或导致肌肉的平衡失调,改变患者的足部形态,增加足部压力分布不均的风险,从而产生胼胝(老茧)、溃疡等问题,因此,尽早诊断糖尿病足患者神经传导异常有利于改善患者预后。患者足底压力的变化与神经传导异常的发生及发展息息相关,足部皮肤作为感觉器官,可提供足部接触压力详细的空间和时间信息,促进代偿性步态反应的控制。研究表明,足底压力升高是糖尿病足发生的独立相关因素,但关于其与神经传导的关系目前尚不清楚^[4]。基于此,本研究旨在分析糖尿病足患者足底压力与神经传导的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2021 年 5 月—2023 年 10 月乌鲁木齐市第一人民医院分院收治的糖尿病足患者 90 例的临床资料,根据是否发生神经传导异常将患者分为未发生组($n=48$)和发生组($n=42$)。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。本研究获得医院伦理委员会批准(20210316041),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糖尿病足患者符合《中国糖尿病足诊治指南》^[5]中的诊断标准;②神经传导异常符合《糖尿病周围神经病变诊疗规范(征求意见稿)》^[6]中的有关标准;③患者精神正常,认知无障碍,临床资料完整。(2)排除标准:①合并感染性疾病;②骨折、外伤等造成的肢体活动受限;③妊娠期、哺乳期妇女。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 神经传导速度及 F 波传导速度检测:患者保持清醒并处于平卧位,于恒温且安静的室内环境中,使用 NeuroExamM-800C 型肌电图仪,对正中神经、尺神经、桡神经、胫神经、腓神经的传导速度以及 F 波传导速度进行检测并记录。神经传导速度的正常判定阈值:正中神经传导速度 >53 m/s,尺神经 >54 m/s,桡神经 >62 m/s,胫神经 >46 m/s,腓神经 >50 m/s,同时 F 波的

表 1 未发生组与发生组糖尿病足患者临床资料比较
Tab. 1 Comparison of clinical data of diabetes foot patients between the non-occurrence group and the occurrence group

项 目	未发生组 ($n=48$)	发生组 ($n=42$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男 27(56.25) 女 21(43.75)	22(52.38) 20(47.62)	0.135	0.713
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	49.20 $\pm$ 5.17	49.13 $\pm$ 5.22	0.064	0.952
糖尿病病程($\bar{x}\pm s$,年)	8.71 $\pm$ 1.35	8.86 $\pm$ 1.43	0.512	0.623
合并疾病[例(%)]				
冠心病	6(12.50)	6(14.29)	0.062	0.804
高血压	7(14.58)	13(30.95)	3.473	0.062
高血脂	11(22.92)	9(21.43)	0.029	0.865
吸烟史[例(%)]	23(47.92)	20(47.62)	0.001	0.978
饮酒史[例(%)]	15(31.25)	16(38.10)	0.465	0.495
家族糖尿病史 [例(%)]	10(20.83)	10(23.81)	0.115	0.735
糖尿病足 Wagner 分期 [例(%)]			0.132	0.936
0 级(高危足)	13(27.08)	10(23.81)		
1 级(浅表溃疡)	20(41.67)	18(42.86)		
2 级(深部溃疡)	15(31.25)	14(33.33)		

传导速度应快于相应肌肉组织的神经传导速度。若上述任一检测指标偏离正常范围,即判定为神经传导速度异常。

1.3.2 足底压力参数评估:应用足底压力测试与分析系统(比利时 RScan 公司, Foot-scan7 平板式)检测患者足底压力参数,所有参与者穿着统一型号的鞋子,于信号接收器的有效覆盖区域内,以自然步态直线行进 10 m。在此过程中记录:足底接触面积、地面接触时长、最大压力值(PP)、最大压力发生时刻、峰值作用力、峰值作用力占体质量的百分比、峰值作用力产生时刻、压力—时间累积值(PTI)、作用力—时间累积值等参数。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件分析处理数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;采用 Pearson 相关系数分析足底压力与神经传导速度异常的相关性;多因素 Logistic 回归分析糖尿病足患者发生神经传导异常的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组足底压力参数比较 发生组足底接触面积、PP、PTI 大于未发生组,差异有统计学意义($P<0.01$);

2 组地面接触时长、最大压力发生时刻、峰值作用力、峰值作用力占体质量的百分比、峰值作用力产生时刻、作用力—时间累积值比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

表 2 未发生组与发生组糖尿病足患者足底压力参数比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of plantar pressure parameters between non-occurrence group and occurrence group of diabetes foot patients

项 目	未发生组 (<i>n</i> =48)	发生组 (<i>n</i> =42)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
足底接触面积 (cm ²)	79.65±2.69	99.25±4.12	27.046	<0.001
地面接触时长 (ms)	795.68±25.87	801.25±23.65	1.060	0.301
PP (kPa)	302.12±14.58	382.47±6.64	32.842	<0.001
最大压力发生时刻 (ms)	520.18±12.42	523.85±14.90	1.273	0.211
峰值作用力 (N)	740.60±19.16	747.69±18.84	1.764	0.084
峰值作用力占体质量 的百分比 (%BW)	104.70±10.13	103.81±10.73	0.405	0.711
峰值作用力产生时刻 (ms)	511.22±12.68	515.19±14.06	1.409	0.134
PTI (g/s)	64.25±2.56	88.96±5.58	27.560	<0.001
作用力-时间累积值 (%BW/s)	65.40±2.96	66.42±5.32	1.139	0.266

2.2 2 组神经传导速度及 F 波传导速度比较 发生组正中神经、尺神经、桡神经、胫神经、腓神经传导速度以及 F 波传导速度均低于未发生组 ($P<0.01$), 见表 3。

表 3 未发生组与发生组糖尿病足患者神经传导速度及 F 波传导速度比较 ($\bar{x}\pm s$, m/s)

Tab.3 Comparison of nerve conduction velocity and F wave conduction velocity between non-occurrence group and occurrence group in patients with diabetes foot

项 目	未发生组 (<i>n</i> =48)	发生组 (<i>n</i> =42)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
神经传导速度				
正中神经	56.23±3.15	52.52±4.28	9.872	<0.001
尺神经	57.18±2.96	53.34±3.89	8.921	<0.001
桡神经	65.20±2.79	61.12±3.56	9.125	<0.001
胫神经	49.87±2.54	44.36±3.27	10.214	<0.001
腓神经	53.45±3.02	49.78±4.11	8.563	<0.001
F 波传导速度				
正中神经	68.50±4.10	63.23±5.05	8.347	<0.001
尺神经	69.15±3.85	64.45±4.78	7.986	<0.001
桡神经	75.40±3.20	71.15±4.05	9.012	<0.001
胫神经	60.50±3.30	57.89±3.95	8.765	<0.001
腓神经	62.30±3.50	58.62±4.32	8.023	<0.001

2.3 足底压力与神经传导速度异常的相关性分析

Pearson 相关性分析显示, 糖尿病足患者足底接触面积、PP、PTI 均与神经传导速度异常呈正相关 ($r/P=0.789/<0.001$ 、 $0.715/0.002$ 、 $0.802/<0.001$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析糖尿病足患者发生神经传导异常的影响因素 以糖尿病足患者发生神经传导异常为因变量(发生神经传导异常=1、未发生神经传导异常=0), 以上述结果中 $P<0.05$ 的足底压力参数为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 足底接触面积大、PP 高、PTI 高为糖尿病足患者发生神经传导异常的独立危险因素 ($P<0.01$), 见表 4。

表 4 糖尿病足患者发生神经传导异常的多因素 Logistic 回归分析

Tab.4 Multifactor Logistic regression analysis of nerve conduction abnormalities in patients with diabetes foot

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
足底接触面积大	0.994	0.311	10.215	0.001	2.690	1.864~2.967
PP 高	0.876	0.327	7.177	0.008	2.401	1.933~3.013
PTI 高	0.905	0.303	8.921	0.003	2.474	1.847~2.842

3 讨 论

长期高血糖状态会引起外周神经损害, 是导致糖尿病足发生的原因之一, 我国是糖尿病患者人数较多的国家之一, 多数患者预后较差, 因而早期防护成为临床医学研究的重点^[7]。足是人体重要的承重器官, 也是人体站立和行走的重要器官, 随着糖尿病病情持续进展, 高血糖可造成组织蛋白糖基化, 导致外周神经的结构破坏, 传导速度下降, 出现步态异常^[8-9]。

正常足在站立相和摆动相具有生物力学保护性功能, 健康人群的足底压力呈较为均匀的前后左右分布, 足底与地面接触的各支撑点的应力分布区域基本相同, 但当足部相关组织出现病变, 导致足部生理结构和运动功能发生异常时, 会改变力的传递, 足底相关区域峰值压力及其分布则会发生变化^[10-12]。糖尿病周围神经病变的发生机制主要在于糖代谢紊乱导致微血管病变、血流动力学异常, 病理表现为毛细血管基底膜增厚、血管内皮细胞肿胀增生、糖蛋白沉积、管壁增厚及管腔狭窄, 造成周围神经滋养血管低灌注, 神经组织血流不足及神经内膜和纤维缺氧、缺血; 发病过程中, 在高糖状态下, 醛糖还原酶活性增加, 多元醇代谢活跃, 使细胞内山梨醇、果糖过度堆积, 细胞、组织缺氧, 内皮细胞受损, 促使糖尿病微血管并发症的发生和发展, 对神经纤维传导功能产生不利影响^[13-14]。

在本研究中, 发生组足底接触面积、PP、PTI 均高

于未发生组,分析其原因,神经传导异常可引发足部肌肉的萎缩或力量不均衡,进而改变足部形态,可能导致足弓塌陷,增大足底与地面的接触范围。此外,该异常还会削弱患者的足部感觉,使其难以准确感知压力变化以调整步态,在正常情况下,个体能够无意识地调整步伐位置和用力模式以分散压力,但这类患者却无法有效实施此类调整^[15-17]。同时,肌肉力量的不均衡还会改变压力分布,造成局部压力过度集中,致使最高压力值上升,在长时间的行走或站立中,患者无法有效缓解这种局部压力集中的现象,加之足底接触面积扩大和局部高压,随着时间的推移,其压力一时间累积值相较于神经传导正常者会显著增高^[18-20]。进一步通过 Pearson 检验发现糖尿病足患者足底接触面积、PP、PTI 与神经传导速度异常均呈正相关,多因素 Logistic 回归分析结果显示,足底接触面积、PP、PTI 上升均为糖尿病足患者发生神经传导异常的危险因素,为深入了解糖尿病足患者发生神经传导异常的发病机制、早期诊断和治疗提供了新的思路和方法^[21-23]。

4 结 论

综上所述,足底接触面积、PP、PTI 均与糖尿病足患者神经传导速度异常呈正相关,是糖尿病足患者发生神经传导异常的影响因素,临床需重视以上指标升高的糖尿病足患者。但本研究属于单中心研究,可能在病例选择上存在偏倚,后续还应继续开展前瞻性研究进行验证。此外,本研究纳入的病例总数相对较少,可能导致结果的外延性受限,下一步应进行样本量扩充以验证结论的准确性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

裴赵伟:研究实施,论文撰写,论文修改;玛依拉·艾则孜:研究实施,文献调研与整理;秦国鼎:研究设计,论文审核;李米娜:研究实施,数据收集、整理;马晨璐:研究实施,统计分析

参考文献

[1] 王纪鹰,杨篷,孙文善,等.以疾病为中心的糖尿病周围神经病变的个体化诊疗模式的临床探讨[J].中华糖尿病杂志,2021,13(11):1021-1025. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20210129-00057.

[2] 马朋朋,董聪慧,李伟,等.前列地尔注射液联合二甲双胍片治疗糖尿病足周围神经病变的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34(16):1942-1944,1948. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.16.002.

[3] 周琳,白皎皎,陶晓明,等.社区老年糖尿病患者足部皮肤问题现状调查与分析[J].护理学杂志,2022,37(13):102-105. DOI:10.3870/j.issn.1001-4152.2022.13.102.

[4] 蔡青,白皎皎.糖尿病高危足患者足底压力异常危险因素的研究进展[J].护士进修杂志,2023,38(5):417-419,423. DOI:

10.16821/j.cnki.hsjx.2023.05.007.

[5] 中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会.中国糖尿病足诊治指南[J].中华医学杂志,2017,97(4):251-258. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.04.004.

[6] 胡仁明,樊东升.糖尿病周围神经病变诊疗规范(征求意见稿)[J].中国糖尿病杂志,2009,17(8):638-640. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2009.08.022.

[7] Gariani K, Pham TT, Kressmann B, et al. Three weeks versus six weeks of antibiotic therapy for diabetic foot osteomyelitis: A prospective, randomized, noninferiority pilot trial[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(7): 1539-1545. DOI: 10.1093/cid/ciaa1758.

[8] 张建国,卜月丽,王芳,等.糖尿病人群自然步态下足底压力分布研究[J].天津科技大学学报,2020,35(4):53-57. DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.20190017.

[9] Keukenkamp R, Busch-Westbroek TE, Barn R, et al. Foot ulcer recurrence, plantar pressure and footwear adherence in people with diabetes and Charcot midfoot deformity: A cohort analysis[J]. Diabet Med, 2021, 38(4): 14438. DOI: 10.1111/dme.14438.

[10] Zhang LY, Liu QL, Yick KL, et al. Analysis of diabetic foot deformation and plantar pressure distribution of women at different walking speeds[J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20(4): 3688. DOI: 10.3390/ijerph20043688.

[11] 曹子君,王芳,李雪梅,等.糖尿病患者步态周期不同时刻的足底压力及中底结构设计[J].中国组织工程研究,2023,27(13):2005-2010.

[12] Jones AW, Mäkanjuola A, Bray N, et al. The efficacy of custom-made offloading devices for diabetic foot ulcer prevention: A systematic review[J]. Diabetol Metab Syndr, 2024, 16(1): 172. DOI:10.1186/s13098-024-01392-y.

[13] 王赐玉,栾丽丽.糖尿病足患者足底压力参数变化与神经传导速度的关系[J].临床内科杂志,2023,40(12):815-819. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.12.006.

[14] Korada H, Maiya A, Rao SK, et al. Effectiveness of customized insoles on maximum plantar pressure in diabetic foot syndrome: A systematic review[J]. Diabetes Metab Syndr, 2020, 14(5): 1093-1099. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.041.

[15] 万蓬勃,赵旭梅,弓太生,等.糖尿病患者足部异常状况和足底压力特征研究[J].中国皮革,2019,48(1):34-42,48. DOI: 10.13536/j.cnki.issn1001-6813.2019-001-006.

[16] 苗佳晶,贺颖,刘艳杰.芪黄除痹汤结合外洗方对糖尿病周围神经病变神经传导速度改善作用的研究[J].中华中医药学刊,2021,39(6):175-178. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.06.039.

[17] Li X, Wen S, Dong M, et al. The metabolic characteristics of patients at the risk for diabetic foot ulcer: A comparative study of diabetic patients with and without diabetic foot[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2023, 16: 3197-3211. DOI: 10.2147/DMSO.S430426.

[18] 周晓生,曲惠青,鹿树军,等.糖尿病周围神经病变患者血浆纤维蛋白原水平与神经传导速度的相关性[J].中国现代医学杂志,2018,28(36):109-114. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.36.023.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.010

论著 · 临床

西格列汀联合胰岛素、贝那普利对糖尿病肾病患者肾功能、血管内皮功能及血清 NLR、galectin-3、SFRP5 的影响

李利萍, 胡杨, 颜建军, 张楠, 程木子, 张丽莎, 张文静, 程玲



基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (20220486)

作者单位: 056002 河北省邯郸市第一医院内分泌一科

通信作者: 颜建军, E-mail: yanzhen9991@163.com

【摘要】目的 探讨西格列汀对糖尿病肾病患者肾功能、血管内皮功能及血清中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)、半乳糖凝集素-3 (galectin-3)、分泌型卷曲蛋白 5 (SFRP5) 的影响。方法 选取 2021 年 10 月—2024 年 5 月邯郸市第一医院内分泌一科收治的糖尿病肾病患者 108 例, 基于随机数字表法分为对照组与观察组, 每组 54 例。对照组给予常规胰岛素联合贝那普利治疗, 观察组在对照组基础上联合给予西格列汀治疗, 均治疗 12 周, 比较 2 组患者治疗前后肾功能、血管内皮功能相关指标及血清 NLR、galectin-3、SFRP5 水平差异。结果 治疗 12 周后, 观察组 SCr、BUN、 β_2 -MG 水平低于对照组 ($t/P=9.482/<0.001$, $4.287/<0.001$, $9.242/<0.001$); 观察组 NO、ET 水平高/低于对照组 ($t/P=23.298/<0.001$, $35.936/<0.001$); 观察组中性粒细胞、淋巴细胞计数及 NLR 低于对照组 ($t/P=16.818/<0.001$, $6.256/<0.001$, $8.132/<0.001$); 观察组血清 galectin-3、SFRP5 水平低/高于对照组 ($t/P=3.435/0.001$, $5.099/<0.001$)。结论 西格列汀应用于糖尿病肾病患者, 能够改善肾功能及血管内皮功能, 同时还可调节血清 NLR、galectin-3、SFRP5 水平。

【关键词】糖尿病肾病; 西格列汀; 肾功能; 血管内皮功能; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 半乳糖凝集素-3; 分泌型卷曲蛋白 5

【中图分类号】 R587.2

【文献标识码】 A

Effects of sitagliptin on renal function, endothelial function and serum NLR, galectin-3 and SFRP5 in patients with diabetic nephropathy Li Liping, Hu Yang, Yan Jianjun, Zhang Nan, Cheng Muzi, Zhang Lisha, Zhang Wenjing, Cheng Ling. Department of Endocrinology, Handan First Hospital, Hebei, Handan 056002, China

Funding program: Hebei Provincial Medical Science Research Project (20220486)

Corresponding author: Yan Jianjun, E-mail: yanzhen9991@163.com

【Abstract】Objective To determine the effects of sitagliptin on renal function, endothelial function, serum neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), galectin-3, and secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) in patients with diabetic nephropathy. Methods A total of 108 patients with diabetic nephropathy treated in our hospital from October 2021 to May 2024 were selected and divided into two groups based on the random number table method, with 54 patients in each group. The control group received conventional insulin combined with benazepril treatment, and the observation group received additional sitagliptin treatment on the basis of the control group's regimen. The differences in renal function indices, endothelial function-related indices, NLR, galectin-3, and SFRP5 levels were compared between the two groups. Results After 12 weeks of treatment, the levels of SCr, BUN, and β_2 -MG in the observation group were lower than those in the control group ($t/P=9.482/<0.001$, $4.287/<0.001$, $9.242/<0.001$); the levels of NO and ET in the observation group were higher/lower than those in the control group ($t/P=23.298/<0.001$, $35.936/<0.001$); the neutrophil count, lymphocyte count, and NLR in the observation group were lower than those in the control group ($t/P=16.818/<0.001$, $6.256/<0.001$, $8.132/<0.001$); the serum levels of galectin-3 and SFRP5 in the observation group were lower/higher than those in the control group ($t/P=3.435/0.001$, $5.099/<0.001$). Conclusion Sitagliptin can improve renal function and vascular endothelial function in patients with diabetic nephropathy, and can also regulate the levels of serum NLR, galectin-3, and SFRP5.

【Key words】Diabetic nephropathy; Sitagliptin; Renal function; Vascular endothelial function; Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Galectin-3; Secreted frizzled-related protein 5

糖尿病肾病由长期高血糖与高血压共同作用引发,以肾功能不全为特征,早期表现为微量蛋白尿,随病情进展出现肾小球滤过率降低、肾功能恶化,症状包括尿量异常、夜尿增多、血压升高、体质量下降等,严重者需肾透析或移植,增加心血管事件及死亡风险,故有效治疗是延缓病情的关键^[1-3]。常规治疗方式包括控制血糖和血压、控制蛋白质的摄入量等,但大多无法完全治愈,只能控制其进展^[4]。西格列汀是一种口服降糖药物,属于二肽基肽酶 4 抑制剂(DPP-4)之一,其主要作用是抑制 DPP-4 酶的活性,从而提高胰岛素样增生肽-1(GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)的水平,促进胰岛素释放,减少胰高血糖素分泌,从而降低血糖^[5]。西格列汀主要用于治疗 2 型糖尿病,其优势包括可口服、作用时间较长、不易引起低血糖等^[6]。但目前将其应用在糖尿病肾病治疗中并分析其具体多指标疗效的研究稀少,故本研究通过对 108 例患者进行分析比较,旨在为提高患者临床疗效提供科学依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 10 月—2024 年 5 月邯郸市第一医院内分泌一科收治的糖尿病肾病患者 108 例,基于随机数字表法分为对照组与观察组,每组 54 例。2 组临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(HDYY-LL-KY2020-K08),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 对照组与观察组糖尿病肾病患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between the control group and the observation group of diabetic nephropathy patients

项 目	对照组 (<i>n</i> = 54)	观察组 (<i>n</i> = 54)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男[例(%)]	31(57.4)	29(53.7)	0.150	0.699
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	56.20 $\pm$ 5.25	55.33 $\pm$ 4.66	0.911	0.364
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	25.13 $\pm$ 3.45	25.36 $\pm$ 3.11	0.378	0.706
饮酒史[例(%)]	10(18.5)	7(13.0)	0.628	0.428
吸烟史[例(%)]	15(27.8)	19(35.2)	0.687	0.407
糖尿病病程($\bar{x}\pm s$,年)	6.35 $\pm$ 1.58	6.11 $\pm$ 1.38	0.843	0.401
高血压[例(%)]	17(31.5)	14(25.9)	0.407	0.523
高脂血症[例(%)]	20(37.0)	22(40.7)	0.156	0.693
肾病分期[例(%)]			0.729	0.695
I 期	17(31.5)	19(35.2)		
II 期	28(51.9)	29(53.7)		
III 期	9(16.7)	6(11.1)		

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合《中国成人糖尿病肾病临床诊断的专家共识》^[7]中关于糖尿病

肾病的标准;②尿蛋白排泄量多次检测为 20 ~ 200 μ g/min;③近期未采取相关治疗;④无认知障碍、精神疾病。(2)排除标准:①原发性肾脏疾病;②恶性肿瘤疾病;③严重的脏器功能异常;④近期有感染及相关代谢疾病;⑤治疗药物禁忌证;⑥妊娠期、哺乳期女性。

1.3 治疗方法 (1)基础治疗:所有患者均限制蛋白质、盐分、糖分摄入;鼓励摄入富含纤维的食物;建议每周进行 2 h 的有氧运动,如散步、慢跑等;定期监测患者血糖水平。(2)对照组:接受常规胰岛素联合贝那普利治疗,使用门冬胰岛素注射液(珠海联邦制药股份有限公司),依据患者实际情况于餐前进行降糖,清晨口服盐酸贝那普利片(深圳信立泰药业股份有限公司),20 mg/次,1 次/d。(3)观察组:在对照组基础上清晨口服磷酸西格列汀[英国 Organon Pharma (UK) Limited 公司],0.1 g/次,1 次/d。2 组均接受 12 周治疗干预。

1.4 观察指标与方法 采集所有患者治疗前、治疗 12 周后空腹外周静脉血 4 ml,离心后取上层血清保存待测。

1.4.1 肾功能检测:使用 HF-240 型全自动生化分析仪(上海科华生物工程股份有限公司)检测血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)水平,使用全自动生化分析仪检查血清 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)。

1.4.2 血管内皮功能检测:使用酶联免疫吸附法检测一氧化氮(NO),试剂盒为南京建成生物工程研究所 NO ELISA 试剂盒,货号 A012-1-2;免疫放射法检测内皮素(ET),试剂盒为北京北方生物技术研究所 ET IR-MA 试剂盒,货号 IM201。操作步骤:血清样本按 1:10 稀释后加入酶标板,37℃ 孵育 30 min,洗涤后加入底物显色,终止反应后于 450 nm 波长测定吸光度值,根据标准曲线计算浓度。

1.4.3 中性粒细胞、淋巴细胞检测及比值计算:使用 BC-6800Plus 全自动血液分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测中性粒细胞计数、淋巴细胞计数,并计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)。

1.4.4 血清半乳糖凝集素-3、分泌型卷曲蛋白 5 检测:采用酶联免疫吸附法检测血清半乳糖凝集素-3(galectin-3),试剂盒为上海酶联生物科技有限公司 galectin-3 ELISA 试剂盒,货号 ML057598;分泌型卷曲蛋白 5(SFRP5)水平,试剂盒为武汉华美生物工程有限公司 SFRP5 ELISA 试剂盒,货号 CSB-E13009h。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采

用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组治疗前后肾功能指标比较 治疗前,2 组患者 SCr、BUN、 β_2 -MG 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 12 周后,2 组患者 SCr、BUN、 β_2 -MG 水平均降低($P<0.01$),观察组 SCr、BUN、 β_2 -MG 水平低于对照组($P<0.01$),见表 2。

表 2 对照组与观察组糖尿病肾病患者治疗前后肾功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of renal function indicators between the control group and the observation group of diabetic nephropathy patients before and after treatment

组 别	时间	SCr (mmol/L)	BUN (mmol/L)	β_2 -MG (mg/L)
对照组 ($n=54$)	治疗前	94.72±8.11	5.79±1.12	0.40±0.11
	治疗后	80.37±5.72	4.73±0.95	0.25±0.06
观察组 ($n=54$)	治疗前	95.28±8.23	5.82±1.09	0.39±0.09
	治疗后	71.09±4.36	4.02±0.76	0.16±0.04
t/P 对照组内值		18.986/<0.001	8.174/<0.001	11.130/<0.001
t/P 观察组内值		27.590/<0.001	15.301/<0.001	21.637/<0.001
t/P 治疗后组间值		9.482/<0.001	4.287/<0.001	9.242/<0.001

2.2 2 组治疗前后血管内皮功能指标比较 治疗前,2 组患者 NO、ET 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 12 周后,2 组患者 NO 水平升高、ET 水平降低($P<0.05$),且观察组 NO、ET 水平高/低于对照组

表 3 对照组与观察组糖尿病肾病患者治疗前后血管内皮功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of vascular endothelial function indicators between the control group and the observation group of diabetic nephropathy patients before and after treatment

组 别	例数	NO(μ mol/L)			ET(ng/L)		
		治疗前	治疗后	t/P 值	治疗前	治疗后	t/P 值
对照组	54	41.13±4.12	54.39±5.08	17.223/<0.001	165.87±9.24	127.52±7.34	36.255/<0.001
观察组	54	40.69±3.82	77.46±5.21	62.390/<0.001	167.54±8.97	83.92±5.06	74.319/<0.001
t 值		0.575	23.298		0.953	35.936	
P 值		0.566	<0.001		0.343	<0.001	

表 5 对照组与观察组糖尿病肾病患者治疗前后血清 galectin-3、SFRP5 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, μ g/L)

Tab.5 Comparison of serum Galectin-3 and SFRP5 levels between the control group and the observation group of diabetic nephropathy patients before and after treatment

组 别	例数	galectin-3			SFRP5		
		治疗前	治疗后	t/P 值	治疗前	治疗后	t/P 值
对照组	54	6.52±1.17	5.94±0.95	4.237/<0.001	3.82±0.57	4.69±0.75	9.097/<0.001
观察组	54	6.47±1.04	5.35±0.83	10.052/<0.001	3.79±0.44	5.37±0.63	22.236/<0.001
t 值		0.235	3.435		0.306	5.099	
P 值		0.815	0.001		0.760	<0.001	

($P<0.01$),见表 3。

2.3 2 组治疗前后中性粒细胞、淋巴细胞计数及 NLR 比较 治疗前,2 组患者中性粒细胞、淋巴细胞计数及 NLR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 12 周后,2 组中性粒细胞、淋巴细胞计数及 NLR 较治疗前均降低($P<0.05$),观察组中性粒细胞、淋巴细胞计数及 NLR 低于对照组($P<0.01$),见表 4。

表 4 对照组与观察组糖尿病肾病患者治疗前后中性粒细胞、淋巴细胞计数及 NLR 比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of neutrophil count, lymphocyte count, and NLR between the control group and the observation group of diabetic nephropathy patients before and after treatment

组 别	时间	中性粒细胞 ($\times 10^9$ /L)	淋巴细胞 ($\times 10^9$ /L)	NLR
对照组 ($n=54$)	治疗前	5.54±0.72	2.34±0.70	2.57±0.75
	治疗后	4.53±0.51	2.12±0.29	2.17±0.29
观察组 ($n=54$)	治疗前	5.47±0.81	2.41±0.63	2.37±0.48
	治疗后	2.66±0.64	1.70±0.39	1.60±0.42
t/P 对照组内值		12.456/<0.001	2.390/0.020	3.541/0.001
t/P 观察组内值		25.686/<0.001	8.336/<0.001	9.004/<0.001
t/P 治疗后组间值		16.818/<0.001	6.256/<0.001	8.132/<0.001

2.4 2 组治疗前后血清 galectin-3、SFRP5 水平比较 治疗前,2 组患者血清 galectin-3、SFRP5 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 12 周后,2 组 galectin-3 水平降低,SFRP5 水平升高($P<0.01$),观察组血清 galectin-3、SFRP5 水平低/高于对照组($P<0.01$),见表 5。

3 讨论

糖尿病肾病已对患者的生活和健康造成严重威胁,成为临床十分关注的健康问题,迫切需要寻求有效的药物治疗^[8-9]。西格列汀可以通过减少糖尿病患者的血糖损伤和其他代谢异常,减轻糖尿病对肾脏的损伤,从而降低糖尿病肾病的发生率^[10-11]。目前,西格列汀在糖尿病肾病治疗中也具有一定的优点,这一点在本研究中得到体现。

滕雅芹等^[12]2021 年在一项研究中指出,西格列汀片联合黄葵胶囊能够有效提高早期糖尿病肾病患者临床治疗效果,改善肾功能及炎症反应。本研究结果显示,治疗后,观察组患者血肌酐、尿素氮、 β_2 -微球蛋白均较对照组低,提示观察组患者肾功能改善更佳,这是由于糖尿病会增加肾小球的滤过压力,导致肾脏组织结构损伤,使肾小管和间质产生纤维化、硬化等变化,从而影响肾脏功能^[13-14]。而西格列汀通过抑制 DPP-4 酶活性,提高 GLP-1 水平,能够降低血糖水平,减少高血糖对肾小球毛细血管的高滤过压力,保护或改善肾小球滤过率,其通过提高肾脏微循环的灌注,保护肾小球毛细血管内皮细胞功能,改善肾小球硬化和纤维化等现象,从而减少肾脏损害^[15-16]。其还可通过激活 AMPK/SIRT1 通路抑制肾小管上皮细胞转分化,减缓肾间质纤维化进程。观察组治疗后一氧化氮水平较对照组更高,内皮素水平较对照组更低,表明观察组血管内皮功能改善更为显著,究其原因在于:糖尿病会导致血糖水平升高,使得内皮细胞损伤,从而影响其功能,西格列汀能够有效控制血糖水平,减少血糖对内皮细胞的毒性,改善内皮细胞的功能。内皮细胞生成和释放一氧化氮是一种重要的保护性机制,有利于保持血管内皮细胞的健康^[17]。西格列汀可增加一氧化氮的合成和释放,促进血管舒张,并促进血液循环。内皮素是一种缩血管、促血小板聚集和促纤维蛋白形成的强效生理活性物质,其生成增加会导致血管收缩和内皮细胞功能障碍。西格列汀通过降低血糖减少 AGEs-RAGE 轴激活,阻断 AGEs 诱导的 ET-1 基因转录,可抑制内皮素生成,降低内皮素水平,从而减轻血管病变和内皮细胞损伤。通过抑制 ET-1 的生成,其可降低血管收缩作用,从而改善血管内皮功能。

除此之外,观察组血清 NLR 水平及 galectin-3 水平均较对照组低,SFRP5 指标较对照组高,这可能是因为:(1)血清 NLR 是一种炎症反应指标,采样方便、操作简单、结果准确、对炎症反应敏感^[18]。在糖尿病肾病患者中,血清 NLR 常常升高,表明存在炎症反应和免疫功能异常,随着病情发展,NLR 还可能随之升

高,提示炎症反应加剧,疾病恶化^[19]。NLR 的降低反映了西格列汀通过抑制 NF- κ B 通路,减少促炎因子释放,同时调节 T 淋巴细胞亚群平衡,从而缓解慢性炎症反应状态。西格列汀通过控制血糖,降低了炎症反应和免疫功能异常,且可以减少氧化应激的程度,抑制细胞因子表达,从而降低了 NLR 水平。(2)血清 galectin-3 是一种半胱氨酸丰富的小分子蛋白质,为纤维化进程的关键介质,广泛存在于人体各个组织和器官内,它可以参与多种生物学过程,包括信号转导、炎症反应、细胞增殖和凋亡等。血清 galectin-3 在临床上广泛用于评估心血管疾病、肿瘤、糖尿病肾病等慢性疾病的风险及疾病的进展情况^[20]。在糖尿病肾病患者中,血清 galectin-3 常常升高,提示炎症反应、免疫功能异常和胶原沉积等病理变化。采用西格列汀治疗后,galectin-3 水平下降,可能是因为西格列汀可以通过抑制 NF- κ B 这一炎症反应途径,降低体内炎症反应,且通过减少过量胶原沉积,从而减少心脏、肾脏等器官的纤维化,降低 galectin-3 水平。(3)SFRP5 是一种胞外蛋白,可以调节胰岛素信号通路、炎症反应和脂代谢等多个生物学过程^[21]。它的主要作用是抑制 Wnt 信号通路的活化,从而达到控制细胞增殖、分化和凋亡等目的。糖尿病肾病患者血清 SFRP5 水平往往降低,提示炎症反应、脂代谢异常等病理变化。西格列汀可以调节人体内甘油三酯、胆固醇等脂质的代谢过程,从而降低体内脂代谢异常所导致的损伤,促进 SFRP5 水平的上升。

4 结论

综上所述,糖尿病肾病患者采用西格列汀治疗效果显著,能够有效恢复肾功能及血管内皮功能,改善血清 NLR、galectin-3、SFRP5 等指标,值得临床参考借鉴。但本研究还存在不足的地方,例如未对患者更为远期的治疗效果进行分析,且未纳入更多的病例进行研究,在今后均会针对性改进。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李利萍:设计方案,论文撰写;胡杨、张楠、程木子、张丽莎:实施研究过程,数据收集及整理;颜建军:论文修改、论文终审;张文静、程玲:统计学分析

参考文献

- [1] Jiang H, Zhang Y, Xu D, et al. Probiotics ameliorates glycemic control of patients with diabetic nephropathy: A randomized clinical study[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(4):e23650.DOI: 10.1002/jcla.23650.
- [2] Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2

- diabetes[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(1):256-266.DOI: 10.1016/j.kint.2020.08.012.
- [3] 张爱族,李娟,董艳芳,等.中西医结合对糖尿病肾病患者生活质量及并发症影响研究[J]. *河北医药*, 2022, 44(10):1542-1545. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.10.024.
- [4] 陈鑫,骆洪雁,高晶,等.德谷门冬双胰岛素联合尿毒清治疗早期糖尿病肾病患者的临床效果[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28(4):404-408. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.04.005.
- [5] 王锋,陈亚新,巫大伟,等.西格列汀联合二甲双胍治疗肥胖型糖尿病患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(15):1970-1973. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.15.005.
- [6] 陈鹤鸣,张晓军,陈浩,等.阿卡波糖联合西格列汀对 2 型糖尿病患者糖脂代谢紊乱及慢性炎症反应的作用[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(3):287-292. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.03.014.
- [7] 童南伟,张雨薇.《中国成人糖尿病肾病临床诊断的专家共识》解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(2):139-142. DOI: 10.7504/nk2015010202.
- [8] 崔雯霞,张铭瑞,高蕾,等.老年 2 型糖尿病患者正常白蛋白糖尿病肾病与高尿酸血症的相关性研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2022, 38(10):854-858. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20211227-00820.
- [9] Liu S, Meng M, Huang C, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells attenuate podocyte injury in diabetic nephropathy rats by inhibiting Angptl4/Integrin β 3 in the glomerulus[J]. *J Diabetes Res*. 2025, 2025(1):6683126. DOI: 10.1155/jdr/6683126.
- [10] 王声祥,卢姗,卢丹丹,等.西格列汀联合艾托格列净治疗 2 型糖尿病有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *沈阳药科大学学报*, 2022, 39(5):583-590. DOI: 10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2022.0289.
- [11] Elbadr MM, Galal HA, Hetta HF, et al. Immunomodulatory effect of rivaroxaban nanoparticles alone and in combination with sitagliptin on diabetic rat model[J]. *Diseases*, 2025, 13(3):87. DOI: 10.3390/diseases13030087.
- [12] 滕雅芹,徐鑫森,郑丽红,等.西格列汀片联合黄葵胶囊治疗早期糖尿病肾病效果观察及对 CysC、Hcy、mALB 的影响[J]. *中华中医学刊*, 2021, 39(11):251-254. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.11.060.
- [13] 高利东,刘佳,黄宇虹,等.基于网络药理学与分子对接技术探讨滋降饮治疗糖尿病肾病的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(12):3339-3347. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20211129.401.
- [14] Butt B, Ghulam B, Bashir Z, et al. Enhanced creatinine level in diabetic patients maximizing the possibilities of nephropathy and its association with blood urea nitrogen and glomerular filtration Rate [J]. *Cureus*, 2024, 16(9):e70482. DOI: 10.7759/cureus.70482.
- [15] 郭伟,彭聪,李伟,等.玉泉丸汤剂联合西格列汀治疗老年糖尿病肾气阴两虚证的疗效观察[J]. *中国药师*, 2021, 24(9):1688-1691. DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.09.019.
- [16] Sotoudeheian M, Mirahmadi SM, Salehi Darjani P, et al. Sitagliptin, diabetes mellitus, and heart failure: An in-depth review of sitagliptin therapy and heart failure in patients with diabetes mellitus[J]. *Diabetol Int*, 2025, 16(2):237-256. DOI: 10.1007/s13340-025-00800-6.
- [17] Warden C, Zubieta D, Brantley MA Jr. Citrulline plus arginine induces an angiogenic response and increases permeability in retinal endothelial cells via nitric oxide production[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5):2080. DOI: 10.3390/ijms26052080.
- [18] 田伊茗,李涛,王蕊,等.以中性粒细胞与淋巴细胞比值为基础的中老年患者糖尿病肾病的临床预测模型[J]. *国际老年医学杂志*, 2022, 43(6):714-719. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7593.2022.06.016.
- [19] Ratan Y, Rajput A, Pareek A, et al. Comprehending the role of metabolic and hemodynamic factors alongside different signaling pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(7):3330. DOI: 10.3390/ijms26073330.
- [20] 王丽香,李强,贾晓菲,等.急性脑梗死静脉溶栓患者血清 Galectin-1, Galectin-3 的水平变化及其临床意义[J]. *卒中与神经疾病*, 2022, 29(1):13-18. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.01.003.
- [21] 聂桂兰,范徐妃,王春蓉,等.妊娠期高血压患者血清 SFRP5、miR-124-3p 表达及临床意义[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2022, 16(6):693-697. DOI: 10.3760/cma.j.cn.115807-20220818-00225.

(收稿日期:2025-05-07)

(上接 1072 页)

- [19] Dube S, Hulke SM, Wakode SL, et al. Effectiveness of Semmes Weinstein 10 gm monofilament in diabetic peripheral neuropathy taking nerve conduction and autonomic function study as reference tests[J]. *J Family Med Prim Care*, 2022, 11(10):6204-6208. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_195_22.
- [20] 马英,李玉宏,杨芳,等.极速脉搏波技术评价糖化血红蛋白水平与 2 型糖尿病患者颈动脉脉搏波传导速度的相关性[J]. *中国医学影像学杂志*, 2020, 28(6):426-430, 435. DOI:10.3969/j.issn.1005-5185.2020.06.006.
- [21] 谷云,杨文.老年 2 型糖尿病患者血清铁蛋白水平与周围神经病变及传导速度的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(8):1820-1822. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2018.08.013.
- [22] 朱文华,陈丽英,卢崇蓉,等.代谢综合征组分异常积聚与踝动脉脉搏波传导速度的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27(8):800. DOI:10.16439/j.cnki.1673-7245.2019.08.033.
- [23] Wei Q, Rong H, Zhang G, et al. Nerve block extends nerve function recovery in patients with diabetic foot ulcers[J]. *J Pain Res*, 2024, 17:3949-3957. DOI:10.2147/JPR.S491539.

(收稿日期:2025-03-03)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.011

论著 · 临床

基于网络药理及分子对接研究津力达颗粒治疗 2 型糖尿病的作用机制

程思, 张燕萍, 刘欣, 王菲, 赵进东, 方朝晖



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82174153); 新安医学与中医药现代化研究所“揭榜挂帅”项目(2023CXMMTCM024, 2023CXMMTCM003); 安徽省高等学校科学研究项目(2023AH050782); 安徽省卫生健康科研项目(AHWJ2023BAc10002); 安徽省高等学校省级质量工程项目(2021jyxm0834); 安徽省新时代育人省级质量工程项目(2023gjxslt14); 安徽省名中医方朝晖工作室(2019-8-515); 安徽省高校优秀拔尖人才培养项目(2022-371); 安徽中医药大学临床科研项目(2021yfylc01); 安徽省卫生健康骨干人才培养对象(2022-392)

作者单位: 230000 安徽合肥, 安徽中医药大学第一临床医学院(程思、张燕萍、刘欣、王菲); 230031 安徽合肥, 安徽中医药大学第一附属医院(赵进东、方朝晖); 230038 安徽合肥, 合肥综合性国家科学中心大健康研究院新安医学与中医药现代化研究所(赵进东、方朝晖)

通信作者: 赵进东, E-mail: zhaojindong1111@163.com

【摘要】目的 通过网络药理学与分子对接技术, 系统探讨津力达颗粒治疗 2 型糖尿病(T2DM)的主要活性成分、核心靶点及其相关信号通路, 并阐明其作用机制。**方法** 使用 TC MSP 平台按一定标准筛选津力达颗粒的活性成分、相应靶点, 再通过 UniProt 数据库对基因信息标准化, 利用 Cytoscape 3.10.1 软件构建“药物—成分—靶点”网络图, 分别在 GeneCards 数据库和 OMIM 数据库获取疾病靶点, 筛选药物、疾病交集靶点, 构建蛋白质相互作用(PPI)网络, 识别出核心靶点。然后选取 degree 值排名前 5 的靶点作为治疗 2 型糖尿病的关键靶点, 并使用 DAVID 数据库对基因本体(GO)和 KEGG 通路进行富集分析。最后, 通过分子对接技术验证前 5 种活性成分与靶点的结合能力。**结果** 本研究从津力达颗粒中筛选出 171 种活性成分, 进一步分析发现, 槲皮素、木犀草素、豆甾醇、山奈酚和 β -谷甾醇为其中 5 种关键成分, 具有显著的抗糖尿病潜力。通过靶点筛选, 识别出 811 个与 2 型糖尿病相关的靶点, 其中 153 个为交集靶点, 最终确定了 TNF、IL-6、Akt1、PPARG 和 TP53 作为关键靶点。GO 分析显示, 相关的生物过程主要涉及炎症反应、缺氧反应、细胞生长与凋亡等; KEGG 通路富集分析揭示, TNF 信号通路等在 2 型糖尿病的治疗过程中起着关键作用。分子对接分析结果显示, 关键活性成分与主要靶点之间存在着重要且明确的联系。**结论** 津力达颗粒通过多靶点、多通路的协同作用, 调控 2 型糖尿病的病理过程。

【关键词】 2 型糖尿病; 津力达颗粒; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A

Mechanistic study of Jinlida Granules in the treatment of type 2 diabetes: A network pharmacology and molecular docking approach Cheng Si*, Zhang Yanping, Liu Xin, Wang Fei, Zhao Jindong, Fang Zhaohui.* The First Clinical Medical College of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui, Hefei 230000, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82174153); "Challenge Project" of Xin'an Medicine and Modernization Research Institute(2023CXMMTCM024, 2023CXMMTCM003); Anhui Provincial Higher Education Scientific Research Project (2023AH050782); Anhui Provincial Health Science Research Project (AHWJ2023BAc10002); Anhui Provincial Higher Education Provincial Quality Project (2021jyxm0834); Anhui Provincial Quality Project for Cultivating Talents in the New Era (2023gjxslt14); Anhui Famous Traditional Chinese Medicine Doctor Fang Zhaohui Studio (2019-8-515); Anhui Provincial Outstanding Young Talent Cultivation Project of Universities (2022-371); Clinical Research Project of Anhui University of Chinese Medicine (2021yfylc01); Anhui Provincial Health Backbone Talent Training Object (2022-392)

Corresponding author: Zhao Jindong, E-mail: zhaojindong1111@163.com

【Abstract】 Objective This study aims to comprehensively explore the active components, key targets, and signaling pathways involved in the mechanism of Jinlida Granules in treating type 2 diabetes mellitus (T2DM) using network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods** Active ingredients and their corresponding targets of Jinlida Granules

were retrieved from the TCMSP database, while T2DM-related targets were obtained from DrugBank and GeneCards databases. The intersecting targets between the drug and the disease were identified and used to construct a protein-protein interaction (PPI) network to identify critical targets. The top five targets based on degree values were selected as core targets for T2DM treatment. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed using the DAVID database. Finally, molecular docking was employed to validate the binding affinity between the top active ingredients and their respective targets. **Results** A total of 171 active ingredients in *Jinlida* Granules were identified. Quercetin, luteolin, stigmasterol, kaempferol, and β -sitosterol were identified as the five key compounds with significant potential in managing T2DM. Through target screening, 922 T2DM-related targets were identified, with 153 intersecting targets. TNF, IL-6, Akt1, PPARG, and TP53 were identified as the key targets. GO analysis revealed that the associated biological processes were mainly related to inflammation, hypoxic response, cell growth, and apoptosis. KEGG pathway enrichment analysis highlighted the TNF signaling pathway, among others, as crucial in the therapeutic effects of *Jinlida* Granules on T2DM. Molecular docking demonstrated strong and stable interactions between the key active ingredients and their respective targets. **Conclusion** *Jinlida* Granules exert therapeutic effects on T2DM through the synergistic modulation of multiple targets and signaling pathways. This study provides a theoretical basis for the use of *Jinlida* Granules in T2DM treatment, offers new insights for future diabetes research, and contributes to the integration of traditional Chinese medicine with modern scientific approaches.

【Key words】 *Jinlida* Granules; Type 2 diabetes; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种以长期高血糖为主要特点的慢性代谢性疾病,常表现为胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能逐步衰退^[1]。大多数患者通常伴有至少一种并发症^[2],并面临心血管疾病、肾功能损害及神经病变等严重并发症的风险。此病不仅严重影响患者的健康,还给全球医疗体系带来巨大压力。尽管现代药物在控制血糖方面取得了一定成效,但其常见的不良反应,如胃肠不适,促使研究者逐渐转向探索传统中药的多靶点治疗潜力。

在中医学中,T2DM 被归类为“消渴病”,其发生与脏腑功能失调、气血津液紊乱密切相关,其主要病机是脾气虚与脾阴虚^[3]。脾气虚导致脾运化功能失常,气血生化不足,进而引起水谷代谢障碍^[4];而脾阴虚则表现为津液亏损、虚热内生,进一步加重口渴、消瘦等典型糖尿病症状。综上所述,T2DM 的发生是阴阳失调、脏腑功能紊乱的体现。因此,治疗该病应着重于健脾益气、滋阴养脾,以恢复气血津液的正常运行。津力达颗粒由人参、苍术、苦参、黄精、丹参、知母、麦冬、地黄、茯苓、何首乌、山茱萸、佩兰、黄连、葛根、荔枝核、地骨皮、淫羊藿等组成,展现了中医药在多成分、多靶点治疗中的独特优势。其通过调和脾胃、滋补肾阴、疏肝理气、清热利湿等多重作用,在 T2DM 的治疗中发挥综合疗效。在方剂中,人参与黄精作为君药,主要作用为益气养阴、滋补脾肾,是方剂的核心,针对 T2DM 的“气阴两虚”病机^[5];苍术、苦参、黄连、知母等为臣药,分别具有健脾燥湿、清热解毒、泻火滋阴的功能,协助君药调和阴阳,缓解湿热内蕴与气阴不足的症状^[6]。麦冬、地黄、何首乌、山茱萸、茯苓和地骨皮滋阴补肾、

清热凉血,而丹参则通过活血化瘀,进一步改善糖尿病常见的阴虚血瘀与肾气不足的问题。佩兰、淫羊藿和荔枝核作为使药,佩兰具芳香化湿的作用,助脾胃运化^[7];淫羊藿则通过温补肾阳,调和脾肾功能;荔枝核有行气散结、疏肝理气的效果,调畅气机,并引导药效归经,从而增强整体疗效。整体来看,津力达颗粒通过调和脾胃、滋养阴液、疏通气机等多途径,从根本上调理 T2DM 的病理状态,体现了“阴阳调和、脏腑平衡”的中医治疗理念。临床研究表明,在二甲双胍治疗的基础上,联合使用津力达颗粒能更有效地控制 T2DM 患者的血糖水平,且较单独使用二甲双胍不良反应更小^[8]。此外,其他研究也表明,津力达颗粒对新诊断的 T2DM 患者具有显著的血糖控制效果,且其安全性和有效性得到验证^[9]。尽管如此,津力达颗粒在治疗 T2DM 中的具体机制仍需进一步深入探讨。本文结合网络药理学与分子对接技术,旨在揭示津力达颗粒的作用机制,为未来的临床循证研究和机制研究提供理论支持,报道如下。

1 资料与方法

1.1 药物活性成分筛选与靶点预测

以津力达颗粒中的 17 味中药 (人参、苍术、苦参、黄精、丹参、知母、麦冬、地黄、茯苓、何首乌、山茱萸、佩兰、黄连、葛根、荔枝核、地骨皮、淫羊藿) 为对象,使用 TCMSP 平台 (<https://old.tcmsp-e.com>) 进行活性成分筛选,筛选符合口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、药物相似性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 标准的活性成分,获取各中药的活性成分及对应作用靶点;通过 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 对基因信息标准化,

限定物种为“homo sapiens”,以确保靶点的规范性。

1.2 药物—成分—靶点网络构建与分析 利用 Cytoscape 3.10.1 软件构建“药物—成分—靶点”网络图,分析津力达颗粒的药物成分与潜在靶点之间的相互关系,使用 Network Analyzer 插件评估分析网络拓扑参数,以识别中药核心成分及关键靶点。

1.3 疾病靶点获取与交集分析 以“type 2 diabetes”为关键词,分别在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org>) 和 OMIM 数据库 (<https://omim.org>) 提取 T2DM 相关靶点并取交集,作为 T2DM 的疾病靶点,同时使用 Venny 2.1.0 作药物与疾病靶点的交集,并绘制韦恩图展示靶点重叠情况。

1.4 构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络和关键靶点筛选 将筛选出的交集靶点导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org>) 构建 PPI 网络图,选择“Homo sapiens”作为研究物种,导入 Cytoscape 3.7.2,根据 Degree、Closeness、Betweenness 等拓扑学参数筛选识别津力达颗粒治疗 T2DM 的核心靶点;进一步绘制“成分—靶点”网络,识别关键活性成分,筛选出具有潜在协同作用的关键化合物。

1.5 功能富集与通路分析 将交集靶点输入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>),设定分析物种为“Homo sapiens”进行 GO 和 KEGG 分析,筛选标准设定为 Benjamini 校正后的显著性水平 $P<0.05$ 的条目,提取与 T2DM 密切相关的生物过程、分子功能、细胞组分及信号通路条目,并作图展示富集结果。

1.6 分子对接分析 基于网络分析结果,选取 Degree 值排名前 5 的关键成分与核心靶点进行分子对接分析。靶点蛋白的三维结构自 Protein Data Bank (PDB) 数据库获取,经 PyMOL 和 AutoDockTools 对其进行预处理,配体结构由 TCMSP 获取后统一转换为 pdbqt 格式。借助 AutoDock Tools 完成网格设置与文件准备,使用 AutoDock Vina 计算结合能,并以 PyMOL 2.5.0 对对接构象进行可视化展示。

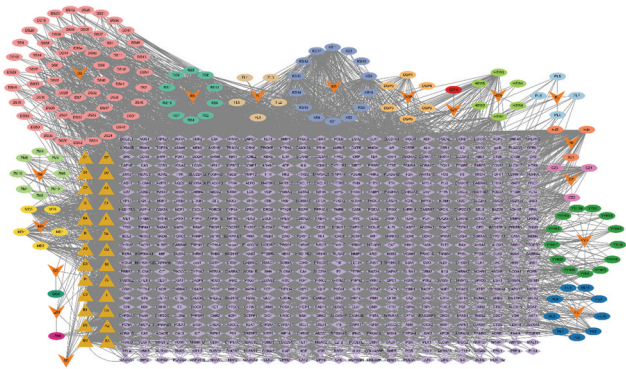
1.7 统计学方法 GO 与 KEGG 富集分析中 P 值经 Benjamini-Hochberg 校正,显著性标准设定为校正后 $P<0.05$;对接分析以结合自由能 (binding free energy, 单位 kcal/mol) 为评价指标,结合能越低,结合稳定性越强,网络拓扑参数由 Cytoscape 自动生成并排序。

2 结果

2.1 活性成分与潜在靶点筛选 通过 TCMSP 网站,分别以“人参”“苍术”“苦参”“黄精”“丹参”“知母”“麦冬”“地黄”“茯苓”“何首乌”“山茱萸”“佩兰”“黄连”“葛根”“荔枝核”“地骨皮”“淫羊藿”为关键词,以

OB $\geq$ 30%、DL $\geq$ 0.18 为筛选标准搜索。筛选并去重,得到 171 种活性成分,见表 1。将筛选后的内容利用 STRING 和 Uniport 数据库得到对应的药物靶点基因,对应 922 个潜在靶点。

2.2 制作并分析“药物—成分—靶点”网络 将筛选后的津力达颗粒的药物活性成分及 T2DM 疾病靶点的文件导入 Cytoscape 3.10.1,绘制“药物—成分—靶点”网络,该网络图包含了 810 个节点和 6 289 条边,见图 1。



注:RS.人参;HJ.黄精;CZ.苍术;KS.苦参;MD.麦冬;SD.生地;HSW.何首乌;SZY.山茱萸;FL.茯苓;PL.佩兰;HL.黄连;ZM.知母;YYH.淫羊藿;DS.丹参;GG.葛根;LZH.荔枝核;DGP.地骨皮;A1、A2、A3、B1、B2、B3、B4、B5、B6、C1、C2、C3、C4、D1、D2、D3、D4、D5、D6、D7、D8、E、F、G、H、I.共同成分。

图 1 津力达颗粒药物—成分—靶点图

Fig.1 Drug-components-targets network of Jinlida Granules

2.3 2 型糖尿病靶点筛选 通过 GeneCards 和 OMIM 数据库,导入“type 2 diabetes”为关键词,最终得到与 T2DM 相关的疾病靶点并下载,共获得与 2 型糖尿病相关的疾病靶点共 811 个。

2.4 筛选交集靶点 通过 Venny 2.1.0 平台,对药物靶点与疾病靶点进行交集分析,识别出共同靶点。生成韦恩图,成功筛选出 153 个交集靶点,见图 2。

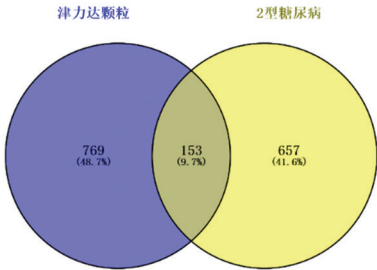


图 2 津力达颗粒与 2 型糖尿病交集靶点图

Fig.2 Venn diagram of intersecting targets

表 1 津力达颗粒有效活性成分

Tab.1 Active ingredients of Jinlida Granules

MOL ID	有效成分	OB(%)	DL	来源
MOL002879	邻苯二甲酸二异辛酯(diop)	43.59	0.39	人参、生地、山茱萸
MOL000422	山奈酚(kaempferol)	41.88	0.24	人参、知母、淫羊藿
MOL000449	豆甾醇(stigmasterol)	43.83	0.76	人参、生地、山茱萸、麦冬、佩兰、知母、荔枝核、地骨皮
MOL004941	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) chroman-4-one	71.12	0.18	黄精、苦参
MOL002959	3'-甲氧基黄豆苷元(3'-methoxydaidzein)	48.57	0.24	黄精、葛根
MOL000358	β-谷甾醇(beta-sitosterol)	36.91	0.75	黄精、生地、山茱萸、荔枝核、地骨皮、葛根
MOL001792	(2S)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) -4-chromanone	32.76	0.18	黄精、淫羊藿
MOL000546	皂素(diosgenin)	80.88	0.81	黄精、知母
MOL000359	谷甾醇(sitosterol)	36.91	0.75	黄精、生地、山茱萸、佩兰、淫羊藿、荔枝核
MOL003542	8-异戊烯基山奈酚(8-isopentenyl-kaempferol)	38.04	0.39	苦参、淫羊藿
MOL000392	异黄酮苷元(formononetin)	69.67	0.21	苦参、葛根
MOL000006	木犀草素(luteolin)	36.16	0.25	苦参、佩兰、淫羊藿、丹参
MOL000098	槲皮素(quercetin)	46.43	0.28	苦参、黄连、淫羊藿、荔枝核
MOL005503	尖齿酮(cornudentanone)	39.66	0.33	生地、山茱萸
MOL001495	亚麻酸乙酯(ethyl linolenate)	46.10	0.20	生地、山茱萸
MOL002883	油酸乙酯(ethyl oleate)	32.40	0.19	生地、山茱萸、荔枝核
MOL005530	羟基根花宁(hydroxygenkwanin)	36.47	0.27	生地、山茱萸
MOL005557	lanosta-8,24-dien-3-ol,3-acetate	44.30	0.82	生地、山茱萸
MOL001494	mandenol	42.00	0.19	生地、山茱萸
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75	生地、山茱萸、淫羊藿、丹参
MOL008457	四氢丙氨酸(tetrahydroalstonine)	32.42	0.81	生地、山茱萸
MOL000296	黑根素(hederagenin)	36.91	0.75	茯苓、地骨皮
MOL000622	Magnograndiolide	63.71	0.19	黄连、淫羊藿
MOL004393	无藜素(anhydroicaritin)	28.27	0.59	知母、淫羊藿
MOL001645	乙酸亚油酯(linoleyl acetate)	42.10	0.20	淫羊藿、地骨皮
MOL002222	sugiol	36.11	0.28	丹参、地骨皮

2.5 蛋白质相互作用网络图的构建与分析 设置物种属性的筛选条件为“homo sapiens”,将 153 个交集靶点放入 STRING 数据库中,构建 PPI 网络图并导出。利用 Cytoscape3.10.2 对网络图筛选出介度、紧密度及连接度等拓扑特征值。按照介度≥44.4836601307189,紧密度≥0.00375098195722771,连接度≥121.8954248366 筛选,最终获得 43 个核心靶点。筛选前网络图共有 153 个节点,3 403 条边,筛选后得到最终优化的 PPI 网络图,共包含 39 个节点和 653 条边,并将其可视化,见图 3。介度排名靠前的靶点有肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-6(IL-6)、蛋白激酶 B1(Akt1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(PPARG)和肿瘤蛋白 53(TP53)。

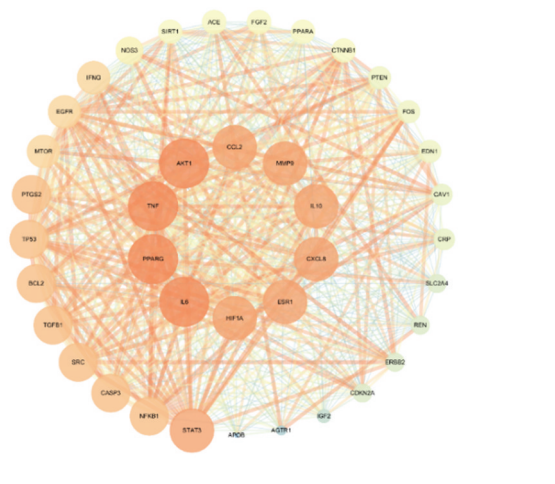


图 3 津力达颗粒 PPI 图

Fig.3 Protein-protein interaction (PPI) network

2.6 成分—靶点网络图的构建与关键活性成分的筛选 将津力达颗粒的有效活性成分及其交集靶点导入 Cytoscape 3.10.2 软件,构建“成分—靶点”网络,见图 4。其中,degree 值较高的 5 种活性成分分别为槲皮素、木犀草素、豆甾醇、山奈酚、β-谷甾醇。

2.7 功能与通路富集分析 将交集靶点输入 DAVID 数据库,筛选物种为“homo sapiens”,进行 GO 功能富集分析,共获得 1 125 个 GO 条目,具体分别为 891 个生物过程(BP)、158 个分子功能(MF)和 76 个细胞组

分(CC)。在BP方面,主要涉及RNA聚合酶Ⅱ转录的调控、基因表达的调节、细胞凋亡的负向调控、DNA模板化、细胞增殖的调节、信号转导、蛋白质磷酸化、PI3K/Akt信号通路的调节、缺氧反应、MAPK级联反应的调控、细胞迁移、炎症反应以及血管生成等关键过程。MF方面,涉及蛋白结合、酶结合、蛋白激酶活性、转录因子与DNA结合等多种功能,此外,蛋白质与金属离子的结合也占据重要地位。CC方面,分析结果包括质膜、细胞质、细胞核、线粒体、内质网、细胞外区域等多个关键细胞区室。所有分析结果均通过微生信平台进行可视化展示,见图5。

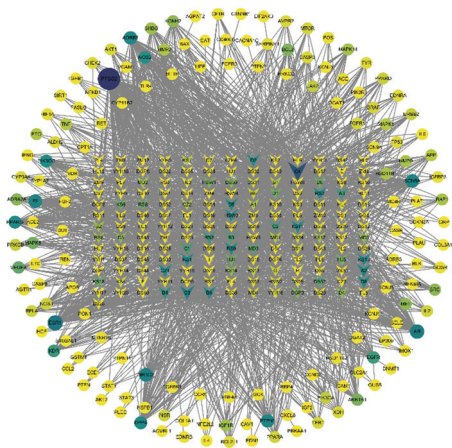


图4 津力达颗粒成分—靶点网络图

Fig.4 Component-target network

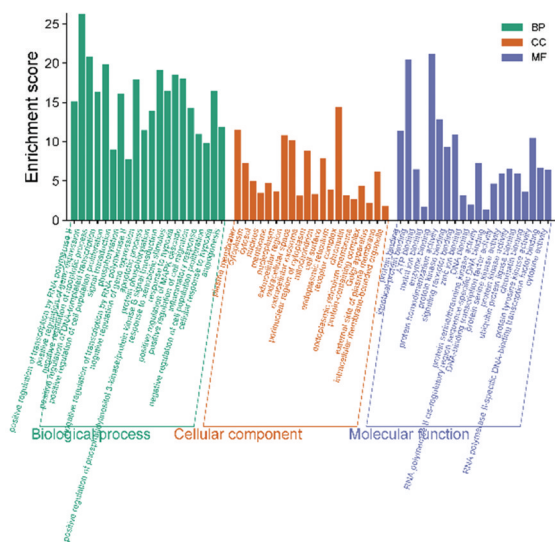


图5 津力达颗粒 GO 功能富集分析图

Fig.5 GO functional enrichment analysis

将交集靶点输入 DAVID 数据库,筛选物种为“homo sapiens”,选择“KEGG_PATHWAY”进行通路富

集分析,剔除与2型糖尿病不相关的通路,共获得10条信号通路,包括甘油脂代谢通路、碳水化合物消化与吸收通路、脂肪消化与吸收通路、AMPK信号通路、mTOR信号通路、胰岛素信号通路、IL-17信号通路、VEGF信号通路、TNF信号通路、MAPK信号通路等,通过微生信平台绘图对分析结果进行可视化展示,见图6。

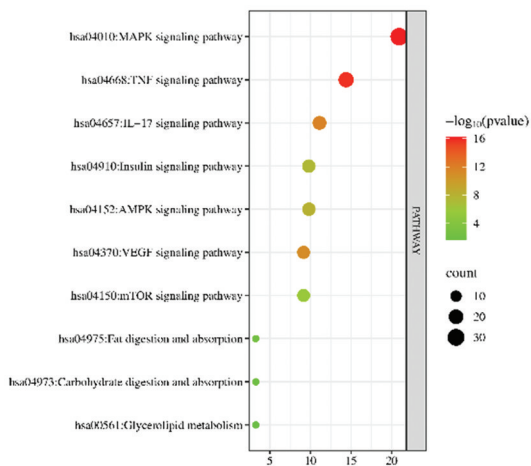


图6 KEGG 通路富集分析图

Fig.6 KEGG pathway enrichment analysis

2.8 分子对接 基于“化合物—靶点”网络 degree 值较高的5种活性成分与PPI网络图介度排名靠前的5种疾病靶点进行分子对接分析。通过计算得到的结合自由能值进一步评估每种活性成分与靶点的结合能力,见表2。

根据分子对接结果显示,大多数化合物与靶点的结合自由能低于-6 kcal/mol。其中,山奈酚与PPARG的结合自由能为-9.1 kcal/mol,且通过6个氢键与SER-342、LYS-263、GLU-259、GLN-273、ARG-280和GLN-283等关键残基发生相互作用,氢键与疏水相互作用共同增强了结合的稳定性。木犀草素与PPARG的结合自由能为-9.3 kcal/mol,通过氢键与SER-342、LYS-263、GLU-259和ARG-280等残基作用,形成了6个氢键,进一步证明了其结合的稳定性。在对TP53的分子对接分析中, β -谷甾醇与TP53的结合自由能为-9.3 kcal/mol,氢键的形成涉及ALA-279和ARG-80两个关键残基。TP53与木犀草素的结合自由能为-9.0 kcal/mol,形成了7个氢键,关键残基包括VAL-29、LEU-18、ASP-19、ASP-190、GLY-189、ILE-188和ARG-80,进一步表明木犀草素对TP53的结合具有较强的稳定性。TP53与豆甾醇的结合自由能为-9.4 kcal/mol,氢键主要由PRO-187、ILE-188和

GLY-189 等 3 个关键残基形成。对分子对接结果进行可视化展示,见图 7。

表 2 关键活性成分与关键靶点对接结合自由能
Tab.2 Binding free energy of key active components with core targets

关键靶点	PDB ID	关键活性成分	结合自由能 (kcal/mol)
TNF	2wnu-pdb	quercetin	-8.50
		luteolin	-8.50
		Stigmasterol	-8.90
		kaempferol	-8.40
		Beta-sitosterol	-8.70
IL-6	2d9q-pdb	quercetin	-7.00
		luteolin	-7.20
		Stigmasterol	-7.20
		kaempferol	-6.40
		Beta-sitosterol	-7.00
Akt1	3o96-pdb	quercetin	-8.40
		luteolin	-8.20
		Stigmasterol	-9.00
		kaempferol	-8.10
		Beta-sitosterol	-8.50
PPARG	9f7w-pdb	quercetin	-7.70
		luteolin	-9.30
		Stigmasterol	-8.00
		kaempferol	-9.10
		Beta-sitosterol	-8.20
TP53	8svi-pdb	quercetin	-8.10
		luteolin	-9.00
		Stigmasterol	-9.40
		kaempferol	-8.50
		Beta-sitosterol	-9.30

3 讨 论

2 型糖尿病 (T2DM) 是一种以胰岛 β 细胞胰岛素分泌功能进行性丧失为特征的慢性代谢性疾病,通常发生在胰岛素抵抗 (IR) 之后^[10]。研究表明,持续的细胞因子诱导的低度炎症反应与 T2DM 的发病机制密切相关^[11],同时,先天免疫系统的长期激活不仅会抑制胰岛素的分泌功能,还会降低其作用效果。此外,持续的炎症反应还会导致糖尿病患者出现大血管及微血管并发症,进一步加重病情^[12]。除了炎症反应,氧化应激和胰岛素敏感性下降同样是该病发生发展的关键因素之一^[13]。本研究通过数据库筛选,依据设定的条件提取了 171 种潜在的有效药物活性成分,并对“成分—靶点”图中 degree 值较高的 5 种关键成分进行了进一步分析。槲皮素 (quercetin) 具有广泛的生物学作用,包括抗癌、抗炎和抗病毒活性^[14],能够降低空腹血

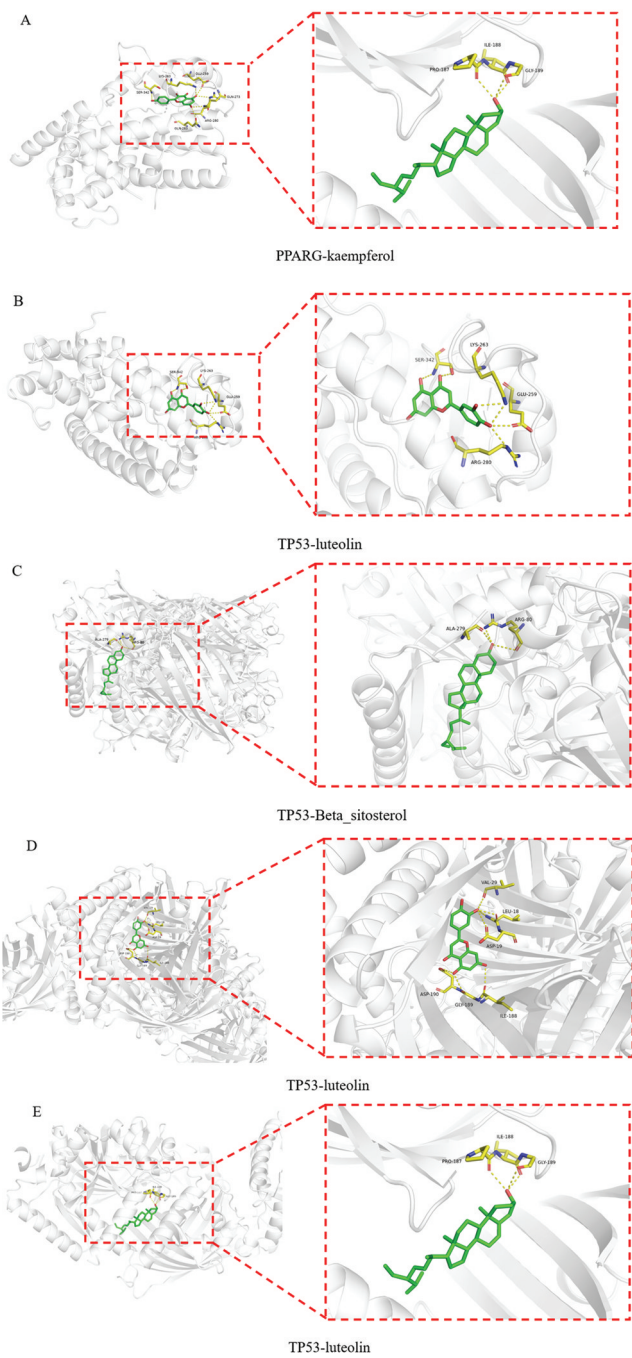


图 7 主要活性成分与关键靶点分子对接可视化图
Fig.7 Visualization of molecular docking between major active components and core targets

糖水平,减少肝脏脂肪积累,调节血脂水平,从而有效地调节血糖水平^[15]。木犀草素 (luteolin) 具有多种生物活性,包括抗氧化、抗癌和抗炎作用等^[16],研究表明,使用多孔淀粉作为载体与木犀草素同时给药,能够显著改善 T2DM 小鼠的体质质量、空腹血糖、口服葡萄糖耐量试验结果、胰岛功能及其他相关生化指标。山柰酚具有抑制肝脏葡萄糖产生并提高胰岛素敏感性的作

用^[17],实验数据显示,山柰酚以剂量依赖性方式改善了血脂水平和胰岛素敏感性,且通过使用胰岛素耐量试验和正常血糖—高胰岛素钳夹法,有效恢复了因胰岛素抵抗引起的葡萄糖代谢异常^[18]。豆甾醇和 β -谷甾醇同属于植物甾醇。通过体外和体内测定以及分子对接检验了豆甾醇对不同代谢紊乱的各种生物活性,研究表明,它具有抑制炎症反应、改善胰岛功能、调节免疫系统的平衡和减缓神经细胞损伤等药用特性^[19]。口服豆甾醇干预 KK-Ay 小鼠可显著缓解胰岛素抵抗和口服葡萄糖耐量,并降低空腹血糖水平和血糖素、胆固醇等血脂指标^[20]。 β -谷甾醇是一种高效抗糖尿病药物,可避免糖尿病大鼠的炎症反应和胰岛素抵抗。Ramalingam 等^[21]研究发现,对高脂饮食和链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠每天给予 15 mg/kg 体质量的 β -谷甾醇,能够显著降低血浆葡萄糖水平,稳态模型评估胰岛素抵抗和糖化血红蛋白,并增加胰岛素依赖组织中胰岛素、血红蛋白水平以及 PPAR γ 和 GLUT4 蛋白表达。此外, β -谷甾醇可以防止体质量减轻以及食物和水的过度摄入。以上 5 种关键活性成分都具有调节血糖的作用。

通过网络分析,本研究确定了津力达颗粒治疗 T2DM 的主要靶点(TNF、IL-6、Akt1、PPARG、TP53)。根据 Fang 等^[22]实验结果表明,津力达颗粒的有效成分能够作用于 TP53,减轻糖尿病小鼠的心脏室壁增厚、心脏肥大和心肌炎性反应,同时改善心肌细胞形态。根据 KEGG 通路富集分析结果筛选出甘油脂代谢通路、碳水化合物消化与吸收通路、脂肪消化与吸收通路、AMPK 信号通路、mTOR 信号通路、胰岛素信号通路、IL-17 信号通路、VEGF 信号通路、TNF 信号通路、MAPK 信号通路等 10 条通路。根据 KEGG 通路富集分析图可知,排名前 2 位的通路为 MAPK 信号通路和 TNF 信号通路。近年研究表明,T2DM 的发生与多种分子机制密切相关,其中炎症反应和细胞信号通路的异常激活在 T2DM 的病理过程中起着重要作用。TNF 信号通路和 MAPK 信号通路通常被认为是 T2DM 的重要调控通路,它们在胰岛素抵抗、炎症反应、细胞代谢以及胰岛 β 细胞功能的调节中起着关键作用^[23]。TNF 为一种重要的促炎因子,不仅在免疫应答和炎症反应中发挥重要作用,还通过影响代谢过程,调节多种细胞功能,参与 T2DM 的发生和发展。根据 TNF 信号通路,该通路可大致分为两部分:一部分是 TNF 在细胞外和细胞内与多种反应分子相互作用,促进炎症因子如 IL-6、IL-1 β 的生成;另一部分则是 TNF 信号通路与 PI3K/Akt 信号通路的交互,调控细胞代谢与胰岛素

信号传导。TNF- α 首先与 TNF 受体 1 型(TNFR1)结合,TNFR1 是一种跨膜受体,广泛存在于各种类型的细胞中,尤其在免疫细胞中表达较高。当 TNF- α 与 TNFR1 结合后,TNFR1 的胞内区域发生构象变化,激活多个下游信号分子,如 TNFR1 相关死亡域(TRADD)、TNF 受体相关因子 2(TRAF2)、受体相互作用蛋白 1(RIP1)等分子。这些分子共同组成一个复杂的信号复合物,启动多个下游信号通路,从而调控相关基因的表达,最终导致炎症反应的产生。TNF 信号通路能够促进 IL-6 和 IL-1 β 等炎症因子的表达和分泌,通过激活 NF- κ B 信号通路,TNF 能够上调 IL-6、IL-1 β 的转录水平,进而导致这些炎症因子的高水平表达。IL-6 作为一种重要的促炎因子,不仅能直接参与机体的免疫反应,还能通过激活 JAK/STAT 信号通路进一步促进免疫细胞的增殖与激活,形成持续的炎症反应回路,进一步加剧局部炎症反应^[24]。与此同时,IL-1 β 也在 TNF 信号的作用下通过 NLRP3 炎症小体的激活,启动细胞内的炎症反应。NLRP3 炎症小体的激活导致半胱天冬酶-1(Caspase-1)的裂解,从而促进 IL-1 β 的成熟和分泌^[25]。IL-1 β 的释放不仅促进免疫细胞,还能增强 TNF 的表达,形成正反馈机制,进一步加剧炎症反应^[26]。TNF 通过激活 IL-6、IL-1 β 等炎症因子的产生,导致胰岛素抵抗的加剧。炎症因子的上调不仅直接干扰胰岛素的正常作用,还通过影响脂肪细胞、肌肉细胞和肝脏细胞的代谢过程,改变葡萄糖代谢和脂质代谢的平衡,进而促进 T2DM 的进展^[27]。在糖尿病前期和 T2DM 的进展过程中,TNF 信号的持续激活促进了炎症因子的释放,并抑制了胰岛素信号的正常传导,导致胰岛素抵抗的加剧和糖代谢紊乱^[28-29]。长期的慢性低度炎症反应,尤其是 TNF- α 的升高,成为了 T2DM 发展的重要推动力。TNF- α 通过激活 JNK 等信号通路,抑制胰岛素受体的正常功能,进而加重胰岛素抵抗,推动 T2DM 的发生与发展。TNF 信号通路的另一重要作用体现在其与 PI3K/Akt 信号通路的交互上。TNF 与其受体结合后,通过一系列分子相互作用,激活 PI3K/Akt 信号通路。PI3K 的激活促进下游分子 Akt 的磷酸化,激活的 Akt 会进一步磷酸化多个靶标蛋白,调节细胞生长、存活与代谢等重要生理功能。PI3K/Akt 信号通路在 T2DM 的发病机制中起着关键作用。它能够抑制链脲佐菌素诱导的 β 细胞凋亡,并保护其功能,减缓 T2DM 的进展。通过该通路的激活,细胞能够增强葡萄糖转运蛋白的表达和活性,从而提高细胞对葡萄糖的摄取,并调节脂肪和糖的代谢^[30]。然而,长期的慢性炎症反应,特别是

TNF 信号通路的持续激活,能够抑制 PI3K/Akt 信号通路的正常功能,最终导致胰岛素抵抗的发生。研究表明,TNF 通过直接激活 NF- κ B 信号通路,抑制 PI3K/Akt 信号通路的活性,进而加剧胰岛素抵抗,促进 T2DM 的发生^[31]。这种机制形成了一个恶性循环:TNF 信号通路的激活导致炎性反应,进一步抑制 PI3K/Akt 信号通路,最终加重胰岛素抵抗,推动 T2DM 的发展。

本研究通过分子对接分析验证了 5 个关键靶点——TNF、IL-6、Akt1、TP53、PPARG,以及 5 种活性成分——槲皮素、木犀草素、豆甾醇、山奈酚、 β -谷甾醇之间的结合情况。结果显示,这些主要活性成分能够与关键靶点紧密结合,提示它们通过这种结合发挥作用,可能是津力达颗粒治疗 T2DM 的一个重要作用机制。研究进一步揭示,津力达颗粒通过调节多个信号通路,特别是在改善胰岛素抵抗和抑制炎性反应方面,发挥了显著的多成分协同作用,为 T2DM 的综合治疗提供了科学依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

程思:研究构思、实验设计、数据采集与分析、论文撰写及修订;张燕萍:协助部分数据整理;刘欣:提供技术建议及部分材料支持;王菲:参与论文修改和结果讨论;赵进东、方朝晖:研究指导、方法指导及论文审阅

参考文献

- [1] Demir S, Nawroth PP, Herzig S, et al. Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(18):e2100275. DOI: 10.1002/advs.202100275.
- [2] Ali MK, Pearson-Stuttard J, Selvin E, et al. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality[J]. *Diabetologia*, 2022, 65(1):3-13. DOI: 10.1007/s00125-021-05585-2.
- [3] 张怡,郭梦竹,赵进东,等.从脾论治 2 型糖尿病理论研究及临床应用[J]. *山西中医药大学学报*, 2023, 24(11):1244-1248. DOI: 10.19763/j.cnki.2096-7403.2023.11.12.
- [4] 胡峻豪,刘明军.2 型糖尿病的发病机制及中医药干预进展[J]. *长春中医药大学学报*, 2024, 40(9):1049-1053. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2024.09.024.
- [5] 冯静.参麦益气养阴汤加加减联合格列齐特缓释片治疗 2 型糖尿病的研究[J]. *中医研究*, 2024, 37(5):54-58.
- [6] 张怡,郭梦竹,赵进东,等.基于网络药理学及分子对接研究消渴清颗粒治疗糖尿病前期的作用机制[J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(7):1727-1738.
- [7] 南瑞雪,何德英,王毅刚,等.基于数据挖掘探讨张传志主任医师治疗 2 型糖尿病的用药规律[J]. *临床合理用药*, 2024, 17(28):12-16. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.28.003.
- [8] 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.

- [9] 赵进东,李艳,刘诗富,等.津力达颗粒联合二甲双胍治疗新诊断 2 型糖尿病患者的临床观察[J]. *天津中医药大学学报*, 2017, 36(5):348-351.
- [10] Lu X, Xie Q, Pan X, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: Pathogenesis, prevention and therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):262. DOI: 10.1038/s41392-024-01951-9.
- [11] Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(3):813-823. DOI: 10.2337/diacare.27.3.813.
- [12] Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(12):734-746. DOI: 10.1038/s41577-019-0213-9.
- [13] Li X, Zou J, Lin A, et al. Oxidative stress, endothelial dysfunction, and N-Acetylcysteine in type 2 diabetes mellitus[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2024, 40(16-18):968-989. DOI: 10.1089/ars.2023.0524.
- [14] Li Y, Yao J, Han C, et al. Quercetin, inflammation and immunity[J]. *Nutrients*, 2016, 8(3):167. DOI: 10.3390/nu8030167.
- [15] Lai LL, Lu HQ, Li WN, et al. Protective effects of quercetin and crocin in the kidneys and liver of obese Sprague-Dawley rats with Type 2 diabetes: Effects of quercetin and crocin on T2DM rats[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(4):661-672. DOI: 10.1177/0960327120954521.
- [16] Zhang Z, Wang J, Lin Y, et al. Nutritional activities of luteolin in obesity and associated metabolic diseases: An eye on adipose tissues[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2024, 64(12):4016-4030. DOI: 10.1080/10408398.2022.2138257.
- [17] Alkhalidi H, Moore W, Wang A, et al. Kaempferol ameliorates hyperglycemia through suppressing hepatic gluconeogenesis and enhancing hepatic insulin sensitivity in diet-induced obese mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 58:90-101. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.04.014.
- [18] Luo C, Yang H, Tang C, et al. Kaempferol alleviates insulin resistance via hepatic IKK/NF- κ B signal in type 2 diabetic rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1):744-750. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.07.018.
- [19] Bakrim S, Benkhaira N, Bourais I, et al. Health benefits and pharmacological properties of stigmasterol[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(10):1912. DOI: 10.3390/antiox11101912.
- [20] Wang J, Huang M, Yang J, et al. Anti-diabetic activity of stigmasterol from soybean oil by targeting the GLUT4 glucose transporter[J]. *Food Nutr Res*, 2017, 61(1):1364117. DOI: 10.1080/16546628.2017.1364117.
- [21] Ramalingam S, Packirisamy M, Karuppiah M, et al. Effect of β -sitosterol on glucose homeostasis by sensitization of insulin resistance via enhanced protein expression of PPAR γ and glucose transporter 4 in high fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Cytotechnology*, 2020, 72(3):357-366. DOI: 10.1007/s10616-020-00382-y.
- [22] 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.

(下转 1097 页)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.012

论著 · 临床

脓毒症患者血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平与病情及预后的关系

姜文娟, 任阳, 李百远, 李婷婷, 郑艳妮



基金项目: 陕西省科技计划项目(2019M027);延安大学附属医院培育基金项目(2022PT-27)

作者单位: 716000 陕西延安,延安大学附属医院重症医学科(姜文娟、李百远、李婷婷、郑艳妮),老年病科(任阳)

通信作者: 郑艳妮, E-mail: 107614945@qq.com

【摘要】目的 探讨脓毒症患者血清 miR-106a-5p、6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 3(PFKFB3)水平与病情及预后的关系。**方法** 回顾性选取 2022 年 1 月—2024 年 9 月延安大学附属医院重症医学科收治的脓毒症患者 152 例为脓毒症组,根据病情程度分为普通脓毒症亚组 84 例和脓毒性休克亚组 68 例,根据 90 d 患者预后分为死亡亚组 60 例和存活亚组 92 例,另选取同期医院健康体检志愿者 76 例为健康对照组。采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测血清 miR-106a-5p 相对表达量,酶联免疫吸附法检测血清 PFKFB3 水平;使用在线数据库预测 miR-106a-5p 与 PFKFB3 的结合位点;通过 Pearson 相关系数分析脓毒症患者血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平的相关性;多因素 Logistic 分析影响脓毒症患者预后的因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平对脓毒症患者预后的预测效能。**结果** 与健康对照组比较,脓毒症组血清 miR-106a-5p 水平降低、PFKFB3 水平升高($t/P=22.855/<0.001$ 、 $17.897/<0.001$);miR-106a-5p 与 PFKFB3 3'非翻译端 1506-1512 处存在结合位点,脓毒症患者血清 miR-106a-5p 与 PFKFB3 水平呈负相关($r/P=-0.669/<0.001$);与普通脓毒症亚组比较,脓毒性休克亚组血清 miR-106a-5p 水平降低、PFKFB3 水平升高($t/P=4.285/<0.001$ 、 $4.101/<0.001$);152 例脓毒症患者入院后 90 d 病死率为 39.47%(60/152);脓毒性休克、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分高、急性生理和慢性健康评估 II(APACHE II)评分高、PFKFB3 高为脓毒症患者死亡的独立危险因素[$OR(95\%CI)=7.933(1.932\sim 32.570)$ 、 $1.262(1.104\sim 1.443)$ 、 $1.070(1.025\sim 1.116)$ 、 $1.034(1.013\sim 1.055)$],miR-106a-5p 高为独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.850(0.785\sim 0.920)$];血清 miR-106a-5p、PFKFB3 及二者联合预测脓毒症患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.790、0.782、0.892,二者联合高于血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平单独预测的 AUC($Z/P=3.388/0.001$ 、 $3.695/<0.001$)。**结论** 脓毒症组血清 miR-106a-5p 水平降低和 PFKFB3 水平升高与病情加重及预后不良相关,血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平联合对预后的预测效能较高。

【关键词】 脓毒症;微小 RNA-106a-5p;6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 3;预后

【中图分类号】 R631 **【文献标识码】** A

Association of serum miR-106a-5p and PFKFB3 levels with disease severity and prognosis in sepsis patients Jiang Wenjuan*, Ren Yang, Li Baiyuan, Li Tingting, Zheng Yanni.* Department of Critical Care Medicine, Yan'an University Affiliated Hospital, Shaanxi, Yan'an 716000, China

Funding program: Shaanxi Science and Technology Plan (2019M027);Yan'an University Affiliated Hospital Cultivation Fund Project(2022PT-27)

Corresponding author: Zheng Yanni, E-mail: 107614945@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate miR-106a-5p and 6-phosphofructo-2-kinase (PFKFB3) as sepsis biomarkers. **Methods** A total of 152 sepsis patients admitted to the ICU of the Affiliated Hospital of Yan'an University between January 2022 and September 2024 were selected as the sepsis group. Based on disease severity, they were divided into a general sepsis subgroup (n=84) and a septic shock subgroup (n=68). According to 90-day outcomes, patients were further categorized into a survival group and a death group. Additionally, 76 healthy volunteers undergoing routine physical examinations during the same period were included as the healthy control group. Serum levels of miR-106a-5p and PFKFB3 were measured using real-time quantitative PCR and ELISA, respectively. The binding site between miR-106a-5p and the 3'-UTR of PFKFB3 was predicted using an online database. Pearson correlation analysis was used to assess the relationship between serum miR-106a-5p and PFKFB3 levels. Multivariate logistic regression was performed to identify independent prognostic factors, and ROC curves

were used to evaluate the predictive value of serum miR-106a-5p and PFKFB3 levels. **Results** Compared with the healthy control group, the sepsis group showed significantly lower serum miR-106a-5p levels and higher PFKFB3 levels ($t/P=22.855/<0.001$, $17.897/<0.001$). A binding site was identified at position 1506-1512 of the PFKFB3 3'-UTR. Serum miR-106a-5p levels were negatively correlated with PFKFB3 levels in sepsis patients ($r/P=0.669/<0.001$). Compared with the general sepsis subgroup, the septic shock subgroup had lower miR-106a-5p levels and higher PFKFB3 levels ($t/P=7.025/<0.001$, $6.770/<0.001$). The 90-day mortality rate was 39.47% (60/152). Septic shock, higher SOFA scores, higher APACHE II scores, and elevated PFKFB3 were identified as independent risk factors for death, whereas high miR-106a-5p was an independent protective factor [$OR(95\% CI)=7.933(1.932-32.570), 1.262(1.104-1.443), 1.070(1.025-1.116), 1.034(1.013-1.055), 0.850(0.785-0.920)$]. The AUCs for predicting prognosis using serum miR-106a-5p, PFKFB3, and their combination were 0.790, 0.782, and 0.892, respectively, with the combined prediction outperforming either marker alone ($Z/P=3.388/0.001$, $3.695/<0.001$). **Conclusion** The miR-106a-5p/PFKFB3 axis correlates with sepsis severity and outcomes, offering synergistic prognostic value.

【Key words】 Sepsis; miR-106a-5p; 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3; Prognosis

全球每年新发脓毒症患者 4 890 万例,死亡 1 100 万例^[1]。我国重症监护室脓毒症发生率为 33.6%,其中脓毒症和脓毒性休克 90 d 病死率分别为 33.5%~53.3%、48.7%^[2]。炎症反应、氧化应激、细胞凋亡是脓毒症发生发展的关键机制^[3]。研究表明,微小 RNA (microRNA, miR) 能调控多种靶基因参与脓毒症过程^[4]。miR-106a-5p 是一种保守 miR, Chen 等^[5]通过 RNA 测序发现,miR-106a-5p 为脓毒症患者差异表达的 miR 之一。6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3, PFKFB3) 是一种糖酵解酶,能通过调控糖酵解促进炎症反应^[6]。Li 等^[7]实验报道,PFKFB3 在脓毒症小鼠中高表达,并能促进脓毒症诱导的急性肺损伤。血清 miR-106a-5p、PFKFB3 对脓毒症患者的临床价值尚不清楚,本研究拟分析脓毒症患者血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平与病情及预后的关系,旨在为改善患者预后提供更多依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2022 年 1 月—2024 年 9 月延安大学附属医院重症医学科收治的脓毒症患者 152 例为脓毒症组,男 102 例、女 50 例,年龄 32~78 (58.45±8.15) 岁。根据病情程度分为普通脓毒症亚组 84 例和脓毒性休克亚组 68 例。另按照 2:1 比例选取医院同期健康体检志愿者 76 例为健康对照组,男 53 例、女 23 例,年龄 18~77 (57.52±7.12) 岁。脓毒症组与健康对照组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准通过 (IIT-R-20250128 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入住重症监护室时间≥48 h;②年龄>18 岁;③符合脓毒症国际

3.0 诊断标准^[8];④临床资料完整。(2) 排除标准:①原发性心、肝、肾、脑等重要器官功能不全者;②自身免疫性疾病或近期使用免疫抑制剂;③精神病患者;④恶性肿瘤;⑤自动出院或放弃治疗;⑥不能接受随访或失访。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:性别、年龄、感染部位、基础疾病、机械通气时间、血压、呼吸频率、心率、序贯器官衰竭评估 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分、急性生理和慢性健康评估 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分、血红蛋白 (Hb)、白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)、C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、尿酸 (UA)、肌酐 (SCr)。

1.3.2 血清 miR-106a-5p 相对表达量与 PFKFB3 水平检测:于患者入住重症监护室时、健康对照组体检时采集肘静脉血 3 ml,离心取血清保存至检测。取部分血清,加入总 RNA 提取试剂[和元李记(上海)生物技术有限公司,货号:AN51L758]提取总 RNA,逆转录为 cDNA (武汉科昊佳生物科技有限公司,货号:K1622)。参照实时荧光定量聚合酶链式反应试剂说明书进行扩增(苏州近岸蛋白质科技股份有限公司,货号:E096)。反应体系:2×SYBR Green qPCR Master Mix (ROX2 plus) 10 μl、上下游引物各 0.4 μl、cDNA 模板 2 μl、ddH₂O 补足至 20 μl;反应程序:95℃ 5 min 1 次,95℃ 10 s,60℃ 30 s,70℃ 10 s,共计 40 次。miR-106a-5p 上游引物 5'-GCCCAAAGTGCTAACAGTGC-3',下游引物 5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3',U6 上游引物 5'-GGATGTAGCCCTTCTCTA-3',下游引物 5'-ATAACATCAACAGCCAGAT-3'。以 U6 为内参,2^{-ΔΔCT} 法计算 miR-106a-5p 相对表达量。采用酶联免疫吸附法检测

PFKFB3 水平[维百奥(北京)生物科技有限公司试剂盒,货号:NBE-232695]。

1.3.3 结合位点预测:通过在线数据库(StarBase; https://www.targetscan.org/vert_72/) 预测 miR-106a-5p 与 PFKFB3 的结合位点。

1.3.4 随访与预后:根据脓毒症患者入院后 90 d 随访预后情况分为死亡亚组 60 例和存活亚组 92 例^[9]。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。计数资料以频数/构成比(%)表示,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 t 检验;Pearson 相关系数分析脓毒症患者血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平的相关性;多因素 Logistic 分析影响脓毒症患者预后的因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平对脓毒症患者预后的预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平比较 与健康对照组血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平[(1.16±0.16)、(103.63±26.10 ng/L)]比较,脓毒症组血清 miR-106a-5p 相对表达量(0.69±0.14)降低,PFKFB3 水平(187.11±44.09 ng/L)升高($t/P=22.855/<0.001$ 、17.897/ <0.001)。

2.2 脓毒症患者血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平的相关性 数据库预测显示,miR-106a-5p 与 PFKFB3 3'非翻译端 1506-1512 处存在结合位点,见图 1。Pearson 相关分析显示,脓毒症患者血清 miR-106a-5p 与 PFKFB3 水平呈负相关($r/P=-0.669/<0.001$),见图 2。

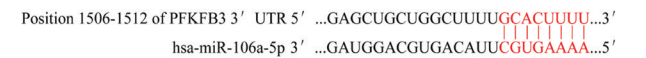


图 1 miR-106a-5p 与 PFKFB3 的结合位点
Fig.1 Binding sites of miR-106a-5p to PFKFB3

2.3 不同病情程度脓毒症患者血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平比较 与普通脓毒症亚组血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平[(0.73±0.15)、(174.55±40.92 ng/L)]比较,脓毒性休克亚组血清 miR-106a-5p 相对表达量(0.64±0.11)降低,PFKFB3 水平(202.62±43.19 ng/L)升高($t/P=4.285/<0.001$ 、4.101/ <0.001)。

2.4 不同预后脓毒症患者临床资料比较 152 例脓毒症患者入院后 90 d 病死率为 39.47%(60/152)。与存活亚组比较,死亡亚组脓毒性休克比例、机械通气时间 ≥ 3 d 比例、SOFA 评分、APACHE II 评分增加,

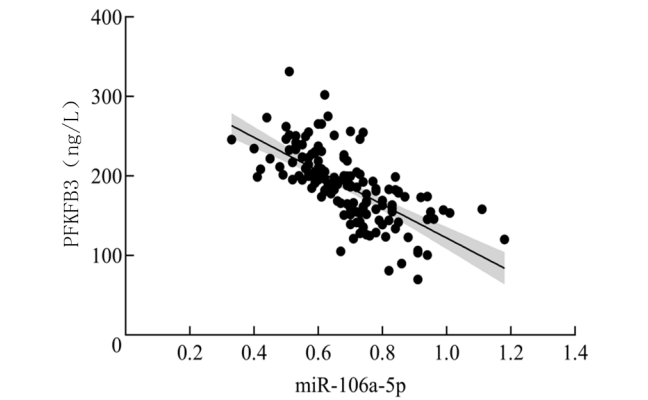


图 2 脓毒症患者血清 miR-106a-5p 与 PFKFB3 水平的相关性
Fig.2 Correlation between serum miR-106a-5p and PFKFB3 levels in sepsis patients

PFKFB3 水平升高,miR-106a-5p 水平降低($P<0.01$),见表 1。

2.5 多因素 Logistic 分析影响脓毒症患者预后的因素 以脓毒症患者预后为因变量(不良/良好=1/0),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:脓毒性休克、SOFA 评分高、APACHE II 评分高、PFKFB3 高为脓毒症患者预后不良的独立危险因素,miR-106a-5p 高为独立保护因素($P<0.01$),见表 2。

表 2 多因素 Logistic 分析影响脓毒症患者预后的因素
Tab.2 Factors influencing the prognosis of sepsis patients by multivariate Logistic analysis

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-2.812	2.889	0.947	0.330	0.060	-
脓毒性休克	2.071	0.721	8.261	0.004	7.933	1.932~32.570
机械通气时间 ≥ 3 d	1.412	0.754	3.505	0.061	4.106	0.936~18.010
SOFA 评分高	0.233	0.068	11.607	0.001	1.262	1.104~1.443
APACHE II 评分高	0.067	0.022	9.690	0.002	1.070	1.025~1.116
miR-106a-5p 高	-0.162	0.040	16.159	<0.001	0.850	0.785~0.920
PFKFB3 高	0.034	0.010	10.628	0.001	1.034	1.013~1.055

2.6 血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平对脓毒症患者预后的预测效能 绘制血清 miR-106a-5p、PFKFB3 预测脓毒症患者预后的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 miR-106a-5p、PFKFB3 及二者联合预测脓毒症患者预后的 AUC 分别为 0.790、0.782、0.892,二者联合高于血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平单独预测的 AUC($Z/P=3.388/0.001$ 、3.695/ <0.001),见表 3、图 3。

表 1 不同预后脓毒症患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data of sepsis patients with different prognoses					
项 目		存活亚组 (n=92)	死亡亚组 (n=60)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	59(64.13)	43(71.67)	0.934	0.334
	女	33(35.87)	17(28.33)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		57.55±8.30	59.83±7.80	1.695	0.092
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)		92.76±4.42	91.62±5.15	1.460	0.146
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)		64.91±7.26	64.15±10.61	0.527	0.599
呼吸频率($\bar{x}\pm s$,次/min)		26.62±5.46	27.77±4.85	1.323	0.188
心率($\bar{x}\pm s$,次/min)		110.96±5.71	111.97±7.03	0.972	0.333
吸烟史[例(%)]		50(54.35)	35(58.33)	0.234	0.629
饮酒史[例(%)]		41(44.57)	29(48.33)	0.208	0.649
感染部位[例(%)]	泌尿系统	8(8.70)	4(6.67)	1.556	0.907
	神经系统	7(7.61)	7(11.67)		
	消化系统	7(7.61)	4(6.67)		
	血液系统	30(32.61)	17(28.33)		
	呼吸系统	32(34.78)	24(40.00)		
	其他	8(8.70)	4(6.67)		
病情程度[例(%)]	普通脓毒症	66(71.74)	18(30.00)	25.591	<0.001
	脓毒性休克	26(28.27)	42(70.00)		
基础疾病[例(%)]	糖尿病	20(21.74)	17(28.33)	0.857	0.354
	高血压	32(34.78)	24(40.00)	0.425	0.515
	冠心病	14(15.22)	10(16.67)	0.057	0.811
机械通气时间[例(%)]	<3 d	68(73.91)	27(45.00)	12.953	<0.001
	≥3 d	24(26.09)	33(55.00)		
SOFA 评分($\bar{x}\pm s$,分)		10.43±5.97	17.23±5.40	7.117	<0.001
APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$,分)		21.74±15.08	38.77±16.04	6.636	<0.001
Hb($\bar{x}\pm s$,g/L)		108.94±23.87	102.92±32.17	1.242	0.217
WBC($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)		13.39±6.66	13.86±5.14	0.468	0.641
PLT($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)		182.14±53.33	167.24±46.85	1.765	0.080
CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)		118.55±51.57	134.54±55.25	1.816	0.071
PCT($\bar{x}\pm s$,μg/L)		7.56±3.91	8.73±3.11	1.951	0.053
UA($\bar{x}\pm s$,μmol/L)		381.78±124.87	429.52±162.73	1.932	0.056
SCr($\bar{x}\pm s$,μmol/L)		79.41±33.54	86.13±28.41	1.280	0.203
miR-106a-5p($\bar{x}\pm s$)		0.75±0.13	0.61±0.11	7.025	<0.001
PFKFB3($\bar{x}\pm s$,ng/L)		169.94±37.19	213.43±40.96	6.770	<0.001

表 3 血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平对脓毒症患者预后的预测效能

Tab.3 The predictive power of serum miR-106a-5p and PFKFB3 levels on the prognosis of sepsis patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
miR-106a-5p	0.65	0.790	0.717~0.852	0.850	0.565	0.415
PFKFB3	208.82 ng/L	0.782	0.707~0.844	0.650	0.815	0.465
二者联合		0.892	0.832~0.937	0.733	0.902	0.635

3 讨 论

虽然目前感染控制、液体复苏、血流动力学支持、多器官支持疗法等治疗措施不断改进,但由于脓毒症病情进展迅速,个体差异大,其预后一直较差^[10-11]。鉴于其严重形势,早期识别脓毒症患者病情及预后,对促进早期干预和改善预后的意义重大。目前临床常用

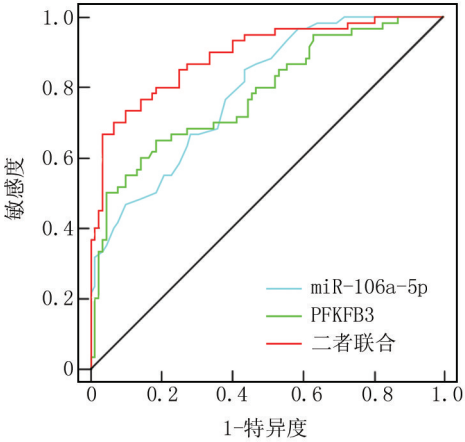


图 3 血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平预测脓毒症患者预后的 ROC 曲线

Fig.3 ROC curve for predicting the prognosis of sepsis patients based on serum miR-106a-5p and PFKFB3 levels

SOFA 评分、APACHE II 评分评估病情和预后,但 SOFA 评分更多用于脓毒症的诊断,且评分系统依赖多个临床参数,计算复杂,动态监测能力有限^[12-13]。因此,有必要寻找价廉、简便和可重复性高的血清指标。

感染刺激宿主免疫系统激活免疫细胞后,能释放大量促炎细胞因子导致炎性级联反应失衡,进而引起全身性炎性反应综合征,并激活氧化应激和诱导细胞凋亡,从而导致内皮损伤、微循环障碍、凝血功能紊乱、组织低灌注和多器官功能损害,促进脓毒症的发生发展^[3]。miR 是一种与靶基因 3'非翻译区结合后负向调控其表达的非编码 RNA,能通过调节炎性反应、氧化应激、细胞凋亡等机制来参与脓毒症过程^[14]。miR-106a-5p 定位于人染色体 Xq26.2,已被证实多种病理生理过程中发挥重要的抗炎、抗氧化和抗凋亡作用^[15-17]。在盲肠结扎穿刺诱导的脓毒症相关急性肾损伤模型中,miR-106a-5p 表达下调,而其上调可靶向抑制高迁移率族蛋白 B1,减少促炎因子和凋亡基因的表达,同时增强抗氧化酶水平,从而缓解肾脏氧化应激、炎性反应和细胞凋亡^[18]。类似地,在脓毒症相关急性肺损伤模型中,miR-106a-5p 通过靶向乳铁蛋白促进巨噬细胞向 M2 型极化,减少肺部炎性反应和细胞凋亡^[19]。这些研究均表明,miR-106a-5p 在脓毒症过程中可能通过抑制炎性反应、减少氧化损伤和抑制细胞凋亡发挥保护作用。同时,Chen 等^[5]研究发现,脓症患者血清中 miR-106a-5p 表达水平显著降低。本研究进一步证实,脓症患者血清 miR-106a-5p 水平明显降低,且在脓毒性休克患者及死亡患者中下降更为显著。其机制可能是,miR-106a-5p 能靶向下调高迁移率族蛋白 B1、乳铁蛋白等基因表达,减少促炎细胞因子、活性氧、凋亡因子产生,并上调抗氧化酶的表达,从而减少炎性反应风暴、缓解氧化损伤、抑制器官细胞凋亡,延缓脓症患者病情进展并降低死亡风险^[18-20]。

糖酵解是葡萄糖在细胞质内通过一系列酶促反应分解为丙酮酸或乳酸的过程,能通过促进免疫细胞代谢重编程,为炎性反应信号传导提供能量和代谢中间产物,从而促进脓毒症炎性反应进展^[21]。PFKFB3 是多种细胞内存在的一种糖酵解酶,能通过催化果糖-6-磷酸合成果糖-2,6-二磷酸,加速将葡萄糖转化为丙酮酸,从而促进糖酵解,与炎性反应增强密切相关^[6]。PFKFB3 在脓毒症相关急性肺损伤中高表达,能通过糖酵解增强 CXC 趋化因子受体 4hi 中性粒细胞形成中性粒细胞胞外陷阱,加剧炎性反应和组织损伤^[22]。PFKFB3 高表达还能促进巨噬细胞糖酵解和 M1 极化,

从而加剧脓毒症小鼠肺部炎性反应^[23]。反之,抑制 PFKFB3 表达能下调糖酵解,从而减轻脓毒症模型肠道、肺脏等组织器官损伤^[24-25]。本研究发现,脓症患者血清 PFKFB3 水平升高,脓毒性休克患者进一步升高,且血清 PFKFB3 水平升高会增加患者死亡风险。其机制可能是,PFKFB 能通过增强糖酵解促进中性粒细胞激活和中性粒细胞外陷阱形成,产生大量促炎因子,加剧组织损伤和炎性反应;同时 PFKFB 介导的糖酵解能促进巨噬细胞向 M1 型极化,分泌大量促炎因子进一步加剧全身炎性反应和组织器官损伤,加重脓症患者病情和增加死亡风险^[26]。Wang 等^[27]实验也报道,下调 PFKFB 能抑制糖酵解来减少脓毒症小鼠全身炎性反应,从而改善多器官损伤。

本研究通过在线数据预测和相关性分析发现,miR-106a-5p 与 PFKFB3 3'非翻译端 1506-1512 处存在结合位点,且脓症患者血清 miR-106a-5p 与 PFKFB3 水平呈负相关,提示 miR-106a-5p 和 PFKFB3 可能同时影响脓毒症病情及预后。Chen 等^[28]也指出,miR-106a-5p 能靶向下调 PFKFB3 抑制巨噬细胞糖酵解、炎性反应和细胞炎性坏死,从而改善脓毒症相关炎性反应,进一步佐证了本研究结果。本研究 ROC 曲线显示,二者联合的预测效能高于血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平单独预测。说明同时检测血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平具备更高的预后预测效能,有利于指导临床医师更好地识别高风险患者,优化个体化治疗方案,改善患者预后。

4 结 论

综上所述,血清 miR-106a-5p 水平降低和 PFKFB3 水平升高与脓症患者病情加重及预后不良有关,二者联合预测预后的效能较高。但本研究样本量有限,未来需开展多中心、大样本的研究以提高结果的普适性;同时仅检测了血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平,未进一步探讨其具体机制,未来可结合细胞与动物实验深入研究其作用机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

姜文娟:研究命题的提出、设计及实施,病例采集、数据分析,论文撰写;郑艳妮:数据处理、分析,论文修订;任阳:数据处理、分析;李百远、李婷婷:病例采集

参考文献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: Analysis for the global burden of disease study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219):200-211. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [2] Liu YC, Yao Y, Yu MM, et al. Frequency and mortality of sepsis

- and septic shock in China: A systematic review and Meta-analysis [J]. BMC Infect Dis, 2022, 22 (1) : 564. DOI: 10.1186/s12879-022-07543-8.
- [3] Marshall T, Dysert K, Young M, et al. Pathophysiology of sepsis [J]. Crit Care Nurs Q, 2025, 48 (2) : 88-92. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000552.
- [4] Khidr EG, El-Sayyad GS, Abulsoud AI, et al. Unlocking the potential of miRNAs in sepsis diagnosis and prognosis: From pathophysiology to precision medicine[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2025, 39 (2) : e70156. DOI:10.1002/jbt.70156.
- [5] Chen G, Zhang W, Wang C, et al. Identification of prognostic biomarkers of sepsis and construction of ceRNA regulatory networks[J]. Sci Rep, 2025, 15 (1) : 2850. DOI:10.1038/s41598-024-78502-3.
- [6] Zhou L, Li J, Wang J, et al. Pathogenic role of PFKFB3 in endothelial inflammatory diseases[J]. Front Mol Biosci, 2024, 11:1454456. DOI:10.3389/fmolb.2024.1454456.
- [7] Li W, Li Y, Xiao L, et al. Micheliolide attenuates sepsis-induced acute lung injury by suppressing mitochondrial oxidative stress and PFKFB3-driven glycolysis [J]. J Transl Med, 2025, 23 (1) : 181. DOI:10.1186/s12967-024-05906-0.
- [8] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8) : 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [9] 白娟,杨蓉,贺外信.血清凝血酶—抗凝血酶Ⅲ复合物、可溶性fms 样酪氨酸激酶-1 水平与脓毒症患者病情进展和预后的关系 [J].国际检验医学杂志, 2024, 45 (16) : 1946-1951. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.16.006.
- [10] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会,中华医学会急诊医学分会,中国医师协会急诊医师分会,等.中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J].中国急救医学, 2020, 40 (7) : 577-588. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2020.07.001.
- [11] De Backer D, Deutschman CS, Hellman J, et al. Surviving sepsis campaign research priorities 2023[J]. Crit Care Med, 2024, 52 (2) : 268-296. DOI:10.1097/CCM.00000000000006135.
- [12] 王静.脓毒症相关生物标志物的研究进展[J].疑难病杂志, 2023, 22 (5) : 540-545. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.020.
- [13] 王晶,郭涛,杨婷雯,等.活化凝血时间、纤维蛋白凝结速率联合APACHE II 评分对脓毒症患者 28 天预后的评估价值[J].微循环学杂志, 2025, 35 (1) : 16-20. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1740.2025.01.003.
- [14] Valsamaki A, Vazgiourakis V, Mantzaris K, et al. MicroRNAs in sepsis [J]. Biomedicines, 2024, 12 (9) : 2049. DOI: 10.3390/biomedicines12092049.
- [15] Ghafouri-Fard S, Shoorei H, Sabernia T, et al. Circular RNAs and inflammation: Epigenetic regulators with diagnostic role[J]. Pathol Res Pract, 2023, 251:154912. DOI:10.1016/j.prp.2023.154912.
- [16] Xiang Q, Wang J, Wang T, et al. Combination of baicalein and miR-106a-5p mimics significantly alleviates IL-1 β -induced inflammatory injury in CHON-001 cells[J]. Exp Ther Med, 2021, 21 (4) : 345. DOI:10.3892/etm.2021.9776.
- [17] Tang J, Yan B, Tang Y, et al. Baicalein ameliorates oxidative stress and brain injury after intracerebral hemorrhage by activating the Nrf2/ARE pathway via miR-106a-5p/PHLPP2 axis[J]. Int J Neurosci, 2023, 133 (12) : 1380-1393. DOI: 10.1080/00207454.2022.2080676.
- [18] Xu HP, Ma XY, Yang C. Circular RNA TLK1 promotes sepsis-associated acute kidney injury by regulating inflammation and oxidative stress through miR-106a-5p/HMGB1 axis [J]. Front Mol Biosci, 2021, 8:660269. DOI:10.3389/fmolb.2021.660269.
- [19] He W, Xu C, Huang Y, et al. Therapeutic potential of ADSC-EV-derived lncRNA DLEU2: A novel molecular pathway in alleviating sepsis-induced lung injury via the miR-106a-5p/LXN axis [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 130: 111519. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111519.
- [20] Deng C, Zhao L, Yang Z, et al. Targeting HMGB1 for the treatment of sepsis and sepsis-induced organ injury[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43 (3) : 520-528. DOI:10.1038/s41401-021-00676-7.
- [21] Sun Z, Song Y, Li J, et al. Potential biomarker for diagnosis and therapy of sepsis: Lactylation [J]. Immun Inflamm Dis, 2023, 11 (10) : e1042. DOI:10.1002/iid3.1042.
- [22] Liu D, Xiao M, Zhou J, et al. PFKFB3 promotes sepsis-induced acute lung injury by enhancing NET formation by CXCR4hi neutrophils[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 123: 110737. DOI:10.1016/j.intimp.2023.110737.
- [23] He Q, Yin J, Zou B, et al. WIN55212-2 alleviates acute lung injury by inhibiting macrophage glycolysis through the miR-29b-3p/FOXO3/PFKFB3 axis[J]. Mol Immunol, 2022, 149:119-128. DOI: 10.1016/j.molimm.2022.06.005.
- [24] Zhang Y, Liu Y, Xie Z, et al. Inhibition of PFKFB preserves intestinal barrier function in sepsis by inhibiting NLRP3/GSDMD [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 8704016. DOI: 10.1155/2022/8704016.
- [25] Chen S, Zhang Q, Sun L, et al. HP promotes neutrophil inflammatory activation by regulating PFKFB2 in the glycolytic metabolism of sepsis [J]. PLoS One, 2024, 19 (1) : e0296266. DOI: 10.1371/journal.pone.0296266.
- [26] Xiao M, Liu D, Xu Y, et al. Role of PFKFB3-driven glycolysis in sepsis [J]. Ann Med, 2023, 55 (1) : 1278-1289. DOI: 10.1080/07853890.2023.2191217.
- [27] Wang D, Bi X, Zhao L, et al. Targeting SphK1/S1PR3 axis ameliorates sepsis-induced multiple organ injury via orchestration of macrophage polarization and glycolysis[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2025, 1872 (1) : 119877. DOI: 10.1016/j.bbamer.2024.119877.
- [28] Chen Y, Zhang P, Han F, et al. MiR-106a-5p targets PFKFB3 and improves sepsis through regulating macrophage pyroptosis and inflammatory response [J]. J Biol Chem, 2024, 300 (6) : 107334. DOI:10.1016/j.jbc.2024.107334.

(收稿日期:2025-04-19)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.013

论著 · 临床

血清 ApoJ、TSG-6 对颈动脉内膜剥脱术患者术后颈动脉内膜中层厚度增厚的评估价值

单绍银, 童垣皓, 孙皓, 张蔚然, 刘超, 沈镜孚, 韩志锋



基金项目: 江苏省卫生健康委科研项目(ZD2021032)

作者单位: 210000 江苏南京, 南京明基医院胸外科(单绍银、童垣皓、张蔚然、刘超、沈镜孚、韩志锋), 超声科(孙皓)

通信作者: 孙皓, E-mail: 3091438056@ qq.com

【摘要】目的 探究血清载脂蛋白 J(ApoJ)、肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 6(TSG-6) 水平对行颈动脉内膜剥脱术(CEA) 的患者发生术后颈动脉内膜中层厚度(CIMT) 增厚的评估价值。**方法** 选取 2020 年 1 月—2022 年 9 月南京明基医院胸外科收治的行 CEA 手术的颈动脉狭窄(CAS) 患者 120 例为 CAS 组, 根据术后 2 年 CIMT 厚度将 CAS 患者分为增厚亚组 31 例(CIMT 厚度 ≥ 1.0 mm) 和未增厚亚组 89 例(CIMT 厚度 < 1.0 mm), 另选取同时期医院健康体检者 60 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 ApoJ、TSG-6 水平; Pearson 相关系数分析 CAS 患者血清 ApoJ、TSG-6 水平与 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、术后 2 年 CIMT 厚度的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的影响因素; 受试者工作特征(ROC) 曲线评估血清 ApoJ、TSG-6 水平对 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的预测价值。**结果** CAS 组血清 ApoJ、TSG-6 水平高于健康对照组 ($t/P = 9.656 / < 0.001$, $9.534 / < 0.001$); 与未增厚亚组比较, 增厚亚组 D-二聚体(D-D)、CRP、TNF- α 水平升高, ApoJ、TSG-6 水平降低 ($t/P = 3.454 / 0.001$, $8.321 / < 0.001$, $4.204 / < 0.001$, $4.184 / < 0.001$, $3.432 / 0.001$); Pearson 相关分析显示, CAS 患者血清 ApoJ、TSG-6 水平分别与 CRP、TNF- α 水平呈正相关 ($r/P = 0.564 / 0.021$, $0.612 / 0.004$, $0.598 / 0.013$, $0.690 / < 0.001$), 与术后 2 年 CIMT 厚度呈负相关 ($r/P = -0.599 / < 0.001$, $-0.509 / 0.016$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, ApoJ、TSG-6 水平高是 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的保护因素 [$OR(95\%CI) = 0.808(0.687 \sim 0.951)$, $0.761(0.593 \sim 0.975)$]; 血清 ApoJ、TSG-6 水平单独及二者联合预测 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的曲线下面积(AUC) 分别为 0.642、0.715、0.875, 二者联合的 AUC 大于单独预测 ($Z/P = 2.169 / 0.015$, $3.092 / 0.001$)。**结论** CAS 患者血清 ApoJ、TSG-6 表达上调, 二者与 CEA 术后发生 CIMT 增厚和炎症反应相关, 且均为 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的独立影响因素, 联合检测对于 CIMT 增厚的发生风险具有较高的临床预测价值。

【关键词】 颈动脉狭窄; 颈动脉内膜剥脱术; 颈动脉内膜中层厚度增厚; 载脂蛋白 J; 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 6

【中图分类号】 R543.4 **【文献标识码】** A

Clinical value of serum ApoJ and TSG-6 in assessing postoperative media thickening in patients undergoing carotid endarterectomy Shan Shaoyin*, Tong Yuanhao, Sun Hao, Zhang Weiran, Liu Chao, Shen Jingfu, Han Zhifeng. * Department of Thoracic Surgery, Nanjing Mingji Hospital, Jiangsu, Nanjing 210000, China

Funding program: Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (ZD2021032)

Corresponding author: Sun Hao, E-mail: 3091438056@ qq.com

【Abstract】Objective To investigate the value of serum apolipoprotein J (ApoJ) and tumor necrosis factor-stimulated gene-6 (TSG-6) levels in evaluating postoperative carotid intima-media thickness (CIMT) in patients undergoing carotid endarterectomy (CEA). **Methods** A total of 120 patients with carotid artery stenosis (CAS) who underwent CEA in the Department of Thoracic Surgery, Nanjing Mingji Hospital from January 2020 to September 2022 were selected as the CAS group. Based on CIMT measured 2 years post-operation, CAS patients were divided into a thickening subgroup (CIMT ≥ 1.0 mm, $n=31$) and a non-thickening subgroup (CIMT < 1.0 mm, $n=89$). Additionally, 60 healthy subjects during the same period were selected as the healthy control group. Serum ApoJ and TSG-6 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between serum ApoJ and TSG-6 levels and CRP, TNF- α , and CIMT thickness 2 years after operation in CAS patients. Multivariate logistic regression analysis was used to identify influencing factors of CIMT thickening after CEA in CAS patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum ApoJ and TSG-6 levels for CIMT thickening after CEA. **Results** Serum ApoJ and TSG-6 levels in the CAS

group were higher than those in the healthy control group ($t/P=9.656/<0.001$, $9.534/<0.001$). Compared with the non-thickening subgroup, the thickening subgroup had increased levels of D-dimer (D-D), C-reactive protein (CRP), and tumor necrosis factor- α (TNF- α), and decreased levels of ApoJ and TSG-6 ($t/P=3.454/0.001$, $8.321/<0.001$, $4.204/<0.001$, $4.184/<0.001$, $3.432/0.001$). Pearson correlation analysis showed that serum ApoJ and TSG-6 levels in CAS patients were positively correlated with CRP and TNF- α levels ($r/P=0.564/0.021$, $0.612/0.004$, $0.598/0.013$, $0.690/<0.001$), and negatively correlated with CIMT thickness 2 years after operation ($r/P=-0.599/<0.001$, $-0.509/0.016$). Multivariate logistic regression analysis indicated that high levels of ApoJ and TSG-6 were protective factors [OR (95% CI)= 0.808 ($0.687-0.951$), 0.761 ($0.593-0.975$)]. The area under the curve (AUC) of serum ApoJ and TSG-6 levels alone and their combination in predicting CIMT thickening after CEA were 0.715, 0.642, and 0.875, respectively. The AUC of the combination was greater than that of either marker alone ($Z/P=2.169/0.015$, $3.092/0.001$).

Conclusion Serum ApoJ and TSG-6 expression is upregulated in CAS patients, which is associated with CIMT thickening and inflammatory response after CEA. Both are independent influencing factors for CIMT thickening after CEA in CAS patients. Combined detection has high clinical value for assessing the risk of CIMT thickening after CEA.

【Key words】 Carotid artery stenosis; Carotid endarterectomy; Intima-media thickening; Apolipoprotein J; Tumor necrosis factor-stimulated gene-6

颈动脉狭窄(carotid artery stenosis, CAS)是脑卒中的常见病因^[1],颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)为其主要治疗手段,而 CEA 术后再狭窄仍是血管外科亟待解决的难题。动脉粥样硬化是 CAS 主要病理基础,颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)为早期评估指标,可用于预测血管重塑及病情进展^[2]。探索准确评估 CEA 术后 CIMT 增厚的生物标志物,对识别手术获益人群、监测术后病情进展具有重要意义。载脂蛋白 J (apolipoprotein J, ApoJ)是一种多功能糖蛋白,在脂质转运、血管平滑肌细胞分化、免疫调节、抗炎及组织重塑中发挥重要作用^[3]。研究表明,其与血管成形术后冠状动脉再狭窄密切相关^[4]。肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 6(tumor necrosis factor α -stimulated gene 6, TSG-6)为重要炎症调节因子,在动脉粥样硬化、组织修复及免疫调节过程中具有关键作用,为 CAS 的新型预测指标^[5]。鉴于 ApoJ、TSG-6 在血管重塑中的潜在作用,本研究拟探讨二者在 CEA 术后 CIMT 增厚患者中的表达及对术后再狭窄的预测价值,以期优化 CAS 患者的术后管理提供新的生物学依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2022 年 9 月南京明基医院胸外科收治的行 CEA 手术的 CAS 患者 120 例为 CAS 组,男 87 例,女 33 例;年龄 41~78(56.27 ± 9.74)岁;症状性 CAS 64 例,无症状性 CAS 56 例。另选取同时期医院健康体检者 60 例为健康对照组,男 38 例,女 22 例;年龄 42~80(56.01 ± 12.58)岁。2 组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(R20191212),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 CAS 诊断标准^[6];②具备 CEA 适应证;③年龄 ≥ 18 岁;④临床资料齐全。(2)排除标准:①术前接受过其他血运重建手术(如颈动脉支架置入术)者;②术前存在颈内动脉颅内段完全闭塞者;③合并严重心肺疾病、炎症反应性疾病、凝血功能障碍者;④3 个月内发生进展性脑卒中或短暂性脑缺血发作频发者;⑤合并恶性肿瘤、神经退行性疾病者;⑥术前存在麻醉禁忌证。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集 CAS 患者性别、年龄、体质指数(BMI)、合并症(高血压、糖尿病、冠心病、脑卒中、高脂血症)、个人史(吸烟史、饮酒史)、CEA 手术方式(标准颈动脉内膜剥脱术)、实验室指标[白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、白蛋白(Alb)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]等。

1.3.2 血清 ApoJ、TSG-6 水平检测:于 CAS 患者入院时及健康对照组体检当日采集外周静脉血 5 ml,离心留取血清后 -80°C 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 ApoJ、TSG-6 水平, ApoJ(货号: LCS11727)与 TSG-6 试剂盒(货号: mls_w_E1651)分别购自厦门仑昌硕生物科技有限公司与上海酶联生物技术有限公司。

1.3.3 复查与随访:术后每 6 个月来院复查 1 次,采用颈部血管超声检查患者 CEA 术后 CIMT 厚度情况,由 2 名经验丰富的影像学专家采用盲法共同进行评估。随访 CAS 患者术后 2 年内 CIMT 增厚情况,以《头颈部血管超声若干问题的专家共识(颈动脉部分)》^[7]为判断标准,将 CAS 患者分为增厚亚组 31 例(CIMT 厚度 $\geq$

1.0 mm)和未增厚亚组 89 例(CIMT 厚度<1.0 mm)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.00 软件整理与分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;Pearson 相关系数分析 CAS 患者血清 ApoJ、TSG-6 水平与 CRP、TNF- α 、术后 2 年 CIMT 厚度的相关性;多因素 Logistic 回归分析 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 ApoJ、TSG-6 水平对 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 ApoJ、TSG-6 水平比较 CAS 组血清 ApoJ、TSG-6 水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组与 CAS 组血清 ApoJ、TSG-6 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab.1 Comparison of Serum ApoJ and TSG-6 Levels Between the Healthy Control Group and the CAS Group

组 别	例数	ApoJ(mg/L)	TSG-6(ng/L)
健康对照组	60	38.13±12.66	8.89±2.64
CAS 组	120	68.94±30.02	13.35±3.51
<i>t</i> 值		9.656	9.534
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组 CAS 患者临床/病理特征比较 与未增厚亚组比较,增厚亚组 D-D、CRP、TNF- α 水平升高,ApoJ、TSG-6 水平降低($P<0.01$)。2 亚组其他临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 CAS 患者血清 ApoJ、TSG-6 水平与 CRP、TNF- α 、术后 2 年 CIMT 厚度的相关性 Pearson 相关分析显示,CAS 患者血清 ApoJ、TSG-6 水平分别与 CRP、TNF- α 水平呈正相关,与术后 2 年 CIMT 厚度呈负相关($P<0.05$),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的影响因素 以 CAS 患者是否发生 CEA 术后 CIMT 增厚为因变量(赋值:是=1,否=0),以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:D-D、CRP、TNF- α 水平高是 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的危险因素,ApoJ、TSG-6 水平高是保护因素($P<0.05$),见表 4。

2.5 血清 ApoJ、TSG-6 水平对 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的预测价值 绘制血清 ApoJ、TSG-6 水平单独与联合预测 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:

表 2 未增厚亚组与增厚亚组 CAS 患者临床/病理特征比较
Tab.2 Comparison of clinical/pathological characteristics between the non-thickening subgroup and the thickening subgroup of CAS patients

项 目	未增厚亚组 (<i>n</i> = 89)	增厚亚组 (<i>n</i> = 31)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男[例(%)]	69(77.53)	23(74.19)	0.143	0.705
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	55.26±10.27	56.18±11.01	0.408	0.684
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.45±2.03	23.99±2.47	1.095	0.276
有症状性CAS[例(%)]	46(51.69)	17(54.84)	0.092	0.762
高血压[例(%)]	33(37.08)	11(35.48)	0.025	0.874
糖尿病[例(%)]	18(20.22)	7(22.58)	0.077	0.781
冠心病[例(%)]	10(11.24)	5(16.13)	0.155	0.693
脑卒中[例(%)]	16(17.98)	6(19.35)	0.029	0.864
高脂血症[例(%)]	42(47.19)	14(45.16)	0.038	0.845
吸烟史[例(%)]	31(34.83)	12(38.71)	0.150	0.698
饮酒史[例(%)]	32(35.96)	10(32.26)	0.138	0.710
标准颈动脉内膜剥脱术[例(%)]	72(80.90)	25(80.65)	0.001	0.975
WBC($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	10.13±1.42	10.76±1.75	1.808	0.073
PLT($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	198.32±21.55	202.54±23.40	0.882	0.379
Alb($\bar{x}\pm s$,g/L)	35.72±2.88	34.65±2.71	1.862	0.065
Fib($\bar{x}\pm s$,g/L)	3.41±0.68	3.52±0.79	0.691	0.491
D-D($\bar{x}\pm s$,mg/L)	0.17±0.04	0.21±0.06	3.454	0.001
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.04±0.71	2.17±0.80	0.801	0.424
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.89±0.56	1.92±0.63	0.235	0.815
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	0.97±0.24	0.90±0.21	1.539	0.127
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.68±1.06	3.97±1.14	1.242	0.217
CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	29.32±7.76	45.46±9.78	8.321	<0.001
TNF- α ($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	11.51±6.33	17.60±7.15	4.204	<0.001
ApoJ($\bar{x}\pm s$,mg/L)	90.16±35.27	61.55±24.31	4.184	<0.001
TSG-6($\bar{x}\pm s$,ng/L)	13.82±3.52	12.01±3.24	3.432	0.001

表 3 CAS 患者血清 ApoJ、TSG-6 水平与 CRP、TNF- α 、术后 2 年 CIMT 厚度的相关性

Tab.3 Correlation between serum ApoJ and TSG-6 levels and CRP, TNF- α , and CIMT thickness at 2 years postoperatively in CAS patients

指 标	ApoJ		TSG-6	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
CRP	0.564	0.021	0.598	0.013
TNF- α	0.612	0.004	0.690	<0.001
术后 2 年 CIMT 厚度	-0.599	<0.001	-0.509	0.016

血清 ApoJ、TSG-6 水平单独及二者联合预测 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的 AUC 分别为 0.642、0.715、0.875,二者联合的 AUC 大于单独预测的 AUC($Z/P=2.169/0.015$ 、 $3.092/0.001$),见表 5、图 1。

3 讨论

颈动脉再狭窄是 CAS 患者接受 CEA 手术后常见的并发症,其发生与动脉粥样硬化斑块形成密切相关。CIMT 增厚作为动脉粥样硬化的早期标志,不仅可能参

表 4 影响 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的多因素 Logistic 回归分析

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing CIMT thickening after CEA in CAS patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
D-D 高	0.284	0.250	1.290	0.256	1.329	0.816~2.169
CRP 高	0.199	0.166	1.434	0.230	1.220	0.882~1.690
TNF- α 高	0.426	0.320	1.768	0.216	1.531	0.820~2.869
ApoJ 高	-0.213	-0.083	6.556	0.010	0.808	0.687~0.951
TSG-6 高	-0.273	-0.127	4.626	0.031	0.761	0.593~0.975

表 5 血清 ApoJ、TSG-6 水平对 CAS 患者 CEA 术后发生 CIMT 增厚的预测价值

Tab.5 Predictive value of serum ApoJ and TSG-6 levels for CIMT thickening after CEA in CAS patients

指 标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
ApoJ	78.91 mg/L	0.642	0.512~0.771	0.875	0.456	0.331
TSG-6	13.17 ng/L	0.715	0.593~0.836	0.688	0.678	0.366
二者联合		0.875	0.792~0.958	0.938	0.656	0.594

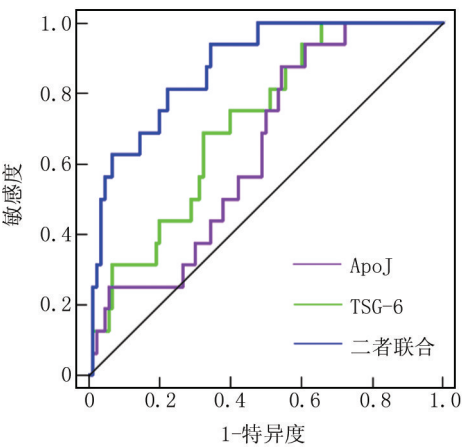


图 1 血清 ApoJ、TSG-6 水平预测 CEA 术后发生术后 CIMT 增厚的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum ApoJ and TSG-6 levels for predicting CIMT thickening after CEA

与颈动脉再狭窄的形成,同时也是心脑血管事件风险的独立预测指标^[8-9]。因此,早期、准确评估 CAS 患者术后 CIMT 增厚的风险,对于筛选预后不良的高危人群、采取针对性预防措施以及改善患者整体预后具有重要意义。目前,临床上常采用超声和 DSA 等方法对 CAS 术后颈动脉再狭窄进行诊断,但这些方法在检测时机上相对滞后,且存在一定的创伤性。因此,寻找高敏感度、高特异度的生物标志物或评估指标来预测 CEA 术后 CIMT 增厚,已成为学界亟待解决的重要

课题。

ApoJ 又称簇蛋白,是一种由 427 个氨基酸残基构成的异二聚体蛋白,含有 α 螺旋和肝素结合结构域,能与脂质结合形成脂蛋白,是高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的重要组成部分。ApoJ 在卵巢、肝脏、心脏等多种组织中均有表达,以细胞内形式和细胞外分泌的形式存在,细胞内形式的 ApoJ 通过与错误折叠的蛋白质形成复合物来抑制应激诱导的细胞凋亡,并促进其降解;分泌形式的 ApoJ 为细胞外分子伴侣,能识别并抑制多种蛋白质的异常聚集,具有细胞保护和抗炎特性^[10]。此外,ApoJ 可由促炎细胞因子、缺氧、应激诱导或凋亡诱导因子等刺激产生,参与细胞因子表达、脂质运输、细胞分化、组织重塑等过程,与阿尔茨海默病、癌症、骨关节炎等疾病的发生有关^[11-13]。新近研究发现 ApoJ 在 CEA 术后患者中的表达上调,可能作为预测 CEA 术后再狭窄的新型分子标志物^[4]。本研究中,CAS 患者 ApoJ 水平升高,而增厚亚组术前 ApoJ 水平低于未增厚亚组,结果与 Maskanakis 等^[4]结果具有一致性,提示 ApoJ 可能参与 CAS 发生及 CEA 术后 CIMT 增厚过程。可能机制包括: CAS 发生相关的动脉粥样硬化过程中,细胞 RNA 从坏死细胞中释放,可作为内源性 TLR3 配体,诱导血管平滑肌细胞(VSMC)和 ApoJ 的表达^[14];同时炎症反应和氧化应激为 CAS 发生的关键因素,ApoJ 作为炎症反应和氧化应激的蛋白质生物传感器,在 CAS 发生过程中表达上调^[15]。另一方面,上调的 ApoJ 可与相关蛋白(如 C 反应蛋白、副氧磷酶和瘦素)发生相互作用,发挥代偿性抗炎和细胞保护作用^[4],这与本研究中 ApoJ 水平与 CRP、TNF- α 水平呈正相关的结果一致,故术前低水平 ApoJ 提示机体抗炎反应和细胞保护作用更弱,更易引起 CIMT 增厚。本研究还显示,ApoJ 高是 CEA 术后 CIMT 增厚的独立保护因素,并与术后 CIMT 值呈负相关,提示 ApoJ 水平可作为评估 CEA 术后 CIMT 增厚风险的辅助指标。分析原因,ApoJ 可促进巨噬细胞泡沫细胞的胆固醇和磷脂输出,减轻动脉粥样硬化负荷^[16];另外 ApoJ 可通过 Erk1/2 和 Akt 信号通路促进 VSMC 的增殖和迁移,促进细胞凋亡^[17]。然而有研究发现,ApoJ 具有多种生理学功能,在血管狭窄中的作用可能因不同的生理和病理条件而异,甚至出现相互矛盾的结果^[18]。如有动物实验发现,ApoJ 拮抗剂肽可恢复 mTOR 和 FBW7 相互作用并促进 mTOR 的泛素-蛋白酶体降解,对抗脂质相关代谢紊乱^[19]。

TSG-6 是一种分子量约 35 kDa 的分泌糖蛋白,最初被识别为人类成纤维细胞中由 TNF- α 刺激产生的第 6 个基因表达产物。在正常组织或细胞中通常无组

成性表达,而在促炎介质诱导时表达升高。其在结构上包含一个 N 端片段、一个 LINK 模块、一个或多个 CUB 模块和一个 C 端等多个结构域,可与多种配体结合,从而可发挥多种生物学特性。如 TSG-6 主要通过其 Link 区域与透明质酸(HA)和间- α -抑制剂(I α I)结合,增强 I α I 对纤维蛋白溶解的抑制能力,进而调节蛋白酶网络,发挥多种抗炎效果^[20]。同时,TSG-6 还可直接作用于组织细胞的基质结构,通过调节细胞外信号分子与基质之间的相互作用,发挥组织保护作用^[21]。另外 TSG-6 可显著抑制炎症 M1 表型和氧化低密度脂蛋白诱导的泡沫细胞形成,从而发挥抗动脉粥样硬化作用^[22]。新近研究发现 TSG-6 在 CAS 患者中的表达上调^[5],本研究亦发现,CAS 患者 TSG-6 水平升高,而增厚亚组术前水平低于未增厚亚组,提示 TSG-6 可能参与 CAS 疾病过程及 CIMT 增厚的发生。分析原因,CAS 疾病过程及 CIMT 增厚过程主要特征之一为炎性细胞(如巨噬细胞)的激活和聚集,巨噬细胞通过分泌 TNF- α 和 IL-1 β 等多种炎性细胞因子,进而激活 JAK/STAT 信号通路,促使间充质干细胞(MSCs)中 TSG-6 蛋白表达上调^[23]。另一方面,上调的 TSG-6 可限制核因子- κ B(NF- κ B)转移到巨噬细胞的细胞核,促进环氧合酶-2(COX-2)及其衍生前列腺素的产生等,有利于减轻炎症反应,促进受损血管修复,以抵消血管慢性炎症反应和动脉粥样硬化的形成^[23]。这与本研究中 TSG-6 水平与 CRP、TNF- α 水平呈正相关的结果相符。故术前低水平 TSG-6 提示机体对抗炎症反应和细胞保护的作用更弱,更易形成 CIMT 增厚。本研究还发现,TSG-6 与术后 CIMT 值呈负相关,提示 TSG-6 水平可用于反映 CEA 术后 CIMT 增厚的发生风险。原因可能与 TSG-6 水平较低患者缺乏补偿性保护作用有关^[24],TSG-6 通过抵抗炎症反应、抑制内皮细胞和 VSMC 增殖等途径发挥抑制动脉粥样硬化的作用;同时 TSG-6 可促进纤维帽中胶原蛋白产生从而促进斑块稳定性^[22]。动物实验证实,对 ApoE 缺陷小鼠输注外源性 TSG-6 可延缓主动脉粥样硬化病变的发展,而输注内源性 TSG-6 中和抗体则加速病变的进展^[25]。

本研究还显示,血清 ApoJ、TSG-6 水平联合检测对 CEA 术后 CIMT 增厚发生的预测价值高于两指标单独评估。说明血清 ApoJ 联合 TSG-6 检测可为临床评估 CEA 术后 CIMT 增厚的发生风险,指导临床医生为患者制定个性化治疗方案及预防控制措施提供依据。

4 结 论

综上所述,CEA 术后 CIMT 增厚患者的术前血清 ApoJ、TSG-6 水平较低,二者可预测炎症反应和术后动脉增厚情况,且均为术后 CIMT 增厚发生的独立影响

因素,两者联合对于评估 CEA 术后 CIMT 增厚的发生风险具有良好的预测价值。检测血清 ApoJ、TSG-6 水平,可帮助临床医生识别 CEA 受益患者,并指导临床制定针对性治疗干预策略改善预后。本研究不足之处:采用单中心研究,样本量相对较少,需要多中心数据对结果进行验证;此外血清 ApoJ、TSG-6 水平可能在 CIMT 增厚过程中发生动态变化,在今后的研究中可进一步探究动态变化对 CIMT 增厚发生风险的影响。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

童绍银:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;童垣皓:分析试验数据;孙皓:提出研究思路,论文审核;张蔚然:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;刘超、韩志锋:实施研究过程,资料搜集整理;沈镜孚:论文修改

参考文献

- [1] 杨亦敏,韩同磊,竺挺,等.颈动脉粥样硬化狭窄性疾病筛查与治疗新进展[J].中华外科杂志,2024,62(11):1064-1068. DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20240613-00295.
- [2] Wang X, Zhang R, Man S, et al. Metabolic-associated fatty liver disease in relation to site-specific and multiple-site subclinical atherosclerosis[J]. Liver Int, 2023, 43(8):1691-1698. DOI: 10.1111/liv.15591.
- [3] Tang L, Wang ZB, Ma LZ, et al. Dynamic changes of CSF clusterin levels across the Alzheimer's disease continuum[J]. BMC Neurol, 2022, 22(1):508. DOI: 10.1186/s12883-022-03038-w.
- [4] Maskanakis A, Patelis N, Karaolani G, et al. Apolipoprotein J as a predictive biomarker for restenosis after carotid endarterectomy: A retrospective study[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(7):1237-1242. DOI:10.1038/aps.2017.146.
- [5] Tian X, Wang X, Shi Z, et al. Tumor necrosis factor-stimulated gene-6-a new serum identification marker to identify severe and symptomatic carotid artery stenosis[J]. Pathol Res Pract, 2022, 232:153838. DOI: 10.1016/j.prp.2022.153838.
- [6] 中华医学会外科学分会血管外科学组.颈动脉狭窄诊治指南[J/OL].中国血管外科杂志:电子版,2017,9(3):169-175. DOI:10.3969/j.issn.1674-7429.2017.03.003.
- [7] 国家卫生健康委员会脑卒中防治专家委员会血管超声专业委员会,中国超声医学工程学会浅表器官及外周血管超声专业委员会,中国超声医学工程学会颅脑及颈部血管超声专业委员会.头颈部血管超声若干问题的专家共识(颈动脉部分)[J].中国脑血管病杂志,2020,17(6):346-352. DOI:10.3969/j.issn.1672-5921.2020.06.013.
- [8] Stilo F, Montelione N, Calandrelli R, et al. The management of carotid restenosis: A comprehensive review[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(19):1272. DOI:10.21037/atm-20-963.
- [9] Willeit P, Tschiderer L, Allara E, et al. Carotid intima-media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk: Meta-analysis of 119 clinical trials involving 100 667 patients[J]. Circulation, 2020, 142(7):621-642. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046361.
- [10] Kalvaityte U, Matta C, Bernotiene E, et al. Exploring the transla-

tional potential of clusterin as a biomarker of early osteoarthritis[J]. *J Orthop Translat*, 2021, 32: 77-84. DOI: 10.1016/j.jot.2021.10.001.

[11] Wilson MR, Zoubeidi A. Clusterin as a therapeutic target[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21 (2): 201-213. DOI: 10.1080/14728222.2017.1267142.

[12] Oh GS, Yoon J, Kim G, et al. Regulation of adipocyte differentiation by clusterin-mediated Krüppel-like factor 5 stabilization[J]. *FASEB J*, 2020, 34(12): 16276-16290. DOI: 10.1096/fj.202000551RR.

[13] Bradley D. Clusterin as a potential biomarker of obesity-related Alzheimer's disease risk [J]. *Biomark Insights*, 2020, 15: 1177271920964108. DOI: 10.1177/1177271920964108.

[14] Iizecka J, Iizecki M, Grabarska A, et al. Clusterin as a potential marker of brain ischemia-reperfusion injury in patients undergoing carotid endarterectomy[J]. *Ups J Med Sci*, 2019, 124(3): 193-198. DOI: 10.1080/03009734.2019.1646359.

[15] Li X, Guo D, Hu Y, et al. Potential biomarkers and therapeutic targets: Inflammation and oxidative stress in left carotid artery stenosis with coronary artery disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2023, 29(12): 966-979. DOI: 10.2174/1381612829666230417100144.

[16] La Chica Lhoest MT, Martinez A, Claudi L, et al. Mechanisms modulating foam cell formation in the arterial intima: Exploring new therapeutic opportunities in atherosclerosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1381520. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1381520.

[17] 张文鸿, 崔璟, 刘嘉敏, 等. 炎症及相关信号通路在动脉粥样硬化中的研究进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2024, 40(10): 845-852. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2024.10.013.

[18] Benitez AA, Solanelles CA, Garcia E, et al. Apolipoprotein and LRP1-based peptides as new therapeutic tools in atherosclerosis [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(16): 3571. DOI: 10.3390/jcm10163571.

[19] Duan S, Qin N, Pi J, et al. Antagonizing apolipoprotein J chaperone promotes proteasomal degradation of mTOR and relieves hepatic lipid deposition [J]. *Hepatology*, 2023, 78(4): 1182-1199. DOI: 10.1097/HEP.000000000000185.

[20] Jiang Y, Glasstetter LM, Lerman A, et al. TSG-6 (tumor necrosis factor- α -stimulated gene/protein-6): An emerging remedy for renal inflammation [J]. *Hypertension*, 2023, 80(1): 35-42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19431.

[21] 陈慧昱, 鄂盈, 任鲜卉, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 TSG-6、ABCA1 预测溶栓后出血转化的价值及与短期预后的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(9): 1037-1042. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.003.

[22] Watanabe R, Watanabe H, Takahashi Y, et al. Atheroprotective effects of tumor necrosis factor-stimulated gene-6 [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2016, 1 (6): 494-509. DOI: 10.1016/j.jacbts.2016.07.008.

[23] Gong SC, Yoon Y, Jung PY, et al. Antifibrotic TSG-6 expression is synergistically increased in both cells during coculture of mesenchymal stem cells and macrophages via the JAK/STAT signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13122. DOI: 10.3390/ijms232113122.

[24] Qu Y, Yang F, Meng F, et al. Plasma concentration of tumor necrosis factor-stimulated gene-6 as a novel diagnostic and 3-month prognostic indicator in non-cardioembolic acute ischemic stroke [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 713379. DOI: 10.3389/fimmu.2022.713379.

[25] Watanabe R, Sato Y, Ozawa N, et al. Emerging roles of tumor necrosis factor-stimulated gene-6 in the pathophysiology and treatment of atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 465. DOI: 10.3390/ijms19020465.

(收稿日期: 2025-03-08)

(上接 1085 页)

[23] Sherry CL, O'Connor JC, Kramer JM, et al. Augmented lipopolysaccharide-induced TNF- α production by peritoneal macrophages in type 2 diabetic mice is dependent on elevated glucose and requires p38 MAPK [J]. *J Immunol*, 2007, 178(2): 663-670. DOI: 10.4049/jimmunol.178.2.663.

[24] Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, et al. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 122(4): 143-159. DOI: 10.1042/CS20110340.

[25] Fu J, Han Z, Wu Z, et al. GABA regulates IL-1 β production in macrophages [J]. *Cell Rep*, 2022, 41(10): 111770. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111770.

[26] Lv X, Ding P, Li L, et al. Increased α -HB links colorectal cancer and diabetes by potentiating NF- κ B signaling [J]. *Mol Metab*, 2023, 75: 101766. DOI: 10.1016/j.molmet.2023.101766.

[27] Chen W, Cui W, Wu J, et al. Blocking IL-6 signaling improves glucose tolerance via SLC39A5-mediated suppression of glucagon secretion [J]. *Metabolism*, 2023, 146: 155641. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155641.

[28] Kilpelainen TO, Lakka TA, Laaksonen DE, et al. Interaction of single nucleotide polymorphisms in ADRB2, ADRB3, TNF, IL6, IGF1R, LIPC, LEPR, and GHRL with physical activity on the risk of type 2 diabetes mellitus and changes in characteristics of the metabolic syndrome: The Finnish Diabetes Prevention Study [J]. *Metabolism*, 2008, 57(3): 428-436. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.10.022.

[29] Parker BL, Thaysen-Andersen M, Fazakerley DJ, et al. Terminal galactosylation and sialylation switching on membrane glycoproteins upon TNF- α -induced insulin resistance in adipocytes [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2016, 15(1): 141-153. DOI: 10.1074/mcp.M115.054221.

[30] Alsereidi FR, Khashim Z, Marzook H, et al. Dapagliflozin mitigates cellular stress and inflammation through PI3K/AKT pathway modulation in cardiomyocytes, aortic endothelial cells, and stem cell-derived β cells [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 388. DOI: 10.1186/s12933-024-02481-y.

[31] Zhou T, Wang G, Lyu Y, et al. Upregulation of SLAMF3 on human T cells is induced by palmitic acid through the STAT5-PI3K/Akt pathway and features the chronic inflammatory profiles of type 2 diabetes [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 559. DOI: 10.1038/s41419-019-1791-y.

(收稿日期: 2024-12-12)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.014

论著 · 临床

病毒性脑炎患儿血清 NLRP3 炎性小体与神经功能指标和预后的关系分析

韩伟, 闫鲜鹏, 高颖, 王洁英, 卫丽, 高娜, 李婷, 王平



基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2021SF-197)

作者单位: 710068 西安, 陕西省人民医院儿科

通信作者: 闫鲜鹏, E-mail: 349816865@qq.com

【摘要】目的 分析病毒性脑炎 (VE) 患儿血清核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体与神经功能指标和预后的关系。**方法** 选取 2021 年 2 月—2023 年 3 月陕西省人民医院儿科诊治的 VE 患儿 82 例作为研究对象, 依据患儿病情严重程度分为轻症组 ($n=31$) 与重症组 ($n=51$)。患儿出院后随访 6 个月, 采用格拉斯哥预后评分量表 (GOS) 对患儿预后进行评估, 并分为预后良好亚组 ($n=49$) 与预后不良亚组 ($n=33$)。采用 RT-PCR 检测外周血单个核细胞 NLRP3 炎性小体 [NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC)、半胱天冬酶-1 (caspase-1)] mRNA 相对表达量, 采用 ELISA 法检测神经功能指标 [脑源性神经营养因子 (BDNF)、中枢神经特异性蛋白 (S100 β)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)]; Pearson 相关性分析法分析 NLRP3 炎性小体指标与神经功能指标相关性; 多因素 Logistic 回归分析 VE 患儿预后不良的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 对患儿预后的评估价值。**结果** 重症组 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 相对表达量及血清 S100 β 、NSE 水平均高于轻症组, 血清 BDNF 水平低于轻症组 ($t/P=7.245/<0.001$ 、 $6.985/<0.001$ 、 $11.319/<0.001$ 、 $3.906/<0.001$ 、 $8.452/<0.001$ 、 $7.900/<0.001$); NLRP3 炎性小体指标与 S100 β 、NSE 呈正相关 ($P<0.01$), 与 BDNF 呈负相关 ($P<0.01$); 预后不良亚组患儿脑干损伤、惊厥持续状态、呼吸衰竭、局灶性神经功能缺损、脑电图中重度异常、病情重症、合并应激性高糖比例、NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 相对表达量及血清 S100 β 、NSE 水平均升高, 血清 BDNF 水平降低 ($\chi^2/t/P=21.091/<0.001$ 、 $7.251/0.007$ 、 $8.358/0.004$ 、 $6.201/0.013$ 、 $5.306/0.021$ 、 $9.044/0.003$ 、 $6.717/0.010$ 、 $7.526/<0.001$ 、 $7.682/<0.001$ 、 $4.930/<0.001$ 、 $7.598/<0.001$ 、 $9.513/<0.001$ 、 $7.562/<0.001$); 存在惊厥持续状态、中重度脑电图异常、病情重症、NLRP3 mRNA 高、ASC mRNA 高、caspase-1 mRNA 高、S100 β 高、NSE 高为 VE 患儿预后不良独立危险因素 [OR (95%CI) = 2.057 (1.088~3.888)、2.002 (1.024~3.913)、2.026 (1.049~3.914)、2.489 (1.028~6.025)、2.428 (1.194~4.936)、2.261 (1.130~4.526)、3.442 (1.011~11.717)、2.641 (1.053~6.621)], BDNF 水平高为保护因素 [OR (95%CI) = 0.325 (0.118~0.896)]; NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 及三者联合预测 VE 患儿预后不良的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.799、0.759、0.818、0.947, 三者联合优于各自单独预测价值 ($Z/P=5.266/<0.001$ 、 $5.678/<0.001$ 、 $4.323/<0.001$)。**结论** VE 患儿血清 NLRP3 炎性小体指标水平明显升高, 且与患儿神经功能损伤情况及预后密切相关, 对 VE 患儿预后具有良好的评估价值。

【关键词】 病毒性脑炎; NLRP3 炎性小体; 神经功能指标; 预后**【中图分类号】** R725.1**【文献标识码】** A

Analysis of the relationship between serum NLRP3 inflammasome and neurological function and prognosis in children with viral encephalitis Han Wei, Yan Xianpeng, Gao Ying, Wang Jieying, Wei Li, Gao Na, Li Ting, Wang Ping. Department of Pediatrics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Shaanxi, Xi'an 710068, China

Funding program: Key Research and Development Project of Shaanxi Province (2021SF-197)

Corresponding author: Yan Xianpeng, E-mail: 349816865@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the serum nucleotide-binding oligomeric domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasomes and neurological function and prognosis in children with viral encephalitis (VE). **Methods** A total of 82 children with viral encephalitis diagnosed and treated in Shaanxi Provincial People's Hospital from February 2021 to March 2023 were selected as the study objects, and were divided into mild group ($n=31$) and severe group ($n=51$) according to the severity of the disease. The mRNA expression levels of NLRP3, apoptosis-related spot-like protein (ASC), caspase-1 (Caspase-1) in peripheral blood mononuclear cells of the 2 groups were compared and the neural function

indexes [brain-derived neurotrophic factor (BDNF), central nervous specific protein (S100 β), neuron-specific enolase (NSE)] were compared. The correlation between NLRP3 inflammasome index and neural function index was analyzed by Pearson correlation analysis. The patients were followed up for 6 months after discharge. GOS score was used to evaluate the prognosis of the children, and they were divided into good prognosis group ($n=49$) and poor prognosis group ($n=33$), the clinical/case data of the two groups were compared. Univariate and multivariate Logistic regression analysis of adverse prognostic factors in VE children; ROC curve was drawn to analyze the prognostic value of NLRP3, ASC and caspase-1 mRNA in children. **Results** The levels of NLRP3, ASC, caspase-1 mRNA, S100 β and NSE in severe group were higher than those in mild group. BDNF was lower than that of mild patients ($t/P=7.245/<0.001, 6.985/<0.001, 11.319/<0.001, 7.900/<0.001, 3.906/<0.001, 8.452/<0.001$); NLRP3 inflammatory body indexes were positively correlated with S100 β and NSE. There was a negative correlation with BDNF ($P<0.01$); There were persistent convulsions, moderate and severe EEG abnormalities, severe disease, NLRP3, ASC, caspase-1 Increased mRNA, S100 β and NSE levels were independent risk factors for poor prognosis in children with VE, while increased BDNF levels were protective factors for poor prognosis in children with VE [$OR(95\% CI)=2.057 (1.088-3.888), 2.002 (1.024-3.913), 2.026 (1.049-3.914), 2.489 (1.028-6.025), 2.428 (1.194-4.936), 2.261 (1.130-4.526), 3.442 (1.011-11.717), 2.641 (1.053-6.621), 0.325 (0.118-0.896)$]; The AUC of NLRP3, ASC, caspase-1 mRNA and their combination in predicting poor prognosis of VE children were 0.799, 0.759, 0.818, 0.947, respectively. The combined value of the three was better than that of each alone (the difference was compared by DeLong method) ($Z=5.266, 5.678, 4.323, P<0.001$). **Conclusion** The level of serum NLRP3 inflammatory body index in children with VE is significantly increased, which is closely related to the neurological injury and prognosis of children with VE, and has a good evaluation value for the prognosis of children with VE.

【Key words】 Viral encephalitis; NLRP3 inflammasome; Neural function index; Prognosis

病毒性脑炎(viral encephalitis, VE)是由 EB 病毒、柯萨奇病毒、乙型脑炎病毒等病毒所引起的一种中枢系统感染性疾病,其中儿童是多发群体,该疾病的主要临床表现包括头痛、发热、抽搐等,其病死率高,患儿预后差^[1]。由于 VE 患儿脑实质被广泛损害,引起神经细胞坏死与炎性细胞浸润,因此需对患儿采取神经系统针对性个性化治疗,然而脑脊液获取对患儿具有创伤性,影像学检查具有一定的主观性,因此寻找无创性、可重复性、准确有效的评估指标尤为重要^[2-3]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎性小体与各种疾病有关,尤其在微生物、内源性感染及环境刺激中发挥着重要作用^[4-5]。基于此,现探究血清 NLRP3 炎性小体与神经功能指标和预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 2 月—2023 年 3 月陕西省人民医院儿科诊治的病毒性脑炎患儿 82 例作为研究对象,依据患儿入组当天临床症状、病情严重程度及《神经病学》^[6]中相关标准,分为轻症组($n=31$)与重症组($n=51$)。轻症组:男 17 例,女 14 例,年龄 2~12 (5.15 ± 1.26)岁;重症组:男 31 例,女 20 例,年龄 2~13 (5.14 ± 1.51)岁。2 组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(YJ17852545),患儿监护人知情同意并签署知情

同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①均符合《诸福棠实用儿科学(上册)》^[7]中病毒性脑炎诊断标准,并确诊为病毒性脑炎;②年龄 2~14 岁;③首次发病。(2)排除标准:①存在脑手术史;②存在严重心、肝、肾、血液系统功能障碍;③合并其他神经中枢感染、脑脊髓炎、其他系统感染性疾病等;④存在自身免疫性疾病。

1.3 观测指标与方法 于患儿入组后 1 d,采集空腹外周静脉血 6 ml,分 2 管备用。

1.3.1 NLRP3 炎性小体指标检测:取 1 管静脉血,采用 RT-PCR 检测外周血单个核细胞 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 相对表达量。TRIzol 法提取总 RNA 并逆转录为 cDNA,应用 RT-PCR 扩增。在 NCBL gene bank 上检索 TLR4 编码区序列设计引物,以 β -actin 为内参。充分混匀混合物于 PCR 仪中扩增,反应条件为 95℃ 变性 5 min、95℃ 30 s、50℃ 退火 30 s、72℃ 30 s,循环 30 次后再 70℃ 延伸 10 min。参照公式 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 表达量。引物序列见表 1。

1.3.2 神经功能指标检测:取 1 管静脉血,离心取上层血清,采用酶联免疫吸附试验检测脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、中枢神经特异性蛋白(central nerve specific protein, S100 β)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)

水平,试剂盒购自上海羽哂生物科技有限公司,操作严格按照说明书进行。

表 1 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 引物序列
Tab.1 Primer sequences for NLRP3, ASC, and caspase-1 mRNA

基因	上游引物	下游引物
NLRP3	5'-GCTGCTCTTGAATTC-CTCA-3'	5'-GGCACACGGATGAGT-CTTT-3'
ASC	5'-AACCCAAGCAAGAT-GCGGAAG-3'	5'-TTAGGGCCTGGAGGA-GCAAG-3'
caspase-1	5'-CCAGGACATTAATAAT-AAGGAACTGT-3'	5'-CCAAAAACCTTTACA-GAAGAATCTC-3'
β-actin	5'-GCGTGTATTGACAA-GCTGACTT-3'	5'-GTGTCAGTTTGTCAA-ATACCCCA-3'

1.3.3 预后评估:患儿出院后随访 6 个月,通过门诊复查的方式进行随访,每 2 周 1 次,随访终点为 2023 年 9 月 30 日或患儿死亡。采用格拉斯哥预后评分量表(GOS)^[8]对患儿预后进行评估,分值为 1~5 分,分数越高表明预后越好。依据患儿 GOS 评分将患儿分为预后良好亚组 49 例(4~5 分)与预后不良亚组 33 例(1~3 分)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计数资料以频数/构成比(%)表示,组间比较用χ²检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较用独立样本 *t* 检验;Pearson 相关性分析法分析 NLRP3 炎性小体指标与神经功能指标相关性;多因素 Logistic 回归分析 VE 患儿预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 对患儿预后的评估价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 轻症组与重症组 NLRP3 炎性小体、神经功能指标比较 重症组 VE 患儿 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 相对表达量及血清 S100β、NSE 水平均高于轻症组,血清 BDNF 水平低于轻症组(*P*<0.01),见表 2。

2.2 NLRP3 炎性小体指标与神经功能指标的相关性

分析 VE 患儿 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 相对表达量分别与血清 S100β、NSE 水平呈正相关,与血清 BDNF 水平呈负相关(*P*<0.01),见表 3。

表 3 VE 患儿 NLRP3 炎性小体指标与神经功能指标的相关性分析
Tab. 3 Correlation analysis between NLRP3 inflammasome markers and neurological function markers in VE patients

指 标	BDNF		S100β		NSE	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
NLRP3 mRNA	-0.625	0.001	0.479	0.002	0.590	0.001
ASC mRNA	-0.612	0.002	0.491	0.002	0.616	<0.001
caspase-1 mRNA	-0.588	0.004	0.513	0.001	0.623	<0.001

2.3 不同预后 VE 患儿临床/病理资料比较 预后不良亚组患儿脑干损伤、惊厥持续状态、呼吸衰竭、局灶性神经功能缺损、脑电图中重度异常、病情重症、合并应激性高糖比例、NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 相对表达量及血清 S100β、NSE 水平均升高,血清 BDNF 水平降低(*P*<0.05),见表 4。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 VE 患儿预后不良的影响因素 以 VE 患儿预后不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 *P*<0.05 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:存在惊厥持续状态、中重度脑电图异常、病情重症、NLRP3 mRNA 高、ASC mRNA 高、caspase-1 mRNA 高、S100β 高、NSE 高为 VE 患儿预后不良独立危险因素,而 BDNF 水平高为保护因素(*P*<0.05),见表 5。

2.5 NLRP3 炎性小体指标对 VE 患儿预后不良的预测效能 绘制 NLRP3 炎性小体指标评估 VE 患儿预后不良价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 及三者联合预测 VE 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.799、0.759、0.818、0.947,三者联合优于各自单独预测价值(*Z*/*P*=5.266/<0.001、5.678/<0.001、4.323/<0.001),见表 6、图 1。

表 2 轻症组与重症组 VE 患儿 NLRP3 炎性小体、神经功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab.2 Comparison of NLRP3 inflammasome and neurological function indicators between mild and severe VE patients

组 别	例数	NLRP3 mRNA	ASC mRNA	caspase-1 mRNA	BDNF(μg/L)	S100β(μg/L)	NSE(μg/L)
轻症组	31	1.66±0.34	1.32±0.35	1.45±0.26	25.78±3.69	0.39±0.16	7.17±1.26
重症组	51	2.54±0.62	1.94±0.41	2.24±0.33	20.32±2.53	0.55±0.19	12.28±3.21
<i>t</i> 值		7.245	6.985	11.319	7.900	3.906	8.452
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 预后良好亚组与预后不良亚组 VE 患儿临床/病理资料比较

Tab.4 Comparison of clinical/pathological data between the good prognosis subgroup and the poor prognosis subgroup of VE patients

项 目		预后良好亚组 (n = 49)	预后不良亚组 (n = 33)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	28(57.14)	20(60.61)	0.097	0.755
	女	21(42.86)	13(39.39)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		5.06 $\pm$ 1.12	5.25 $\pm$ 1.27	0.717	0.478
病程($\bar{x} \pm s$, 月)		5.26 $\pm$ 0.92	5.31 $\pm$ 0.94	0.239	0.812
脑损伤部位[例(%)]	脑干	16(32.65)	26(78.79)	21.091	<0.001
	脑叶	31(63.27)	4(12.12)		
	其他	2(4.08)	3(9.09)		
发热[例(%)]		35(71.43)	27(81.82)	1.154	0.283
意识障碍[例(%)]		16(32.65)	10(30.30)	0.050	0.823
惊厥持续状态[例(%)]		15(30.61)	20(60.61)	7.251	0.007
呼吸衰竭[例(%)]		4(8.16)	11(33.33)	8.358	0.004
精神行为异常[例(%)]		10(20.41)	8(24.24)	0.169	0.681
局灶性神经功能缺损[例(%)]		22(44.90)	24(72.73)	6.201	0.013
脑电图异常程度[例(%)]	轻度异常	36(73.47)	16(48.48)	5.306	0.021
	中重度异常	13(26.53)	17(51.52)		
病情严重程度[例(%)]	轻症	25(51.02)	6(18.18)	9.044	0.003
	重症	24(48.98)	27(81.82)		
合并低钠血症[例(%)]		8(16.33)	2(6.06)	1.941	0.164
合并低钾血症[例(%)]		14(28.57)	6(18.18)	1.154	0.283
合并应激性高糖[例(%)]		5(10.20)	11(33.33)	6.717	0.010
住院时间($\bar{x} \pm s$, d)		15.46 $\pm$ 2.26	16.12 $\pm$ 2.33	1.281	0.204
NLRP3 mRNA($\bar{x} \pm s$)		1.97 $\pm$ 0.34	2.56 $\pm$ 0.63	7.526	<0.001
ASC mRNA($\bar{x} \pm s$)		1.43 $\pm$ 0.35	2.11 $\pm$ 0.45	7.682	<0.001
caspase-1 mRNA($\bar{x} \pm s$)		1.79 $\pm$ 0.33	2.17 $\pm$ 0.36	4.930	<0.001
BDNF($\bar{x} \pm s$, μ g/L)		24.52 $\pm$ 3.45	19.21 $\pm$ 2.54	7.562	<0.001
S100 β ($\bar{x} \pm s$, μ g/L)		0.36 $\pm$ 0.17	0.68 $\pm$ 0.21	7.598	<0.001
NSE($\bar{x} \pm s$, μ g/L)		8.39 $\pm$ 1.54	13.26 $\pm$ 3.06	9.513	<0.001

表 5 影响 VE 患儿预后不良多因素 Logistic 回归分析

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting poor prognosis in VE patients

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
脑干损伤	0.346	0.194	3.181	0.075	1.413	0.966~2.067
惊厥持续状态	0.721	0.325	4.922	0.027	2.057	1.088~3.888
呼吸衰竭	0.413	0.252	2.686	0.101	1.511	0.922~2.477
局灶性神经功能缺损	0.503	0.262	3.686	0.055	1.654	0.924~2.960
脑电图中重度异常	0.694	0.342	4.118	0.042	2.002	1.024~3.913
病情重症	0.706	0.336	4.415	0.036	2.026	1.049~3.914
合并应激性高糖	0.580	0.297	3.814	0.051	1.786	0.998~3.197
NLRP3 mRNA 高	0.912	0.451	4.089	0.043	2.489	1.028~6.025
ASC mRNA 高	0.887	0.362	6.004	0.014	2.428	1.194~4.936
caspase-1 mRNA 高	0.816	0.354	5.313	0.021	2.261	1.130~4.526
BDNF 高	-1.123	0.517	4.718	0.030	0.325	0.118~0.896
S100 β 高	1.236	0.625	3.911	0.048	3.442	1.011~11.717
NSE 高	0.971	0.469	4.286	0.038	2.641	1.053~6.621

3 讨 论

VE 多发于儿童,是一种由各种病毒引起的神经系统感染性疾病,脑膜与脑实质等炎性病变是该疾病的主要特征,严重者可能引起癫痫、偏瘫等神经系统后遗症,严重影响着患儿的生命健康^[9]。而目前,对 VE 的诊断还未有统一的标准,现今临床上多应用影像学

检查与脑脊液病原菌检测辅助诊断,对于儿童等特殊人群来说,检测手段获取困难、时间长,容易错失最佳的治疗时间,影响患儿预后转归^[10]。因此,寻找合适的生物标志物应用于 VE 患儿病情的早期识别及预后预测,在提高临床疗效、改善预后上具有重要作用。
NLRP3 炎性小体是一种位于细胞内的蛋白复合

表 6 NLRP3 炎性小体指标评估 VE 患儿不良预后的效能比较

Tab. 6 Comparison of the efficacy of NLRP3 inflammasome markers in evaluating poor prognosis in VE patients

指 标	cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
NLRP3 mRNA	2.28	0.799	0.696~0.903	0.697	0.857	0.554
ASC mRNA	1.90	0.759	0.697~0.893	0.636	0.837	0.473
caspase-1 mRNA	1.99	0.818	0.717~0.920	0.818	0.816	0.634
三者联合		0.947	0.902~0.993	0.909	0.989	0.898

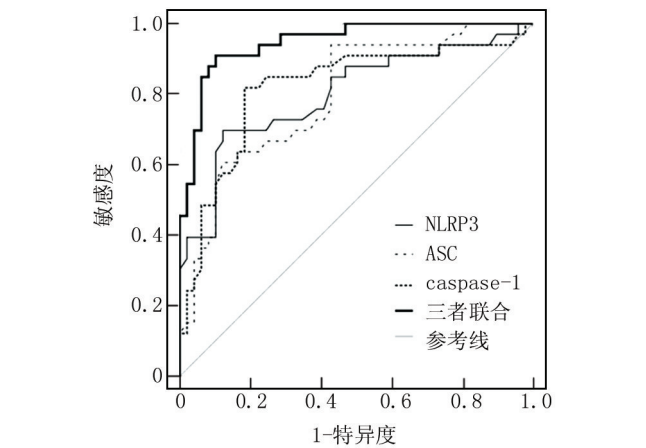


图 1 NLRP3 炎性小体指标评估 VE 患儿预后的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of NLRP3 inflammasome index for evaluating the prognosis of VE patients

体,由 NLRP3、ASC、caspase-1 等多种蛋白质组成,是机体固有免疫的重要组成部分,NLRP3 通过模式识别受体识别出病原微生物等相应的内源危险型号,激活 ASC、caspase-1 等,促进白介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-18 等炎性因子的合成与释放^[11]。同时 NLRP3 是机体免疫和应激系统关键的防御组成,在炎症反应以及自身免疫疾病的发生与进展过程中占据着重要地位^[12-13]。正常状态下,NLRP3 通常表现为非活性状态,在机体受到侵袭或者发出危险信号时会被激活,NLRP3、ASC、caspase-1 则会相互作用,推进 caspase-1 的迅速成熟与活化,促使大量炎性因子分泌,进而导致炎症反应的发生。研究表明,病毒性脑炎病原微生物可刺激小胶质细胞中的 NLRP3 炎性小体活化,同时与中枢神经系统感染存在密切关系^[14]。基于此,本研究对 VE 患儿 NLRP3 炎性小体进行检测发现,重症患儿外周血 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 表达水平均显著升高,提示 NLRP3 炎性小体指标水平与 VE 病情存在密切关系。

VE 患儿因受到多种病毒的侵袭,导致神经系统发生炎症反应,脑组织及神经功能受损,因此神经功能

的改善是病情治疗的关键。其中神经功能相关指标反映中枢与外周神经元的生长发育与分化成熟情况,因此,本研究对 NLRP3 炎性小体与神经功能指标关系进行分析,结果显示,NLRP3 炎性小体指标与 S100 β 、NSE 呈正相关,与 BDNF 呈负相关。S100 β 蛋白是一种具有广泛生物活性的酸性蛋白,正常情况下,S100 β 蛋白不能通过血脑屏障,血液内水平较低,病理情况下血清 S100 β 蛋白水平升高^[15];NSE 是存在于神经与神经内分泌组织中的一种烯醇化酶,在神经元受损时,可释放到脑脊液,且可通过受损害血脑屏障进入循环系统,血清中 NSE 水平升高^[16-18];BDNF 存在于中枢神经系统中,是一种促生长的神经营养蛋白,对脑神经具有保护作用,血液中 BDNF 水平降低表明神经功能下降^[19-21]。由此可见,NLRP3 炎性小体指标水平的升高,提示 VE 患儿神经功能损害程度加重。

通过多因素 Logistic 分析,存在惊厥持续状态、中重度脑电图异常、重症病情、NLRP3 炎性小体的表达与神经功能指标水平均对 VE 患儿预后具有影响。可见,NLRP3 炎性小体与相关神经功能指标均为 VE 患儿预后的影响因素,NLRP3 炎性小体指标、S100 β 、NSE 水平的升高及 BDNF 水平降低提示患儿预后不良风险更高。惊厥持续状态可进一步使海马区神经元死亡,引起选择性脑损伤,其主要表现为脑电图异常、局灶性神经功能缺损等,因此存在惊厥持续状态、中重度脑电图异常也增加了患儿预后不良风险^[22-23]。针对上述危险因素,可通过改善呼吸、检测患儿水电解质平衡、降颅压等对症支持治疗,结合常规抗病毒药物与营养治疗,进一步改善患儿预后。同时绘制 ROC 曲线,分析 NLRP3 炎性小体指标对 VE 患儿预后评估情况,结果显示,NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 及三者联合检测均对 VE 患儿预后具有良好的预测价值。因此,还可通过检测患儿外周血 NLRP3 炎性小体指标水平变化筛查预后不良的高风险人群,为临床治疗提供指导意见。

4 结 论

综上所述,VE 患儿血清 NLRP3 炎性小体指标水平明显升高,与患儿神经功能损伤情况及预后密切相关,对 VE 患儿预后具有良好的评估价值。但本研究仍存在一定局限性,如单中心纳入研究对象、样本量小等,基于此,后续还需进行多中心纳入更多样本研究,同时进一步深入探讨。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

韩伟、闫鲜鹏:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论

文审核;高颖、王洁英:提出研究思路,分析试验数据;卫丽、高娜:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;李婷、王平:进行统计学分析

参考文献

- [1] Chhatbar C, Prinz M. The roles of microglia in viral encephalitis: From sensome to therapeutic targeting[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(2):250-258.DOI: 10.1038/s41423-020-00620-5.
- [2] Wagner JN, Leibetseder A, Troescher A, et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulins for the treatment of viral encephalitis: A systematic literature review[J]. J Neurol, 2022,269(2):712-724.DOI: 10.1007/s00415-021-10494-w.
- [3] 许诣,秦建品,钱丹,等.病毒性脑炎患儿血清高迁移率族蛋白-1与神经损伤和炎症反应的相关性研究[J].中国现代医学杂志,2023,33(2):89-93.DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2023.02.015.
- [4] 李龙,高光洁.κ-阿片受体激动剂对体外循环大鼠肺细胞焦亡和NLRP3炎症小体的影响[J].中国体外循环杂志,2024,22(4):308-312.DOI:10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.04.12.
- [5] Huang H, He X, Shi L, et al. Tanreqing injection inhibits dengue virus encephalitis by suppressing the activation of NLRP3 inflammasome[J]. Chin Med, 2024,19(1):24. DOI: 10.1186/s13020-024-00893-2.
- [6] 王维治,万琪,刘恩重,等.神经病学[M].北京:人民卫生出版社,2008:609-610.
- [7] 胡亚美,江载芳,申昆玲,等.诸福棠实用儿科学(上册)[M].北京:人民卫生出版社,2015:76-77.
- [8] Lax Pericall MT, Taylor E. Family function and its relationship to injury severity and psychiatric outcome in children with acquired brain injury: A systematized review[J]. Dev Med Child Neurol, 2014 ,56(1):19-30.DOI: 10.1111/dmen.12237.
- [9] 徐玉真,戴锦,卢孝鹏,等.脑脊液/血清 PCT 比值与小儿病毒性脑炎病情、预后转归的关系[J].联勤军事医学,2023,37(6):491-495.DOI:10.13730/j.issn.2097-2148.2023.06.008.
- [10] 顾海红,王培养,顾承萍,等.病毒性脑炎患儿血清 microRNA-125b 与病情严重程度及预后的关系[J].中国现代医学杂志,2022,32(8):15-19.DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2022.08.004.
- [11] 王志云,韩树峰,魏金政,等.NLRP3炎症小体与类风湿关节炎患者疾病活动度和骨代谢指标的关系及其诊断价值分析[J].现代生物医学进展,2024,24(14):2672-2676. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.14.013.
- [12] Li Z, Guo J, Bi L. Role of the NLRP3 inflammasome in autoimmune diseases[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110542.DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110542.
- [13] Zhu JN, Nie LY, Lu XY, et al. Meta-analysis: Compared with anti-CCP and rheumatoid factor, could anti-MCV be the next biomarker in the rheumatoid arthritis classification criteria[J]. Clin Chem Lab Med,2019,57(11):1668-1679.DOI:10.1515/cclm-2019-0167.
- [14] 王宸,邓慧玲,张玉凤,等.NLRP3炎症小体在感染性疾病中的研究进展[J].热带医学杂志,2021,21(1):120-123.DOI:10.3969/j.issn.1672-3619.2021.01.030.
- [15] 郑惠心,孙嵩,陈玉雯,等.病毒性脑炎患儿血清 RANTES、Eotaxin 表达水平及其临床意义[J].疑难病杂志,2022,21(5):461-465. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.05.004.
- [16] 白春峰,管敏仓,吕静,等.病毒性脑炎患者神经功能指标和 sICAM-1 分析[J].中华医院感染学杂志,2019,29(19):2943-2947.DOI:10.11816/cn.ni.2019-183210.
- [17] 徐佳佳,左绍敏,董泽钦,等.病毒性脑炎患者预后不良影响因素分析及其风险预测列线图模型构建[J].实用心脑血管病杂志,2024,32(5):49-54. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.103.
- [18] 高慧,刘泉华,黄茜茜.苏合香丸治疗病毒性脑炎的临床效果[J].中国当代医药,2024,31(16):46-49. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.16.012.
- [19] 马楠,郑妍妍,王燕,等.更昔洛韦联合丙种球蛋白对单纯疱疹病毒性脑炎患儿炎症因子与神经相关蛋白表达的影响[J].延安大学学报:医学科学版,2021,19(2):30-34.DOI:10.19893/j.cnki.ydyxb.2020-0336.
- [20] 成亚渝,高航.更昔洛韦联合单唾液酸四己糖神经节苷脂对病毒性脑炎伴精神行为异常患儿临床症状、神经营养因子及免疫功能的影响[J].实用心脑血管病杂志,2022,30(1):96-102. DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.242.
- [21] 洪丽,张春秀,石红蕾.CRP、TNF-α 和 NO 在病毒性脑炎患儿脑脊液中的表达及临床意义[J].河北医药,2019,41(9):1404-1406,1409.DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2019.09.032.
- [22] 朱莉,姜远安,肖冠华,等.miR-125 b 在病毒性脑炎患儿中的表达水平及其与 Th17/Treg 平衡及预后的关系[J].疑难病杂志,2021,20(2):129-133. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.02.005.
- [23] 丁军,谢蕾,毛月燕,等.基于机器学习算法的小儿重症病毒性脑炎预后预测模型构建[J].中华医院感染学杂志,2023,33(12):1885-1889.DOI:10.11816/cn.ni.2023-222070.

(收稿日期:2025-02-06)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.015

论著 · 临床

难治性肺炎支原体肺炎患儿外周血 miR-1323/IL-6 炎性轴改变情况及其与预后不良风险的相关性分析

肖二明, 刘海杰, 于美尧, 边玲, 刘晓靖



基金项目: 河北省重点研发计划项目 (21011310020D)

作者单位: 065000 河北廊坊, 廊坊市妇幼保健院儿科 (肖二明、刘海杰); 065000 河北廊坊, 首都儿科研究所廊坊市儿童

医院儿科 (于美尧、边玲、刘晓靖)

通信作者: 肖二明, E-mail: nn570e331@21cn.com

【摘要】目的 探讨难治性肺炎支原体肺炎 (RMPP) 患儿外周血微小核糖核酸-1323 (miR-1323)/白介素-6 (IL-6) 炎性轴改变情况及其与预后不良风险的相关性。**方法** 选取 2021 年 1 月—2024 年 3 月河北省廊坊市妇幼保健院、廊坊市儿童医院儿科收治的 RMPP 患儿 202 例为研究对象。根据治疗 30 d 预后将患儿分为预后良好组 160 例与预后不良组 42 例; 根据不同病情程度将患儿分为轻度亚组 33 例、中度亚组 91 例、重度亚组 78 例。采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (qPCR) 法检测 miR-1323 相对表达量, 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 IL-6 水平; Pearson 相关系数分析 RMPP 患儿 miR-1323、IL-6 水平与 C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT) 水平的相关性; 多因素 Logistic 分析 miR-1323、IL-6 水平与 RMPP 患儿预后不良的关系; 受试者工作特征 (ROC) 曲线评价 miR-1323/IL-6 炎性轴对 RMPP 患儿预后不良的预测价值。**结果** 预后不良组 miR-1323、IL-6 水平高于预后良好组 ($t/P=8.523/<0.001$ 、 $6.514/<0.001$); miR-1323、IL-6 水平比较, 轻度亚组<中度亚组<重度亚组 ($F/P=41.205/<0.001$ 、 $44.976/<0.001$); Pearson 相关性分析显示, RMPP 患儿 miR-1323、IL-6 水平分别与 CRP、PCT 水平呈正相关 (miR-1323: $r/P=0.734/<0.001$ 、 $0.824/<0.001$; IL-6: $r/P=0.839/<0.001$ 、 $0.834/<0.001$); 多因素 Logistic 回归分析显示, miR-1323 高、IL-6 高为 RMPP 患儿预后不良的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=1.661(1.305\sim2.115)$ 、 $1.579(1.231\sim2.026)$]; miR-1323、IL-6 水平单独及二者联合预测 RMPP 患儿预后不良的 AUC 分别 0.793、0.779、0.895, miR-1323/IL-6 炎性轴优于其各自单独预测效能 ($Z/P=1.997/0.043$ 、 $2.367/0.031$)。**结论** 外周血 miR-1323/IL-6 炎性轴在 RMPP 患儿中的表达显著上调, 与预后不良风险独立相关, 预测价值可靠。

【关键词】 难治性肺炎支原体肺炎; 微小核糖核酸-1323; 白介素-6; 预后不良; 儿童

【中图分类号】 R725.6 **【文献标识码】** A

Changes in the miR-1323/IL-6 inflammatory axis in peripheral blood of children with refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia and its correlation with poor prognosis risk Xiao Erming*, Liu Haijie, Yu Meiyao, Bian Ling, Liu Xiaojing. * Department of Pediatrics, Langfang Maternal and Child Health Hospital, Hebei, Langfang 065000, China
Funding program: Key Research and Development Program Project of Hebei Province (21011310020D)
Corresponding author: Xiao Erming, E-mail: nn570e331@21cn.com

【Abstract】Objective To investigate changes in the microRNA-1323 (miR-1323)/interleukin-6 (IL-6) inflammatory axis in peripheral blood of children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia (RMPP) and its correlation with the risk of poor prognosis. **Methods** A total of 202 children with RMPP admitted to the Pediatric Department of Maternity and Child Healthcare Hospital in Langfang City, Hebei Province, from January 2021 to March 2024 were selected as study subjects. Based on treatment prognosis, children were categorized into a good prognosis group ($n=160$) and a poor prognosis group ($n=42$). According to disease severity, they were further divided into a mild subgroup ($n=33$), a moderate subgroup ($n=91$), and a severe subgroup ($n=78$). Real-time quantitative polymerase chain reaction (qPCR) was used to detect the relative expression level of miR-1323, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure serum IL-6 levels. Pearson correlation analysis was conducted to examine the correlation between miR-1323, IL-6 levels, and CRP and PCT levels in children with RMPP. Multivariate Logistic regression analysis was performed to explore the relationship between miR-1323, IL-6 levels, and poor prognosis. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the predictive value of the miR-1323/IL-6 inflammatory axis for poor prognosis in children with RMPP. **Results** Levels of miR-1323

and IL-6 were higher in the poor prognosis group than in the good prognosis group ($t/P=8.523/<0.001$, $6.514/<0.001$). As disease severity increased, miR-1323 and IL-6 levels gradually rose ($F/P=41.205/<0.001$, $44.976/<0.001$). Pearson correlation analysis showed that miR-1323 and IL-6 levels were positively correlated with CRP and PCT levels (miR-1323: $r/P=0.734/<0.001$, $0.824/<0.001$; IL-6: $r/P=0.839/<0.001$, $0.834/<0.001$). Multivariate logistic regression analysis revealed that high miR-1323 and IL-6 levels were independent risk factors for poor prognosis in children with RMPP [$OR(95\% CI)=1.661(1.305-2.115)$, $1.579(1.231-2.026)$]. The AUCs for predicting poor prognosis using miR-1323 alone, IL-6 alone, and their combination were 0.793, 0.779, and 0.895, respectively. The miR-1323/IL-6 inflammatory axis showed superior predictive performance compared to either factor alone ($Z/P=1.997/0.043$, $2.367/0.031$). **Conclusion** The peripheral blood miR-1323/IL-6 inflammatory axis is significantly upregulated in children with RMPP, independently associated with poor prognosis risk, and demonstrates reliable predictive value.

【Key words】 Refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia; MicroRNA-1323; Interleukin-6; Poor prognosis risk; Children

肺炎支原体肺炎 (mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 是临床常见儿童肺炎类型之一, 占所有儿童和青少年获得性肺炎的 30% 左右^[1]。目前, 对于 MPP 患儿而言首选大环内酯类药物治疗, 若治疗超过 7 d 病情未得到缓解甚至恶化, 则提示进展为难治性 MPP (refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP), 治疗难度显著增加, 预后不良风险随之升高^[2-3]。因此, 早期准确评估 RMPP 患儿病情和预测预后不良风险对临床开展科学的诊治工作具有重要意义。C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT) 是诊断和评估肺炎病情程度的常规炎性标志物, 检测价值较为可靠^[4]。但近年来, 相关报道指出, 白介素-6 (IL-6) 在儿童肺部感染时的改变早于 CRP、PCT 等常规炎性标志物, 且与病情密切相关^[5]。另有研究证实, 微小核糖核酸-1323 (miR-1323) 可与 IL-6 组成炎性轴, 在感染性疾病中发挥重要调控作用^[6]。既往有报道分析了 miR-1323/IL-6 炎性轴在 RMPP 患儿中异常表达, 但关于该炎性轴的改变情况与 RMPP 患儿预后不良风险的关系仍缺乏充足的依据。鉴于此, 本研究围绕该课题展开分析, 旨在为临床提供数据支持, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2024 年 3 月河北省廊坊市妇幼保健院儿科和廊坊市儿童医院儿科收治的 RMPP 患儿 202 例为研究对象, 所有患儿均结合实际病情给予个体化治疗方案, 于 30 d 后参照 RMPP 疗效判定标准评估治疗预后 (痊愈、显效、好转判定为预后良好, 治疗无效、病情恶化判定为预后不良), 根据治疗预后将患儿分为预后良好组 160 例与预后不良组 42 例^[7]。预后不良组发热持续时间长, 胸腔积液、重度病情比例与血清 CRP、PCT 水平高于预后良好组 ($P<0.05$); 2 组其他临床资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会

批准 (2020010020), 患儿监护人知情同意并签署知情同意书。

表 1 预后良好组与预后不良组 RMPP 患儿临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between the good prognosis group and the poor prognosis group of rmpp children

项 目	预后良好组 (<i>n</i> = 160)	预后不良组 (<i>n</i> = 42)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			0.025	0.874
男	86(53.75)	22(52.38)		
女	74(46.25)	20(47.62)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	6.07 $\pm$ 1.48	6.23 $\pm$ 1.69	0.605	0.546
发热持续时间($\bar{x}\pm s$, d)	8.62 $\pm$ 0.41	10.28 $\pm$ 0.53	21.895	<0.001
临床症状体征[例(%)]				
喘促	54(33.75)	15(35.71)	0.057	0.811
剧烈咳嗽	61(38.13)	17(40.48)	0.078	0.781
肺部淋巴结肿大	34(21.25)	10(23.81)	0.128	0.721
胸腔积液	13(8.13)	10(23.81)	6.631	0.010
精神状态差	67(41.88)	18(42.86)	0.013	0.909
病情程度[例(%)]			3.605	<0.001
轻度	31(19.38)	2(4.76)		
中度	78(48.75)	13(30.95)		
重度	51(31.88)	27(64.29)		
CRP($\bar{x}\pm s$, mg/L)	13.59 $\pm$ 3.46	18.72 $\pm$ 4.81	7.835	<0.001
PCT($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	1.18 $\pm$ 0.24	1.55 $\pm$ 0.32	8.258	<0.001

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①年龄 3~14 岁; ②符合 MPP 的诊断标准^[8]; ③经大环内酯类抗生素治疗超过 7 d, 患儿仍持续发热, 且临床症状体征和肺部影像学表现加重; ④均为首次发病; ⑤未合并其他病原体感染。(2) 排除标准: ①合并恶性肿瘤的患儿; ②伴有先天性遗传代谢性疾病的患儿; ③合并先天性肺发育不良、支气管畸形的患儿; ④合并血液疾病、传染性疾病的患儿; ⑤入院前有激素类药物、免疫抑制类药物应用史的患儿。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 外周血 miR-1323 相对表达量检测: 所有患儿入

院后采集空腹静脉血 2 ml(2 份),其中 1 份采用 Trizol 试剂盒(上海碧云天公司,货号 R0011)提取外周血 RNA,逆转录为 cDNA,采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qPCR)法检测 miR-1323 相对表达量,ABI 7500 型 PCR 仪器购自美国 ABI 公司。引物序列由上海生工生物公司设计,具体如下:miR-1323 上游引物 5'-CTCGCTTCGGCAGCACACA-3',下游引物 5'-AACGCTTCGAATTTGCGT-3';U6 上游引物 5'-CTGTTAGTACT-TGGACGG-GAGAC-3',下游引物 5'-GTGCAGGTC-CGAGGT-3'。反应体系:SYBR Premix Ex TaqTM 10 μ l,cDNA 0.8 μ l ,RNaseH₂O 12.2 μ l,上、下游引物各 1 μ l,共 25 μ l。反应条件:96℃ 60 s,95℃ 5 s,5℃ 10 min,共 40 个循环。以 U6 为内参,采用 2^{- $\Delta\Delta$ C_t}法计算 miR-1323 相对表达量。

1.3.2 血清 IL-6 水平检测:取上述血样,离心留取血清,使用酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒检测 IL-6 水平(美国贝克曼公司),所有操作遵循说明书。

1.3.3 病情程度评估及分组:采用 CRUB-65 评分结合胸部 X 线检查评估病情程度。(1)轻度:CRUB-65 评分为 1 分;(2)中度:CRUB-65 评分为 2 分,且胸部 X 线检查显示肺部可见斑片状或片状浸润性阴影,或出现间质性改变;(3)重度:CRUB-65 评分 $\geq$ 3 分,且胸部 X 线检查显示肺部受累面积 $\geq$ 2/3^[9]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS27.0 软件处理数据。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,多组间比较采用 *F* 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 RMPP 患儿 miR-1323、IL-6 水平与 CRP、PCT 水平的相关性;多因素 Logistic 分析 miR-1323、IL-6 水平与 RMPP 患儿预后不良的关系;受试者工作特征(ROC)曲线评价 miR-1323/IL-6 炎性轴对 RMPP 患儿预后不良的预测价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组 miR-1323、IL-6 水平比较 预后不良组外周血 miR-1323、IL-6 水平高于预后良好组,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 2。

2.2 不同病情程度 RMPP 患儿外周血 miR-1323、IL-6 水平比较 miR-1323、IL-6 水平比较,轻度亚组<中度亚组<重度亚组,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 3。

2.3 RMPP 患儿外周血 miR-1323、IL-6 水平与 CRP、PCT 的相关性 Pearson 相关性分析显示,RMPP 患儿 miR-1323、IL-6 水平分别与 CRP、PCT 水平呈正相关(*P*<0.01),见表 4。

表 2 预后良好组与预后不良组 RMPP 患儿外周血 miR-1323、IL-6 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of peripheral blood miR-1323 and IL-6 levels between the good prognosis group and the poor prognosis group of rmpp children

组 别	例数	miR-1323	IL-6(ng/L)
预后良好组	160	4.03±0.57	35.68±10.25
预后不良组	42	4.96±0.82	48.27±14.10
<i>t</i> 值		8.523	6.514
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 3 不同病情程度 RMPP 患儿外周血 miR-1323、IL-6 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of peripheral blood miR-1323 and IL-6 levels among RMPP children with different disease severities

组 别	例数	miR-1323	IL-6(ng/L)
轻度亚组	33	3.65±0.44	30.18±5.51
中度亚组	91	4.09±0.52 ^a	36.50±7.10 ^a
重度亚组	78	4.61±0.60 ^{ab}	43.84±8.26 ^{ab}
<i>F</i> 值		41.205	44.976
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:与轻度亚组比较,^a*P*<0.05;与中度亚组比较,^b*P*<0.05。

表 4 RMPP 患儿外周血 miR-1323、IL-6 水平与 CRP、PCT 的相关性

Tab.4 Correlation between peripheral blood miR-1323, IL-6 levels and conventional inflammatory markers in RMPP children

指标	miR-1323		IL-6	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
CRP	0.734	<0.001	0.839	<0.001
PCT	0.824	<0.001	0.834	<0.001

2.4 多因素 Logistic 分析外周血 miR-1323、IL-6 水平与 RMPP 患儿预后不良的关系 以 RMPP 患儿预后情况为因变量(预后良好=0,预后不良=1),以 miR-1323、IL-6 水平为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:miR-1323 高、IL-6 高为 RMPP 患儿预后不良的独立危险因素(*P*<0.01),见表 5。

2.5 外周血 miR-1323/IL-6 炎性轴对 RMPP 患儿预后不良的预测价值 绘制 miR-1323、IL-6 水平单独与联合预测 RMPP 患儿预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:miR-1323、IL-6 水平单独及二者联合预测 RMPP 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.793、0.779、0.895,miR-1323/IL-6 炎性轴优于其各自单独预测效能(*Z*/*P*=1.997/0.043、2.367/0.031),见表 6、图 1。

表 5 多因素 Logistic 分析外周血 miR-1323、IL-6 水平与 RMPP 患儿预后不良的关系

Tab.5 Multivariate Logistic analysis of the relationship between peripheral blood miR-1323, IL-6 levels and poor prognosis in RMPP children

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
miR-1323 高	0.508	0.141	12.961	<0.001	1.661	1.305~2.115
IL-6 高	0.457	0.138	10.964	<0.001	1.579	1.231~2.026

表 6 外周血 miR-1323/IL-6 炎性轴对 RMPP 患儿预后不良的预测价值

Tab.6 Predictive value of the peripheral blood miR-1323/IL-6 inflammatory axis for poor prognosis in RMPP children

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
miR-1323	4.47	0.793	0.730~0.846	0.762	0.731	0.493
IL-6	42.39 ng/L	0.779	0.716~0.834	0.810	0.688	0.497
二者联合		0.895	0.844~0.933	0.810	0.738	0.647

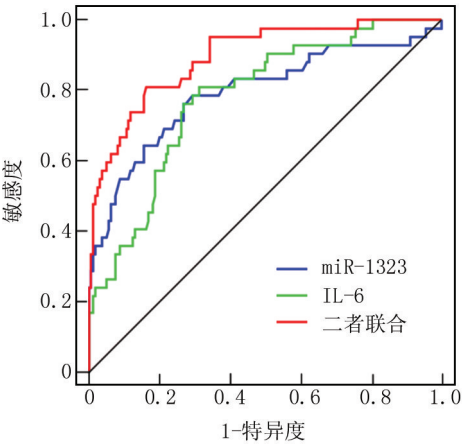


图 1 miR-1323/IL-6 炎性轴预测 RMPP 患儿预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of the miR-1323/IL-6 inflammatory axis for predicting poor prognosis in RMPP children

3 讨 论

目前临床研究普遍认为 RMPP 患儿的肺功能呈慢性不可逆且进行性的损伤,需及时采取针对性治疗措施,以减轻肺功能损伤,改善患儿预后情况^[10-11]。大量研究发现,免疫紊乱和炎症反应是 RMPP 发生发展的主要机制,随着病情进展,机体免疫失衡状态加重,炎症反应加剧,会导致预后不良风险显著增加^[12-14]。故早期需从免疫和炎症反应的角度预测 RMPP 患儿预后不良风险。

miR-1323 是一种与多种疾病相关的 miRNA 分子,能够调控机体免疫状态,还参与炎症反应、神经系

统和血管生长等生理过程^[15-16]。IL-6 是一种由淋巴样和非淋巴样细胞分泌的多效性因子,具有广泛的生物学功能,可诱导 T 细胞、B 细胞分化,参与肺部炎症反应病理改变过程,有研究指出,IL-6 在细胞炎症反应和组织损伤中处于中枢地位,广泛参与感染性疾病发生发展^[17-18]。Yin 等^[19]报道的结果显示,miR-1323 在儿童 RMPP 中呈高表达,与病情严重程度呈正相关。这与本研究中外周血 miR-1323 在轻度、中度、重度患儿中呈依次升高表达的趋势一致,提示 miR-1323 参与 RMPP 病情进展。分析原因,miR-1323 上调表达能够介导靶基因表达调控机体免疫细胞分泌和免疫反应,从而加重机体免疫功能紊乱,进而导致 RMPP 病情恶化^[20]。说明检测外周血 miR-1323 表达水平能够有效预警 RMPP 患儿预后不良风险。同时,本研究发现,IL-6 与 RMPP 患儿病情有关,与张松林等^[21]报道结果相符,这是因为 MPP 发生后 IL-6 细胞分泌显著增多,会加速平滑肌细胞有丝分裂,释放大量血管活性物质,诱导 PCT、CRP 表达,还会促使 B 细胞产生过多的免疫球蛋白,引起淋巴细胞功能亢进,形成免疫失衡,从而加重 MPP 病情^[22-24]。此外,本研究观察到,外周血 miR-1323、IL-6 与 CRP、PCT 呈正相关,且在控制发热持续时间、胸腔积液、病情程度等其他因素后,外周血 miR-1323、IL-6 均与 RMPP 患儿预后不良风险独立相关。结合相关报道分析:IL-6 上游存在多种调控机制,其中 miR-1323 上调表达后能够加速细胞分泌 IL-6,导致 IL-6 在血液中的含量显著增加,而过多的 IL-6 会促进 PCT、CRP 等多种炎症介质释放,加重机体炎症反应,形成了 miR-1323/IL-6 炎性轴,致使病情不断进展,预后不良风险升高^[25]。

ROC 曲线分析显示,miR-1323、IL-6 水平单独预测 RMPP 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.793、0.779,提示在 RMPP 患儿预后不良风险方面,外周血 miR-1323、IL-6 具有良好的预测价值。进一步分析发现,外周血 miR-1323、IL-6 联合预测 RMPP 患儿预后不良风险的 AUC 高达 0.895,可能与 miR-1323/IL-6 炎性轴共同调节炎症反应有关。提示联合检测外周血 miR-1323/IL-6 炎性轴改变情况能够较为准确地预测 RMPP 患儿预后不良风险,为临床提供更有效的参考依据。不足之处是本研究样本量有限,结果可能存在偏倚,故而所得到的结论仍需要更大样本量的研究进行论证。

4 结 论

外周血 miR-1323/IL-6 炎性轴在 RMPP 患儿中呈显著上调表达,不仅与病情程度有关,还与预后不良风险独立相关,能有效预测 RMPP 患儿预后不良风险,

为临床制定科学的治疗措施提供可靠的指导信息,有助于改善预后。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

肖二明:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘海杰:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;于美尧:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;边玲、刘晓靖:进行统计学分析

参考文献

[1] Xu M, Li Y, Shi Y, et al. Molecular epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children, Wuhan, 2020-2022 [J]. BMC Microbiol, 2024, 24(1): 23. DOI: 10.1186/s12866-024-03180-0.

[2] 穆世茵, 邹映雪, 郭永盛, 等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的危险因素及其预测效能[J]. 山东医药, 2024, 64(23): 11-15. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2024.23.003.

[3] Zhan XW, Deng LP, Wang ZY, et al. Correlation between *Mycoplasma pneumoniae* drug resistance and clinical characteristics in bronchoalveolar lavage fluid of children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. Ital J Pediatr, 2022, 48(1): 190. DOI: 10.1186/s13052-022-01376-6.

[4] Chen P, Huang Z, Chen LM, et al. The relationships between LncRNA NNT-AS1, CRP, PCT and their interactions and the refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 2059. DOI: 10.1038/s41598-021-81853-w.

[5] Xie M, Chen YT, Zhang H, et al. Diagnostic value of procalcitonin and interleukin-6 on early postoperative pneumonia after adult cardiac surgery: A prospective observational study [J]. Heart Surg Forum, 2022, 25(1): E020-E029. DOI: 10.1532/hsf.4297.

[6] 张春丽, 吴克义, 张慎荣. 川崎病合并肺炎支原体感染儿童外周血 miR-1323、IL-6/STAT3 通路表达水平 [J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(19): 2999-3002. DOI: 10.11816/cn.ni.2024-240117.

[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] 中华中医药学会儿童肺炎联盟. 儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识 (2017 年制定) [J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(12): 881-885. DOI: 10.19538/j.ek2017120601.

[9] 徐莉, 陈运旺, 廖越妹, 等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎 RANTES、TIM-3、HMGB1 和 miR-1323 表达水平与病情的相关性 [J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(9): 1423-1427. DOI: 10.11816/cn.ni.2024-231462.

[10] Yu M, Zhang Q, Yan HO. Cytokines and refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: A systematic review [J]. Minerva Pediatr (Torino), 2024, 76(2): 259-267. DOI: 10.23736/S2724-5276.23.07158-6.

[11] Wang YL, Liu K, Chen CG, et al. Acetylcysteine and budesonide for the treatment of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: A clinical observation [J]. Ital J Pediatr, 2023, 49(1): 80. DOI: 10.1186/s13052-023-01491-y.

[12] 贾美轩, 侯伟, 闫智慧, 等. 系统免疫炎症指数在难治性支原体肺炎患者预后中的预测价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(12): 2077-2081. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2023.

12.020.

[13] Li M, Wei X, Zhang SS, et al. Recognition of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia among *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in hospitalized children: Development and validation of a predictive nomogram model [J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1): 383. DOI: 10.1186/s12890-023-02684-1.

[14] 宾松涛, 胡晓琴, 王继, 等. 儿童肺炎支原体坏死性肺炎 30 例临床分析 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(2): 144-147. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.02.008.

[15] Fang F, Guo CF, Zheng WN, et al. Exosome-mediated transfer of miR-1323 from cancer-associated fibroblasts confers radioresistance of C33A cells by targeting PABPN1 and activating Wnt/ β -Catenin signaling pathway in cervical cancer [J]. Reprod Sci, 2022, 29(6): 1809-1821. DOI: 10.1007/s43032-021-00820-y.

[16] 朱丽, 张兰兰, 陈敏, 等. 缺血性脑卒中并发肺部感染肺泡灌洗液 miR-497 及 miR-1323 和 miR-127 的水平及临床价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(17): 2593-2596. DOI: 10.11816/cn.ni.2022-211769.

[17] Shaver CM. Moving to the head of the "Claza"-targeting interleukin-6 for COVID-19 pneumonia [J]. Crit Care Med, 2022, 50(9): 1406-1408. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005604.

[18] Chen W, Zhong K, Guan Y, et al. Evaluation of the significance of interleukin-6 in the diagnosis of postoperative pneumonia: A prospective study [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2022, 22(1): 306. DOI: 10.1186/s12872-022-02744-0.

[19] Yin LL, Ma YJ, Wang WL, et al. The critical function of miR-1323/IL6 axis in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. J Pediatr (Rio J), 2021, 97(5): 552-558. DOI: 10.1016/j.jpmed.2020.11.004.

[20] Zhu CY, Jiang XL, Xiao H, et al. Circ_0030998 restrains cisplatin resistance through mediating miR-1323/PDCD4 axis in non-small cell lung cancer [J]. Biochem Genet, 2022, 60(6): 2434-2454. DOI: 10.1007/s10528-022-10220-9.

[21] 张松林, 熊蕾蕾, 余燕娟, 等. 血清 IL-6、RANTES 与儿童难治性肺炎支原体肺炎的关系 [J]. 中华全科医学, 2023, 21(4): 619-621, 684. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002944.

[22] Wang H, Zhang YL, Zhao CS, et al. Serum IL-17A and IL-6 in paediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: Implications for different endotypes [J]. Emerg Microbes Infect, 2024, 13(1): 2324078. DOI: 10.1080/22221751.2024.2324078.

[23] 王广洋. 血清 HMGB1、IL-4、IL-6、IFN- γ 对难治性肺炎支原体肺炎患儿发生肺外并发症的预测价值 [J]. 现代实用医学, 2023, 35(12): 1668-1670. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2023.12.039.

[24] 李革, 余怡如, 陈放, 等. NLR、25-(OH)D3、IL-6、PCT 与重症肺炎支原体肺炎患儿免疫功能和预后不良的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(3): 461-465, 528. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.03.012.

[25] 任丹, 秦晓莉, 熊雪芹, 等. 儿童难治性肺炎支原体肺炎并发呼吸道病毒混合感染危险因素及 miR-1323/IL-6 炎性轴改变 [J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(2): 270-274. DOI: 10.11816/cn.ni.2023-213060.

(收稿日期: 2025-02-28)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.016

论著 · 临床

鼻咽癌组织中 P4HA1、HMGCS1 表达与干性相关基因表达的相关性及预后意义

张立杰, 彭军, 柳淑洪, 代成林



基金项目: 河北省医学科学研究课题项目 (20221464)

作者单位: 063003 河北唐山, 唐山市人民医院/唐山市肿瘤医院耳鼻喉科 (张立杰、彭军、柳淑洪), 耳口腔科 (代成林)

通信作者: 代成林, E-mail: 18931506102@163.com

【摘要】 目的 研究鼻咽癌中脯氨酰 4-羟化酶亚基 $\alpha 1$ (P4HA1)、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合酶 1 (HMGCS1) 的表达, 分析两者与干性相关基因表达的关系及预后意义。**方法** 选取 2016 年 6 月—2020 年 1 月唐山市人民医院/唐山市肿瘤医院耳鼻喉科诊治的鼻咽癌患者 122 例的癌组织与癌旁组织。采用实时荧光定量 PCR 检测癌组织与癌旁组织中 P4HA1、HMGCS1、干性相关基因 [八聚体结合转录因子 4 (OCT4)、性别决定区 Y 框蛋白 2 (SOX2)、胚胎干细胞关键因子 (NANOG)] mRNA 表达, 免疫组织化学检测 P4HA1、HMGCS1 蛋白表达; Pearson 相关系数分析癌组织中 P4HA1、HMGCS1 mRNA 表达与干性相关基因 mRNA 表达的相关性; Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析影响鼻咽癌患者生存预后的因素。**结果** 鼻咽癌患者癌组织中 P4HA1、HMGCS1、OCT4、SOX2、NANOG mRNA 表达高于癌旁组织 ($t/P=44.831/<0.001$ 、45.243/ <0.001 、44.210/ <0.001 、50.142/ <0.001 、40.642/ <0.001) ; 鼻咽癌患者癌组织中 P4HA1、HMGCS1 mRNA 相对表达量分别与 OCT4、SOX2、NANOG mRNA 相对表达量呈正相关 (P4HA1: $r/P=0.712/<0.001$ 、0.685/ <0.001 、0.739/ <0.001 ; HMGCS1: $r/P=0.651/<0.001$ 、0.711/ <0.001 、0.764/ <0.001) ; 癌组织中 P4HA1、HMGCS1 蛋白阳性率分别为 68.85% (84/122)、67.21% (82/122), 高于癌旁组织的 8.20% (10/122)、7.38% (9/122), 差异有统计学意义 ($\chi^2/P=94.762/<0.001$ 、93.391/ <0.001) ; TNM 分期 III ~ IV 期的鼻咽癌患者癌组织中 P4HA1、HMGCS1 蛋白阳性率高于 TNM 分期 I ~ II 期 ($\chi^2/P=30.417/<0.001$ 、12.594/ <0.001) ; P4HA1 阳性组 5 年总体生存率为 60.71% (51/84), 低于阴性组的 86.84% (33/38), HMGCS1 阳性组 5 年总体生存率为 59.76% (49/82), 低于阴性组的 87.50% (35/40), 差异均有统计学意义 (Log-rank $\chi^2=8.154$ 、9.018, $P=0.004$ 、0.003) ; 多因素 Cox 回归分析显示, TNM 分期 III ~ IV 期、P4HA1 阳性、HMGCS1 阳性为影响鼻咽癌患者生存预后的独立危险因素 [HR (95% CI) = 1.759 (1.227 ~ 2.523), 1.861 (1.313 ~ 2.638), 1.315 (1.151 ~ 1.503)]。**结论** 鼻咽癌中 P4HA1、HMGCS1 表达升高, 两者与干性相关基因表达及 TNM 分期有关, 是新的评估鼻咽癌预后的标志物。

【关键词】 鼻咽癌; 脯氨酰 4-羟化酶亚基 $\alpha 1$; 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合酶 1; 干性相关基因; 预后

【中图分类号】 R739.63 **【文献标识码】** A

Expression of P4HA1 and HMGCS1 in nasopharyngeal carcinoma and their correlation with stemness-related genes and prognostic significance Zhang Lijie*, Peng Jun, Liu Shuhong, Dai Chenglin. * Department of Otolaryngology, Tangshan People's Hospital, Hebei, Tangshan 063003, China

Funding program: Medical Science Research Project of Hebei Province (20221464)

Corresponding author: Dai Chenglin, E-mail: 18931506102@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of prolyl 4-hydroxylase subunit $\alpha 1$ (P4HA1) and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1 (HMGCS1) in nasopharyngeal carcinoma (NPC) and their relationship with stemness-related genes and prognosis. **Methods** From June 2016 to January 2020, 122 NPC tissues and adjacent tissues were collected. RT-qPCR measured mRNA levels of P4HA1, HMGCS1, and stemness-related genes (OCT4, SOX2, NANOG). Immunohistochemistry detected protein expression. Pearson correlation analyzed relationships between P4HA1/HMGCS1 and stemness genes. Kaplan-Meier and Cox regression evaluated prognostic factors. **Results** NPC tissues showed higher P4HA1, HMGCS1, OCT4, SOX2, and NANOG mRNA levels than adjacent tissues ($t/P=44.831/<0.001$, 45.243/ <0.001 , 44.210/ <0.001 , 50.142/ <0.001 , 40.642/ <0.001). P4HA1 and HMGCS1 mRNA positively correlated with stemness genes ($r/P=0.712$, 0.685, 0.739, 0.651, 0.711, 0.764, all $P<0.001$). Protein positivity rates for P4HA1 (68.85% vs. 8.20%) and HMGCS1

(67.21% vs. 7.38%) were higher in NPC ($\chi^2/P=94.762/<0.001$, $93.391/<0.001$). TNM III–IV patients had higher P4HA1/HMGCS1 positivity ($\chi^2/P=30.417/<0.001$, $12.594/<0.001$). P4HA1/HMGCS1 positivity predicted poorer 5-year survival (60.71% vs. 86.84%; 59.76% vs. 87.50%; Log-rank $\chi^2=8.154/0.004$, $9.018/0.003$). TNM III–IV, P4HA1+, and HMGCS1+ were independent risk factors [$HR=1.759$ (1.227–2.523), 1.861 (1.313–2.638), 1.315 (1.151–1.503)]. **Conclusion** P4HA1 and HMGCS1 are upregulated in NPC, associated with stemness genes and TNM stage, serving as novel prognostic markers.

【Key words】 Nasopharyngeal carcinoma;Prolyl 4-hydroxylase subunit $\alpha 1$;3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1; Stemness-related genes;Prognosis

鼻咽癌是常见的头颈部肿瘤,我国发病率约 18/10 万,且发病率有逐渐升高的趋势^[1]。鼻咽癌起病位置隐匿,确诊时多处于中晚期,远期预后不佳^[2]。脯氨酰 4-羟化酶亚基 $\alpha 1$ (prolyl 4-hydroxylase subunit $\alpha 1$, P4HA1)是脯氨酰 4-羟化酶的 α 催化亚基,能够将胶原蛋白链的脯氨酸羟化,稳定纤维性胶原的三螺旋结构,促进胶原分泌^[2]。胶质瘤、肺癌等肿瘤中 P4HA1 表达上调,其能够增强肿瘤细胞代谢,促进肿瘤生长、侵袭和化疗耐药^[3-4]。3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合酶 1 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1, HMGCS1)是 HMG-CoA 合成酶,其产生的 HMG-CoA 能在 HMG-CoA 还原酶的作用下转化为亚甲基羟基酸,参与胆固醇合成,稳定细胞膜结构^[5]。研究表明,肝癌中 HMGCS1 表达上调,其能够激活 Yes 相关激酶通路,促进癌细胞的恶性增殖^[6]。肿瘤干性是肿瘤发生发展的重要机制,涉及干性相关基因的表达失调,在肿瘤的发生、转移、耐药及复发中起关键作用,研究这些基因的表达对理解疾病机制和开发新治疗策略具有重要意义^[7]。既往关于鼻咽癌中 P4HA1、HMGCS1 的表达及与肿瘤干性的关系报道较少。本研究通过检测鼻咽癌中 P4HA1、HMGCS1 的表达,分析两者与干性相关基因的关系及预后意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2016 年 6 月—2020 年 1 月唐山市人民医院耳鼻喉科诊治的鼻咽癌患者 122 例的癌组织与癌旁组织。其中男 80 例,女 42 例;年龄 29~78 (64.15 $\pm$ 8.13)岁;吸烟史 38 例;病理类型:角化性鳞癌 26 例,非角化性(分化型)28 例,非角化性(未分化型)68 例;TNM 分期: I~II 期 46 例, III~IV 期 76 例;高中分化 32 例,低分化 90 例;淋巴结转移 85 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2016066),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①经病理学检查明确为鼻咽癌;②初次接受治疗;③临床资料完整。(2)排除标准:①身体状况差,不能耐受手术等治疗;②合并其他恶性肿瘤;③不能配合治疗和随访。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 P4HA1、HMGCS1、干性相关基因 mRNA 检测:取鼻咽癌患者癌组织及癌旁组织,液氮中研磨后,采用 Trizol 提取组织 RNA,无酶水溶解 RNA,按照日本 TaKaRa 公司 RR047A 逆转录试剂盒说明书步骤进行逆转录。进行实时荧光定量 PCR 反应:总体积 20 μ l,其中 SYBR Premix Ex TaqII 10 μ l,上下游引物分别 1 μ l,cDNA 2 μ l,双蒸水 6 μ l。将配置好的反应体系置于荧光定量 PCR 仪,反应程序设置:预变性 95 $^{\circ}$ C 5 min,95 $^{\circ}$ C 1 min,60 $^{\circ}$ C 34 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,共 35 个循环。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 P4HA1、HMGCS1、干性相关基因[八聚体结合转录因子 4 (OCT4)、性别决定区 Y 框蛋白 2(SOX2)、胚胎干细胞关键因子(NANOG)]mRNA 相对表达量。引物由上海华大公司设计合成,引物序列见表 1。

表 1 各基因引物序列

Tab.1 Primer Sequences for Each Gene		
基 因	上游引物	下游引物
P4HA1	5'-AGTACAGCGACAAAA-GATCCAG-3'	5'-CTCCAACCTCACTCCA-CTCAGTA-3'
HMGCS1	5'-CCAAAGCTCTGTTCAGTCTCC-3'	5'-AGTCCTCAGCCGTTA-GAAAAGA-3'
OCT4	5'-GGAACAAGCCCTAAG-GCAACT-3'	5'-TGCTGATATACCGCA-TAGCTCAA-3'
SOX2	5'-CTCGTGCAGTTCTAC-TCGTCC-3'	5'-AGCTCTCGGTCAGGT-CCTTT-3'
NANOG	5'-GCTGCCAAGCAGTCAG-ACAGA-3'	5'-ACCTCCCGTCCAAGG-TAGG-3'
GAPDH	5'-TCCCGTATGAAAGCA-TCGTGG-3'	5'-CCCATTGTGGGTAGAT-CAGGTAAC-3'

1.3.2 P4HA1、HMGCS1 蛋白表达检测:将癌组织及癌旁组织石蜡切片后,60 $^{\circ}$ C 烤 90 min。二甲苯脱蜡,乙醇水化。柠檬酸溶液中进行抗原热修复,加入内源性过氧化物酶阻断剂室温孵育 10 min,滴加 P4HA1 (abcam 公司, ab244400)、HMGCS1 (abcam 公司, ab317626)兔多克隆抗体,4 $^{\circ}$ C 冰箱过夜,滴加 HRP 酶标二抗,37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min,滴加辣根过氧化物酶标记,

DAB 显色,显微镜下观察至样本组织染成深褐色,滴加苏木素染色 3 min,分化液分化约 3 s,梯度乙醇脱水,中性树脂封片,镜检拍照。阳性染色等级划分:无染色计 0 分,淡黄色计 1 分,棕黄色计 2 分,棕褐色计 3 分;阳性面积等级划分:<5%计 0 分,5%~20%计 1 分,21%~50%计 2 分,≥51%计 3 分。阳性染色等级与阳性面积等级相乘,结果≤2 分为阴性,>2 分为阳性。

1.3.3 随访:参考《中国鼻咽癌放射治疗指南(2020 版)》^[8] 标准,自患者病理确诊日起开始随访,6~12 个月随访 1 次,以门诊和电话的方式进行。随访终点为患者死亡或随访时间结束,随访截至 2025 年 2 月。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;Pearson 相关系数分析癌组织中 P4HA1、HMGCS1 mRNA 表达与干性相关基因 mRNA 表达的相关性;Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析影响鼻咽癌患者生存预后的因素。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 癌旁组织与癌组织中 P4HA1、HMGCS1、干性相关基因 mRNA 表达比较 鼻咽癌患者癌组织中 P4HA1、HMGCS1、OCT4、SOX2、NANOG mRNA 表达均高于癌旁组织,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 2。

2.2 癌组织中 P4HA1、HMGCS1 mRNA 表达与干性相关基因 mRNA 表达的相关性 Pearson 相关分析显示,鼻咽癌患者癌组织中 P4HA1、HMGCS1 mRNA 相对表达量分别与 OCT4、SOX2、NANOG mRNA 相对表达量呈正相关(P4HA1:*r*/*P*=0.712/<0.001、0.685/<0.001、0.739/<0.001;HMGCS1:*r*/*P*=0.651/<0.001、0.711/<0.001、0.764/<0.001)。

2.3 癌旁组织与癌组织中 P4HA1、HMGCS1 蛋白表达比较 P4HA1 蛋白表达位于细胞浆和细胞膜,HMGCS1 表达位于细胞核。癌组织中 P4HA1、HMGCS1 蛋白阳性率分别为 68.85%(84/122)、67.21%

(82/122),高于癌旁组织的 8.20%(10/122)、7.38%(9/122),差异有统计学意义(χ^2 /*P*=94.762/<0.001、93.391/<0.001),见图 1。

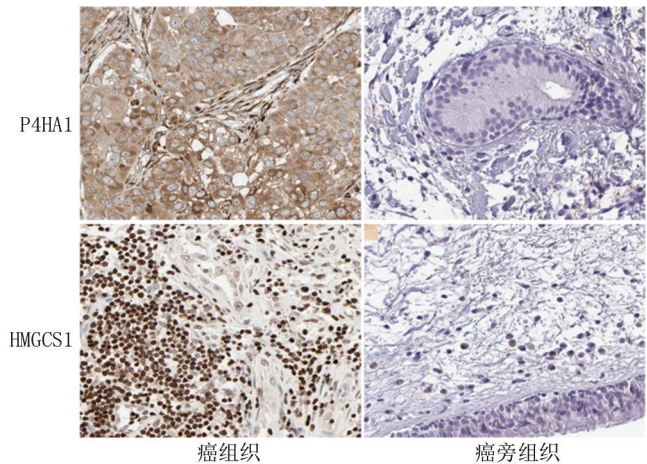


图 1 鼻咽癌患者癌组织与癌旁组织中 P4HA1、HMGCS1 蛋白表达比较(免疫组化,×200)

Fig.1 Comparison of P4HA1 and HMGCS1 protein expression in cancerous and adjacent non-cancerous tissues of nasopharyngeal carcinoma patients (immunohistochemistry, ×200)

2.4 癌组织中 P4HA1、HMGCS1 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异 TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期的鼻咽癌患者癌组织中 P4HA1、HMGCS1 蛋白阳性率高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期(*P*<0.01),见表 3。

2.5 癌组织中 P4HA1、HMGCS1 蛋白表达对鼻咽癌患者预后的影响 鼻咽癌患者 122 例至随访结束时死亡 38 例,5 年总体生存率为 68.85%(84/122)。P4HA1 阳性组 5 年总体生存率为 60.71%(51/84),低于阴性组的 86.84%(33/38),差异有统计学意义(Log-rank χ^2 =8.154,*P*=0.004);HMGCS1 阳性组 5 年总体生存率为 59.76%(49/82),低于阴性组的 87.50%(35/40),差异有统计学意义(Log-rank χ^2 =9.018,*P*=0.003),见图 2。

表 2 鼻咽癌患者癌旁组织与癌组织中 P4HA1、HMGCS1、干性相关基因 mRNA 表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of mRNA expression of P4HA1, HMGCS1, and stemness-related genes in adjacent non-tumor tissues and tumor tissues of nasopharyngeal carcinoma patients

组 别	例数	P4HA1	HMGCS1	OCT4	SOX2	NANOG
癌旁组织	122	1.10±0.24	0.99±0.23	0.82±0.20	0.64±0.16	0.56±0.17
癌组织	122	3.17±0.45	2.88±0.40	3.05±0.52	2.47±0.37	2.33±0.45
<i>t</i> 值		44.831	45.243	44.210	50.142	40.642
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 鼻咽癌患者癌组织中 P4HA1、HMGCS1 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异 [例(%)]

Tab.3 Differences in the expression of P4HA1 and HMGCS1 proteins in cancer tissues of nasopharyngeal carcinoma patients across different clinical pathological characteristics

项 目	例数	P4HA1 阳性(<i>n</i> =84)	χ^2 值	<i>P</i> 值	HMGCS1 阳性(<i>n</i> =82)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别							
男	80	52(65.00)	1.608	0.205	52(65.00)	0.516	0.472
女	42	32(76.19)			30(71.43)		
年龄							
≤60 岁	40	24(60.00)	2.175	0.140	30(75.00)	1.637	0.201
>60 岁	82	60(73.17)			52(63.42)		
吸烟史							
有	38	29(76.32)	1.433	0.231	28(73.68)	1.049	0.306
无	84	55(65.48)			54(64.29)		
病理类型							
角化性鳞癌	26	16(61.54)	2.712	0.258	15(57.69)	2.837	0.242
非角化性(分化型)	28	17(60.71)			17(60.71)		
非角化性(未分化型)	68	51(75.00)			50(73.53)		
分化程度							
高中分化	32	20(62.50)	0.816	0.366	20(62.50)	0.437	0.508
低分化	90	64(71.11)			62(68.89)		
TNM 分期							
I ~ II 期	46	18(39.13)	30.417	<0.001	22(47.83)	12.594	<0.001
III ~ IV 期	76	66(86.84)			60(78.95)		
淋巴结转移							
有	85	60(70.59)	0.394	0.530	61(71.77)	2.635	0.105
无	37	24(64.87)			21(56.76)		

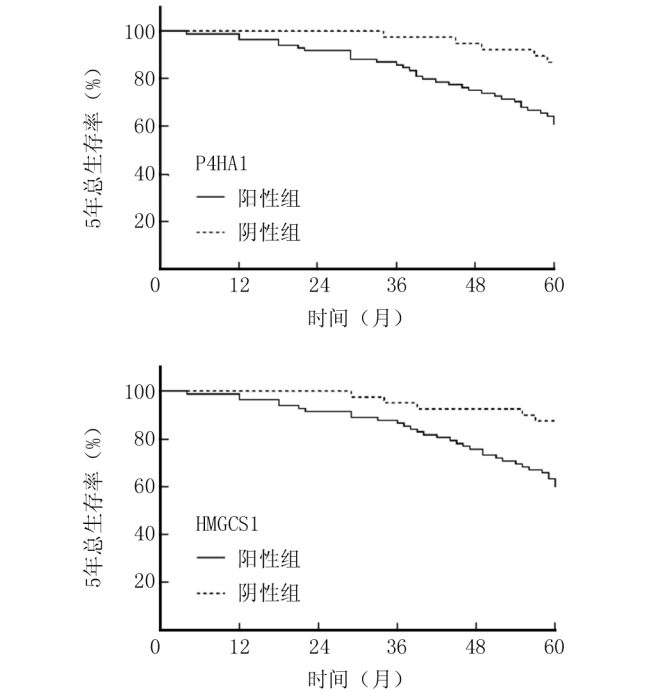


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 P4HA1、HMGCS1 蛋白表达对鼻咽癌患者预后的影响

Fig.2 Kaplan-Meier curve analysis of the impact of P4HA1 and HMGCS1 protein expression on the prognosis of nasopharyngeal carcinoma patients

2.6 Cox 回归分析鼻咽癌患者生存预后的影响因素

以鼻咽癌患者生存预后为因变量(1=死亡,0=生存),以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素Cox 回归分析,结果显示:TNM 分期 III ~ IV 期、P4HA1 阳性、HMGCS1 阳性为影响鼻咽癌患者生存预后的独

立危险因素($P<0.01$),见表 4。

表 4 Cox 回归分析鼻咽癌患者生存预后的影响因素

Tab.4 Cox regression analysis of factors influencing the survival prognosis of nasopharyngeal carcinoma patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	HR 值	95%CI
TNM 分期 III ~ IV 期	0.565	0.184	9.429	<0.001	1.759	1.227~2.523
P4HA1 阳性	0.621	0.178	12.171	<0.001	1.861	1.313~2.638
HMGCS1 阳性	0.274	0.068	16.236	<0.001	1.315	1.151~1.503

3 讨 论

鼻咽癌是常见的头颈部肿瘤,其治疗包括手术、放射治疗及化疗等,目前主要根据 TNM 分期等评估患者的预后,但由于肿瘤的异质性,不同鼻咽癌患者预后存在较大差异。深入研究鼻咽癌疾病机制,探寻并发现影响鼻咽癌预后的因素,对于鼻咽癌的临床诊治及改善预后具有重要意义。

P4HA1 是具有羟化酶活性的异源四聚体蛋白亚基之一,主要表达于内皮细胞、成骨细胞等部位,其作为酶活性的中心,能够识别底物序列,调节基因表达,与炎症反应、免疫及肿瘤等疾病关系密切^[9]。研究表明,食管鳞癌中 P4HA1 表达升高,其能诱导肿瘤细胞侵袭和淋巴结转移,是肿瘤早期诊断、预后判断的潜在生物标志物^[10]。本研究中,鼻咽癌组织中 P4HA1 表达上调,与既往学者在人类基因组图谱数据库中报道的结果相似^[11],但该研究仅在 mRNA 进行分析,本研究在蛋白水平进一步证实 P4HA1 表达升高。这一变化特点与其他癌症(如食管鳞癌、肝癌)的研究结果一致,但鼻咽癌中 P4HA1 表达上调机制具有独特之处,

鼻咽癌中 P4HA1 的表达随肿瘤进展逐渐升高,尤其在转移性病灶中更为显著,鼻咽癌的 P4HA1 上调可能受 EB 病毒编码的潜伏膜蛋白 1 蛋白驱动,其通过核因子 κ B 信号通路增强 P4HA1 转录^[10-12]。本研究中, P4HA1 表达与干性相关基因呈正相关,提示 P4HA1 可能参与促进鼻咽癌干细胞特性的形成,促进鼻咽癌的肿瘤进展。研究表明,甲状腺癌中 P4HA1 能够上调干性标志物 OCT4、SOX2 的表达,促进癌细胞干细胞特性形成,增强癌细胞的迁移和侵袭能力^[13]。本研究发现, TNM 分期 III ~ IV 期 P4HA1 蛋白阳性率升高,提示 P4HA1 能够促进鼻咽癌的进展。研究表明,结直肠癌中 P4HA1 的表达上调可稳定缺氧诱导因子 1 α 的表达,激活下游 Wnt 信号传导通路,增加肿瘤干性特征形成,促进癌细胞增殖,降低肿瘤对 5-氟尿嘧啶的敏感性^[14]。本研究中, P4HA1 蛋白阳性的鼻咽癌患者预后较差,表明 P4HA1 的表达水平有助于评估鼻咽癌患者的预后。其原因可能是 P4HA1 的表达能够促进鼻咽癌细胞的干细胞特性形成,增强肿瘤对放化疗治疗的抵抗性,导致患者不良预后。研究表明,胰腺癌中 P4HA1 的高表达能够通过诱导癌细胞糖酵解,增加肿瘤干细胞相关蛋白 (SOX2、OCT4 和 NANOG) 的表达水平,增加肿瘤微环境中 CD133⁺ 细胞比例,增强肿瘤成瘤能力^[15]。

HMGCS1 是甲羟戊酸途径的关键酶,参与胆固醇合成过程,与内质网应激转导蛋白激酶相互作用,调节细胞代谢及增殖等生物学过程^[16]。研究表明,子宫内膜癌、乳腺癌等恶性肿瘤中 HMGCS1 表达上调,其能够增强癌细胞胆固醇代谢,诱导上皮间质转化,促进肿瘤的侵袭和转移^[17]。本研究中,鼻咽癌组织中 HMGCS1 表达上调,与既往学者在鼻咽癌细胞中的研究结果相似^[18],本研究进一步证实鼻咽癌组织中 HMGCS1 mRNA 和蛋白表达升高。鼻咽癌中 HMGCS1 表达受肿瘤缺氧微环境的调控。有学者报道,肿瘤缺氧微环境可上调脂质代谢相关基因乙酰辅酶 A 合成酶 2 的表达,继而促进 HMGCS1 的转录,激活磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 通路,促进肿瘤发生过程^[19-23]。本研究中, TNM 分期 III ~ IV 期鼻咽癌患者 HMGCS1 蛋白阳性率较高,并且 HMGCS1 的表达与干性相关基因表达呈正相关,提示 HMGCS1 表达可能通过诱导干细胞特性形成,促进鼻咽癌的肿瘤进展。既往学者在乳腺癌中也证实, HMGCS1 能够通过激活癌细胞中甲羟戊酸代谢通路,促进肿瘤微环境中肿瘤干细胞亚群的富集,促进癌细胞的恶性转化,增强肿瘤细胞增殖和侵袭能力^[24]。本研究中, HMGCS1 阳性的鼻咽癌患者预后

较差,其机制可能是 HMGCS1 的表达能够降低放化疗治疗的疗效,导致患者不良预后。有学者证实,急性髓细胞白血病中的 HMGCS1 表达上调能够促进肿瘤细胞中非折叠蛋白反应,保护线粒体和内质网免受应激损伤,增强肿瘤对阿糖胞苷、阿霉素等的化疗耐药性^[25]。另有学者发现, HMGCS1 的表达能够催化胆固醇生物合成途径中乙酰辅酶 A 转化为 HMG 辅酶 A,增强宫颈癌细胞对放射治疗的抵抗性,靶向 HMGCS1 能够改善放射治疗的疗效^[26]。因此, HMGCS1 可能通过重塑细胞外基质、维持干性特性等机制促进肿瘤进展,提示靶向治疗可能增强临床治疗效果,未来研究应探索 HMGCS1 抑制剂在鼻咽癌中的潜在临床应用价值。本研究中,鼻咽癌组织中 P4HA1 mRNA 与 HMGCS1 mRNA 表达呈正相关,其原因可能是 P4HA1 通过激活鼻咽癌细胞中 HMGCS1 的表达,抑制鼻咽癌细胞铁死亡的发生,促进癌细胞增殖和小鼠移植瘤的远处转移, P4HA1/HMGCS1 轴可能是鼻咽癌肿瘤进展的新靶点^[18]。

4 结 论

综上所述,鼻咽癌中 P4HA1、HMGCS1 表达升高,与干性相关基因表达及 TNM 分期有关,是评估鼻咽癌预后的肿瘤标志物。本研究的创新之处在于发现鼻咽癌中 P4HA1、HMGCS1 表达升高与患者不良生存预后相关,提示 P4HA1、HMGCS1 可能通过促进干细胞特性形成,促进鼻咽癌肿瘤进展,是潜在的改善患者预后的靶点。本研究仍存在不足之处,初步探索了鼻咽癌 P4HA1、HMGCS1 表达与干性相关基因的相关性,但其具体的分子机制仍需行进一步的基础实验来补充探究,也需进一步扩大病例数增加结果的可靠性,值得进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张立杰、代成林:提出研究方向、研究思路,研究选题,实施研究过程,论文撰写,论文终审;彭军:提出研究方向、研究思路,研究选题,数据收集、分析整理,修订论文;柳淑洪:实施研究过程,数据收集、分析整理,设计论文框架

参考文献

- [1] Zhang R, He Y, Wei B, et al. Nasopharyngeal carcinoma burden and its attributable risk factors in China: Estimates and forecasts from 1990 to 2050[J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20 (4): 2926-2937. DOI: 10.3390/ijerph20042926.
- [2] 戴振兴,陈楷,王景芝,等.血清 SPARC 及 SERPIND1 与鼻咽癌患者放疗敏感性及其预后的相关性[J]. 疑难病杂志, 2024, 23 (6): 669-674. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.006.
- [3] Yang X, Zhang D, Li M, et al. P4HA1: An important target for treating fibrosis related diseases and cancer[J]. Front Pharmacol,

- 2024,15(8):1493-1502. DOI: 10.3389/fphar.2024.1493420.
- [4] 王杰,张川. 脑胶质瘤组织 Pax3、P4HA1、Rac1 基因表达与全切术后复发的关系及意义[J]. 河北医药, 2023, 45(10): 1465-1468, 1473. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.10.005.
- [5] 倪银芸,杨瑛,张立. 抑制肺鳞癌靶点 HMGCS1 促进细胞铁死亡[J]. 中国肺癌杂志, 2024, 27(5): 330-336. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2024.101.12.
- [6] Li K, Zhang J, Lyu H, et al. CSN6-SPOP-HMGCS1 axis promotes hepatocellular carcinoma progression via YAP1 activation[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(14): 2306-2317. DOI: 10.1002/advs.202306827.
- [7] Huang B, Miao L, Liu J, et al. A promising antitumor method: Targeting CSC with immune cells modified with CAR[J]. Front Immunol, 2022, 13(9): 9373-9397. DOI: 10.3389/fimmu.2022.937327.
- [8] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 中国鼻咽癌放射治疗指南(2020 版)[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(3): 167-177. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2021.03.01.
- [9] 方胜,张俊文,董程远,等. P4HA1 调控 EMT 影响脑胶质瘤侵袭性研究[J]. 中国科学(生命科学), 2020, 50(4): 446-457. DOI: 10.1360/SSV-2020-0067.
- [10] Gou W, Song B, Yang Y. P4HA1 expression and function in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(51): 3680-3690. DOI: 10.1097/MD.00000000000036800.
- [11] Zhou H, Lei Y, Luo J, et al. Comprehensive analysis revealed P4Hs as new biomarkers for prognosis and immunotherapy in head and neck cancer[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 12234-12246. DOI: 10.1038/s41598-024-62678-9.
- [12] Gou W, Yang Y, Shan Q, et al. P4HA1, transcriptionally activated by STAT1, promotes esophageal cancer progression[J]. Pathol Int, 2023, 73(4): 147-158. DOI: 10.1111/pin.13310.
- [13] Wu Q, He Y, Liu X, et al. Cancer stem cell-like cells-derived exosomal lncRNA CDKN2B-AS1 promotes biological characteristics in thyroid cancer via miR-122-5p/P4HA1 axis[J]. Regen Ther, 2023, 22(6): 19-29. DOI: 10.1016/j.reth.2022.11.005.
- [14] Zhang Q, Yin Y, Zhao H, et al. P4HA1 regulates human colorectal cancer cells through HIF1 α -mediated Wnt signaling[J]. Oncol Lett, 2021, 21(2): 145-164. DOI: 10.3892/ol.2020.12406.
- [15] Cao X, Cao Y, Zhao H, et al. Prolyl 4-hydroxylase P4HA1 mediates the interplay between glucose metabolism and stemness in pancreatic cancer cells[J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2023, 18(5): 712-719. DOI: 10.2174/1574888X17666220827113434.
- [16] Morales-Rosado JA, Schwab TL, Macklin-Mantia SK, et al. Biallelic variants in HMGCR cause an autosomal-recessive progressive limb-girdle muscular dystrophy[J]. Am J Hum Genet, 2023, 110(6): 989-997. DOI: 10.1016/j.ajhg.2023.04.006.
- [17] Tang S, Ma J, Su P, et al. ERR α up-regulates invadopodia formation by targeting HMGCS1 to promote endometrial cancer invasion and metastasis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 4010-4021. DOI: 10.3390/ijms24044010.
- [18] Zhou R, Qiu L, Zhou L, et al. P4HA1 activates HMGCS1 to promote nasopharyngeal carcinoma ferroptosis resistance and progression[J]. Cell Signal, 2023, 105(8): 1106-1119. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110609.
- [19] Gu D, Ye M, Zhu G, et al. Hypoxia upregulating ACS2 enhances lipid metabolism reprogramming through HMGCS1 mediated PI3K/AKT/mTOR pathway to promote the progression of pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 93-106. DOI: 10.1186/s12967-024-04870-z.
- [20] 张菡,韦丹,蔡美婷,等. Garcinone C 对鼻咽癌细胞衰老、迁移和侵袭功能的影响及作用机制研究[J]. 中国临床新医学, 2023, 16(1): 25-30. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2023.01.05.
- [21] 黄伟义,梁锦辉,刘家豪,等. 外周血循环肿瘤细胞、EB 病毒 DNA 水平对鼻咽癌患者预后预测价值[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(2): 164-165, 169. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.02.14.
- [22] 徐菲,黄庆艳,周江会,等. 鼻咽癌组织中核连蛋白 2、整合素 β 3 表达及其临床预后评估价值[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(11): 1373-1378. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.11.018.
- [23] 张玉杰,李佳慧,司宇光. 杨梅素调节 JAK-STAT-IRF1 信号通路对鼻咽癌细胞免疫逃逸的影响[J]. 河北医药, 2023, 45(24): 3717-3721. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.24.007.
- [24] Gu D, Ye M, Zhu G, et al. Hypoxia upregulating ACS2 enhances lipid metabolism reprogramming through HMGCS1 mediated PI3K/AKT/mTOR pathway to promote the progression of pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 93-108. DOI: 10.1186/s12967-024-04870-z.
- [25] Zhou C, Li J, Du J, et al. HMGCS1 drives drug-resistance in acute myeloid leukemia through endoplasmic reticulum-UPR-mitochondria axis[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137(3): 1113-1128. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111378.
- [26] Zhang X, Sun C, Wan J, et al. Compartmentalized activities of HMGCS1 control cervical cancer radiosensitivity[J]. Cell Signal, 2023, 101(4): 1105-1117. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110507.

(收稿日期: 2025-03-24)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.017

论著 · 基础

罗沙司他对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢、肝功能、炎症反应、肝脏脂肪蓄积及 TLR4/NF- κ B 通路的影响

石秀祯, 何艳, 徐申, 郭爱莉, 付锴, 谭金枚



基金项目: 湖北省卫生健康委科研立项项目 (WJ2023M024); 长航局科技项目 (202210005)

作者单位: 430014 武汉, 长江航运总医院肾内科 (石秀祯、何艳、徐申、郭爱莉、付锴), 内分泌科 (谭金枚)

通信作者: 付锴, E-mail: fukai616@163.com

【摘要】目的 探究罗沙司他 (ROX) 对 2 型糖尿病 (T2DM) 大鼠糖脂代谢、肝功能、炎症反应、肝脏脂肪蓄积及 Toll 样受体 4 (TLR4)/核转录因子- κ B (NF- κ B) 通路的影响。**方法** 于 2024 年 8 月—2025 年 1 月在长江航运总医院动物实验室进行实验。T2DM 大鼠采用饲喂高脂高糖饲料和腹腔注射链脲佐菌素造模, 将 T2DM 大鼠 60 只按随机数字表法分成: 模型组、ROX 低剂量组 (12.5 mg/kg)、ROX 中剂量组 (25 mg/kg)、ROX 高剂量组 (50 mg/kg)、盐酸二甲双胍组 (200 mg/kg), 每组 12 只。另取 12 只正常大鼠给予普通饲料喂养及腹腔一次性注射生理盐水作为对照组。各组给予相应干预 8 周。全自动生化仪检测大鼠血糖、血脂、肝功能指标, 并测定肝指数; 酶联免疫吸附法检测血清炎症因子水平; HE 染色和油红 O 染色观察肝组织病理学及脂肪蓄积; 蛋白印迹法检测肝组织 TLR4/NF- κ B 通路蛋白表达。**结果** 与对照组比较, 模型组大鼠肝组织结构紊乱, 肝细胞形态改变, 出现脂质空泡和大片橘红色, 脂肪蓄积程度严重, 且血清空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、肝指数、C-反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、肝组织 TLR4、磷酸化 NF- κ B p65 (p-NF- κ B p65)/NF- κ B p65 蛋白表达升高, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 降低 (均 $P < 0.01$); 与模型组比较, ROX 低、中、高剂量组及盐酸二甲双胍组大鼠肝组织病变明显好转, 肝细胞中橘红色面积减小, 脂肪蓄积程度减轻, 且血清 FPG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、ALT、AST、肝指数、CRP、TNF- α 、IL-6、肝组织 TLR4、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 蛋白表达降低, HDL-C 升高 (均 $P < 0.01$), ROX 低、中、高剂量组血清 FPG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、ALT、AST、肝指数、CRP、TNF- α 、IL-6、肝组织 TLR4、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 蛋白表达降低程度及 HDL-C 升高程度呈现剂量依赖性 (均 $P < 0.01$); ROX 高剂量组和盐酸二甲双胍组大鼠肝组织结构形态相近, 趋于正常, 肝细胞中橘红色面积相近, 脂肪蓄积程度减轻最为明显, 糖脂代谢指标、肝功能指标及肝指数、炎症因子、肝组织 TLR4/NF- κ B 通路蛋白表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** ROX 能够改善 T2DM 大鼠糖脂代谢、肝功能及炎症反应, 减轻肝组织病理损伤和脂肪蓄积, 并抑制 TLR4/NF- κ B 通路。

【关键词】 2 型糖尿病; 罗沙司他; 糖脂代谢; 肝脏脂肪蓄积; Toll 样受体 4/核转录因子- κ B 通路; 大鼠

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A

Effects of roxadustat on glycolipid metabolism and liver injury in type 2 diabetic rats via TLR4/NF- κ B pathway Shi Xiuzhen*, He Yan, Xu Shen, Guo Aili, Fu Kai, Tan Jinmei. * Department of Nephrology, Changjiang Shipping General Hospital, Hubei, Wuhan 430014, China

Funding program: Hubei Health Commission Research Project (WJ2023M024); Science and Technology Project of Yangtze River Navigation Bureau (202210005)

Corresponding author: Fu Kai, E-mail: fukai616@163.com

【Abstract】 Objective To explore roxadustat's effects on diabetes-associated metabolic/liver dysfunction. **Methods** The experiments were conducted at the Animal Laboratory of the Changjiang Shipping General Hospital from August 2024 to January 2025. T2DM rats were induced by feeding high fat and high sugar feed and intraperitoneal injection of streptozotocin. 60 T2DM rats were randomly divided into: model group, ROX low dose group (12.5 mg/kg), ROX medium dose group (25 mg/kg), ROX high dose group (50 mg/kg), metformin hydrochloride group (200 mg/kg), 12 animals in each group; another 12 normal rats were given normal feed for 8 weeks and normal saline was injected into the abdominal cavity as healthy control group; each group was given corresponding intervention for 8 weeks. Automatic biochemical analyzer was used to detect

the blood glucose, blood lipids and liver function indexes of rats, and the liver index was determined. Serum inflammatory factors were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Liver tissue histopathology and fat accumulation were observed by hematoxylin-eosin staining and oil red O staining. The expression of TLR4/NF- κ B pathway protein in liver tissue was detected by western blot. **Results** Compared with healthy control group, the liver tissue structure of rats in model group was disordered, the morphology of liver cells was changed, lipid vacuoles and large orange red areas appeared, and the degree of fat accumulation was serious; serum fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), liver index, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), the expressions of TLR4, phosphorylated-NF- κ B p65 (p-NF- κ B p65)/NF- κ B p65 protein in liver tissue were increased, and high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) was decreased ($tP=12.983/<0.001$, $10.640/<0.001$, $19.194/<0.001$, $16.195/<0.001$, $17.406/<0.001$, $17.660/<0.001$, $14.805/<0.001$, $13.273/<0.001$, $9.039/<0.001$, $10.590/<0.001$, $16.086/<0.001$, $20.255/<0.001$, $22.789/<0.001$, $14.976/<0.001$, $9.824/<0.001$). Compared with model group, the rats of ROX low, medium, and high dose groups and metformin hydrochloride group showed significant improvement in liver tissue lesions, reduced orange red area in liver cells, decreased degree of fat accumulation; serum FPG, FINS, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C, ALT, AST, liver index, CRP, TNF- α , IL-6, TLR4, p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 protein expression in liver tissue were decreased, while HDL-C was increased ($F/P=37.001/<0.001$, $34.685/<0.001$, $99.532/<0.001$, $101.881/<0.001$, $120.663/<0.001$, $105.021/<0.001$, $61.833/<0.001$, $48.872/<0.001$, $37.652/<0.001$, $36.541/<0.001$, $69.113/<0.001$, $86.194/<0.001$, $66.174/<0.001$, $63.913/<0.001$, $27.611/<0.001$). The degree of decrease in serum FPG, FINS, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C, ALT, AST, liver index, CRP, TNF- α , IL-6, liver tissue TLR4, p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 protein expression in ROX low, medium, high dose groups and the degree increase in HDL-C were dose-dependent ($F/P=19.952/<0.001$, $18.082/<0.001$, $48.212/<0.001$, $63.192/<0.001$, $88.165/<0.001$, $66.031/<0.001$, $31.735/<0.001$, $27.221/<0.001$, $22.784/<0.001$, $22.072/<0.001$, $40.682/<0.001$, $48.306/<0.001$, $39.842/<0.001$, $44.825/<0.001$, $14.002/<0.001$). The liver tissue structure and morphology of rats in ROX high dose group and metformin hydrochloride group were similar and tended to be normal, the orange area of liver cells was similar, the degree of fat accumulation was most significantly reduced, and there was no statistical significance in the glucose and lipid metabolism indexes, liver function indexes and liver index, inflammatory factors, and TLR4/NF- κ B pathway protein expression in liver tissue ($P>0.05$). **Conclusion** Roxadustat ameliorates diabetic liver injury by modulating glucose metabolism and TLR4/NF- κ B signaling.

【Key words】 Type 2 diabetes; Roxadustat; Glucolipid metabolism; Liver fat accumulation; TLR4/NF- κ B pathway; Rats

糖尿病是全球发病率最高的疾病之一, 90% ~ 95% 的患者为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM), 预计到 2045 年将影响到 6.93 亿成年人, 严重者会出现肾功能衰竭, 导致病死率增加^[1-2]。T2DM 与糖脂代谢紊乱有关, 发病过程中会导致胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR), 出现葡萄糖利用障碍以及脂肪性肝炎^[3]。研究发现 T2DM 与肥胖、炎性反应等相关, 通过药物治疗减轻体质量, 降低血糖, 抑制炎性反应因子释放是治疗 T2DM 的策略之一^[4-5]。罗沙司他 (roxadustat, ROX) 在临床主要用于治疗贫血症, 如糖尿病肾性贫血^[6]。有研究发现, ROX 可以促进糖尿病大鼠皮肤伤口部位的血管生成加速伤口愈合^[7]。Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4)/核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路是与炎性反应相关的经典通路之一, 研究发现抑制该通路可以改善糖尿病小鼠的糖脂代谢紊乱和炎性反应^[8]。T2DM 属于微血管疾病, ROX 可以改善炎性反应带来的血管损伤, 但

关于 ROX 对 T2DM 及 TLR4/NF- κ B 通路的影响研究尚少。因此本研究建立 T2DM 大鼠模型, 探讨 ROX 对于 T2DM 大鼠的糖脂代谢、脂肪蓄积以及 TLR4/NF- κ B 通路的影响, 为 T2DM 的治疗提供新的药物前景, 报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 (1) 动物: SPF 级雄性 SD 大鼠 (12 周龄、体质量 374 ~ 398 g) 80 只, 购自广州明迅生物科技有限责任公司 [动物生产许可证号: SCXK (粤) 2024-0070], 在相对湿度 57% ~ 64%、温度 23 ~ 25℃、光照/黑暗 (12 h/12 h) 的条件下对大鼠进行饲养。本实验通过长江航运总医院伦理委员会批准 (L202407-03)。(2) 药物试剂: 罗沙司他胶囊 (批号 20240116) 购自珐博进 (中国) 医药技术开发有限公司; 盐酸二甲双胍片 (批号 20240215) 购自长春长庆药业集团有限公司; 高脂高糖饲料 (包含 55% 普通饲料, 11% 猪油, 22% 蔗糖, 3% 胆固醇, 9% 蛋黄粉, 批号 HG-1417)、链脲佐菌素

(批号 HG-2194)、苏木素—伊红(HE)染色试剂盒(批号 HG-1605)、油红 O 染色试剂盒(批号 HG-1713)、蛋白裂解液(批号 HG-1902)购自珠海恒屹生物科技公司;C-反应蛋白(CRP)(批号 A1089-R)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)(批号 A1138-R)、白介素-6(IL-6)(批号 A1106-R)酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒、羊抗兔二抗(批号 A1427-D)购自青岛泽泓生物科技公司;兔源 TLR4(批号 ab8376)、磷酸化 NF- κ B p65(p-NF- κ B p65)(批号 ab239882)、NF- κ B p65(批号 ab246347)、 β -肌动蛋白(β -actin)(批号 ab14691)单克隆抗体购自美国 Abcam 公司。(3)仪器设备:全自动生化仪(型号 iMagic-V7)、酶标仪(型号 Thermo Varioskan ALF)、光学显微镜(型号 NIB400)均购自江苏英诺华医疗科技公司;蛋白成像系统(型号 G:Box chemi XX9)购自广州进科驰安科技公司。

1.2 实验方法 于 2024 年 8 月—2025 年 1 月在长江航运总医院动物实验室进行实验。

1.2.1 造模与分组:SD 大鼠以高脂高糖饲料喂养 8 周后,控制大鼠禁食 12 h,腹腔一次性注射链脲佐菌素(30 mg/kg),1 周后对空腹血糖(FPG)进行测定,T2DM 大鼠造模成功标准:FPG ≥ 16.7 mmol/L^[9]。成功造模 T2DM 大鼠 60 只(共 68 只大鼠参与造模,其中 5 只未成模和 3 只造模过程中死亡的大鼠予以剔除),随机数字表法分成:模型组、ROX 低剂量组(12.5 mg/kg)、ROX 中剂量组(25 mg/kg)、ROX 高剂量组(50 mg/kg)、盐酸二甲双胍组(200 mg/kg),每组 12 只^[10-11]。另取 12 只正常大鼠给予 8 周的普通饲料喂养及腹腔一次性注射生理盐水(30 mg/kg)作为对照组。

1.2.2 给药方式:造模后 ROX 低(12.5 mg/kg)、中(25 mg/kg)、高(50 mg/kg)剂量组分别按照对应剂量给予大鼠 ROX 灌胃(ROX 和生理盐水相溶配制浓度分别为 1.25、2.5、5.0 mg/ml 的混悬液,灌胃体积 10 ml/kg)^[10]。盐酸二甲双胍组(200 mg/kg)按照对应剂量灌胃大鼠(盐酸二甲双胍和生理盐水相溶配制浓度为 20 mg/ml 的混悬液,灌胃体积 10 ml/kg)^[11]。模型组和对照组大鼠给予生理盐水 10 ml/kg 灌胃。每天 1 次,持续 8 周。给药期间无大鼠死亡。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血糖、血脂、肝功能指标检测:给药结束后,禁食 8 h,将大鼠麻醉(55 mg/kg 戊巴比妥钠腹腔注射)后,腹主动脉取血 5 ml,离心保留血清-70℃冻存待测。取部分血清,使用全自动生化仪测定血清 FPG、空腹胰岛素(FINS)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇

(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FPG $\times$ FINS/22.5。

1.3.2 肝组织收集及肝指数计算:剥离大鼠肝组织称质量,肝指数=肝湿质量/体质量 $\times$ 100%,随后肝组织用于 HE、油红 O 染色和蛋白印迹检测。

1.3.3 血清炎性因子水平检测:取上述血清以 ELISA 法按照试剂盒说明书检测血清 CRP、TNF- α 、IL-6 水平。

1.3.4 HE 染色观察肝组织病理学变化:将肝组织冲洗干净后,分成三部分,一部分肝组织加入 4%多聚甲醛固定,冲洗后,用乙醇梯度脱水,浸蜡包埋,切片,按照 HE 染色试剂盒说明书进行染色,光学显微镜下拍照。

1.3.5 油红 O 染色观察肝组织脂肪蓄积:另一部分肝组织,根据油红 O 染色试剂盒说明书进行染色,70%乙醇溶液分化,水洗,光镜下观察脂肪变性情况。

1.3.6 蛋白印迹法检测肝组织 TLR4/NF- κ B 通路蛋白表达:将剩余的肝组织研磨匀浆后,添加蛋白裂解液对总蛋白进行提取,定量蛋白浓度后(二喹啉甲酸法),对蛋白进行变性、电泳、转膜、脱脂奶封闭等步骤,随后洗膜,加入 TLR4(1:1 400)、p-NF- κ B p65(1:1 100)、NF- κ B p65(1:1 100)、 β -actin(1:1 700)一抗,4℃孵育过夜,Tris-盐酸缓冲液洗膜后,加入羊抗兔二抗(1:3 300),37℃孵育 2 h,显影液显影,于蛋白成像系统中利用条带灰度值计算蛋白表达量。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差分析,组间两两比较用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ROX 对 T2DM 大鼠糖代谢的影响 与对照组比较,模型组血清 FPG、FINS、HOMA-IR 升高($P < 0.01$);与模型组比较,ROX 低、中、高剂量组及盐酸二甲双胍组血清 FPG、FINS、HOMA-IR 降低($P < 0.01$);ROX 低、中、高剂量组血清 FPG、FINS、HOMA-IR 依次降低($F/P = 19.952 / < 0.001$ 、18.082 / < 0.001、48.212 / < 0.001);ROX 高剂量组血清 FPG、FINS、HOMA-IR 与盐酸二甲双胍组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 ROX 对 T2DM 大鼠脂代谢的影响 与对照组比较,模型组血清 TC、TG、LDL-C 升高,HDL-C 降低($P < 0.01$);与模型组比较,ROX 低、中、高剂量组及盐酸二甲双胍组血清 TC、TG、LDL-C 降低,HDL-C 升高($P < 0.01$);ROX 低、中、高剂量组血清 TC、TG、LDL-C 依次

降低, HDL-C 依次升高 ($F/P = 63.192 / < 0.001$ 、 $88.165 / < 0.001$ 、 $66.031 / < 0.001$ 、 $14.002 / < 0.001$) ; ROX 高剂量组血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 与盐酸二甲双胍组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ,见表 2。

2.3 ROX 对 T2DM 大鼠肝功能指标及肝指数的影响
与对照组比较,模型组血清 ALT、AST、肝指数升高 ($P < 0.01$) ;与模型组比较,ROX 低、中、高剂量组及盐酸二甲双胍组血清 ALT、AST、肝指数降低 ($P < 0.01$) ; ROX 低、中、高剂量组血清 ALT、AST、肝指数依次降低 ($F/P = 31.735 / < 0.001$ 、 $27.221 / < 0.001$ 、 $22.784 / <$

0.001) ;ROX 高剂量组血清 ALT、AST、肝指数与盐酸二甲双胍组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ,见表 3。
2.4 ROX 对 T2DM 大鼠血清炎症因子的影响 与对照组比较,模型组血清 CRP、TNF- α 、IL-6 升高 ($P < 0.01$) ;与模型组比较,ROX 低、中、高剂量组及盐酸二甲双胍组血清 CRP、TNF- α 、IL-6 降低 ($P < 0.01$) ; ROX 低、中、高剂量组血清 CRP、TNF- α 、IL-6 依次降低 ($F/P = 22.072 / < 0.001$ 、 $40.682 / < 0.001$ 、 $48.306 / < 0.001$) ; ROX 高剂量组血清 CRP、TNF- α 、IL-6 与盐酸二甲双胍组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ,见表 4。

表 1 各组大鼠糖代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of glucose metabolism indicators among different groups of rats				
组 别	<i>n</i>	FPG (mmol/L)	FINS (mU/L)	HOMA-IR
对照组	12	5.31±0.45	20.94±2.25	4.94±0.61
模型组	12	23.49±4.83	30.31±2.06	31.64±4.78
ROX 低剂量组	12	17.76±4.27 ^a	27.41±1.97 ^a	21.64±3.92 ^a
ROX 中剂量组	12	13.94±3.14 ^{ab}	24.98±1.85 ^{ab}	15.48±3.03 ^{ab}
ROX 高剂量组	12	9.28±2.11 ^{abc}	22.55±2.11 ^{abc}	9.30±1.97 ^{abc}
盐酸二甲双胍组	12	9.07±2.06 ^{abc}	22.06±2.14 ^{abc}	8.89±1.83 ^{abc}
<i>t/P</i> 模型组与对照组间值		12.983 / < 0.001	10.640 / < 0.001	19.194 / < 0.001
<i>F/P</i> 干预组与模型组间值		37.001 / < 0.001	34.685 / < 0.001	99.532 / < 0.001

注:与模型组比较,^a $P < 0.01$;与 ROX 低剂量组比较,^b $P < 0.05$;与 ROX 中剂量组比较,^c $P < 0.01$ 。

表 2 各组大鼠脂代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of lipid metabolism indicators among different groups of rats					
组 别	<i>n</i>	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
对照组	12	2.03±0.35	0.41±0.08	1.43±0.26	0.63±0.08
模型组	12	7.16±1.04	4.05±0.72	0.64±0.10	2.51±0.36
ROX 低剂量组	12	5.19±0.66 ^a	2.72±0.41 ^a	0.86±0.12 ^a	1.86±0.29 ^a
ROX 中剂量组	12	3.77±0.54 ^{ab}	1.95±0.33 ^{ab}	1.01±0.16 ^{ab}	1.39±0.24 ^{ab}
ROX 高剂量组	12	2.56±0.51 ^{abc}	1.01±0.15 ^{abc}	1.22±0.21 ^{abc}	0.80±0.11 ^{abc}
盐酸二甲双胍组	12	2.49±0.47 ^{abc}	0.96±0.12 ^{abc}	1.27±0.23 ^{abc}	0.84±0.12 ^{abc}
<i>t/P</i> 模型组与对照组间值		16.195 / < 0.001	17.406 / < 0.001	17.660 / < 0.001	9.824 / < 0.001
<i>F/P</i> 干预组与模型组间值		101.881 / < 0.001	120.663 / < 0.001	105.021 / < 0.001	27.611 / < 0.001

注:与模型组比较,^a $P < 0.01$;与 ROX 低剂量组比较,^b $P < 0.05$;与 ROX 中剂量组比较,^c $P < 0.01$ 。

表 3 各组大鼠肝功能指标及肝指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of liver function indicators and liver indices among different groups of rats				
组 别	<i>n</i>	ALT (U/L)	AST (U/L)	肝指数 (%)
对照组	12	26.37±4.04	19.24±4.11	3.19±0.28
模型组	12	65.63±8.25	47.36±6.08	4.38±0.36
ROX 低剂量组	12	52.47±7.17 ^a	38.25±6.17 ^a	3.99±0.29 ^a
ROX 中剂量组	12	43.15±7.02 ^{ab}	31.19±5.24 ^{ab}	3.64±0.25 ^{ab}
ROX 高剂量组	12	31.44±5.03 ^{abc}	22.35±4.29 ^{abc}	3.31±0.19 ^{abc}
盐酸二甲双胍组	12	29.98±4.76 ^{abc}	23.08±4.05 ^{abc}	3.26±0.21 ^{abc}
<i>t/P</i> 模型组与对照组间值		14.805 / < 0.001	13.273 / < 0.001	9.039 / < 0.001
<i>F/P</i> 干预组与模型组间值		61.833 / < 0.001	48.872 / < 0.001	37.652 / < 0.001

注:与模型组比较,^a $P < 0.01$;与 ROX 低剂量组比较,^b $P < 0.01$;与 ROX 中剂量组比较,^c $P < 0.01$ 。

表 4 各组大鼠血清炎症反应因子比较 (x±s)

Tab.4 Comparison of serum inflammatory response factors among different groups of rats				
组 别	n	CRP (mg/L)	TNF-α (ng/L)	IL-6 (ng/L)
对照组	12	5.03±1.06	31.06±4.25	22.67±3.05
模型组	12	14.04±2.75	82.63±10.26	74.21±8.27
ROX 低剂量组	12	11.12±2.60 ^a	65.84±8.33 ^a	58.45±8.33 ^a
ROX 中剂量组	12	8.45±2.09 ^{ab}	54.29±8.01 ^{ab}	45.09±6.74 ^{ab}
ROX 高剂量组	12	5.61±1.12 ^{abc}	38.91±5.29 ^{abc}	31.05±5.01 ^{abc}
盐酸二甲双胍组	12	5.82±1.15 ^{abc}	40.27±5.07 ^{abc}	32.26±4.98 ^{abc}
t/P 模型组与对照组间值		10.590/<0.001	16.086/<0.001	20.255/<0.001
F/P 干预组与模型组间值		36.541/<0.001	69.113/<0.001	86.194/<0.001

注:与模型组比较,^a*P*<0.05;与 ROX 低剂量组比较,^b*P*<0.05;与 ROX 中剂量组比较,^c*P*<0.01。

2.5 ROX 对 T2DM 大鼠肝组织病理学及脂肪蓄积的影响 HE 染色结果显示,对照组大鼠肝组织结构完整,细胞排列紧密规则,未见脂质空泡;模型组大鼠肝组织结构紊乱,肝细胞形态改变,出现脂质空泡;ROX 低、中、高剂量组大鼠肝组织病变随着剂量的增大明显好转;ROX 高剂量组和盐酸二甲双胍组大鼠肝组织结构形态相近,趋于正常,见图 1。

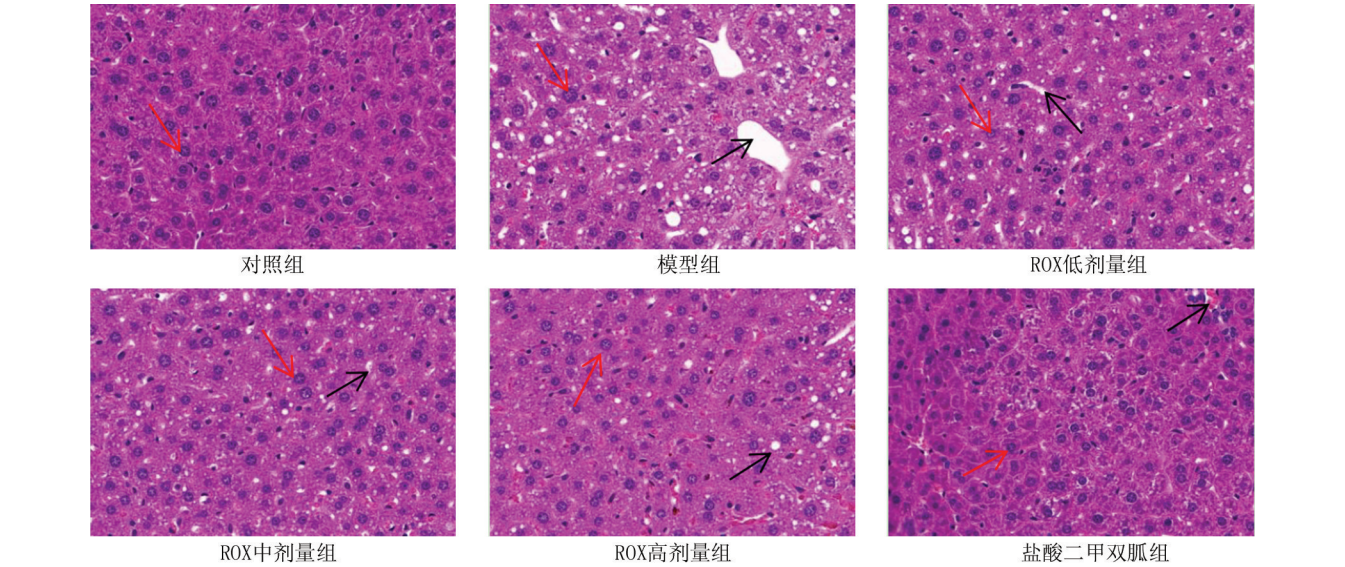
油红 O 染色可以使细胞脂质液滴表现为橘红色,对照组大鼠肝细胞中未发现明显的橘红色;模型组大鼠肝细胞中出现大片橘红色,即脂肪蓄积程度严重;ROX 低、中、高剂量组大鼠肝细胞中橘红色面积随着剂量的增大逐渐减小,即脂肪蓄积程度逐渐减轻;ROX 高剂量组和盐酸二甲双胍组大鼠肝细胞中橘红色面积相近,即脂肪蓄积程度减轻最为明显,见图 2。

2.6 ROX 对 T2DM 大鼠肝组织 TLR4/NF-κB 通路的

影响 与对照组比较,模型组肝组织 TLR4、p-NF-κB p65/NF-κB p65 蛋白表达升高 (*P*<0.01);与模型组比较,ROX 低、中、高剂量组及盐酸二甲双胍组肝组织 TLR4、p-NF-κB p65/NF-κB p65 蛋白表达降低 (*P*<0.01);ROX 低、中、高剂量组肝组织 TLR4、p-NF-κB p65/NF-κB p65 蛋白表达依次降低 (*F*/*P* = 39.842/<0.001、44.825/<0.001);ROX 高剂量组肝组织 TLR4、p-NF-κB p65/NF-κB p65 蛋白表达与盐酸二甲双胍组比较差异无统计学意义 (*P*>0.05),见图 3、表 5。

3 讨 论

T2DM 的发病机制尚未完全明确,目前认为可能与糖脂代谢紊乱引发的肝脏脂肪蓄积有关,肝脏脂肪蓄积会使脂肪发生变性,导致炎症反应的发生,而炎症反应又加剧 T2DM 的严重程度^[12-13]。T2DM 群体大多存在肥胖,体内存在脂质代谢紊乱现象,TC、TG、LDL-C



注:红色箭头所示为肝细胞;黑色箭头所示为脂质空泡。

图 1 各组大鼠肝组织病理学变化(HE 染色,×200)

Fig.1 Pathological changes in liver tissue of rats in each group (HE staining, × 200)

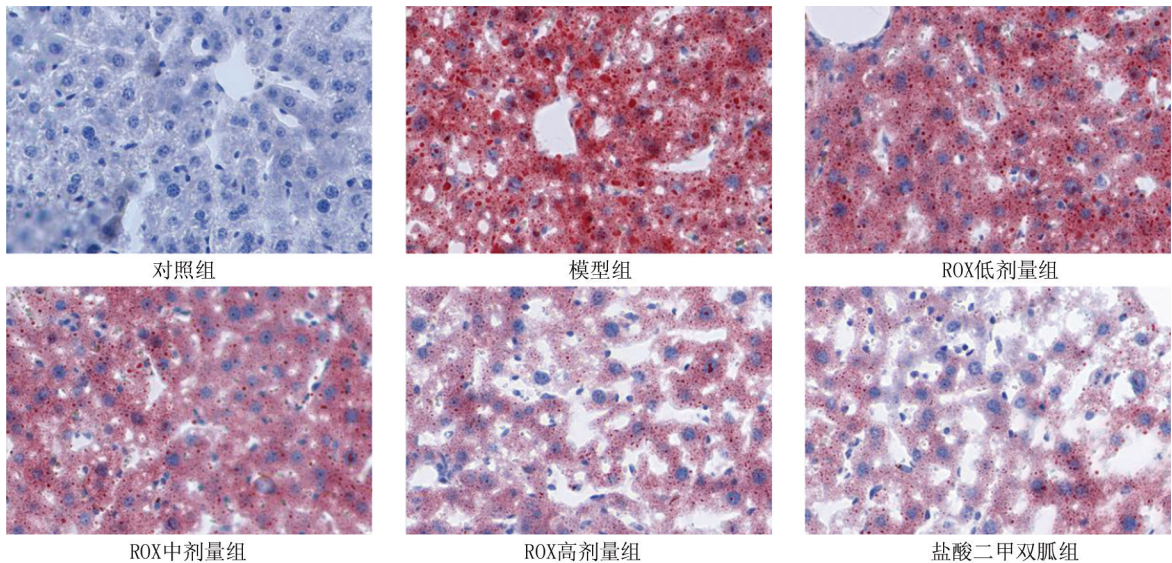
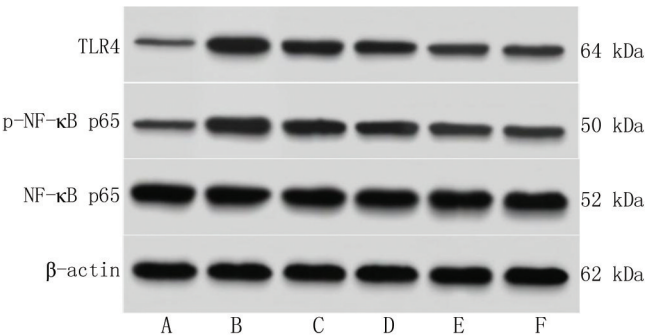


图 2 各组大鼠肝组织脂肪蓄积(油红 O 染色,×200)
Fig.2 Fat accumulation in liver tissue of rats in each group (Oil Red O staining, × 200)



注:A.对照组;B.模型组;C.ROX 低剂量组;D.ROX 中剂量组;E.ROX 高剂量组;F.盐酸二甲双胍组。

图 3 各组大鼠肝组织 TLR4/NF-κB 通路蛋白印迹图
Fig.3 Western blot images of TLR4/NF - κ B pathway in liver tissue of rats in each group

表 5 各组大鼠肝组织 TLR4、p-NF-κB p65/NF-κB p65 蛋白表达比较 (x̄±s)

Tab.5 Comparison of TLR4 and p-NF - κ B p65/NF - κ B p65 protein expression in liver tissues of rats in different groups

组 别	n	TLR4/β-actin	p-NF-κB p65/ NF-κB p65
对照组	12	0.21±0.04	0.33±0.06
模型组	12	0.98±0.11	0.91±0.12
ROX 低剂量组	12	0.81±0.09 ^a	0.79±0.09 ^a
ROX 中剂量组	12	0.67±0.06 ^{ab}	0.63±0.08 ^{ab}
ROX 高剂量组	12	0.55±0.06 ^{abc}	0.49±0.06 ^{abc}
盐酸二甲双胍组	12	0.53±0.07 ^{abc}	0.46±0.05 ^{abc}
t/P 模型组与对照组间值		22.789/<0.001	14.976/<0.001
F/P 干预组与模型组间值		66.174/<0.001	63.913/<0.001

注:与模型组比较,^aP<0.01;与 ROX 低剂量组比较,^bP<0.01;与 ROX 中剂量组比较,^cP<0.01。

水平升高,而具有保护作用的 HDL-C 水平降低,导致脂肪蓄积,从而加重肝脏损伤^[14-15]。因此治疗 T2DM 主要应该从血糖、血脂水平、脂肪蓄积、炎症反应层面考虑。糖脂代谢紊乱导致的肝脏损伤、脂肪堆积,常用 ALT、AST 及肝指数升高来判断肝脏损伤状况^[16]。本研究建立的 T2DM 模型大鼠血糖、血脂、肝功能、肝指数、炎症因子指标均较健康大鼠明显升高,HDL-C 较健康大鼠明显降低,且 T2DM 大鼠肝组织发生病变,脂肪蓄积程度严重。表明 T2DM 大鼠体内糖脂代谢紊乱,肝功能异常,且伴随着炎症反应和肝组织病理损伤及脂肪蓄积。

T2DM 的治疗主要通过调节糖脂代谢平衡,增强糖脂利用能力,降低 HOMA-IR,从而改善糖脂代谢紊乱现象^[17-18]。有研究显示,ROX 对糖尿病相关并发症有较好的改善作用,ROX 能够维持机体糖脂代谢稳定,在糖尿病肾病、糖尿病心肌病、糖尿病视网膜损伤和糖尿病伤口愈合受损等疾病的治疗方面显示出较好的效果^[19]。Mäkinen 等^[20]报道发现,ROX 可调节 T2DM 小鼠葡萄糖代谢及糖酵解,改善 HOMA-IR。Fang 等^[21]研究显示,ROX 能够抑制心肌细胞中炎症反应和氧化应激,进而改善糖尿病小鼠心肌损伤。本结果显示,T2DM 大鼠经 ROX 低、中、高剂量干预后血清 FPG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、ALT、AST、肝指数、CRP、TNF-α、IL-6 呈剂量依赖性降低,HDL-C 呈剂量依赖性升高,且肝组织病变明显好转,肝细胞脂肪蓄积程度减轻;ROX 高剂量组和盐酸二甲双胍组作用效果相近。本研究结果与前述报道结果相似,提示

ROX 可改善 T2DM 大鼠糖脂代谢及肝功能,抑制炎症反应,减轻肝组织病理损伤和脂肪蓄积。分析原因可能是 ROX 能够调节葡萄糖代谢及糖酵解进程,还可通过调控炎症及氧化应激反应发挥对肝脏的保护作用。

TLR4/NF- κ B 通路参与了糖尿病及其并发症的发生和发展^[22-24],有研究发现,抑制 TLR4/NF- κ B 通路活性能够缓解炎症反应,改善糖尿病肾病大鼠肾损伤^[25]。Zhang 等^[26]报道发现,沉默 TLR4/NF- κ B 通路可调节糖脂代谢紊乱,抑制神经炎症反应,从而缓解糖尿病认知障碍。有研究显示,抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活能够减轻妊娠期糖尿病小鼠的炎症反应和胰岛素抵抗^[27]。本结果发现,T2DM 大鼠肝组织 TLR4、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 蛋白表达较健康大鼠明显升高,经 ROX 干预后大鼠肝组织 TLR4、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 蛋白表达明显降低,ROX 剂量越高降低程度越显著,表明 ROX 对 T2DM 大鼠糖脂代谢、肝功能、炎症反应、肝脏脂肪蓄积的改善效果可能与抑制 TLR4/NF- κ B 通路有关,与既往研究结果一致^[25-27]。

4 结 论

综上所述,对 TLR4/NF- κ B 通路的抑制作用可能是 ROX 改善 T2DM 大鼠糖脂代谢、肝功能及炎症反应,减轻肝组织病理损伤和脂肪蓄积的作用机制。本实验为 ROX 治疗 T2DM 提供了药理学依据,并初步探究了其机制。但未设置 TLR4/NF- κ B 通路激活剂进行恢复实验是本研究的不足之处,以后将进行 TLR4/NF- κ B 通路激活剂实验,进一步明确 ROX 改善 T2DM 的作用机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

石秀祯:设计研究方案及课题,实施研究过程,论文撰写;何艳、徐申:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;郭爱莉、付锴:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;谭金枚:进行统计学分析

参考文献

- [1] Lee J, Yoon KH. Evolving characteristics of type 2 diabetes mellitus in East Asia[J]. *Endocrinol Metab* (Seoul), 2025, 40(1):57-63. DOI: 10.3803/EnM.2024.2193.
- [2] 林婷, 吴静, 冉兴无.《中国 2 型糖尿病运动治疗指南(2024 版)》解读[J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(1):7-12. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.01.002.
- [3] Amangurbanova M, Huang DQ, Nouredin N, et al. A prospective study on the prevalence of masld in patients with type 2 diabetes and hyperferritinaemia[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2025, 61(3):456-464. DOI: 10.1111/apt.18377.
- [4] Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The role of obesity in type 2 diabetes mellitus-an overview[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3):1882-1902. DOI: 10.3390/ijms25031882.

- [5] Mokgalaboni K, Mashaba RG, Phoswa WN, et al. Curcumin attenuates hyperglycemia and inflammation in type 2 diabetes mellitus: Quantitative analysis of randomized controlled trial[J]. *Nutrients*, 2024, 16(23):4177-4196. DOI: 10.3390/nu16234177.
- [6] Jiang L, Jia R, Zheng Z, et al. A clinical study on roxadustat for anemia in diabetic nephropathy: A 8-week study[J]. *Int Urol Nephrol*, 2024, 56(3):1093-1101. DOI: 10.1007/s11255-023-03757-0.
- [7] 夏如意, 唐棣, 杨斌. 丹参联合罗沙司他对糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面愈合的影响及其机制[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2024, 40(4):380-388. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20231020-00124.
- [8] Chen X, Wu J, Fu X, et al. Fructus mori polysaccharide alleviates diabetic symptoms by regulating intestinal microbiota and intestinal barrier against TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 249:126038. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.126038.
- [9] 宋燕娟, 马春莲, 丁海超, 等. 中等强度游泳运动调控 PPAR γ /NF- κ B/ADPN 通路对 2 型糖尿病大鼠肝脏糖脂代谢紊乱的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2024, 39(5):618-627, 633. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2024.05.002.
- [10] 徐炜, 高云星, 陈晓, 等. 罗沙司他抑制 HIF-1 α /Notch-1 信号通路缓解单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的研究[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(6):717-724. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.06.001.
- [11] 崔永霞, 尚子慧, 侯亚迪, 等. 基于血清代谢组学探究山茱萸多糖对 2 型糖尿病大鼠的干预机制[J]. *中草药*, 2024, 55(9):2976-2986. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.09.012.
- [12] Wang X, He K, Li J, et al. Effect of Liraglutide combined with Jinlida granules on glycolipid metabolism and islet function of type 2 diabetes mellitus[J]. *Cell Mol Biol* (Noisy-le-grand), 2024, 70(2):156-160. DOI: 10.14715/cmb/2024.70.2.22.
- [13] Ni X, Tong C, Halengbieke A, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 206:110993. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110993.
- [14] Zhong H, Wang L, Jia F, et al. Effects of Lactobacillus plantarum supplementation on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus and prediabetes: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2024, 61(1):377-384. DOI: 10.1016/j.clnesp.2024.04.009.
- [15] Hansen CD, Gram-Kampmann EM, Hansen JK, et al. Effect of calorie-unrestricted low-carbohydrate, high-fat diet versus high-carbohydrate, low-fat diet on type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial[J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(1):10-21. DOI: 10.7326/M22-1787.
- [16] Zhang C, Xu Q, Xu C, et al. Sex differences in the association between AST/ALT and incidence of type 2 diabetes in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease: A retrospective cohort study[J]. *Endocr Res*, 2024, 49(1):1-11. DOI: 10.1080/07435800.2023.2262034.
- [17] Luo Y, Sun S, Zhang Y, et al. Effects of oltipraz on the glycolipid metabolism and the Nrf2/HO-1 pathway in type 2 diabetic mice[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18(1):5685-5700. DOI: 10.2147/DDDT.S485729.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.018

论著 · 基础

过表达 PRC1 对磷酸胺氮芥诱导后卵巢颗粒细胞增殖与凋亡的影响

徐数理, 黄欣怡, 曾文卓, 孙晓峰



基金项目: 国家自然科学基金(81774362, 81303004); 湖南省自然科学基金(2018JJ2290); 长沙市自然科学基金(kq2208187)

作者单位: 410208 长沙, 湖南中医药大学医学院(徐数理、黄欣怡、曾文卓、孙晓峰); 417000 湖南娄底, 娄底职业技术学院

学院医学院(曾文卓)

通信作者: 孙晓峰, E-mail: 003729@hnuucm.edu.cn

【摘要】目的 研究过表达胞质分裂蛋白调节因子 1 (PRC1) 对磷酸胺氮芥诱导后卵巢颗粒细胞增殖与凋亡的影响。**方法** 2023 年 4 月—2024 年 1 月在湖南中医药大学医学院实验室进行实验。使用磷酸胺氮芥 (PM) 处理原代大鼠卵巢颗粒细胞模拟化疗损伤, 通过慢病毒转染实现 PRC1 过表达。实验组别包括过表达空载组 (OE-NC 组)、OE-NC+PM 组、过表达 PRC1 组 (OE-PRC1 组) 及 OE-PRC1+PM 组。采用 CCK8 和 EdU 染色法检测细胞增殖, 流式细胞仪检测细胞周期及凋亡情况, 蛋白印迹实验 (WB) 检测 PRC1 和凋亡相关蛋白水平。**结果** 与未经 PM 处理的 OE-NC 组和 OE-PRC1 组比较, OE-NC+PM 组和 OE-PRC1+PM 组的细胞活性、EdU 阳性细胞数、细胞总数、EdU 阳性细胞率、Bcl-2 和 PRC1 蛋白表达水平均显著降低 ($P<0.01$), 细胞周期分布发生紊乱, Bax 和 Cleaved-Caspase-3 蛋白表达水平显著升高 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$); 与 OE-NC 组比较, OE-NC+PM 组的细胞凋亡率显著增加 ($P<0.01$); 与 OE-PRC1 组比较, OE-PRC1+PM 组细胞凋亡率差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与 OE-NC 组比较, OE-PRC1 组的细胞活性、EdU 阳性细胞数、细胞总数、EdU 阳性细胞率、Bcl-2 和 PRC1 蛋白表达水平显著升高 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$), 细胞凋亡率差异无统计学意义 ($P>0.05$), Bax 和 Cleaved-Caspase-3 蛋白表达水平均显著降低 ($P<0.01$); 与 OE-NC+PM 组比较, OE-PRC1+PM 组的细胞活性、EdU 阳性细胞数、细胞总数、EdU 阳性细胞率、Bcl-2 和 PRC1 蛋白表达水平显著升高 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$), 细胞凋亡率显著减少 ($P<0.01$), OE-PRC1+PM 组细胞的 S 期抬高, DNA 合成加速, Bax 和 Cleaved-Caspase-3 蛋白表达水平显著降低 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。**结论** 过表达 PRC1 可促进化疗损伤卵巢颗粒细胞增殖并抑制其凋亡。

【关键词】 卵巢颗粒细胞; 化疗损伤; 胞质分裂蛋白调节因子 1; 磷酸胺氮芥; 细胞增殖; 细胞凋亡

【中图分类号】 R730.6

【文献标识码】 A

Effect of PRC1 overexpression on proliferation and apoptosis in chemotherapy-damaged ovarian granulosa cells Xu Shuli*, Huang Xinyi, Zeng Wenzhuo, Sun Xiaofeng.* School of Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Hunan, Changsha 410208, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81774362, 81303004); Hunan Provincial Natural Science Foundation (2018JJ2290); Natural Science Foundation of Changsha City (kq2208187)

Corresponding author: Sun Xiaofeng, E-mail: 003729@hnuucm.edu.cn

【Abstract】 Objective To study the effects of protein regulator of cytokinesis 1 (PRC1) overexpression on proliferation and apoptosis in ovarian granulosa cells (GCs) damaged by phosphoramidate mustard (PM). **Methods** From April 2023 to January 2024, conducted experiments in the laboratory of the Medical College of Hunan University of Chinese Medicine. Primary rat GCs were treated with PM to simulate chemotherapy injury. Lentiviral transfection achieved PRC1 overexpression. Groups: OE-NC (empty vector), OE-NC+PM, OE-PRC1, OE-PRC1+PM. CCK-8, EdU staining, flow cytometry, and Western blot assessed proliferation, apoptosis, and protein levels. **Results** PM reduced cell viability, EdU+ cells, Bcl-2, and PRC1 while increasing Bax and Cleaved-Caspase-3 (all $P<0.01$). PRC1 overexpression reversed these effects ($P<0.01$ or $P<0.05$) and accelerated S-phase progression. OE-PRC1+PM showed lower apoptosis than OE-NC+PM ($P<0.01$). **Conclusion** PRC1 overexpression promotes proliferation and inhibits apoptosis in chemotherapy-damaged GCs.

【Key words】 Ovarian granulosa cells; Chemotherapy damage; Protein regulator of cytokinesis 1; Phosphoramidate mustard; Proliferation; Apoptosis

卵巢颗粒细胞 (granulosa cells, GCs) 是卵巢内重要的功能性细胞群^[1]。GCs 与卵母细胞存在的双向转导对卵泡的发生发育有重要影响^[2]。环磷酰胺广泛用于多种实体瘤和血液系统肿瘤的化疗中,包括乳腺癌、淋巴瘤、白血病等。研究显示,环磷酰胺及其活性代谢物对卵巢颗粒细胞具有显著损伤^[3]。磷酰胺氮芥 (phosphoramidate mustard, PM) 是环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX) 的活性代谢产物^[4]。PM 具有强烈的细胞毒性,通过与 DNA 交联来干扰复制和转录,GCs 是增殖分裂活跃的细胞,是 PM 的靶向细胞之一^[5-6]。GCs 受到损伤不仅会影响卵泡的发育,还会导致卵巢储备功能下降,进而造成卵巢早衰和生育力下降^[7]。因此对于女性肿瘤患者而言,探讨如何保护与恢复化疗后的生育能力具有重要意义。

在课题组前期研究中,通过 mRNA 的高通量测序结合生信分析,结果显示,与正常组比较,胞质分裂蛋白调节因子 1 (protein regulator of cytokinesis 1, PRC1) 在化疗损伤 GCs 模型中表达下调,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且为关键调节因子^[8]。PRC1 通过调节染色体动力学和细胞质分裂,在卵母细胞成熟和早期胚胎发育过程中发挥不可或缺的作用^[9]。基于此,现对 PRC1 在磷酰胺氮芥诱导后 GCs 中的作用进行研究,以期对化疗药物损伤 GCs 的影响及机制提供实验依据,为化疗后女性生育力保留提供新思路,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 (1) 细胞、药物:原代大鼠卵巢 GCs (武汉普诺赛公司);磷酰胺氮芥 (美国 MCE, CAS 号:50-18-0)。(2) 试剂及仪器:胎牛血清、DMEM/F12 培养基 (以色列 Biological Industries);青霉素—链霉素、胰蛋白酶、EdU 染色试剂盒 (上海碧云天公司);CCK8 试剂 (广州 Biosharp);APC-Annexin V/PI 细胞凋亡试剂盒 (上海百赛);PI 染料 (索莱宝公司,北京);ECL 发光液 (美国 Abbkine);PRC1 过表达慢病毒 (安徽通用公司);PRC1 抗体、Bax 抗体 (英国 abcam);GAPDH 抗体、Bcl-2 抗体 (武汉三鹰公司);Cleaved-Caspase-3 抗体 (美国 CST);辣根过氧化物酶标记抗兔二抗、抗鼠二抗 (艾碧维公司,长沙);小型垂直电泳槽、转印槽、电泳仪、化学发光凝胶成像分析仪、流式细胞仪 (美国 Bio-Rad);细胞培养箱 (德国 Binder);酶标仪 (湖南智科公司);低温高速离心机 (美国 ThermoFisher)。

1.2 方法 2023 年 4 月—2024 年 1 月在湖南中医药大学医学院实验室进行实验。

1.2.1 细胞培养和分组 完全培养基用 90% DMEM-F12、10% 胎牛血清 (FBS) 及 1% 青霉素—链霉素充分

混匀配置而成。复苏原代大鼠 GCs,于完全培养基中进行培养,培养中每隔 2 天更换一次培养基。当镜下观察细胞密度达到 85% 左右,用胰蛋白酶将细胞消化至细胞悬液状态后进行传代处理。取对数生长期的细胞用于本研究,将 GCs 细胞转染后分为过表达空载组 (OE-NC 组)、过表达 PRC1 组 (OE-PRC1 组)。根据预实验,选择 MOI = 100 进行感染。计算每孔所需病毒量后加入,继续在 37℃ 下培养 24 h,镜下观察细胞状态,若细胞状态良好,则添加完全培养基继续培养。感染 72 h 后,GCs 细胞在荧光显微镜 ($\times 100$) 下可见 EGFR 表达呈阳性。通过定量逆转录聚合酶链式反应和蛋白印迹实验 (WB) 验证转染效果,结果显示:与 OE-NC 组比较,OE-PRC1 组中 PRC1 的 mRNA 及蛋白表达水平显著升高,且差异具有统计学意义 ($P < 0.01$),表明 PRC1 过表达成功。整个研究分组为:OE-NC 组、OE-NC + PM 组、OE-PRC1 组、OE-PRC1 + PM 组。

1.2.2 CCK8 法检测细胞活力 收集对数生长期 GCs 并将细胞密度调整为 2.5×10^3 /孔,接种于 96 孔板,在 37℃、5% CO₂ 条件下培养,待细胞贴壁后,对照组加完全培养基,实验组则参照前期研究^[10]加入含有 300 $\mu\text{mol/L}$ PM 的培养基或单独行慢病毒感染,或同时加入,下同。继续培养 24 h,每孔加入 CCK8 试剂 10 μl 后,在培养箱避光孵育,3.5 h 后在酶标仪的 450 nm 处测定 OD 值,实验重复 3 次并取平均值。

1.2.3 EdU 染色检测细胞增殖 同 1.2.2 进行种板及干预。各组处理 24 h 后,每孔加入 EdU 工作液 100 μl ,放置细胞培养箱孵育过夜。用 4% 多聚甲醛室温下固定细胞 30 min 后弃去。PBS 溶液润洗后每孔加入 0.5% Triton-100 100 μl ,室温下 20 min;PBS 清洗后,每孔加入 click-iT 工作液 100 μl 后室温下避光孵育 30 min;弃掉染液用 PBS 清洗;每孔加入 Hoechst 33342 工作液 100 μl ,室温下避光孵育 15~30 min;吸弃染液后,用 PBS 润洗细胞 2 次,立即于荧光显微镜下观察 ($\times 200$)。

1.2.4 流式细胞仪检测细胞凋亡率 收集对数生长期 GCs 种皿,分组处理方法同 1.2.2;细胞处理 24 h 后收集细胞,1 000 r/min、5 min 条件下离心后弃去上清液;用 4℃ 预冷的 PBS 对细胞沉淀洗涤 2 次后计数,确保实验细胞数量 $\geq 1 \times 10^5$;每组加入 Binding buffer (1 $\times$) 100 μl 重悬细胞,加入 APC-Annexin V 5 μl 和 PI 5 μl 混匀,室温下避光孵育 15 min 后加入 Binding Buffer (1 $\times$) 400 μl 混匀,用 300 目筛网过滤后立即上机分析。

1.2.5 流式细胞仪检测细胞周期分布情况:调整细胞悬液浓度为 $3\times 10^5/\text{ml}$,加入 80%乙醇后放置 -20°C 冰箱过夜进行固定;1 000 r/min 条件下离心 5 min,弃上清液后用 PBS 洗涤细胞沉淀 3 次;加入 PI 染液,浓度为 $5\text{ }\mu\text{mol/L}$,体积为 400 μl ;避光孵育 30 min 后进行流式上机检测,ModFit LT 分析数据。

1.2.6 蛋白印迹实验(WB)检测细胞中 PRC1、Bax、Bcl-2 和 Cleaved-Caspase-3 的蛋白表达:用 4°C 预冷的 RIPA 裂解液提取各组细胞的总蛋白,蛋白样本通过聚丙烯酰胺电泳分离后将凝胶上的蛋白转移到 PVDF 膜上,用脱脂牛奶于室温下封闭 1 h,用 TBST 洗膜 3 次,每次 10 min,PVDF 膜放于 PRC1、Bax、Bcl-2、Cleaved-Caspase-3、GAPDH(均为 1:1 000)中置于 4°C 摇床过夜。再次用 TBST 洗膜 3 次,根据一抗种属加入二抗(1:5 000)在室温下孵育 2 h,再次用 TBST 洗膜 3 次后在成像系统下进行成像,并用 ImageJ 分析。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 进行统计分析,GraphPad Prism 9 软件进行图表绘制。计量资料首先使用 Shapiro—Wilktest 和 Leven's test 方法检验正态性和方差齐性,若符合正态性和方差齐性,多组比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;若不符合正态性和方差齐性,则使用 Kruskal-Wallis 检验,若 Kruskal-Wallis 检验有统计学意义,则用 Dunnett's Test 进行比较分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

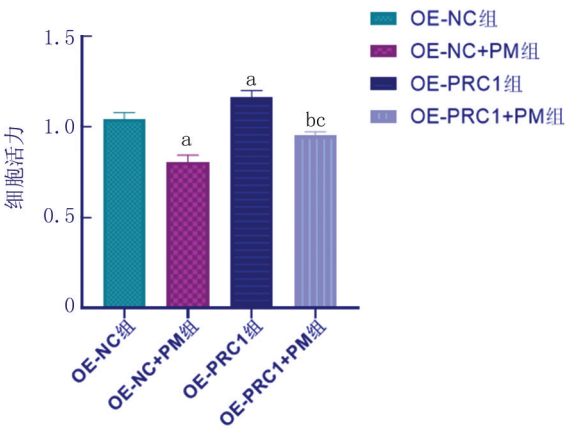
2 结 果

2.1 过表达 PRC1 对 PM 损伤后 GCs 细胞活力的影响 与未经 PM 处理的 OE-NC 组和 OE-PRC1 组比较,OE-NC+PM 组和 OE-PRC1+PM 组的细胞活性均显著降低($P<0.01$);与 OE-NC 组比较,OE-PRC1 组的细胞活性显著升高($P<0.01$);与 OE-NC+PM 组比较,OE-PRC1+PM 组的细胞活性显著升高($P<0.01$),见图 1。

2.2 过表达 PRC1 对 PM 损伤后 GCs 细胞增殖能力的影响 与未经 PM 处理过的 OE-NC 组和 OE-PRC1 组比较,OE-NC+PM 组和 OE-PRC1+PM 组的 EdU 阳性细胞数、细胞总数和 EdU 阳性细胞率均显著降低($P<0.01$);与 OE-NC 组比较,OE-PRC1 组的 EdU 阳性细胞数、细胞总数和 EdU 阳性细胞率显著升高($P<0.01$);与 OE-NC+PM 组比较,OE-PRC1+PM 组的 EdU 阳性细胞数、细胞总数和 EdU 阳性细胞率显著升高($P<0.01$ 或 $P<0.05$),见图 2、表 1。

2.3 过表达 PRC1 对 PM 损伤后 GCs 细胞凋亡的影响 与 OE-NC 组比较,OE-NC+PM 组的细胞凋亡率

显著增加($P<0.01$);与 OE-PRC1 组比较,OE-PRC1+PM 组的细胞凋亡率差异无统计学意义($P>0.05$);与 OE-NC 组比较,OE-PRC1 组的细胞凋亡率差异无统计学意义($P>0.05$);与 OE-NC+PM 组比较,OE-PRC1+PM 组的细胞凋亡率显著减少($P<0.01$),见图 3、4。



注:与 OE-NC 组比较,^a $P<0.01$;与 OE-NC+PM 组比较,^b $P<0.01$;与 OE-PRC1 组比较,^c $P<0.01$ 。

图 1 CCK8 法检测各组 GCs 细胞活力情况
Fig.1 Detection of cell viability of GCs in each group using the CCK8 method

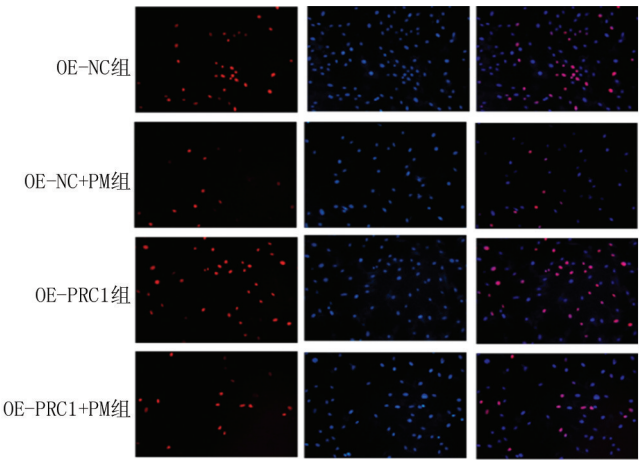


图 2 各组细胞 EdU 染色情况($\times 200$)
Fig.2 EdU staining of cells in each group ($\times 200$)

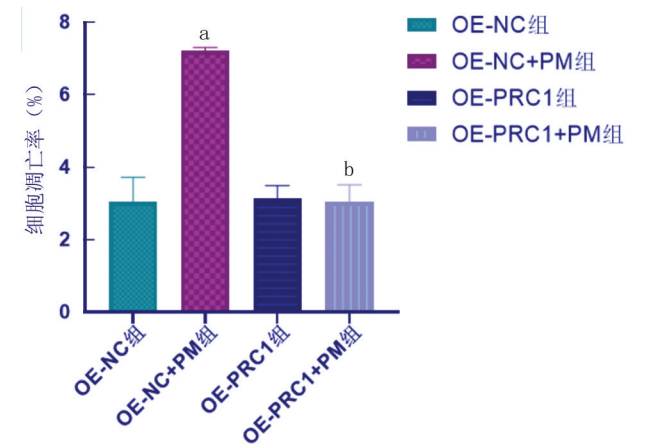
2.4 过表达 PRC1 对 PM 损伤后 GCs 细胞周期分布的影响 流式细胞术检测显示,与未经 PM 处理过的 OE-NC 组和 OE-PRC1 组比较,OE-NC+PM 组和 OE-PRC1+PM 组的细胞周期分布发生紊乱;与 OE-NC+PM 组比较,OE-PRC1+PM 组细胞的 S 期抬高,DNA 合成加速,见图 5。

表 1 PRC1 对 PM 损伤后 GCs 细胞增殖能力的影响 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Effect of PRC1 on the proliferative capacity of GCs cells after PM injury

组 别	n	EdU 阳性 细胞数	细胞总数	EdU 阳性细胞率 (%)
OE-NC 组	3	24.67±1.15	82.67±1.53	0.30±0.01
OE-NC+PM 组	3	8.67±0.58 ^a	51.67±5.69 ^a	0.17±0.01 ^a
OE-PRC1 组	3	44.67±3.21 ^a	103.33±6.66 ^a	0.43±0.03 ^a
OE-PRC1+PM 组	3	18.33±0.58 ^{b,c}	79.67±3.21 ^{b,c}	0.23±0.01 ^{b,c}
F 值		225.300	60.570	139.600
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 OE-NC 组比较,^a $P<0.01$;与 OE-NC+PM 组比较,^b $P<0.01$,
^c $P<0.05$;与 OE-PRC1 组比较,^c $P<0.01$ 。



注:与 OE-NC 组比较,^a $P<0.01$;与 OE-NC+PM 组比较,^b $P<0.01$ 。

图 4 流式细胞术检测各组细胞凋亡率比较

Fig. 4 Comparison of apoptosis rates among various groups detected by flow cytometry

2.5 过表达 PRC1 对 PM 损伤后 GCs 细胞 Bax、Bcl-2 和 Cleaved-Caspase-3 蛋白表达的影响 与未经 PM 处理过的 OE-NC 组和 OE-PRC1 组比较,OE-NC+PM 组

和 OE-PRC1+PM 组的 Bax、Cleaved-Caspase-3 蛋白表达水平升高($P<0.01$ 或 $P<0.05$),Bcl-2、PRC1 蛋白表达水平显著降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$);与 OE-NC 组比较,OE-PRC1 组的 Bax、Cleaved-Caspase-3 蛋白表达水平均显著降低($P<0.01$),Bcl-2、PRC1 蛋白表达水平升高($P<0.01$ 或 $P<0.05$);与 OE-NC+PM 组比较,OE-PRC1+PM 组的 Bax、Cleaved-Caspase-3 蛋白表达水平显著降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$),Bcl-2、PRC1 蛋白表达水平均显著升高($P<0.01$ 或 $P<0.05$),见图 6、表 2。

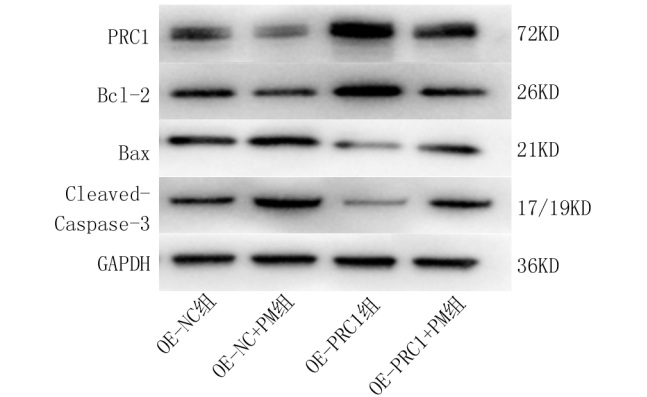


图 6 各组细胞 Bax、Bcl-2、PRC1、Cleaved-Caspase-3 蛋白表达情况比较

Fig.6 Comparison of Bax, Bcl-2, PRC1, and Cleaved-Caspase-3 protein expression in various groups of cells

3 讨论

化疗源性卵巢早衰 (chemotherapy associated ovarian failure, COF) 是一种医源性疾病,是指女性在使用化疗药物后导致卵巢作为内分泌腺和生殖器官的功能受损。其损伤机制主要是通过诱导卵母细胞和 GCs 产生 DNA 交联引发细胞凋亡,导致卵泡过度激活

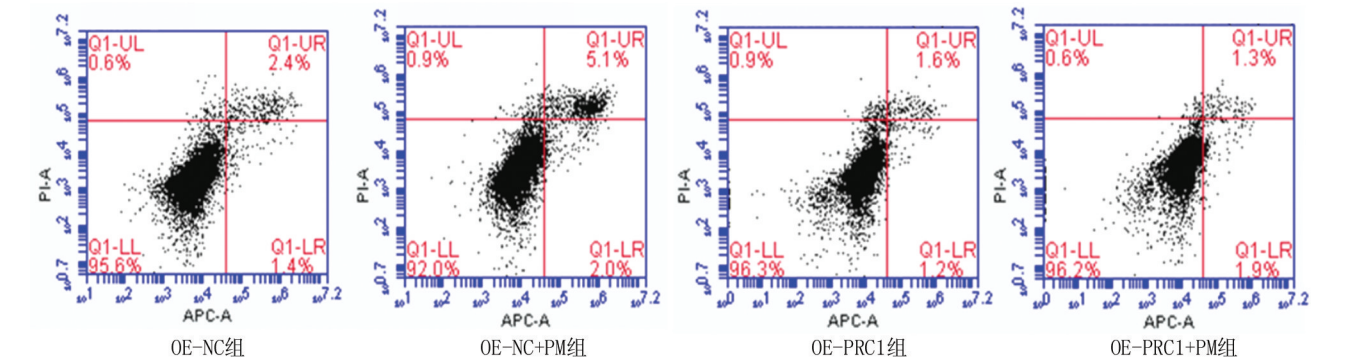
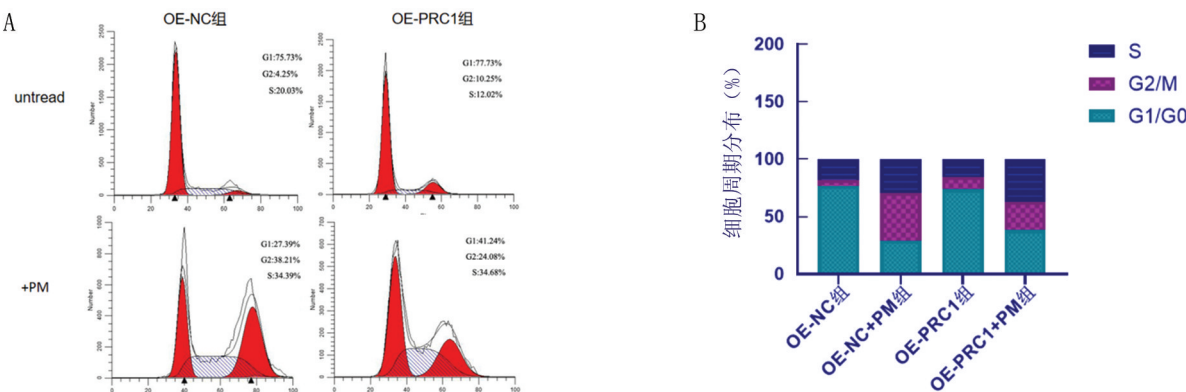


图 3 各组 GCs 细胞凋亡情况比较

Fig.3 Comparison of apoptosis in GCs cells across groups



注:A.各组细胞周期分布图;B.各组细胞周期分布统计图

图 5 流式细胞术检测细胞周期分布情况

Fig.5 Flow cytometry detection of cell cycle distribution

表 2 PRC1 对 PM 损伤后 GCs 细胞 Bax、Bcl-2 和 Cleaved-Caspase-3 蛋白水平的影响 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Effect of PRC1 on the protein levels of Bax, Bcl-2, and Cleaved-Caspase-3 in GCs cells after PM injury

组 别	n	Bax	Bcl-2	PRC1	Cleaved-Caspase-3
OE-NC 组	3	0.76±0.09	0.91±0.05	0.59±0.07	0.73±0.07
OE-NC+PM 组	3	1.03±0.15 ^a	0.49±0.10 ^A	0.36±0.03 ^A	1.20±0.07 ^A
OE-PRC1 组	3	0.39±0.02 ^A	1.11±0.01 ^a	1.10±0.07 ^A	0.35±0.05 ^A
OE-PRC1+PM 组	3	0.75±0.06 ^{bC}	0.77±0.08 ^{BC}	0.83±0.16 ^{Bc}	0.70±0.11 ^{BC}
F 值		24.260	41.440	33.190	58.980
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 OE-NC 组比较,^A $P<0.01$,^a $P<0.05$;与 OE-NC+PM 组比较,^B $P<0.01$,^b $P<0.05$;与 OE-PRC1 组比较,^C $P<0.01$,^c $P<0.05$ 。

或休眠,最终导致卵泡闭锁。在化疗药物中以环磷酰胺为代表的烷化剂卵巢毒性最强,烷化剂作用于有丝分裂指数高的细胞。卵巢对化疗药物敏感,在卵巢体细胞中,卵母细胞并不发生增殖分裂,而 GCs 是卵泡中最大的细胞群,增殖分裂快,支持着卵泡的生长发育,GCs 的凋亡会导致卵泡的提前闭锁。本研究结果表明,PM 损伤处理 GCs 细胞后,细胞活力下降、细胞增殖能力下降、细胞凋亡率增加、细胞周期抑制导致 GCs 的 S 期、G2/M 期阻滞。这些结果证实 PM 促进 GCs 细胞凋亡并抑制细胞增殖,与课题组前期研究一致^[8]。

PRC1 属于微管相关蛋白家族,是细胞有丝分裂纺锤体中央区形成所必需的微管捆束蛋白^[11]。它不仅是细胞质分裂生物过程中的重要因子,也是周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinases, CDK)作用的底物蛋白,因此对细胞的增殖分裂和周期调控有着不可或缺的作用,一旦失调则会加剧染色体不稳定性(chromosome instability, CIN)^[12]。PRC1 在卵巢发育、功能维持和疾病中的作用也逐渐受到关注^[13]。在卵母细胞中,随着细胞体外发育,PRC1 的 mRNA 含量随之升高,有可能促进第一极体的排出^[14]。另一报道表明,PRC1 通过调节染色体动力学和细胞质分裂在卵母细胞的成熟和早

期胚胎发育中发挥了重要作用^[15]。PRC1 通过沉默特定的基因,维持卵巢中卵母细胞和 GCs 的正常分化与发育^[16]。有研究强调了 PRC1 在基因转录网络中的重要表观遗传调控因子作用以及对建立包括原始卵泡在内的卵巢储备的重要意义^[17]。已有研究表明,PRC1 的低表达会导致细胞增殖抑制、促进凋亡、导致细胞阻滞在 G2/M 期^[18]。另有研究表明,在细胞中敲低 PRC1 会导致细胞周期阻滞和凋亡,阻碍细胞的迁移和侵袭^[19]。而体外实验表明,过表达 PRC1 可促进细胞的增殖和迁移,并促进细胞进入分裂期^[20],与本研究类似。本研究通过实验论证了在磷酸胺氮芥诱导后 GCs 中 PRC1 对细胞功能的影响及其分子机制,证明过表达 PRC1 可以提高 PM 损伤后 GCs 的细胞活性,促进 PM 损伤后 GCs 细胞增殖能力且降低了对 G2/M 期的阻滞,有效抑制了 PM 对 GCs 带来的凋亡损伤。

Caspase-3 是一种半胱氨酸一天冬氨酸蛋白酶,作为凋亡家族的主要执行者,它也在细胞凋亡中起关键作用^[21]。在 Caspase-3 活化过程中经过剪切产生的活性片段—Cleaved-Caspase-3,其表达程度可反映 Caspase-3 的活性和细胞凋亡情况^[22]。Bcl-2 家族蛋白中的 Bcl-2 和 Bax,在调控细胞凋亡过程中发挥着至关

重要的作用^[23]。Bax 和 Bcl-2 之间的相互作用和动态平衡决定了线粒体外膜的通透性变化,进而导致凋亡相关蛋白进入细胞质,激活 Caspase 级联反应,最终引发细胞死亡^[24]。本研究发现,PM 损伤处理后,Bax 和 Cleaved-Caspase-3 蛋白表达水平升高,Bcl-2 蛋白表达水平降低。过表达 PRC1 后,Bax 和 Cleaved-Caspase-3 蛋白表达水平降低、Bcl-2 蛋白表达水平升高,提示 PRC1 的过表达能够抑制 PM 诱导的细胞凋亡,从而可能在保护细胞存活方面发挥重要作用。

综上,在 PM 损伤处理后,卵巢 GCs 增殖能力受损,加速细胞凋亡,过表达 PRC1 对 PM 损伤后卵巢 GCs 有促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、调节细胞周期的作用;其分子机制可能是通过上调 Bcl-2、下调 Bax 和 Cleaved-Caspase-3 而引起的。提示 PRC1 有望成为治疗 COF 的潜在靶点。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

徐数理:设计研究方案,论文撰写;黄欣怡:论文修改;曾文卓:数据整理与分析;孙晓峰:研究指导

参考文献

- [1] Babayev E, Duncan FE. Age-associated changes in cumulus cells and follicular fluid;The local oocyte microenvironment as a determinant of gamete quality[J]. *Biol Reprod*, 2022, 106(2):351-365. DOI: 10.1093/biolre/iaob241.
- [2] Gilchrist RB, Lane M, Thompson JG. Oocyte-secreted factors;Regulators of cumulus cell function and oocyte quality[J]. *Hum Reprod Update*, 2008, 14(2):159-177. DOI: 10.1093/humupd/dmm040.
- [3] Ganesan S, Keating AF. The ovarian DNA damage repair response is induced prior to phosphoramidate mustard-induced follicle depletion, and ataxia telangiectasia mutated inhibition prevents PM-induced follicle depletion[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 292:65-74. DOI: 10.1016/j.taap.2015.12.010.
- [4] Madden JA, Hoyer PB, Devine PJ, et al. Involvement of a volatile metabolite during phosphoramidate mustard-induced ovotoxicity[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 277(1):1-7. DOI: 10.1016/j.taap.2014.03.006.
- [5] Anderson RA, Wallace WH. Antimüllerian hormone, the assessment of the ovarian reserve, and the reproductive outcome of the young patient with cancer[J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(6):1469-1475. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.014.
- [6] Ganesan S, Keating AF. Phosphoramidate mustard exposure induces DNA adduct formation and the DNA damage repair response in rat ovarian granulosa cells[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 282(3):252-258. DOI: 10.1016/j.taap.2014.11.017.
- [7] Takahashi A, Yousif A, Hong L, et al. Premature ovarian insufficiency;Pathogenesis and therapeutic potential of mesenchymal stem cell[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(5):637-650. DOI: 10.1007/s00109-021-02055-5.
- [8] 黄欣怡. PIK1 在磷酸胺氮芥致卵巢颗粒细胞损伤中的作用及机制[D].长沙:湖南中医药大学,2024.

- [9] 曹杰, 李民, 蒯鹏轶, 等. PRC1 通过激活 Wnt/ β -catenin 途径促进胶质母细胞瘤细胞增殖、迁移、侵袭和血管生成[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(10):1747-1752.
- [10] 黄欣怡, 曾文卓, 徐数理, 等. 基于转录组学分析研究左归丸对化疗损伤性颗粒细胞的保护机制[J]. *中医药导报*, 2023, 29(3):23-29. DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2023.03.005.
- [11] 梁志刚. PRC1 对非小细胞肺癌细胞增殖和周期的影响及潜在机制的研究[D].苏州:苏州大学,2018.
- [12] Zhou CJ, Wang DH, Kong XW, et al. Protein regulator of cytokinesis 1 regulates chromosome dynamics and cytoplasmic division during mouse oocyte meiotic maturation and early embryonic development[J]. *FEBS J*, 2020, 287(23):5130-5147. DOI: 10.1111/febs.15458.
- [13] Guo J, Zhang T, Guo Y, et al. Oocyte stage-specific effects of MTOR determine granulosa cell fate and oocyte quality in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(23):E5326-E5333. DOI: 10.1073/pnas.1800352115.
- [14] 王新洁, 许钟峯, 王海龙. PRC1 对于小鼠卵母细胞作用机制的初步研究[J]. *黑龙江动物繁殖*, 2020, 28(2):10-14. DOI: 10.19848/j.cnki.ISSN1005-2739.2020.02.1601.
- [15] 孙莹莹. 组蛋白 H3K9me3 在小鼠卵母细胞成熟过程中的作用及其机制研究[D].郑州:郑州大学,2022.
- [16] Maezawa S, Yukawa M, Hasegawa K, et al. PRC1 suppresses a female gene regulatory network to ensure testicular differentiation[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8):501. DOI: 10.1038/s41419-023-05996-6.
- [17] Gao M, Zhang T, Chen T, et al. Polycomb repressive complex 1 modulates granulosa cell proliferation in early folliculogenesis to support female reproduction[J]. *Theranostics*, 2024, 14(4):1371-1389. DOI: 10.7150/thno.89878.
- [18] Hao Y, Zhu Y, Sun F, et al. MicroRNA-30c-5p arrests bladder cancer G2/M phase and suppresses its progression by targeting PRC1-mediated blocking of CDK1/Cyclin B1 axis[J]. *Cell Signal*, 2023, 110:110836. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110836.
- [19] 戴龙飞. PRC1 在肝内胆管细胞癌中的表达与作用机制研究[J]. *中国医药指南*, 2023, 21(19):75-77,81. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2023.19.018.
- [20] 马丹丹, 张翌, 林振宇, 等. PRC1 在胰腺癌中的细胞生物学功能及临床意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(2):189-195. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.02.003.
- [21] Asadi M, Taghizadeh S, Kaviani E, et al. Caspase-3: Structure, function, and biotechnological aspects [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2022, 69(4):1633-1645. DOI: 10.1002/bab.2233.
- [22] 李永宁, 肖晶晶, 赵建勇. Caspase-3 及 Cleaved-Caspase-3 在氟中毒大鼠肝脏中表达[J]. *贵州医药*, 2016, 40(3):239-240,337.
- [23] Samia S, Sandeep Chary P, Khan O, et al. Recent trends and advances in novel formulations as an armament in Bcl-2/Bax targeted breast cancer[J]. *Int J Pharm*, 2024, 653:123889. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.123889.
- [24] Czabotar PE, Garcia-Saez AJ. Mechanisms of BCL-2 family proteins in mitochondrial apoptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(10):732-748. DOI: 10.1038/s41580-023-00629-4.

(收稿日期:2024-11-05)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.019

罕见病病例

常染色体显性遗传脑动脉病伴皮质下梗死及白质脑病 一家系报道并文献复习

崔琪, 彭瀚霖, 阮华耀, 杨素娟

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82101415); 广东省创新训练项目(202310573040); 广州市科技计划项目(2023A04J1135)

作者单位: 510080 广东广州, 广东药科大学附属第一医院神经内科(崔琪、彭瀚霖、杨素娟); 广东药科大学(阮华耀)

通信作者: 杨素娟, E-mail: yangrui490750@163.com



【摘要】 报道一家系 3 例常染色体显性遗传脑动脉病伴皮质下梗死及白质脑病(CADASIL)患者, 其中 2 例患者通过全外显子测序分析发现同为 NOTCH3 基因第 4 号外显子(p.Cys222Ser)存在 c.665G>C 杂合错义突变。文章对其诊治经过进行报道并进行文献复习。

【关键词】 常染色体显性遗传脑动脉病伴皮质下梗死及白质脑病; 腔隙性脑梗死; 脑小血管病; 情感障碍

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 B

Case of one family with autosomal dominant cerebral arteriopathy with subcortical infarction and leukoencephalopathy and literatures review Cui Qi*, Peng Hanlin, Ruan Huayao, Yang Sujuan. * Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangdong, Guangzhou 510080, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82101415); Guangdong Innovation Training Project (202310573040); Guangzhou Science and Technology Plan Project (2023A04J1135)

Corresponding author: Yang Sujuan, E-mail: yangrui490750@163.com

【Abstract】 This article reports three cases from one family with Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL). Whole-exome sequencing analysis revealed that two of the patients carried the same heterozygous missense mutation c.665G>C (p.Cys222Ser) in exon 4 of the NOTCH3 gene. The diagnosis and treatment process are described, and a literature review is provided.

【Key words】 Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; Lacunar infarction; Cerebral small-vessel disease; Psychological disorder

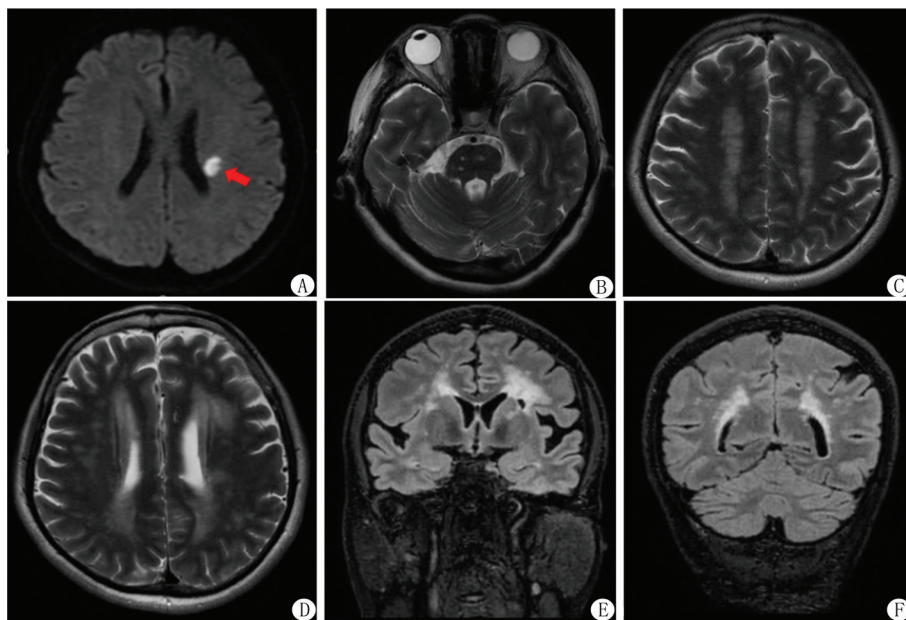
先证者, 女, 52 岁, 因“右侧肢体无力 4 年余, 加重 28 h”于 2023 年 11 月 10 日收入院。患者 4 年前开始出现反复右侧肢体无力的症状, 至当地医院完善头部 MR 检查见脑干、双侧基底节、丘脑、侧脑室旁及半卵圆中心多发软化灶和缺血性梗死灶, 脑白质疏松, 诊断为“多发腔隙性脑梗死”。遂予“硫酸氢氯吡格雷 75 mg, 每天 1 次+阿托伐他汀钙片 10 mg, 每晚 1 次”抗血小板、调脂治疗。28 h 前患者感右侧肢体无力较前加重, 表现为行走不能, 抓握无力, 同时伴有右侧肢体麻木, 症状持续不缓解, 遂来就诊。自发病以来, 患者易情绪低落, 烦躁, 心慌, 疲乏, 少语, 纳差, 睡眠差, 早醒。既往无高血压、糖尿病、高脂血症等脑血管病危险因素; 无吸烟史、嗜酒史; 否认既往偏头痛病史。入院查体: 一般情况好, 系统检查未发现明显异常。神经系统查体: 神志清楚, 言语清晰, 计算力及记忆力下降, 右侧鼻唇沟变浅, 伸舌右偏; 右上肢肌力 V 级, 右下肢肌力 IV 级, 右侧肢体肌张力偏高, 右侧 Babinski 征阳性, 右侧指鼻及跟膝胫试验欠稳准; 右侧偏身针刺觉减退。实验室检查: 血脂、尿酸、同型半胱氨酸、凝血功能未见明显异常。颈部血管 B 型超声、脑及

心脏彩色超声、心电图检查均无明显异常。头颅 MR 示左侧基底节区一放射冠见小斑片状病灶, 呈长 T1WI 长 T2WI, DWI 高信号, ADC 值减低, 双侧外囊、侧脑干、基底节区、半卵圆中心、侧脑室前后角旁、大脑各叶及丘脑均有弥漫性白质病变, SWI 序列未见明显含铁血黄素沉积(图 1)。头颅 MRA 检查示各脑血管管腔未见明显狭窄及扩张, 未见明显动脉粥样硬化。

患者入院时, 美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 2 分(其中右下肢运动 1 分, 感觉 1 分); 心理量表评分: 抑郁筛查量表(Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9)评分 16 分, ZUNG 抑郁自测量表评分 58.75 分, 汉密尔顿抑郁量表得分 38 分, 广泛性焦虑障碍量表(General Anxiety Disorder-7, GAD-7)评分 11 分, ZUNG 焦虑自测量表评分 52.5 分, 汉密尔顿焦虑量表评分 24 分, 结合患者的症状和量表评分, 考虑患者可能存在中至重度抑郁及轻至中度焦虑。蒙特利尔认知评估量表评分为 15 分, 主要为记忆、计算和执行能力受损。采用常染色体显性遗传脑动脉病伴皮质下梗死及白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with

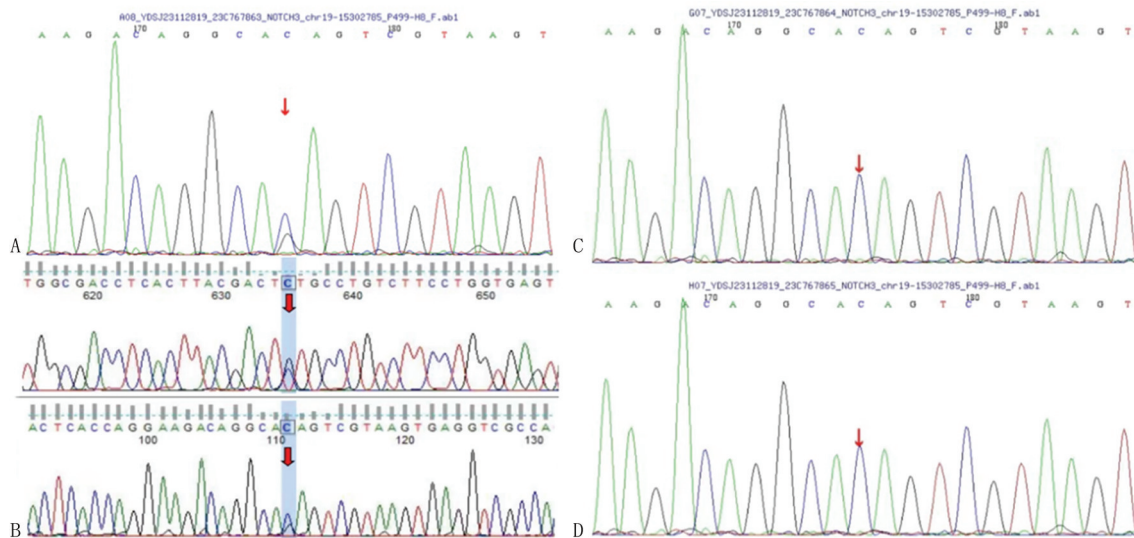
患者入院当日夜间病情加重,右侧肢体无力加重,右下肢肌力Ⅲ级,右上肢肌力Ⅳ级,予丁苯酞改善脑部侧支循环、依达拉奉右苄醇清除氧自由基、肌磷胆碱钠注射液营养神经、丹红注射液活血化瘀、康复锻炼等综合治疗,患者右侧肢体无力较前好转出院,出院时NIHSS评分为1分(感觉1分)。出院后

家系调查:患者家系共3代7人。患者弟弟(Ⅱ2),48岁,46岁开始出现左侧肢体无力,行走欠稳,偶有头晕,饮水稍呛咳,诊断为脑梗死,经对症治疗症状无明显缓解,48岁出现双下肢乏力伴麻木,当地医院头颅MR提示双侧额极、外囊、基底节区、丘脑多发腔隙性脑梗死,双侧大脑各叶弥漫性散在白质病变,经全外显子测序分析示:NOTCH3基因第4号外显子(p.Cys222Ser)存在c.665G>C杂合错义突变,与先证者基因检测结果一致。先证者父亲(Ⅰ1)55岁发生脑梗死,具体诊疗不



注:A.左侧侧脑室旁DWI上见小片状异常信号;B.脑干见多发点状异常信号;C.双侧半卵圆中心弥漫脑白质病变;D.双侧侧脑室旁弥漫脑白质病变;E、F.冠状位可见双侧对称侧脑室旁脑白质病变。

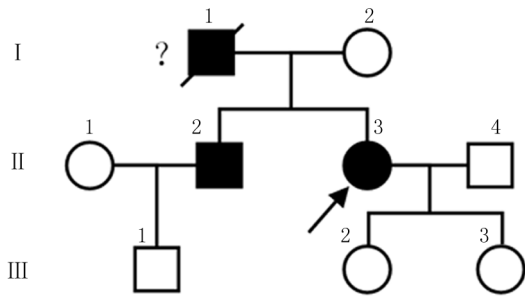
图 1 先证者头部 MR 表现



注:A.先证者;B.先证者弟弟;C.先证者大女儿;D.先证者二女儿。

图2 家系成员基因检测结果

详,60 岁因再发脑梗死去世,未完善基因检测。先证者母亲(I 2)既往有卒中病史,发病年龄为 72 岁,经诊断脑梗死 TOAST 分型为大动脉粥样硬化型;患者的 2 个女儿及外甥(其弟的儿子)无任何临床症状,并经全外显子基因测序,结果显示正常。其余家族成员无特殊。家系图见图 3。



注:□正常男性;○正常女性;■男性患者;●女性患者;↗先证者;/-死亡;?疑似患者。

图3 先证者家系图谱

讨论 CADASIL 是一种具有代表性的遗传性脑小血管病,且目前已明确其致病基因^[2]。根据现有的流行病学数据,其患病率约为 5/10 万^[3],全球已经鉴定出超过 190 种不同的突变型。大多数突变位于 2~24 号外显子,其中以 3 号和 4 号外显子最为常见,其次是 11 号外显子^[4]。本文报道了一个通过基因检测确诊为 Notch3 基因 5 号外显子杂合突变的中国 CADASIL 家系。

患者在住院期间表现出显著的抑郁症状,予氟哌噻吨美利曲辛片+草酸艾司西酞普兰片抗抑郁及助眠治疗,但治疗效果欠佳。情感障碍通常发生在 CADASIL 的治疗过程中,Wijeratne 等^[5]研究发现,脑组织在缺氧和缺血的状态下会触发炎症反应,加重细胞的氧化应激和凋亡,从而导致神经细胞受损,进一步引发神经元活动的异常和神经递质释放的失衡,最终可能导致抑郁等情感障碍,血管性抑郁症的发病机制涉及多个方面,其中心血管系统和神经系统之间存在复杂的相互作用^[6]。CADASIL 通过其特定的遗传突变,为科研人员提供了一个独特的研究视角,更好地理解血管性抑郁症的病理生理过程,使得 CADASIL 成为了研究血管性抑郁症的理想模型之一。

基因检测是确诊 CADASIL 的核心方法,通过基因测序检测 Notch3 基因的致病性变异,可明确诊断。对于有家族史的患者,基因检测还可用于筛查无症状携带者。该 CADASIL 患者存在 Notch3 基因 c.665G>C 杂合错义突变, p. Cys222Ser 位于 EGF5 区,这种变异使得 EGF5 区的半胱氨酸残基从偶数变为奇数,进而干扰了配体之间的相互作用,最后导致了蛋白质功能的异常。病理学诊断的金标准是通过电镜观察到小动脉平滑肌细胞表面沉积的嗜银性颗粒物质(GOM)。皮肤或脑组织活检(如脑组织标本)可用于检测 GOM,但皮肤活检的敏感度较低(约 50%),需结合基因检测提高准确性^[7]。头部 MR 是 CADASIL 重要的影像学诊断方法,主要表现为双侧颞极、外囊、大脑半球皮质下、半卵圆中心、侧脑室周围广泛对称分布的点片状或弥漫性脑白质长 T1 长 T2 信号,即脑白质高信号(white

matter hyperintensity, WMH),多发腔隙性梗死灶和脑微小出血。其中外囊和颞极白质的病变高度提示 CADASIL^[8]。本例患者表现出双侧外囊的白质病变,但并没有累及双侧颞极。这可能是由于不同个体之间存在疾病表现的变异性,或者是因为患者尚处于疾病的早期阶段。在诊断中,还需要和其他一些遗传性脑小血管病进行比较和鉴别,如 MELAS 综合征、Fabry 病、脑淀粉样血管病等遗传性疾病。同时,也要排除高血压、糖尿病等造成的散发性小血管病变;部分患者需通过脑脊液检查(如正常结果可排除感染性脑炎)或凝血功能检测辅助鉴别。

目前尚无针对 CADASIL 明确且有效的治疗手段,其核心治疗策略包括卒中的二级预防以及对症疗法,如缓解偏头痛、治疗脑卒中以及减轻认知功能损伤等。本例患者接受的二级预防治疗并未成功避免卒中和 TIA 的反复发作,这也突显了 CADASIL 特殊发病机制对二级预防带来的挑战。近些年针对 CADASIL 的生长因子疗法、免疫疗法和基因疗法的研究逐渐深入^[9]。生长因子疗法采用生物活性分子来刺激细胞的生长、分化和修复^[10]。这种治疗方法结合了干细胞因子和粒细胞集落刺激因子的补充,以促进血管平滑肌和其他血管神经单元的功能^[11]。研究发现,CADASIL 与一些关键的蛋白质存在紧密的联系,这其中也涵盖了 Notch3 蛋白^[12]。在 CADASIL 患者体内,Notch3 蛋白的异常活化导致了血管内皮细胞功能的异常^[13]。因此,利用免疫治疗方法来研发针对这些异常活化蛋白质的抗体,有助于恢复血管内皮细胞的正常功能。目前,研究人员已经成功研制出一系列针对 Notch3 蛋白的抗体,并已在动物实验模型中进行了初步验证。利用靶向 Notch3 蛋白不同结构域的抗体,来介导 Notch3 突变蛋白的清除或激活 NOTCH 信号通路,可以显著降低 CADASIL 相关的脑血管病变和神经损伤的风险^[14]。此外,这些抗体还显示出对其他 CADASIL 相关蛋白质的特异性,并能够通过抑制这些蛋白的异常激活来改善疾病症状。基因疗法通过反义寡核苷酸来诱导 Notch3 蛋白中突变的外显子跳跃,从而生成一个完全正常的 Notch3 蛋白^[15]。另外,已有学者研发了用于基因编辑和基因传输的各种工具与技术。如 CRISPR-Cas9 系统可提供精确调整细胞基因组的能力,这其中也涵盖了 Notch3 基因^[16]。这种技术可以通过剪切和修复 DNA,有望纠正 Notch3 基因的突变,并恢复其正常功能。本例患者存在脑小血管多发的受损,考虑到患者的具体病情,可采用生长因子疗法作为治疗手段,并与干细胞疗法相结合。干细胞可以分化成多种细胞类型,如血管平滑肌细胞和其他血管神经单元。这种综合治疗方法可以通过手术或注射的方式进行,其中手术通常涉及将干细胞直接植入受损区域,而注射则可以通过静脉注射或局部注射的方法,将干细胞和生长因子输送到受损区域。通过增加更多的前体细胞来修复受损的组织,从而激活体内修复机制,提高血管的弹性和反应性。然而,需要注意的是,这些综合治疗方法仍处于研究阶段,尚未广泛应用于临床实践。

总之,当中青年患者在疾病过程中出现如反复的偏头痛、缺血性脑卒中、性格改变及精神症状等一种或多种临床表现的组合,影像学检查显示有明显的特征性表现时,应当考虑到 CADASIL,以降低误诊和漏诊的风险。如何在患者出现严重的

症状前做出准确的诊断依然是一个具有挑战性的问题。

参考文献

- [1] Pescini F, Nannucci S, Bertaccini B, et al. The cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) Scale: A screening tool to select patients for NOTCH3 gene analysis[J]. Stroke, 2012, 43(11): 2871-2876. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.665927.
 - [2] 令晨,王朝霞,袁云. 常染色体显性遗传脑动脉病伴皮质下梗死及白质脑病的发病机制研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(4): 399-403. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210413-00260.
 - [3] 张翌, 吴志英. 伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病的发病机制及治疗研究进展[J]. 遗传, 2023, 45(7): 568-579. DOI: 10.16288/j.yczs.23-023.
 - [4] Wang Z, Yuan Y, Zhang W, et al. NOTCH3 mutations and clinical features in 33 mainland Chinese families with CADASIL[J]. Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(5): 534-539. DOI: 10.1136/jnnp.2010.209247.
 - [5] Wijeratne T, Sales C. Understanding why post-stroke depression may be the norm rather than the exception: The anatomical and neuroinflammatory correlates of post-stroke depression[J]. Clin Med, 2021, 10(8): 1674. DOI: 10.3390/jcm10081674.
 - [6] Matsuno H, Tsuchimine S, O'Hashi K, et al. Association between vascular endothelial growth factor-mediated blood-brain barrier dysfunction and stress-induced depression[J]. Mol Psychiatry, 2022, 27(9): 3822-3832. DOI: 10.1038/s41380-022-01618-3.
 - [7] Tikka S, Mykkanen K, Ruchoux MM, et al. Congruence between NOTCH3 mutations and GOM in 131 CADASIL patients[J]. Brain, 2009, 132(Pt 4): 933-939. DOI: 10.1093/brain/awn364.
 - [8] Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects[J]. BMC Med, 2017, 15(1): 41. DOI: 10.1186/s12916-017-0778-8.
 - [9] Manini A, Pantoni L. CADASIL from bench to bedside: Disease models and novel therapeutic approaches[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(6): 2558-2573. DOI: 10.1007/s12035-021-02282-4.
 - [10] 张凡,肖健. 与细胞外基质具有超亲和力的生物工程化因子血管内皮生长因子 A 和血小板衍生长因子 BB 及肝素结合表皮生长因子的三联疗法可促进 1 型糖尿病小鼠的创面愈合[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(7): 628. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2022.07.101.
 - [11] Liu XY, Gonzalez-Toledo ME, Fagan A, et al. Stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor exhibit therapeutic effects in a mouse model of CADASIL[J]. Neurobiol Dis, 2015, 73: 189-203. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.09.006.
 - [12] Gorukmez O, Gorukmez O, Topak A, et al. NOTCH3 variants in patients with suspected CADASIL[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2023, 26(4): 484-490. DOI: 10.4103/aian.aian_989_22.
 - [13] Machuca-Parra AI, Bigger-Allen AA, Sanchez AV, et al. Therapeutic antibody targeting of Notch3 signaling prevents mural cell loss in CADASIL[J]. Exp Med, 2017, 214(8): 2271-2282. DOI: 10.1084/jem.20161715.
 - [14] Ghezali L, Capone C, Baron-Menguy C, et al. Notch3ECD immunotherapy improves cerebrovascular responses in CADASIL mice[J]. Ann Neurol, 2018, 84(2): 246-259. DOI: 10.1002/ana.25284.
 - [15] Oliveira DV, Coupland KG, Shao W, et al. Active immunotherapy reduces NOTCH3 deposition in brain capillaries in a CADASIL mouse model[J]. EMBO Mol Med, 2023, 15(2): e16556. DOI: 10.15252/emmm.202216556.
 - [16] Ahn Y, An JH, Yang HJ, et al. Blood vessel organoids generated by base editing and harboring single nucleotide variation in Notch3 effectively recapitulate CADASIL-related pathogenesis[J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(11): 9171-9183. DOI: 10.1007/s12035-024-04141-4.
- (收稿日期: 2024-12-04)
-
- (上接 1121 页)
- [18] Yin Y, Nie W, Tang ZQ, et al. Flavonoid-rich extracts from Chujun (Asteraceae Chrysanthemum L.) alleviate the disturbance of glycolipid metabolism on type 2 diabetic mice via modulating the gut microbiota[J]. Foods, 2025, 14(5): 765-787. DOI: 10.3390/foods14050765.
 - [19] Fang T, Ma C, Zhang Z, et al. Roxadustat, a HIF-PHD inhibitor with exploitable potential on diabetes-related complications[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1088288. DOI: 10.3389/fphar.2023.1088288.
 - [20] Mäkinen S, Sree S, Ala-Nisula T, et al. Activation of the hypoxia-inducible factor pathway by roxadustat improves glucose metabolism in human primary myotubes from men[J]. Diabetologia, 2024, 67(9): 1943-1954. DOI: 10.1007/s00125-024-06185-6.
 - [21] Fang T, Ma C, Yang B, et al. Roxadustat improves diabetic myocardial injury by upregulating HIF-1 α /UCP2 against oxidative stress[J]. Cardiovasc Diabetol, 2025, 24(1): 67-84. DOI: 10.1186/s12933-025-02601-2.
 - [22] 张琳萍,姚筱,朱燕亭,等. 基于 TLR4/NF- κ B 信号通路沉默 miR-21 对糖尿病肾病大鼠的干预效果[J]. 河北医药, 2023, 45(19): 2891-2894, 2900. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.19.002.
 - [23] 岳树香,甄云凤,霍丽梅. 木丹颗粒联合西医常规治疗早期糖尿病肾病临床疗效及对患者 Toll 样受体 4/核因子 κ B/转化生长因子 β 1/Smad 信号通路的影响[J]. 河北中医, 2020, 42(5): 722-726. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2020.05.018.
 - [24] 谷海林,张效雨,裴鑫,等. 水蛭素对糖尿病肾病模型小鼠的作用机制研究[J]. 中国医药科学, 2024, 14(15): 16-19. DOI: 10.20116/j.issn2095-0616.2024.15.04.
 - [25] Guo M, Gao J, Jiang L, et al. Astragalus polysaccharide ameliorates renal inflammatory responses in a diabetic nephropathy by suppressing the TLR4/NF- κ B pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17(1): 2107-2118. DOI: 10.2147/DDDT.S411211.
 - [26] Zhang ZT, Deng SM, Chen C, et al. Pterostilbene could alleviate diabetic cognitive impairment by suppressing TLR4/NF- κ B pathway through microbiota-gut-brain axis[J]. Phytother Res, 2023, 37(8): 3522-3542. DOI: 10.1002/ptr.7827.
 - [27] Liu K, Gu Y, Pan X, et al. Behenic acid alleviates inflammation and insulin resistance in gestational diabetes mellitus by regulating TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Iscience, 2024, 27(10): 111019. DOI: 10.1016/j.isci.2024.111019.
- (收稿日期: 2025-04-07)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.020

罕见病病例

腹膜后异位妊娠突发腹膜后血肿 1 例报道并文献复习

吉慧祥,耿欣,辛艳,张小丽,郭海龙

作者单位: 276821 山东省日照市人民医院妇科

通信作者: 郭海龙, E-mail: 107096277@ qq.com



【摘要】 报道 1 例腹膜后异位妊娠突发腹膜后血肿患者的临床资料,并进行文献复习。

【关键词】 异位妊娠;腹膜后妊娠;腹膜后血肿;人绒毛膜促性腺激素

【中图分类号】 R714.22;R713.8

【文献标识码】 A

A case report of retroperitoneal hematoma caused by rupture of retroperitoneal ectopic pregnancy and literature analysis Ji Huixiang, Geng Xin, Xin Yan, Zhang Xiaoli, Guo Hailong. Department of Gynecology, Rizhao People's Hospital, Shangdong, Rizhao 276821, China

Corresponding author: Guo Hailong, E-mail: 107096277@ qq.com

【Abstract】 This article reports the clinical data of a patient who developed a sudden retroperitoneal hematoma due to a ruptured retroperitoneal ectopic pregnancy and includes a review of the relevant literature.

【Key words】 Ectopic pregnancy; Retroperitoneal pregnancy; Retroperitoneal hematoma; Human chorionic gonadotropin

患者,女,41岁,主因“停经46d,下腹痛1d,加重1h”于2024年2月19日入院。患者1d前无明显诱因出现下腹部间歇性坠痛,无放射痛,无肛门坠胀感、无阴道流血,入院后腹痛较前明显加重,右下腹及右腰部呈持续性胀痛,伴呕吐,为胃内容物,呕吐后下腹痛好转。患者既往于2020年因左侧输卵管妊娠行手术治疗,育有1子。末次月经为2024年1月1日。实验室检查:血人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)7 505.00 IU/L。门诊彩色超声示:子宫内膜厚1.8cm,右侧输卵管宽0.6cm。妇科超声示:宫内可见多个大小不等的异常回声,最大2.4cm×2.2cm,右侧附件区可见一大小1.9cm×1.5cm的无回声暗区,盆腔内探及深2.2cm的积液暗区(图1);腹部超声示:右肾下极下方可见大小14.2cm×6.8cm×12.0cm的不均质包块,包绕肾下极,向下延伸至右侧髂血管周围。考虑右肾下极下方不均质包块,凝血块?(图2);CT及全腹彩色超声示:右肾形态失常,体积增大,下极模糊,与右侧结肠旁沟内不规则团块状混杂密度影分解不清,肿块最大横截面大小10.7cm×6.3cm,边缘毛糙,考虑腹膜后巨大血肿。于2024年2月20日在全麻下行急诊腹腔镜探查术,术中未探查有明显出血部位及肿物,考虑患者腹膜后广泛出血,具体出血部位不详,术中行腹腔干动脉、肠系膜上动脉、肾动脉及髂动脉造影,未见明显异常。遂决定剖腹探查,术中见:腹盆腔内少量淡红色血性渗液,约200ml,腹膜完整,弥漫性腹膜后出血,大小10cm×8cm,上至右侧肾下极水平,下至右侧髂窝、右侧盆腔,表面呈紫蓝色,腹膜表面完整,子宫形态饱满,表面可见肌瘤结节,右侧输卵管水肿增粗,未见明显包块,右侧输卵管

伞端未见异常,左侧输卵管缺如,双侧卵巢外观未见异常,肝、脾、胃、肠、大网膜表面未见破裂出血,肠系膜根部呈片状紫蓝色。游离右侧腹膜及输尿管,见腹主动脉右前方、肾下极水平活跃性出血,探查周围组织,扪及一包块,表面呈紫蓝色,打开包块前方后腹膜,显露一大小3cm×3cm×3cm的球状包块,位于腹主动脉旁、下腔静脉前方、毗邻右肾下极。完整剥除包块,见一大小1cm×1cm的绒毛组织。术后诊断:腹膜后妊娠,腹膜后血肿。术后病理示:血块中查见胎盘绒毛组织,滋养叶细胞伴慢性化脓性炎性反应及脓肿形成(图3)。术后定期随访,患者血HCG水平快速下降,逐渐正常。



注:宫内及附件区未见明显妊娠囊回声,盆腔积液2.2cm。

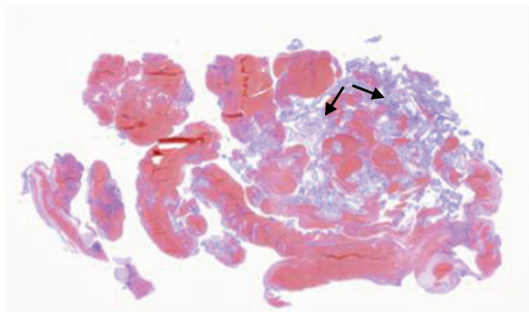
图1 患者妇科超声表现

讨论 异位妊娠包括输卵管妊娠、卵巢妊娠、腹腔妊娠、



注:右肾下极下方可见一大小 14.2 cm×6.8 cm×12.0 cm 的不均质回声,包绕肾下极,向下延伸至右侧髂血管周围,考虑血凝块。

图 2 患者腹部超声表现



注:血块中查见胎盘绒毛组织,滋养叶细胞伴慢性化脓性炎症反应及脓肿形成(HE 染色,×40)。

图 3 患者术后病理表现

宫颈妊娠、阔韧带妊娠。腹腔妊娠指胚胎或胎儿着床于输卵管、卵巢及阔韧带以外的腹腔内,发病率为 1/25 000~1/10 000,母体病死率约为 5%,胎儿生存率仅为 0.1%^[1]。腹膜后妊娠多种植于下腔静脉与腹主动脉间、腹主动脉与左肾动脉交界处、左肾区与腰大肌处近腹主动脉处、后腹膜处,其是腹腔妊娠极为罕见的特殊类型^[2]。

腹膜后妊娠发病机制复杂且未阐明,主要假说包括:(1)瘘管通路。妊娠囊通过瘘管向腹膜后迁移生长。胚胎移植过程出现子宫穿孔,造成医源性腹膜后种植^[3]。但这种机制不能解释所有接受辅助生殖技术出现腹膜后妊娠的病例,因为胚胎移植是严格在超声引导下进行的,且更多患者为自然妊娠。有研究推测输卵管切除后的输卵管残端可能会自发再灌注或与腹膜后间隙形成瘘管,导致宫腔与腹膜后间隙相通从而使胚胎自宫腔种植至腹膜后间隙^[4-5]。(2)腹膜通路。胚胎可能最初植入腹膜表面并通过滋养层细胞的侵袭到达腹膜后间隙。异位妊娠流产后绒毛组织仍具有活性,植入后腹膜表面,通过肠管挤压或者滋养细胞侵蚀腹膜到达腹膜后间隙^[6]。(3)淋巴管通路。妊娠囊沿淋巴管移行至腹膜后间隙种植生长。受精卵可能通过淋巴系统植入腹膜后间隙,种植到毗邻大血管或淋巴丰富的位置^[7-8]。

腹膜后妊娠临床表现缺乏特异性,在早期阶段多呈隐匿性,无显著临床表征。随着妊娠囊的进行性增大,可引发相应

部位牵涉痛。若妊娠囊发生破裂,将迅速呈现急腹症。由于妊娠囊的位置特殊,破裂后出血积聚于腹膜后间隙,形成腹膜后血肿,表现为剧烈腰痛及血压骤降,而盆腹腔积液较少。另外腹膜后间隙空间越宽阔,患者的停经天数越长,Meire 等^[9]报道 1 例腹膜后妊娠病例,胚胎植入右侧盆腔腹膜后膀胱旁间隙,持续妊娠至 23 周,最后因无脑胎儿终止妊娠。

对于腹痛、阴道流血且有停经史的患者,诊断重点通常倾向于输卵管妊娠导致腹膜后妊娠,漏诊率、误诊率极高。腹膜后妊娠的诊断主要依靠病史、临床表现、血 HCG、超声、CT、MR,且需与常见的急腹症,如黄体破裂、妊娠滋养细胞疾病、腹膜后血管破裂出血、泌尿系肿瘤等进行鉴别。

在腹膜后妊娠的诊断治疗中应注意:(1)患者有停经史,血 HCG 水平较高且持续升高,突发腰腹痛且无外伤史,妇科超声没有宫内妊娠及常见异位妊娠的证据,则应考虑腹膜后妊娠的可能性;(2)高度怀疑罕见异位妊娠时,应扩大超声检查范围结合 CT、MR 及血管造影等检查;(3)剖腹或者腹腔镜手术时,若常规部位未发现妊娠囊,应仔细检查腹膜后如腹腔大血管附近等不常见部位,另外可以于术中联合超声检查寻找妊娠部位。

目前腹膜后妊娠的治疗方法没有统一标准,主要包括药物治疗和手术治疗。Huang 等^[10]在 CT 引导下局部应用甲氨蝶呤治疗腹膜后妊娠并获得成功,但样本量太小,尚无法证明其有效性和安全性。且异位妊娠的保守治疗耗时长,疗效不确定,失败率高,适合生命体征平稳、无明显出血风险的患者。随着腹腔镜手术的发展,腹腔镜手术逐渐成为治疗腹膜后妊娠的主要手术方式。但是由于腹膜后妊娠大部分位于腹腔大血管附近,术中出血风险高,一旦发生妊娠囊或者血管壁破裂出血,腹腔镜视野受限,止血困难。既往报道建议开腹手术,实施“经腹腹膜后妊娠病灶清除术”,手术治疗时应小心打开后腹膜、充分暴露妊娠组织并仔细剥离、彻底止血,必要时联系多学科协助治疗,若术前妊娠囊或血管壁已经破裂出血,导致患者出现失血性休克,应在纠正失血性休克的同时行开腹腹膜后妊娠病灶清除术^[11-12]。本例患者行腹腔镜探查、动脉造影排除血管疾病,剖腹探查腹膜后妊娠,术后多次复查血 HCG 水平下降直至阴性。

综上所述,有明显停经史、血 HCG 水平升高的患者,常规妇科检查宫内、附件区未找到妊娠囊,若患者病情允许,可扩大超声检查范围,联合 CT 及 MR 检查。影像学检查基本排除滋养细胞疾病,应高度警惕腹膜后妊娠的可能。一旦确诊腹膜后妊娠,以手术治疗为主,建议腹膜后妊娠患者通过腹腔镜诊断性检查进行病情评估和手术风险预测,根据异位妊娠部位及患者生命体征决定手术入路。

参考文献

- [1] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].9 版,北京:人民卫生出版社,2018:79.
- [2] 王方方,刘恩令,王毅峰,等.罕见腹膜后妊娠伴轻度贫血一例[J].中国妇产科临床杂志,2020,21(5):543-544. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2020.05.038.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.021

综 述

巨噬细胞在脓毒症急性肺损伤中的研究进展

郭晓生,傅子石,尉洁综述 梁群审校



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82374400); 黑龙江省“双一流”新一轮建设学科协同创新成果建设项目(LJGXCG2022-097)

作者单位: 150040 黑龙江哈尔滨, 黑龙江中医药大学(郭晓生、傅子石、尉洁); 150040 黑龙江哈尔滨, 黑龙江中医药大学附属第一医院(梁群)

通信作者: 梁群, E-mail: liangqun1@sina.com

【摘 要】 脓毒症是临床常见的严重感染性疾病。脓毒症以其全身炎症反应综合征为特征, 具有引发多器官功能障碍的潜能, 并可升级为危及生命的疾病。脓毒症的常见后果是急性肺损伤(ALI), 常进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。由于巨噬细胞在免疫系统中的重要作用, 其在临床研究中受到越来越多的关注。巨噬细胞极化是一个复杂的调控网络, 受到多种信号分子、转录因子、表观遗传修饰和代谢重编程的影响。本文系统综述了巨噬细胞极化与脓毒症急性肺损伤之间的相互作用, 以及巨噬细胞极化的调控网络, 包括表观遗传修饰、代谢重编程及间充质干细胞干预, 并探讨其作为治疗靶点的转化潜力。以期靶向巨噬细胞改善脓毒症 ALI 提供理论依据。

【关键词】 脓毒症; 急性肺损伤; 巨噬细胞; 研究进展

【中图分类号】 R631; R563 **【文献标识码】** A

Research advances on macrophages in sepsis-associated acute lung injury Guo Xiaosheng*, Fu Zishi, Wei Jie, Liang Qun. * Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin 150040, China
Funding program: National Natural Science Foundation of China (82374400); Heilongjiang "Double First-Class" Discipline Collaborative Innovation Achievement Construction Project (LJGXCG2022-097)
Corresponding author: Liang Qun, E-mail: liangqun1@sina.com

【Abstract】 Sepsis is a clinically common and severe infectious disease characterized by a systemic inflammatory response syndrome. It has the potential to induce multiple organ dysfunction and may progress into life-threatening conditions. A frequent complication of sepsis is acute lung injury (ALI), which often advances to acute respiratory distress syndrome (ARDS). Due to their critical role in the immune system, macrophages have garnered increasing attention in clinical research. Macrophage polarization constitutes a complex regulatory network influenced by various signaling molecules, transcription factors, epigenetic modifications, and metabolic reprogramming. This review systematically examines the interplay between macrophage polarization and sepsis-induced acute lung injury, along with regulatory networks governing macrophage polarization—including epigenetic modifications, metabolic reprogramming, and mesenchymal stem cell interventions—while exploring their translational potential as therapeutic targets. The aim is to provide a robust theoretical foundation for targeting macrophages to ameliorate sepsis-associated ALI.

【Keywords】 Sepsis; Acute lung injury; Macrophages; Research advances

脓毒症具有高发病率和病死率, 是由免疫和代谢反应失调引起的感染所致的危及生命的器官功能障碍^[1]。急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是脓毒症常见并发症, 其特征是严重的肺部炎症反应, 血管通透性增加, 肺泡损伤和呼吸功能障碍^[2]。尽管脓毒症 ALI 的管理方面取得了重大进展, 但针对 ALI 潜在病理生理学的有效干预措施仍不明确。

在脓毒症诱导的 ALI 中, 巨噬细胞可极化为 M1 型巨噬细胞, 其具有促炎作用, 负责启动和维持炎症反应; 或极化为 M2 型巨噬细胞, 其具有抗炎作用, 参与抑制炎症反应和促进组织

修复^[3-4]。鉴于巨噬细胞在脓毒症诱导的 ALI 发病机制中的核心作用, 调节巨噬细胞极化已成为一种有希望的治疗策略。本综述目的是全面了解巨噬细胞极化在脓毒症 ALI 免疫机制中的功能和特征, 以期得到调节巨噬细胞极化和表型变化相关的有价值的靶标和治疗方法。

1 巨噬细胞概述

巨噬细胞作为天然免疫系统的关键效应分子, 负责吞噬病原体、清除细胞碎片和调节炎症反应^[5]。在脓毒症相关 ALI 中, 肺泡巨噬细胞和间质巨噬细胞均参与疾病进展。肺泡巨噬

细胞占肺部巨噬细胞的大多数,驻留在肺泡腔内,通过吞噬和分泌生物活性分子调节局部免疫微环境。肺泡巨噬细胞可产生大量炎性介质,并引起其他免疫功能健全细胞的活化和炎性因子的释放,从而导致肺部局部炎性反应失控,这是 ALI 发生的一个重要原因^[6]。间质巨噬细胞位于支气管周围的结缔组织中,对维持肺结构和清除病原体至关重要^[7]。在 ALI 中,巨噬细胞能够根据微环境极化为不同的表型,2 种主要的极化状态是 M1 (经典活化的巨噬细胞) 和 M2 (替代激活的巨噬细胞)。M1 型巨噬细胞具有促炎作用,负责启动控制感染所必需的炎性反应,然而,过度的 M1 活化会导致失控的炎性反应和组织损伤^[8];M2 型巨噬细胞具有抗炎作用,可以促进炎性反应的消退和组织修复^[9]。M1 和 M2 型巨噬细胞之间的平衡在决定 ALI 的进展和治疗中至关重要。

在脓毒症 ALI 早期,肺巨噬细胞被病原体和炎性反应信号激活,向 M1 表型极化,有效控制感染和清除病原体^[10]。M1 型巨噬细胞被脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 和干扰素 (interferon, IFN)- γ 等多种刺激物激活后,释放大量的促炎细胞因子和趋化因子,导致中性粒细胞的募集并放大炎性反应^[11]。中性粒细胞衍生的酶和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 进一步损害肺泡上皮细胞 (alveolar epithelial cell, AEC) 和内皮细胞,破坏肺泡毛细血管屏障,导致肺水肿和呼吸道衰竭^[12]。因此,过度的 M1 活化可导致损伤性的炎性反应风暴,引起肺泡损伤和肺功能障碍。

M2 型巨噬细胞通常在脓毒症后期或组织修复阶段出现^[13]。根据诱导刺激和表型特征,M2 型巨噬细胞被分为 4 个亚型,即 M2a、M2b、M2c 和 M2d。这些巨噬细胞在其表达的表面标志物、分泌的细胞因子和生物学作用方面表现出多样性。M2a 型巨噬细胞被 IL-4、IL-13 和真菌感染激活,表现为 CD206、精氨酸酶 1 (arginase1, ARG1)、几丁质酶样蛋白 3 (chitinase-like protein 3, Ym1)、抵抗素样 α (found in inflammatory zone 1, FIZZ1) 和 TGF- β 水平升高,有助于肺部炎性反应和组织损伤。M2b 型巨噬细胞受 LPS、IL-1 β 和免疫复合物的刺激,释放促炎细胞因子如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α ,以及抗炎细胞因子 IL-10,从而发挥免疫调节功能。M2c 型巨噬细胞由 IL-10、糖皮质激素和 TGF- β 触发,表达高水平的天然免疫受体 CD206 和 CD163,对组织重塑和纤维化至关重要。M2d 巨噬细胞由 IL-6 和腺苷诱导产生,与高表达的血管内皮生长因子和 IL-10 相关,参与血管生成和肿瘤生长过程^[14]。在脓毒症诱导的 ALI 中,M2 型巨噬细胞通过促进细胞外基质重塑和细胞再生,有助于炎性反应的消退^[15]。巨噬细胞通过调节多种炎性介质的合成和释放,在感染和非感染刺激后严重影响 ALI 的发生发展。

2 ALI 中巨噬细胞极化的调控

2.1 ALI 渗出期巨噬细胞极化的调控

在脓毒症的渗出阶段,靶向抑制 M1 样巨噬细胞可显著减少炎性因子的释放,从而减轻组织损伤,降低患者死亡率^[16]。马秀珍等^[17]通过观察 LPS 诱导的脓毒症小鼠模型 6 h 后的变化发现,早期脓毒症 ALI 小鼠巨噬细胞中大麻素受体 1 (cannabinoid receptor 1, CB1) 被激活,能够显著上调 M1 型标志物的表达;而阻断 CB1 并抑制

G α i/o/RhoA 途径后,巨噬细胞极性发生转变,M1/M2 比例发生反转,提示阻断 CB1 可改善脓毒症 ALI。He 等^[18]通过观察 LPS 诱导的脓毒症小鼠模型 24 h 后的变化发现,SUMO 特异性蛋白酶 3 (SUMO-specific protease 3, SENP3) 通过缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)/丙酮酸激酶同工酶 M2 (pyruvate kinase isozyme type M2, PKM2) 轴促进 M1 型巨噬细胞极化和促炎细胞因子的产生,从而促进肺损伤。因此,SENP3 可能是一个潜在的治疗靶点。Zhang 等^[19]也对 CLP 术后 24 h 的小鼠进行研究,得出细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 和核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路促进了 M1 极化,而马钱苷通过抑制 ERK 和 NF- κ B 通路下调巨噬细胞相关 M1 促炎细胞因子的释放。Liu 等^[20]研究表明, α -酮戊二酸 (α -ketoglutaric acid, α -KG) 通过增加过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR)- γ 核转位和增加脂肪酸代谢相关基因的表达,促进 IL-4 诱导的 MH-S 细胞 M2 极化,减轻 LPS 诱导的炎性反应和肺部病理损伤。

2.2 ALI 免疫抑制期巨噬细胞极化的调控

脓毒症不仅表现为急性炎性反应,还同时存在免疫抑制状态,且免疫抑制状态持续时间较长^[21]。在免疫抑制期间,炎性细胞因子的输出减少,继发感染增加,器官衰竭和死亡的风险增加^[22]。在脓毒症的免疫抑制阶段,除了大量免疫细胞的凋亡外,巨噬细胞的极化方向也发生了改变。M2 样巨噬细胞分泌大量抗炎介质如 IL-10 和 TGF- β ,导致宿主免疫麻痹和严重感染复发。因此,增强 M1 样巨噬细胞极化或减少 M2 样巨噬细胞极化的靶向调控可能为脓毒症免疫抑制阶段提供新的治疗模式。

特定的 microRNA 可以调节巨噬细胞耐受,并可能作为脓症患者免疫抑制和不良预后的生物标志物^[23]。内毒素耐受被认为是脓毒症免疫抑制阶段的一种调节机制,这种免疫抑制状态会增加继发感染的风险^[24]。LPS 耐受涵盖了脓毒症相关免疫抑制的几个关键特征。Seeley 等^[23]筛选了耐受相关的 microRNAs,并确定 miR-221 和 miR-222 为 LPS 耐受过程中巨噬细胞功能重编程的调控因子,用 LPS 慢性刺激小鼠可导致 miR-221 和 miR-222 表达增加。

免疫抑制分子调节免疫细胞的功能,决定免疫细胞的抑制状态,是脓毒症病理生理过程中的关键介质分子^[25]。T 细胞免疫球蛋白黏蛋白-3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3, TIM-3) 是一种免疫检查点分子,在脓毒症晚期,阻断 TIM-3 表达可抑制 M2 型巨噬细胞极化,促进 M1 型巨噬细胞极化,导致抗炎药物释放减少,避免免疫抑制^[26]。AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 参与抑制内毒素耐受的发展,是脓毒症诱导免疫抑制的驱动因素。激活 AMPK 能够抑制 LPS 诱导的 TGF- β ₁ 产生,从而抑制巨噬细胞内毒素耐受的发展^[27]。Liu 等^[28]发现 AMPK 激活通过抑制免疫抑制 HIF-1 α 的积累,抑制 LPS 诱导的内毒素耐受的发展。因此,AMPK 激活剂有潜力成为脓毒症 ALI 的治疗药物。

2.3 ALI 后纤维化期巨噬细胞极化的调控

肺纤维化是急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 的晚

期表现,当 ARDS 导致持续的肺泡内和间质纤维化时,ARDS 的发病率和病死率尤其高^[29]。在脓毒症 ALI 晚期引起的肺纤维化中,巨噬细胞的哪种表型是促纤维化表型尚无明确结论。多数学者认为脓毒症 ALI 后肺纤维化与 M1 型巨噬细胞极化有关。Bao 等^[30]通过实验发现抑制 Zeste 同源物 2 增强子 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 可以抑制 M1 型巨噬细胞的分化,通过抑制信号传导及转录激活蛋白 (signal transducer and activator of transcription, STAT) / 细胞因子信号转导抑制因子 (suppressors of cytokine signaling, SOCS) 通路和激活 PPAR- γ 促进 M2 型巨噬细胞的分化。Xu 等^[31]证明抑制 TNF- α 的释放和 PFKFB3 的表达阻止了 LPS 诱导的肺纤维化的发生,提示 LPS 触发的巨噬细胞分泌的 TNF- α 可以刺激成纤维细胞有氧糖酵解和乳酸产生。表明肺巨噬细胞和成纤维细胞内的炎症反应和代谢之间的相互作用可能在 LPS 诱导的肺纤维化过程中发挥关键作用。但也有学者认为,脓毒症 ALI 后肺纤维化与 M2 型巨噬细胞极化有关。Ye 等^[32]在 LPS 诱导的肺纤维化小鼠的支气管肺泡灌洗液外泌体中发现,中性粒细胞分泌的 IL-10 可引起巨噬细胞向 M2c 极化,这可能是 ALI 后纤维化的重要机制之一。肺巨噬细胞和成纤维细胞之间的相互作用促进了脓毒症诱导的肺纤维化的发展。这些证据为脓毒症诱导肺纤维化的机制提供了新的视角,未来可能成为潜在的治疗靶点。

3 脓毒症 ALI 中巨噬细胞极化的潜在治疗方法

3.1 巨噬细胞极化的表观遗传调控 非编码 RNA 的调控可以通过改变其基因表达来影响巨噬细胞的极化状态和功能。调控 M2 型巨噬细胞中极化相关的非编码 RNA 可以促进 M2 型巨噬细胞的产生和作用,从而促进肺泡的修复和再生。任振军等^[33]研究发现大鼠骨髓间充质干细胞来源的外泌体 (bone marrow mesenchymal stem cells-exosome, BMSCs-Exos) 能够通过 miR-212-5p/IL-4R α /STAT6 途径抑制 LPS 诱导的 NR8383 细胞中炎症因子的表达,增加抗炎因子含量,抑制 M1 型巨噬细胞极化,并向 M2 型极化。另一项研究发现,在脓毒症过程中,miR-132-3p 水平与 M2 型巨噬细胞比例呈正相关,miR-132-3p 过表达 BMSCs 能够促进巨噬细胞向 M2 型极化,降低血清中炎症因子水平,同时增加 BALF 中 iNOS、TNF- α 表达,降低 Arg1、CD206 表达,从而减轻 ALI。且发现 miR-132-3p 过表达 BMSCs 是通过靶向 Tribbles 家族连接蛋白 (Tribbles homolog 1, TRIB1) 发挥作用的^[34]。敲低 lncRNA 核富集转录本 1 (nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1) 通过 miR-125a-5p / TRAF6 / TAK1 轴促进巨噬细胞 M2 型极化,从而改善 LPS 诱导的炎症反应^[35]。有研究表明,内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 来源的细胞外囊泡通过破坏 miR-9-5p 依赖的抗衰老酶 1 (sirtuin 1 SIRT1) 抑制,并通过 lncRNA 牛磺酸上调基因 1 (taurine up-regulated gene 1, TUG1) 促进 M2 型巨噬细胞极化^[36]。

3.2 巨噬细胞极化的代谢重编程 代谢重编程概括了细胞能量需求的变化,可使细胞对外界环境压力具有更强的应变能力,并赋予细胞新的功能。这种重编程包括代谢相关产物、酶和代谢途径的改变^[37]。M1 型巨噬细胞的代谢轮廓是通过有氧糖酵解、脂肪酸合成和三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA

cycle) 的截断来定义的。M2 型巨噬细胞表现为脂肪酸氧化 (FAO) 和 TCA cycle 的氧化^[38]。研究表明,IFN- γ 和 LPS 激活巨噬细胞,导致 TCA cycle 在异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH) 和琥珀酸脱氢酶 (succinate dehydrogenase, SDH) 水平被抑制,引起琥珀酸和柠檬酸盐代谢产物的积累。琥珀酸在 M1 样巨噬细胞中的积累可以通过抑制脯氨酸羟化酶 (prolyl hydroxylase, PHD) 的活性来稳定 HIF-1 α , 从而促进糖酵解代谢,驱动炎症反应^[39]。

ROS 与巨噬细胞促炎表型 M1 型转化密切相关^[40]。在脓毒症期间,蛋白 FAM96A 可能介导巨噬细胞从氧化磷酸化到糖酵解的免疫代谢转变,与 ROS 和葡萄糖摄取有关^[41]。这些巨噬细胞的炎症反应表型可以通过阻断线粒体呼吸与雷公藤甲素解偶联产生 ROS 或通过表达交替氧化酶来抑制,从而保护小鼠免受 LPS 诱导的致死性。然而,也有研究表明 Th2 样细胞因子 IL-25 可以诱导 ROS 产生,增加线粒体呼吸链复合物活性,随后激活 AMPK,并诱导单核细胞中 M2 型巨噬细胞极化^[42]。

Arg 可通过 2 种不同的代谢途径影响巨噬细胞的极化状态:NO 合成途径和 Arg-1 途径。谷氨酰胺可以广泛进入 TCA cycle 和己胺途径,从而在 IL-4 刺激下促进 M2 样巨噬细胞的极化^[43]。综上所述,巨噬细胞的代谢重编程是一个复杂的过程。阐明炎症反应环境中巨噬细胞的代谢重编程,将有助于明确炎症性疾病中巨噬细胞极化的调控靶点。

3.3 间充质干细胞对巨噬细胞极化的调控 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 具有分泌物质、调节免疫系统、促进组织修复的能力^[44]。MSCs 不仅可以通过释放巨噬细胞集落刺激因子促进未分化 M2 和前 M2 的生长,还可以通过与前 M2 的直接接触促进其向 M2 型极化^[45]。肺内的微环境促使 MSCs 释放某些物质,导致巨噬细胞转变为抑制免疫系统的 M2 样表型。这种变化支持保存一个稳定且功能良好的组织环境^[46]。Liu 等^[47]提出了一种潜在的脓毒症治疗策略,他们发现 MSCs 可以产生 TGF- β , TGF- β 可以使 LPS 刺激的巨噬细胞向 M2 型极化。这种转变导致炎症反应的降低和吞噬作用的增强,这种作用是通过 AKT/foxo1 途径实现的。Bai 等^[48]发现来自脂肪组织来源干细胞的细胞外囊泡可通过 Notch-miR148a-3p 信号轴选择性抑制 M1 样巨噬细胞极化,从而减轻脓毒症诱导的炎症反应,保护器官功能。BMSCs 可通过分泌外泌体减轻脓毒症肺损伤,具有强大的免疫调节和免疫抑制特性。Deng 等^[49]发现经气管给药的 BMSCs 释放的外泌体可以抑制 MH-S 细胞 (小鼠肺泡巨噬细胞系) 的 M1 型极化,促进 M2 型极化,从而治疗脓毒症 ALI。

4 小结与展望

在脓毒症期间,肺极易受到炎症反应引起的损伤,也是最容易受到炎症因子影响的器官之一。ALI 是由于各种因素导致肺部炎症反应和损伤的一种情况。尽管在脓毒症患者的早期发现和器官功能辅助方面取得了相当大的进展,但脓毒症的发生率和病死率仍然很高。因此,早期识别和干预 ALI 是改善脓毒症患者预后的关键因素。

巨噬细胞极化的研究具有广阔的前景,其干预策略也有望

成为治疗脓毒症 ALI 的新途径。当暴露于不同组织微环境的变化时,巨噬细胞会表达具有不同功能的 M1 样或 M2 样表型。前者可分泌大量促炎介质,在防御病原体的同时,也可能损伤组织或免疫细胞。相反,M2 样巨噬细胞分泌大量的抗炎介质,可以减轻宿主的炎性反应,诱导免疫麻痹。因此,巨噬细胞极化调控对于维持宿主免疫稳态尤为重要。然而,由于巨噬细胞极化调控网络的复杂性,识别该过程的信号通路和关键转录因子对于靶向调控该过程具有重要意义。此外,在表观遗传水平上靶向调控巨噬细胞极化,为脓毒症及相关疾病开辟了一系列新的治疗途径。在临床实践中,可根据患者的具体情况选择合适的干预措施,以达到最佳的治疗效果。尽管巨噬细胞 M1/M2 能够表示其在促炎/抗炎中的平衡状态,但是由于机体的复杂性,可能导致多种刺激同时存在,使得 M1/M2 不能完全代表巨噬细胞的活化状态。

目前,多种途径已被证实可通过影响巨噬细胞的极化状态来干预脓毒症 ALI 的发生发展。然而,巨噬细胞极化的精确调控机制尚不完全清楚。未来的研究可能从探索能够在感染早期识别进展为脓毒症的巨噬细胞极化相关的生物标志物开始,寻找更多能够调控巨噬细胞极化或凋亡的小分子化合物,开展临床试验,验证新型制剂在脓毒症 ALI 中的治疗效果,并针对脓毒症 ALI 患者不同发病阶段和脓毒症阶段,结合患者年龄、遗传、基础疾病等进行个体化精准治疗。

参考文献

- [1] Bruno RR, Wernly B, Mamandipoor B, et al. ICU-mortality in old and very old patients suffering from sepsis and septic shock[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:697884. DOI:10.3389/fmed.2021.697884.
- [2] Qiao X, Yin J, Zheng Z, et al. Endothelial cell dynamics in sepsis-induced acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Pathogenesis and therapeutic implications[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):241. DOI:10.1186/s12964-024-01620-y.
- [3] Meng Y, Kong KW, Chang YQ, et al. Histone methyltransferase SETD2 inhibits M1 macrophage polarization and glycolysis by suppressing HIF-1 α in sepsis-induced acute lung injury[J]. *Med Microbiol Immunol*, 2023, 212(5):369-379. DOI:10.1007/s00430-023-00778-5.
- [4] He S, Jiang X, Yang J, et al. Nicotinamide mononucleotide alleviates endotoxin-induced acute lung injury by modulating macrophage polarization via the SIRT1/NF- κ B pathway[J]. *Pharm Biol*, 2024, 62(1):22-32. DOI:10.1080/13880209.2023.2292256.
- [5] Arora S, Dev K, Agarwal B, et al. Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases [J]. *Immunobiology*, 2018, 223(4-5):383-396. DOI:10.1016/j.imbio.2017.11.001.
- [6] Malainou C, Abidin SM, Lachmann N, et al. Alveolar macrophages in tissue homeostasis, inflammation, and infection: Evolving concepts of therapeutic targeting[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(19):e170501. DOI:10.1172/JCI170501.
- [7] Tighe RM, Birukova A, Malakhau Y, et al. Altered ontogeny and transcriptomic signatures of tissue-resident pulmonary interstitial macrophages ameliorate allergic airway hyperresponsiveness [J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1371764. DOI:10.3389/fimmu.2024.1371764.
- [8] Zhang S, Liu Y, Zhang XL, et al. ANKRD22 aggravates sepsis-in-

- duced ARDS and promotes pulmonary M1 macrophage polarization [J]. *J Transl Autoimmun*, 2023, 8:100228. DOI:10.1016/j.jtauto.2023.100228.
- [9] Wang W, Xu R, He P, et al. Role of ATF3 triggering M2 macrophage polarization to protect against the inflammatory injury of sepsis through ILF3/NEAT1 axis[J]. *Mol Med*, 2024, 30(1):30. DOI:10.1186/s10020-023-00711-9.
- [10] Jannini-Sá YAP, Creyns B, Hogaboam CM, et al. Macrophages in lung repair and fibrosis[J]. *Results Probl Cell Differ*, 2024, 74:257-290. DOI:10.1007/978-3-031-65944-7_10.
- [11] Van der Velden S, van Osch TLJ, Seghler A, et al. Complement activation drives antibody-mediated transfusion-related acute lung injury via macrophage trafficking and formation of NETs[J]. *Blood*, 2024, 143(1):79-91. DOI:10.1182/blood.2023020484.
- [12] Cui Y, Yang Y, Tao W, et al. Neutrophil extracellular traps induce alveolar macrophage pyroptosis by regulating NLRP3 deubiquitination, aggravating the development of septic lung injury[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16:861-877. DOI:10.2147/JIR.S366436.
- [13] Liang L, Xu W, Shen A, et al. Inhibition of YAP1 activity ameliorates acute lung injury through promotion of M2 macrophage polarization[J]. *MedComm (2020)*, 2023, 4(3):e293. DOI:10.1002/mco2.293.
- [14] Hesketh M, Sahin KB, West ZE, et al. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7):1545. DOI:10.3390/ijms18071545.
- [15] Tong Y, Yu Z, Chen Z, et al. The HIV protease inhibitor saquinavir attenuates sepsis-induced acute lung injury and promotes M2 macrophage polarization via targeting matrix metalloproteinase-9[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1):67. DOI:10.1038/s41419-020-03320-0.
- [16] Guo H, Song Y, Li F, et al. ACT001 suppressing M1 polarization against inflammation via NF- κ B and STAT1 signaling pathways alleviates acute lung injury in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110:108944. DOI:10.1016/j.intimp.2022.108944.
- [17] 马秀珍,周妮,郭思琪,等.大麻素受体 1 通过 G α i/o/RhoA 信号通路促进急性肺损伤小鼠巨噬细胞 M1 极化[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2025, 45(2):161-168.
- [18] He S, Fan C, Ji Y, et al. SENP3 facilitates M1 macrophage polarization via the HIF-1 α /PKM2 axis in lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. *Innate Immun*, 2023, 29(1-2):25-34. DOI:10.1177/17534259231166212.
- [19] Zhang J, Wang C, Wang H, et al. Loganin alleviates sepsis-induced acute lung injury by regulating macrophage polarization and inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 95:107529. DOI:10.1016/j.intimp.2021.107529.
- [20] Zhou W, Hu G, He J, et al. SENP1-Sirt3 signaling promotes α -ketoglutarate production during M2 macrophage polarization [J]. *Cell Rep*, 2022, 39(2):110660. DOI:10.1016/j.celrep.2022.110660.
- [21] Chen D, Luo J, Zhang C, et al. Venous thrombus embolism in polytrauma: Special attention to patients with traumatic brain injury [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(5):1716. DOI:10.3390/jcm12051716.
- [22] Chen D, Zhang C, Luo J, et al. Activated autophagy of innate immune cells during the early stages of major trauma[J]. *Front Immu-*

- nol, 2023, 13:1090358. DOI:10.3389/fimmu.2022.1090358.
- [23] Seeley JJ, Baker RG, Mohamed G, et al. Induction of innate immune memory via microRNA targeting of chromatin remodelling factors[J]. *Nature*, 2018, 559(7712): 114-119. DOI: 10.1038/s41586-018-0253-5.
 - [24] Zhao J, Jia L, Tao Y, et al. TCR repertoire landscape reveals macrophage-mediated clone deletion in endotoxin tolerance[J]. *Inflamm Res*, 2023, 72(3): 531-540. DOI: 10.1007/s00011-022-01685-w.
 - [25] Wakeley ME, Gray CC, Monaghan SF, et al. Check point inhibitors and their role in immunosuppression in sepsis[J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36(1): 69-88. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.08.006.
 - [26] Yang X, Jiang X, Chen G, et al. T cell Ig mucin-3 promotes homeostasis of sepsis by negatively regulating the TLR response[J]. *J Immunol*, 2013, 190(5): 2068-2079. DOI: 10.4049/jimmunol.1202661.
 - [27] Yin M, Kim J, Choi JI, et al. AMPK reduces macrophage endotoxin tolerance through inhibition of TGF- β_1 production and its signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110146. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110146.
 - [28] Liu Z, Bone N, Jiang S, et al. AMP-activated protein kinase and glycogen synthase kinase 3 β modulate the severity of sepsis-induced lung injury[J]. *Mol Med*, 2016, 21(1): 937-950. DOI: 10.2119/molmed.2015.00198.
 - [29] Zhou WQ, Wang P, Shao QP, et al. Lipopolysaccharide promotes pulmonary fibrosis in acute respiratory distress syndrome (ARDS) via lincRNA-p21 induced inhibition of Thy-1 expression[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 419(1-2): 19-28. DOI: 10.1007/s11010-016-2745-7.
 - [30] Bao X, Liu X, Liu N, et al. Inhibition of EZH2 prevents acute respiratory distress syndrome (ARDS)-associated pulmonary fibrosis by regulating the macrophage polarization phenotype[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 194. DOI: 10.1186/s12931-021-01785-x.
 - [31] Xu Q, Mei S, Nie F, et al. The role of macrophage-fibroblast interaction in lipopolysaccharide-induced pulmonary fibrosis: An acceleration in lung fibroblast aerobic glycolysis[J]. *Lab Invest*, 2022, 102(4): 432-439. DOI: 10.1038/s41374-021-00701-7.
 - [32] Ye C, Li H, Bao M, et al. Alveolar macrophage-derived exosomes modulate severity and outcome of acute lung injury[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(7): 6120-6128. DOI: 10.18632/aging.103010.
 - [33] 任振军, 黄丽娜. 骨髓间充质干细胞源外泌体对急性肺损伤大鼠肺泡巨噬细胞 M1/M2 极化的影响及其机制[J]. *江苏大学学报: 医学版*, 2024, 34(6): 514-521. DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y230267.
 - [34] 邓乐秀, 王苑娣, 常建亮, 等. BMSCs 通过 miR-132-3p 调控巨噬细胞 M2 型极化减轻脓毒症诱导的急性肺损伤[J/OL]. *海南医学院学报*, 1-15 [2025-03-18]. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20241121.002.
 - [35] Wang W, Guo ZH. Downregulation of lncRNA NEAT1 ameliorates LPS-induced inflammatory responses by promoting macrophage M2 polarization via miR-125a-5p/TRAF6/TAK1 axis[J]. *Inflammation*, 2020, 43(4): 1548-1560. DOI: 10.1007/s10753-020-01231-y.
 - [36] Ma W, Zhang W, Cui B, et al. Functional delivery of lncRNA TUG1 by endothelial progenitor cells derived extracellular vesicles confers anti-inflammatory macrophage polarization in sepsis via impairing miR-9-5p-targeted SIRT1 inhibition[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 1056. DOI: 10.1038/s41419-021-04117-5.
 - [37] Loftus RM, Finlay DK. Immunometabolism: Cellular metabolism turns immune regulator[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(1): 1-10. DOI: 10.1074/jbc.R115.693903.
 - [38] Geeraerts X, Bolli E, Fendt SM, et al. Macrophage metabolism as therapeutic target for cancer, atherosclerosis, and obesity[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 289. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00289.
 - [39] Miao AF, Liang JX, Yao L, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) protects against renal ischemia/reperfusion injury by inhibiting inflammation[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 803-810. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1915801.
 - [40] Sawoo R, Dey R, Ghosh R, et al. Exogenous IL-10 posttreatment along with TLR4 and TNFR1 blockade improves tissue antioxidant status by modulating sepsis-induced macrophage polarization[J]. *J Appl Toxicol*, 2023, 43(10): 1549-1572. DOI: 10.1002/jat.4496.
 - [41] Yin A, Chen W, Cao L, et al. FAM96A knock-out promotes alternative macrophage polarization and protects mice against sepsis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 203(3): 433-447. DOI: 10.1111/cei.13555.
 - [42] Tsai ML, Tsai YG, Lin YC, et al. IL-25 induced ROS-mediated M2 macrophage polarization via AMPK-associated mitophagy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 3. DOI: 10.3390/ijms23010003.
 - [43] 杨金慧, 蒋政宇, 李斌, 等. M2 巨噬细胞代谢重编程在脓毒症治疗的研究进展[J/OL]. *海军军医大学学报*, 1-7 [2025-03-23]. DOI: 10.16781/j.cn31-2187/R.20240465.
 - [44] Sun Y, Liu G, Zhang K, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes for drug delivery[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 561. DOI: 10.1186/s13287-021-02629-7.
 - [45] Takizawa N, Okubo N, Kamo M, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells propagate immunosuppressive/anti-inflammatory macrophages in cell-to-cell contact-independent and -dependent manners under hypoxic culture[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 358(2): 411-420. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.07.014.
 - [46] Jerkic M, Szaszi K, Laffey JG, et al. Key role of mesenchymal stromal cell interaction with macrophages in promoting repair of lung injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3376. DOI: 10.3390/ijms24043376.
 - [47] Liu F, Qiu H, Xue M, et al. MSC-secreted TGF- β regulates lipopolysaccharide-stimulated macrophage M2-like polarization via the Akt/FoxO1 pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 345. DOI: 10.1186/s13287-019-1447-y.
 - [48] Bai X, Li J, Li L, et al. Extracellular vesicles from adipose tissue-derived stem cells affect Notch-miR148a-3p axis to regulate polarization of macrophages and alleviate sepsis in mice[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1391. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01391.
 - [49] Deng H, Wu L, Liu M, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate LPS-induced ARDS by modulating macrophage polarization through inhibiting glycolysis in macrophages[J]. *Shock*, 2020, 54(6): 828-843. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001549.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.022

综 述

老年急性胰腺炎病情及预后评估研究进展

张聘聘, 魏军综述 朱云鹏审校



基金项目: 山东省自然科学基金面上项目(ZR2021MH272)

作者单位: 257000 山东东营, 山东省胜利油田中心医院急诊科(张聘聘、朱云鹏); 250000 山东济南, 济南市人民医院
消化内科(魏军)

通信作者: 朱云鹏, E-mail: lz19920518@163.com

【摘 要】 老年急性胰腺炎是一种严重且复杂的疾病, 准确评估病情和预后对于提高患者的治疗效果和生存率至关重要。传统指标如白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、血尿素氮(BUN)、血清淀粉酶在一定程度上具有评估价值, 但其敏感度和特异度在老年患者中有限。新型复合指标(如 NLR、PLR、SIRI) 和分子生物学标志物(如 miRNA、lncRNA) 显示出显著的潜力, 通过综合应用这些指标, 可以更全面地评估病情, 早期识别高危患者, 优化治疗方案。文章探讨了基于新型指标的预测模型及其在个体化医疗中的应用前景。

【关键词】 急性胰腺炎; 血液学指标; 免疫炎症反应指数; 预测模型; 老年人

【中图分类号】 R576 【文献标识码】 A

Research progress on condition and prognosis evaluation of elderly patients with acute pancreatitis Zhang Pinpin, Wei Jun, Zhu Yunpeng. Department of Emergency, Shengli Oilfield Central Hospital, Shandong, Dongying 250000, China
Funding program: Shandong Natural Science Foundation General Project(ZR2021MH272)

Corresponding author: Zhu Yunpeng, E-mail: lz19920518@163.com

【Abstract】 Acute pancreatitis in the elderly is a severe and complex disease, and accurate assessment of disease severity and prognosis is crucial for improving patient outcomes and survival rates. This review aims to explore recent advancements in the application of hematological indicators for evaluating acute pancreatitis in elderly patients. Traditional markers such as white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), and blood urea nitrogen (BUN) have certain value in assessment, but their sensitivity and specificity are limited in this population. Novel composite indices (e.g., NLR, PLR, SIRI) and molecular biomarkers (e.g., miRNA, lncRNA) have demonstrated significant potential. Integrating these indicators enables a more comprehensive evaluation of disease severity, facilitates early identification of high-risk patients, and supports optimization of treatment strategies. This review also discusses predictive models based on these novel markers and their implications for personalized medicine. Future research should further validate the clinical utility of these indicators to advance precise diagnosis and treatment of acute pancreatitis in the elderly.

【Key words】 Acute pancreatitis; Hematological indicators; Immune inflammation indices; Predictive models; Elderly

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种严重的胰腺急性炎症性疾病, 可导致组织坏死及多器官功能衰竭, 具有较高致死风险^[1-3]。老年人群因生理免疫功能衰退及基础疾病影响, 其发病率与病死率显著高于年轻群体^[4-5]。该病常见诱因包括胆石症、过量饮酒、高脂血症及药物作用^[6-8], 临床表现差异显著, 轻者仅表现为腹痛、恶心等局部症状, 重者可出现全身炎症反应综合征(SIRS)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)及多器官功能衰竭(MOF)^[9-10]。老年患者常因症状不典型及基础疾病干扰, 导致临床诊断与治疗面临更大挑战, 因此早期精准评估病情严重程度及预后至关重要。病情评估是老年 AP 临床管理的核心环节, 传统评估体系主要涵盖影像学检查、临床评分系统及实验室指标^[11-12]。超声、CT 等影像学技术在诊断及并发症识别

中具有重要价值, 但在病情量化评估方面存在局限。APACHE II、MEWS、BISAP 等临床评分系统通过整合临床表现、实验室数据及器官功能状态, 可对病情进展及预后进行预测^[13-15], 然而由于老年患者生理病理特征的独特性, 其评估效能仍存争议。实验室检查中, 白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、血尿素氮(BUN)及淀粉酶、脂肪酶等指标虽能反映炎症反应及器官损伤程度, 但敏感性与特异性不足, 难以全面评估老年患者病情。鉴于传统方法的局限性, 探索更适用于老年群体的精准评估指标, 对提升临床诊疗效果具有重要意义。文章对近年有关老年急性胰腺炎病情及预后评估的相关研究进展予以综述。

1 血液学指标在急性胰腺炎评估中的作用

血液学指标在急性胰腺炎的评估中具有重要作用。传统

的血液学指标如 WBC、CRP 和 BUN 等在一定程度上反映了机体的炎症反应和器官损伤情况。然而,随着研究的深入,新型血液学指标如免疫炎症反应指数、miRNA 和 lncRNA 等逐渐被应用于急性胰腺炎的评估中。这些新型指标不仅可以更早期、更准确地反映病情的严重程度,还能对预后评估提供更多的参考信息。此外,基于这些血液学指标的预测模型也在提高评估准确性和个体化治疗方面展现出巨大潜力。

1.1 血液学指标

1.1.1 传统血液学指标:急性胰腺炎发作时,机体会产生显著的炎症反应,WBC 常明显升高。然而,老年患者由于基础疾病的干扰,WBC 的升高不一定能准确反映病情严重程度^[16-17]。CRP 是炎症反应的经典指标,其水平与急性胰腺炎的严重程度密切相关。但在老年患者中,CRP 水平的变化可能受到多种因素影响,需要结合其他指标综合评估。BUN 水平升高提示肾功能受损,在急性胰腺炎合并肾功能不全时具有重要预后价值。老年患者由于肾功能储备能力下降,BUN 水平的变化更具临床意义。血清淀粉酶和脂肪酶是急性胰腺炎诊断的传统标志物,但其水平与病情严重程度的相关性较差,且在老年患者中可能存在假阴性或假阳性。在某些老年急性胰腺炎病例中,传统血液学指标并未显著升高,这可能是由于患者的基础疾病或免疫反应减弱所致。这种情况下,传统指标的敏感度和特异度不足以准确反映病情,这可能导致早期诊断和病情评估的滞后。老年患者由于基础疾病的干扰,常规指标的变化可能不明显,需结合其他新型指标进行综合评估。

1.1.2 新型复合指标:近年来,免疫炎症反应指数作为综合反映机体炎症反应状态的新型指标,逐渐受到关注。免疫炎症反应指数通过综合多个血液学指标,提供较单一指标更全面的炎症反应状态和免疫功能评估。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)和系统性免疫炎症反应指数(SIRI)在多种炎症性疾病中显示出良好的预测价值^[18],其在急性胰腺炎中的应用表明,这些复合指标能够更准确地反映病情严重程度和预测预后。研究表明^[19],全身免疫炎症反应指数(SII)联合 RPR、C 反应蛋白/白蛋白(CAR)指标在老年急性胰腺炎的评估中也具有重要意义,能够反映机体的炎症反应和免疫状态,特别是在老年患者中,其综合评估能力更强。研究最广泛的实验室参数和指标是 WBC、中性粒细胞计数、NLR、PLR、红细胞压积、BUN、肌酐、钙、CRP 和降钙素原。如 AP 患者治疗期间病情突然恶化,出现了多器官功能衰竭,尽管传统指标下降,但患者的 NLR 和 PLR 显著升高,提示持续的炎症反应。因此,单次检测结果难以全面反映病情,尤其在病情变化迅速的情况下,传统指标可能无法及时反映病情的恶化。连续监测 NLR、PLR 等复合指标有助于动态评估病情,早期识别病情变化。

1.2 分子生物学指标 miRNA 是一类具有调控基因表达功能的小分子 RNA,在炎症反应和免疫反应中发挥重要作用。特定 miRNA 在急性胰腺炎患者中的表达变化与病情严重程度及预后密切相关。如研究显示,miR-21、miR-155 等在急性胰腺炎中可以作为潜在的生物标志物,用于评估病情和预测预后。长链非编码 RNA(lncRNA)是一类长度超过 200 个核苷酸的非编码

RNA,在基因调控中具有重要作用。近年来,研究发现 lncRNA 在急性胰腺炎中的表达变化与炎症反应和组织损伤密切相关。特定 lncRNA 如 MALAT1、HOTAIR 等在急性胰腺炎中的研究显示,lncRNA 可以作为新的评估指标,为病情评估和预后判断提供新的视角。阿尔帕提·买买提等^[20]报道,miR-195 及 miR-21-3p 在老年重症急性胰腺炎患者中异常升高,与疾病严重程度呈正相关,且 miR-195 及 miR-21-3p 在预测老年重症急性胰腺炎不良预后上具有一定的应用价值。miRNA 和 lncRNA 等分子生物学标志物在急性胰腺炎中的应用研究显示了巨大的潜力,能够更早期、更准确地评估病情,有助于优化临床决策。

2 预测模型的建立与应用

2.1 基于传统血液学指标的预测模型 传统评分系统如急性生理和慢性健康评估 II (APACHE II) 和 Ranson 评分在急性胰腺炎的预后评估中应用广泛。这些模型通过综合患者的临床表现、实验室检查和器官功能情况,提供病情严重程度和预后的预测。然而,在老年患者中的应用效果尚存在争议,需要结合新型指标进一步优化。

临床中有各种评分系统来评估 AP 的严重程度和预后。1974 年开发的 Ranson 评分是第一个预测 AP 的评分系统,尽管持续广泛应用,但仍因预测能力低和管理延迟而受到批评^[21]。床边严重程度指数(BISAP)是目前常用的评分系统,与 Ranson 评分相比,BISAP 可在入院时采用,且参数较少^[22]。Valverde-López 等^[23]报道,BISAP 是一个较好的重症急性胰腺炎(SAP)病死率和入住 ICU 的预测系统,有助于患者的分诊。Ranson 评分与 BISAP 评分系统一直表现出相似的预测准确性,表明 Ranson 评分具有持续的临床实用性。据报道,APACHE II 是预测死亡率最准确的评分系统,在危重患者中应用最广泛,但其有 12 个项目,临床参数较多,应用较为繁琐,限制了其广泛应用。此外,APACHE II 是为 ICU 住院患者设计的,因此不适合早期预测 AP 的严重程度。

2.2 基于新型生物标志物的预测模型 近年来,随着对急性胰腺炎病理机制的深入研究,基于新型生物标志物的预测模型逐渐发展起来。这些模型通过整合传统血液学指标和新型生物标志物,如 miRNA、lncRNA 等,提供更加准确和个体化的预后评估。吴冲等^[24]报道,血清 miR-29a 在老年 AP 患者中呈高表达且与病情严重程度相关,对预测 AP 并发急性肾损伤(AKI)有较高价值。多项研究表明,这些非编码基因在胰腺癌的发生、增殖、进展和化疗耐药中发挥重要作用,不仅可用于胰腺癌患者的早期诊断和预后预测,还可用于胰腺癌患者的更好治疗。同时,它们在胰腺炎的发病过程中也发挥着不可或缺的作用,研究表明,特定 RNA 在急性胰腺炎患者中的表达水平显著改变,这些 miRNA 和 lncRNA 的表达变化与胰腺组织的炎症反应、细胞凋亡和修复过程密切相关^[25]。

lncRNA 在各种疾病中发挥着重要的调控作用,尤其是炎症反应、病毒感染和癌症等。有研究建立了一个新的与细胞凋亡相关的 lncRNA 风险模型来预测胰腺疾病患者的预后,基于 5 个相关 lncRNA 构建的 Te 风险模型可以较好地预测胰腺癌患者的预后,可能成为胰腺癌诊断和治疗的潜在生物标志物^[26]。

2.3 机器学习模型和人工智能技术 目前,机器学习和人工智能技术在预测模型中的应用也展现出巨大潜力,通过分析大量临床数据,挖掘潜在规律,进一步提高预测模型的准确性和实用性。如李龙等^[27]报道,基于改进机器学习模型筛选出的预测重症急性胰腺炎发生的 4 个关键指标分别为 C 反应蛋白、血氯、血镁、纤维蛋白原水平,与 ReliefF 算法特征重要性排序和 Logistic 多因素分析结果相吻合,表明应用改进机器学习模型分析实验室检查结果,可帮助临床早期预测重症急性胰腺炎的发生。近年来,随着统计理论的不完善和计算机技术的显著进步,机器学习逐渐在临床实践中得到普及和应用。监督式机器学习经常用于疾病的诊断、预后预测等^[28-30]。在此背景下,一些研究试图开发机器学习模型来预测 AP 的严重程度。然而,不同机器学习模型的预测准确性各不相同。其中,约 25% 的 AP 患者在首次发病时无法确定病因。如果通过病史、实验室检查和影像学检查无法确定病因,则将其归类为特发性 AP (IAP)。胆源性病因是特发性胰腺炎最常见的病因,其患病率为 30%。具体而言,根据 AP 的发病率和死亡率,区分潜在可治疗病因(如胆汁淤积和微石症引发的 AP)与特发性或其他病因至关重要。有研究开发了一种预测工具,使用基于机器学习的方法估计患者到急诊科就诊时存在胆汁淤积和/或微结石的概率。基于常规实验室检查值的机器学习工具将有助于临床医师增加入院时超声内镜(EUS)检出微石症或胆汁淤积的可能性,从而减少拟诊急性特发性胰腺炎患者的 EUS 检查次数^[31]。

除此之外,包括支持向量机(SVM)、随机森林(RF)、强化学习(RL)、深度学习(DL)和自适应神经网络(ANN)等模型精度很高,相反,其他模型具有高度可解释性,但准确性较低,如决策树(DT)和逻辑回归(LR)。此外,预测器的效率在提高机器学习模型的预测性能方面起着至关重要的作用。有研究表明,机器学习在预测 AP 严重程度方面表现出相对满意的准确性,韩梓莹^[32]研究发现,通过多中心、前瞻性的队列构建了机器学习预测模型,发现其可有效预测急性胰腺炎患者疾病严重程度以及结局情况。虽然现有的工具有一定的预测价值,但其在老年急性胰腺炎患者并无相关报道,未来研究可考虑纳入老年人群,进一步证实基于机器学习预测模型的预测性能。

3 小结与展望

老年急性胰腺炎病情复杂且致死风险高,早期精准评估对改善预后至关重要。传统血液学指标在老年患者中评估效能有限,而 NLR、PLR、SIRI 等新型复合指标及 miRNA、lncRNA 等分子标志物展现出更高评估潜力。新型指标与传统方法结合构建的个体化预测模型,可显著提升病情评估及预后预测精度,为临床精准诊疗提供新路径。未来研究需通过大规模多中心临床验证,标准化检测流程以确保指标可靠性,并借助机器学习/AI 技术整合多维度数据,开发更精准的智能预测模型。随着新型生物标志物的深入研究与技术创新,老年急性胰腺炎的评估体系将向个体化、智能化发展,推动临床诊疗从经验医学向数据驱动模式转型,最终实现患者预后的显著改善。

参考文献

[1] 高现同,姚倩倩,汝丽娟.急性胰腺炎并发 AKI 早期预警模型的

- 建立和临床应用评价[J].检验医学,2025,40(8):775-781.DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2025.08.009.
- [2] He F, Zhu HM, Li BY, et al. Factors predicting the severity of acute pancreatitis in elderly patients[J]. Aging Clin Exp Res, 2021, 33(1):183-192.DOI: 10.1007/s40520-020-01523-1.
- [3] Quero G, Covino M, Fiorillo C, et al. Acute pancreatitis in elderly patients: A single-center retrospective evaluation of clinical outcomes[J]. Scand J Gastroenterol, 2019, 54(4):492-498.DOI: 10.1080/00365521.2019.1588369.
- [4] Calim A. Clinical evaluation of the severity of acute pancreatitis in elderly patients[J]. Acta Gastroenterol Belg, 2023, 86(3):401-409. DOI: 10.51821/86.3.11290.
- [5] Carvalho JR, Fernandes SR, Santos P, et al. Acute pancreatitis in the elderly: A cause for increased concern[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018, 30(3):337-341.DOI:10.1097/MEG.0000000000001028.
- [6] Patel K, Li F, Luthra A, et al. Acute biliary pancreatitis is associated with adverse outcomes in the elderly: A propensity score-matched analysis[J]. J Clin Gastroenterol, 2019, 53(7):e291-e297. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001108.
- [7] Kayar Y, Dertli R, Konur S. Clinical outcomes of acute pancreatitis in elderly patients: An experience of single tertiary center[J]. Pancreatol, 2020, 20(7):1296-1301. DOI: 10.1016/j.pan.2020.06.006.
- [8] Koziel D, Gluszek- Osuch M, Suliga E, et al. Elderly persons with acute pancreatitis-specifics of the clinical course of the disease[J]. Clin Interv Aging, 2018, 14:33-41.DOI: 10.2147/CIA.S188520.
- [9] Ge P, Luo Y, Okoye CS, et al. Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: A troublesome trio for acute pancreatitis[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 132:110770. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110770.
- [10] Schmandt M, Glowka TR, Kreyer S, et al. Secondary ards following acute pancreatitis:Is extracorporeal membrane oxygenation feasible or futile [J]. J Clin Med, 2021, 10(5):1000. DOI: 10.3390/jcm10051000.
- [11] 王欣,孙月,闫斌,等.淋巴细胞与 C 反应蛋白比值与老年急性胆源性胰腺炎患者疾病转归的关系[J].国际检验医学杂志,2024, 45(18):2290-2293. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.18.022.
- [12] Hu JX, Zhao CF, Wang SL, et al. Acute pancreatitis: A review of diagnosis, severity prediction and prognosis assessment from imaging technology, scoring system and artificial intelligence[J]. World Journal of Gastroenterology, 2023, 29(37):5268-5291. DOI: 10.3748/wjg.v29.i37.5268.
- [13] 吴华勇,蒋冰洁,刘炜,等.老年重症急性胰腺炎患者继发胰腺感染病原菌及 APACHE II 评分与 CRP 和 ICAM-1 的预测价值[J].中华医院感染学杂志,2020,30(19):2990-2994.
- [14] 唐跃东,申捷,龚宁,等.四种评分系统在急诊老年急性胰腺炎患者严重程度评估中的对比研究[J].老年医学与保健,2019, 25(3):330-334. DOI:10.3969/j.issn.1008-8296.2019.03.015.
- [15] 翁艳,金麟,褚云香,等.不同评分系统对基于新修订 Atlanta 标准的老年急性胰腺炎患者预后预测价值的比较[J].中国临床药理学杂志,2024, 40(16):2329-2333. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.16.006.

[16] 汪海平,孙远松,李贺.老年急性胆源性胰腺炎患者血清炎症因子水平与临床结局的相关性研究[J].老年医学与保健,2023,29(2):346-351. DOI:10.3969/j.issn.1008-8296.2023.02.034.

[17] 刘李,杨烈,李俊川,等.联合多项实验室指标的预测模型在早期诊断老年急性胰腺炎中的价值[J].安徽医药,2022,26(5):1000-1003. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.05.035.

[18] 谢桂丹,黄婷婷,廖雪霞,等.老年营养风险指数、系统免疫炎症指数及甘油三酯葡萄糖指数在老年急性胰腺炎中的临床价值[J].中华老年多器官疾病杂志,2023,22(11):861-865. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2023.11.181.

[19] 武蒙欢. RPR 联合 CAR、SII 对老年中重度急性胰腺炎的预测价值[D]. 南京:江苏大学,2022.

[20] 阿尔帕提·买买提,麦麦提江·麦麦提明,郭飞.miR-195 及 miR-21-3p 在老年重症急性胰腺炎中的表达及相关性[J].中国现代普通外科进展,2023,26(11):896-899. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2023.11.014.

[21] Ong Y, Shelat VG. Ranson score to stratify severity in acute pancreatitis remains valid - Old is gold[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2021,15(8):865-877. DOI:10.1080/17474124.2021.1924058.

[22] Shabbir S, Jamal S, Khaliq T, et al. Comparison of BISAP score with Ranson's score in determining the severity of acute pancreatitis[J]. J Coll Physicians Surg Pak,2015,25(5):328-331.

[23] Valverde-López F, Matas-Cobos AM, Alegría-Motte C, et al. BISAP, RANSON, lactate and others biomarkers in prediction of severe acute pancreatitis in a European cohort[J]. J Gastroenterol Hepatol,2017,32(9):1649-1656. DOI: 10.1111/jgh.13763.

[24] 吴冲,邢益门,周婷,等.老年急性胰腺炎患者血清 miR-29a 表达水平及其对并发急性肾损伤的预测价值[J].中国老年学杂志,2023,43(18):4392-4394. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2023.18.013.

[25] 黄广文,周正,何锦雄,等.基于 lncRNA/miRNA/NF-κB 通路探讨大黄玄明粉对急性胰腺炎大鼠全身炎症和肠道损伤的保护作用及机制[J].现代消化及介入诊疗,2024,29(3):297-301,306. DOI:10.3969/j.issn.1672-2159.2024.03.009.

[26] Jiang W, Du Y, Zhang W, et al. Construction of a prognostic model based on cuproptosis-related lncRNA signatures in pancreatic cancer[J]. Can J Gastroenterol Hepatol,2022,2022:4661929. DOI: 10.1155/2022/4661929.

[27] 李龙,尹梁宇,种非菲,等.基于改进的机器学习模型对重症急性胰腺炎诊断的早期预测[J].第三军医大学学报,2024,46(7):753-759. DOI:10.16016/j.2097-0927.202309150.

[28] Fleuren LM, Klausch TLT, Zwager CL, et al. Machine learning for the prediction of sepsis:A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy[J]. Intensive Care Medicine,2020,46(3):383-400. DOI:10.1007/s00134-019-05872-y.

[29] He SS, Li D, He QY, et al. Establishment of early multi-indicator prediction models of moderately severe acute pancreatitis and severe acute pancreatitis[J]. Gastroenterology Research and Practice,2022,2022:5142473. DOI:10.1155/2022/5142473.

[30] Kui B, Pintér J, Molontay R, et al. EASY-APP:An artificial intelligence model and application for early and easy prediction of severity in acute pancreatitis[J]. Clinical and Translational Medicine,2022,12(6):e842. DOI: 10.1002/ctm2.842.

[31] Sirtl S, Zorniak M, Hohmann E, et al. Machine learning-based decision tool for selecting patients with idiopathic acute pancreatitis for endosonography to exclude a biliary aetiology[J]. World Journal of Gastroenterology,2023,29(35):5138-5153. DOI: 10.3748/wjg.v29.i35.5138.

[32] 韩梓莹.机器学习模型改善急性胰腺炎的严重程度及结局预测:一项前瞻性、多中心队列研究[J].中华医学杂志,2023,103(27):2121. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2023.27.101.

(收稿日期:2025-03-07)

(上接 1133 页)

[3] Martínez-Varea A, Hidalgo-Mora JJ, Payá V, et al. Retroperitoneal ectopic pregnancy after intrauterine insemination[J]. Fertil Steril, 2011, 95(7):2433. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.02.026.

[4] Wang X, Ma D, Zhang Y, et al. Rare heterotopic pregnancy after frozen embryo transfer: A case report and literature review[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1):542. DOI:10.1186/s12884-020-03214-1.

[5] Iwama H, Tsutsumi S, Igarashi H, et al. A case of retroperitoneal ectopic pregnancy following IVF-ET in a patient with previous bilateral salpingectomy[J]. AM J Perinat, 2008, 25(1):33-36. DOI:10.1055/s-2007-1004829.

[6] Ferland RJ, Chadwick DA, O'Brien JA, et al. An ectopic pregnancy in the upper retroperitoneum following in vitro fertilization and embryo transfer[J]. Obstetrics and Gynecology,1991,78(3 Pt 2):544-546.

[7] Yuan J, Xie H, Chen M, et al. A case report of retroperitoneal ectopic pregnancy with lymphatic migration after in vitro fertilization-embryo transfer: An explanation to embryo distant migration[J]. Fertil Steril, 2022, 118(3):598-600. DOI:10.1016/j.fertnstert.2022.05.034.

[8] Ren J, Shi J, Zhang G, et al. A retroperitoneal perivascular ectopic pregnancy case: Diagnosis and possible lymphatic migration[J]. J Minim Invas Gyn, 2022, 29(11):1203-1207. DOI:10.1016/j.jmig.2022.06.019.

[9] Meire I, Van Heusden A, Roukema MS, et al. Retroperitoneal pregnancy of an anencephalic fetus[J]. J Obstet Gynaecol, 2007, 27:518-519. DOI:10.1080/01443610701465071.

[10] Huang X, Zhong R, Tan X, et al. Conservative management of retroperitoneal ectopic pregnancy by computed tomographic-guided methotrexate injection in the gestational sac: 2 case reports and literature review[J]. J Minim Invas Gyn, 2019, 26(6):1187-1192. DOI:10.1016/j.jmig.2018.12.016.

[11] Hou Q, Xin L, Jian L, et al. Retroperitoneal ectopic pregnancy: A case report and literature review[J]. J Obstet Gynaecol Re, 2021, 47(3):1186-1190. DOI:10.1111/jog.14669.

[12] Anh ND, Hai NX, Ha NT, et al. Retroperitoneal ectopic pregnancy after in vitro fertilization: A case report of a patient with bilateral salpingectomy[J]. Radiol Case Rep, 2022, 17(3):721-724. DOI:10.1016/j.radcr.2021.12.011.

(收稿日期:2024-12-31)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.023

综 述

特殊形式穿支皮瓣用于四肢软组织缺损修复的研究进展

钟泉,侯思政,谭建湘综述 杨志企审校



基金项目: 广东省医学科研课题(B20234459)

作者单位: 514000 广东梅州,广东省梅州市人民医院整形外科

通信作者: 钟泉, E-mail: Chqu555577@ 163.com

【摘 要】 四肢软组织受到撕脱、挫伤等损害时,易造成局部组织缺血性坏死导致创面形成,增加修复难度。以皮肤穿支血管(管径细小)供血的皮瓣即穿支皮瓣,为现阶段外科皮瓣移植新技术。随着美学修复技术的不断发展,特殊形式的穿支皮瓣逐渐被应用于临床,不仅扩大了穿支皮瓣应用范围,而且使得穿支皮瓣的内涵得到丰富。文章对特殊形式穿支皮瓣在四肢软组织缺损修复中的应用进展作一综述。

【关键词】 特殊形式穿支皮瓣;皮瓣外科;四肢软组织缺损;修复;研究进展

【中图分类号】 R622 【文献标识码】 A

Research progress of special-form perforator flaps in repairing soft tissue defects in extremities Zhong Quan, Hou Sizheng, Tan Jianxiang, Yang Zhiqi. Department of Plastic Surgery, Meizhou People's Hospital, Guangdong, Meizhou 514000, China

Funding program: Guangdong Provincial Medical Research Project(B20234459)

Corresponding author: Zhong Quan, E-mail: Chqu555577@ 163.com

【Abstract】 Under the influence of factors such as extrusion and high-energy impact, soft tissues of extremities are susceptible to avulsion and contusion which easily cause ischemic necrosis of local tissues and lead to wound, increasing the difficulty of repair. At present, perforator flap [flap supplied by skin perforator vessels (small diameter)] transplantation is a new flap transplantation technique. With the continuous development of aesthetic repair, special-forms perforator flaps have been gradually applied in clinical practice, which not only increases the application of perforator flaps but also enriches the connotation of perforator flaps. Herein, relevant research was reviewed to clarify the application of special-form perforator flaps in repairing soft tissue defects in extremities.

【Key words】 Special-form perforator flap; Flap surgery; Soft tissue defects in extremities; Repair; Research progress

随着交通事故、工业建设事故的不断增多,严重四肢创伤病例逐渐增多,患者的保肢意愿也愈发强烈^[1]。四肢软组织缺损修复仍为显微重建领域及创伤外科面临的重难点,此类患者治疗复杂性高、难度大,骨质、肌肉肌腱、神经、血管等深部组织的暴露将导致其感染风险显著提升,感染创面长时间未得到治愈,致残率显著提升。此外,供区的皮肤软组织有限,若供区无法直接关闭则会导致该区域的软组织缺损^[2]。以往采用的传统修复技术包括肌皮瓣以及蒂皮瓣,虽然能解决部分患者的问题,但仍存在治疗费用高、供区损伤大、治疗时间长等不足之处^[3]。为改善患者恢复情况,修复血管及创面的皮瓣外科技术逐渐被应用于四肢软组织缺损,有学者首次提出穿支皮瓣^[4]。穿支皮瓣指仅以皮肤穿支血管(管径细小)进行血液供应的皮瓣,该技术可对皮瓣损伤区域的功能及皮肤外形进行修复,有效缓解了皮瓣功能以及外观受到的损伤^[5]。但不断有研究发现经典穿支皮瓣存在血供范围不确定性高、特殊人群限制、操

作复杂等局限性,使得经典的穿支皮瓣难以满足患者需求^[6]。为弥补经典穿支皮瓣的不足,我国学者提出特殊形式穿支皮瓣,使穿支皮瓣由简单覆盖向精准重建过渡。本文聚焦于特殊形式穿支皮瓣在四肢软组织缺损修复中的应用、不足及未来展望,为四肢软组织缺损修复的精准治疗提供依据。

1 特殊形式穿支皮瓣分类

在第二届中国显微外科穿支皮瓣高峰论坛中,学界对特殊形式穿支皮瓣的定义达成了共识,将其分为嵌合、血流桥接、联体、显微削薄、分叶等 5 种基本术式,同时形成了血流桥接—分叶、血流桥接嵌合、血流桥接—显微削薄、显微削薄—嵌合、血流桥接—分叶—嵌合、显微削薄—嵌合—联体、血流桥接—显微削薄—分叶—嵌合、血流桥接—显微削薄—嵌合—联体等 18 种衍生术式(由 2 种或以上基本术式组合产生)^[7]。但目前关于衍生术式的相关研究较少,因此笔者特针对基本术式在临床中的研究作一综述。嵌合穿支皮瓣包含皮瓣—肌瓣—骨瓣、皮

瓣—肌瓣嵌合等多种形式,指在同一个供区(血管体区)内切取 2 个及以上独立组织瓣(包括肌肉、皮肤、骨骼等不同组织),每个独立组织瓣含有 1 个及以上营养血管起源相同(一级源血管)的穿支皮瓣^[8]。当对一级源血管进行吻合时则可对独立组织瓣血液循环的穿支皮瓣进行重建。血流桥接穿支皮瓣指穿支皮瓣一级源血管的远端、近端与皮瓣接受部位主干血管远端、近端对应吻合,且可对穿支皮瓣血液循环进行重建,避免皮瓣接受部位主干血管牺牲。临床常将其应用于组合移植中^[9]。联体穿支皮瓣指切取 2 个及以上长度超过任意血管体区穿支血管范围的穿支皮瓣浅筋膜及皮肤结构连接,且需对皮瓣近端或远端其他血管体区穿支进行重建,保证皮瓣成活。联体穿支皮瓣常需 2 个或 3 个联合应用^[10]。将穿支血管、真皮下血管网以及穿支血管浅筋膜内分支保留,在显微镜下将浅筋膜层脂肪剔除的穿支皮瓣即显微削薄穿支皮瓣^[11]。分叶穿支皮瓣即在—供区(血管体区)切除 2 个及以上同类穿支皮瓣,只需对—组母体血管(血管蒂)进行吻合即可进行移植同时重建穿支皮瓣血液循环^[12]。

2 不同特殊形式穿支皮瓣在四肢软组织缺损修复中的应用

2.1 嵌合穿支皮瓣 嵌合穿支皮瓣在合并深部组织损伤的修复中较为常用,包括骨骼、肌肉、筋膜等的缺损。合并深部死腔的创面修复难度较高,如何对死腔进行填充为主要问题,既往采用的传统清创或者肌皮瓣移植效果不佳、费用高且所需时间较长,而穿支皮瓣技术的发展可对此问题进行有效解决^[13]。有研究采用皮瓣与肌瓣的嵌合穿支皮瓣方式对含有深部死腔的创面进行修复,结果显示患者创面死腔得到有效修复与填充^[14]。该手术方式只需对—组血管进行分离,取材较为容易且可在一定程度上降低对于患者机体的损伤,为一种修复创面及深部死腔的良好方式。随着技术的不断发展,另有研究采用嵌合穿支皮瓣,游离桡侧副动脉对手指Ⅲ度缺损进行修复,该方式可携带皮神经与骨瓣,修复缺损组织,解决单纯皮瓣修复后修复部位外形不饱满的问题,具有手术时间短、外形满意、供区损伤小等优点^[15]。但该手术方式操作难度大,对于医师技术要求较高,术后应密切监测患者皮瓣成活情况。联合治疗的方式在临床上逐渐广泛应用,李海等^[16]采用嵌合穿支皮瓣联合红外热成像仪对关节组织缺损进行修复,在红外热成像仪的辅助下,术者可对穿支血管定位,明确穿支血管管径、位置、数目等情况,且在肥胖患者中同样具有良好的效果。但将 2 种方式联合时应注意保护股外侧皮神经、保证室内温度及患者血容量稳定、探测前避免使用液体对探测区域进行刺激。

2.2 血流桥接穿支皮瓣 血流桥接穿支皮瓣在四肢皮肤缺损方面的应用较为广泛。主要适应证包括^[17]:(1)主干动脉阶段性缺损(皮瓣受区),动脉主干采用皮瓣一级源动脉桥接重建同时重建穿支皮瓣血运(最佳适应证);(2)创面损伤范围较大,需进行皮瓣组合移植;(3)浅静脉缺损,四肢存在脱套伤;(4)主干血管正常(皮瓣受区),受区主干动脉中嵌入皮瓣一级源动脉(临床最常用)。韦卫甲等^[18]采用血流桥接穿支皮瓣联合游离修薄股外侧 Flow-through 对 Gustilo ⅢC 型四肢损伤患者进行治

疗,结果显示 2 种方式联合可显著改善患者肢体功能,恢复情况良好且安全性较高。但此类损伤程度较为严重,行手术治疗时需选择最佳手术时机并进行感染预防,降低患者并发症发生风险。胡志强等^[19]采用血流桥接穿支皮瓣对足部损伤患者进行修复,患者术后可正常行走且对于外形满意度高。但随着术后患者行走时间的增加,关节稳定性是否会被破坏仍有待进一步探究。柳志锦等^[20]采用带阔筋膜血流桥接型穿支皮瓣对手部及足背创伤的患者进行修复,通过切取带阔筋膜的股前外侧穿支皮瓣,对断端进行吻合,术后患者伸肌腱缺损得以修复,伸屈功能良好。表明细小穿支皮瓣移植为一种可行的特殊创面血流桥接皮瓣修复方式。后续其对细小穿支皮瓣移植进行改进,结果发现对骨间进行游离使得该术式改善手术创面的效果更显著,可有效改善患肢远端血运情况。

2.3 联体穿支皮瓣 联体穿支皮瓣的概念最早在 1982 年提出^[21],后续逐渐有研究在穿支皮瓣的基础上分析联体穿支皮瓣,明确了该方式的可行性。随着联体穿支皮瓣技术的不断发展,其可对大面积皮肤缺损以及不规则创面进行修复,现已有多项研究将联体穿支皮瓣应用于四肢软组织缺损患者中^[22-23]。吴攀峰等^[24]采用联体穿支皮瓣对四肢环形皮肤软组织缺损进行修复,患者皮瓣均存活,随访结果显示患者受区功能改善、外观满意。超长皮瓣同样为一种特殊的穿支皮瓣,指皮瓣长度超过单一穿支所提供的最大长度。既往有研究采用超长胸脐联体穿支皮瓣对皮肤软组织缺损患者进行治疗,该术式可一次性修复大面积缺损,实用价值高。但术后需对传统的血液循环监测方式进行替换,对患者术后护理的要求更高。以腹部核心为主的皮瓣供区联体皮瓣修复在成年患者中具有良好的效果,但对于儿童或妊娠女性来说,腹部供区并非最佳选择。有研究将旋髂前动脉及旋股外侧动脉穿支供血的联体穿支皮瓣应用在儿童四肢组织损伤中,结果显示该方式皮瓣血供可靠,可依次覆盖患儿大面积组织缺损范围,具有良好的临床效果^[25]。儿童作为一类特殊群体,正处于发育阶段,当儿童四肢损伤范围较大时,单个皮瓣供区无法满足患儿需求,而该方式既不会牺牲主干血管及损伤第二供区,也不会对女童成年后的妊娠造成影响,具有良好的应用价值。但该术式在临床应用中仍存在一定局限性,如手术时间过长、不适用于创面横径过长的患儿,后续应通过完善围术期管理及优化手术操作的方式对该术式在患儿中的应用做进一步分析。

2.4 显微削薄穿支皮瓣 股前外侧皮瓣(ALTF)为一种皮瓣修复方式,可满足不同类型的修复重建需求,但在 ALTF 的临床应用中,不断有研究发现,对于肥胖患者或大腿脂肪层较厚的患者,采用该方式修复后受区外形臃肿,无法满足患者对于外形美观、平整的要求^[26]。另有研究将其应用于儿童四肢软组织缺损中,结果表明与成人相比,儿童供区瘢痕增生的发生与再手术可能性更高^[27]。为满足患者美学需求,在保证安全的基础上最大程度地削薄皮瓣则为医师所关注的重点。后续有学者提出“超薄皮瓣”的改变,显微技术的发展使得该技术逐渐被应用于穿支皮瓣移植中,显微削薄穿支皮瓣在临床上的应用逐渐广

泛,主要应用于足部、手部远端区域缺损修复。余少校等^[28]采用显微削薄腓动脉穿支皮瓣行手指背侧软组织缺损创面修复,结果显示在显微镜下多数皮瓣脂肪组织被剔除,患者术后创面外形良好,降低了二期手术率。聂开瑜等^[29]在 ALTF 的基础上 I 期进行显微削薄皮瓣操作,对创面进行修复,减少了组织浪费并达到了原组织的延展性。但此类手术同样较依赖术者操作,若需修复面积较大的创面则将导致手术难度再次增加。有研究采用腹壁下动脉显微削薄穿支皮瓣对皮肤软组织缺损进行修复,在显微镜下对血管蒂周围削薄并解剖脂肪层血管,明确血管走向与分布。结果显示该术式患者皮瓣成活率为 87.5%,随访结果显示皮瓣功能与外观均呈现良好状态^[30]。该术式弥补了传统修复方式的不足,可有效避免臃肿,为修复肢体皮肤组织缺损的有效方式。但采取该术式治疗前,需对患者腹部解剖结构以及变异情况进行了解,明确手术禁忌证(既往存在脂肪切除史或腹部整形手术史的患者)。另外,充分止血、暴露手术视野以及定期冲洗组织均为不可忽视的重要步骤。

2.5 分叶穿支皮瓣 股前外侧分叶穿支皮瓣为一种理想的治疗方式,通过切取皮瓣将长度转化为宽度对创面进行覆盖,实现供区闭合。丁桂友等^[31]采用该方式对四肢复杂创面进行修复,结果显示术后受区血运良好,虽有部分患者残留瘢痕但对生活无较大影响。但受到个体的穿支血管存在差异、皮瓣设计要求高等限制,使得该术式在临床中的应用受限。另有研究在采用该术式的基础上联合增强现实技术进行辅助治疗,结果显示,联合增强显示技术可为分叶穿支皮瓣的评估及设计提供帮助^[32]。后续有研究将数字技术应用于分叶穿支皮瓣,通过精确有效地辅助分叶穿支排版设计,手术风险及难度得到一定程度的降低^[33]。一项研究指出,前臂骨间后动脉的穿支较多,由于手部与前臂皮肤质地较为接近,因此可采用分叶穿支皮瓣对手指或手背创面进行修复^[34]。既往有研究以供区保护理念为前提对头部烧伤患者采用分叶穿支皮瓣,结果显示 8 例患者术后皮瓣成活率为 100%,术后恢复良好^[35]。有研究采用受试者工作特征(ROC)曲线对分叶穿支皮瓣在头皮创面修复患者进行分析,结果显示皮瓣切取宽度在 8.75 cm 以内最佳^[36]。但目前关于该术式在四肢缺损修复中的相关 ROC 曲线分析较少,后续有望通过开展前瞻性大样本研究对该术式在四肢软组织缺损修复中的皮瓣最佳切取宽度做进一步分析。董书男等^[37]将分叶穿支皮瓣应用于指端缺损患者中,分叶穿支皮瓣不会损伤主干血管,对于供区的损伤较小,在制定分叶穿支皮瓣修复手术时,医师可根据受区需要的皮下脂肪组织进行灵活设计,为一种修复小面积复合组织缺损较为理想的方法。但其缺点在于追踪血管蒂耗费时间较长,对于显微外科技术水平要求较高,若患者穿支血管口径与部位存在变异情况,将增加血管痉挛发生风险^[38]。

3 小结与展望

对于特殊形式的穿支皮瓣修复,术者需在肌间隙完成精细的解剖穿支血管动作,分叶穿支皮瓣以及嵌合穿支皮瓣则需进行组织分割与组织重组^[39],这往往对于术者具有较高的要求,

而对于基层医院,此类方式的应用则受到一定限制。因此,应加强基层医院培训,定期开展相关知识讲座及实践操作学习,在提升医师技能的同时扩大特殊形式穿支皮瓣修复的应用范围,使更多患者得到更加安全有效的治疗。穿支皮瓣小型化与超薄化为现阶段的发展趋势,通过显微镜辅助及血管吻合技术,在保证血管丛不受损的情况下对脂肪层皮瓣进行切取。特殊形式穿支皮瓣中的显微削薄则可满足上述需求,但由于皮瓣削薄后坏死风险较高,导致其在临床中的应用较为有限^[40]。采用显微削薄皮瓣的方式仅能保证血管蒂中央区域的血液供应,但对于如何预测皮瓣成活范围、皮瓣削薄最大程度、皮瓣血运情况等问题仍未得到解决。因此后续研究可针对上述问题对显微削薄皮瓣做进一步分析,利用影像学技术、数字化成像技术对不同厚薄的皮瓣功能与形态进行分析,明确不同区域皮瓣血流方式及血管的功能,为削薄皮瓣的血管功能提供参考。此外,虽然显微削薄穿支皮瓣可弥补其他方式在合并肥胖患者中的不足,但对于合并糖尿病等其他疾病的患者来说,其血管弹性较差,穿支解剖难度较高,术者需做好术前探查及术中精确操作^[41],另外特殊形式穿支皮瓣的抗感染能力仍需进一步探究。四肢软组织缺损修复方式逐渐增多,但单独使用存在局限,联合治疗在临床中的作用逐渐凸显。对于下肢大面积皮肤软组织损伤且伴有创面感染、骨关节外露等的患者来说,为控制创面感染情况需长时间的全身应用抗生素、换药及清创进而再进行后续的皮瓣修复,但上述操作耗时耗力,患者可能因为换药痛苦引发应激反应进而再次导致感染的发生^[42]。为避免上述情况的发生,有研究将封闭负压引流技术(VSD)与带蒂穿支皮瓣联合对臀部压疮患者进行治疗,结果显示,VSD 的应用显著降低了患者术中出血量、缩短了手术时间^[43]。由此可见,联合治疗可有效提升疗效及治疗安全性,在后续的四肢软组织缺损修复中或可考虑采用特殊形式穿支皮瓣联合其他方式进行治疗。

综上,随着医疗水平的提升及科学技术的发展,四肢软组织缺损修复的方式逐渐增多,特殊形式穿支皮瓣在临床中的应用多与微环境干预、细胞因子等方式相结合,实现了四肢软组织缺损的精准修复,在四肢损伤修复中取得巨大进展。但现阶段更需对已有的特殊形式穿支皮瓣应用进行优化,突破供区功能保护、显微吻合等技术瓶颈,以达到最大程度上降低供区损伤程度及修复重建受区,为四肢软组织缺损的修复提供新思路。

参考文献

- [1] Shen H, Zhao Z, Liu J, et al. The application value of early postoperative pain management (EPPM) combined with skin temperature monitoring (STM) after flap repair of soft tissue defects in the lower limbs: a non-randomized controlled trial [J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(3): 1068-1076. DOI: 10.21037/apm-22-161.
- [2] Mo Z, Zheng Y, Liang J, et al. The clinical application of arterialized venous flaps in repairing large area of soft tissue defects of extremities [J]. *Acta Chir Belg*, 2023, 123(6): 666-672. DOI: 10.1080/00015458.2022.2143060.

- [3] 郑良军,郭翱,黄振宇,等. 四肢大面积皮肤软组织缺损的修复方案[J]. 中华整形外科杂志,2021,37(4):423-429. DOI:10.3760/cma.j.cn114453-20200413-00218.
- [4] 欧阳容兰,刘江涛,王一勇,等. 胫后动脉穿支皮瓣与吻合皮下静脉的带蒂皮瓣对四肢皮肤及软组织缺损的应用效果对比[J]. 现代生物医学进展,2024,24(12):2284-2287,2322. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2024.12.015.
- [5] Smith I, Shekouhi R, Mardourian M, et al. Thin profunda artery perforator flap for hand and upper extremity coverage[J]. Hand Clin, 2024,40(2):189-198. DOI: 10.1016/j.hcl.2023.10.002.
- [6] 朱国明,刘流,徐朝. 游离旋髂浅动脉穿支皮瓣修复四肢皮肤软组织缺损的疗效观察[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2023,38(6):653-655. DOI:10.7531/j.issn.1672-9935.2023.06.026.
- [7] 唐举玉. 特殊形式穿支皮瓣及其衍生术式的分型与命名[J]. 中华显微外科杂志,2021,44(3):245-254. DOI:10.3760/cma.j.cn441206-20210530-00193.
- [8] Hammond JB, Teven CM, Flug JA, et al. The chimeric gracilis and profunda artery perforator flap:Characterizing this novel flap configuration with angiography and a cadaveric model[J]. J Reconstr Microsurg, 2021,37(7):617-621. DOI: 10.1055/s-0041-1723824.
- [9] 周树萍,李士民,石英光,等. 并联组合血流桥接穿支皮瓣治疗伴血运障碍肢体环形热压伤的临床效果[J]. 中华烧伤与创面修复杂志,2024,40(7):665-672. DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20231201-00222.
- [10] 曾德庆,江吉勇,李培,等. 游离桡动脉联合穿支皮瓣修复手指较大皮肤软组织缺损[J]. 实用手外科杂志,2020,34(1):30-32,87. DOI:10.3969/j.issn.1671-2722.2020.01.010.
- [11] 梁晓宗,王昌义,李曼丹,等. 游离显微削薄旋髂浅动脉穿支皮瓣修复手足部软组织缺损[J]. 中华手外科杂志,2022,38(6):534-536. DOI:10.3760/cma.j.cn311653-20220303-00054.
- [12] Xu ZB, Dai GG, Sun ZY, et al. Application of antibiotic bone cement combined with lobulated perforator flap based on descending branch of the lateral circumflex femoral artery in treatment of infected traumatic tissue defects of foot[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2024,25(1):673. DOI: 10.1186/s12891-024-07810-6.
- [13] 程琳,刘先奇,杜伟力,等. 嵌合穿支皮瓣修复骨或内固定外露创面及骨髓炎创面的临床效果[J]. 中华烧伤与创面修复杂志,2024,40(7):643-649. DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20231120-00198.
- [14] 陈黎明,刘毅,张诚,等. 带肌瓣的嵌合穿支皮瓣修复合并深部死腔的难愈性创面[J]. 中华整形外科杂志,2020,36(3):279-283. DOI:10.3760/cma.j.cn114453-20190605-00176.
- [15] 潘丁,唐举玉,俞芳,等. 游离桡侧副动脉嵌合穿支皮瓣修复拇甲瓣供区复合组织缺损[J]. 中国修复重建外科杂志,2022,36(2):254-256.
- [16] 李海,邓呈亮,肖顺娥,等. 红外热成像仪辅助穿支定位的旋股外侧嵌合皮瓣在四肢关节复合组织缺损中的立体修复策略[J]. 中华手外科杂志,2024,40(4):325-329. DOI:10.3760/cma.j.cn311653-20240124-00029.
- [17] 唐举玉. 特殊形式穿支皮瓣系列教程(一)——血流桥接穿支皮瓣[J]. 中华显微外科杂志,2022,45(4):476-480. DOI:10.3760/cma.j.cn441206-20220629-00134.
- [18] 韦卫甲,蔡明,廖海浪. 游离修薄股前外侧血流桥接穿支皮瓣修复四肢 Gustilo III C 型损伤 34 例[J]. 安徽医药,2020,24(6):1206-1208,前插 5. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.06.037.
- [19] 胡志强,葛华平. 旋股外侧穿支皮瓣桥接血管移植修复复杂前足损伤[J]. 临床骨科杂志,2017,20(6):691-693,697. DOI:10.3969/j.issn.1008-0287.2017.06.019.
- [20] 柳志锦,巨积辉,周荣,等. 带阔筋膜血流桥接型股前外侧穿支皮瓣修复伴伸肌腱缺损的手、足背侧创面[J]. 中华创伤杂志,2021,37(10):894-899. DOI:10.3760/cma.j.cn501098-20210326-00204.
- [21] Song R, Ling Y, Wang G, et al. One-stage reconstruction of the nose. The island frontal flap and the "conjoined" frontal flap[J]. Clin Plast Surg, 1982,9(1):37-44.
- [22] 王伟,周征兵,程冬冬,等. 联体股前外侧穿支皮瓣修复足踝部大面积软组织缺损[J]. 中国修复重建外科杂志,2022,36(9):1178-1180.
- [23] 张小东,魏义涛,周杰,等. 联体尺动脉穿支皮瓣在多指毁损伤修复中的临床应用[J]. 中华整形外科杂志,2020,36(3):270-278. DOI:10.3760/cma.j.cnZHZXWKZZ-2018-0604-00078.
- [24] 吴攀峰,黄承雄,卿黎明,等. 联体穿支皮瓣游离移植修复四肢环形皮肤软组织缺损[J]. 中华手外科杂志,2021,37(5):325-328. DOI:10.3760/cma.j.cn311653-20201117-00373.
- [25] 周健,郑玉岑,陈伟,等. 以旋股外侧动脉穿支和旋髂浅动脉穿支供血的联体穿支皮瓣修复儿童四肢创面[J]. 中华显微外科杂志,2024,47(6):620-624. DOI:10.3760/cma.j.cn441206-20240129-00031.
- [26] Bokset MI, Söderman M, Thomsen JB, et al. Reconstruction of a knee defect in a morbidly obese patient with a pedicled reverse anterolateral thigh flap[J]. BMJ Case Rep, 2022,15(7):e249365. DOI:10.1136/bcr-2022-249365.
- [27] Shi Y, Xu Y, Zhu Y, et al. Microsurgical anterolateral thigh flap for reconstruction of extremity soft tissue defects in pediatric patients[J]. Ann Plast Surg, 2022,89(2):185-190. DOI:10.1097/SAP.0000000000003236.
- [28] 余少校,周望高,陈国荣,等. 显微削薄腓动脉穿支皮瓣修复手指背侧软组织缺损[J]. 中华显微外科杂志,2022,45(6):617-621. DOI:10.3760/cma.j.cn441206-20220411-00071.
- [29] 聂开瑜,常树森,魏在荣,等. 旋股外侧动脉降支穿支皮瓣显微削薄的临床应用[J]. 中国临床解剖学杂志,2017,35(1):90-93. DOI:10.13418/j.issn.1001-165x.2017.01.018.
- [30] 喻田,兰荣玉,江吉勇,等. 显微削薄腹壁下动脉穿支皮瓣修复肢体皮肤软组织缺损[J]. 创伤外科杂志,2021,23(6):420-422,440. DOI:10.3969/j.issn.1009-4237.2021.06.005.
- [31] 丁桂友,李文涛,唐阳平,等. 游离股前外侧分叶穿支皮瓣修复四肢复杂创面[J]. 临床骨科杂志,2024,27(5):625. DOI:10.3969/j.issn.1008-0287.2024.05.006.
- [32] 罗翔,杨克勤,韦平欧,等. 增强现实技术导航辅助设计分叶股前外侧穿支皮瓣修复四肢软组织缺损 8 例[J]. 中华显微外科杂志,2024,47(1):28-33. DOI:10.3760/cma.j.cn441206-20230927-00043.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.024

综 述

蜕膜巨噬细胞在复发性自然流产中的研究进展

张晓艳,赵欣,王丽静综述 瓮占平审校



基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2023QH077)

作者单位: 261053 山东潍坊, 山东第二医科大学临床医学院(张晓艳); 266011 山东青岛, 青岛市市立医院产科

(赵欣、王丽静、瓮占平)

通信作者: 瓮占平, E-mail: sdqdwzp@126.com

【摘 要】 复发性自然流产(RSA)严重影响育龄夫妇的生育健康,其发病机制复杂,至今仍有部分病因不明。蜕膜巨噬细胞作为母胎界面重要的免疫细胞,在维持正常妊娠过程中发挥着关键作用。文章综合近年来的研究成果,对蜕膜巨噬细胞的表型、功能,以及其与 RSA 的关系进行综述,旨在为深入理解 RSA 的发病机制及探索新的治疗策略提供参考。

【关键词】 复发性自然流产;蜕膜巨噬细胞;研究进展

【中图分类号】 R714.21 【文献标识码】 A

Research progress of decidual macrophages in recurrent spontaneous abortion Zhang Xiaoyan*, Zhao Xin, Wang Li-jing, Weng Zhanping. * School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Shandong, Weifang 261053, China
Funding program: Shandong Natural Science Foundation Project(ZR2023QH077)
Corresponding author: Weng Zhanping, E-mail: sdqdwzp@126.com

【Abstract】 Recurrent spontaneous abortion (RSA) seriously affects the reproductive health of childbearing couples. Its pathogenesis is complex, and some causes remain unclear to date. As important immune cells at the maternal-fetal interface, decidual macrophages play a crucial role in maintaining normal pregnancy. This article synthesizes the research findings in recent years and reviews the phenotypes, functions of decidual macrophages, and their relationship with RSA, aiming to provide a reference for a deeper understanding of the pathogenesis of RSA and the exploration of new treatment strategies.

【Key words】 Recurrent spontaneous abortion; Decidual macrophages; Research progress

复发性自然流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指与同一性伴侣连续发生2次或2次以上的自然流产,在育龄夫妇中的发病率为1%~3%^[1]。RSA不仅对女性的身心健康造成极大伤害,还增加了家庭的经济负担。目前已知RSA的病因包括染色体异常、子宫结构异常、感染、抗磷脂综合征等^[2-5],但仍有近50%的RSA患者病因不明^[6]。在妊娠早期,蜕膜巨噬细胞(decidual macrophages, DMs)是母胎界面处数量第二多的白细胞,约占蜕膜白细胞的20%^[7]。研究发现,蜕膜巨噬细胞在免疫调节、免疫抑制活性、凋亡细胞清除及螺旋动脉重塑等方面发挥着重要作用,这些对于正常妊娠的建立和维持至关重要^[8]。随着免疫学研究的深入,免疫因素在RSA发病机制中的作用日益受到关注。巨噬细胞作为免疫系统的重要组成部分,在母胎界面大量存在,其中蜕膜巨噬细胞在维持母胎免疫平衡、促进胚胎着床和发育等方面发挥着不可或缺的作用。因此,深入研究蜕膜巨噬细胞与RSA的关系,对于揭示RSA的发病机制和制定有效的治疗方案具有重要意义,本文对其进行综述。

1 蜕膜巨噬细胞的基本特性

1.1 表型特征 巨噬细胞以其高度的可塑性和极化能力而著

称,在不同微环境信号的调控下,可分化为多样化表型,执行差异化生物学功能。在母胎界面的独特生理环境中,蜕膜巨噬细胞主要呈现2种经典表型:M1型与M2型,两者具有不同的功能特性(见表1)。同时还可依据CD11c分子的表达水平,划分出不同功能亚群,共同参与母胎免疫调节过程。

M1型巨噬细胞又称经典活化巨噬细胞,具有促炎和杀菌功能,以及较强的抗原呈递能力,能够激活T辅助细胞1(T helper type 1 cell, Th1)反应,增强免疫细胞对病原体、肿瘤细胞和移植物的杀伤作用。适量的M1型巨噬细胞在妊娠早期有助于促进胚胎着床,抵御病原体感染,保护胎儿免受侵害^[9]。与之相比,M2型巨噬细胞又称替代活化巨噬细胞,具有抗炎和免疫调节功能,能够清除凋亡细胞,促进组织修复和重塑,参与确保免疫耐受和炎性反应消退过程。在胎盘形成期占主导地位,它们通过分泌免疫抑制性细胞因子和趋化因子,为胎儿营造一个免疫耐受的微环境,促进胎盘血管生成和胎儿生长发育^[10]。M1和M2型巨噬细胞在妊娠过程中扮演着动态平衡的关键角色,着床前期,M1型占主导地位,而在滋养层细胞附着和侵入后则转变为M2型。随后,在分娩时又恢复为M1型。因此,蜕

表 1 M1/M2 型巨噬细胞特性对比

项目	M1 巨噬细胞(促炎型)	M2 巨噬细胞(抗炎/修复型)
激活信号	LPS、TNF-α、IFN-γ	IL-4、IL-13、IL-10、TGF-β
表面标志物	CD80、CD86、TLR-4、MHC- II	CD206、CD163、CD209
分泌因子	IL-1β、IL-6、IL-12、TNF-α、CXCL10	IL-10、VEGF、TGF-β、CCL17
功能	抗感染、清除病原体、促进炎症反应	免疫耐受、组织修复、血管生成、抑制炎症反应

膜巨噬细胞表型的任何异常都可能对妊娠结局产生不利影响,产生诸如先兆子痫、早产、宫内生长受限和复发性自然流产等并发症^[11-12]。

除了 M1/M2 表型分类外,根据 CD11c 的表达水平,蜕膜巨噬细胞还可分为 CD11c 高表达和 CD11c 低表达亚群。CD11c 低表达蜕膜巨噬细胞高表达吞噬受体 CD209 和 CD206,具有较强的吞噬能力,能够有效清除病原体和凋亡细胞,保护胎儿免受感染^[13]。Jiang 等^[14]通过流式细胞术分析鉴定出严格地定位于绒毛外滋养层细胞附近 CD11c 低表达亚群中的 CCR2-CD11cLO 巨噬细胞,可特异性表达血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HMOX1)。HMOX1 具有抗氧化、抗炎和免疫调节等功能,可能在早期妊娠中对胎儿起到重要的保护作用。CD11c 高表达亚群又可进一步分为 CCR2+CD11cHI 和 CCR2-CD11cHI 两个子集,其中 CCR2+CD11cHI 子集具有促炎特性,能够分泌促炎细胞因子,参与免疫防御反应。而 CCR2-CD11cHI 子集则具有抗炎特性,能够分泌抗炎细胞因子,维持免疫平衡^[15]。这两个子集相互协作,共同维持母胎界面的免疫稳态,促进妊娠的正常进行。

1.2 在正常妊娠中的功能 在蜕膜中的巨噬细胞与自然杀伤细胞(natural killer cell,NK 细胞)、树突状细胞协同作用,有助于着床、血管重塑、胎盘发育、对胎盘细胞的免疫耐受以及维持母胎界面的组织稳态。蜕膜巨噬细胞在生长因子和细胞因子的局部环境影响下表现出 M1 和 M2 表型,M1/M2 转换的适当时间调节对成功妊娠至关重要。蜕膜巨噬细胞在正常妊娠过程中发挥着多种重要功能,包括免疫调节、组织重塑、血管生成、滋养细胞侵袭调节等^[16]。研究发现,蜕膜巨噬细胞可通过多种机制参与免疫调节,维持母胎免疫耐受。巨噬细胞可通过直接吞噬、Fc 受体抗体介导的吞噬、细胞因子释放和固有免疫细胞信号传导等方式发挥抗微生物防御作用,表明蜕膜巨噬细胞可能通过吞噬作用维持母胎界面免疫平衡^[17]。Shen 等^[18]从动物模型角度首次阐述了母胎界面免疫细胞在母体免疫激活(maternal immune activation, MIA)致子代孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)中的作用。MIA 孕鼠体内巨噬细胞呈现显著的 M1 极化表型,而清除 MIA 孕鼠体内炎性巨噬细胞能够改善成年后代孤独症样行为。研究表明,流产患者及流产易感小鼠模型的蜕膜基质细胞中脂滴蓄积,基质细胞与巨噬细胞脂代谢异常活跃。巨噬细胞高表达 CD36,介导花生四烯酸从基质细胞向巨噬细胞的转运,促进巨噬细胞生成 IL-1β,从而诱发免疫炎症反应,破坏母胎界面免疫耐受。实验结果显示在正常妊娠中,蜕膜巨噬细胞的免疫功能维持对于母胎界面免疫平衡至关重要^[19]。

在妊娠过程中,子宫内膜需要进行一系列的組織重塑,以适应胚胎着床和发育的需要。研究发现,蜕膜巨噬细胞可通过分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等酶类,降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分,促进子宫内膜细胞的迁移和增殖,为胚胎着床和胎盘形成创造有利条件。MMP-2 和 MMP-9 的表达与成功着床密切相关,它们对胚胎降解子宫上皮基底膜的能力有很大影响,并能促进胚胎侵入子宫基质。MMP-2 和 MMP-9 的体外处理显著促进了小鼠滋养层细胞的铺展和侵袭,其通过降解细胞外基质、胶原蛋白和促进胚胎着床,提高了活仔率^[20]。Li 等^[21]研究发现,先兆子痫有一群独特的、富集于螺旋动脉管周的促炎性 CD11c 高表达巨噬细胞亚群(CD11c-high dendritic cell-like macrophages, CD11c high dMφ),滋养细胞来源的半乳糖凝集素-9(Galectin-9)是 CD11c 高表达巨噬细胞亚群的关键上游调控分子,其在子痫前期患者妊娠早期外周血中异常增加。Galectin-9 通过 CD44 介导的机制诱导 CD11c high dMφ 向炎症反应表型扩展,增加滋养细胞凋亡并抑制血管重塑。临床队列研究显示,妊娠早期(孕 16~20 周)循环半乳糖凝集素-9 水平升高可预测子痫前期发生。胎盘的正常发育和功能依赖于充足的血液供应,血管生成是妊娠过程中的一个重要环节。Wang 等^[22]通过空间分布和分化轨迹分析,发现促血管生成巨噬细胞普遍存在于胎儿器官血管周围。

成功的妊娠需要母体免疫系统识别并耐受同种异体胎儿,同时保持对全身和胎盘组织感染的防御能力。滋养层细胞是囊胚与母体蜕膜的首个接触点。在母胎界面,胎盘滋养细胞在抑制母体对胎儿的免疫排斥中起着至关重要的作用。研究发现,滋养层细胞分泌的多种细胞因子和生长因子,如 IL-8、GM-CSF、M-CSF 等,可调节滋养细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[23]。一项探究滋养层细胞中 Zeste 同源物增强子 2(enhancer of Zeste homolog 2, EZH2)的下调与蜕膜 M1 型巨噬细胞极化关系的研究表明,复发性自然流产患者绒毛组织中 EZH2 的表达显著降低。此外,滋养层细胞中 EZH2 表达或功能受到抑制会影响细胞中免疫和炎症细胞因子的分泌,促进 M1 型巨噬细胞的极化,这可能与复发性自然流产的发病机制相关^[7]。

2 蜕膜巨噬细胞与 RSA 的关系

2.1 M1/M2 平衡失调 在 RSA 患者的母胎界面,M1/M2 平衡失调是一个常见的现象,表现为 M1 型巨噬细胞比例增加,M2 型巨噬细胞比例减少,M1/M2 比值升高。这种平衡失调可能导致免疫微环境向促炎方向转变,对胚胎产生免疫攻击,从而增加流产的风险。多项研究证实 M1/M2 平衡失调与 RSA 具有关联。M1/M2 平衡失调的机制较为复杂,如氧化应激、炎症反应、激素水平变化等,都可能影响巨噬细胞的极化方向,涉及多种

信号通路和分子的调控。Qu 等^[24]首次阐释了氧化应激和免疫炎症反应在子宫收缩乏力性产后出血中的关键作用。研究发现母胎界面高水平氧化应激状态是蜕膜巨噬细胞过度释放促炎性细胞因子的关键因素,氧化应激通过诱导巨噬细胞向 M1 型极化失衡,促使促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-6 和 IL-8)分泌,进而抑制子宫平滑肌细胞中收缩相关蛋白的表达,最终导致子宫收缩乏力性产后出血的发生。动物模型进一步证实,H₂O₂ 可促进胎盘巨噬细胞向 M1 型极化,改变胎盘氧化应激水平和炎症反应浸润程度,并削弱子宫平滑肌组织的收缩能力。一项关于烟酰胺嘌呤二核苷酸磷酸结合蛋白 JPT2 与 RAS 的研究表明,在流产小鼠绒毛组织和胎盘组织中,JPT2 表达水平降低。滋养层细胞 JPT2 缺失,可抑制 JNK/IL-6 轴,促进柠檬酸和活性氧簇的积累,从而诱导 M1 型巨噬细胞极化,阻碍滋养层细胞的黏附、迁移和侵袭^[25]。此外,研究发现细胞色素 P450 26A1 (CYP26A1)可以通过调节子宫内 NK 细胞和树突状细胞来影响胚胎着床。在小鼠子宫中敲低 CYP26A1 会显著减少胚胎着床位点的数量。用抗 CYP26A1 抗体处理原代子宫巨噬细胞后,M1 型巨噬细胞标志物诱导型一氧化氮合酶(nitric oxide synthase 2,Nos2)、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 CD86 的表达水平显著降低,导致 M1 型巨噬细胞极化不足^[26]。

2.2 细胞因子分泌异常 蜕膜巨噬细胞分泌的细胞因子在维持母胎免疫平衡和促进胚胎发育中起着重要作用。在 RSA 患者中,蜕膜巨噬细胞的细胞因子分泌出现异常,表现为促炎细胞因子分泌增加,抗炎细胞因子分泌减少,细胞因子网络失衡。Cui 等^[27]在脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)诱导的小鼠流产模型中,发现巨噬细胞分泌的 IL-1、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 和 IL-17a 等促炎细胞因子表达显著升高,导致胚胎吸收和流产。蜕膜巨噬细胞呈现 M1 型极化倾向,同时伴随核心时钟基因 Rev-erb α 表达下调。Rev-erb α 激动剂 SR9009 通过激活 PI3K 信号通路,可抑制 LPS 诱导的巨噬细胞 M1 型极化。研究发现子宫中高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1,HMGB1)蛋白通过维持 P4-PR 信号通路,在小鼠胚胎植入过程中发挥关键作用^[28]。该蛋白缺乏会导致植入缺陷、生育率下降及不良妊娠。巨噬细胞高表达 HMGB1 会激活细胞焦亡,导致复发性自然流产的发生和发展^[12]。既往研究显示,巨噬细胞可通过复杂的细胞因子网络与滋养层建立“对话”,分泌 IL-10、TGF- β 、IL-4 和 VEGF 等可溶性介质调控滋养层生物学行为^[16]。一项关于泛素特异性蛋白酶 2a(ubiquitin specific peptidase 2a,USP2a)表达下调与抑制滋养细胞侵袭、复发性流产的相关研究显示,USP2a 可通过激活 PI3K/Akt/GSK3 β / β -连环蛋白信号通路促进滋养层细胞增殖、迁移和侵袭,且 USP2a 表达受 M2 型巨噬细胞来源的 TGF- β 正向调控^[29]。

2.3 免疫调节功能障碍 调节性 T 细胞(regulatory T cell,Treg)是维持免疫耐受的重要细胞群体,它可以通过与蜕膜巨噬细胞相互作用,调节巨噬细胞的活性和功能。研究发现,在 RSA 患者中,Treg 细胞对蜕膜巨噬细胞的调节功能异常,导致蜕膜巨噬细胞过度活化,分泌大量促炎细胞因子,破坏母胎免

疫耐受^[30]。Liu 等^[31]在探讨 MITA-TRIM38 相互作用与细胞焦亡、免疫耐受机制时发现,正常妊娠是由于免疫抑制状态得以维持,但干扰素基因刺激蛋白诱导的细胞焦亡会触发机体的免疫反应,破坏母胎界面的免疫抑制状态,从而导致流产。在正常妊娠母胎界面中,TRIM38 介导的 MITA 的 K48 型泛素化导致 MITA 低表达,抑制细胞焦亡;而不明原因复发性流产患者母胎界面中,K48 型泛素化水平较低,MITA 表达水平升高,会促进细胞焦亡。

3 基于蜕膜巨噬细胞的治疗策略

3.1 免疫调节治疗 已有研究表明,免疫调节治疗是目前 RSA 治疗的重要手段之一,主要包括淋巴细胞免疫疗法(lymphocyte immunization therapy,LIT)和静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin,IVIg)。LIT 是通过给 RSA 患者输注配偶或第三方的淋巴细胞,诱导母体产生免疫耐受,从而改善妊娠结局。研究表明,LIT 可以调节母体的免疫反应,增加 Th2 型细胞因子的分泌,降低 Th1 型细胞因子的水平,促进 M2 型巨噬细胞的极化,改善母胎免疫微环境^[32-33]。Chen 等^[34]研究设计了一套完整的贝叶斯统计分析流程,通过多中心数据验证了 LIT 对 RSA 治疗的有效性,并建立经验模型分析个体因素对 LIT 的影响。研究发现,LIT 是 RSA 的有效治疗方法,且患者的个人生理特征如年龄、伴侣血型、抗心磷脂抗体等会影响治疗效果。IVIg 可以通过调节 Treg/Th17 细胞平衡、抑制补体激活、调节巨噬细胞功能等多种机制,改善母胎免疫微环境,提高 RSA 患者的妊娠成功率^[35]。通过对腹腔注射粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor,G-CSF)的 RSA 小鼠模型的研究证实,G-CSF 缺乏会损害滋养层细胞增殖、迁移能力,并减弱其对巨噬细胞的抑制作用,导致母胎界面更多的巨噬细胞向 M1 型分化^[36]。一项荟萃分析探讨了 IVIg 被动免疫疗法对不明原因 RSA 的影响,11 项研究分析结果显示,IVIg 治疗组和安慰剂组的活产率差异处于显著边缘,但在受孕前给予 IVIg 时,活产率有显著差异^[37]。

3.2 药物治疗 药物治疗是 RSA 治疗的常用方法之一,一些药物可以通过调节蜕膜巨噬细胞的功能,改善妊娠结局。一项关于 REV-ERB α 的药物激活可抑制脂多糖诱导的巨噬细胞 M1 型极化并预防流产的体内和体外实验均表明,使用 SR9009 对 REV-ERB α 进行药物激活,可以减轻 LPS 对巨噬细胞极化的影响,并对妊娠起到保护作用^[27]。临床医生常通过口服、阴道给药、肌肉注射或其他方式使用黄体酮来维持妊娠。黄体酮是一种天然孕激素,在维持妊娠中起着重要作用。一项比较阿司匹林、维生素 D3 和黄体酮对自身免疫性 RSA 模型的治疗效果显示,阿司匹林、维生素 D3 和黄体酮治疗通过调节 Th1/Th2 平衡和细胞因子,改善了自身免疫性 RSA 小鼠的妊娠结局,其中黄体酮的治疗效果在三者中最佳^[38]。Ray 等^[39]在感染的复发性自然流产患者中发现,微小核糖核酸-133a 和 101-3p 的表达与细胞因子呈正相关,而与黄体酮呈负相关。黄体酮与细胞因子之间的相关性在感染的复发性自然流产患者中显著负相关。阿司匹林和低分子肝素通过调节蜕膜巨噬细胞的功能,抑制炎

性反应,促进血管生成,改善胎盘血液循环被用于治疗 RSA,它们主要通过抗凝和抗炎作用来改善妊娠结局^[38,40]。此外,泼尼松、羟氯喹、环孢素 A 等免疫抑制剂也被用于 RSA 的治疗^[33,35,41],这些药物可以通过抑制免疫系统的过度激活,调节免疫细胞的功能,改善母胎免疫微环境。

3.3 其他潜在治疗策略 随着对蜕膜巨噬细胞与 RSA 关系研究的不断深入,一些新的治疗策略也逐渐被提出。间充质干细胞(MSCs)具有免疫调节、组织修复和再生等多种功能,近年来在 RSA 治疗中的应用受到关注。Jin 等^[42]通过单细胞 RNA 测序系统地评估了与 RSA 及华通氏胶的间充质干细胞(Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells,WJ-MSCs)治疗相关的细胞异质性和转录调控网络。细胞间通讯分析显示,基质细胞 Str_1 相关基因表达在 RSA 组中显著降低,而在 WJ-MSCs 治疗组中得到恢复。RSA 组中 NK 细胞与其他细胞之间的相互作用减弱,但 WJ-MSCs 治疗可使其恢复。关于母胎界面中 MSCs 和 Treg 细胞之间的相互作用研究显示,MSCs 可以诱导蜕膜中叉头状转录因子 3(forkhead box protein P3,Foxp3)阳性的 CD4⁺ T 细胞扩增,上调 IL-10 和 TGF- β 。同时,间充质干细胞增强了蜕膜 Tregs 的免疫抑制功能。体内实验数据表明,在脂多糖(LPS)诱导的小鼠流产模型和自然流产模型(CBA/J 雌鼠与 DBA/2 雄鼠交配模型)中,间充质干细胞的过继转移明显促进了 Foxp3 阳性的蜕膜调节性 T 细胞的积累,有效地降低了两种模型中的胚胎吸收率^[43]。

糖皮质激素(glucocorticoids,GCs)等免疫抑制剂虽能调节免疫微环境,但缺乏安全高效的靶向递送系统限制了其临床应用。Wang 等^[44]报道了一种新型的基于外泌体的药物输送系统 gc-exo-CD16ab,该系统将 GCs 载入人脐带间充质干细胞来源的外泌体,并通过 CD16 抗体进行表面修饰。能高效靶向母胎界面的蜕膜 CD16⁺ NK 细胞和 CD16⁺ 巨噬细胞。这种创新方法能有效抑制蜕膜 NK 细胞的细胞毒性,抑制 M1 型巨噬细胞的极化,并调节蜕膜微环境,从而改善胎盘和胎儿的形态,降低流产小鼠的流产风险,为流产和妊娠相关疾病的精准和组织特异性治疗策略提供了可行的平台。基因治疗是一种新兴的治疗方法,通过对特定基因的调控来治疗疾病。针对蜕膜巨噬细胞相关的关键基因进行调控,可能成为治疗 RSA 的新策略。Du 等^[45]对复发性自然流产患者和正常妊娠女性的蜕膜巨噬细胞进行了单细胞转录组分析,确定了蜕膜巨噬细胞的亚群特征和功能差异,揭示了与 RSA 相关的关键基因和信号通路,为通过基因调控治疗 RSA 提供了潜在的靶点和理论基础。

4 小结与展望

综上所述,极化巨噬细胞通过分泌多元细胞因子与趋化因子来影响母体对胚胎的免疫耐受与接受程度。然而,其背后的病因与发病机制错综复杂,亟待系统性研究突破。作为 RSA 免疫调控的核心要素,蜕膜巨噬细胞的研究进展不仅能揭示疾病发生的本质,还能推动个体化诊疗策略的革新。未来可通过构建基于巨噬细胞表型特征、细胞因子表达谱或基因多态性的 RSA 分子分型体系,实现“精准诊断—分型治疗”的闭环,优化

临床决策。此外,需加强多中心、大样本的临床研究,系统验证现有疗法的有效性与安全性,并加速新型治疗方案的研发。

参考文献

- [1] Li D, Zheng L, Zhao D, et al. The role of immune cells in recurrent Spontaneous abortion [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(12): 3303-3315. DOI:10.1007/s43032-021-00599-y.
- [2] Wan X, Li L, Liu Z, et al. Recurrent spontaneous abortion related to balanced translocation of chromosomes:Two case reports [J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1): 270. DOI:10.1186/s13256-021-02870-9.
- [3] Boje AD, Egerup P, Westergaard D, et al. Endometriosis is associated with pregnancy loss: A nationwide historical cohort study [J]. *Fertil Steril*, 2023, 119(5): 826-835. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.12.042.
- [4] Ray A, Pradhan D, Arora R, et al. Microarray profiling of serum micro-RNAs in women with Chlamydia trachomatis-associated recurrent spontaneous abortion: A case control study [J]. *Microb Pathog*, 2023, 182: 106273. DOI:10.1016/j.micpath.2023.106273.
- [5] Liu Z, Sun S, Xu H, et al. Prognostic analysis of antibody typing and treatment for antiphospholipid syndrome-related recurrent spontaneous abortion [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2022, 156(1): 107-111. DOI: 10.1002/ijgo.13621.
- [6] Guan D, Sun W, Gao M, et al. Immunologic insights in recurrent spontaneous abortion: Molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 117082. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117082.
- [7] Shang Y, Wu S, Li S, et al. Downregulation of EZH2 in trophoblasts induces decidual M1 macrophage polarization: A potential cause of recurrent spontaneous abortion [J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(10): 2820-2828. DOI: 10.1007/s43032-021-00790-1.
- [8] Yang D, Dai F, Yuan M, et al. Role of transforming growth factor- β 1 in regulating fetal-maternal immune tolerance in normal and pathological pregnancy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 689181. DOI: 10.3389/fimmu.2021.689181.
- [9] Andreescu M, Tanase A, Andreescu B, et al. A Review of immunological evaluation of patients with recurrent spontaneous abortion (RSA) [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(2): 123-145. DOI: 10.3390/ijms26020785.
- [10] Qiao T, Liu N, Cui Y, et al. A Review on the potential therapeutic application of macrophage polarization in recurrent spontaneous abortion; with an emphasis on natural components [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2025, 265(2): 47-58. DOI: 10.1620/tjem.2024.J069.
- [11] He Y, Wang L, Tang R, et al. Common mental disorders and risk of spontaneous abortion or recurrent spontaneous abortion: A two-sample Mendelian randomization study [J]. *J Affect Disord*, 2024, 354: 258-266. DOI: 10.1016/j.jad.2024.03.026.
- [12] Zhu D, Zou H, Liu J, et al. Inhibition of HMGB1 ameliorates the maternal-fetal interface destruction in unexplained recurrent spontaneous abortion by suppressing pyroptosis activation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 782792. DOI: 10.3389/fimmu.2021.782792.
- [13] Lyu Q, Veldhuizen EJA, Ludwig IS, et al. Characterization of polarization states of canine monocyte derived macrophages [J]. *PLoS*

- One, 2023, 18 (11): e0292757. DOI: 10. 1371/journal.pone.0292757.
- [14] Jiang X, Wang H. Macrophage subsets at the maternal-fetal interface [J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(8): 889-891. DOI: 10.1038/s41423-020-0435-6.
- [15] Lee J, Boyce S, Powers J, et al. CD11c^{hi} monocyte-derived macrophages are a major cellular compartment infected by Mycobacterium tuberculosis [J]. PLoS Pathog, 2020, 16(6): e1008621. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008621.
- [16] Parasar P, Guru N, Nayak NR. Contribution of macrophages to fetomaternal immunological tolerance [J]. Hum Immunol, 2021, 82(5): 325-331. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.02.013.
- [17] Semmes EC, Coyne CB. Innate immune defenses at the maternal-fetal interface [J]. Curr Opin Immunol, 2022, 74: 60-67. DOI: 10.1016/j.coi.2021.10.007.
- [18] Shen C, Zhu X, Chang H, et al. The rebalancing of the immune system at the maternal-fetal interface ameliorates autism-like behavior in adult offspring [J]. Cell Rep, 2024, 43(10): 114787. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114787.
- [19] Chen J, Yin T, Hu X, et al. CD36-mediated arachidonic acid influx from decidual stromal cells increases inflammatory macrophages in miscarriage [J]. Cell Rep, 2024, 43(11): 114881. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114881.
- [20] Zhang S, Mesalam A, Joo MD, et al. Matrix metalloproteinases improves trophoblast invasion and pregnancy potential in mice [J]. Theriogenology, 2020, 151: 144-150. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2020.02.002.
- [21] Li Y, Sang Y, Chang Y, et al. A Galectin-9-driven CD11c^{hi} (high) decidual macrophage subset suppresses uterine vascular remodeling in preeclampsia [J]. Circulation, 2024, 149(21): 1670-1688. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064391.
- [22] Wang Z, Wu Z, Wang H, et al. An immune cell atlas reveals the dynamics of human macrophage specification during prenatal development [J]. Cell, 2023, 186(20): 4454-4471. DOI: 10.1016/j.cell.2023.08.019.
- [23] Wang XQ, Li DJ. The mechanisms by which trophoblast-derived molecules induce maternal-fetal immune tolerance [J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(11): 1204-1207. DOI: 10.1038/s41423-020-0460-5.
- [24] Qu J, Jiang H, Zhang B, et al. Oxidative stress-mediated abnormal polarization of decidual macrophages promotes the occurrence of atonic postpartum hemorrhage [J]. Redox Biol, 2025, 81: 103530. DOI: 10.1016/j.redox.2025.103530.
- [25] Chen X, Song QL, Ji R, et al. JPT2 affects trophoblast functions and macrophage polarization and metabolism, and acts as a potential therapeutic target for recurrent spontaneous abortion [J]. Adv Sci (Wein), 2024, 11(16): e2306359. DOI: 10.1002/advs.202306359.
- [26] Ji WH, Li DD, Wei DP, et al. Cytochrome P450 26A1 modulates the polarization of uterine macrophages during the peri-implantation period [J]. Front Immunol, 2021, 12: 763067. DOI: 10.3389/fimmu.2021.763067.
- [27] Cui L, Xu F, Wang S, et al. Pharmacological activation of rev-erb α suppresses LPS-induced macrophage M1 polarization and prevents pregnancy loss [J]. BMC Immunol, 2021, 22(1): 57. DOI: 10.1186/s12865-021-00438-4.
- [28] Aikawa S, Deng W, Liang X, et al. Uterine deficiency of high-mobility group box-1 (HMGB1) protein causes implantation defects and adverse pregnancy outcomes [J]. Cell Death Differ, 2020, 27(5): 1489-1504.
- [29] Wang J, Ding J, Zhang S, et al. Decreased USP2a expression inhibits trophoblast invasion and associates with recurrent miscarriage [J]. Front Immunol, 2021, 12: 717370. DOI: 10.1038/s41418-019-0429-z.
- [30] Huang N, Chi H, Qiao J. Role of regulatory T cells in regulating fetal-maternal immune tolerance in healthy pregnancies and reproductive diseases [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1023. DOI: 10.3389/fimmu.2021.689181.
- [31] Liu J, Deng Y, Wang A, et al. Investigation into the role of the MITA-TRIM38 interaction in regulating pyroptosis and maintaining immune tolerance at the maternal-fetal interface [J]. Cell Death Dis, 2023, 14(11): 780. DOI: 10.1038/s41419-023-06314-w.
- [32] Wang P, Jiang G, Ju W, et al. Influence of Bushen Tiaochong cycle therapy on Th1/Th2 deviation, sex hormone level, and pregnancy outcome of alloimmune recurrent spontaneous abortion [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 8624414. DOI: 10.1155/2021/8624414.
- [33] Rezayat F, Esmail N, Rezaei A, et al. Contradictory effect of lymphocyte therapy and prednisolone therapy on CD3(+)CD8(+)CD56(+) natural killer T population in women with recurrent spontaneous abortion [J]. J Hum Reprod Sci, 2023, 16(3): 246-256. DOI: 10.4103/jhrs.jhrs_8_23.
- [34] Chen R, Xu H, Hou Y, et al. A comprehensive Bayesian analysis assessing the effectiveness of lymphocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion [J]. Life Med, 2023, 2(6): lnad049. DOI: 10.1093/lifemedi/lnad049.
- [35] Wang S, Li M, Sun F, et al. Th17/Treg-cell balance in the peripheral blood of pregnant females with a history of recurrent spontaneous abortion receiving progesterone or cyclosporine A [J]. Exp Ther Med, 2021, 21(1): 37. DOI: 10.3892/etm.2020.9469.
- [36] Gao P, Zha Y, Wei L, et al. G-CSF: A vehicle for communication between trophoblasts and macrophages which may cause problems in recurrent spontaneous abortion [J]. Placenta, 2022, 121: 164-172. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.03.125.
- [37] Wang SW, Zhong SY, Lou LJ, et al. The effect of intravenous immunoglobulin passive immunotherapy on unexplained recurrent spontaneous abortion: A meta-analysis [J]. Reprod Biomed Online, 2016, 33(6): 720-736. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.08.025.
- [38] Chen Y, Wu Q, Wei J, et al. Effects of aspirin, vitamin D3, and progesterone on pregnancy outcomes in an autoimmune recurrent spontaneous abortion model [J]. Braz J Med Biol Res, 2021, 54(9): e9570. DOI: 10.1590/1414-431X2020e9570.

[39]

Ray A, Bhati T, Arora R, et al. Progesterone-mediated immunoregulation of cytokine signaling by miRNA-133a and 101-3p in Chlamydia trachomatis-associated recurrent spontaneous abortion [J]. Mol Immunol, 2023, 164: 47-57. DOI: 10.1016/j.molimm.2023.10.012.

[40]

Wu XM, Li YX, Zheng HS, et al. The effect and mechanism of low-molecular-weight heparin on the decidualization of stromal cells in early pregnancy [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2024, 37(1): 2294701. DOI: 10.1080/14767058.2023.2294701.

[41]

Kang X, Chen W, Hong S, et al. Hydroxychloroquine for preventing hypertensive pregnancy disorders in recurrent spontaneous abortion: A retrospective cohort study in a single referral center [J]. Eur J Med Res, 2025, 30(1): 307. DOI: 10.1186/s40001-025-02549-9.

[42]

Jin B, Ding X, Dai J, et al. Deciphering decidual deficiencies in recurrent spontaneous abortion and the therapeutic potential of mesenchymal stem cells at single-cell resolution [J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1): 228. DOI: 10.1186/s13287-024-03854-6.

[43]

Zhang D, Lin Y, Li Y, et al. Mesenchymal stem cells enhance Treg immunosuppressive function at the fetal-maternal interface [J]. J Reprod Immunol, 2021, 148: 103366. DOI: 10.1016/j.jri.2021.103366.

[44]

Wang L, Yin Z, Shen Y, et al. Targeting decidual CD16(+) immune cells with exosome-based glucocorticoid nanoparticles for miscarriage [J]. Adv Sci (Wein), 2024, 2024: e2406370. DOI: 10.1002/advs.202406370.

[45]

Du L, Deng W, Zeng S, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals defective decidua stromal niche attributes to recurrent spontaneous abortion [J]. Cell Prolif, 2021, 54(11): e13125. DOI: 10.1111/cpr.13125.

(收稿日期:2025-05-13)

(上接 1146 页)

[33]

Dong KX, Zhou Y, Cheng YY, et al. Clinical application of digital technology in the use of anterolateral thigh lobulated perforator flaps to repair complex soft tissue defects of the limbs[J]. Burns Trauma, 2024, 12:tkae011. DOI: 10.1093/burnst/tkae011.

[34]

战杰,孙鹏,吴锦生,等. 分叶股前外侧穿支皮瓣在四肢软组织缺损修复中的应用[J]. 中国临床解剖学杂志, 2024, 42(5): 564-569. DOI:10.13418/j.issn.1001-165x.2024.5.13.

[35]

郭鹏飞,王旭,魏爱周,等. 基于供区保护理念的游离股前外侧分叶穿支皮瓣在头部电烧伤创面修复中的临床应用效果[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(1): 77-80. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20201111-00470.

[36]

卿黎明,贺继强,唐举玉,等. 旋股外侧动脉降支穿支皮瓣供区直接闭合的可靠切取宽度及其影响因素分析[J]. 中华显微外科杂志, 2017, 40(2): 114-117. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2036.2017.02.003.

[37]

董书男,刘承伟,江吉勇,等. 趾腓侧分叶穿支皮瓣拆分移植修复多发指端缺损[J]. 中华显微外科杂志, 2024, 47(1): 44-47. DOI: 10.3760/cma.j.cn441206-20231102-00066.

[38]

俞芳,唐举玉,吴攀峰,等. 桡侧副动脉分叶穿支皮瓣在手部创面修复中的应用[J]. 中国修复重建外科杂志, 2019, 33(6): 721-725. DOI: 10.7507/1002-1892.201902005.

[39]

唐举玉,贺继强,吴攀峰,等. 股前外侧分叶-嵌合穿支皮瓣在四肢复杂创伤修复中的应用[J]. 中华显微外科杂志, 2020, 43(4): 326-330. DOI: 10.3760/cma.j.cn441206-20190309-00089.

[40]

杜伟力,熊枫,车可心,等. 多种特殊形式旋股外侧动脉降支穿支皮瓣修复腕部高压电烧伤创面的临床效果[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2025, 41(1): 18-27. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20240930-00365.

[41]

蒋玲丽,李海,魏在荣,等. 股前外侧嵌合穿支皮瓣修复糖尿病足溃疡创面[J]. 中华显微外科杂志, 2021, 44(2): 141-145. DOI: 10.3760/cma.j.cn441206-20200813-00320.

[42]

Sui X, Khan UZ, Qing L, et al. The free chimeric medial sural artery perforator flap for individualised and three-dimensional reconstruction of complex soft-tissue defects in extremities[J]. Int Wound J, 2023, 20(7): 2679-2687. DOI: 10.1111/iwj.14142.

[43]

穆泽兰,张键,顾媛,等. 自由设计的带蒂穿支皮瓣结合负压封闭引流术修复臀部压疮的临床效果[J]. 中华医学美学美容杂志, 2025, 31(2): 115-119. DOI: 10.3760/cma.j.cn114657-20241031-00165.

(收稿日期:2025-06-13)