



**主管**  
中华人民共和国国家  
卫生健康委员会

**主办**  
中国医师协会

**编辑**  
疑难病杂志编辑委员会

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

**名誉总编辑**  
吴以岭

**总编辑**  
贾振华

**社长 主编**  
马智

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

**印刷**  
石家庄德文林彩色印刷有限公司

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

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

**零售**  
疑难病杂志编辑部

**广告发布登记号**  
石高新 13010120190001 号

**定价**  
每期 20.00 元 全年 240.00 元

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

2026 年版权归疑难病杂志社所有

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

### 目次

#### 糖尿病专题

铁死亡相关指标与 2 型糖尿病代谢相关脂肪性肝病的  
相关性分析..... 石丽敏 张子琪 赵婷 李敏 孙剑 129

血清 AG、GPIHBP1 水平对糖尿病视网膜病变诊断  
及病情评估的价值 ..... 刘彦君 马东辉 张亚萍 何晓一 赵换牢 134

血清 Sirt1、Sirt6 水平与糖尿病相关白内障的关系  
及诊断价值 ..... 苏学刚 赵阔 倪俊 管征 张学敏 140

妊娠期糖尿病患者血清 Slit-2、FGF4 水平  
及其与新生儿结局的相关性分析  
..... 魏曼 马迪蒙 刘红云 赵娜 徐小娅 韩宁 146

#### 论著·临床

尼可地尔对梗阻性冠心病患者冠状动脉微循环障碍  
及心肌灌注储备的影响研究  
..... 黄烈 刘磊 杨春红 王炎林 刁明锐 邓诗武 151

血清 sTREM2、PDGFR-β 水平在冠状动脉微血管功能障碍  
患者中的表达及临床意义 ..... 谭锋 陆倩倩 李平珍 张媛 刘克坚 156

颅脑创伤患者血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平  
与病情和预后的关系 ..... 易欣 蔡亚峰 彭上官 霍孝成 162

血清 DJ-1、sCD93 对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者  
预后不良的预测价值 ..... 王阳 杨妍 马秀琴 顾新南 陆勤 何铸 168

血清 LRG1、S100A14 预测腹腔镜结肠癌根治术后复发  
转移的临床价值 ..... 肖高春 惠远见 李俊 谭华勇 向峰 刘焱伟 173

血清髓过氧化物酶、乳酸脱氢酶表达与急性髓系白血病患者  
标准化治疗方案治疗反应性的关系 ..... 吴萍 李萍 刘珊珊 朱丽伟 178

抗肾小球基底膜病合并膜性肾病的临床病理特点  
及预后分析 ..... 杨晓霞 孙世仁 赵晶 于艳 185

血清 IL-6、MCP-1、SAA 在肾结石术后尿路感染中的表达及临床意义 .....	张磊 陈鸿润 张连峰 付陶柱	191
骨质疏松性骨折患者骨转换标志物与术后骨骼肌状态的相关性分析 .....	韩娟 赵沛沛 魏乐 季俊敏 史新春	196
基于钙黏蛋白表达谱及肿瘤病理特征构建乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的风险预测模型 .....	朱相露 李姍 张晨光 木克代斯·拜克提亚尔 王义海	202
宫颈癌组织中 TP53、STK11 mRNA 表达及临床意义 .....	王轶婷 田婷婷 李琳 张宇杰	209
血清 CIRP、CXCL5 水平对新生儿败血症的诊断及预后评估价值 .....	李佳 余德敏 易丹 张琳鹂	214
<b>论著·基础</b>		
EZH2 通过 AKT 磷酸化调控 $\beta$ -catenin 参与结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的机制研究 .....	周猛 祝磊 鞠吉雨 岳启安 季万胜	220
<b>肺络病论坛</b>		
脏腑络病理论系统化研究——络病学科深入发展的新高峰 .....	贾振华	226
<b>罕见病例</b>		
抗代谢性谷氨酸受体 5 抗体脑炎 1 例并文献复习 .....	王帮芝 朱超林 王蓉 王明红	234
气肿性胰腺炎 1 例并文献复习 .....	张文懿 金珍婧	236
<b>综 述</b>		
胰高血糖素样肽-1 受体激动剂对心力衰竭心肌的保护作用及机制研究进展 .....	庞旭尧 刘乾朋 高曼 张飞飞	238
肉瘤融合基因突变的肌萎缩侧索硬化症患者潜在致病机制研究进展 .....	吴亚楠 李建军	243
单侧椎板入路双侧椎管减压术临床应用研究进展 .....	耿鹏展 王鹏	248
基于“恶性肿瘤浊毒论”探讨癌病复发、转移(传舍)的防治思路 .....	张天翼 毕晓涛 王广建	253
<b>作者·编者·读者</b> .....		150、190、208

期刊基本参数: CN13-1316/R \* 2002 \* m \* A4 \* 128 \* zh \* P \* ¥ 20.00 \* 1 500 \* 24 \* 2026-02

本期责任编辑: 孙治安      英文编辑: 马晓海

# CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT AND COMPLICATED CASES

Monthly      Established in June 2002      Volume 25, Number 2      18 February, 2026

## Responsible Institution

National Health Commission of  
the People's Republic of China

## Sponsor

Chinese Medical Doctor Association

## Editing

Editorial Board of Chinese Journal of Difficult  
and Complicated Cases

## Adviser

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

## Honorary Editor-in-Chief

Wu Yiling

## Editor-in-Chief

Jia Zhenhua

## Managing Director

Ma Zhi

## Publishing

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

## Printing

Shijiazhuang Dewenlin Printing House

## Overseas Distributor

China International Book  
Trading Corporation  
Code No.M6888

## Overseas Price

\$ 20.00 per issue; \$ 240.00 a year

## CSSN

ISSN 1671-6450 CN 13-1316/R

Copyright 2026 by Publishing House of Chinese  
Journal of Difficult and Complicated Cases

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

## CONTENTS

### Diabetes Mellitus

#### Correlation analysis between ferroptosis-related indicators and

metabolic-associated fatty liver disease in type 2 diabetes

mellitus ..... Shi Limin, Zhang Ziqi, Zhao Ting, et al 129

#### The value of serum AG and GPIHBP1 levels in the diagnosis and

evaluation of diabetic retinopathy

..... Liu Yanjun, Ma Donghui, Zhang Yaping, et al 134

#### Relationship between serum Sirt1, Sirt6 levels and diabetes

in patients with diabetic cataract and its diagnostic value

..... Su Xuegang, Zhao Kuo, Ni Jun, et al 140

#### Analysis of the correlation between serum Slit-2 and FGF4 levels

with neonatal outcomes in patients with gestational diabetes

mellitus ..... Wei Man, Ma Dimeng, Liu Hongyun, et al 146

### Original Article: Clinical Research

#### A study of the impact of nicorandil on coronary microcirculation

dysfunction and myocardial perfusion reserve in patients

with obstructive coronary heart disease

..... Huang Lie, Liu Lei, Yang Chunhong, et al 151

#### Expression and clinical significance of serum sTREM2 and

PDGFR- $\beta$  levels in patients with coronary microvascular

dysfunction ..... Tan Feng, Lu Qianqian, Li Pingzhen, et al 156

#### The relationship between serum HSP47, NLRC4, RvD1 levels

with the condition and prognosis of patients with traumatic

brain injury ..... Yi Xin, Cai Yafeng, Peng Shangguan, et al 162

#### The predictive value of serum DJ-1 and sCD93 for poor prognosis

in patients with acute exacerbation of chronic obstructive

pulmonary disease ..... Wang Yang, Yang Yan, Ma Xiuqin, et al 168

#### Clinical value of serum LRG1 and S100A14 in predicting recurrence and

metastasis after laparoscopic radical resection of colon cancer

..... Xiao Gaochun, Hui Yuanjian, Li Jun, et al 173

<b>The relationship between serum myeloperoxidase , lactate dehydrogenase expression and treatment responsiveness to standard chemotherapy regimens in patients with acute myeloid leukemia</b>	<i>Wu Ping, Li Ping, Liu Shanshan, et al</i>	178
<b>Analysis of clinical and pathological features and prognosis of anti-glomerular basement membrane disease with membranous nephropathy</b>	<i>Yang Xiaoxia, Sun Shiren, Zhao Jing, et al</i>	185
<b>Expression and clinical significance of serum IL-6, MCP-1, and SAA in urinary tract infections after kidney stone surgery</b>	<i>Zhang Lei, Chen Hongrun, Zhang Lianfeng, et al</i>	191
<b>The levels of bone turnover markers in patients with osteoporotic fractures and their correlation with postoperative skeletal muscle status</b>	<i>Han Juan, Zhao Peipei, Wei Le, et al</i>	196
<b>Construction of a prediction model for the recurrence risk of breast cancer patients undergoing radiotherapy after breast-conserving surgery based on cadherin expression profiles and tumor pathological features</b>	<i>Zhu Xianglu, Li Shan, Zhang Chenguang, et al</i>	202
<b>Expression and clinical significance of TP53 and STK11 in cervical cancer tissue</b>	<i>Wang Yiting, Tian Tingting, Li Lin, et al</i>	209
<b>The diagnostic and prognostic value of peripheral blood CIRP and CXCL5 levels in neonatal sepsis</b>	<i>Li Jia, Yu Demin, Yi Dan, et al</i>	214
<b>Original Article :Basic Research</b>		
<b>Mechanistic study of EZH2 regulating <math>\beta</math>-catenin through AKT phosphorylation in colon cancer cell proliferation, migration and invasion</b>	<i>Zhou Meng, Zhu Lei, Ju Jiyu, et al</i>	220
<b>Pulmonary Collateral Disease Forum</b>		
<b>Systematic research on the theory of visceral collateral disease—A new peak in the in-depth development of collateral disease discipline</b>	<i>Jia Zhenhua</i>	226
<b>Rare Case Report</b>		
<b>A case of anti-metabolic glutamate receptor 5 encephalitis and literature review</b>	<i>Wang Bangzhi, Zhu Chaolin, Wang Rong, et al</i>	234
<b>Emphysematous pancreatitis :A case report and literature review</b>	<i>Zhang Wenyi, Jin Zhenjing</i>	236
<b>Review</b>		
<b>Glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardioprotective effects in heart failure</b>	<i>Pang Xuyao, Liu Qianpeng, Gao Man, et al</i>	238
<b>Research progress on the potential pathogenic mechanisms of ALS patients with FUS mutation</b>	<i>Wu Yanan, Li Jianjun</i>	243
<b>Clinical application analysis of bilateral spinal canal decompression technique through unilateral laminectomy</b>	<i>Geng Pengzhan, Wang Peng</i>	248
<b>Exploring the prevention and treatment strategies for cancer recurrence and metastasis ( Chuanshe) based on the theory of turbid toxin in malignant tumors</b>	<i>Zhang Tianyi, Bi Xiaotao, Wang Guangjian</i>	253

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.001

糖尿病专题

# 铁死亡相关指标与 2 型糖尿病代谢相关脂肪性肝病的相关性分析

石丽敏, 张子琪, 赵婷, 李敏, 孙剑



基金项目: 内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目(2024GLLH0600)

作者单位: 014040 内蒙古包头, 内蒙古科技大学包头医学院研究生院(石丽敏、张子琪、赵婷); 014030 内蒙古包头, 内蒙古科技大学包头医学院第二附属医院内分泌科(李敏、孙剑)

通信作者: 孙剑, E-mail: 420324803@qq.com

**【摘要】目的** 探讨铁死亡相关指标与 2 型糖尿病(T2DM)代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的相关性。**方法** 选取 2023 年 1 月—2024 年 4 月于包头医学院第二附属医院内分泌科收治的 T2DM 患者 167 例,根据腹部超声结果分为 T2DM 组 44 例和 T2DM-MAFLD 组 123 例,根据脂肪肝指数(FLI)将 T2DM-MAFLD 患者分为低风险亚组 37 例(FLI<30)、中风险亚组 46 例(FLI 30~<60)、高风险亚组 40 例(FLI≥60)。采用酶联免疫吸附试验检测铁死亡相关指标[铁蛋白(Fe)、谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、活性氧(ROS)、酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)、谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)]水平;采用 Pearson 及 Spearman 相关性分析铁死亡相关指标与 T2DM-MAFLD 患者临床指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 MAFLD 的影响因素。**结果** 血清 Fe、ROS、ACSL4 水平比较, T2DM 组<低风险亚组<中风险亚组<高风险亚组( $F/P=112.240/<0.001, 42.118/<0.001, 22.607/<0.001$ ), 血清 GPX4、GSH、SOD 水平比较, T2DM 组>低风险亚组>中风险亚组>高风险亚组( $F/P=40.784/<0.001, 11.040/<0.001, 17.371/<0.001$ ); BMI、FPG、HbA<sub>1c</sub>、TG、TC、GGT、HOMA-IR 水平比较, T2DM 组<低风险亚组<中风险亚组<高风险亚组( $F/H/P=5.904/0.001, 25.409/<0.001, 26.011/<0.001, 16.694/<0.001, 6.633/<0.001, 91.146/<0.001, 44.600/<0.001$ ), LDL-C 水平比较, T2DM 组<低风险亚组<中风险亚组( $F/P=7.215/<0.001$ ), HDL-C 水平比较, T2DM 组>低风险亚组>中风险亚组>高风险亚组( $F/P=6.894/<0.001$ ); 铁死亡相关指标 Fe、GPX4、ROS、ACSL4、GSH、SOD 与 T2DM-MAFLD 患者临床指标 BMI、FPG、HbA<sub>1c</sub>、TG、TC、HDL-C、CPS、HOMA-IR、GGT 均存在相关性( $P<0.05$ ), 但与 LDL-C、FINS 无明显相关性( $P>0.05$ ); BMI 高、Fe 高、ROS 高、ACSL4 高、FPG 高、HbA<sub>1c</sub> 高、TG 高、GGT 高、HOMA-IR 高是 T2DM 患者发生 MAFLD 的独立危险因素[ $OR(95\%CI)=1.182(1.003\sim 1.392), 1.044(1.009\sim 1.080), 1.552(1.512\sim 1.592), 1.008(1.002\sim 1.014), 1.879(1.051\sim 3.360), 1.760(1.114\sim 2.782), 1.209(1.007\sim 1.453), 1.072(1.025\sim 1.121), 1.482(1.152\sim 1.906)$ ], GPX4 高是独立保护因素[ $OR(95\%CI)=0.951(0.912\sim 0.993)$ ]。**结论** 铁死亡与 2 型糖尿病代谢相关脂肪性肝病有相关性。

**【关键词】** 代谢相关脂肪性肝病; 2 型糖尿病; 铁死亡; 脂肪肝指数; 相关性**【中图分类号】** R575.5; R587.1 **【文献标识码】** A

## Correlation analysis between ferroptosis-related indicators and metabolic-associated fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus

Shi Limin\*, Zhang Ziqi, Zhao Ting, Li Min, Sun Jian.\* Graduate School of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Inner Mongolia, Baotou 014040, China

Funding program: Science and Technology Project of the Public Hospital Scientific Research Joint Fund of Inner Mongolia Academy of Medical Sciences (2024GLLH0600)

Corresponding author: Sun Jian, E-mail: 420324803@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the correlation between ferroptosis-related indicators and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 167 T2DM patients admitted to the Department of Endocrinology of the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College from January 2023 to April 2024 were selected. Based on abdominal ultrasound results, they were divided into a T2DM group (44 cases) and a T2DM-MAFLD group (123 cases). According to the fatty liver index (FLI), T2DM-MAFLD patients were further divided into a low-risk subgroup (37 cases, FLI < 30), a medium-risk subgroup (46 cases, 30 ≤ FLI < 60), and a high-risk subgroup (40 cases, FLI ≥

60). Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of ferroptosis-related indicators including ferritin (FE), glutathione peroxidase 4 (GPX4), reactive oxygen species (ROS), acyl-CoA synthase long-chain family member 4 (ACSL4), glutathione (GSH), and superoxide dismutase (SOD). Pearson and Spearman correlation analyses were used to investigate the correlation between ferroptosis-related indicators and clinical parameters in T2DM-MAFLD patients. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify influencing factors for MAFLD in T2DM patients. **Results** Serum levels of FE, ROS, and ACSL4 showed an increasing trend: T2DM group < low-risk subgroup < medium-risk subgroup < high-risk subgroup ( $F/P=112.240/<0.001, 42.118/<0.001, 22.607/<0.001$ ). Serum levels of GPX4, GSH, and SOD showed a decreasing trend: T2DM group > low-risk subgroup > medium-risk subgroup > high-risk subgroup ( $F/P=40.784/<0.001, 11.040/<0.001, 17.371/<0.001$ ). BMI, FPG, HbA<sub>1c</sub>, TG, TC, GGT, and HOMA-IR levels showed an increasing trend: T2DM group < low-risk subgroup < medium-risk subgroup < high-risk subgroup ( $F/H/P=5.904/0.001, 25.409/<0.001, 26.011/<0.001, 16.694/<0.001, 6.633/<0.001, 91.146/<0.001, 44.600/<0.001$ ). LDL-C levels showed: T2DM group < low-risk subgroup < medium-risk subgroup ( $F/P=7.215/<0.001$ ). HDL-C levels showed: T2DM group > low-risk subgroup > medium-risk subgroup > high-risk subgroup ( $F/P=6.894/<0.001$ ). Ferroptosis-related indicators FE, ROS, and ACSL4 were positively correlated with clinical indicators BMI, FPG, HbA<sub>1c</sub>, TG, TC, CPS, HOMA-IR, and GGT in T2DM-MAFLD patients (all  $P<0.05$ ). FE and ROS were negatively correlated with HDL-C ( $r/P=-0.255/0.001, -0.160/0.039$ ). GPX4, GSH, and SOD were negatively correlated with BMI, FPG, HbA<sub>1c</sub>, TG, TC, CPS, HOMA-IR, and GGT (all  $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that high BMI, high FE, high ROS, high ACSL4, high FPG, high HbA<sub>1c</sub>, high TG, high GGT, and high HOMA-IR were independent risk factors for MAFLD in T2DM patients [  $OR(95\% CI)=1.182 (1.003-1.392), 1.044 (1.009-1.080), 1.552 (1.512-1.592), 1.008 (1.002-1.014), 1.879 (1.051-3.360), 1.760 (1.114-2.782), 1.209 (1.007-1.453), 1.072 (1.025-1.121), 1.482 (1.152-1.906)$  ], while high GPX4 was an independent protective factor [  $OR(95\% CI) = 0.951 (0.912-0.993)$  ]. **Conclusion** Ferroptosis is associated with the progression of metabolic-associated fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus.

**【Key words】** Metabolic-associated fatty liver disease; Type 2 diabetes; Ferroptosis; Fatty liver index; Correlation

根据国际糖尿病联合会最新报道,2045 年全球预计有 7.832 亿人患有糖尿病,而中国将达到 1.744 亿<sup>[1]</sup>。代谢相关脂肪性肝病(metabolic-associated fatty liver disease, MAFLD)是一种慢性肝脏疾病,其通常发病于糖尿病或肥胖患者,据统计,MAFLD 在 2 型糖尿病(T2DM)患者中的发病率是普通人的 3 倍<sup>[2]</sup>。脂肪肝指数(fatty liver index, FLI)能够反映肝脏脂肪沉积情况,对于脂肪肝有较好的预测价值,该指标也可替代超声检查诊断肝脂肪变性的程度<sup>[3-4]</sup>。铁死亡是一种铁依赖性细胞死亡新形式,典型病理特征为细胞内脂质过氧化产物异常蓄积,主要涉及谷胱甘肽系统代谢受损、脂质过氧化、线粒体功能衰竭等机制<sup>[5-6]</sup>。研究表明,在糖尿病及其并发症的疾病进展中,铁死亡发挥着关键作用<sup>[7-9]</sup>。本研究拟通过对铁死亡相关指标测定,初步探索其与 T2DM-MAFLD 的相关性,为该病的诊治提供新思路,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2023 年 1 月—2024 年 4 月于包头医学院第二附属医院内分泌科收治的 T2DM 患者 167 例为研究对象,根据《代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版)》<sup>[10]</sup>分为 T2DM 组( $n=44$ )和 T2DM-MAFLD 组( $n=123$ )。T2DM 组:男 21 例,女 23 例,年龄( $61.66 \pm 13.70$ )岁,体质指数(BMI)

( $23.79 \pm 2.37$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ ; T2DM-MAFLD 组:男 70 例,女 53 例,年龄( $59.54 \pm 13.29$ )岁, BMI ( $25.31 \pm 2.77$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ 。2 组患者性别、年龄比较差异无统计学意义( $t/P=1.281/0.734, 2.961/0.398$ ), BMI 比较差异有统计学意义( $t/P=3.225/0.002$ )。本研究已获得医院伦理委员会批准(2023 年科伦审第 ZX-073),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年龄 18~75 岁;②符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》<sup>[11]</sup>中 T2DM 的诊断标准。(2) 排除标准:① 1 型或其他特殊类型的糖尿病;② 大量饮酒史、药物性肝病、病毒性肝炎、肝豆状核变性、酒精性肝病、胆道蛔虫、肝硬化等;③ 合并严重心、脑、肾、肺及血液系统疾病;④ 贫血患者,近 3 个月内服用铁剂或进行去铁治疗者;⑤ 因肿瘤、炎性反应、感染等影响血清铁代谢相关指标。

### 1.3 观测指标与方法

#### 1.3.1 铁死亡相关指标检测

在清晨空腹状态下抽取患者肘静脉血 2 ml,离心留取血清置于  $-80^\circ\text{C}$  冰箱待测。采用酶联免疫吸附试验检测铁蛋白(FE)、谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、活性氧(ROS)、酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)、谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)水平。

1.3.2 T2DM-MAFLD 相关指标检测:取上述静脉血,采用 AU-2700 自动生化分析仪检测空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 LDL-C)、谷氨酰氨基转移酶(GGT)、空腹胰岛素(FINS)、空腹 C 肽(CPS)水平。

1.3.3 FLI 计算及分组: BMI = 体质量(kg)/身高(m)<sup>2</sup>, 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FPG(mmol/L) × FINS(mU/L)/22.5(采用稳态模型评估), FLI =  $[e^{0.093 \times \ln(TG) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times WC - 15.745}] / [1 + e^{0.093 \times \ln(TG) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times WC - 15.745}] \times 100$ 。将 T2DM-MAFLD 患者分为低风险亚组 37 例(FLI < 30)、中风险亚组 46 例(FLI 30 ~ < 60)、高风险亚组 40 例(FLI ≥ 60)<sup>[12]</sup>。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据统计学分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用 ANOVA 分析,进一步两两比较行 *S-N-K* 检验;偏

态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验分析,进一步两两比较行 Mann-Whitney *U* 检验;采用 Pearson 及 Spearman 相关性分析铁死亡相关指标与 T2DM-MAFLD 患者临床指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 MAFLD 的影响因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 铁死亡相关指标比较 血清 FE、ROS、ACSL4 水平比较,T2DM 组 < 低风险亚组 < 中风险亚组 < 高风险亚组;血清 GPX4、GSH、SOD 水平比较,T2DM 组 > 低风险亚组 > 中风险亚组 > 高风险亚组(*P* < 0.01),见表 1。

2.2 各组 T2DM-MAFLD 相关临床指标比较 BMI、FPG、HbA<sub>1c</sub>、TG、TC、GGT、HOMA-IR 水平比较,T2DM 组 < 低风险亚组 < 中风险亚组 < 高风险亚组(*P* < 0.01); LDL-C 水平比较,T2DM 组 < 低风险亚组 < 中风险亚组(*P* < 0.01),高风险亚组升高不明显(*P* > 0.05); HDL-C 水平比较,T2DM 组 > 低风险亚组 > 中风险亚组 > 高风险亚组(*P* < 0.01),见表 2。

表 1 T2DM 组及 T2DM-MAFLD 各亚组铁死亡相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Comparison of ferroptosis-related indexes in T2DM group and T2DM-MAFLD subgroups

组别	例数	FE(μg/L)	GPX4(ng/L)	ROS(μg/L)	ACSL4(ng/L)	GSH(ng/L)	SOD(ng/L)
T2DM 组	44	150.05 ± 16.39	663.79 ± 35.70	10.72 ± 0.88	514.97 ± 388.54	60.46 ± 25.63	117.10 ± 35.70
T2DM-MAFLD 组	123						
低风险亚组	37	168.57 ± 24.39 <sup>a</sup>	630.66 ± 63.40 <sup>a</sup>	12.24 ± 1.27 <sup>a</sup>	868.65 ± 408.58 <sup>a</sup>	45.41 ± 21.87 <sup>a</sup>	91.18 ± 19.63 <sup>a</sup>
中风险亚组	46	213.63 ± 28.96 <sup>ab</sup>	572.67 ± 60.52 <sup>ab</sup>	13.98 ± 1.29 <sup>ab</sup>	1 030.71 ± 448.80 <sup>a</sup>	40.17 ± 25.64 <sup>a</sup>	86.36 ± 17.08 <sup>a</sup>
高风险亚组	40	236.87 ± 25.79 <sup>abc</sup>	547.18 ± 53.66 <sup>abc</sup>	15.55 ± 3.74 <sup>abc</sup>	1 267.28 ± 479.30 <sup>abc</sup>	30.76 ± 23.58 <sup>ab</sup>	76.15 ± 32.17 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		112.240	40.784	42.118	22.607	11.040	17.371
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 T2DM 组比较,<sup>a</sup>*P* < 0.05;与低风险亚组比较,<sup>b</sup>*P* < 0.05;与中风险亚组比较,<sup>c</sup>*P* < 0.05。

表 2 T2DM 组及 T2DM-MAFLD 各亚组 T2DM-MAFLD 相关临床指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of T2DM-MAFLD-related indexes in T2DM group and T2DM-MAFLD subgroups

项目	T2DM 组( <i>n</i> = 44)	T2DM-MAFLD 组			<i>F/H</i> 值	<i>P</i> 值
		低风险亚组( <i>n</i> = 37)	中风险亚组( <i>n</i> = 46)	高风险亚组( <i>n</i> = 40)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.79 ± 2.37	24.36 ± 2.78	25.60 ± 2.04 <sup>ab</sup>	25.84 ± 3.28 <sup>ab</sup>	5.904	0.001
FPG(mmol/L)	6.78 ± 1.52	8.52 ± 2.05 <sup>a</sup>	11.35 ± 4.32 <sup>ab</sup>	13.32 ± 5.51 <sup>abc</sup>	25.409	<0.001
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.72 ± 1.17	8.71 ± 1.41 <sup>a</sup>	10.03 ± 1.72 <sup>ab</sup>	10.49 ± 2.03 <sup>ab</sup>	26.011	<0.001
TG(mmol/L)	1.14 ± 0.33	1.71 ± 0.86 <sup>a</sup>	2.13 ± 1.06 <sup>a</sup>	3.41 ± 2.73 <sup>abc</sup>	16.694	<0.001
TC(mmol/L)	4.18 ± 1.25	4.28 ± 1.15	4.95 ± 1.32 <sup>ab</sup>	5.10 ± 1.24 <sup>ab</sup>	6.633	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.43 ± 0.65	1.13 ± 0.27 <sup>a</sup>	1.08 ± 0.27 <sup>a</sup>	1.05 ± 0.43 <sup>a</sup>	6.894	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.42 ± 0.86	2.56 ± 0.91	3.36 ± 1.09 <sup>ab</sup>	2.77 ± 1.21 <sup>a</sup>	7.215	<0.001
GGT(U/L) *	17.00(15.80, 26.00)	23.00(18.00, 30.00)	57.00(39.25, 63.00) <sup>ab</sup>	74.50(46.00, 98.00) <sup>ab</sup>	91.146	<0.001
FINS(mU/L) *	11.15(6.68, 25.93)	12.75(7.40, 27.36)	13.85(8.26, 19.97)	15.56(11.55, 19.29)	0.860	0.835
CPS(μg/L) *	0.86(0.57, 2.47)	1.29(1.05, 2.68)	1.68(1.07, 2.01)	2.25(1.39, 2.65)	2.086	0.104
HOMA-IR *	2.92(2.52, 5.46)	5.34(3.64, 6.72) <sup>a</sup>	5.85(3.92, 8.48) <sup>a</sup>	6.72(6.18, 8.44) <sup>ab</sup>	44.600	<0.001

注: \* 为  $M(Q_1, Q_3)$ 。与 T2DM 组比较,<sup>a</sup>*P* < 0.05;与低风险亚组比较,<sup>b</sup>*P* < 0.05;与中风险亚组比较,<sup>c</sup>*P* < 0.05。

2.3 铁死亡相关指标与 T2DM-MAFLD 患者临床指标的相关性分析 采用 Pearson 相关分析正态分布的计量资料,采用 Spearman 相关分析计数资料与非正态分布的计量资料。铁死亡相关指标 FE、ROS、ACSL4 分别与 T2DM-MAFLD 患者临床指标 BMI、FPG、HbA<sub>1c</sub>、TG、TC、CPS、HOMA-IR、GGT 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关( $P < 0.05$ );铁死亡相关指标 GPX4、GSH、SOD 分别与 T2DM-MAFLD 患者临床指标 BMI、FPG、HbA<sub>1c</sub>、TG、TC、CPS、HOMA-IR、GGT 呈负相关( $P < 0.05$ );铁死亡相关指标与 LDL-C、FINS 无明显相关性( $P > 0.05$ ),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 MAFLD 的影响因素 以 T2DM 患者发生 MAFLD 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(连续变量,原值代入)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示: BMI 高、FE 高、ROS 高、ACSL4 高、FPG 高、HbA<sub>1c</sub>高、TG 高、GGT 高、HOMA-IR 高是 T2DM 患者发生 MAFLD 的独立危险因素,GPX4 高是独立保护因素( $P < 0.05$ ),见表 4。

### 3 讨论

目前 MAFLD 已被公认为是全球流行率最高的肝脏疾病,同时也是 T2DM 患者最常见的慢性并发症之一。MAFLD 的发病机制较为复杂,主要与胰岛素抵抗和遗传易感性相关,与 T2DM 联系密切,两者相互作用促进其发生发展。T2DM 患者的慢性高血糖状态可通过多重机制引发肝脏损害:一方面通过激活氧化应激反应,另一方面通过诱发内质网应激,这些病理过程不仅会损害胰岛  $\beta$  细胞功能,还会加重外周组织胰岛素抵抗,最终导致肝细胞出现脂肪沉积或病理性坏死<sup>[13]</sup>。本研究发现,T2DM-MAFLD 肝脂肪变性高风险亚组患

表 4 T2DM 患者发生 MAFLD 的多因素 Logistic 回归分析  
Tab.4 Risk multivariate Logistic regression analysis affecting the occurrence of T2DM-MAFLD

自变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
BMI 高	0.167	0.057	7.162	0.046	1.182	1.003~1.392
FE 高	0.043	0.012	17.140	0.012	1.044	1.009~1.080
GPX4 高	-0.050	0.020	9.166	0.022	0.951	0.912~0.993
ROS 高	0.106	0.044	7.745	0.007	1.552	1.512~1.592
ACSL4 高	0.008	0.003	8.391	0.006	1.008	1.002~1.014
GSH 低	0.018	0.025	0.497	0.507	1.019	0.965~1.075
SOD 高	-0.135	0.056	6.643	0.322	0.874	0.670~1.141
FPG 高	0.631	0.297	4.522	0.033	1.879	1.051~3.360
HbA <sub>1c</sub> 高	0.565	0.193	8.913	0.015	1.760	1.114~2.782
TG 高	0.190	0.038	5.924	0.042	1.209	1.007~1.453
TC 高	0.086	0.026	8.264	0.546	1.090	0.824~1.442
HDL-C 低	0.056	0.018	5.873	0.872	1.060	0.520~2.205
LDL-C 高	0.059	0.021	6.248	0.714	1.062	0.768~1.456
GGT 高	0.070	0.023	9.208	0.002	1.072	1.025~1.121
HOMA-IR 高	0.393	0.151	4.855	0.009	1.482	1.152~1.906

者的 BMI、FPG、HOMA-IR 显著升高,提示脂肪蓄积、胰岛素抵抗及糖脂代谢异常增加单纯 T2DM 人群患 MAFLD 的风险。Zhang 等<sup>[14]</sup>的研究表明,FPG 水平升高是 MAFLD 发生的重要危险因素,这一关联在非肥胖人群中尤为显著,本研究结果与之基本一致。因此,对 T2DM 患者进行健康宣教,使其将体质量、血糖、血脂控制在正常范围内可能会保护肝脏功能并延缓 MAFLD 的发生。

铁死亡是近年来发现的一种依赖铁离子的程序性细胞死亡形式,其发生机制主要与细胞内脂质过氧化物代谢失衡有关。研究表明,铁死亡诱导剂可通过多种信号通路作用于谷胱甘肽过氧化物酶系统,从而削弱细胞的抗氧化防御功能,造成 ROS 大量蓄积,最终引发细胞的氧化应激性死亡<sup>[15-17]</sup>。铁死亡相关代谢

表 3 铁死亡相关指标水平与 T2DM-MAFLD 患者临床指标的相关性分析

Tab.3 Correlation analysis between ferroptosis-related indexes and T2DM-MAFLD-related indexes

变 量	FE		GPX4		ROS		ACSL4		GSH		SOD	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.204	0.008	-0.126	0.016	0.336	<0.001	0.179	0.021	-0.231	0.003	-0.239	0.002
FPG (mmol/L)	0.494	<0.001	-0.422	<0.001	0.508	<0.001	0.200	0.009	-0.320	<0.001	-0.282	<0.001
HbA <sub>1c</sub> (%)	0.365	<0.001	-0.323	<0.001	0.497	<0.001	0.286	<0.001	-0.186	0.016	-0.328	<0.001
TG (mmol/L)	0.505	<0.001	-0.334	<0.001	0.440	<0.001	0.212	0.006	-0.286	<0.001	-0.238	0.002
TC (mmol/L)	0.266	0.001	-0.203	0.009	0.214	0.006	0.062	0.028	-0.178	0.022	-0.074	0.031
HDL-C (mmol/L)	-0.255	0.001	0.160	0.039	-0.160	0.039	-0.056	0.041	0.129	0.097	0.134	0.084
LDL-C (mmol/L)	0.141	0.069	-0.140	0.070	0.121	0.120	0.074	0.344	-0.105	0.175	-0.083	0.284
FINS (mU/L)	-0.033	0.675	0.001	0.994	-0.025	0.752	0.136	0.081	-0.010	0.897	0.097	0.214
CPS ( $\mu$ g/L)	0.204	0.008	-0.184	0.018	0.173	0.025	0.246	0.001	-0.257	0.001	-0.157	0.043
HOMA-IR	0.308	<0.001	-0.359	<0.001	0.286	<0.001	0.345	<0.001	-0.299	<0.001	-0.175	0.023
GGT (U/L)	0.588	<0.001	-0.647	<0.001	0.527	<0.001	0.372	<0.001	-0.236	0.002	-0.293	<0.001

通路涉及多种关键生物标志物,其中,GPX4 是铁死亡发生的关键防御机制,研究发现雷公藤甲素可以明显降低 GPX4 的表达,促进肝细胞发生铁死亡<sup>[18]</sup>。本研究发现,随着脂肪肝变性危险程度的加重,GSH、GPX4 水平降低,ROS 水平升高,通过 Logistic 回归分析发现 GPX4 升高是发生 MAFLD 的保护因素,ROS 升高是发生 MAFLD 的独立危险因素,提示 GPX4 功能受抑制会使抗氧化防御系统受损,进而诱发氧化应激并触发铁死亡程序,这与 Wang 等<sup>[19]</sup>、Zhu 等<sup>[20]</sup>的研究结果相符,上调 GPX4 水平可以抑制肝铁死亡和改善 MAFLD。ACSL4 是脂肪酸代谢的重要调节因子,同时也是铁死亡的关键因子。脂质组学分析表明,活化的 ACSL4 催化含多不饱和脂肪酸的脂质生物合成,促进脂质过氧化产物的积累,导致铁死亡<sup>[21-24]</sup>,本研究中观察到 T2DM-MAFLD 组患者 ACSL4 水平高于单纯 T2DM 组,且随着脂肪肝变性程度的加重而明显升高,另通过相关性分析发现其与 TG 呈正相关性,提示血脂升高可能导致 ACSL4 表达上调,GPX4 水平降低,ROS 水平升高,进而通过脂质过氧化物集聚,诱导铁死亡促进 MAFLD 的发生。既往研究表明,铁超载是铁死亡发生的主要机制之一,且可触发脂质过氧化级联反应,加速肝纤维化进程,从而加重 MAFLD<sup>[25-28]</sup>。本研究观察到 T2DM-MAFLD 患者 FE 水平表达上调,GPX4 水平降低,ROS 水平升高,且不同亚组间也显现出明显的统计学差异,另通过 Logistic 回归分析发现 FE 升高是发生 MAFLD 的危险因素,提示 FE 生成过多通过诱导氧化应激引发铁死亡,同时在 T2DM 脂肪肝变性的诱导中发挥着重要作用。

#### 4 结 论

综上所述,铁超载、脂质过氧化物积累、机体抗氧化能力减弱、氧化应激反应增强促进铁死亡的发生,加剧 T2DM-MAFLD 的进展及脂肪肝变性,表明铁死亡相关指标与 T2DM-MAFLD 关系密切,可能会成为潜在的防治靶点。本研究尽管取得了一定的成果,但仍存在一些局限性。由于样本量较少,可能无法正确反映铁死亡相关指标水平与 T2DM-MAFLD 之间的因果关系,也无法更深入地探讨两者的内在联系,未来可以通过大样本的前瞻性队列研究和试验性研究来进行探索。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

石丽敏:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;张子琪、赵婷:实施研究过程,资料搜集整理;李敏:设计研究方案,统计学处理;孙剑:提出研究思路,设计研究方案,论文审核

#### 参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183:109119. DOI:10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [2] Wild SH, Walker JJ, Morling JR, et al. Cardiovascular disease, cancer, and mortality among people with type 2 diabetes and alcoholic or nonalcoholic fatty liver disease hospital admission[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(2):341-347. DOI:10.2337/dc17-1590.
- [3] Zhu Y, Hu H, Wu Y, et al. The association between fatty liver index and onset of diabetes: Secondary analysis of a population-based cohort study[J]. *BMC Public Health*, 2023, 23(1):679. DOI:10.1186/s12889-023-15442-z.
- [4] Seo IH, Lee HS, Lee YJ. Fatty liver index as a predictor for incident type 2 diabetes in community-dwelling adults: Longitudinal findings over 12 years[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):209. DOI:10.1186/s12933-022-01642-1.
- [5] Wang Y, Bi R, Quan F, et al. Ferroptosis involves in renal tubular cell death in diabetic nephropathy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 888:173574. DOI:10.1016/j.ejphar.2020.173574.
- [6] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2):273-285. DOI:10.1016/j.cell.2017.09.021.
- [7] Zhang R, Huang X, Li Y, et al. Serum ferritin as a risk factor for type 2 diabetes mellitus, regulated by liver transferrin receptor 2[J]. *Endocr Connect*, 2021, 10(12):1513-1521. DOI:10.1530/EC-21-0316.
- [8] Tummalacharla SC, Pavuluri P, Maram SR, et al. Serum activities of ferritin among controlled and uncontrolled type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Cureus*, 2022, 14(5):e25155. DOI:10.7759/cureus.25155.
- [9] Shang X, Zhang R, Wang X, et al. The relationship of hyperferritinemia to metabolism and chronic complications in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15:175-182. DOI:10.2147/DMSO.S348232.
- [10] 中华医学会肝病学会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(5):418-434. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020年版)(上)[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(8):668-695. DOI:10.19538/j.nk2021080106.
- [12] Ho B, Thompson A, Jorgensen AL, et al. Role of fatty liver index in risk-stratifying comorbid disease outcomes in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(12):100896. DOI:10.1016/j.jhepr.2023.100896.
- [13] Zou Y, Yu M, Sheng GT. Association between fasting plasma glucose and nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population with normal blood lipid levels: A prospective cohort study[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1):145. DOI:10.1186/s12944-020-01326-3.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.002

糖尿病专题

# 血清 AG、GPIHBP1 水平对糖尿病视网膜病变诊断及病情评估的价值

刘彦君, 马东辉, 张亚萍, 何晓一, 赵换牢



基金项目: 陕西省科技计划项目(2021SF-309)

作者单位: 721000 陕西宝鸡, 联勤保障部队第九八七医院内分泌科

通信作者: 马东辉, E-mail: 810777020@qq.com

**【摘要】** **目的** 探讨血清酰基化胃饥饿素(AG)、糖基化磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白 1(GPIHBP1)水平对糖尿病视网膜病变(DR)及增生型糖尿病视网膜病变(PDR)的评估效能。**方法** 选取 2022 年 1 月—2025 年 2 月联勤保障部队第九八七医院内分泌科收治的 2 型糖尿病(T2DM)患者 338 例为 T2DM 组,根据 DR 发生发展情况将 T2DM 患者分为 PDR 亚组(62 例)、非 PDR(NPDR)亚组(73 例)、非 DR(NDR)亚组(203 例),另选取同期医院健康体检者 60 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 AG、GPIHBP1 水平;多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者 DR 及 PDR 发生发展的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 AG、GPIHBP1 水平对 T2DM 患者 DR 及 PDR 的诊断效能。**结果** 与健康对照组比较,T2DM 组血清 AG 水平降低、GPIHBP1 水平升高( $t/P=9.398/<0.001, 12.221/<0.001$ );随着病情加重,NDR 亚组、NPDR 亚组、PDR 亚组血清 AG 水平依次降低,GPIHBP1 水平依次升高( $F/P=58.552/<0.001, 75.813/<0.001$ );多因素 Logistic 回归分析显示,T2DM 病程长、HbA<sub>1c</sub>高、GPIHBP1 高为 T2DM 患者 DR、PDR 发生发展的独立危险因素[DR:OR(95%CI)=1.902(1.482~2.442)、6.111(1.790~20.861)、1.010(1.004~1.016);PDR:OR(95%CI)=1.741(1.361~2.228)、2.842(1.012~7.979)、1.007(1.002~1.012)],AG 高为独立保护因素[OR(95%CI)=0.962(0.929~0.996)、0.965(0.936~0.995)];血清 AG、GPIHBP1 水平单独及二者联合诊断 DR 的 AUC 为 0.790、0.816、0.897,二者联合优于各自单独诊断效能( $Z/P=5.442/<0.001, 4.779/<0.001$ );血清 AG、GPIHBP1 水平单独及二者联合诊断 PDR 的 AUC 为 0.784、0.796、0.865,二者联合优于各自单独诊断效能( $Z/P=3.945/<0.001, 3.200/0.001$ )。**结论** T2DM 患者血清 AG 水平降低、GPIHBP1 水平升高与 DR 发生发展密切相关,血清 AG、GPIHBP1 水平联合检测对 DR 发生发展具有较高的诊断效能。

**【关键词】** 糖尿病视网膜病变;酰基化胃饥饿素;糖基化磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白 1;评估效能

**【中图分类号】** R587.2;R774.1

**【文献标识码】** A

**The value of serum AG and GPIHBP1 levels in the diagnosis and evaluation of diabetic retinopathy** Liu Yanjun, Ma Donghui, Zhang Yaping, He Xiaoyi, Zhao Huanlao. Department of Endocrinology, 987th Hospital of Joint Logistics Support Force, Shaanxi, Baoji 721000, China

**Funding program:** Shaanxi Provincial Science and Technology Plan Project (2021SF-309)

**Corresponding author:** Ma Donghui, E-mail: 810777020@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy of serum acylated ghrelin (AG) and glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 (GPIHBP1) levels in the evaluation of diabetic retinopathy (DR) and proliferative DR (PDR). **Methods** A total of 338 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) admitted to the Department of Endocrinology, 987th Hospital of Joint Logistics Support Force from January 2022 to February 2025 were selected as the T2DM group, and 60 healthy individuals during the same period were selected as the control group. Based on the occurrence and development of DR, T2DM patients were divided into a PDR subgroup (62 cases), a non-proliferative DR (NPDR) subgroup (73 cases), and a non-DR (NDR) subgroup (203 cases). Serum AG and GPIHBP1 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the relationship between serum AG and GPIHBP1 levels and the occurrence and development of DR and PDR. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the efficacy of serum AG and GPIHBP1 levels in the assessment of DR and PDR. **Results** Compared with the control group, serum AG levels were lower and GPIHBP1 levels were higher in the T2DM group

( $t/P=-9.398/<0.001$ ,  $12.221/<0.001$ ). Serum AG levels decreased sequentially, and GPIHBP1 levels increased sequentially, across the NDR, NPDR, and PDR subgroups ( $F/P=58.552/<0.001$ ,  $75.813/<0.001$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that a longer duration of T2DM, higher glycosylated hemoglobin, and higher GPIHBP1 levels were independent risk factors for the occurrence and development of DR and PDR [ $OR(95\% CI)=1.902(1.482-2.442)$ ,  $1.741(1.361-2.228)$ ,  $6.111(1.790-20.861)$ ,  $2.842(1.012-7.979)$ ,  $1.010(1.004-1.016)$ ,  $1.007(1.002-1.012)$ ], while higher AG levels were an independent protective factor [ $OR(95\% CI)=0.962(0.929-0.996)$ ,  $0.965(0.936-0.995)$ ]. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for serum AG, GPIHBP1 levels, and their combination in evaluating DR were 0.790, 0.816, and 0.897, respectively. The combined evaluation was superior to either marker alone ( $Z/P=5.442/<0.001$ ,  $4.779/<0.001$ ). The AUC for serum AG, GPIHBP1 levels, and their combination in evaluating PDR were 0.784, 0.796, and 0.865, respectively. The combined evaluation was superior to either marker alone ( $Z/P=3.945/<0.001$ ,  $3.200/0.001$ ). **Conclusion** Decreased serum AG levels and increased GPIHBP1 levels are closely associated with the occurrence and development of DR. The combination of serum AG and GPIHBP1 levels has high efficacy in evaluating the occurrence and development of DR.

**【Key words】** Diabetic retinopathy; Acylated ghrelin; Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1; Evaluation efficacy

糖尿病是以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,其中超过 90% 为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)<sup>[1-2]</sup>。糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是 T2DM 患者主要的微血管并发症,其中增生型糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 所致的视力损害已成为低视力、致盲的重要病因<sup>[3-4]</sup>。因此,及时评估 DR 及其进展尤为重要。DR 发生发展涉及炎性反应、氧化应激、血管内皮损伤、脂质代谢紊乱等多个关键病理环节<sup>[5]</sup>。酰基化胃饥饿素 (acylated ghrelin, AG) 为胃饥饿素的一种形式,具有抗炎、抗氧化和血管内皮保护作用<sup>[6]</sup>。Li 等<sup>[7]</sup>报道, T2DM 患者血清 AG 水平降低,并与血糖控制不良密切相关。糖基化磷脂酰肌醇锚定高密度脂蛋白结合蛋白 1 (glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1, GPIHBP1) 是一种脂蛋白代谢调节因子,其缺乏可导致脂质代谢紊乱<sup>[8]</sup>。Kurooka 等<sup>[9]</sup>报道, T2DM 患者血清 GPIHBP1 水平升高,而伴有微血管并发症患者进一步升高。但目前有关血清 AG、GPIHBP1 水平与 DR 关系的文献报道仍然较少,基于此本研究分析血清 AG、GPIHBP1 水平对 T2DM 患者 DR 及 PDR 的诊断效能,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2025 年 2 月联勤保障部队第九八七医院内分泌科收治的 T2DM 患者 338 例为 T2DM 组,男 199 例,女 139 例,年龄 28~85 (57.81±8.83) 岁; T2DM 病程 3~15 (5.36±1.88) 年;吸烟史 123 例。根据 DR 发生发展情况将 T2DM 患者分为 PDR 亚组 (62 例)、非 PDR (NPDR) 亚组 (73 例)、非 DR (NDR) 亚组 (203 例)。另选取同期医院健康体检者 60 例为健康对照组,男 38 例,女 22 例,年龄 20~

80 (56.78±7.25) 岁。T2DM 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。本研究已获得医院伦理委员会批准 (2021-136),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年龄 ≥ 18 岁;②符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》<sup>[10]</sup>、《糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识 (2021 年版)》<sup>[11]</sup>中有关 T2DM、DR、PDR 的诊断标准;③临床资料完整。(2) 排除标准:①近 3 个月内使用抗炎药物;②自身免疫性疾病患者;③1 型糖尿病等其他糖尿病类型;④合并视网膜静脉阻塞、葡萄膜炎、眼内炎、老年性黄斑变性等其他眼病;⑤合并痛风、骨质疏松症、甲状腺疾病等其他代谢性疾病;⑥恶性肿瘤患者;⑦急/慢性感染患者;⑧入院前接受抗 DR 治疗;⑨妊娠及哺乳期妇女。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集 T2DM 患者性别、年龄、T2DM 病程、血压、吸烟史、空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>)、血脂指标 [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)] 等。

1.3.2 血清 AG、GPIHBP1 水平检测:于 T2DM 组入院次日及健康对照组体检时采集空腹肘静脉血 3 ml,离心提取血清,采用酶联免疫吸附法检测 AG (青岛捷世康生物科技有限公司试剂盒,货号: SJH-012833)、GPIHBP1 (温州科森生物科技有限公司试剂盒,货号: KM096109) 水平。

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

间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验;多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者 DR 及 PDR 发生发展的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 AG、GPIHBP1 水平对 T2DM 患者 DR 及 PDR 的诊断效能。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 AG、GPIHBP1 水平比较 与健康对照组比较,T2DM 组血清 AG 水平降低,GPIHBP1 水平升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 1。

表 1 健康对照组与 T2DM 组血清 AG、GPIHBP1 水平比较 ( $\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$ )

Tab.1 Comparison of serum AG and GPIHBP1 levels between control group and T2DM group

组 别	例数	AG	GPIHBP1
健康对照组	60	274.92±83.46	659.23±177.65
T2DM 组	338	172.31±32.52	981.25±238.56
<i>t</i> 值		9.398	12.221
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 各亚组 T2DM 患者临床资料和血清 AG、GPIHBP1 水平比较 随着病情加重,NDR 亚组、NPDR 亚组、PDR 亚组 T2DM 病程依次延长,FPG、HbA<sub>1c</sub>、LDL-C、GPIHBP1 水平依次升高,AG 水平依次降低( $P<0.01$ ),3 亚组其他资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者 DR 及 PDR 发生发展的影响因素 以 T2DM 患者 DR、PDR 发生发展为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中  $P<0.05$  项目(连续变量,原值代入)为自变量,进

行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:T2DM 病程长、HbA<sub>1c</sub>高、GPIHBP1 高为 T2DM 患者 DR、PDR 发生发展的独立危险因素,AG 高为独立保护因素( $P<0.01$  或  $P<0.05$ ),见表 3、表 4。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者 DR 发生发展的影响因素

Tab.3 Multinomial Logistic regression analysis of serum AG and GPIHBP1 levels with DR occurrence and progression

自变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
T2DM 病程长	0.643	0.128	25.421	<0.001	1.902	1.482~2.442
FPG 高	0.606	0.374	2.617	0.106	1.833	0.880~3.817
HbA <sub>1c</sub> 高	1.810	0.626	8.350	0.004	6.111	1.790~20.861
LDL-C 高	0.280	1.056	0.070	0.791	1.323	0.167~10.488
AG 高	-0.039	0.018	4.707	0.030	0.962	0.929~0.996
GPIHBP1 高	0.010	0.003	11.007	0.001	1.010	1.004~1.016

表 4 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者 PDR 发生发展的影响因素

Tab.4 Multinomial Logistic regression analysis of serum AG and GPIHBP1 levels with PDR occurrence and progression

自变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
T2DM 病程长	0.555	0.126	19.495	<0.001	1.741	1.361~2.228
FPG 高	0.068	0.296	0.052	0.819	1.070	0.599~1.911
HbA <sub>1c</sub> 高	1.045	0.527	3.934	0.047	2.842	1.012~7.979
LDL-C 高	0.034	0.864	0.002	0.968	1.035	0.190~5.632
AG 高	-0.036	0.016	5.235	0.022	0.965	0.936~0.995
GPIHBP1 高	0.007	0.003	6.920	0.009	1.007	1.002~1.012

2.4 血清 AG、GPIHBP1 水平对 T2DM 患者 DR 及 PDR 的诊断效能 绘制血清 AG、GPIHBP1 水平诊断 T2DM 患者 DR 及 PDR 的 ROC 曲线,并计算曲线下面

表 2 各亚组 T2DM 患者临床资料和血清 AG、GPIHBP1 水平比较

Tab.2 Comparison of clinical characteristics and serum AG and GPIHBP1 levels in T2DM patients with different DR severity

项 目	NDR 亚组( <i>n</i> =203)	NPDR 亚组( <i>n</i> =73)	PDR 亚组( <i>n</i> =62)	$\chi^2/F$ 值	<i>P</i> 值
男[例(%)]	122(60.10)	41(56.16)	36(58.06)	0.364	0.834
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	57.98±8.39	57.42±10.40	57.69±8.38	0.110	0.896
T2DM 病程( $\bar{x}\pm s$ ,年)	3.06±1.35	7.36±2.52	10.52±3.58	314.396	<0.001
收缩压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	128.37±8.30	129.32±7.70	129.45±6.65	0.667	0.514
舒张压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	86.56±4.72	86.52±4.56	87.50±3.96	1.101	0.334
吸烟史[例(%)]	73(35.96)	25(34.25)	25(40.32)	0.575	0.750
FPG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	8.70±1.40	9.24±0.90	10.05±1.28	26.929	<0.001
HbA <sub>1c</sub> ( $\bar{x}\pm s$ ,%)	7.79±0.84	8.57±1.03	9.37±1.18	71.064	<0.001
TC( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	5.02±0.51	5.16±0.63	5.12±0.39	2.459	0.087
TG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.75±0.31	1.81±0.29	1.83±0.35	2.096	0.125
HDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.07±0.11	1.04±0.15	1.03±0.10	2.730	0.067
LDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	2.76±0.43	2.98±0.63	3.29±0.69	24.823	<0.001
AG( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)	185.44±29.40	158.04±25.72	146.13±26.22	58.552	<0.001
GPIHBP1( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)	875.25±198.92	1 099.78±190.31	1 188.75±206.56	75.813	<0.001

积(AUC),结果显示:血清 AG、GPIHBP1 水平单独及二者联合诊断 DR 的 AUC 为 0.790、0.816、0.897,二者联合优于各自单独诊断效能 ( $Z/P = 5.442 / < 0.001$ 、 $4.779 / < 0.001$ );血清 AG、GPIHBP1 水平单独及二者联合诊断 PDR 的 AUC 为 0.784、0.796、0.865,二者联合优于各自单独诊断效能 ( $Z/P = 3.945 / < 0.001$ 、 $3.200 / 0.001$ ),见表 5、表 6 与图 1、图 2。

表 5 血清 AG、GPIHBP1 水平对 T2DM 患者 DR 的诊断效能

Tab.5 Evaluation of serum AG and GPIHBP1 levels for DR

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
AG	175.18 ng/L	0.790	0.743~0.833	0.840	0.571	0.411
GPIHBP1	1 013.97 ng/L	0.816	0.770~0.856	0.696	0.749	0.445
二者联合		0.897	0.860~0.927	0.694	0.923	0.617

表 6 血清 AG、GPIHBP1 水平对 T2DM 患者 PDR 的诊断效能

Tab.6 Evaluation of serum AG and GPIHBP1 levels for PDR

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
AG	145.94 ng/L	0.784	0.736~0.826	0.661	0.772	0.433
GPIHBP1	1 151.90 ng/L	0.796	0.747~0.835	0.808	0.620	0.428
二者联合		0.865	0.824~0.900	0.776	0.807	0.583

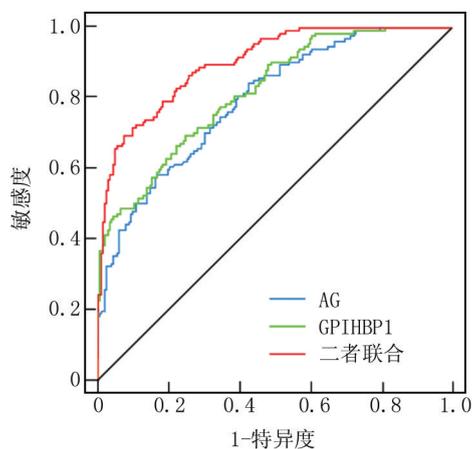


图 1 血清 AG、GPIHBP1 水平诊断 T2DM 患者 DR 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum AG and GPIHBP1 levels for evaluating DR

### 3 讨论

T2DM 患者由于长期处于高血糖状态,可引起视网膜毛细血管内皮细胞损伤和血管通透性增加,导致视网膜微循环障碍而引发 DR,并逐渐向 PDR 进展,若治疗不及时可导致玻璃体出血、视网膜脱落,最终引起不可逆失明<sup>[12]</sup>。尽管抗血管内皮生长药物、激光光凝

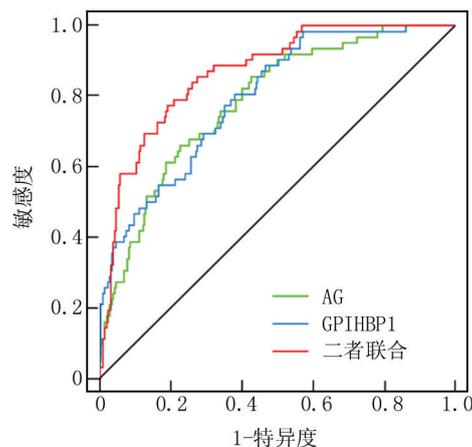


图 2 血清 AG、GPIHBP1 水平诊断 T2DM 患者 PDR 的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of serum AG and GPIHBP1 levels for evaluating PDR

和玻璃体切除术等具有一定疗效,但仍不能完全阻止 DR 进展,而早期 DR 具有一定的可逆性,故及时评估 DR 发生发展非常关键<sup>[11-12]</sup>。目前 DR 的诊断主要依赖于眼底照相、荧光素眼底血管造影和眼底光学相干断层扫描,尽管准确性高,但依赖设备、专业人员且检查成本高。有必要寻找简便、无创、经济的血液生物标志物。

炎症反应、氧化应激和血管内皮损伤是 DR 发生发展的关键机制,持续高血糖能激活炎症反应和氧化应激,导致视网膜血管内皮异常增殖、迁移和新生血管形成,破坏血-视网膜屏障促进 DR 的发生发展<sup>[13]</sup>。胃饥饿素是主要由胃分泌的一种多肽激素,需经胃酰化酶催化形成 AG 发挥活性,能通过结合下丘脑弓状核中的生长激素促分泌素受体 1a 调节多条信号通路,从而发挥抗炎、抗氧化和保护血管内皮作用<sup>[14]</sup>。实验显示,上调胃饥饿素能抑制 Toll 样受体 4 和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体信号通路,从而改善糖尿病过程中的炎症反应<sup>[15-16]</sup>。外源性增加胃饥饿素能减轻链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠炎症反应、氧化应激,从而减轻脑、肾、胰腺和神经损伤<sup>[17]</sup>。研究亦指出,胃饥饿素通过缓解过氧化氢诱导的人晶状体上皮细胞氧化应激和凋亡,从而改善视网膜功能<sup>[18]</sup>,故推测血清 AG 可能对 DR 具有一定临床价值。本研究发现,T2DM 患者血清 AG 水平较健康对照组降低,血清 AG 水平升高为 DR、PDR 的保护因素。Troita 等<sup>[19]</sup>也报道,T2DM 患者血清 AG 水平与视网膜微出血、微动脉瘤及渗出物呈负相关。其机制可能为,AG 升高能结合下丘脑弓状核中的生长激素促分泌素

受体 1a 抑制 Toll 样受体 4、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎性小体等信号通路,下调促炎因子表达来减轻炎性反应对视网膜微血管的破坏<sup>[15-16]</sup>。AG 能增强内源性抗氧化系统活性,抑制活性氧产生,缓解高糖环境下视网膜细胞氧化应激损伤和细胞凋亡,保护视网膜结构和功能,从而降低 DR 发生发展风险<sup>[20]</sup>;其次,AG 能抑制肌醇需求激酶 1/C-Jun N 末端激酶信号通路来减轻  $\beta$  细胞功能障碍,增强胰岛素合成和分泌,改善糖脂代谢紊乱诱导的视网膜损害,进一步抑制 DR 发生发展<sup>[21]</sup>。

视网膜色素上皮细胞脂质代谢异常可通过脂毒性作用激活炎性反应、氧化应激及细胞凋亡,导致其结构损伤和功能障碍,从而加速糖尿病视网膜病变的发生与进展<sup>[22]</sup>。GPIHBP1 是由毛细血管内皮细胞表达的一种糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白,主要分布于毛细血管内皮细胞上,能通过 N 端的疏水性富含酸性氨基酸区域结合脂蛋白脂肪酶,参与甘油三酯的清除,为维持血脂稳态的关键因子<sup>[8]</sup>。实验显示,GPIHBP1 在糖尿病小鼠内脏脂肪组织中低表达,GPIHBP1 低表达可削弱甘油三酯水解能力,从而导致血脂异常<sup>[23]</sup>。GPIHBP1 缺陷可加速糖尿病小鼠动脉粥样硬化病变,并增强炎症反应和氧化应激<sup>[24]</sup>。故推测血清 GPIHBP1 可能对 DR 具有一定临床价值。本研究发现,T2DM 患者血清 GPIHBP1 水平较健康对照组升高,且血清 GPIHBP1 水平升高为 DR、PDR 发生的危险因素。这一结果与既往关于 GPIHBP1 在 T2DM 内脏脂肪组织中低表达的报道并不一致,提示 GPIHBP1 在糖尿病状态下可能存在组织表达下调而血清水平升高的现象。研究认为,T2DM 过程中胰岛素抵抗可抑制内脏脂肪组织中 GPIHBP1 的表达,削弱甘油三酯的水解能力,导致脂质代谢紊乱<sup>[24]</sup>。而在脂代谢紊乱和内皮损伤背景下,毛细血管内皮上的 GPIHBP1 可能因剪切、溢出或结构破坏释放入血,从而导致血清 GPIHBP1 水平升高<sup>[25]</sup>。因此,血清 GPIHBP1 水平升高可能在一定程度上反映微血管内皮损伤程度加重及组织中 GPIHBP1 表达减少,从而参与 DR 的发生发展。Kurooka 等<sup>[9]</sup>亦发现,伴有 DR、糖尿病肾病、神经病变等微血管并发症的 T2DM 患者血清 GPIHBP1 水平升高,且其升高与大血管病变及高甘油三酯症无明显相关性。

本研究还发现,T2DM 病程长、HbA<sub>1c</sub> 高为 DR 发生发展的独立危险因素,与既往研究报道一致<sup>[26]</sup>。糖尿病病程延长会增强高血糖对视网膜微血管内皮细胞的毒性作用,推动 DR 的发生发展<sup>[27-28]</sup>;HbA<sub>1c</sub> 升高则提示患者长期血糖控制差,也会加剧高血糖对血-视

网膜屏障的破坏,导致 DR 发生发展风险增加<sup>[29-31]</sup>。本研究 ROC 曲线显示,血清 AG、GPIHBP1 水平联合诊断 T2DM 患者 DR、PDR 的 AUC 大于其各自单独预测。提示血清 AG、GPIHBP1 水平有助于诊断 DR 及 PDR,而同时检测血清 AG、GPIHBP1 水平可显著提高诊断效能,为 DR 早期风险评估和分层干预提供了潜在的血清学指标基础。

#### 4 结 论

综上所述,T2DM 患者血清 AG 水平降低、GPIHBP1 水平升高与 DR 发生发展密切相关,二者联合诊断 DR 及 PDR 发生发展的效能较高,为临床早期识别高危患者和制定个体化干预策略提供了新的生物学依据。然而,本研究为单中心、横断面设计,样本量有限,未能动态观察 AG、GPIHBP1 水平随病情演变的变化趋势,亦无法明确二者在 DR 发生发展中的因果关系。未来应开展多中心、大样本的前瞻性研究,结合组织学检测及细胞、动物实验,从代谢、炎症反应与血管损伤等多维度阐明 AG 与 GPIHBP1 在 DR 发病机制中的作用途径,并探索其作为早期预测指标及潜在治疗靶点的临床应用价值。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

刘彦君:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;马东辉:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;张亚萍:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;何晓一:进行统计学分析;赵换牢:实施研究过程,资料搜集整理

**参考文献**

- [1] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: A systematic analysis for the global burden of disease study 2021 [J]. *Lancet*, 2023, 402 ( 10397 ) : 203-234. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会.中国糖尿病防治指南(2024版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2025, 17 ( 1 ) : 16-139. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20241203-00705.
- [3] China National Diabetic Chronic Complications (DiaChronic) Study Group. Prevalence of diabetic retinopathy and vision-threatening diabetic retinopathy in adults with diabetes in China [J]. *Nat Commun*, 2023, 14 ( 1 ) : 4296. DOI: 10.1038/s41467-023-39864-w.
- [4] 马蕾,林燕,何升林,等.血清 VASH-1、HOTAIR 表达与糖尿病视网膜病变的关系研究 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23 ( 12 ) : 1478-1483. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.013.
- [5] Morya AK, Ramesh PV, Nishant P, et al. Diabetic retinopathy: A review on its pathophysiology and novel treatment modalities [J]. *World J Methodol*, 2024, 14 ( 4 ) : 95881. DOI: 10.5662/wjm.v14.i4.95881.
- [6] Wu W, Zhu L, Dou Z, et al. Ghrelin in focus: Dissecting its critical roles in gastrointestinal pathologies and therapies [J]. *Curr Issues*

- Mol Biol, 2024, 46(1):948-964. DOI:10.3390/cimb46010061.
- [7] Li J, Huang P, Xiong J, et al. Serum levels of ghrelin and LEAP2 in patients with type 2 diabetes mellitus: Correlation with circulating glucose and lipids [J]. *Endocr Connect*, 2022, 11(5):e220012. DOI:10.1530/EC-22-0012.
- [8] Jiang S, Ren Z, Yang Y, et al. The GPIHBP1-LPL complex and its role in plasma triglyceride metabolism: Insights into chylomicronemia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115874. DOI:10.1016/j.biopha.2023.115874.
- [9] Kurooka N, Eguchi J, Murakami K, et al. Circulating GPIHBP1 levels and microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study [J]. *J Clin Lipidol*, 2022, 16(2):237-245. DOI:10.1016/j.jacl.2022.01.006.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].*中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):315-409. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组.糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识(2021 年版)[J].*中华糖尿病杂志*, 2021, 13(11):1026-1042. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20211006-00534.
- [12] 中华医学会眼科学分会眼底病学组,中国医师协会眼科医师分会眼底病学组.我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年)——基于循证医学修订[J].*中华眼底病杂志*, 2023, 39(2):99-124. DOI:10.3760/cma.j.cn511434-20230110-00018.
- [13] Shyam M, Sidharth S, Veronica A, et al. Diabetic retinopathy: A comprehensive review of pathophysiology and emerging treatments [J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1):380. DOI:10.1007/s11033-025-10490-7.
- [14] Jiao ZT, Luo Q. Molecular mechanisms and health benefits of ghrelin: A narrative review [J]. *Nutrients*, 2022, 14(19):4191. DOI:10.3390/nu14194191.
- [15] Liu XY, Wei DG, Li RS. Ghrelin attenuates inflammation in diabetic lung disease by TLR4 pathway in vivo and in vitro [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2023, 11(2):e003027. DOI:10.1136/bmjdr-2022-003027.
- [16] Wang F, Wang J, Liang X, et al. Ghrelin inhibits myocardial pyroptosis in diabetic cardiomyopathy by regulating ERS and NLRP3 inflammasome crosstalk through the PI3K/AKT pathway [J]. *J Drug Target*, 2024, 32(2):148-158. DOI:10.1080/1061186X.2023.2295268.
- [17] Ergul Erkek O, Huyut Z, Acikgoz E, et al. Effects of exogenous ghrelin treatment on oxidative stress, inflammation and histological parameters in a fat-fed streptozotocin rat model [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2025, 131(2):274-284. DOI:10.1080/13813455.2024.2407551.
- [18] Bai J, Wang Y, Li Y, et al. Protective effect of ghrelin in oxidative stress-induced age-related macular degeneration in vitro and in vivo [J]. *Mol Med*, 2024, 30(1):142. DOI:10.1186/s10020-024-00920-w.
- [19] Trotta MC, Gesualdo C, Russo M, et al. Changes in circulating acylated ghrelin and neutrophil elastase in diabetic retinopathy [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(1):118. DOI:10.3390/medicina60010118.
- [20] Bai J, Jiang G, Zhao M, et al. Ghrelin mitigates high-glucose-induced oxidative damage and apoptosis in lens epithelial cells [J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022:1373533. DOI:10.1155/2022/1373533.
- [21] Li XY, Zhong CR, Wu JC, et al. Ghrelin improves glucolipotoxicity-induced pancreatic  $\beta$ -cellular dysfunction and apoptosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress-induced IRE1/JNK pathway [J]. *Discov Med*, 2024, 36(186):1370-1377. DOI:10.24976/Discover.Med.202436186.127.
- [22] 曾春琴,沈强,周厚利,等.糖尿病视网膜病变中视网膜色素上皮脂代谢异常的研究进展 [J/OL].*中华眼科医学杂志:电子版*, 2025, 15(1):50-54. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2025.01.009.
- [23] Surendran RP, Udayyapan SD, Clemente-Postigo M, et al. Decreased GPIHBP1 protein levels in visceral adipose tissue partly underlie the hypertriglyceridemic phenotype in insulin resistance [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11):e0205858. DOI:10.1371/journal.pone.0205858.
- [24] Liu X, Li J, Liao J, et al. Gpihbp1 deficiency accelerates atherosclerosis and plaque instability in diabetic Ldlr<sup>-/-</sup> mice [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 282:100-109. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.025.
- [25] Kurooka N, Eguchi J, Wada J. Role of glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein binding protein 1 in hypertriglyceridemia and diabetes [J]. *J Diabetes Investig*, 2023, 14(10):1148-1156. DOI:10.1111/jdi.14056.
- [26] 赵颖,刘大川.糖尿病视网膜病变进展的影响因素 [J].*国际眼科杂志*, 2024, 24(6):943-949. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.6.20.
- [27] 张文俊,曹芳,孙熠,等.2 型糖尿病患者血清 GPER1、SESN2 水平与糖尿病视网膜病变的关系研究 [J].*疑难病杂志*, 2024, 23(12):1472-1477. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.012.
- [28] 曹勇,贺春燕,鸢尾素、白脂素联合检测对 2 型糖尿病患者视网膜病变的诊断预测价值 [J].*河北医药*, 2024, 46(19):2919-2922. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2024.19.007.
- [29] 胡素颖,徐裕乔.2 型糖尿病患者发生视网膜病变的影响因素分析 [J].*中国医药科学*, 2024, 14(19):189-193. DOI:10.20116/j.issn2095-0616.2024.19.45.
- [30] 郝鑫琳,万沁,柳怡莹,等.糖化血红蛋白变异指数与糖尿病合并血管病变发生风险的相关性研究 [J].*中国医药*, 2021, 16(1):75-79. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2021.01.018.
- [31] 石舒原,周庆欣,孙宏玉,等.糖尿病视网膜病变可变风险因素证据图谱构建 [J].*中华流行病学杂志*, 2024, 45(12):1736-1744. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20240425-00217.

(收稿日期:2025-08-06)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.003

糖尿病专题

# 血清 Sirt1、Sirt6 水平与糖尿病相关白内障的关系及诊断价值

苏学刚, 赵阔, 倪俊, 管征, 张学敏



基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(2022-1-6012)

作者单位: 101300 北京市顺义区妇幼保健院眼科

通信作者: 赵阔, E-mail: 756496061@qq.com

**【摘要】目的** 探讨血清沉默信息调节因子 1(Sirt1)、Sirt6 水平与糖尿病相关白内障(DC)的关系及诊断价值。**方法** 前瞻性选取 2024 年 1 月—2025 年 6 月北京市顺义区妇幼保健院眼科收治的 DC 患者 113 例(DC 组),按 1:1 比例选取同期收治的单纯 T2DM 患者 113 例(T2DM 组)和健康体检者 113 例(健康对照组),根据白内障分期将 DC 患者分为早期 DC 亚组(34 例)、中期 DC 亚组(43 例)、晚期 DC 亚组(36 例)。采用酶联免疫吸附法检测血清 Sirt1、Sirt6 水平;Spearman 相关系数分析血清 Sirt1、Sirt6 水平与 DC 分期的相关性;多因素 Logistic 回归分析 DC 发生的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线和决策曲线分析血清 Sirt1、Sirt6 水平对 DC 发生的诊断效能及临床效益。**结果** 健康对照组、T2DM 组、DC 组血清 Sirt1、Sirt6 水平依次降低( $F/P=312.468/<0.001$ 、 $257.992/<0.001$ );早期 DC 亚组、中期 DC 亚组、晚期 DC 亚组血清 Sirt1、Sirt6 水平依次降低( $F/P=240.406/<0.001$ 、 $158.124/<0.001$ );DC 患者血清 Sirt1、Sirt6 水平与分期呈负相关( $r_s/P=-0.653/<0.001$ 、 $-0.680/<0.001$ );T2DM 病程长、HbA<sub>1c</sub> 高为 DC 发生的独立危险因素[ $OR(95\%CI)=1.741(1.329\sim 2.282)$ 、 $2.217(1.241\sim 3.960)$ ],Sirt1 高、Sirt6 高为独立保护因素[ $OR(95\%CI)=0.692(0.606\sim 0.791)$ 、 $0.720(0.636\sim 0.815)$ ];血清 Sirt1、Sirt6 水平单独及二者联合诊断 DC 的曲线下面积(AUC)为 0.808、0.796、0.901,二者联合的诊断价值优于单独诊断( $Z/P=3.692/<0.001$ 、 $4.428/<0.001$ );决策曲线显示,在阈值概率 0.15~0.95 范围内,血清 Sirt1、Sirt6 水平联合诊断 DC 的净效益大于血清 Sirt1、Sirt6 水平单独诊断。**结论** DC 患者血清 Sirt1、Sirt6 水平降低,二者联合检测对 DC 的诊断效能及净效益较高。

**【关键词】** 糖尿病相关白内障;沉默信息调节因子 1;沉默信息调节因子 6;诊断效能**【中图分类号】** R587.2;R776.1 **【文献标识码】** A

## Relationship between serum Sirt1, Sirt6 levels and diabetes in patients with diabetic cataract and its diagnostic value

Su Xuegang, Zhao Kuo, Ni Jun, Guan Zheng, Zhang Xuemin. Department of Ophthalmology, Shunyi Maternal and Children's Hospital of Beijing, Beijing 101300, China

Funding program: Capital Health Development Research Special Project (2022-1-6012)

Corresponding author: Zhao Kuo, E-mail: 756496061@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between the levels of serum sirtuin 1 (Sirt1) and sirtuin 6 (Sirt6) and diabetes in patients with diabetic cataract (DC) and its diagnostic value. **Methods** A total of 113 patients with DC admitted to the Ophthalmology Department of Shunyi District Maternal and Child Health Hospital, Beijing, from January 2024 to June 2025 were prospectively enrolled (DC group). In addition, 113 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM group) and 113 healthy individuals (control group) matched at a 1:1 ratio were included. Serum Sirt1 and Sirt6 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. According to the stage of cataract, DC patients were divided into early ( $n=34$ ), middle ( $n=43$ ), and late ( $n=36$ ) subgroups. Spearman correlation analysis was used to assess the association between serum Sirt1, Sirt6 levels and DC stage. Multivariate logistic regression was performed to identify factors influencing DC occurrence. Receiver operating characteristic (ROC) and decision curve analyses were used to evaluate the diagnostic performance and clinical benefit of serum Sirt1 and Sirt6 levels. **Results** Serum Sirt1 and Sirt6 levels decreased progressively across the control, T2DM, and DC groups ( $F/P=312.468/<0.001$ ;  $257.992/<0.001$ ), and further declined with advancing DC stage ( $F/P=240.406/<0.001$ ;  $158.124/<0.001$ ). Serum Sirt1 and Sirt6 levels were negatively correlated with DC stage ( $r_s/P=-0.653/<0.001$ ;  $-0.680/<0.001$ ). Longer T2DM duration and higher HbA<sub>1c</sub> were independent risk factors for DC, while increased Sirt1

and Sirt6 levels were independent protective factors [OR(95% CI)= 1.741 (1.329–2.282), 2.217 (1.241–3.960), 0.692 (0.606–0.791), 0.720 (0.636–0.815)]. The areas under the ROC curve for serum Sirt1, Sirt6, and their combination in diagnosing DC were 0.808, 0.796, and 0.901, respectively. The combined diagnostic model performed better than either marker alone ( $ZP=3.692/<0.001$ ;  $4.428/<0.001$ ). Decision curve analysis showed that within a threshold probability range of 0.15–0.95, the combined model yielded greater net clinical benefit than individual Sirt1 or Sirt6 levels. **Conclusion** Serum Sirt1 and Sirt6 levels are significantly decreased in DC patients and are associated with disease occurrence and progression. The combined detection of Sirt1 and Sirt6 provides superior diagnostic performance and clinical benefit, suggesting potential value for early diagnosis and risk assessment of diabetic cataract.

**【Key words】** Diabetic cataract; Sirtuin 1; Sirtuin 6; Diagnostic performance

糖尿病是一种常见的代谢性疾病,其中以 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)最为多见<sup>[1]</sup>。糖尿病相关白内障(diabetic cataract, DC)是继糖尿病视网膜膜病变之后第二大致盲性疾病,严重影响患者的生活与工作能力<sup>[2-3]</sup>。目前,虽然白内障手术治疗已较为成熟,但 DC 患者术中及术后并发症的风险仍显著高于普通人群,且手术可能加速糖尿病视网膜膜病变的进展<sup>[4]</sup>。在 DC 的发生发展中,氧化应激、炎症反应和细胞凋亡起着重要作用<sup>[5]</sup>。沉默信息调节因子 1(sirtuin1, Sirt1)、Sirt6 是乙酰化酶家族的重要成员,广泛参与抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡及组织修复等过程<sup>[6]</sup>。Wang 等<sup>[7]</sup>的实验研究表明,Sirt1 在大鼠 DC 模型中的表达可通过抑制氧化应激来改善病情。另有研究报道,Sirt6 能够通过抗氧化应激和抑制炎症反应来延缓 DC 的进展<sup>[8]</sup>。然而,目前关于 DC 患者血清中 Sirt1 和 Sirt6 水平的变化及其临床意义尚缺乏报道。本研究旨在探讨血清 Sirt1、Sirt6 水平与 DC 的关系及其诊断价值,以期对 DC 的早期干预提供更多依据,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 前瞻性选取 2024 年 1 月—2025 年 6 月北京市顺义区妇幼保健院眼科收治的 DC 患者 113 例(DC 组),其中男 65 例,女 48 例,年龄 39~85(57.33±10.14)岁,白内障家族史者 17 例。根据白内障分期将 DC 患者分为早期 DC 亚组(34 例)、中期 DC 亚组(43 例)、晚期 DC 亚组(36 例)<sup>[9]</sup>。按 1:1 比例选取同期收治的单纯 T2DM 患者 113 例(T2DM 组),其中男 59 例,女 54 例,年龄 32~73(55.42±7.30)岁,白内障家族史 15 例。另按照 1:1 比例选取同期医院健康体检者 113 例(健康对照组),其中男 68 例,女 45 例,年龄 25~71(55.87±8.57)岁。3 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(2024-037-1),受试者和/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

有完整的临床资料;③符合 T2DM 和 DC 诊断标准<sup>[2,10]</sup>。(2)排除标准:①妊娠期/哺乳期女性;②其他糖尿病类型;③合并心、肝、肾等其他重要脏器功能损害;④合并其他眼病,如青光眼、视网膜病变、干眼症等;⑤血液系统疾病;⑥入院时已接受糖尿病眼病相关治疗或近 1 个月内使用免疫制剂、维生素 E、C 等抗氧化药物;⑦自身免疫性疾病患者;⑧糖尿病急性并发症;⑨其他白内障类型,如老年性、外伤性等;⑩恶性肿瘤患者。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Sirt1、Sirt6 水平检测:于 DC 组、T2DM 组患者入院时和健康对照组体检时采集空腹肘静脉血 4 ml,离心提取血清。采用酶联免疫吸附法检测 Sirt1(武汉百意欣生物技术有限公司试剂盒,货号:TD711208)、Sirt6(武汉益普生物科技有限公司试剂盒,货号:CSB-E17018h)水平,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.2 临床资料收集:收集性别、年龄、T2DM 病程、血压、基础病、分期(级)、不良嗜好、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、空腹血糖(FPG)、血脂四项[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)]等。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验,多组间比较采用  $F$  检验,组间两两比较采用邦弗伦尼校正;Spearman 相关系数分析血清 Sirt1、Sirt6 水平与 DC 分期的相关性;多因素 Logistic 回归分析 DC 发生的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线和决策曲线分析血清 Sirt1、Sirt6 水平对 DC 发生的预测效能及临床效益。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组血清 Sirt1、Sirt6 水平比较 血清 Sirt1、Sirt6 水平比较,DC 组<T2DM 组<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、T2DM 组、DC 组血清 Sirt1、Sirt6 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.1 Comparison of serum Sirt1 and Sirt6 levels among healthy control group, T2DM group, and DC group

组别	例数	Sirt1(μg/L)	Sirt6(ng/L)
健康对照组	113	31.07±5.06	45.55±5.13
T2DM 组	113	21.61±3.63	36.91±3.64
DC 组	113	16.97±4.15	31.51±5.13
F 值		312.468	257.992
P 值		<0.001	<0.001

2.2 DC 患者 3 亚组血清 Sirt1、Sirt6 水平比较 血清 Sirt1、Sirt6 水平比较,晚期 DC 亚组<中期 DC 亚组<早期 DC 亚组( $P<0.01$ ),见表 2。Spearman 相关性分析显示,DC 患者血清 Sirt1、Sirt6 水平分别与白内障分期呈负相关( $r_s/P=-0.653/<0.001,-0.680/<0.001$ )。

表 2 不同分期患者血清 Sirt1、Sirt6 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.2 Comparison of serum Sirt1 and Sirt6 levels among the three DC subgroups

组别	例数	Sirt1(μg/L)	Sirt6(ng/L)
早期 DC 亚组	34	21.49±2.74	36.54±4.00
中期 DC 亚组	43	16.89±2.03	31.67±3.02
晚期 DC 亚组	36	12.79±2.31	26.56±2.93
F 值		240.406	158.124
P 值		<0.001	<0.001

2.3 T2DM 组与 DC 组临床资料比较 与 T2DM 组比较,DC 组 T2DM 病程长,HbA<sub>1c</sub>、FPG、TC、LDL-C 水平升高,HDL-C 水平降低( $P<0.05$ ),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 DC 发生的影响因素 以 DC 发生为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中  $P<0.05$  项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:T2DM 病程长、HbA<sub>1c</sub> 高为 DC 发生的独立危险因素,Sirt1 高、Sirt6 高为独立保护因素( $P<0.01$ ),见表 4。

2.5 血清 Sirt1、Sirt6 水平对 DC 的诊断效能及临床效益评价 绘制血清 Sirt1、Sirt6 水平诊断 DC 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 Sirt1、Sirt6 水平单独及二者联合诊断 DC 的 AUC 为 0.808、0.796、0.901,二者联合的诊断价值优于单独诊断( $Z/P=3.692/<0.001,4.428/<0.001$ );决策曲线显示,在阈值概率 0.15~0.95 范围内,血清 Sirt1、Sirt6 水平联合诊断 DC 的净效益大于单独诊断,见表 5、图 1。

表 3 T2DM 组与 DC 组临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical characteristics between DC group and the T2DM group

项目	T2DM 组 (n=113)	DC 组 (n=113)	$\chi^2/t$ 值	P 值
性别[例(%)]	男 59(52.21) 女 54(47.79)	65(57.52) 48(42.48)	0.643	0.423
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	55.42±7.30	57.33±10.14	1.664	0.098
T2DM 病程( $\bar{x}\pm s$ ,年)	5.25±1.87	7.32±2.19	7.641	<0.001
白内障家族史[例(%)]	15(13.27)	17(15.04)	0.146	0.703
收缩压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	128.19±8.41	129.44±7.46	1.180	0.239
舒张压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	86.12±4.54	86.38±4.44	0.429	0.668
吸烟史[例(%)]	45(39.82)	51(45.13)	0.652	0.419
饮酒史[例(%)]	33(29.20)	38(33.63)	0.513	0.474
HbA <sub>1c</sub> ( $\bar{x}\pm s$ ,%)	7.75±0.90	8.55±0.99	6.394	<0.001
FPG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	8.64±1.49	9.28±0.92	3.847	<0.001
TC( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	4.95±0.36	5.10±0.64	2.212	0.028
TG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.75±0.31	1.80±0.27	1.336	0.183
HDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.09±0.14	1.04±0.15	2.378	0.018
LDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	2.80±0.43	3.01±0.60	3.032	0.003

表 4 多因素 Logistic 回归分析发生 DC 的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing the occurrence of DC

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	8.421	5.060	2.770	0.096	-	-
T2DM 病程长	0.555	0.138	16.149	<0.001	1.741	1.329~2.282
HbA <sub>1c</sub> 高	0.796	0.296	7.231	0.007	2.217	1.241~3.960
FPG 高	0.055	0.204	0.073	0.787	1.057	0.709~1.575
TC 高	-0.095	0.476	0.040	0.841	0.909	0.358~2.310
HDL-C 高	-2.487	1.578	2.485	0.115	0.083	0.004~1.832
LDL-C 高	0.849	0.437	3.775	0.052	2.338	0.993~5.506
Sirt1 高	-0.329	0.068	29.402	<0.001	0.692	0.606~0.791
Sirt6 高	-0.329	0.063	27.030	<0.001	0.720	0.636~0.815

表 5 血清 Sirt1、Sirt6 水平对 DC 的诊断效能

Tab.5 Diagnostic performance of serum Sirt1 and Sirt6 levels in predicting DC

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
Sirt1	18.23 μg/L	0.808	0.751~0.857	0.717	0.814	0.531
Sirt6	33.14 ng/L	0.796	0.737~0.846	0.620	0.857	0.477
二者联合		0.901	0.854~0.936	0.788	0.911	0.699

### 3 讨论

白内障是一种由于晶状体蛋白质变性或混浊导致透明度下降而引起的致盲性眼病,T2DM 患者长期高血糖可通过晶状体渗透压改变、糖基化终产物沉积、上皮细胞凋亡等机制并发 DC<sup>[11]</sup>。目前 DC 的治疗措施仍以白内障手术为主,虽可有效改善部分患者视力,但由于 DC 患者自身条件差和眼内氧化应激、炎症反应

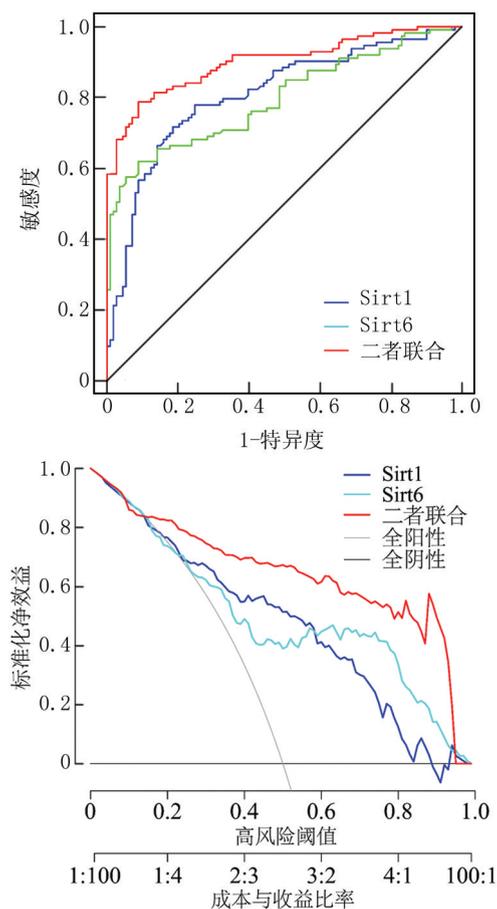


图 1 血清 Sirt1、Sirt6 水平诊断 DC 的 ROC 曲线和决策曲线

Fig.1 ROC and decision curves of serum Sirt1 and Sirt6 levels for diagnosing DC

强烈,术后并发症发生率高,视功能恢复不理想,残疾风险较高<sup>[12-13]</sup>。伴随 T2DM 患者数量的不断增加,如何实现 DC 的早期识别和风险评估已成为临床关注重点,血液指标具有来源稳定、操作简便和可重复性高的优势,寻找相关可靠指标对 DC 早期诊断、干预和改善视力具有重大意义。

DC 过程中氧化应激、炎症反应、细胞凋亡扮演重要角色,长期高糖环境下晶状体内多元醇通路过度激活,引起炎症因子大量释放和活性氧过量生产,炎症反应和氧化应激可损伤晶状体蛋白、细胞膜并诱导晶状体上皮细胞凋亡,最终导致晶状体透明性下降,从而促进 DC 的发生发展<sup>[5]</sup>。Sirt1 是一种广泛存在于内皮细胞、免疫细胞、上皮细胞等多种细胞质中的 I 类去乙酰化酶,能通过乙酰化调节多种蛋白和信号通路,具有重要的抗炎、抗氧化、抗凋亡等保护作用<sup>[14]</sup>。实验研究显示,Sirt1 在紫外线辐射诱导的大鼠白内障模型中低表达,上调 Sirt1 能缓解紫外线辐射诱导的氧化应激和线粒体功能障碍,从而延缓晶状体混浊并改善白内障

进展<sup>[15]</sup>。在高葡萄糖诱导的大鼠白内障模型中,Sirt1 下调可激活硫氧还蛋白互作蛋白/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体信号通路,通过反应促进晶状体混浊和白内障形成<sup>[16]</sup>。同时 Sirt1 下调还能通过氧化/氧化应激失衡,促进紫外线辐射诱导的大鼠晶状体上皮细胞凋亡<sup>[17]</sup>。但关于 DC 患者血清 Sirt1 水平变化及临床意义尚不明确。本研究结果显示,健康对照组、T2DM 组、DC 组血清 Sirt1 水平依次降低,提示血清 Sirt1 水平降低与 DC 有关。进一步研究发现,血清 Sirt1 水平每升高 1  $\mu\text{g/L}$ ,DC 风险降低 30.8%,且 DC 患者血清 Sirt1 水平随着白内障分期进展而降低。其可能机制:首先,Sirt1 可通过去乙酰化抑制核因子- $\kappa\text{B}$ 、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体等炎症信号通路的活性,从而减轻糖尿病高糖环境下晶状体上皮细胞炎症反应;其次,Sirt1 能通过激活单磷酸腺苷激活蛋白激酶/过氧化物酶体增殖受体  $\gamma$  辅激活因子  $\alpha$ -核因子 E2 相关因子 2 信号通路,上调抗氧化酶清除活性氧,减轻晶状体上皮细胞氧化应激损伤,从而降低 DC 风险并抑制其进展<sup>[18-20]</sup>;最后,Sirt1 能通过乙酰化抑制凋亡蛋白表达并减轻内质网应激,减少高糖诱导的晶状体上皮细胞凋亡,从而延缓晶状体混浊,降低 DC 风险并抑制其进展<sup>[21]</sup>。

Sirt6 是广泛存在于多种细胞核内的一种 IV 类去乙酰化酶,也能通过乙酰化调节多种蛋白和信号通路,发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡等保护作用<sup>[22]</sup>。实验研究显示,Sirt6 在紫外线辐射诱导的大鼠白内障模型中低表达,上调 Sirt6 能通过减轻晶状体上皮细胞氧化应激和铁死亡,从而延缓白内障形成<sup>[23]</sup>。在高糖诱导的人晶状体上皮细胞模型中,Sirt6 下调可抑制晶状体上皮细胞增殖活性,导致晶状体上皮细胞功能异常<sup>[24]</sup>。同时实验研究表明,上调 Sirt6 可通过抗炎、抗氧化、抗凋亡等作用抑制糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病心肌病等糖尿病微血管病变进展<sup>[25]</sup>。但关于血清 Sirt6 水平对 DC 患者临床意义尚未明确。本研究发现,健康对照组、T2DM 组、DC 组血清 Sirt6 水平依次降低,提示血清 Sirt6 水平降低与 DC 有关。进一步研究发现,血清 Sirt6 水平每升高 1  $\text{ng/L}$ ,DC 风险降低 28.0%,且 DC 患者血清 Sirt6 水平随着白内障分期进展而降低。其可能机制:首先,Sirt6 能够通过去乙酰化核因子- $\kappa\text{B}$  p65 等转录因子,减少炎症因子表达以抑制晶状体上皮细胞炎症反应损伤,延缓晶状体混浊进程而降低 DC 风险<sup>[8]</sup>;其次,Sirt6 通过激活核因子 E2 相关因子 2/谷胱甘肽过氧化物酶 4 信号通路,增强细胞清除活性氧及铁离子过载能力,抑制晶状体上皮

细胞氧化应激及铁死亡,降低 DC 风险<sup>[23]</sup>;最后,Sirt6 还能通过激活 DNA 修复和能量代谢相关通路,维持晶状体上皮细胞增殖与存活,延缓高糖环境下细胞功能失活,进一步降低 DC 风险<sup>[24]</sup>。

本研究同时发现 T2DM 病程长、HbA<sub>1c</sub> 高会增加 DC 风险,与张敬超等<sup>[26]</sup>报道一致。HbA<sub>1c</sub> 高反映 T2DM 患者长期血糖控制不佳,而 T2DM 病程长会增加长期高血糖环境对晶状体上皮细胞的损伤,进而导致 DC 风险增加<sup>[27-30]</sup>。本研究 ROC 曲线显示,血清 Sirt1、Sirt6 水平及二者联合诊断 DC 的 AUC 为 0.808、0.796、0.901,二者联合的诊断价值优于单独诊断;决策曲线显示,在阈值概率 0.15~0.95 范围内,血清 Sirt1、Sirt6 水平联合诊断 DC 的净效益大于单独诊断。说明血清 Sirt1、Sirt6 水平联合检测有助于更准确地诊断 DC,帮助临床决策,更具临床应用价值。

#### 4 结论

综上所述,DC 患者血清 Sirt1、Sirt6 水平降低,且与 DC 发生及进展密切相关,二者联合对 DC 的诊断效能和净效益较高,为临床早期识别高危患者提供了潜在的血液学参考。但本研究样本量相对有限,且为单中心数据,可能存在选择偏倚;其次,本研究采用横断面设计,仅能揭示血清 Sirt1、Sirt6 水平与 DC 的相关性,无法明确因果关系及机制;此外,患者的药物使用史、血糖控制情况及并发症等潜在混杂因素未完全纳入分析,也可能对结果产生影响。未来研究可通过多中心、大样本设计,结合细胞与动物实验系统性探索 Sirt1、Sirt6 的作用机制,同时评估其作为临床预测指标及潜在干预靶点的可行性与有效性,以提升研究结果的科学性和临床应用价值。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

苏学刚:提出研究思路,设计试验方案,论文撰写;倪俊:试验操作与数据采集,图表制作,协助论文修改;管征:提供关键理论支持,指导数据分析方法;张学敏:文献调研与资料整理,协助试验验证,论文润色;赵阔:统筹研究整体方向,论文终审

#### 参考文献

- [1] Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ. IDF diabetes atlas 11th edition 2025: Global prevalence and projections for 2050[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2025, 28; gfa177. DOI: 10.1093/ndt/gfa177.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识(2021年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(11): 1026-1042. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20211006-00534.
- [3] Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study, GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by cata-
- [4] Chen YT, Radke NV, Amarasekera S, et al. Updates on medical and surgical managements of diabetic retinopathy and maculopathy[J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2025, 14(2): 100180. DOI: 10.1016/j.apjo.2025.100180.
- [5] 梁琛, 严宏. 不同类型白内障患者房水成分与发病机制及术后并发症相关性的研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2024, 24(11): 1681-1694. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.11.01.
- [6] Ding YN, Wang HY, Chen XF, et al. Roles of sirtuins in cardiovascular diseases: Mechanisms and therapeutics[J]. *Circ Res*, 2025, 136(5): 524-550. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.124.325440.
- [7] Wang X, Li Z, Xing Y, et al. Ameliorating effect of the aldose reductase inhibitor 1-Acetyl-5-phenyl-1 H-pyrrol-3-ylacetate on galactose-induced cataract[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 12759. DOI: 10.1038/s41598-025-98079-9.
- [8] 李悦, 李盛国. Sirt6 在眼科疾病中的病理生理学机制研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2025, 25(6): 946-950. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.6.14.
- [9] Wang LZ, Cheung CY, Tapp RJ, et al. Availability and variability in guidelines on diabetic retinopathy screening in Asian countries[J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(10): 1352-1360. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-310002.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4): 311-398. DOI: 10.3760/cma.j.cn11282-20210304-00142.
- [11] Barone V, Surico PL, Cutrupi F, et al. The role of immune cells and signaling pathways in diabetic eye disease: A comprehensive review[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(10): 2346. DOI: 10.3390/biomedicines12102346.
- [12] Loya A, Hussain ZS, Muayad J, et al. Risk of progression of non-proliferative to proliferative diabetic retinopathy after cataract surgery[J]. *Ophthalmology*, 2025, 132(7): 817-822. DOI: 10.1016/j.optha.2025.02.006.
- [13] Chen KY, Chan HC, Chan CM. Do people with diabetes have a higher risk of developing postoperative endophthalmitis after cataract surgery? A systematic review and meta-analysis[J]. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2025, 15(1): 24. DOI: 10.1186/s12348-025-00483-9.
- [14] Zhou R, Barnes K, Gibson S, et al. Dual-edged role of SIRT1 in energy metabolism and cardiovascular disease[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2024, 327(5): H1162-H1173. DOI: 10.1152/ajpheart.00001.2024.
- [15] Liu H, Sun L, Mi Y, et al. SIRT1 prevents lens epithelial cell senescence during age-related cataract via regulating p66Shc[J]. *Aging Cell*, 2025, 26; e70155. DOI: 10.1111/ace1.70155.
- [16] Lian L, Le Z, Wang Z, et al. SIRT1 inhibits high glucose-induced TXNIP/NLRP3 inflammasome activation and cataract formation[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(3): 16. DOI: 10.1167/iovs.64.3.16.
- [17] Wu F, Xia X, Lei T, et al. Inhibition of SIRT1 promotes ultraviolet B induced cataract via downregulation of the KEAP1/NFE2L2 signa-

ling pathway [J]. J Photochem Photobiol B, 2023, 245: 112753. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2023.112753.

[18] 金鹭,吕洋. Sirt1 因子在糖尿病性白内障发病机制中的研究进展[J].国际眼科杂志,2024,24(12):1908-1911. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.12.08.

[19] 崔翠,赵军波,王敏,等.紫檀芪对糖尿病性白内障大鼠氧化应激和炎症反应的影响及机制[J].山东医药,2022,62(31):25-30. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2022.31.006.

[20] 罗元元,曹静洁,王海营,等.金合欢素调节 Sirt1/AMPK/Nrf2 信号通路对糖尿病白内障大鼠氧化应激损伤的影响[J].眼科新进展,2024,44(6):433-437. DOI:10.13389/j.cnki.rao.2024.0084.

[21] Cui H, Sun D, Meng S, et al. SIRT1 inhibits apoptosis of human lens epithelial cells through suppressing endoplasmic reticulum stress in vitro and in vivo[J]. Int J Ophthalmol, 2024, 17(7):1205-1216. DOI:10.18240/ijo.2024.07.04.

[22] Guo Z, Li P, Ge J, et al. SIRT6 in aging, metabolism, inflammation and cardiovascular diseases [J]. Aging Dis, 2022, 13(6):1787-1822. DOI:10.14336/AD.2022.0413.

[23] Mi Y, Wei C, Sun L, et al. Melatonin inhibits ferroptosis and delays age-related cataract by regulating SIRT6/p-Nrf2/GPX4 and SIRT6/NCOA4/FTH1 pathways [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 157: 114048. DOI:10.1016/j.biopha.2022.114048.

[24] 伏等弟,白文帆,郭玉,等.枸杞多糖对高糖干预的人晶状体上皮细胞中 SIRT1 及 SIRT6 表达的影响[J].宁夏医科大学学报, 2023, 45(6):541-546. DOI:10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2023.06.001.

[25] Wu K, Wang Y, Liu R, et al. The role of mammalian Sirtuin 6 in cardiovascular diseases and diabetes mellitus [J]. Front Physiol, 2023, 14:1207133. DOI:10.3389/fphys.2023.1207133.

[26] 张敬超,范小霞,王红娟.金华市 50 岁及以上 2 型糖尿病患者白内障患病状况及影响因素分析[J].实用预防医学,2023,30(12):1476-1480. DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2023.12.015.

[27] 李晓丹,梁冬梅,刘颖.血清 MDM2、METTL3 在糖尿病相关白内障患者中的水平及临床意义[J].检验医学与临床,2025,22(14):1883-1887,1892. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.14.003.

[28] 王彦,张立友.基于一般临床资料与视觉质量评估结果构建初期皮质性白内障发病的 Cox 比例风险回归预测模型[J].临床误诊误治,2023,36(1):124-128. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2023.01.027.

[29] 汪俊,叶俊琳,卜曙阳,等.血清内脏脂肪素、糖化血红蛋白水平联合晶状体功能失调指数在白内障诊断中的临床意义[J].中国临床实用医学,2021,12(6):57-59. DOI:10.3760/cma.j.cn115570-20210809.02364.

[30] Ivanescu A, Popescu S, Gaita L, et al. Risk factors for cataracts in patients with diabetes mellitus [J]. J Clin Med, 2024, 13(23):7005. DOI:10.3390/jcm13237005.

(收稿日期:2025-09-12)

(上接 133 页)

[14] Zhang ZJ, Wang JJ, Wang HM. Correlation of blood glucose, serum chemerin and insulin resistance with NAFLD in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(3):2936-2940. DOI:10.3892/etm.2018.5753.

[15] 周文博,孔晨飞,秦高伟,等.铁死亡发生机制的研究进展[J].生物化学与生物物理进展,2018,45(1):16-22. DOI:10.16476/j.pibb.2017.0136.

[16] Sha W, Hu F, Xi Y, et al. Mechanism of ferroptosis and its role in type 2 diabetes mellitus [J]. J Diabetes Res, 2021, 2021:9999612. DOI:10.1155/2021/9999612.

[17] Liu JF, Li QX, Yang YX, et al. Iron metabolism and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review [J]. J Diabetes Investig, 2020, 11: 946-955. DOI:10.1111/jdi.13216.

[18] 王伟艳,刘珊,李会芳,等.基于谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化物酶 4 轴探讨雷公藤甲素引起肝细胞铁死亡的作用机制[J].中草药,2024,55(9):2967-2975. DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.

[19] Wang X, Ma B, Wen X, et al. Bone morphogenetic protein 4 alleviates nonalcoholic steatohepatitis by inhibiting hepatic ferroptosis [J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1):234. DOI:10.1038/s41420-022-01011-7.

[20] Zhu Z, Zhang Y, Huang X, et al. Thymosin beta 4 alleviates non-alcoholic fatty liver by inhibiting ferroptosis via up-regulation of GPX4 [J]. Eur J Pharmacol, 2021, 908:174351. DOI:10.1016/j.ejphar.2021.174351.

[21] Lei G, Zhuang L, Gan B. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2022, 22(7):381-396. DOI:10.1038/s41568-022-00459-0.

[22] 酒梦娜,孙佳森,雷玮,等.二甲双胍联合达格列净对 MAFLD 患者血脂水平及脂肪肝含量的影响[J].中国临床实用医学,2024,15(6):20-25. DOI:10.3760/cma.j.cn115570-20241010-00614.

[23] 胡玮佳,裴丰,张明月,等.乌丹降脂胶囊与水飞蓟宾胶囊治疗 MAFLD 对患者脂代谢和肝功能的效果比较[J].河北医药,2023,45(18):2782-2785. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2023.18.013.

[24] 蔡静,赵志刚,郑志魁,等.津力达颗粒联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病的临床疗效[J].疑难病杂志,2022,21(4):399-403. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.013.

[25] Yu Y, Jiang L, Wang H, et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis [J]. Blood, 2020, 136(6):726-739. DOI:10.1182/blood.2019002907.

[26] 石丽敏,孙剑.2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者血清铁蛋白、胆红素水平与代谢指标的相关性研究[J].中国医药科学,2024,14(14):159-162,170. DOI:10.20116/j.issn2095-0616.2024.14.38.

[27] Liu C, Chen Y, Zhang Z, et al. Iron status and NAFLD among european populations: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study [J]. Nutrients, 2022, 14(24):5237. DOI:10.3390/nu14245237.

[28] Cravo C, Villela-Nogueira CA, Cardoso AC, et al. Relationship of ferritin and hepcidin with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Liver Int, 2023, 43(11):2571-2575. DOI:10.1111/liv.15747.

(收稿日期:2025-06-14)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.004

糖尿病专题

# 妊娠期糖尿病患者血清 Slit-2、FGF4 水平及其与新生儿结局的相关性分析

魏曼, 马迪蒙, 刘红云, 赵娜, 徐小娅, 韩宁



基金项目: 河南省二〇二二年科技发展计划项目(222102310129)

作者单位: 457001 郑州, 郑州大学第三附属医院产科

通信作者: 韩宁, E-mail: 15515609988@163.com

**【摘要】目的** 探讨妊娠期糖尿病(GDM)患者血清 Slit 同源蛋白 2(Slit-2)、成纤维细胞生长因子 4(FGF4)水平及其与新生儿结局的相关性。**方法** 选取 2021 年 2 月—2022 年 3 月郑州大学第三附属医院产科就诊的 GDM 患者 100 例为 GDM 组, 根据随访中孕妇新生儿状况将 GDM 患者分为良好新生儿结局亚组( $n=72$ )和不良新生儿结局亚组( $n=28$ ), 另选取同期医院进行孕检和生产的健康孕妇 100 例为正常妊娠组。采用 ELISA 法检测血清 Slit-2、FGF4 水平; Pearson 相关系数分析血清 Slit-2、FGF4 水平与血脂指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)]及 C 反应蛋白(CRP)的相关性; 多因素 Logistic 回归分析孕妇发生 GDM 的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Slit-2、FGF4 水平对不良新生儿结局的预测效能。**结果** GDM 组血清 Slit-2、FGF4 水平高于正常妊娠组( $t/P=5.155/<0.001, 5.053/<0.001$ ); Pearson 相关性分析显示, GDM 患者血清 Slit-2、FGF4 水平与 CRP、TG 呈正相关(Slit-2:  $r/P=0.621/<0.001, 0.418/<0.001$ ; FGF4:  $r/P=0.586/<0.001, 0.412/<0.001$ ); CRP 高、Slit-2 高、FGF4 高为孕妇发生 GDM 的独立危险因素[ $OR(95\% CI)=1.753(1.090\sim 2.817), 1.320(1.074\sim 1.622), 1.852(1.450\sim 2.366)$ ]; 血清 Slit-2、FGF4 水平单独及二者联合预测新生儿不良结局的曲线下面积(AUC)分别为 0.805、0.843、0.907, 二者联合优于各自单独预测的价值( $Z/P=2.420/0.016, 1.959/0.047$ )。 **结论** GDM 患者血清 Slit-2、FGF4 水平升高, 二者联合对不良新生儿预后具有较高的预测效能。

**【关键词】** 妊娠期糖尿病; 新生儿结局; Slit 同源蛋白 2; 成纤维细胞生长因子 4; 血脂指标; 相关性**【中图分类号】** R714.256 **【文献标识码】** A

**Analysis of the correlation between serum Slit-2 and FGF4 levels with neonatal outcomes in patients with gestational diabetes mellitus** Wei Man, Ma Dimeng, Liu Hongyun, Zhao Na, Xu Xiaoya, Han Ning. Department of Obstetrics, The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan, Zhengzhou 457001, China

Funding program: Henan Province 2022 Science and Technology Development Plan Project (222102310129)

Corresponding author: Han Ning, E-mail: 15515609988@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the correlation between the expression of Serum Slit protein 2 (Slit-2) and fibroblast growth factor 4 (FGF4) levels with blood lipids and neonatal outcomes in patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** Clinical data of 100 GDM patients who visited the Department of Obstetrics of the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University from February 2021 to March 2022 were collected. Based on the condition of pregnant women and newborns during follow-up, GDM patients were separated into the good neonatal outcome subgroup ( $n=72$ ) and the adverse neonatal outcome subgroup ( $n=28$ ). Another 100 healthy pregnant women who underwent prenatal checkups and childbirth at same hospital during the same period were as the control group. The general clinical data and blood lipid indicators of all study subjects were collected. ELISA kits were applied to detect the levels of Slit-2 and FGF4 in serum. Pearson correlation was applied to analyze the correlation between serum Slit-2, FGF4 levels with blood lipid indicators. Multivariate logistic regression was applied to analyze the factors that affected the occurrence of GDM. ROC survival curve was applied to analyze the predictive effect of serum Slit-2 and FGF4 levels on adverse neonatal outcomes of GDM. **Results** Compared with the control group, the GDM group showed a prominent increase in C-reactive protein, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein, and the Slit-2 and FGF4 levels, and a great decrease in high-density lipoprotein ( $t/P=12.341/<0.001, 7.628/<0.001, 27.419/<0.001, 13.745/<0.001, 5.155/<0.001, 5.053/<0.001, 3.288/<0.001$ ). Pearson correlation analysis showed that serum

Slit-2 was positively correlated with triglyceride and C-reactive protein in GDM pregnant women ( $r/P=0.418/<0.001, 0.621/<0.001$ ), and FGF4 was positively correlated with triglyceride and C-reactive protein ( $r/P=0.412/<0.001, 0.586/<0.001$ ). High levels of CRP, serum Slit-2 and FGF4 were independent risk factors for GDM in pregnant women [ $OR(95\% CI)=1.753(1.090-2.817), 1.320(1.074-1.622), 1.852(1.450-2.366)$ ]. The AUC values of serum Slit-2, FGF4, and their combination in predicting adverse neonatal outcomes were 0.805, 0.843, and 0.907, respectively, in addition, the combination of the two was superior to their individual predictive values ( $Z=2.420, 1.959, P=0.016, 0.047$ ). **Conclusion** The levels of Slit-2 and FGF4 in the serum of GDM pregnant women are greatly increased, and they are positively correlated with serum triglyceride in pregnant women. The combined detection of serum Slit-2 and FGF4 levels in pregnant women has predictive value for poor neonatal prognosis.

**【Key words】** Gestational diabetes mellitus; Neonatal outcomes; Serum Slit protein 2; Fibroblast growth factor 4; Blood lipid indicators; Correlation

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)指妊娠期出现或者首次出现血糖代谢异常,威胁母体及胎儿的健康安全<sup>[1-2]</sup>。研究显示,我国 GDM 的发生与孕妇年龄、肥胖、饮食方式、GDM 患病史等因素有关,可能会导致孕妇早产、胎膜早破等不良妊娠结局的发生<sup>[3-4]</sup>。对 GDM 进行早期诊断识别,提前干预,减少对胎儿和孕妇造成的伤害,在 GDM 的治疗中有重要意义<sup>[5-6]</sup>。Slit 同源蛋白 2 (serum Slit protein 2, Slit-2)作为 Slit 蛋白家族中的一员,参与体内炎症反应和葡萄糖代谢<sup>[7-8]</sup>。Tiensuu 等<sup>[9]</sup>研究发现,Slit-2 参与调节滋养层细胞分化和侵袭,与胎儿的生长变化有关。研究发现,Slit-2 在 GDM 患者外周血中显著升高,可作为诊断 GDM 的生物标志物<sup>[10]</sup>。成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)参与胚胎发育、伤口愈合及代谢调节等多个生物学过程,同时与包括 GDM 在内的多种病理过程有关<sup>[11-12]</sup>。研究显示,成纤维细胞生长因子 4(fibroblast growth factor 4, FGF4)在 GDM 患者中水平升高,是 GDM 新的治疗靶点<sup>[13]</sup>。目前关于 Slit-2、FGF4 共同诊断 GDM 的报道有限,基于此,本研究通过检测 Slit-2、FGF4 在 GDM 患者中的水平,以期作为 GDM 的临床诊断提供参考,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 2 月—2022 年 3 月郑州大学第三附属医院产科就诊的 GDM 患者 100 例为 GDM 组,另选取同期医院进行孕检和生产的健康孕妇 100 例为正常妊娠组。GDM 组空腹血糖(FPG)、C 反应蛋白(CRP)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)高于正常妊娠组,高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)低于正常妊娠组( $P<0.01$ );2 组年龄、体质量指数(BMI)、孕周、孕次、收缩压、舒张压、家族遗传史比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准(2021-168-01),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 正常妊娠组与 GDM 组临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data and Slit-2 and FGF4 levels of pregnant women between control group and GDM group

项 目	正常妊娠组 (n=100)	GDM 组 (n=100)	t 值	P 值
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	28.35±4.12	29.52±4.89	1.830	0.069
BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	20.15±2.35	20.23±2.21	0.248	0.804
孕周( $\bar{x}\pm s$ ,周)	26.59±3.56	26.86±3.49	0.542	0.589
孕次( $\bar{x}\pm s$ ,次)	2.19±0.31	2.26±0.35	1.497	0.136
收缩压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	116.32±18.56	117.52±18.89	0.453	0.651
舒张压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	72.58±8.21	73.41±9.53	0.660	0.510
家族遗传史[例(%)]	16(16.00)	18(18.00)	0.142	0.707
FPG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	4.32±0.89	5.32±1.21	6.658	<0.001
CRP( $\bar{x}\pm s$ ,mg/L)	5.78±1.59	9.52±2.58	12.341	<0.001
TC( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	5.12±1.59	6.89±1.69	7.628	<0.001
TG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.59±0.22	2.89±0.42	27.419	<0.001
LDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	2.53±0.36	3.48±0.59	13.745	<0.001
HDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	2.13±0.42	1.87±0.67	3.288	0.001

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合 GDM 诊断标准<sup>[14]</sup>;②首次确诊 GDM,无针对性治疗史;③单胎,自然受孕;④临床资料完整,依从性良好。(2)排除标准:①妊娠前患有糖尿病;②合并妊娠期高血压、凝血功能障碍等疾病;③患有恶性肿瘤及肝肾、呼吸、心血管功能障碍等疾病者;④合并甲状腺疾病者;⑤合并严重传染性疾病者;⑥精神障碍,不具有自理能力者。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Slit-2、FGF4 水平检测:于 GDM 患者入组次日/正常妊娠组体检当日采集空腹肘静脉血 5 ml,常规离心留取血清,-80℃保存备用。采用 ELISA 法检测血清 Slit-2(武汉默沙克公司,货号:69-21722)、FGF4(上海酶联公司,货号:ml037883)水平,检测操作严格遵循试剂盒说明书进行。

1.3.2 随访:GDM 患者分娩出院后采用电话随访、门诊复诊等方式随访 5 个月,随访截至新生儿出生或 2022 年 8 月。根据新生儿随访结果分为良好新生儿

结局亚组(健康出生,  $n = 72$ ), 不良新生儿结局亚组(早产、流产、巨大儿、胎儿畸形、胎儿死亡等不良情况,  $n = 28$ )。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2 组间比较采用独立样本  $t$  检验; Pearson 相关系数分析血清 Slit-2、FGF4 水平与血脂指标及 CRP 的相关性; 多因素 Logistic 回归分析孕妇发生 GDM 的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 Slit-2、FGF4 水平对不良新生儿结局的预测效能。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 Slit-2、FGF4 水平比较 GDM 组血清 Slit-2、FGF4 水平高于正常妊娠组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

表 2 正常妊娠组与 GDM 组血清 Slit-2、FGF4 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of serum Slit-2 and FGF4 levels in pregnant women between control group and GDM group

组别	例数	Slit-2( $\mu\text{g/L}$ )	FGF4( $\text{ng/L}$ )
正常妊娠组	100	2.29 $\pm$ 0.75	132.59 $\pm$ 32.56
GDM 组	100	2.89 $\pm$ 0.89	159.72 $\pm$ 42.69
$t$ 值		5.155	5.053
$P$ 值		<0.001	<0.001

2.2 血清 Slit-2、FGF4 水平与血脂指标及 CRP 的相关性分析 GDM 患者血清 Slit-2、FGF4 水平与 CRP、TG 呈正相关( $P < 0.01$ ), 与 TC、LDL-C、HDL-C 无显著相关性( $P > 0.05$ ), 见表 3。

表 3 血清 Slit-2、FGF4 水平与血脂指标及 CRP 的相关性分析

Tab.3 Analysis of correlation between serum Slit-2 and FGF4 levels with blood lipids and CRP

指标	Slit-2( $\mu\text{g/L}$ )		FGF4( $\text{ng/L}$ )	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
CRP( $\text{mg/L}$ )	0.621	<0.001	0.586	<0.001
TC( $\text{mmol/L}$ )	0.169	0.188	0.183	0.154
TG( $\text{mmol/L}$ )	0.418	<0.001	0.412	<0.001
LDL-C( $\text{mmol/L}$ )	0.186	0.179	0.156	0.074
HDL-C( $\text{mmol/L}$ )	-0.126	0.189	-0.216	0.253

2.3 多因素 Logistic 回归分析孕妇发生 GDM 的影响因素 以孕妇发生 GDM 为因变量(赋值: 是为“1”; 否为“0”), 以上述结果中  $P < 0.05$  项目(连续变量, 原值代入)为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果

显示: CRP 高、Slit-2 高、FGF4 高为孕妇发生 GDM 的独立危险因素( $P < 0.05$  或 0.01), 见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析孕妇发生 GDM 的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of GDM occurrence

自变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	$P$ 值	OR 值	95%CI
TC 高	1.270	0.850	2.234	0.135	3.562	0.673~18.846
TG 高	0.230	1.489	0.024	0.877	1.259	0.068~23.307
LDL-C 高	0.617	1.059	0.340	0.560	1.854	0.233~14.776
HDL-C 高	-1.443	1.259	1.315	0.251	0.236	0.020~2.784
CRP 高	0.561	0.242	5.380	0.020	1.753	1.090~2.817
Slit-2 高	0.278	0.105	6.991	0.008	1.320	1.074~1.622
FGF4 高	0.616	0.125	34.306	<0.001	1.852	1.450~2.366

2.4 不同新生儿结局的 GDM 患者血清 Slit-2、FGF4 水平比较 GDM 组新生儿不良结局发生率为 28.0% (28/100), 不良新生儿结局亚组血清 Slit-2、FGF4 水平高于良好新生儿结局亚组 ( $P < 0.01$ ), 见表 5。

表 5 血清 Slit-2、FGF4 水平在不同新生儿结局中差异比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.5 Comparison of serum Slit-2 and FGF4 levels among different neonatal outcomes

组别	例数	Slit-2( $\mu\text{g/L}$ )	FGF4( $\text{ng/L}$ )
良好新生儿结局亚组	72	2.69 $\pm$ 0.59	148.56 $\pm$ 32.59
不良新生儿结局亚组	28	3.39 $\pm$ 0.70	188.42 $\pm$ 42.49
$t$ 值		5.051	5.028
$P$ 值		<0.001	<0.001

2.5 血清 Slit-2、FGF4 水平预测新生儿不良结局的价值 绘制血清 Slit-2、FGF4 水平预测新生儿不良结局价值的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: 血清 Slit-2、FGF4 水平单独及二者联合预测新生儿不良结局的 AUC 分别为 0.805、0.843、0.907, 二者联合优于各自单独预测的价值 ( $Z/P = 2.420/0.016$ 、 $1.959/0.047$ ), 见表 6、图 1。

表 6 血清 Slit-2、FGF4 水平预测新生儿不良结局的价值

Tab.6 Comparison of the value of serum Slit-2 and FGF4 levels in predicting adverse neonatal outcomes

指标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
Slit-2	3.25 $\mu\text{g/L}$	0.805	0.757~0.908	0.571	0.958	0.529
FGF4	183.70 $\text{ng/L}$	0.843	0.714~0.878	0.607	0.972	0.579
二者联合		0.907	0.833~0.956	0.714	0.931	0.645

## 3 讨论

孕妇在妊娠期对葡萄糖的需求量增加, GDM 的发

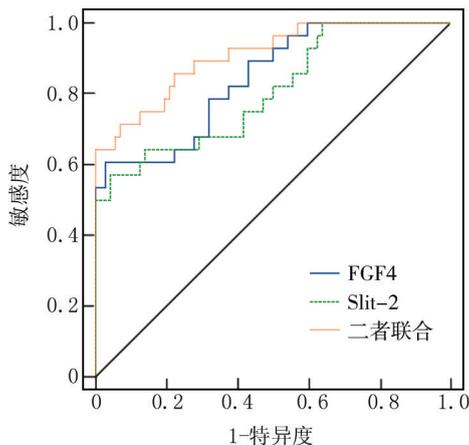


图 1 血清 Slit-2、FGF4 单独及联合预测新生儿结局不良的 ROC 曲线分析

Fig.1 ROC curve analysis of adverse neonatal outcomes detected by serum Slit-2, FGF4 alone and their combination

生风险会随孕周增加而增加,胰岛素分泌不足,形成胰岛素抵抗,导致代谢紊乱,引起 GDM 发生<sup>[15]</sup>。GDM 不仅增加孕妇产后患 2 型糖尿病的风险,还与新生儿不良结局的发生有关<sup>[16]</sup>。

研究显示,孕妇胎盘激素和炎性细胞因子在 GDM 病理过程中起关键作用,但具体发病机制需要进一步研究<sup>[17]</sup>。Slit-2 主要存在于平滑肌细胞和血管内表皮细胞中,通过与相应受体结合参与人体内多种生理病理过程<sup>[18]</sup>。研究表明,Slit-2 通过 Slit-2/Robo-1 信号通路促进糖尿病肾病的进展,是治疗糖尿病肾病的重要靶点<sup>[19]</sup>。另有研究表明,Slit-2 与孕妇血清中炎性因子、血糖水平呈正相关,分析发现 Slit-2 与胰岛素抵抗呈正相关,提示 Slit-2 与糖尿病发病机制有关<sup>[10]</sup>。与上述研究报道相似,本研究发现,GDM 患者血清中 Slit-2 与炎性因子 CRP 呈正相关,并且与炎性因子 CRP 共同作为 GDM 发生的影响因素。本研究中进一步分析显示,Slit-2 与 GDM 不良新生儿结局发生有关,这可能是由于 Slit-2 与 GDM 的发病机制有关,但具体 Slit-2 在 GDM 发病过程中如何起作用需要进一步研究。

FGF4 是一类广泛存在于神经系统的因子,在 FGF 家族中发现 FGF19 参与糖尿病的发生,与人体内血脂代谢和胰岛素抵抗有关<sup>[12]</sup>。研究显示,FGF4 通过抑制胎盘炎症反应从而减少神经上皮细胞凋亡来缓解疾病发展<sup>[13]</sup>。与上述研究报道相似,本研究发现 GDM 患者血清 FGF4 水平与 CRP 呈正相关,是 GDM 发生的独立危险因素,FGF4 水平超过 183.70 ng/L 不良新生儿结局发生风险较高,进一步证明 FGF4 可作为生

物标志物对 GDM 进行诊断。由于妊娠过程孕妇身体状况的变化,在吸收脂肪和蛋白质的同时,血脂水平也会升高<sup>[20]</sup>。

本研究发现,与正常妊娠组孕妇比较,GDM 组 TC、TG、LDL-C 升高,HDL-C 明显降低,这可能与 GDM 患者存在胰岛素抵抗有关。胰岛素作为身体内唯一能够调节血糖的激素,同时也能对血脂水平进行干预,促进 TG 的代谢,而 GDM 患者对胰岛素利用存在障碍,从而导致血脂代谢异常<sup>[21-25]</sup>。本研究中 TG 与孕妇血清中 Slit-2、FGF4 水平存在正相关关系,与上述研究结果一致,据此推测孕妇体内胰岛素抵抗,诱发 TG 代谢异常,进一步促进 GDM 的发生,而血清中 Slit-2、FGF4 如何在分子层面作用于 TG,还需要更深入的研究。进一步 ROC 曲线分析显示,血清 Slit-2、FGF4 联合预测新生儿不良结局价值的 AUC 为 0.907,均优于各自单一预测,表明二者联合检测具有更高的预测价值。

#### 4 结论

综上所述,GDM 患者血清 Slit-2、FGF4 的水平升高,二者与 GDM 患者血清 TG 水平具有相关性。血清 Slit-2、FGF4 水平高为孕妇发生 GDM 的独立危险因素,二者联合检测对 GDM 不良新生儿结局有预测价值,提示临床中可通过检测 GDM 患者血清 Slit-2、FGF4 水平预测不良新生儿结局。但本试验受时间、纳入、排除标准等因素限制,导致入组样本量有限,且来源于同一地域,在未来的研究中,将进一步增加样本量,扩大大地域来源,进行多中心、大样本探究,以优化研究设计,更好地验证本研究结论。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

魏曼、马迪蒙:研究构思,论文撰写,论文修改;刘红云、赵娜:数据获取,统计学分析;徐小娅、韩宁:实施研究过程,论文撰写,论文终审

#### 参考文献

- [1] 吴潇潇,黄世春,梅伟群,等.血清正五聚蛋白 3 肿瘤坏死因子- $\alpha$  网膜素-1 及  $\beta$  细胞营养因子在妊娠期糖尿病中的表达特点及临床价值[J].中国妇幼保健, 2024, 39(3): 447-450. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2024.03.014.
- [2] 徐敏,罗玉婷,吴艳欣,等.妊娠期糖尿病孕妇自我调节疲劳现状及影响因素研究[J].护理学杂志, 2024, 39(23): 14-17. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2024.23.014.
- [3] Juan J, Yang H. Prevalence, prevention, and lifestyle intervention of gestational diabetes mellitus in China [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(24): 951-963. DOI: 10.3390/ijerph17249517.
- [4] Zhang Y, Tao Q, Cheng Y, et al. Gestational diabetes mellitus, body mass index, and cardiometabolic multimorbidity: a prospective cohort study [J]. Annals of epidemiology, 2024, 99: 9-15. DOI: 10.

- 1016/j.annepidem.2024.09.002.
- [5] 赵荣娟,董翠翠,周福兴.妊娠期糖尿病发病情况、相关危险因素模型构建及干预对策探讨[J].中国性科学,2023,32(11):47-51.DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.11.012.
- [6] 周学欣,张汝,伍财亮,等.妊娠期显性糖尿病和妊娠期糖尿病动态血糖监测及妊娠结局分析[J].中国计划生育和妇产科,2022,14(10):35-39.DOI:10.3969/j.issn.1674-4020.2022.10.09.
- [7] Wang L, Zheng J, Pathak JL, et al. SLIT2 overexpression in periodontitis intensifies inflammation and alveolar bone loss, possibly via the activation of MAPK pathway[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8(12):593-610.DOI:10.3389/fcell.2020.00593.
- [8] Zhou W, Wang H, Yu W, et al. The expression of the Slit-Robo signal in the retina of diabetic rats and the vitreous or fibrovascular retinal membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. PLoS One, 2017, 12(10):185-198. DOI: 10.1371/journal.pone.0185795.
- [9] Tiensuu H, Haapalainen AM, Karjalainen MK, et al. Risk of spontaneous preterm birth and fetal growth associates with fetal SLIT2[J]. PLoS Genet, 2019, 15(6):1008-1021. DOI:10.1371/journal.pgen.1008107.
- [10] Wang Y, Zhao S, Peng W, et al. The role of slit-2 in gestational diabetes mellitus and its effect on pregnancy outcome[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13(12):889-898. DOI: 10.3389/fendo.2022.889505.
- [11] Bollenbecker S, Barnes JW, Krick S. Fibroblast growth factor signaling in development and disease[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11):973-986. DOI:10.3389/fendo.2022.889505.
- [12] Wang D, Xu S, Ding W, et al. Decreased placental and muscular expression of the fibroblast growth factor 19 in gestational diabetes mellitus[J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(1):171-181. DOI:10.1111/jdi.12859.
- [13] Fan M, Pan T, Jin W, et al. FGF4, a new potential regulator in gestational diabetes mellitus[J]. Front Pharmacol, 2022, 13(16):827-838. DOI:10.3389/fphar.2022.827617.
- [14] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组.妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J].中华妇产科杂志,2014,49(8):561-569. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2014.08.001.
- [15] 汤倩倩,张庆,王燕,等.外周血 miR-27a、miR-146a-5p 水平与妊娠期糖尿病患者妊娠结局的关系[J].广东医学,2024,9(2):1-5. DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20231081.
- [16] Battarbee AN, Venkatesh KK, Aliaga S, et al. The association of pregestational and gestational diabetes with severe neonatal morbidity and mortality[J]. J Perinatol, 2020, 40(2):232-239. DOI:10.1038/s41372-019-0516-5.
- [17] Menon R, Taylor BD. Exploring inflammatory mediators in fetal and maternal compartments during human parturition[J]. Obstet Gynecol, 2019, 134(4):765-773. DOI:10.1097/AOG.0000000000003470.
- [18] 张菊云,陈绵雄,华炳红,等.毛兰素调节 Slit2/Robo1 信号通路对糖尿病肾病模型大鼠肾小球内皮细胞血管生成的影响[J].中国药理学与毒理学杂志,2024,38(3):177-182. DOI:10.3867/j.issn.1000-3002.2024.03.003.
- [19] Liu J, Hou W, Guan T, et al. Slit2/Robo1 signaling is involved in angiogenesis of glomerular endothelial cells exposed to a diabetic-like environment[J]. Angiogenesis, 2018, 21(2):237-249. DOI:10.1007/s10456-017-9592-3.
- [20] 崔双,陈羽,余颖.孕中期血脂水平对妊娠期糖尿病孕妇妊娠期并发症及妊娠结局的影响[J].现代实用医学,2023,35(12):1621-1624. DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2023.12.023.
- [21] 肖波,方娟,张远远,等.妊娠期糖尿病患者血清 circFOXP1 和 circMAP3 K4 基因表达变化及临床意义[J].疑难病杂志,2023,22(11):1176-1180. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.11.011.
- [22] 张蒙蒙,杨柳,卫艳梅,等.妊娠期糖尿病孕妇血清胰腺衍生因子和妊娠相关蛋白 A 及微小 RNA-21 表达水平与胰岛素抵抗及妊娠结局的关系[J].中国医药,2024,19(4):579-583. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2024.04.022.
- [23] 刘洁,万慧.妊娠期糖尿病患者血清分泌型卷曲相关蛋白 5 表达水平与胰岛素抵抗、糖脂代谢的相关性研究[J].中国医药科学,2022,12(13):135-138. DOI:10.3969/j.issn.2095-0616.2022.13.033.
- [24] 张烨敏,何双双,史晓巍,等.妊娠期糖尿病患者血糖波动与血脂相关性研究[J].临床军医杂志,2023,51(12):1249-1251,1257. DOI:10.16680/j.1671-3826.2023.12.10.
- [25] 韩肖燕,杨惠霞,杨桦.妊娠期糖尿病孕妇晚孕期血脂浓度检测的临床意义[J/OL].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2019,15(1):14-18. DOI:10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2019.01.003.

(收稿日期:2025-05-22)

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,均属非法行为。(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.1671-6450.2026.02.005

论著 · 临床

# 尼可地尔对梗阻性冠心病患者冠状动脉微循环障碍及心肌灌注储备的影响研究

黄烈, 刘磊, 杨春红, 王炎林, 刁明锐, 邓诗武



基金项目: 四川省医学青年创新科研课题计划(Q21073)

作者单位: 610000 四川成都, 成都市新都区人民医院心血管内科

通信作者: 黄烈, E-mail: huanglie2268@163.com

**【摘要】** 目的 探究尼可地尔对梗阻性冠心病患者冠状动脉微循环障碍及心肌灌注储备的影响。方法 选取 2022 年 1 月—2024 年 12 月成都市新都区人民医院心血管内科收治的梗阻性冠心病患者 178 例, 按随机数字表法分为对照组和研究组, 每组 89 例。对照组采用常规基础治疗干预, 研究组在对照组基础上使用尼可地尔治疗干预, 治疗 3 个月后, 观察比较 2 组患者临床疗效, 检测治疗前后冠状动脉微循环障碍指标[远端冠状动脉压(Pd)、微循环阻力指数(IMR)、心肌血流量、血流速度]、心肌灌注储备指标[首过达峰时间、跨壁心肌灌注储备指数(MPRI)、心肌信号强度峰值、首过最大上升斜率]、心功能相关指标[N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)]变化情况, 并记录和比较不良反应发生率。**结果** 治疗 3 个月后研究组临床总有效率高于对照组(94.38% vs. 84.27%,  $\chi^2 = 4.773$ ,  $P = 0.029$ )。治疗 3 个月后, 2 组患者 Pd、IMR、首过达峰时间及 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 均降低, 且研究组各项指标均低于对照组( $t/P = 26.790 / <0.001$ ,  $108.735 / <0.001$ ,  $12.968 / <0.001$ ,  $91.296 / <0.001$ ,  $146.835 / <0.001$ ,  $426.022 / <0.001$ ); 2 组心肌血流量、血流速度、跨壁 MPRI、心肌信号强度峰值、首过最大上升斜率均升高, 且研究组各指标均高于对照组( $t/P = 56.127 / <0.001$ ,  $14.070 / <0.001$ ,  $42.097 / <0.001$ ,  $121.478 / <0.001$ ,  $36.722 / <0.001$ )。2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 尼可地尔对梗阻性冠心病患者具有显著疗效, 其能有效改善冠状动脉微循环障碍, 提升心肌灌注储备功能, 降低心肌损伤标志物水平, 且在治疗过程中未增加不良反应发生率, 安全性良好。

**【关键词】** 梗阻性冠心病; 尼可地尔; 冠状动脉微循环障碍; 心肌灌注储备; 心功能; 疗效**【中图分类号】** R541.4 **【文献标识码】** A

**A study of the impact of nicorandil on coronary microcirculation dysfunction and myocardial perfusion reserve in patients with obstructive coronary heart disease** Huang Lie, Liu Lei, Yang Chunhong, Wang Yanlin, Diao Mingrui, Deng Shiwu. Department of Cardiovascular Medicine, Chengdu Xindu District People's Hospital, Sichuan, Chengdu 610000, China  
Funding program: Sichuan Medical Youth Innovation and Scientific Research Project Plan (Q21073)

Corresponding author: Huang Lie, E-mail: huanglie2268@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the impact of nicorandil on coronary microcirculation dysfunction and myocardial perfusion reserve in patients with obstructive coronary heart disease (OCHD). **Methods** A total of 178 patients with OCHD admitted to our hospital from January 2022 to December 2024 were selected and divided into two groups, with 89 cases in each group. The control group received conventional basic treatment, while the study group received nicorandil in addition to the treatment given to the control group. The differences in clinical efficacy, coronary microcirculation dysfunction, myocardial perfusion reserve, cardiac function, and adverse reactions between the two groups were compared. **Results** The clinical efficacy of the study group was significantly higher than that of the control group ( $\chi^2 = 4.773$ ,  $P < 0.05$ ). Repeated-measures analysis revealed significant time, between-group, and interaction effects for distal coronary pressure (Pd), index of microcirculatory resistance (IMR), myocardial blood flow, blood flow velocity, transmural myocardial perfusion reserve index (transmural MPRI), peak myocardial signal intensity, maximum upslope rate of first-pass perfusion, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), creatine kinase-MB (CK-MB), and cardiac troponin I (cTnI) in both groups ( $P < 0.05$ ). For the time to peak of first-pass perfusion, significant time and interaction effects were observed in both groups ( $P < 0.05$ ). After the intervention, the time to peak of first-pass perfusion, Pd, IMR, NT-proBNP, CK-MB, and cTnI were significantly reduced, while the trans-

mural MPRI, peak myocardial signal intensity, maximum upslope rate of first-pass perfusion, myocardial blood flow, and blood flow velocity were significantly increased. The magnitude of these changes was greater in the study group than in the control group ( $t=12.968, 26.790, 108.735, 91.296, 146.835, 426.022, 42.097, 121.478, 36.722, 56.127, 14.070$ , respectively;  $P<0.05$ ). No statistically significant difference was observed in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $\chi^2=0.097, P>0.05$ ). **Conclusion** Nicorandil has a significant therapeutic effect on patients with OCHD. It can effectively improve coronary microcirculation dysfunction, enhance myocardial perfusion reserve, reduce the levels of myocardial injury markers, and does not increase the incidence of adverse reactions during the treatment process, demonstrating good safety.

**【Key words】** Obstructive coronary heart disease; Nicorandil; Coronary microcirculation dysfunction; Myocardial perfusion reserve; Cardiac function; Therapeutic effect

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary artery disease, CAD) 作为全球范围内致死、致残率最高的心血管疾病之一,其病理生理机制已从传统的大血管狭窄逐步向微循环功能障碍领域延伸<sup>[1]</sup>。尽管经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 技术的革新显著改善了梗阻性 CAD 患者的宏观血管再通率,但临床实践中仍有 30%~50% 的患者术后出现微循环阻力指数升高、心肌灌注不匹配等微循环障碍现象,直接导致心绞痛复发率增加及远期预后恶化<sup>[2-3]</sup>。在此背景下,针对冠状动脉微循环障碍 (coronary microvascular dysfunction, CMD) 的干预策略已成为当前心血管领域的研究热点。尼可地尔作为 ATP 敏感钾通道开放剂,其通过促进血管平滑肌超极化扩张微血管、抑制血小板聚集及减少氧自由基生成等多靶点效应,在改善心肌微循环方面展现出独特优势<sup>[4]</sup>。既往研究表明,尼可地尔可有效提升非梗阻性冠心病患者的心肌血流储备分数 (myocardial flow reserve, MFR),但其对合并宏观血管梗阻的 CAD 患者微循环灌注及心肌灌注储备 (myocardial perfusion

reserve, MPR) 的调控作用尚存争议<sup>[5]</sup>。特别在评估指标选择上,现有研究多局限于单时相血流参数分析,缺乏对动态心肌灌注储备功能的系统评价。基于此,本研究探讨尼可地尔对梗阻性冠心病患者冠状动脉微循环障碍及心肌灌注储备的影响研究,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2024 年 12 月成都市新都区人民医院心血管内科收治的梗阻性冠心病患者 178 例,所有患者均符合慢性冠状动脉综合症的临床诊断标准<sup>[6]</sup>,并经冠状动脉造影证实存在至少 1 支主要冠状动脉管腔直径狭窄  $\geq 50\%$ 。且处于临床稳定期 (CCS 状态) 的梗阻性冠心病患者,排除急性冠状动脉综合征及非梗阻性原因 (如微血管疾病、血管痉挛) 导致的慢性冠状动脉综合征患者。按随机数字表法分为对照组和研究组,各 89 例,2 组一般临床资料比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院医学伦理委员会审批同意 (20221025),全部患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

表 1 2 组梗阻性冠心病患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of baseline clinical data between the two groups of patients with obstructive coronary heart disease

组别	对照组 (n=89)	研究组 (n=89)	$t/\chi^2$ 值	P 值	
性别 [例 (%)]	男	43 (48.31)	39 (43.82)	0.362	0.548
	女	46 (51.69)	50 (56.18)		
年龄 ( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	56.01 $\pm$ 8.91	55.64 $\pm$ 9.24	0.273	0.786	
病程 ( $\bar{x}\pm s$ , 年)	4.28 $\pm$ 0.62	4.30 $\pm$ 0.63	0.240	0.811	
合并症 [例 (%)]	高血压	31 (34.83)	30 (33.71)	0.091	0.763
	糖尿病	33 (37.08)	31 (34.83)		
	其他	25 (28.09)	28 (31.46)		
左心室功能指标 ( $\bar{x}\pm s$ )	射血分数 (%)	69.13 $\pm$ 5.24	68.22 $\pm$ 6.54	1.018	0.310
	舒张末容积 (ml)	129.54 $\pm$ 24.82	127.57 $\pm$ 26.25	0.513	0.608
	重量 (g)	89.71 $\pm$ 16.89	90.89 $\pm$ 15.49	0.486	0.628
病变支数 [例 (%)]	单支	41 (46.07)	39 (43.82)	0.088	0.767
	多支	23 (25.84)	22 (24.72)		
	左主干	25 (28.09)	28 (31.46)		
心功能分级 [例 (%)]	I 级	25 (28.09)	23 (25.84)	0.076	0.783
	II 级	35 (39.33)	38 (42.70)		
	III 级	29 (32.58)	28 (31.46)		

**1.2 病例选择标准** (1) 纳入标准:符合《中国慢性冠脉综合征患者诊断及管理指南》<sup>[6]</sup> 中相关标准,症状稳定且经冠状动脉造影证实为至少 1 支主要冠状动脉狭窄  $\geq 50\%$  的梗阻性冠心病患者;临床资料完整;无严重并发症者;病情稳定者;无本次研究药物过敏者。(2) 排除标准:严重肝肾功能不全;急性感染、甲状腺功能亢进;妊娠及哺乳期妇女;合并肿瘤者;近期接受相关治疗者;精神疾病者。

**1.3 治疗方法** 对照组:采用常规基础治疗干预,药物治疗以抗血小板、调脂稳斑、 $\beta$  受体阻滞、扩张冠状动脉抗缺血及降压护心 (ACEI/ARB/钙拮抗剂) 为核心,需个体化调整剂量并长期规范用药,定期监测肝肾功能、血脂、血糖及肌酸激酶等指标;生活方式干预需严格低盐低脂饮食 (控制总热量与胆固醇摄入)、规律有氧运动 (如步行/游泳,避免竞技性高强度活动)、强制戒烟并限制酒精摄入 (男性  $< 25$  g/d、女性  $< 15$  g/d),同时通过饮食-运动协同管理体质量 (BMI  $18.5 \sim 23.9$  kg/m<sup>2</sup>);病情监测涵盖基础指标 (血压、心率、血脂、血糖等)、心脏功能评估 (心电图、超声心动图等) 及高危患者冠状动脉造影筛查;并发症管理需积极控制血压、血糖、血脂等危险因素,定期筛查心力衰竭标志物 (NT-proBNP) 及动态心电图监测心律失常,对已发生心力衰竭 (LVEF  $\leq 40\%$ ) 者强化利尿/强心/神经内分泌拮抗治疗,恶性心律失常 (室性心动过速、心室纤颤) 则需植入心律转复除颤器 (ICD) 并优化药物联用方案。

研究组:在对照组基础上加用尼可地尔 (天方药业有限公司生产,规格 5 mg) 治疗干预,口服,每次 5 mg,每日 3 次。根据患者情况可逐渐增加剂量至每次 10 mg,每日 3 次。具体剂量需根据患者病情、年龄、体质量等因素由医生个体化调整。2 组患者均治疗干预 3 个月后进行观察及比较。

**1.4 观察指标与方法**

**1.4.1 冠状动脉微循环障碍指标检测:**于治疗前、治疗后 3 个月采用冠状动脉压力导丝在造影中直接测量远端冠状动脉压 (Pd);利用带温压传感器的专用导丝在静息与充血状态下结合压力及平均传导时间计算得出微循环阻力指数 (IMR);心肌血流量借助核素心血管造影术通过放射性同位素标记、示踪剂显像或血流敏感序列成像进行测量;血流速度采用超声心动图设备进行检测。

**1.4.2 心肌灌注储备指标检测:**于治疗前、治疗后 3 个月采用 MR 设备,检测患者的首过达峰时间、跨壁心肌灌注储备指数 (MPRI)、心肌信号强度峰值、首过最

大上升斜率等指标。

**1.4.3 心功能指标检测:**于治疗前、治疗后 3 个月采用免疫荧光法检测 N-末端脑钠肽前体 (NT-proBNP);化学发光法检测肌酸激酶同工酶 MB (CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I (cTnI)。

**1.4.4 安全性监测:**观察记录治疗过程中的不良反应,包括发热、恶心呕吐、下肢浮肿、头晕等情况,计算并比较 2 组不良反应发生率。

**1.5 临床疗效判定标准**<sup>[7]</sup> 显效:心绞痛基本消失 (发作频率及硝酸甘油用量减少  $\geq 80\%$ ),加拿大心血管学会心绞痛分级 (CCS) 分级改善  $\geq 2$  级,静息心电图缺血性 ST 段下移基本恢复正常;有效:心绞痛明显减轻 (发作频率及硝酸甘油用量减少  $50\% \sim 79\%$ ),CCS 分级改善 1 级,心电图缺血性 ST-T 改变明显改善;无效:症状及心电图均未达到有效标准。总有效率 = (显效+有效) / 总例数  $\times 100\%$ 。

**1.6 统计学方法** 应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计数资料以频数或构成比 (%) 表示,行  $\chi^2$  检验或秩和检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间 Pd、IMR、心肌血流量、血流速度、首过达峰时间、跨壁 MPRI、心肌信号强度峰值、首过最大上升斜率、NT-proBNP、CK-MB、cTnI 行独立样本  $t$  检验,组内比较行配对样本  $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 2 组梗阻性冠心病患者临床疗效比较** 治疗 3 个月,研究组临床总有效率为 94.38%,显著高于对照组的 84.27%,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.773, P = 0.029$ ),见表 2。

表 2 2 组梗阻性冠心病患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between the two groups of patients with obstructive coronary heart disease

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	89	30(33.71)	45(50.56)	14(15.73)	75(84.27)
研究组	89	35(39.33)	49(55.06)	5(5.62)	84(94.38) <sup>a</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 2 组梗阻性冠心病患者治疗前后冠状动脉微循环障碍指标比较** 治疗前 2 组 Pd、IMR、心肌血流量、血流速度比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗 3 个月,2 组患者的 Pd、IMR 均降低,而心肌血流量、血流速度均升高,且研究组降低/升高幅度均大于对照组 ( $P < 0.01$ ),见表 3。

**2.3 2 组梗阻性冠心病患者治疗前后心肌灌注储备**

指标比较 治疗前 2 组患者首过达峰时间、跨壁 MPRI、心肌信号强度峰值、首过最大上升斜率等差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗 3 个月后, 2 组首过达峰时间降低, 跨壁 MPRI、心肌信号强度峰值、首过最大上升斜率等均升高, 且研究组降低/升高幅度大于对照组 ( $P<0.01$ ), 见表 4。

2.4 2 组梗阻性冠心病患者治疗前后心功能指标比较 治疗前 2 组患者 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗 3 个月后 2 组患者的 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 均显著降低, 且研究组降低幅度大于对照组 ( $P<0.05$ ), 见表 5。

表 5 2 组梗阻性冠心病患者治疗前后心功能指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.5 Comparison of cardiac function indices between the two groups of patients with obstructive coronary heart disease before and after treatment

组别	时间	NT-proBNP (ng/L)	CK-MB (U/L)	cTnI ( $\mu\text{g/L}$ )
对照组 (n=89)	治疗前	211.54±22.66	74.85±11.34	0.77±0.11
	治疗后	105.43±11.74	43.23±5.41	0.57±0.09
研究组 (n=89)	治疗前	213.66±20.56	75.29±10.66	0.76±0.10
	治疗后	89.66±10.24	34.83±3.66	0.32±0.07
t/P 对照组内值		60.046/<0.001	30.706/<0.001	20.000/<0.001
t/P 研究组内值		70.176/<0.001	39.277/<0.001	44.200/<0.001
t/P 治疗后组间值		91.296/<0.001	146.835/<0.001	426.022/<0.001

表 3 2 组梗阻性冠心病患者治疗前后冠状动脉微循环障碍指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.3 Comparison of coronary microcirculation dysfunction indices between the two groups of patients with obstructive coronary heart disease before and after treatment

组别	时间	Pd (mmHg)	IMR	心肌血流量 ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ )	血流速度 (cm/s)
对照组 (n=89)	治疗前	76.58±17.83	57.11±10.38	8.28±1.18	0.63±0.12
	治疗后	67.51±14.36	44.73±9.70	10.40±1.29	0.72±0.10
研究组 (n=89)	治疗前	75.68±18.57	56.76±11.53	8.23±1.47	0.64±0.10
	治疗后	55.86±15.65	30.42±8.57	12.59±2.44	0.78±0.12
t/P 对照组内值		4.980/<0.001	11.698/<0.001	13.294/<0.001	8.000/<0.001
t/P 研究组内值		10.878/<0.001	24.873/<0.001	27.275/<0.001	12.727/<0.001
t/P 治疗后组间值		26.790/<0.001	108.735/<0.001	56.127/<0.001	14.070/<0.001

表 4 2 组梗阻性冠心病患者治疗前后心肌灌注储备指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.4 Comparison of myocardial perfusion reserve indices between the two groups of patients with obstructive coronary heart disease before and after treatment

组别	时间	首过达峰时间 (s)	跨壁 MPRI	心肌信号强度峰值 (%)	首过最大上升斜率 (%)
对照组 (n=89)	治疗前	4.88±1.41	1.44±0.40	20.73±5.68	25.12±4.53
	治疗后	3.19±1.02	1.86±0.47	28.66±6.19	33.69±6.74
研究组 (n=89)	治疗前	5.01±1.21	1.41±0.39	20.28±5.34	24.64±4.30
	治疗后	2.73±0.62	2.34±0.52	39.13±6.48	39.42±5.86
t/P 对照组内值		12.649/<0.001	7.439/<0.001	11.780/<0.001	16.229/<0.001
t/P 研究组内值		17.022/<0.001	16.246/<0.001	28.004/<0.001	28.009/<0.001
t/P 治疗后组间值		12.968/<0.001	42.097/<0.001	121.478/<0.001	36.722/<0.001

2.5 2 组不良反应比较 治疗过程中, 研究组不良反应发生率为 5.62%, 对照组为 6.74%, 2 组比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.097, P=0.756$ ), 见表 6。

表 6 2 组梗阻性冠心病患者不良反应比较 [例(%)]

Tab.6 Comparison of adverse reactions between the two groups of patients with obstructive coronary heart disease

组别	例数	发热	恶心呕吐	下肢浮肿	头晕	总发生率
对照组	89	2(2.25)	1(1.12)	1(1.12)	2(2.25)	6(6.74)
研究组	89	2(2.25)	2(2.25)	0	1(1.12)	5(5.62)

### 3 讨论

梗阻性冠心病是由于冠状动脉存在显著狭窄或阻塞, 导致心肌血液供应严重不足, 进而引发心肌缺血、缺氧甚至坏死, 全球发病率约 10%, 成为心血管病死亡主因<sup>[8-9]</sup>。更值得关注的是, 20%~30% 冠状动脉造影未见明显狭窄的患者实际存在冠状动脉微循环障碍, 这种微血管水平的功能异常直接导致心肌血供与氧耗失衡, 引发心绞痛、心肌梗死乃至心功能衰竭, 且因诊断手段局限常被临床忽视<sup>[10-11]</sup>。常规治疗策略存在显著不足: 硝酸酯类药物过度使用而  $\beta$  受体阻滞剂应用不足, 导致心率控制不达标; 介入治疗过度关注大血管狭窄病变, 忽视微循环障碍的评估与干预; 传统

药物如钙拮抗剂仅能部分缓解症状,无法从根本上改善微循环灌注<sup>[12-13]</sup>。尼可地尔作为具有 ATP 敏感钾通道开放特性的抗心绞痛药物,近年来在梗阻性冠心病合并冠状动脉微循环障碍的治疗中展现出独特优势,它通过双重机制发挥作用:其钾通道开放特性可扩张冠状动脉平滑肌,显著增加心肌血流量,同时对抗微血管痉挛,改善毛细血管通透性,从而恢复心肌灌注储备<sup>[14-15]</sup>。多项临床研究证实,尼可地尔不仅能有效缓解心绞痛症状,更可降低主要心血管事件发生率,尤其对冠状动脉微循环障碍患者,其疗效显著优于传统治疗方案<sup>[16-17]</sup>,与本研究结论一致。

本研究显示,治疗 3 个月后,研究组临床疗效、心肌血流量、血流速度、跨壁 MPRI、心肌信号强度峰值、首过最大上升斜率均高于对照组;Pd、IMR、首过达峰时间均低于对照组。分析原因可能在于:尼可地尔通过激活 ATP 敏感性钾通道,一方面直接松弛冠状动脉平滑肌,缓解血管痉挛并扩张包括微小血管在内的各级冠状动脉,显著降低微血管阻力、改善冠状动脉血流灌注,使心肌血流量和血流速度增加,造影剂在心肌中快速富集,表现为心肌信号强度峰值升高、首过最大上升斜率增大,同时缩短造影剂达峰时间;另一方面其细胞的保护效应可减轻心肌缺血再灌注损伤,维护心肌功能储备,进而提升整体临床疗效<sup>[18-19]</sup>。另外,冠状动脉阻力下降直接降低 Pd,IMR 随血管扩张及痉挛缓解而显著降低,跨壁磁共振 MPRI 则因心肌灌注储备能力增强而升高,其多维度指标的改善共同验证尼可地尔在改善梗阻性冠心病患者冠状动脉微循环障碍、优化心肌灌注储备中的核心作用机制<sup>[20-21]</sup>。本研究显示,研究组患者的 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 低于对照组,2 组不良反应差异无统计学意义( $P>0.05$ )。分析原因可能在于:尼可地尔通过双重机制降低梗阻性冠心病患者心肌损伤标志物水平并保障用药安全,其钾离子通道开放特性可扩张冠状动脉、改善心肌灌注,直接减轻心肌缺血缺氧损伤,从而降低反映心功能负荷的 NT-proBNP 及心肌损伤特异性标志物 CK-MB、cTnI 水平;同时该药物对血流动力学影响温和,不显著改变血压、心率等生命体征,且临床通过个体化剂量调整与不良反应监测体系,在常规剂量范围内有效控制潜在风险,实现心肌保护与安全性双重获益<sup>[22-25]</sup>。

综上所述,尼可地尔对梗阻性冠心病患者具有显著疗效,其能有效改善冠状动脉微循环障碍,提升心肌灌注储备功能,降低心肌损伤标志物水平,且在治疗过程中未增加不良反应发生率,安全性良好,为该类患者提供一种安全有效的治疗选择,不过未来仍需更多

研究进一步深入验证其临床应用价值。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

黄烈:提出研究方向、研究思路,研究选题;刘磊:设计方案、研究流程;杨春红:实施研究过程,数据收集,分析整理;王炎林、刁明锐:文献调研与整理,设计论文框架,论文撰写;邓诗武:论文修订

**参考文献**

- [1] Almeida AG. Ischemia with non-obstructive coronary disease as detected by myocardial scintigraphy: A benign or malignant prognosis? [J] Rev Port Cardiol, 2023, 42(6): 525-527. DOI: 10.1016/j.repc.2023.03.003.
- [2] Albuquerque F, Oliveira AF, de Araújo Goncalves P, et al. Predicting obstructive coronary artery disease in heart failure with reduced ejection fraction: A practical clinical score [J]. Rev Port Cardiol, 2023, 42(1): 21-28. DOI: 10.1016/j.repc.2021.09.020.
- [3] 杨冠蕊,张竹林,张丽贞.冠状动脉给予尼可地尔及替罗非班对急性 STEMI 病人 PPCI 后心肌灌注的改善作用[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(23): 4038-4041. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2020.23.031.
- [4] 张博,范玲瓏,汪亦斌,等.尼可地尔冠状动脉内注射对冠心病经皮冠状动脉介入治疗患者冠状动脉灌注及微血管功能的影响[J].中国药物与临床, 2024, 24(6): 359-363. DOI: 10.11655/zgywylc2024.06.004.
- [5] 韩孝宇,代玉涵,朱爱红,等.尿激酶原联合尼可地尔术前冠状动脉灌注对 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后心功能和炎症反应及预后的影响[J].中国心血管病研究, 2021, 19(5): 408-413. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2021.05.05.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国慢性冠脉综合征患者诊断及治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(6): 589-614. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20240325-00168.
- [7] 蒲婷婷,刘宇,赵冰,等.尼可地尔对介入治疗老年非 ST 段抬高型心肌梗死患者冠状动脉灌注的疗效评价[J].中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(10): 1048-1051. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2022.10.010.
- [8] 叶伟云,王晓霞,陈小林,等.体外反搏联合尼可地尔治疗冠脉微循环障碍疗效及对血管内皮功能的影响[J].河北医学, 2020, 26(11): 1900-1906. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2020.11.032.
- [9] Perera D, Berry C, Hoole SP, et al. Invasive coronary physiology in patients with angina and non-obstructive coronary artery disease: a consensus document from the coronary microvascular dysfunction workstream of the British Heart Foundation/National Institute for Health Research Partnership [J]. Heart, 2022, 109(2): 88-95. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-320718.
- [10] 李安,汪文龙,陈兰英,等.降香及其替代药材改善急性心肌梗死所致的心肌损伤及冠脉微循环障碍[J].中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10): 743. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2021.10.039.
- [11] Naito R, Kasai T. Obstructive coronary artery disease, a common and curable but critical comorbidity in acute decompensated heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(11): 2150-2151. DOI: 10.1002/ehfj.2665.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.006

论著 · 临床

# 血清 sTREM2、PDGFR- $\beta$ 水平在冠状动脉微血管功能障碍患者中的表达及临床意义

谭锋, 陆倩倩, 李平珍, 张媛, 刘克坚



基金项目: 新疆生产建设兵团科技计划项目(2023AB018-12)

作者单位: 832000 新疆石河子, 石河子大学第一附属医院心血管内科

通信作者: 刘克坚, E-mail: 15309935515@163.com

**【摘要】目的** 探讨外周血可溶性髓系细胞触发受体 2 (sTREM2)、血小板衍生生长因子受体- $\beta$  (PDGFR- $\beta$ ) 水平在冠状动脉微血管功能障碍 (CMD) 患者中的表达及临床意义。**方法** 前瞻性选取 2022 年 1 月—2024 年 12 月石河子大学第一附属医院收治的冠状动脉非阻塞性心绞痛 (ANOCA) 患者 126 例, 根据冠状动脉血流储备 (CFR) 和/或微循环阻力指数 (IMR) 分为 CMD 组 61 例和非 CMD 组 65 例。采用卡钳匹配法对 CMD 组和非 CMD 组进行 1:1 配对 (匹配容差值 0.03), 最终获得 46 对组间变量均衡样本。采用酶联免疫吸附法检测血清 sTREM2、PDGFR- $\beta$  水平; Pearson 相关分析倾向性评分匹配 (PSM) 后 CMD 患者血清 sTREM2、PDGFR- $\beta$  水平与 CFR、IMR 的相关性; 多因素 Logistic 回归分析血清 sTREM2、PDGFR- $\beta$  水平对 CMD 发生的影响; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 sTREM2、PDGFR- $\beta$  水平对 CMD 发生的诊断价值。**结果** 与非 CMD 组比较, CMD 组 CFR 降低, IMR 及血清 sTREM2、PDGFR- $\beta$  水平升高 ( $t/P=6.659/<0.001, 7.717/<0.001, 4.511/<0.001, 7.109/<0.001$ ); CMD 组患者血清 sTREM2、PDGFR- $\beta$  水平分别与 CFR 呈负相关 ( $r/P=-0.734/<0.001, -0.725/<0.001$ ), 与 IMR 呈正相关 ( $r/P=0.739/<0.001, 0.714/<0.001$ ); 多因素 Logistic 回归分析显示, sTREM2 高、PDGFR- $\beta$  高为 CMD 发生的独立危险因素 [ $OR(95\%CI)=1.006(1.003\sim 1.010), 1.601(1.232\sim 2.081)$ ]; 血清 sTREM2、PDGFR- $\beta$  水平单独及二者联合诊断 CMD 的曲线下面积 (AUC) 为 0.784、0.768、0.870, 二者联合优于各自单独诊断价值 ( $Z/P=2.297/0.022, 2.615/0.009$ )。**结论** CMD 患者血清 sTREM2、PDGFR- $\beta$  水平升高, 血清 sTREM2、PDGFR- $\beta$  水平联合检测对 CMD 具有较高的诊断价值。

**【关键词】** 冠状动脉非阻塞性心绞痛; 可溶性髓系细胞触发受体 2; 血小板衍生生长因子受体- $\beta$ ; 冠状动脉微血管功能障碍; 诊断

【中图分类号】 R54

【文献标识码】 A

**Expression and clinical significance of serum sTREM2 and PDGFR- $\beta$  levels in patients with coronary microvascular dysfunction** Tan Feng, Lu Qianqian, Li Pingzhen, Zhang Yuan, Liu Kejian. Internal Medicine-Cardiovascular Department, The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Xinjiang, Shihezi 832000, China

Funding program: Shihezi University Xinjiang Production and Construction Corps Science and Technology Plan Project (2023AB018-12)

Corresponding author: Liu Kejian, E-mail: 15309935515@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression and clinical significance of peripheral blood soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (sTREM2) and platelet-derived growth factor receptor- $\beta$  (PDGFR- $\beta$ ) in patients with coronary microvascular dysfunction (CMD). **Methods** A total of 126 patients with non-obstructive angina pectoris (ANOCA) admitted to the First Affiliated Hospital of Shihezi University from January 2022 to December 2024 were prospectively selected and divided into CMD group (61 cases) and non-CMD group (65 cases) according to coronary flow reserve (CFR) and/or microcirculation resistance index (IMR). The caliper matching method was used to match the CMD group and the non-CMD group by 1:1 (matching tolerance 0.03), and 46 pairs of balanced samples of variables between groups were finally obtained. The levels of sTREM2 and PDGFR- $\beta$  in peripheral blood were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between sTREM2 and PDGFR- $\beta$  levels in peripheral blood of CMD patients after PSM and CFR and IMR. Multivariate Logistic regression and ROC curve were used to analyze the relationship between peripheral blood sTREM2, PDGFR- $\beta$  levels and CMD occurrence and diagnostic value. **Results**

Compared with the non-CMD group, the serum sTREM2 and PDGFR- $\beta$  levels in the CMD group were increased ( $t=5.447, 4.906, P<0.001$ ); the levels of sTREM2 and PDGFR- $\beta$  in peripheral blood of CMD patients were negatively correlated with CFR and positively correlated with IMR ( $r=-0.734, -0.725; 0.739, 0.714$ ; all  $P<0.001$ ); After adjusting for confounding factors, high sTREM2 and high PDGFR- $\beta$  were independent risk factors for CMD [OR(95% CI) = 1.006(1.003–1.010), 1.601(1.232–2.081)]; The area under the curve of sTREM2 and PDGFR- $\beta$  levels in peripheral blood and the combined diagnosis of CMD were 0.784, 0.768 and 0.870, respectively. The combined diagnosis value was better than that of the single diagnosis value ( $Z=2.297, 2.615, P=0.022, 0.009$ ). **Conclusion** The elevated levels of sTREM2 and PDGFR- $\beta$  in peripheral blood of ANOCA patients are closely related to CMD. The combination of sTREM2 and PDGFR- $\beta$  levels in peripheral blood has a high diagnostic value for CMD.

**【Key words】** Angina with non-obstructive coronary arteries; Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2; Platelet-derived growth factor receptor- $\beta$ ; Coronary microvascular dysfunction; Diagnosis

心绞痛是冠心病最常见的类型,临床中超过 70% 的心绞痛患者表现为冠状动脉非阻塞性心绞痛 (angina with non-obstructive coronary arteries, ANOCA),常因无阻塞导致误诊及治疗不足<sup>[1-2]</sup>。其关键病理生理机制是冠状动脉微血管功能障碍 (coronary microvascular dysfunction, CMD) 引起冠状动脉微血管的结构或功能受损,炎症反应、动脉粥样硬化参与 CMD 过程<sup>[3-4]</sup>。髓系细胞触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2) 是一种跨膜免疫蛋白,具有抗炎和调节动脉粥样硬化形成的作用,而可溶性 TREM2 (soluble TREM2, sTREM2) 作为裂解产物已被报道为冠心病的独立影响因子<sup>[5-6]</sup>。血小板衍生生长因子受体- $\beta$  (platelet-derived growth factor receptor- $\beta$ , PDGFR- $\beta$ ) 是一种跨膜受体,能通过血管平滑肌细胞表型转换促进动脉粥样硬化<sup>[7]</sup>。研究表明,血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor subunit, PDGF)/PDGFR- $\beta$  通路基因遗传变异与冠心病发生有关<sup>[8]</sup>。目前关于血清 sTREM2、PDGFR- $\beta$  水平在 CMD 患者中的表达及临床意义尚缺乏报道,基于此,本研究拟探讨 sTREM2、PDGFR- $\beta$  在 CMD 患者中的表达及其潜在诊断价值,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 前瞻性选取 2022 年 1 月—2024 年 12 月石河子大学第一附属医院收治的 ANOCA 患者 126 例,男 59 例,女 67 例;年龄 42~87 (65.25 $\pm$ 11.19) 岁;体质指数 18.14~31.29 (25.10 $\pm$ 3.03) kg/m<sup>2</sup>;吸烟史 16 例;糖尿病 22 例,高血压 43 例,高脂血症 50 例。根据冠状动脉血流储备 (coronary flow reserve, CFR) 和/或微循环阻力指数 (index of microcirculatory resistance, IMR) 将 ANOCA 患者分为 CMD 组 (61 例) 和非 CMD 组 (65 例),通过 SPSS 28.0 软件进行倾向性评分匹配 (propensity score matching, PSM),采用卡钳匹配法对 CMD 组和非 CMD 组进行 1:1 配对 (匹配容差值

0.03), 最终获得 46 对组间变量均衡样本,对组间变量均衡样本 46 对进行分析。CMD 组与非 CMD 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 (2021302),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年龄>18 岁;②初次诊断为 ANOCA,符合《欧洲非阻塞性冠状动脉缺血疾病专家共识》<sup>[9]</sup> 诊断标准;③有心绞痛症状,冠状动脉造影显示无阻塞性冠状动脉病变 (心外膜血管狭窄 $\geq 50\%$ );④成功完成冠状动脉造影和冠状动脉内多普勒导丝检测;⑤临床资料完整。(2) 排除标准:①既往急性冠状动脉综合征;②恶性肿瘤患者;③血运重建史;④先天性心脏病或合并心脏瓣膜病等其他心脏疾病或左心室收缩功能降低 (射血分数 $<50\%$ );⑤合并肝、肾、肺等其他重要脏器严重功能损害;⑥合并急慢性感染;⑦自身免疫性疾病或近 3 个月内使用免疫制剂;⑧对本研究药物过敏;⑨妊娠及哺乳期妇女。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 CMD 评估:于 ANOCA 患者入院后 12 h 内,在冠状动脉造影术中采用多普勒血流导丝技术 (Abbott 公司, PressureWire<sup>TM</sup> X) 进行 CMD 评估。通过中心静脉持续泵注腺苷 (166  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ), 诱导冠状动脉最大充血,然后将带有多普勒传感器的导丝经导管送入左冠状动脉或右冠状动脉的非狭窄部位,记录平均基线冠状动脉流速、平均峰值冠状动脉流速,以及静息和最大充血状态下的远端冠状动脉压力和平均传导时间。计算 CFR [平均峰值/基线冠状动脉流速 (cm/s)] 和 IMR [最大充血状态下的远端冠状动脉压力 (mmHg)  $\times$  平均传导时间 (s)], 参考《中国多学科微血管疾病诊断与治疗专家共识》<sup>[10]</sup> 将 CFR $\leq 2.5$  和/或 IMR $\geq 25$  诊断为 CMD, 根据是否存在 CMD 将 ANOCA 患者分为 CMD 组 61 例和非 CMD 组 65 例。

1.3.2 血清 sTREM2、PDGFR- $\beta$  水平检测:于 ANOCA

患者入院次日清晨采集空腹外周肘静脉血 4 ml,离心后留取血清,采用酶联免疫吸附法检测血清 sTREM2 (南京卡米洛生物工程有限公司,2H-KMLJh314378)、PDGFR-β(上海信帆生物科技有限公司,XFH13212)水平,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用χ<sup>2</sup>检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 t 检验;Pearson 相关分析 PSM 后 CMD 患者血清 sTREM2、PDGFR-β 水平与 CFR、IMR 的相关性;多因素 Logistic 回归分析血清 sTREM2、PDGFR-β 水平对 CMD 发生的影响;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sTREM2、PDGFR-β 水平对 CMD 发生的诊断价值。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组 CFR、IMR 及血清 sTREM2、PDGFR-β 水平比较 与非 CMD 组比较,CMD 组 CFR 降低,IMR 及血清 sTREM2、PDGFR-β 水平升高( $P<0.01$ ),见表 2。

2.2 CMD 患者血清 sTREM2、PDGFR-β 水平与 CFR、IMR 的相关性 Pearson 相关性分析显示,CMD 患者

血清 sTREM2、PDGFR-β 水平分别与 CFR 呈负相关( $r/P=-0.734/<0.001$ 、 $-0.725/<0.001$ ),与 IMR 呈正相关( $r/P=0.739/<0.001$ 、 $0.714/<0.001$ )。

2.3 多因素 Logistic 回归分析血清 sTREM2、PDGFR-β 水平对 CMD 发生的影响 以 CMD 发生为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中  $P<0.05$  项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:sTREM2 高、PDGFR-β 高为 CMD 发生的独立危险因素( $P<0.01$ ),见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析血清 sTREM2、PDGFR-β 水平对 CMD 发生的影响

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of serum sTREM2 and PDGFR-β levels associated with the occurrence of CMD

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
sTREM2 高	0.006	0.002	11.751	0.001	1.006	1.003~1.010
PDGFR-β 高	0.470	0.134	12.365	<0.001	1.601	1.232~2.081

2.4 血清 sTREM2、PDGFR-β 水平对 CMD 发生的诊断价值分析 绘制血清 sTREM2、PDGFR-β 水平诊断

表 1 非 CMD 组与 CMD 组 ANOCA 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between non-CMD group and CMD group of ANOCA patients

项 目	非 CMD 组(n=46)	CMD 组(n=46)	χ <sup>2</sup> /t 值	P 值
男[例(%)]	20(43.48)	22(47.83)	0.175	0.675
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	63.39±11.05	67.50±11.09	1.780	0.078
体质指数( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	24.94±3.26	25.24±2.62	0.487	0.628
吸烟史[例(%)]	7(15.22)	9(19.57)	0.303	0.582
糖尿病[例(%)]	10(21.74)	12(26.09)	0.069	0.793
高血压[例(%)]	20(43.48)	23(50.00)	0.393	0.531
高脂血症[例(%)]	23(50.00)	27(58.70)	0.701	0.402
空腹血糖( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	6.42±2.11	6.78±1.57	0.911	0.365
糖化血红蛋白( $\bar{x}\pm s$ ,%)	6.03±0.98	6.33±1.04	1.412	0.161
肌酐( $\bar{x}\pm s$ ,μmol/L)	61.94±21.80	65.92±20.03	0.911	0.365
丙氨酸氨基转移酶( $\bar{x}\pm s$ ,U/L)	23.33±10.40	25.97±11.33	1.164	0.247
肌钙蛋白 I( $\bar{x}\pm s$ ,μg/L)	0.01±0.01	0.02±0.01	1.733	0.087
总胆固醇( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	4.08±1.00	4.36±0.78	1.491	0.139
甘油三酯( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.42±0.62	1.59±0.80	1.108	0.271
高密度脂蛋白胆固醇( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.32±0.29	1.26±0.25	1.172	0.244
低密度脂蛋白胆固醇( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	2.46±0.64	2.59±0.69	0.961	0.339

表 2 非 CMD 组与 CMD 组 ANOCA 患者 CFR、IMR 及血清 sTREM2、PDGFR-β 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.2 Comparison of CFR, IMR, and serum sTREM2 and PDGFR-β levels between the two groups

组 别	例数	CFR	IMR	sTREM2(ng/L)	PDGFR-β(μg/L)
非 CMD 组	46	3.21±1.43	18.20±8.82	665.33±256.30	4.49±1.66
CMD 组	46	1.62±0.76	39.87±16.88	969.78±379.28	7.75±2.63
t 值		6.659	7.717	4.511	7.109
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

CMD 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 sTREM2、PDGFR-β 水平单独及二者联合诊断 CMD 的 AUC 为 0.784、0.768、0.870,二者联合优于各自单独诊断价值( $Z/P=2.297/0.022, 2.615/0.009$ ),见表 4、图 1。

表 4 血清 sTREM2、PDGFR-β 水平对 CMD 发生的诊断价值分析

Tab.4 Comparison of the diagnostic value of serum sTREM2 and PDGFR-β levels for CMD

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
sTREM2	822.85 ng/L	0.784	0.685~0.863	0.783	0.739	0.522
PDGFR-β	5.91 μg/L	0.768	0.668~0.850	0.957	0.457	0.413
二者联合		0.870	0.784~0.931	0.804	0.804	0.609

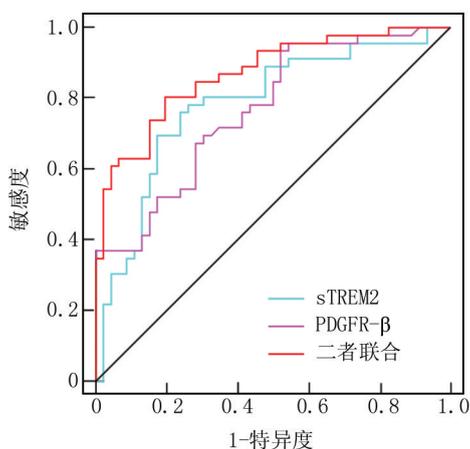


图 1 血清 sTREM2、PDGFR-β 水平诊断 CMD 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum sTREM2 and PDGFR-β levels for the diagnosis of CMD

### 3 讨论

CMD 是指冠状动脉造影未发现明显狭窄病变的情况下,冠状动脉微血管结构或功能异常导致的心肌灌注不足,以心绞痛为主要临床表现,常见于 ANOCA 患者,且尤以女性更为常见<sup>[2-3]</sup>。由于 CMD 与不良心血管事件(如心力衰竭、心肌梗死)和心源性死亡风险增加密切相关,早期识别 CMD 对改善患者预后具有重要意义<sup>[11]</sup>。目前 CMD 的诊断依赖于侵入性手段,主要包括评估总体冠状动脉储备的 CFR 和反映冠状动脉微循环功能状态的 IMR,但这些操作存在创伤性强、成本高、操作复杂、设备和操作人员技术要求较高等局限性,正电子发射型计算机断层显像等无创技术虽然也能用于 CFR 评估,但也存在设备昂贵、临床应用耗时费力等局限性<sup>[12-13]</sup>。因此,迫切需要寻找简单、经

济、无创、可重复的血液标志物识别 CMD。

炎症反应和动脉粥样硬化在 CMD 中发挥重要作用,炎症反应能通过损伤微血管内皮、血管痉挛等引起 CMD,同时炎症反应、血管内皮损伤、血管平滑肌细胞表型转换能促进动脉粥样硬化,阻塞远端微循环,导致 CMD 发生发展<sup>[14]</sup>。TREM2 是由单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞等髓系细胞表达的一种跨膜免疫受体,结合配体后能限制炎症反应,并通过调节巨噬细胞功能来参与动脉粥样硬化过程<sup>[15]</sup>。既往研究发现,TREM2 表达随着小鼠动脉粥样硬化形成时间的推移而增加,但 TREM2 阳性的泡沫细胞表现为低炎症基因表达,机制研究表明 TREM2 能促进巨噬细胞的细胞清除活性,清除斑块中积聚的坏死碎片以减轻斑块内炎症反应,并能促进胆固醇外流和吞噬功能<sup>[16-17]</sup>。Piollet 等<sup>[18]</sup>实验也显示,尽管 TREM2 在实验模型和人类动脉粥样硬化的巨噬细胞泡沫细胞中高度表达,但 TREM2 缺陷可加剧动脉粥样硬化进程,反之上调 TREM2 有助于限制早期动脉粥样硬化中坏死核心形成,从而延缓其进展。这些研究表明 TREM2 具有抗炎和抗动脉粥样硬化形成的作用,其高表达可能是一种代偿性机制。sTREM2 是由 TREM2 胰蛋白酶剪切后释放到血液中的裂解产物,能很好地反映 TREM2 活性<sup>[14]</sup>。目前已有研究报道了 sTREM2 对冠心病患者的临床价值,如 Liu 等<sup>[6]</sup>指出,血清 sTREM2 水平升高为冠心病的独立预测因子。Cuciuc 等<sup>[19]</sup>指出,血清 sTREM2 水平升高与冠心病患者死亡风险增加有关。故推测 sTREM2 水平可能与 CMD 存在联系。本研究发现,CMD 患者血清 sTREM2 水平与 CFR 呈负相关,与 IMR 呈正相关,血清 sTREM2 高为 CMD 发生的独立危险因素,说明血清 sTREM2 水平升高与 CMD 发生有关,该现象可能反映了一种代偿性反应机制。TREM2 作为一种主要表达于巨噬细胞表面的受体,具有调控脂质代谢、促进胆固醇外排、增强凋亡细胞清除能力及抑制炎症反应等多重功能:可通过增强线粒体氧化磷酸化维持脂质代谢稳态,上调固醇外排相关基因促进胆固醇清除,提升细胞清除效率以减轻炎症反应,同时抑制 Toll 样受体通路和下调促炎因子表达,缓解局部慢性炎症反应;这些机制有助于抑制炎症反应和动脉粥样硬化形成<sup>[20-21]</sup>。在 CMD 发生发展过程中,持续的炎症反应刺激和微血管损伤可能诱导机体上调 TREM2 表达以发挥保护作用,TREM2 在活化过程中被剪切生成可溶性形式的 sTREM2 释放入血,因此血清 sTREM2 水平升高可能是 TREM2 信号通路激活的标志,代表机体对 CMD 病理过程的一种主动代偿

性调节反应。

PDGFR- $\beta$  是由血管平滑肌细胞、成纤维细胞、免疫细胞等表达的一种跨膜酪氨酸激酶受体,能通过结合 PDGF-BB,诱导血管平滑肌细胞从收缩表型向合成表型转化,迁移至内膜并大量增殖,从而促进动脉粥样硬化形成<sup>[7]</sup>。如 PDGFR- $\beta$  在动脉粥样硬化小鼠中高表达,能加速血管平滑肌细胞表型转换,促进动脉粥样硬化形成,同时 PDGF-BB/PDGFR- $\beta$  激活能诱导血管平滑肌细胞增殖和迁移,促进小鼠颈动脉粥样硬化形成,而抑制 PDGFR- $\beta$  表达可逆转上述过程<sup>[22-24]</sup>。这些研究表明 PDGFR- $\beta$  与动脉粥样硬化密切相关。Wei 等<sup>[8]</sup> 研究指出,中国人群 PDGF/PDGFR- $\beta$  通路基因遗传变异及 mRNA 表达升高与冠心病风险有关。故推测 PDGFR- $\beta$  水平可能与 CMD 存在联系。本研究发现,CMD 患者血清 PDGFR- $\beta$  水平与 CFR 呈负相关,与 IMR 呈正相关,血清 PDGFR- $\beta$  升高为 CMD 发生的独立危险因素,说明血清 PDGFR- $\beta$  水平升高与 CMD 发生有关。其原因可能为,PDGFR- $\beta$  水平升高能结合 PDGF-BB,诱导血管平滑肌细胞表型转换,促进动脉粥样硬化形成并加速斑块不稳定性和破裂,形成大量微栓子进入微循环而增加 CMD 风险。Aslan 等<sup>[25]</sup> 也报道,血清 PDGFR- $\beta$  水平升高与微血管性心绞痛发生独立相关。同时,血管痉挛能通过引起冠状动脉微血管持续性或间歇性收缩,导致冠状动脉微循环灌注不足,是 CMD 发生的重要机制,而血管平滑肌细胞异常增殖和迁移是导致血管痉挛的重要原因之一<sup>[26-31]</sup>。多项研究也指出,PDGFR- $\beta$  水平升高与脑血管痉挛发生相关,血清 PDGFR- $\beta$  水平升高可能通过促进血管平滑肌细胞异常增殖和迁移,诱导微血管痉挛而增加 CMD 发生风险<sup>[32-33]</sup>。

本研究 ROC 曲线显示,血清 sTREM2、PDGFR- $\beta$  水平及二者联合诊断 CMD 的曲线下面积为 0.784、0.768、0.870,二者联合优于各自单独诊断价值。这说明血清 sTREM2、PDGFR- $\beta$  水平有助于 CMD 诊断,同时检测血清 sTREM2、PDGFR- $\beta$  水平可以更准确地进行诊断。

#### 4 结 论

综上所述,本研究发现血清 sTREM2、PDGFR- $\beta$  水平在 CMD 患者中显著升高,二者是 CMD 的独立危险因素,ROC 曲线显示其联合检测较单独检测更具诊断价值。鉴于 CMD 常规诊断依赖侵入性血流动力学检测,本研究结果为探索无创血清标志物用于 CMD 的早期识别和风险评估提供了新的参考。但本研究为单中心小样本研究,存在选择偏倚的可能;同时,尽管通过

PSM 一定程度上平衡了组间基线差异,但仍无法完全排除潜在的偏倚因素;此外,未进行长期随访,无法评估 sTREM2、PDGFR- $\beta$  水平与 CMD 预后的关系。后续可通过扩大样本量、开展多中心研究并结合纵向随访,以进一步验证本研究结果的稳定性与临床应用价值。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

谭锋:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;陆倩倩:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;李平珍:进行文献调研与整理;张媛:进行统计学分析;刘克坚:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

**参考文献**

- [1] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J].中国循环杂志,2024,39(7):625-660. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2024.07.001.
- [2] Al-Lamee RK. Angina pectoris 2023: With and without obstructive coronary artery disease: Epidemiology, diagnosis, prognosis, and treatment[J]. Vascul Pharmacol,2024,155:107285. DOI:10.1016/j.vph.2024.107285.
- [3] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.缺血性非阻塞性冠状动脉疾病诊断及治疗中国专家共识[J].中华心血管病杂志,2022,50(12):1148-1160. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20220908-00682.
- [4] Abramik J, Mariathas M, Felekos I. Coronary microvascular dysfunction and vasospastic angina-pathophysiology, diagnosis and management strategies[J]. J Clin Med,2025,14(4):1128. DOI:10.3390/jcm14041128.
- [5] Wang S, Cao C, Peng D. The various roles of TREM2 in cardiovascular disease[J]. Front Immunol,2025,16:1462508. DOI:10.3389/fimmu.2025.1462508.
- [6] Liu W, Weng S, Liu H, et al. Serum soluble TREM2 is an independent biomarker associated with coronary heart disease[J]. Clin Chim Acta,2023,548:117499. DOI:10.1016/j.cca.2023.117499.
- [7] Cheng MF, Abdullah FS, Buechler MB. Essential growth factor receptors for fibroblast homeostasis and activation: fibroblast growth factor receptor (FGFR), platelet derived growth factor receptor (PDGFR), and transforming growth factor  $\beta$  receptor (TGF $\beta$ R)[J]. F1000Res,2024,13:120. DOI:10.12688/f1000research.143514.2.
- [8] Wei P, Xie H, Sun J, et al. Associations of genetic variation and mRNA expression of PDGF/PDGFRB pathway genes with coronary artery disease in the Chinese population[J]. J Cell Mol Med,2024,28(22):e70193. DOI:10.1111/jcmm.70193.
- [9] Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European society of cardiology working group on coronary pathophysiology & microcirculation endorsed by coronary vasomotor disorders international study group[J]. Euro Intervention,2021,16(13):1049-1069. DOI:10.4244/EIJY20M07\_01.
- [10] 中国老年医学学会心血管病分会.中国多学科微血管疾病诊断与治疗专家共识[J].中国循环杂志,2020,35(12):1149-1165.

- DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2020.12.001.
- [11] 安换换,李婉琳.吸烟与冠状动脉微血管功能障碍关系的研究新进展[J].疑难病杂志,2022,21(2):212-215,220. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.023.
- [12] 中华医学会心血管病学分会.冠状动脉微血管疾病诊断和治疗中国专家共识(2023版)[J].中华心血管病杂志,2024,52(5):460-492. DOI:10.3760/ema.j.cn112148-20231222-00521.
- [13] 黄文,鲁际.缺血性非阻塞性冠状动脉疾病影像学评估的研究进展[J].国际医学放射学杂志,2025,48(3)319-324. DOI:10.19300/j.2025.Z21959.
- [14] Galante D, La Vecchia G, Leone AM, et al. Coronary microvascular dysfunction in angina and non-obstructive coronary arteries: Pathophysiology, diagnosis, novel markers and therapy[J]. Kardiol Pol, 2025, 83(3):269-276. DOI:10.33963/v.phj.105217.
- [15] Xue JY, Chen MT, Jian YH, et al. The role of the TREM receptor family in cardiovascular diseases: Functions, mechanisms, and therapeutic target[J]. Life Sci, 2025, 369:123555. DOI:10.1016/j.lfs.2025.123555.
- [16] Patterson MT, Xu Y, Hillman H, et al. TREM2 agonist reprograms foamy macrophages to promote atherosclerotic plaque stability-brief report[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2024, 44(7):1646-1657. DOI:10.1161/ATVBAHA.124.320797.
- [17] Endo-Umeda K, Kim E, Thomas DG, et al. Myeloid LXR (liver X receptor) deficiency induces inflammatory gene expression in foamy macrophages and accelerates atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2022, 42(6):719-731. DOI:10.1161/ATVBAHA.122.317583.
- [18] Piollet M, Porsch F, Rizzo G, et al. TREM2 protects from atherosclerosis by limiting necrotic core formation[J]. Nat Cardiovasc Res, 2024, 3(3):269-282. DOI:10.1038/s44161-024-00429-9.
- [19] Cuciuc V, Tshori S, Grib L, et al. Circulating soluble TREM2 and cardiovascular outcome in cohort study of coronary atherosclerosis patients[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21):13121. DOI:10.3390/ijms232113121.
- [20] Zhu B, Liu Y, Peng D. The double-edged role and therapeutic potential of TREM2 in atherosclerosis[J]. Biomark Res, 2024, 12(1):131. DOI:10.1186/s40364-024-00675-w.
- [21] Xu S, Yang B, Yu W, et al. TREM2 as a therapeutic target in atherosclerosis[J]. Cell Biol Int, 2025, 49(4):305-316. DOI:10.1002/cbin.12279.
- [22] Munshaw S, Redpath AN, Pike BT, et al. Thymosin  $\beta$ 4 preserves vascular smooth muscle phenotype in atherosclerosis via regulation of low density lipoprotein related protein 1 (LRP1) [J]. Int Immunoparmacol, 2023, 115:109702. DOI:10.1016/j.intimp.2023.109702.
- [23] Fan S, Wang C, Huang K, et al. Myricanol inhibits platelet derived growth factor-bb-induced vascular smooth muscle cells proliferation and migration in vitro and intimal hyperplasia in vivo by targeting the platelet-derived growth factor receptor- $\beta$  and NF- $\kappa$ B signaling [J]. Front Physiol, 2022, 12:790345. DOI:10.3389/fphys.2021.790345.
- [24] Xu F, Chen H, Zhou C, et al. Targeting deubiquitinase OTUB1 protects vascular smooth muscle cells in atherosclerosis by modulating PDGFR $\beta$  [J]. Front Med, 2024, 18(3):465-483. DOI:10.1007/s11684-024-1056-8.
- [25] Aslan G, Polat V, Bozcali E, et al. Evaluation of serum platelet-derived growth factor receptor- $\beta$  and brain-derived neurotrophic factor levels in microvascular angina [J]. Anatol J Cardiol, 2020, 24(6):397-404. DOI:10.14744/AnatolJCardiol.2020.44388.
- [26] 隆吉俐,王浩.缺血性非阻塞性冠状动脉疾病中冠状动脉微血管功能障碍的研究进展[J].中国循环杂志,2023,38(9):990-993. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2023.09.017.
- [27] Nishimiya K, Takahashi J, Oyama K, et al. Mechanisms of coronary artery spasm [J]. Eur Cardiol, 2023, 18:e39. DOI:10.15420/ecr.2022.55.
- [28] 白玉涵,程艳,任启珣,等.麝香保心丸联合尼可地尔对冠状动脉微循环障碍患者微循环阻力指数的影响[J].疑难病杂志,2022,21(2):119-123,129. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.003.
- [29] 陈丽,王效增,彭程飞,等.非阻塞性冠状动脉疾病危险因素分析[J].临床军医杂志,2021,49(5):500-503. DOI:10.16680/j.1671-3826.2021.05.06.
- [30] 张茜,任媛,李思进.糖尿病合并冠状动脉微血管功能障碍的研究进展[J].中国医药,2021,16(2):309-312. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2021.02.035.
- [31] 古丽葛娜·萨吾尔,王舸,于明江·木拉提.益气活血方药治疗非阻塞性冠状动脉缺血的 meta 分析[J].中国医药科学,2023,13(8):32-35,101. DOI:10.3969/j.issn.2095-0616.2023.08.010.
- [32] Liu JP, Ye ZN, Lv SY, et al. The rise of soluble platelet-derived growth factor receptor  $\beta$  in CSF early after subarachnoid hemorrhage correlates with cerebral vasospasm [J]. Neurol Sci, 2018, 39(6):1105-1111. DOI:10.1007/s10072-018-3329-y.
- [33] Ghali MGZ, Srinivasan VM, Johnson J, et al. Therapeutically targeting platelet-derived growth factor-mediated signaling underlying the pathogenesis of subarachnoid hemorrhage-related vasospasm [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(9):2289-2295. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.017.

(收稿日期:2025-06-05)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.007

论著 · 临床

# 颅脑创伤患者血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平与病情和预后的关系

易欣, 蔡亚峰, 彭上官, 霍孝成



基金项目: 湖北省科技计划项目 (2023CKB568)

作者单位: 443002 湖北宜昌, 三峡大学第三临床医学院 · 国药葛洲坝中心医院急诊医学科

通信作者: 霍孝成, E-mail: 707983109@qq.com

**【摘要】目的** 探究血清热休克蛋白 47 (HSP47)、含 NLR 家族 CARD 域蛋白 4 (NLRC4)、消退素 D1 (RvD1) 水平与颅脑创伤 (TBI) 患者病情和预后的相关性。**方法** 选取 2022 年 9 月—2024 年 9 月三峡大学第三临床医学院 · 国药葛洲坝中心医院急诊医学科收治的 TBI 患者 124 例作为观察组, 根据不同病情程度将 TBI 患者分为轻度 TBI 55 例、中度 TBI 25 例、重度 TBI 44 例, 根据 3 个月预后将 TBI 患者分为预后良好亚组 70 例与预后不良亚组 54 例; 另选取同期医院体检的健康志愿者 105 例为健康对照组。采用 ELISA 法检测血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平; 使用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平预测 TBI 患者预后不良的价值; 使用相对危险度分析不同血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平对 TBI 患者预后的影响。**结果** 观察组血清 HSP47、NLRC4 水平高于健康对照组, 血清 RvD1 水平低于健康对照组 ( $t/P=9.531/ < 0.001$ ,  $10.188/ < 0.001$ ,  $10.561/ < 0.001$ )。不同病情 TBI 患者血清 HSP47、NLRC4 水平比较, 轻度 < 中度 < 重度 ( $F/P=53.882/ < 0.001$ ,  $71.180/ < 0.001$ ), 血清 RvD1 水平比较, 重度 < 中度 < 轻度 ( $F/P=46.400/ < 0.001$ )。预后不良亚组血清 HSP47、NLRC4 水平高于预后良好亚组, 血清 RvD1 水平低于预后良好亚组 ( $t/P=7.545/ < 0.001$ ,  $7.273/ < 0.001$ ,  $6.780/ < 0.001$ )。血清 HSP47、NLRC4 高水平 TBI 患者的 GCS 评分低于其低水平患者, 血清 RvD1 低水平 TBI 患者的 GCS 评分低于其高水平患者 ( $t/P=25.739/ < 0.001$ ,  $24.993/ < 0.001$ ,  $25.188/ < 0.001$ )。血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平单独及三者联合预测 TBI 患者预后不良的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.828、0.821、0.806、0.941, 三者联合优于各自单独预测 ( $Z/P=3.555/ < 0.001$ ,  $3.770/ < 0.001$ ,  $3.794/ < 0.001$ )。血清 HSP47、NLRC4 高水平 TBI 患者预后不良的发生概率分别是其低水平的 4.333、3.388 倍, 血清 RvD1 低水平 TBI 患者预后不良的发生概率是其高水平的 3.722 倍 ( $\chi^2/P=50.468/ < 0.001$ ,  $35.826/ < 0.001$ ,  $38.194/ < 0.001$ )。**结论** TBI 患者血清 HSP47、NLRC4 水平升高, 血清 RvD1 水平降低, 三者影响 TBI 病情发展且联合预测 TBI 患者预后的价值较高。

**【关键词】** 颅脑创伤; 热休克蛋白 47; 含 NLR 家族 CARD 域蛋白 4; 消退素 D1; 病情; 预后**【中图分类号】** R651.1<sup>+</sup>5 **【文献标识码】** A

**The relationship between serum HSP47, NLRC4, RvD1 levels with the condition and prognosis of patients with traumatic brain injury** Yi Xin, Cai Yafeng, Peng Shangguan, Huo Xiaocheng. Department of Emergency Medicine, Guoyao Gezhouba Central Hospital, Third Clinical Medical College of Three Gorges University, Hubei, Yichang 443002, China

Funding program: Hubei Provincial Department of Science and Technology (2023CKB568)

Corresponding author: Huo Xiaocheng, E-mail: 707983109@qq.com

Corresponding author: Huo Xiaocheng, E-mail: 707983109@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the correlation between serum levels of heat shock protein 47 (HSP47), NLR family CARD domain-containing protein 4 (NLRC4), and resolvin D1 (RvD1) and the condition and prognosis of patients with traumatic brain injury (TBI). **Methods** A total of 124 TBI patients admitted to the Department of Emergency Medicine of our hospital from September 2022 to September 2024 were selected as the observation group. Another 105 age-matched healthy volunteers undergoing physical examinations during the same period were selected as the healthy control group. Serum levels of HSP47, NLRC4, and RvD1 were measured by ELISA. According to the Glasgow Coma Scale (GCS) scores, patients were divided into mild ( $n=55$ ), moderate ( $n=25$ ), and severe ( $n=44$ ) TBI groups. Based on the Glasgow Outcome Scale (GOS) scores, patients were categorized into a good prognosis subgroup ( $n=70$ ) and a poor prognosis subgroup ( $n=54$ ). ROC curve analysis was used to evaluate the predictive value of serum HSP47, NLRC4, and RvD1 for the prognosis of TBI patients. Additionally, relative risk analysis was performed to explore the relative risk of different serum levels of HSP47,

NLRC4, and RvD1 on the prognosis of TBI patients. **Results** Compared with the control group, the observation group had significantly higher serum HSP47 and NLRC4 levels and a lower serum RvD1 level ( $t/P=9.531/<0.001, 10.188/<0.001, 10.561/<0.001$ ). As the severity of TBI increased (mild  $\rightarrow$  moderate  $\rightarrow$  severe), serum HSP47 and NLRC4 levels significantly increased, while the serum RvD1 level decreased ( $F/P=53.882/<0.001, 71.180/<0.001, 46.400/<0.001$ ). The poor prognosis subgroup had higher serum HSP47 and NLRC4 levels and lower serum RvD1 levels than the good prognosis subgroup ( $t/P=7.545/<0.001, 7.273/<0.001, 6.780/<0.001$ ). Patients with high serum levels of HSP47 and NLRC4 had significantly lower GCS scores than those with low levels, and patients with low serum RvD1 levels had significantly lower GCS scores than those with high levels ( $t/P=25.739/<0.001, 24.993/<0.001, 25.188/<0.001$ ). The areas under the ROC curve (AUC) of serum HSP47, NLRC4, RvD1, and their combination for predicting poor prognosis were 0.828, 0.821, 0.806, and 0.941, respectively. The predictive efficacy of the combination was superior to that of each indicator alone ( $Z=3.555/<0.001, 3.770/<0.001, 3.794/<0.001$ ). The incidence of poor prognosis in patients with high serum levels of HSP47 and NLRC4 was 4.333 and 3.388 times that of patients with low levels, respectively, and the incidence in patients with low serum RvD1 levels was 3.722 times that of patients with high levels ( $\chi^2=50.468, 35.826, 38.194$ ; all  $P<0.001$ ). **Conclusion** Serum HSP47 and NLRC4 levels are elevated, while serum RvD1 levels are decreased in TBI patients, and these factors may be involved in the development of TBI and affect its prognosis. The combined prediction using the three biomarkers has high value in predicting the prognosis of TBI patients.

**【Key words】** Traumatic brain injury; Heat shock protein 47; NLR family CARD domain-containing protein 4; Resolvin D1; Disease condition; Prognosis

颅脑创伤 (traumatic brain injury, TBI) 是全球伤害相关死亡的主要原因, 据报道每年发生 TBI 50 万 ~ 6 000 万例, 给社会造成了巨大经济负担<sup>[1]</sup>。病情较重的 TBI 与患者持续的功能和认知缺陷有关, 且部分患者经手术治疗后易出现继发性损伤, 导致认知恶化、执行功能受损<sup>[2]</sup>。热休克蛋白 47 (heat shock protein 47, HSP47) 是一种定位在内质网中的分子伴侣蛋白, 属于小分子量热休克蛋白家族。HSP47 在高血压脑出血神经功能缺损患者血清中升高, 提示其可能是反映患者认知功能及神经功能的生物标志物<sup>[3]</sup>。既往研究发现, 含 NLR 家族 CARD 域蛋白 4 (NLR family CARD domain-containing protein 4, NLRC4) 与急性脑出血患者神经功能关系密切, 提示 NLRC4 可能参与脑出血患者神经功能的改变, 是影响患者脑部健康的标志物<sup>[4]</sup>。有研究发现, 消退素 D1 (resolvin D1, RvD1) 与急性脑出血病情及预后有一定关系, 提示 RvD1 可能亦是影响脑部健康的指标, 与脑部功能变化有关<sup>[5]</sup>。但目前对以上血清指标的研究聚焦在脑出血疾病, 与 TBI 的相关研究较少, 因此, 本研究探究脑出血疾病生物标志物与 TBI 患者病情及预后的关系, 以期为临床治疗 TBI 提供有价值的参考, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 9 月—2024 年 9 月三峡大学第三临床医学院·国药葛洲坝中心医院急诊医学科收治的 TBI 患者 124 例作为观察组, 其中交通事故 22 例, 高空坠落 34 例, 跌倒 52 例, 其他 (打击伤等) 16 例; 受伤至入院时间 3.50~7.50 (5.51 $\pm$ 1.52) h; 所有患

者均无明确中枢神经系统疾病家族遗传史。另选取同期医院体检的健康志愿者 105 例为健康对照组。2 组性别、年龄、体质量指数 (BMI)、基础疾病、吸烟史、饮酒史比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性, 见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准 (2022-07-186), 受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 健康对照组与观察组临床资料比较

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

项 目	健康对照组 (n=105)	观察组 (n=124)	$\chi^2/t$ 值	P 值
性别 [例 (%)]	男	52 (49.52)	0.312	0.576
	女	53 (50.48)		
年龄 ( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	53.26 $\pm$ 5.20	53.07 $\pm$ 5.14	0.277	0.782
BMI ( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	22.51 $\pm$ 1.14	22.60 $\pm$ 1.16	0.433	0.666
基础疾病 [例 (%)]				
高血压	18 (17.14)	22 (17.74)	0.014	0.905
高血脂	23 (21.90)	16 (12.90)	3.260	0.071
糖尿病	24 (22.86)	26 (20.97)	0.119	0.730
吸烟史 [例 (%)]	43 (40.95)	59 (47.58)	1.011	0.315
饮酒史 [例 (%)]	55 (52.38)	61 (49.19)	0.231	0.631

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①经颅脑 CT 或 MR 确诊, 符合 TBI 诊断标准<sup>[6]</sup>; ②首次发病; ③受伤至入院 <24 h; ④临床资料完整。(2) 排除标准: ①合并血液系统疾病或先天性心脏病; ②合并胸腔、骨盆骨折等重大创伤; ③神经系统疾病, 如痴呆等; ④有吸

毒史。

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集患者性别、年龄、基础疾病、吸烟史、饮酒史、创伤原因、受伤至入院时间、颅脑 CT 影像资料(使用 Siemens Somatom Definition AS+128 排螺旋 CT 机扫描)等。颅内血肿量采用多田公式计算:血肿量(ml) =  $\pi/6 \times \text{长轴(cm)} \times \text{短轴(cm)} \times \text{血层厚度(cm)}$ 。

1.3.2 血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平检测:于 TBI 患者入院 24 h 内/健康志愿者体检时采集肘静脉血 3 ml,静置后离心,留取上清液冻存于 -80℃ 待检。采用 ELISA 法检测血清 HSP47(华美生物科技有限公司,货号:CSB-E11328r)、NLRC4(武汉云克隆科技股份有限公司,货号:SEL954Hu)、RvD1(上海联迈生物工程股份有限公司,货号:LM8K1830H)水平,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.3 病情程度评估及分组:采用格拉斯哥昏迷评分(GCS)判定 TBI 患者病情程度,分为睁眼反应、语言反应、运动反应 3 个部分,总分 3~15 分,评分越低表明意识障碍越严重。根据 GCS 评分将 TBI 患者分为轻度 TBI 55 例(13~14 分)、中度 TBI 25 例(9~12 分)、重度 TBI 44 例(3~8 分)<sup>[7]</sup>。

1.3.4 随访及分组:治疗后通过电话或门诊复查等方式对 TBI 患者随访 3 个月。使用格拉斯哥预后评分(GOS)评估患者预后,1~3 分为预后不良(死亡、植物状态或重度残疾),4~5 分为预后良好(中度残疾或恢复良好),分数越低代表预后越差。根据 GOS 评分将 TBI 患者分为预后良好亚组(70 例)与预后不良亚组(54 例)<sup>[8]</sup>。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 及 MedCalc 分析软件处理数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验;使用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平预测 TBI 患者预后不良的价值;使用相对危险度分析不同血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平对 TBI 患者预后的影响。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平比较 观察组血清 HSP47、NLRC4 水平高于健康对照组,血清 RvD1 水平低于健康对照组(*P* < 0.01),见表 2。

2.2 不同病情 TBI 患者血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水

平比较 不同病情 TBI 患者血清 HSP47、NLRC4 水平比较,轻度 < 中度 < 重度;血清 RvD1 水平比较,重度 < 中度 < 轻度(*P* < 0.01),见表 3。

表 2 健康对照组与观察组血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of serum HSP47, NLRC4, RvD1 levels between healthy control group and observation group

组别	例数	HSP47 (μg/L)	NLRC4 (μg/L)	RvD1 (ng/L)
健康对照组	105	1.32±0.31	1.74±0.52	36.24±5.66
观察组	124	1.74±0.35	2.48±0.57	28.32±5.65
<i>t</i> 值		9.531	10.188	10.561
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同病情 TBI 患者血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of serum HSP47, NLRC4, RvD1 levels among TBI patients with different severity

组别	例数	HSP47 (μg/L)	NLRC4 (μg/L)	RvD1 (ng/L)
轻度	55	1.43±0.32	1.92±0.54	33.57±5.62
中度	25	1.78±0.28	2.41±0.52	26.45±5.60
重度	44	2.10±0.34	3.22±0.55	22.82±5.64
<i>F</i> 值		53.882	71.180	46.400
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同预后亚组 TBI 患者临床资料及血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平比较 与预后良好亚组比较,预后不良亚组受伤至入院时间长,颅内血肿量大,血清 HSP47、NLRC4 水平高,GCS 评分及血清 RvD1 水平低(*P* < 0.01),见表 4。

2.4 不同血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平 TBI 患者 GCS 评分比较 根据 TBI 患者血清 HSP47、NLRC4、RvD1 平均水平,将等于或高于平均水平的 TBI 患者纳入血清 HSP47、NLRC4、RvD1 高水平,反之则记为低水平。血清 HSP47、NLRC4 高水平 TBI 患者的 GCS 评分低于其低水平患者,血清 RvD1 低水平 TBI 患者的 GCS 评分低于其高水平患者(*P* < 0.01),见表 5。

2.5 血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平预测 TBI 患者预后不良的价值 绘制血清 HSP47、NLRC4、RvD1 预测 TBI 患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平单独及三者联合预测 TBI 患者预后不良的 AUC 分别为 0.828、0.821、0.806、0.941,三者联合优于各自单独预测(*Z/P* = 3.555/< 0.001、3.770/< 0.001、3.794/< 0.001),见图 1、表 6。

**表 4** 不同预后 TBI 患者临床资料及血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平比较

**Tab.4** Comparison of clinical data and serum indicators between TBI patients with good and poor prognosis

项 目	预后良好亚组 (n=70)	预后不良亚组 (n=54)	$\chi^2/t$ 值	P 值
性别[例(%)]	男 36(51.43) 女 34(48.57)	30(55.56) 24(44.44)	0.209	0.648
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	52.46 $\pm$ 5.25	53.87 $\pm$ 5.32	1.474	0.143
BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	22.53 $\pm$ 1.12	22.69 $\pm$ 1.15	0.780	0.437
基础疾病[例(%)]				
高血压	9(12.86)	13(24.07)	2.628	0.105
高血脂	7(10.00)	9(16.67)	1.206	0.272
糖尿病	14(20.00)	12(22.22)	0.091	0.763
吸烟史[例(%)]	29(41.23)	30(55.56)	2.439	0.118
饮酒史[例(%)]	32(45.71)	29(53.70)	0.779	0.378
创伤原因[例(%)]			7.743	0.052
交通事故	9(12.86)	13(24.07)		
高空坠落	15(21.43)	19(35.19)		
跌倒	35(50.00)	17(31.48)		
其他	11(15.71)	5(9.26)		
受伤至入院时间(h)	5.12 $\pm$ 1.44	6.07 $\pm$ 1.52	3.555	0.001
出血部位[例(%)]			0.325	0.850
基底核	18(25.71)	12(22.22)		
脑室内	12(17.14)	11(20.37)		
脑叶内	40(57.14)	31(57.41)		
颅内血肿量( $\bar{x}\pm s$ ,ml)	13.57 $\pm$ 3.94	24.22 $\pm$ 5.05	13.195	<0.001
GCS 评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)	12.47 $\pm$ 1.32	6.98 $\pm$ 1.24	23.573	<0.001
HSP47( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ g/L)	1.56 $\pm$ 0.32	1.98 $\pm$ 0.29	7.545	<0.001
NLRC4( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ g/L)	2.18 $\pm$ 0.54	2.88 $\pm$ 0.52	7.273	<0.001
RvD1( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)	31.56 $\pm$ 5.35	24.11 $\pm$ 6.89	6.780	<0.001

**表 5** 不同血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平 TBI 患者 GCS 评分比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,分)

**Tab.5** Comparison of GCS scores among TBI patients with different serum HSP47, NLRC4, RvD1 levels

项 目	GCS 评分	t 值	P 值
HSP47 高水平(n=52)	6.65 $\pm$ 1.25	25.739	<0.001
HSP47 低水平(n=72)	12.56 $\pm$ 1.27		
NLRC4 高水平(n=48)	6.45 $\pm$ 1.26	24.993	<0.001
NLRC4 低水平(n=76)	12.37 $\pm$ 1.30		
RvD1 高水平(n=73)	12.42 $\pm$ 1.25	25.188	<0.001
RvD1 低水平(n=51)	6.73 $\pm$ 1.22		

**表 7** 血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平对 TBI 患者预后不良相对危险度分析

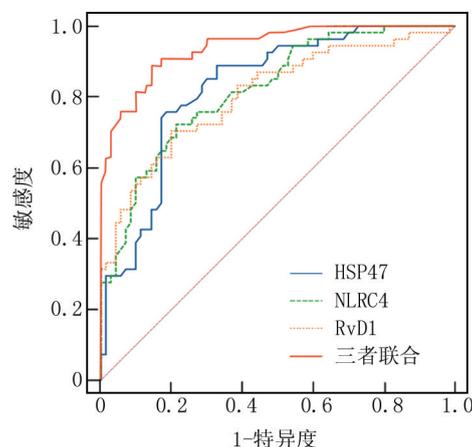
**Tab.7** Relative risk analysis of serum HSP47, NLRC4, RvD1 levels and poor prognosis in TBI patients

指 标	预后良好亚组(n=70)	预后不良亚组(n=54)	相对危险度	95%CI	$\chi^2$ 值	P 值
HSP47 高水平(n=52)	10(14.29)	42(77.78)	4.333	2.459~7.636	50.468	<0.001
HSP47 低水平(n=72)	60(85.71)	12(22.22)				
NLRC4 高水平(n=48)	11(15.71)	37(68.52)	3.388	1.989~5.771	35.826	<0.001
NLRC4 低水平(n=76)	59(84.29)	17(31.48)				
RvD1 高水平(n=73)	58(82.86)	15(27.78)	3.722	2.312~5.991	38.194	<0.001
RvD1 低水平(n=51)	12(17.14)	39(72.22)				

**表 6** 血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平预测 TBI 患者预后不良的价值

**Tab.6** Efficacy analysis of serum HSP47, NLRC4, RvD1 in predicting poor prognosis in TBI patients

指 标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
HSP47	1.81 $\mu$ g/L	0.828	0.749~0.890	0.759	0.814	0.574
NLRC4	2.56 $\mu$ g/L	0.821	0.742~0.884	0.722	0.786	0.508
RvD1	26.76 ng/L	0.806	0.725~0.871	0.704	0.800	0.504
三者联合		0.941	0.884~0.975	0.889	0.857	0.746



**图 1** 血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平预测 TBI 患者预后不良的 ROC 曲线

**Fig.1** ROC curve of serum HSP47, NLRC4, RvD1 levels for predicting poor prognosis in TBI patients

2.6 不同血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平对 TBI 患者预后不良的相对危险度分析 血清 HSP47、NLRC4 高水平 TBI 患者预后不良的发生概率分别是其低水平的 4.333、3.388 倍,血清 RvD1 低水平 TBI 患者预后不良的发生概率是其高水平的 3.722 倍( $P<0.01$ ),见表 7。

### 3 讨论

本研究首次同时探讨了血清 HSP47、NLRC4 和 RvD1 在 TBI 中的变化及其临床意义。结果显示,TBI 患者血清 HSP47 和 NLRC4 水平显著升高,RvD1 水平

显著降低,且这种变化与病情严重程度和不良预后密切相关。三者联合对预后具有较高的预测价值。

HSP47 是一种伴侣蛋白,负责调节胶原蛋白的成熟和运输,在包括癌症、自身免疫和神经退行性疾病在内的多种疾病中发现 HSP47 水平的失调,其可作为疾病诊断、临床筛查及其治疗干预的靶点<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,HSP47 在 TBI 患者血清中升高,与 GCS 评分呈负相关。提示 HSP47 可能是推进 TBI 患者病情发展的生物标志物。Wang 等<sup>[10]</sup>研究发现,蛋白稳态是影响神经功能重要因素,HSP47 能够促进其相互作用伴侣 A 型  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的亚基-亚基相互作用、受体组装过程和顺行运输,从而改善癫痫小鼠相关内质网受体功能缓解病情。推测 TBI 后脑组织损伤可触发星形胶质细胞和小胶质细胞活化,导致细胞外基质重塑和胶原沉积增加,HSP47 作为这一过程的关键调节因子,其表达上调可能反映了脑组织修复/纤维化机制的过度激活,反而可能阻碍神经功能的恢复。这与王娜等<sup>[11]</sup>研究发现类似,该研究指出,HSP47 可能通过相关通路影响 TBI 后病理进程,进而对患者预后产生影响。具体机制有待后续动物或人体实验研究分析。

NLRC4 是固有免疫的关键介质,其组装形成的炎性小体能激活 Caspase-1,促进 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等促炎因子的成熟与释放<sup>[12]</sup>。Wen 等<sup>[13]</sup>研究指出,NLRC4 炎性小体识别并消除细胞内病原体,这一过程取决于神经元凋亡抑制蛋白(NAIP)的配体识别能力,NAIP 识别不同的致病成分,随后将信号传递给 NLRC4,从而激活并触发炎症反应。表明神经功能的异常可能会影响 NLRC4 表达及对炎症反应的调节。本研究观察到 TBI 后 NLRC4 急剧升高,且重度 TBI 患者水平最高,这与 Li 等<sup>[14]</sup>在脑出血中的研究一致。这表明 NLRC4 炎性小体激活介导的神经炎性反应是 TBI 后二次脑损伤的重要机制。Ding 等<sup>[15]</sup>研究发现,抑制 NLRC4 炎性小体可减轻 TBI 小鼠模型神经功能缺损,为本研究结果提供了机制层面的支持。提示高水平的 NLRC4 可能通过加剧炎症反应导致更差的神经功能和预后。

RvD1 是一种在生物医学领域具有重要意义的生物活性脂质介质,属于特殊的促炎性反应消退介质,是神经炎性反应的关键内源性抑制剂<sup>[16]</sup>。本研究显示 TBI 后 RvD1 水平下降,且在预后不良患者中更低,提示内源性炎症反应消退过程受损。Bo 等<sup>[17]</sup>研究证实,RvD1 可通过调节小胶质细胞活化和神经营养因子信号通路缓解神经病理性疼痛。推测 TBI 后 RvD1 的不足可能无法有效遏制 NLRC4 等介导的过度炎症反

应,也无法促进炎症反应环境的及时消退和组织修复,从而导致损伤扩大和预后不佳。补充外源性 RvD1 或其前体或许是一种潜在的治疗策略。本研究进一步发现血清 HSP47、NLRC4、RvD1 水平联合预测 TBI 患者预后不良的效能显著优于任一指标单独预测,这为 TBI 的预后评估提供了一个多维度、综合性的生物标志物组合。该组合可能同时反映了 TBI 患者的损伤、修复和调控状态,具有更高的临床价值。

## 4 结 论

本研究证实,TBI 患者血清中 HSP47、NLRC4 水平显著升高,而 RvD1 水平显著降低,三者均与 TBI 的病情严重程度和临床预后密切相关。HSP47 和 NLRC4 可能分别通过参与细胞外基质异常重塑/纤维化过程及激活 NLRC4 炎性小体介导的过度神经炎性反应,共同加剧继发性脑损伤;而内源性消退介质 RvD1 的降低,则削弱了机体的炎症反应消退与修复能力。三者联合预测 TBI 患者不良预后效能显著优于任一指标单独预测。综上所述,血清 HSP47、NLRC4 和 RvD1 是评估 TBI 病情及预后的潜在重要生物标志物。三者联合预测结果为临床早期、精准识别高危患者提供了新的、有价值的参考依据。未来研究可进一步深入探讨其在 TBI 病理进程中的具体作用机制,并验证以此为导向的干预策略能否改善患者神经功能结局,从而为 TBI 的个体化治疗开辟新途径。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

易欣:研究构思,论文撰写;蔡亚峰:统计分析,数据获取;彭上官:统计分析,参与论文撰写;霍孝成:论文修改,文献调研与整理

**参考文献**

- [1] Maas AIR, Menon DK, Manley GT, et al. Traumatic brain injury: Progress and challenges in prevention, clinical care, and research [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(11):1004-1060. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00309-X.
- [2] Roberts CJ, Barber J, Temkin NR, et al. Clinical outcomes after traumatic brain injury and exposure to extracranial surgery: A TRACK-TBI study [J]. *JAMA Surg*, 2024, 159(3):248-259. DOI: 10.1001/jamasurg.2023.6374.
- [3] 罗建利, 苟淋, 桂先正. 颅内压联合血清热休克蛋白 47 检测对高血压脑出血患者神经功能缺损及预后评估的价值 [J]. *山东医药*, 2023, 63(31):6-9. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2023.31.002.
- [4] 杨晖, 杨海捷. 急性脑出血患者血清 sSRA、NLRC4 水平与神经功能缺损程度和预后的关系 [J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(21):3137-3141, 3146. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.21.007.
- [5] 胡娇, 王飞, 罗蓉, 等. 血清  $\alpha$ 2 $\delta$ -1、RvD1 在急性脑出血患者病

- 情评估和预后预测中的价值[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(9): 1054-1059. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.006.
- [6] 中华医学会神经外科学分会颅脑创伤专业组, 中华医学创伤学分会神经损伤专业组. 颅脑创伤患者脑监测技术中国专家共识[J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36(12):1189-1194. DOI:10.3760/cma.j.cn112050-20200819-00458.
- [7] 刘进, 张雷. 颅脑创伤患者早期血清 PDCD4 GDF11 水平及其与病情和预后的关系[J]. 安徽医学, 2024, 45(3):331-336. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.014.
- [8] 沈汉超, 刘海兵, 何炯周, 等. 经手术治疗的重度颅脑损伤老年急性硬膜下血肿患者预后不良的危险因素[J]. 中国医药导报, 2024, 21(30):22-27. DOI:10.20047/j.issn1673-7210.2024.30.04.
- [9] Khan ES, Dainghaus T. HSP47 in human diseases: Navigating pathophysiology, diagnosis and therapy[J]. Clin Transl Med, 2024, 14(8):e1755-e1759. DOI:10.1002/ctm2.1755.
- [10] Wang YJ, Di XJ, Zhang PP, et al. Hsp47 promotes biogenesis of multi-subunit neuroreceptors in the endoplasmic reticulum [J]. Elife, 2024, 13(1):e84798-e84803. DOI:10.7554/eLife.84798.
- [11] 王娜, 孙伟伟, 邢国靖, 等. 血清基质金属蛋白酶-9, 热休克蛋白 47 水平与急性脑出血术后预后的关系[J]. 临床外科杂志, 2024, 32(8):818-821. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2024.08.010.
- [12] Sundaram B, Kanneganti TD. Advances in understanding activation and function of the NLRC4 inflammasome[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3):1048-1052. DOI:10.3390/ijms22031048.
- [13] Wen Z, Yuan T, Liu J, et al. Atg1612 augments Nlr4 inflammasome activation by facilitating NAIPs-NLRC4 association[J]. Eur J Immunol, 2024, 54(11):e2451078-e2451082. DOI: 10.1002/eji.202451078.
- [14] Li W, Lv X, Ma Y, et al. Prognostic significance of serum NLRC4 in patients with acute supratentorial intracerebral hemorrhage: A prospective longitudinal cohort study[J]. Front Neurol, 2023, 14(1): 1125674-1125678. DOI:10.3389/fneur.2023.1125674.
- [15] Ding W, Cai C, Zhu X, et al. Parthenolide ameliorates neurological deficits and neuroinflammation in mice with traumatic brain injury by suppressing STAT3/NF- $\kappa$ B and inflammasome activation[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 108: 108913. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108913.
- [16] Roohbakhsh A, Etemad L, Karimi G. Resolvin D1: A key endogenous inhibitor of neuroinflammation[J]. Biofactors, 2022, 48(5): 1005-1026. DOI:10.1002/biof.1891.
- [17] Bo C, Liu X, Liu Y, et al. Resolvin D1 accelerates resolution of neuroinflammation by inhibiting microglia activation through the BD-NF/TrkB signaling pathway[J]. Eur J Med Res, 2025, 30(1): 189-193. DOI:10.1186/s40001-025-02424-7.

(收稿日期:2025-07-18)

(上接 155 页)

- [12] 李保强, 黄斌, 农玉梅. 探讨尼可地尔联合替格瑞洛在 PCI 中安全性及对冠脉微循环障碍的影响[J]. 川北医学院学报, 2023, 38(4):492-495. DOI:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.04.013.
- [13] Goncalves S. Can we predict obstructive coronary artery disease in patients with heart failure with reduced ejection fraction? [J]. Rev Port Cardiol, 2023, 42(1):29-30. DOI: 10.1016/j.repc.2022.10.002.
- [14] 蒲明玉, 郑曦, 何茜. 尼可地尔与 rh-proUK 联合 PCI 术在冠状动脉慢性完全闭塞中的应用[J]. 河北医学, 2024, 30(7):1222-1228. DOI:10.3969/j.issn.1006-6233.2024.07.031.
- [15] 官兵, 苏杨, 韦旭斌, 等. 尼可地尔对梗阻性冠心病患者冠状动脉微循环障碍的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(2):68-75.
- [16] 李玲, 刘香格, 李强, 等. 术前冠状动脉内注射尼可地尔对急性心肌梗死患者术后心肌血流灌注水平及心功能的影响[J]. 心脑血管病防治, 2022, 22(1):24-28. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2022.01.008.
- [17] 岳慧娟, 杨盼盼, 王昆阳. 静脉注射尼可地尔对不稳定型心绞痛患者 PCI 术后心脏自主神经功能和心肌微循环的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(11):1383-1386, 1389. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2021.11.24.
- [18] 刘洁良, 董豪坚. 尼可地尔对冠状动脉微循环障碍防治的研究进展[J]. 岭南心血管病杂志, 2022, 28(4):375-378. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9688.2022.04.19.
- [19] 周付娇, 吕勇, 张静. 丹参酮 II A 磺酸钠联合尼可地尔治疗冠心病稳定性心绞痛疗效及对心功能改善研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024, 26(11):1301-1305. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2024.11.011.
- [20] 杨慧, 贺欣. 尼可地尔治疗后冠心病三支病变病人心绞痛发作风险预测模型的构建[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(10):1868-1872. DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2023.10.027.
- [21] 张方方, 李雷, 钱卫, 等. 重组人脑利钠肽联合尼可地尔治疗冠心病合并急性左心衰竭的疗效研究[J]. 中国心血管病研究, 2025, 23(3):253-259. DOI:10.3969/j.issn.1672-5301.2025.03.006.
- [22] 钟耀彬, 李汝秉, 何晓霞. 尼可地尔治疗冠心病心绞痛的疗效及对患者左心室功能和斑块稳定性的影响[J]. 海南医学, 2022, 33(3):302-304. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2022.03.008.
- [23] 刘光辉, 杜优优, 孔涛. 心舒宝片联合尼可地尔治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(4):921-925. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.04.016.
- [24] 李淑月, 高香, 许文静, 等. 银杏叶制剂联合尼可地尔治疗冠心病心绞痛有效性与安全性的 Meta 分析[J]. 心血管康复医学杂志, 2024, 33(6):720-724. DOI:10.3969/j.issn.1008-0074.2024.06.14.
- [25] 潘玲, 李萍, 欧阳书望, 等. 冠心舒通胶囊联合尼可地尔对冠心病稳定性心绞痛心血瘀阻型患者心功能、血液流变学和炎症因子的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(21):4125-4129, 4152. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2022.21.022.

(收稿日期:2025-08-16)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.008

论著 · 临床

# 血清 DJ-1、sCD93 对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后不良的预测价值

王阳, 杨妍, 马秀琴, 顾新南, 陆勤, 何铸



基金项目: 2024 年江苏省基础研究计划(自然科学基金)专项资金项目(BK20240137)

作者单位: 214200 江苏省宜兴市人民医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 杨妍, E-mail: 20964349@qq.com

**【摘要】目的** 探讨血清蛋白/核酸去糖酶 1(DJ-1)、可溶性分化簇 93(sCD93)对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者预后不良的预测价值。**方法** 选取 2023 年 11 月—2025 年 3 月宜兴市人民医院呼吸与危重症医学科收治的慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者 357 例为研究对象,其中 AECOPD 患者 220 例为 AECOPD 组,稳定期 COPD 患者 137 例为稳定期组,根据病情严重程度将 AECOPD 患者分为轻度亚组 75 例、中度亚组 61 例、重度亚组 84 例,根据随访预后情况将 AECOPD 患者分为预后良好亚组 136 例和预后不良亚组 84 例,另选取同期医院健康体检者 169 例为健康对照组。采用 ELISA 法检测血清 DJ-1、sCD93 水平;多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 患者预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 DJ-1、sCD93 水平对 AECOPD 患者预后不良的预测价值;使用决策曲线分析(DCA)判断血清 DJ-1、sCD93 水平联合预测模型的临床适用性。**结果** 血清 DJ-1、sCD93 水平比较,AECOPD 组>稳定期组>健康对照组( $F/P=705.358/<0.001, 594.916/<0.001$ ),重度亚组>中度亚组>轻度亚组( $F/P=60.385/<0.001, 49.865/<0.001$ );预后不良亚组病情重度比例及 WBC、DJ-1、sCD93 水平均高于预后良好亚组,FEV<sub>1</sub>、FVC 低于预后良好亚组( $\chi^2/t/P=43.100/<0.001, 8.398/<0.001, 7.916/<0.001, 8.687/<0.001, 16.158/<0.001, 18.091/<0.001$ );病情重度、DJ-1 高、sCD93 高是 AECOPD 患者预后不良的独立危险因素[OR(95%CI)=2.073(1.267~3.390), 2.192(1.378~3.488), 2.435(1.503~3.944)], FEV<sub>1</sub> 高、FVC 高为独立保护因素[OR(95%CI)=0.731(0.571~0.936), 0.694(0.533~0.904)];血清 DJ-1、sCD93 水平单独及联合预测 AECOPD 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.810、0.801、0.944,二者联合预测优于各自单独预测( $Z/P=3.785/<0.001, 4.218/<0.001$ );血清 DJ-1、sCD93 水平联合预测模型的风险阈值概率在 0.01~0.83 的范围内,联合模型预测 AECOPD 患者预后不良净获益高于各自单独预测。**结论** AECOPD 患者血清 DJ-1、sCD93 水平升高,二者联合对 AECOPD 患者预后不良有较高的预测价值。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病,急性加重期;蛋白/核酸去糖酶 1;可溶性分化簇 93;预后;预测**【中图分类号】** R563.9 **【文献标识码】** A

**The predictive value of serum DJ-1 and sCD93 for poor prognosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease** Wang Yang, Yang Yan, Ma Xiuqin, Gu Xinnan, Lu Qin, He Zhu. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Yixing People's Hospital, Jiangsu, Yixing 214200, China

**Funding program:** 2024 Provincial Basic Research Program (Natural Science Foundation) Special Fund Project (BK20240137)

**Corresponding author:** Yang Yan, E-mail: 20964349@qq.com

**【Abstract】 Objective** To explore the predictive value of serum protein/nucleic acid decarboxylase 1 (DJ-1) and soluble cluster of differentiation 93 (sCD93) for poor prognosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 220 patients with AECOPD admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine at Yixing People's Hospital from November 2023 to March 2025 were enrolled in the AECOPD group. Patients were assessed and categorized into mild ( $n=75$ ), moderate ( $n=61$ ), and severe ( $n=84$ ) subgroups. Based on prognosis, patients were further categorized into a favorable subgroup ( $n=136$ ) and an unfavorable subgroup ( $n=84$ ). Concurrently, 137 stable-phase COPD patients treated at the hospital formed the stable-phase group, while 169 healthy individuals undergoing routine health examinations served as the healthy control group. ELISA was used to detect serum levels of DJ-1 and sCD93. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify factors influencing poor prognosis in patients with

AECOPD. ROC curve analysis was used to evaluate the predictive value of serum DJ-1 and sCD93 for poor prognosis in AECOPD patients. Decision curve analysis (DCA) was used to assess the clinical applicability of the predictive model. **Results**

Serum DJ-1 and sCD93 levels were higher in the AECOPD group than in the stable-phase group and the healthy control group ( $F/P=705.358/<0.001$ ,  $594.916/<0.001$ ). Among AECOPD patients, serum DJ-1 and sCD93 levels were highest in the severe subgroup, followed by the moderate subgroup, and lowest in the mild subgroup ( $F/P=60.385/<0.001$ ,  $49.865/<0.001$ ). Patients with poor prognosis exhibited a higher proportion of severe disease, as well as elevated levels of WBC, DJ-1, and sCD93 compared to those with favorable prognosis ( $t\chi^2/P=43.100/<0.001$ ,  $8.398/<0.001$ ,  $7.916/<0.001$ ,  $8.687/<0.001$ ), while FEV<sub>1</sub> and FVC were lower ( $t/P=16.158/<0.001$ ,  $18.091/<0.001$ ). Severe disease and elevated serum DJ-1 and sCD93 levels were risk factors for poor prognosis [OR(95% CI)=2.073 (1.267–3.390), 2.192 (1.378–3.488), 2.435 (1.503–3.944)], while elevated FEV<sub>1</sub> and FVC levels were protective factors [OR(95% CI)=0.731 (0.571–0.936), 0.694 (0.533–0.904)]. The AUC values for predicting poor prognosis in AECOPD patients using serum DJ-1, sCD93 individually, and their combination were 0.810, 0.801, and 0.944, respectively. The combined prediction outperformed the individual predictions of DJ-1 and sCD93 ( $Z=3.785$ ,  $4.218$ ; both  $P<0.001$ ). The risk threshold probability ranged from 0.01 to 0.83, and the net benefit of the joint model in predicting poor prognosis was higher than that of serum DJ-1 or sCD93 alone. **Conclusion** Serum DJ-1 and sCD93 levels are elevated in AECOPD patients with poor prognosis, and their combination has high predictive value for poor prognosis in AECOPD patients.

**【Key words】** Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Protein/nucleic acid decarboxylase 1; Soluble cluster of differentiation 93; Prognosis; Prediction

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续性气流受限为特征的常见呼吸系统疾病,其发病率和病死率随人口老龄化及吸烟等危险因素的持续存在而不断上升,已成为全球主要的公共卫生问题<sup>[1-2]</sup>。COPD的急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)表现为症状较基础状态明显加重,常需调整治疗或住院处理,不仅增加住院率和病死率,还影响长期预后<sup>[3-4]</sup>。因此,寻找敏感可靠的血清生物标志物以预测 AECOPD 患者预后具有重要临床意义。蛋白/核酸去糖酶 1 (protein/nucleic acid decarboxylase 1, DJ-1)具有抗氧化及抗凋亡作用,在多种炎症反应性疾病中表达上调,可能参与 COPD 相关的气道炎症反应与氧化损伤过程<sup>[5-6]</sup>。可溶性分化簇 93(soluble cluster of differentiation 93, sCD93)为 CD93 的可溶性形式,参与免疫调控与炎症反应,其水平在多种慢性炎症反应性疾病中升高<sup>[7]</sup>。本研究通过检测血清 DJ-1、sCD93 水平,分析二者与 AECOPD 患者病情及预后的关系,评估二者作为预后指标的临床价值,以期为临床管理 AECOPD 患者提供可靠依据,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 11 月—2025 年 3 月宜兴市人民医院呼吸与危重症医学科收治的 COPD 患者 357 例为研究对象,其中 AECOPD 患者 220 例为 AECOPD 组,稳定期 COPD 患者 137 例为稳定期组,另选取同期医院健康体检者 169 例为健康对照组。AECOPD 组:男 115 例,女 105 例,年龄 49~82(66.93±

8.62)岁;稳定期组:男 75 例,女 62 例,年龄 47~82(65.09±9.12)岁;健康对照组:男 91 例,女 78 例,年龄 45~83(65.17±8.74)岁。3 组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准(伦审文号 2023 科 0309),受试者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①患者均符合诊治指南中 COPD 诊断标准,且 AECOPD 患者均符合 AECOPD 的诊断标准<sup>[8-9]</sup>;②AECOPD 患者本次入院为首次急性加重,且病情明确。(2)排除标准:①合并其他如脑卒中等严重心脑血管疾病;②合并其他急性感染;③合并严重肝、肾功能不全者;④近期接受过免疫抑制、抗凝等治疗者。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集患者性别、年龄、BMI、病程、基础疾病(高血压、糖尿病、高血脂)、诱因、COPD 全球倡议(GOLD)分期等。采用全自动生化仪(深圳迈瑞医疗公司,型号:BS-600M)检测实验室指标[白细胞(WBC)、血小板(PLT)、血红蛋白(Hb)、C 反应蛋白(CRP)];采用肺功能检测仪(上海瑞狮生物公司,型号:EasyOne<sup>®</sup> Air)测量肺功能指标[第一秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(FVC)],计算 FEV<sub>1</sub>/FVC。

1.3.2 血清 DJ-1、sCD93 水平测定:于 AECOPD 患者入院 24 h 内及稳定期 COPD 患者、健康对照组受试者入组时采集肘静脉血 5 ml,离心后留取血清保存备用。以 ELISA 法检测 DJ-1[上海江莱生物公司(JL14590-96T)],sCD93[上海恒雅生物公司(XY2916A)]水平,

按试剂盒说明书进行操作。

1.3.3 AECOPD 病情评估:对 AECOPD 患者病情严重程度进行评估<sup>[9]</sup>,将无明显呼吸衰竭表现者纳入轻度亚组( $n=75$ );伴有急性呼吸衰竭但生命体征稳定者纳入中度亚组( $n=61$ );合并急性呼吸衰竭且病情危重,危及生命者纳入重度亚组( $n=84$ )。

1.3.4 AECOPD 预后评估<sup>[8]</sup>:AECOPD 患者于出院后均接受为期 3 个月的随访,将症状持续缓解、无再发感染、血气指标恢复正常的患者纳入预后良好亚组( $n=136$ );将 3 个月内再次入院、病情恶化需转入 ICU 或死亡的患者纳入预后不良亚组( $n=84$ )。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验,多组间比较采用  $F$  检验;多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 患者预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 DJ-1、sCD93 水平对 AECOPD 患者预后不良的预测价值;使用决策曲线分析(DCA)判断血清 DJ-1、sCD93 水平联合预测模型的临床适用性。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组血清 DJ-1、sCD93 水平比较 3 组血清 DJ-1、sCD93 水平比较,AECOPD 组>稳定期组>健康对照组( $P<0.01$ ),见表 1。

表 1 健康对照组、稳定期组、AECOPD 组血清 DJ-1、sCD93 水平比较 ( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$ )

Tab.1 Comparison of serum DJ-1 and sCD93 levels among healthy control group, stable phase group, and AECOPD group

组 别	例数	DJ-1	sCD93
健康对照组	169	23.91±5.08	192.84±31.02
稳定期组	137	49.75±10.34 <sup>a</sup>	349.21±65.11 <sup>a</sup>
AECOPD 组	220	63.27±12.91 <sup>ab</sup>	427.22±85.34 <sup>ab</sup>
$F$ 值		705.358	594.916
$P$ 值		<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与稳定期组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.2 不同病情程度 AECOPD 患者血清 DJ-1、sCD93 水平比较 血清 DJ-1、sCD93 水平比较,重度亚组>中度亚组>轻度亚组( $P<0.01$ ),见表 2。

2.3 不同预后 AECOPD 患者临床资料比较 预后不良亚组病情重度比例及 WBC、DJ-1、sCD93 水平均高于预后良好亚组,FEV<sub>1</sub>、FVC 低于预后良好亚组( $P<$

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 3。

表 2 不同病情程度 AECOPD 患者血清 DJ-1、sCD93 水平比较 ( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$ )

Tab.2 Comparison of serum DJ-1 and sCD93 levels in AECOPD patients with different disease severities

组 别	例数	DJ-1	sCD93
轻度亚组	75	51.91±9.24	361.95±68.23
中度亚组	61	62.53±11.58 <sup>a</sup>	415.41±84.76 <sup>a</sup>
重度亚组	84	73.95±15.64 <sup>ab</sup>	494.08±95.39 <sup>ab</sup>
$F$ 值		60.385	49.865
$P$ 值		<0.001	<0.001

注:与轻度亚组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与中度亚组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表 3 不同预后 AECOPD 患者临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical data between poor prognosis subgroup and good prognosis subgroup

项 目	预后良好亚组 ( $n=136$ )	预后不良亚组 ( $n=84$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别[例(%)]	男 72(52.94)	43(51.19)	0.064	0.801
	女 64(47.06)	41(48.81)		
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	66.75±8.31	67.21±8.14	0.402	0.688
BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	23.51±2.87	23.84±2.92	0.823	0.411
糖尿病[例(%)]	42(30.88)	19(22.62)	1.769	0.183
高血压[例(%)]	55(40.44)	37(44.05)	0.278	0.598
高血脂[例(%)]	34(25.00)	21(25.00)	0	1.000
COPD 病程( $\bar{x}\pm s$ ,年)	4.96±1.16	5.17±1.25	1.266	0.207
吸烟史[例(%)]	47(34.56)	28(33.33)	0.035	0.852
饮酒史[例(%)]	59(43.38)	32(38.10)	0.598	0.439
收缩压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	130.25±8.63	131.94±9.17	1.378	0.170
舒张压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	82.36±4.59	83.52±4.79	1.791	0.075
诱因[例(%)]	感染 92(67.65)	65(77.38)	2.408	0.121
	非感染 44(32.35)	19(22.62)		
GOLD 分期 I~II 期	64(47.06)	38(45.24)	0.069	0.792
[例(%)] III~IV 期	72(52.94)	46(54.76)		
PaCO <sub>2</sub> ( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	81.57±10.61	82.93±11.45	0.896	0.371
PaO <sub>2</sub> ( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	59.36±8.94	58.27±9.08	0.873	0.383
FEV <sub>1</sub> ( $\bar{x}\pm s$ ,L)	1.27±0.15	0.95±0.13	16.158	<0.001
FVC( $\bar{x}\pm s$ ,L)	3.26±0.37	2.41±0.28	18.091	<0.001
FEV <sub>1</sub> /FVC( $\bar{x}\pm s$ ,%)	39.58±4.06	38.71±3.96	1.559	0.121
病情严重程度	轻度 64(47.06)	11(13.09)	43.100	<0.001
[例(%)]	中度 42(30.88)	19(22.62)		
	重度 30(22.06)	54(64.29)		
WBC( $\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$ )	11.24±1.37	12.91±1.53	8.398	<0.001
PLT( $\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$ )	187.62±19.14	192.85±22.49	1.840	0.067
Hb( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)	135.02±16.81	131.57±14.68	1.551	0.122
CRP( $\bar{x}\pm s$ ,mg/L)	109.46±11.72	108.61±10.97	0.535	0.593
DJ-1( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$ )	57.68±11.81	72.31±15.46	7.916	<0.001
sCD93( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$ )	390.41±71.53	486.82±92.06	8.687	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 AECOPD 患者预后不良的影响因素 以 AECOPD 患者预后不良为因变量(赋

值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:病情重度、DJ-1 高、sCD93 高是 AECOPD 患者预后不良的独立危险因素,FEV<sub>1</sub> 高、FVC 高为独立保护因素 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),见表 4。

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

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors for poor prognosis in AECOPD patients

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
FEV <sub>1</sub> 高	-0.313	0.126	6.184	0.013	0.731	0.571~0.936
FVC 高	-0.365	0.135	7.321	0.007	0.694	0.533~0.904
病情重度	0.729	0.251	8.435	0.004	2.073	1.267~3.390
WBC	0.384	0.203	3.576	0.059	1.468	0.986~2.185
DJ-1 高	0.785	0.237	10.966	0.001	2.192	1.378~3.488
sCD93 高	0.890	0.246	13.088	<0.001	2.435	1.503~3.944

2.5 血清 DJ-1、sCD93 水平对 AECOPD 患者预后不良的预测价值 绘制血清 DJ-1、sCD93 水平预测 AECOPD 患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 DJ-1、sCD93 水平单独及联合预测 AECOPD 患者预后不良的 AUC 分别为 0.810、0.801、0.944,二者联合预测优于血清 DJ-1、sCD93 水平各自单独预测 ( $Z/P = 3.785 / < 0.001$ 、 $4.218 / < 0.001$ ),见表 5、图 1。

表 5 血清 DJ-1、sCD93 水平对 AECOPD 患者预后不良的预测价值

Tab.5 Value of serum DJ-1 and sCD93 levels in predicting poor prognosis in AECOPD patients

指标	截断值( $\mu\text{g/L}$ )	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
DJ-1	65.35	0.810	0.753~0.860	0.670	0.868	0.538
sCD93	468.90	0.801	0.742~0.852	0.619	0.882	0.501
二者联合		0.944	0.905~0.970	0.929	0.846	0.774

2.6 血清 DJ-1、sCD93 水平联合模型预测 AECOPD 患者预后不良的临床适用性分析 采用 DCA 曲线分析 AECOPD 患者预后不良联合预测模型的临床适用性,结果发现,风险阈值概率在 0.01~0.83 的范围内,联合模型预测预后不良净获益均高于血清 DJ-1、sCD93 水平单独预测,见图 2。

### 3 讨论

COPD 的发生是由多种病理机制共同作用导致,包括小气道重构、肺实质破坏及肺泡结构紊乱等<sup>[10]</sup>。在病程的进展过程中,AECOPD 是导致疾病恶化和死

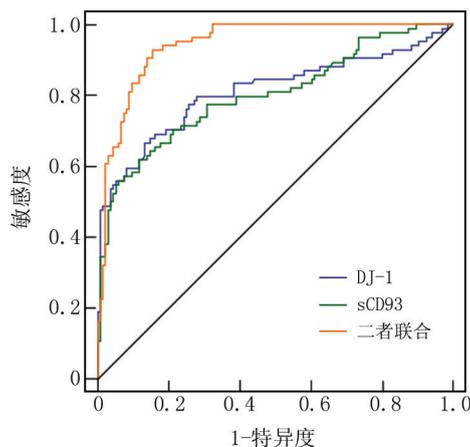


图 1 血清 DJ-1、sCD93 水平预测 AECOPD 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum DJ-1 and sCD93 for predicting poor prognosis in AECOPD patients

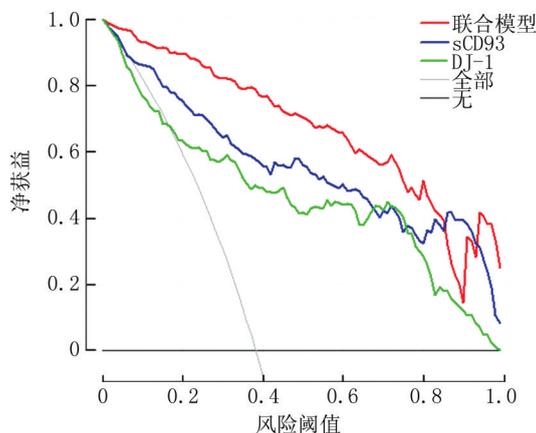


图 2 血清 DJ-1、sCD93 水平单独及联合预测模型的 DCA 曲线

Fig.2 DCA curve of serum DJ-1, sCD93 and combined prediction models for poor prognosis in AECOPD patients

亡风险显著升高的关键阶段,AECOPD 的诱因主要包括病毒或细菌感染、空气污染、吸烟及药物依从性差等,其发作过程中炎性反应迅速增强,气道黏液分泌增加,氧化应激反应加剧,进一步引发通气/血流比例失调和肺泡换气障碍,最终可能导致急性呼吸衰竭、心肺功能失代偿,甚至死亡<sup>[11-12]</sup>。临床上常用的预后评估手段如肺功能、血气分析、炎性相关因子等,虽然在一定程度上可以反映疾病状态,但这些指标或因取样时机差异较大,或缺乏足够的特异性,难以早期、动态地反映患者病情变化和预后风险<sup>[13-14]</sup>。因此,本研究聚焦于 DJ-1 和 sCD93 这两种可能与炎性反应应答、氧化应激密切相关的生物分子,评估其在 AECOPD 患者中的表达变化及其对预后不良的预测能力,具有重要的

临床意义和研究价值。

DJ-1 是一种抗氧化应激蛋白,具有清除活性氧、维持线粒体稳态、抑制细胞凋亡及保护细胞功能的作用,AECOPD 急性发作期由于低氧、感染及炎性因子升高,肺组织及外周血中 ROS 大量积聚,诱导机体激活抗氧化防御系统,DJ-1 的表达因此上调。其升高反映了机体对过量氧化应激的代偿性反应,而非单纯的致病结果<sup>[15]</sup>。DJ-1 可通过调节 Nrf2/ARE 信号通路促进抗氧化酶表达,从而减少脂质过氧化和线粒体损伤,减轻气道上皮细胞的凋亡。Park 等<sup>[16]</sup>在 COPD 模型小鼠中证实,DJ-1 通过增强 Nrf2 介导的抗氧化防御可显著改善肺组织损伤。另有研究发现,DJ-1 在 AECOPD 患者中显著升高,且与炎性因子及病情评分呈正相关<sup>[17]</sup>。本研究的发现与上述结果一致,并进一步提示 DJ-1 的升高不仅反映氧化应激强度,也与临床结局密切相关。DJ-1 可能作为疾病严重程度及预后风险的综合标志物,其水平升高提示氧化损伤负荷大、组织修复能力受限,从而导致不良结局风险增加。

sCD93 是单核-巨噬细胞系分泌的一种可溶性糖蛋白,主要参与血管新生、免疫细胞黏附与迁移,以及炎性反应调控等过程<sup>[18]</sup>。AECOPD 往往伴随感染或环境刺激引发的系统性炎性反应,导致内皮细胞和巨噬细胞激活,促进 sCD93 释放进入循环,其升高反映了炎性反应放大和免疫细胞活化状态。研究发现,sCD93 在 COPD 患者中显著升高,且与 CRP、IL-8 水平呈正相关<sup>[19]</sup>。另有研究发现,sCD93 可作为多种慢性炎性反应疾病活动性的生物标志物,反映疾病的系统性炎性反应负荷和免疫反应状态<sup>[20]</sup>。与既往研究结果比较,本研究进一步指出 sCD93 不仅与炎性反应活动相关,还可能参与 AECOPD 患者病情恶化及预后不良的形成机制。其升高可能通过促进炎性细胞趋化、增强血管通透性及诱导组织因子表达,导致持续性气道炎性反应及结构性破坏,从而加重疾病进展。

DJ-1 与 sCD93 在病理机制上具有明显互补性。DJ-1 主要反映细胞内氧化应激及抗氧化能力,而 sCD93 则更多代表系统性炎性反应及内皮激活状态。AECOPD 患者常同时存在氧化应激与炎性反应的交互放大,DJ-1 与 sCD93 在不同病理环节中相互影响、相互促进。联合评估这两个指标能够更全面地反映疾病复杂状态,提高预后风险识别能力。其机制互补性解释了联合检测优于单指标预测的合理性:当氧化应激主导时,DJ-1 升高更明显;当炎性反应突出时,sCD93 变化更敏感,二者结合可增强模型的判别性能与稳定性。从药物作用机制角度看,DJ-1 与 sCD93 的

变化与临床治疗反应密切相关。抗氧化剂(如 N-乙酰半胱氨酸)可通过减少自由基生成而降低氧化负荷,可能间接下调 DJ-1 的代偿性表达。糖皮质激素和大环内酯类药物能够抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路、减轻炎症反应,或可降低 sCD93 水平;此外,改善低氧状态和内皮功能的药物(如支气管扩张剂、他汀类药物)亦可能间接改善这两项指标。因此,DJ-1 与 sCD93 不仅可用于病情评估,也有望作为疗效监测与治疗反应的动态标志物。与既往文献比较,本研究的特点在于:首次从联合预测角度揭示两者在氧化应激与炎性通路间的互补作用;通过决策曲线分析进一步验证联合指标在不同风险阈值下的临床获益,为个体化风险评估提供了新的生物学基础。

#### 4 结 论

综上所述,预后不良的 AECOPD 患者血清 DJ-1、sCD93 水平升高,二者联合对 AECOPD 患者预后不良有较高预测价值。但本研究为单中心研究且样本量有限,因此未能深入探讨 DJ-1 和 sCD93 在 AECOPD 患者肺组织中的表达水平,难以全面阐明其在局部炎性反应微环境中的作用机制,此外,联合预测模型在实际临床路径中的可操作性与经济性仍需进一步评估和优化,因此,后续将通过扩大样本量,开展多中心研究,来验证本研究结论的稳定性与可推广性。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

王阳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;杨妍:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;马秀琴:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;顾新南:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;陆勤:进行文献调研与整理;何铸:收集分析实验数据,论文修改

#### 参 考 文 献

- [1] Ferrera MC, Labaki WW, Han MK. Advances in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Annu Rev Med*, 2021, 72(1):119-134. DOI: 10.1146/annurev-med-080919-112707.
- [2] Kahnert K, Jörres RA, Behr J, et al. The diagnosis and treatment of COPD and its comorbidities [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2023, 120(25):434-444. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.027.
- [3] Qian Y, Cai C, Sun M, et al. Analyses of factors associated with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A review[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023, 18(1):2707-2723. DOI: 10.2147/COPD.S433183.
- [4] Xu Z, Li F, Xin Y, et al. Prognostic risk prediction model for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD): A systematic review and meta-analysis[J]. *Respir Res*, 2024, 25(1):410. DOI: 10.1186/s12931-024-03033-4.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.009

论著 · 临床

# 血清 LRG1、S100A14 预测腹腔镜结肠癌根治术后复发转移的临床价值

肖高春, 惠远见, 李俊, 谭华勇, 向峰, 刘焱伟



基金项目: 湖北省自然科学基金项目(2023AFB911); 湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2021F030)

作者单位: 442000 湖北十堰, 十堰市太和医院胃肠外科

通信作者: 刘焱伟, E-mail: Liuyanwei0829@163.com

**【摘要】目的** 探究血清富亮氨酸  $\alpha$ -2 糖蛋白-1(LRG1)、S100 钙离子结合蛋白 A14(S100A14) 预测腹腔镜结肠癌根治术后复发转移的临床价值。**方法** 回顾性选取 2020 年 7 月—2022 年 6 月十堰市太和医院胃肠外科进行腹腔镜结肠癌根治术的结肠癌患者 220 例为结肠癌组, 根据术后 3 年内是否复发转移将结肠癌患者分为复发转移亚组 54 例和未复发转移亚组 166 例, 另选取同期就诊的结肠良性病变患者 90 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 LRG1、S100A14 水平; 采用多因素 Logistic 回归分析结肠癌患者行腹腔镜结肠癌根治术后复发转移的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 LRG1、S100A14 水平对结肠癌患者行腹腔镜结肠癌根治术后复发转移的预测价值。**结果** 结肠癌组血清 LRG1、S100A14 水平均高于对照组( $t/P=24.094/<0.001$ 、 $29.156/<0.001$ ); 复发转移亚组结肠癌低分化程度、TNM 分期 III 期、淋巴结转移比例及血清 LRG1、S100A14 水平高于未复发转移亚组( $\chi^2/P=23.979/<0.001$ 、 $11.324/0.001$ 、 $22.861/<0.001$ 、 $t/P=5.990/<0.001$ 、 $6.469/<0.001$ ); 多因素 Logistic 回归分析显示, 分化程度低、TNM 分期 III 期、淋巴结转移、LRG1 高、S100A14 高是结肠癌患者术后复发转移的独立危险因素[OR(95%CI) = 25.953(3.077~218.923)、10.057(1.151~87.835)、3.231(1.379~7.569)、1.041(1.023~1.060)、1.481(1.249~1.756)]; 血清 LRG1、S100A14 水平单独及二者联合预测结肠癌患者术后复发转移的曲线下面积(AUC)分别为 0.760、0.758、0.833, 二者联合优于各自单独预测价值( $Z/P=2.921/0.003$ 、 $2.647/0.008$ )。**结论** 血清 LRG1、S100A14 水平与腹腔镜结肠癌根治术后复发转移密切相关, 二者联合对结肠癌患者发生术后复发转移有较高的预测价值。

**【关键词】** 结肠癌; 腹腔镜根治术; 复发转移; 富亮氨酸  $\alpha$ -2 糖蛋白-1; S100 钙离子结合蛋白 A14**【中图分类号】** R735.3<sup>+</sup>5 **【文献标识码】** A

**Clinical value of serum LRG1 and S100A14 in predicting recurrence and metastasis after laparoscopic radical resection of colon cancer** Xiao Gaochun, Hui Yuanjian, Li Jun, Tan Huayong, Xiang Feng, Liu Yanwei. Department of Gastrointestinal Surgery, Shiyan Taihe Hospital, Hubei, Shiyan 442000, China

**Funding program:** Natural Science Foundation of Hubei Province (2023AFB911); Research Project of Hubei Provincial Health Commission (WJ2021F030)

**Corresponding author:** Liu Yanwei, E-mail: Liuyanwei0829@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical value of serum leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1 (LRG1) and S100 calcium-binding protein A14 (S100A14) in predicting recurrence and metastasis after laparoscopic radical resection of colon cancer.**Methods** A total of 220 patients with colon cancer who underwent laparoscopic radical resection at the Department of Gastrointestinal Surgery, Taihe Hospital, Shiyan from July 2020 to June 2022 were included as the colon cancer group, along with 90 patients with benign colon lesions who sought medical attention during the same period as the control group. The levels of serum LRG1 and S100A14 in biobank-stored samples were detected. Based on whether recurrence or metastasis occurred within 3 years after surgery, colon cancer patients were divided into a recurrence and metastasis subgroup and a non-recurrence and non-metastasis subgroup. Clinical data and the levels of LRG1 and S100A14 were compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was employed to identify the influencing factors for recurrence and metastasis after laparoscopic radical resection for colon cancer. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the predictive value of serum LRG1 and S100A14 levels for recurrence and metastasis after laparoscopic radical resection for colon cancer.**Results** The serum levels of LRG1 and S100A14 were higher in the colon cancer group than in the control group ( $t/P=24.094/<0.001$ ,  $29.156/<0.001$ ). Compared with the recurrence and metastasis subgroup, the non-recurrence and

non-metastasis subgroup of colon cancer patients had a higher proportion of well-differentiated/lower proportion of poorly differentiated tumors, a higher proportion of TNM stage I + II /lower proportion of stage III, a lower proportion of lymph node metastasis, and lower levels of LRG1 and S100A14 ( $\chi^2/tP=23.979/<0.001, 11.324/0.001, 22.861/<0.001, 5.990/<0.001, 6.469/<0.001$ ). Poor differentiation, TNM stage III, lymph node metastasis, and high levels of LRG1 and S100A14 were risk factors for postoperative recurrence and metastasis [OR(95% CI)=25.953 (3.077–218.923), 10.057 (1.151–87.835), 3.231 (1.379–7.569), 1.041 (1.023–1.060), 1.481 (1.249–1.756)]. The areas under the curve (AUCs) for serum LRG1, S100A14 levels, and their combination in predicting postoperative recurrence and metastasis in colon cancer patients were 0.760, 0.758, and 0.833, respectively. The combined prediction was superior to the individual predictive values (DeLong method was used to compare the differences) ( $Z=2.921, 2.647; P=0.003, 0.008$ ). **Conclusion** The levels of serum LRG1 and S100A14 are closely related to recurrence and metastasis after laparoscopic radical resection of colon cancer and can be used as risk factors to predict the risk of recurrence and metastasis after laparoscopic radical resection of colon cancer.

**【Key words】** Colon cancer; Laparoscopic radical resection; Recurrence and metastasis; Leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1; S100 calcium-binding protein A14

结肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤,发病率和病死率较高<sup>[1]</sup>。目前结肠癌治疗以手术、放疗和化疗为主,其中腹腔镜根治术作为标准术式,具有创伤小、恢复快等优势,但术后复发与转移仍是影响预后的关键因素<sup>[2-5]</sup>。因此,探索高效的生物标志物以预测术后复发转移风险具有重要临床意义。富亮氨酸  $\alpha$ -2 糖蛋白-1 (leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1, LRG1) 是一种富含亮氨酸重复序列的糖蛋白,参与多种疾病进程,包括癌症和炎性反应性疾病<sup>[6-7]</sup>。LRG1 在甲状腺癌、乳腺癌中高表达,可作为预后生物标志物,有研究发现溃疡性结肠炎患者血清 LRG1 水平与病情严重程度相关<sup>[8-10]</sup>。S100 钙离子结合蛋白 A14 (S100 calcium-binding protein A14, S100A14) 涉及细胞信号转导和肿瘤进程,在上皮性卵巢癌中高表达且与不良手术结局相关<sup>[11-12]</sup>。目前,LRG1、S100A14 在结肠癌中的表达及其与腹腔镜结肠癌根治术后复发转移的关联仍未明确。本研究拟通过检测结肠癌患者血清中 LRG1、S100A14 的表达水平,评估其作为术后复发转移预测指标的潜在价值,为预后评估提供新依据,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2020 年 7 月—2022 年 6 月十堰市太和医院胃肠外科进行腹腔镜结肠癌根治术的结肠癌患者 220 例为结肠癌组,男 121 例,女 99 例;年龄 39~69 (56.56±6.41) 岁;体质量指数 17.16~31.02 (23.46±2.69) kg/m<sup>2</sup>。另选取同期就诊的结肠良性疾病患者 90 例为对照组,男 48 例,女 42 例;年龄 45~69 (56.92±5.84) 岁;体质量指数 17.28~29.68 (23.41±3.06) kg/m<sup>2</sup>。2 组性别、年龄、体质量指数比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究已经获得十堰市太和医院伦理委员会批准 (2023XM002),因临床样本来自生物样本库,经十堰市太和医院审批免

除知情同意。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合结肠癌诊断标准且经临床、影像学 and 病理学检查确诊<sup>[13-14]</sup>;②手术指征明确且首次进行腹腔镜结肠癌根治术;③年龄 18~70 岁;④病例资料完整 (包括病史、检查报告、手术记录、病理报告等);⑤术后有完整的随访记录,随访时间>3 年;⑥血清样本保存条件良好,无溶血、污染等影响检测结果的情况。(2) 排除标准:①其他结直肠疾病,如克罗恩病、溃疡性结肠炎、结肠息肉病等;②近 3 个月内接受过放、化疗;③合并肝、肾等重要脏器功能不全;④合并免疫系统疾病或严重感染;⑤有腹部手术史;⑥合并其他肿瘤疾病。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 LRG1、S100A14 水平检测:研究对象血清来源于十堰市太和医院生物样本库,在 -80℃ 下保存。血清取出后于 4℃ 下解冻,采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 LRG1 (试剂盒购自上海泽叶生物科技有限公司,货号 H-EL-LRG1)、S100A14 (试剂盒购自南京赛泓瑞生物科技有限公司,货号 SED158Hu02) 水平,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.2 术后随访及分组:术后对所有行腹腔镜结肠癌根治术的结肠癌患者随访 3 年,术后前 2 年内每 3 个月复查 1 次,以后每 6 个月复查 1 次。肿瘤复发定义为切除病灶范围内发现新的病灶;肿瘤转移定义为出现远处转移病灶<sup>[15]</sup>。根据术后 3 年内是否复发转移将结肠癌患者分为复发转移亚组 (出现复发、转移任何一种情况) 54 例和未复发转移亚组 166 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比 (%) 表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验;采用多因素 Logistic 回归

分析结肠癌患者行腹腔镜结肠癌根治术后复发转移的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 LRG1、S100A14 水平对结肠癌患者行腹腔镜结肠癌根治术后复发转移的预测价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 LRG1、S100A14 水平比较 结肠癌组血清 LRG1、S100A14 水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 对照组和结肠癌组血清 LRG1、S100A14 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{g/L}$ )

Tab.1 Comparison of serum LRG1 and S100A14 levels between colon cancer group and control group

组别	例数	LRG1	S100A14
对照组	90	64.55±15.38	6.05±1.41
结肠癌组	220	121.11±25.18	13.31±2.96
t 值		24.094	29.156
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组临床资料及血清 LRG1、S100A14 水平比较 2 亚组患者性别、年龄、体质量指数、高血压、糖尿病、吸烟史、饮酒史、肠梗阻、结肠癌家族史、肿瘤部位、肿瘤直径比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );复发转移亚组结肠癌低分化程度、TNM 分期 III 期、淋巴结转移比例及血清 LRG1、S100A14 水平高于未复发转移

表 2 未复发转移亚组和复发转移亚组结肠癌患者临床资料及血清 LRG1、S100A14 水平比较

Tab.2 Comparison of clinical data between recurrent metastasis group and non-recurrent metastasis group

项目		未复发转移亚组( $n=166$ )	复发转移亚组( $n=54$ )	$\chi^2/t$ 值	P 值
性别[例(%)]	男	91(54.82)	30(55.56)	0.009	0.925
	女	75(45.18)	24(44.44)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		56.63±6.25	56.35±6.92	0.279	0.781
体质量指数( $\bar{x} \pm s$ , $\text{kg/m}^2$ )		23.47±2.74	23.42±2.53	0.123	0.902
高血压[例(%)]		41(24.70)	15(27.78)	0.204	0.652
糖尿病[例(%)]		26(15.66)	12(22.22)	1.227	0.268
吸烟史[例(%)]		89(53.61)	32(59.26)	0.525	0.469
饮酒史[例(%)]		73(43.98)	21(38.89)	0.431	0.512
肠梗阻[例(%)]		87(52.41)	22(40.74)	2.219	0.136
结肠癌家族史[例(%)]		19(11.45)	10(18.52)	1.781	0.182
肿瘤部位[例(%)]	左半结肠	99(59.64)	32(59.26)	0.002	0.961
	右半结肠	67(40.36)	22(40.74)		
肿瘤直径[例(%)]	≤3 cm	81(48.80)	28(51.85)	0.152	0.696
	>3 cm	85(51.20)	26(48.15)		
分化程度[例(%)]	中高分化	112(67.47)	16(29.63)	23.979	<0.001
	低分化	54(32.53)	38(70.37)		
TNM 分期[例(%)]	I ~ II 期	99(59.64)	18(33.33)	11.324	0.001
	III 期	67(40.36)	36(66.67)		
	淋巴结转移[例(%)]	61(36.75)	40(74.07)		
LRG1( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )		115.04±20.98	139.79±27.91	5.990	<0.001
S100A14( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )		12.67±2.81	15.30±2.52	6.469	<0.001

亚组( $P < 0.01$ ),见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析结肠癌患者术后复发转移的影响因素 以结肠癌患者行腹腔镜结肠癌根治术后复发转移为因变量(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:分化程度低、TNM 分期 III 期、淋巴结转移、LRG1 高、S100A14 高是结肠癌患者术后复发转移的独立危险因素( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析结肠癌患者术后复发转移的影响因素

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis results of postoperative recurrence and metastasis

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
分化程度低	3.256	1.088	8.958	0.003	25.953	3.077~218.923
TNM III 期	2.308	1.106	4.358	0.037	10.057	1.151~87.835
淋巴结转移	1.173	0.434	7.294	0.007	3.231	1.379~7.569
LRG1 高	0.041	0.009	19.885	<0.001	1.041	1.023~1.060
S100A14 高	0.393	0.087	20.432	<0.001	1.481	1.249~1.756

2.4 血清 LRG1、S100A14 水平预测结肠癌患者术后复发转移的价值 绘制血清 LRG1、S100A14 水平预测结肠癌患者行腹腔镜结肠癌根治术后复发转移的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 LRG1、S100A14 水平单独及二者联合预测结肠癌患者术后复发转移的 AUC 分别为 0.760、0.758、0.833,二者

联合优于各自单独预测价值 ( $Z/P = 2.921/0.003$ 、 $2.647/0.008$ ),见表 4、图 1。

表 4 血清 LRG1、S100A14 水平预测结肠癌患者术后复发转移的价值

Tab.4 The predictive value of serum LRG1 and S100A14 for postoperative recurrence and metastasis in colon cancer patients

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
LRG1	129.825 $\mu\text{g/L}$	0.760	0.681~0.839	0.704	0.753	0.457
S100A14	14.575 $\mu\text{g/L}$	0.758	0.685~0.832	0.667	0.729	0.396
二者联合		0.833	0.772~0.894	0.778	0.861	0.639

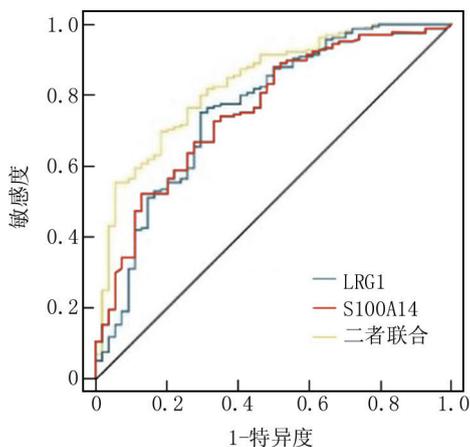


图 1 血清 LRG1、S100A14 水平预测结肠癌患者术后复发转移的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve determines the predictive value of serum LRG1 and S100A14 levels for postoperative recurrence and metastasis

### 3 讨论

结肠癌作为全球范围内频发的恶性肿瘤,其复发和转移是导致患者死亡的主要原因<sup>[16-17]</sup>。尽管腹腔镜结肠癌根治术已成为主流治疗方式,但术后复发转移的风险依然较高<sup>[18]</sup>。复发转移不仅加剧了患者的痛苦程度,还显著降低了患者的生存率和生活质量<sup>[19]</sup>。因此,探寻有效的生物标志物以预测术后复发转移风险,对于改善患者的预后状况具有极为重要的临床意义。

LRG1 作为一种分泌性糖蛋白,在多种肿瘤组织中呈现高表达状态,并与肿瘤的侵袭和转移过程紧密相关<sup>[20]</sup>。研究发现,LRG1 能够通过 FN1 蛋白结合,促进非小细胞肺癌的增殖和转移<sup>[21]</sup>。另有研究表明,LRG1 高表达患者的总生存期和无远处转移生存率均较低,这表明 LRG1 与结直肠癌转移之间存在显

著的临床关联性<sup>[22]</sup>。本研究中,结肠癌组血清 LRG1 水平显著高于对照组,且复发转移亚组相较于未复发转移亚组 LRG1 水平显著升高,提示 LRG1 与结肠癌的发生发展及其术后复发转移密切相关。分析其原因可能与如下机制有关,LRG1 通过直接结合转化生长因子  $\beta$  辅助受体内皮素,激活内皮细胞 Smad1/5/8 信号通路,诱导肿瘤血管生成,LRG1 还可以诱导上皮间质转化过程,增强癌细胞侵袭和迁移能力<sup>[23]</sup>。在小鼠模型中,抑制 LRG1 可改善肿瘤血管功能,为 LRG1 作为肿瘤治疗靶点的潜力提供了重要依据<sup>[24]</sup>。LRG1 高表达能够促进结肠癌细胞的侵袭能力,进一步证实了 LRG1 在结肠癌进展中的重要作用<sup>[25]</sup>。

S100A14 作为 S100 家族的一员,参与人体多种生物学功能,如细胞信号转导、增殖及死亡,在肿瘤中的作用逐渐受到关注。有研究发现,远处转移乳腺癌患者 S100A14 水平升高,S100A14 可能通过促进趋化因子 CCL2 和 CXCL5 的表达与乳腺癌转移有关,其可作为检测乳腺癌转移的生物标志物<sup>[26]</sup>。本研究发现,结肠癌组血清 S100A14 水平显著高于对照组,且复发转移亚组显著高于未复发转移亚组,提示 S100A14 与结肠癌的发生发展及其术后复发转移密切相关。既往研究显示,S100A14 与结肠癌分化不良、远距离转移和较短的总生存期相关,可能通过上调基质金属蛋白酶的表达,促进癌细胞的侵袭和转移<sup>[27]</sup>。S100A14 通过与 RAGE 受体结合,激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,促进炎症因子的释放,从而为肿瘤细胞的生长和转移创造有利的微环境<sup>[28]</sup>。本研究进一步探讨了血清 LRG1、S100A14 联合检测对腹腔镜结肠癌根治术后复发转移的预测效能。结果表明,联合检测的预测效能高于单独检测,AUC 为 0.833,提示 LRG1 与 S100A14 联合检测能够更准确预测腹腔镜结肠癌根治术后复发转移风险,为患者个性化治疗方案的制定和病情评估提供了重要依据。

### 4 结论

综上所述,血清 LRG1、S100A14 水平在结肠癌患者中均呈现高表达,在腹腔镜结肠癌根治术后发生复发转移的患者中进一步上调,二者与术后复发转移密切相关,可作为预测术后复发转移风险的有效指标。LRG1 与 S100A14 联合检测较单独检测显示出更高的预测效能。然而,本研究存在一定的局限性:首先,样本量相对较小,且为单中心研究,结果的外推性可能受到一定限制;其次,随访时间相对较短,对于术后长期复发转移的预测价值尚需进一步研究。未来的研究可扩大样本量,进行多中心研究,并延长随访时间,进一步验证 LRG1、S100A14 的预测价值,从而提高研究结

果的可靠性和普适性。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

肖高春、刘焱伟:研究构思,课题设计,论文撰写;惠远见、李俊:课题设计,统计分析,论文终审;谭华勇、向峰:数据收集,分析整理,参与论文撰写

**参考文献**

- [1] 房晓,赵薇,喻文颖,等.染色体不稳定相关基因 GALNT7 对结肠癌细胞 HCT116 增殖和凋亡的影响[J].安徽医科大学学报, 2025, 60(1): 96-101. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.01.013.
- [2] 欧洋,王泽军,田雾,等.血清 miR-30c-5p 和 NLGN1 联合检测对腹腔镜结肠癌根治术患者术后复发转移的预测价值[J].中国现代普通外科进展, 2024, 27(9): 689-693. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2024.09.004.
- [3] 周弋晖,朱美华,胡海青,等.射频疗法对腹腔镜结肠癌根治术患者围术期镇痛效果的影响[J].临床麻醉学杂志, 2024, 40(7): 704-708. DOI: 10.12089/jca.2024.07.006.
- [4] 许志杰.血清微 RNA-369 和微 RNA-597 预测腹腔镜结肠癌根治术后复发转移的临床价值[J].中国内镜杂志, 2024, 30(11): 74-81. DOI: 10.12235/E20240101.
- [5] 杨言通,智鹏柯,周博,等.结直肠癌组织 CSMD1、MTA3 蛋白表达与肿瘤进展及预后的关系[J].中国现代普通外科进展, 2023, 26(8): 652-655. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2023.08.017.
- [6] Camilli C, Hoeh AE, De Rossi G, et al. LRG1: An emerging player in disease pathogenesis[J]. J Biomed Sci, 2022, 29(1): 6. DOI: 10.1186/s12929-022-00790-6.
- [7] Wu D, Xie W, Chen X, et al. LRG1 is involved in the progression of ovarian cancer via modulating FAK/AKT signaling pathway [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2023, 28(5): 101. DOI: 10.31083/j.fbl2805101.
- [8] Fu Z, Lai Y, Wang Q, et al. LRG1 predicts the prognosis and is associated with immune infiltration in thyroid cancer: A bioinformatics study[J]. Endocr Connect, 2023, 13(1): e230418. DOI: 10.1530/EC-23-0418.
- [9] Zhang YS, Han L, Yang C, et al. Prognostic value of LRG1 in breast cancer: A retrospective study[J]. Oncol Res Treat, 2021, 44(1-2): 36-42. DOI: 10.1159/000510945.
- [10] 王燕,胡秀娟,张丽,等.溃疡性结肠炎患者血清 Elabela, LRG1 水平表达与疾病活动指数的相关性研究[J].现代检验医学杂志, 2024, 39(1): 100-105. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.018.
- [11] Pandey S, Osman TA, Sharma S, et al. Loss of S100A14 expression at the tumor-invading front correlates with poor differentiation and worse prognosis in oral squamous cell carcinoma[J]. Head Neck, 2020, 42(8): 2088-2098. DOI: 10.1002/hed.26140.
- [12] 陆泓,尹翼,李铃铃,等.血清 S100A11、S100A14、CA125 与 II B~IV 期上皮性卵巢癌患者减瘤术结局的关系及其预测价值分析[J].国际检验医学杂志, 2024, 45(19): 2372-2376, 2381. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.19.013.
- [13] Huang Z, Li T, Zhang G, et al. Comparison of open, laparoscopic, and robotic left colectomy for radical treatment of colon cancer: A retrospective analysis in a consecutive series of 211 patients[J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1): 345. DOI: 10.1186/s12957-022-02796-8.
- [14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(8): 561-585. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20200518-00390.
- [15] 石鑫,张克钊,申旭龙,等.血清 CCR3、CXCL13、CCL20 与腹腔镜结肠癌根治术患者术后复发转移的关系[J].检验医学与临床, 2025, 22(2): 232-237. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2025.02.016.
- [16] Golas MM, Gunawan B, Gutenberg A, et al. Cytogenetic signatures favoring metastatic organotropism in colorectal cancer[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 3261. DOI: 10.1038/s41467-025-58413-1.
- [17] Chen PC, Kao YK, Yang PW, et al. Long-term outcomes and lymph node metastasis following endoscopic resection with additional surgery or primary surgery for T1 colorectal cancer[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 2573. DOI: 10.1038/s41598-024-84915-x.
- [18] 兰潇云,朱恩灿,朱颖炜,等.黑磷纳米材料在结肠癌诊疗中的研究进展[J].石油化工, 2024, 53(8): 1218-1226. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8144.2024.08.020.
- [19] Sawayama H, Miyamoto Y, Hiyoshi Y, et al. Overall survival after recurrence in stage I-III colorectal cancer patients in accordance with the recurrence organ site and pattern[J]. Ann Gastroenterol Surg, 2021, 5(6): 813-822. DOI: 10.1002/ags3.12483.
- [20] Lei Z, Song S, Geng Y, et al. The pan-cancer analysis of LRG1 and its potential role in kidney renal clear cell carcinoma[J]. RSC Med Chem, 2025. DOI: 10.1039/d4md00940a.
- [21] Wu H, Zeng C, Wu G, et al. Exosomal LRG1 promotes non-small cell lung cancer proliferation and metastasis by binding FN1 protein[J]. Exp Cell Res, 2024, 439(2): 114097. DOI: 10.1016/j.yexcr.2024.114097.
- [22] Zhong B, Cheng B, Huang X, et al. Colorectal cancer-associated fibroblasts promote metastasis by up-regulating LRG1 through stromal IL-6/STAT3 signaling[J]. Cell Death Dis, 2021, 13(1): 16. DOI: 10.1038/s41419-021-04461-6.
- [23] Zhu Z, Guo Y, Liu Y, et al. ELK4 promotes colorectal cancer progression by activating the neoangiogenic factor LRG1 in a noncanonical SP1/3-dependent manner [J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(32): e2303378. DOI: 10.1002/advs.202303378.
- [24] O'Connor MN, Kallenberg DM, Camilli C, et al. LRG1 destabilizes tumor vessels and restricts immunotherapeutic potency [J]. Med, 2021, 2(11): 1231-1252. e10. DOI: 10.1016/j.medj.2021.10.002.
- [25] Zhou Y, Zhang X, Zhang J, et al. LRG1 promotes proliferation and inhibits apoptosis in colorectal cancer cells via RUNX1 activation[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175122. DOI: 10.1371/journal.pone.0175122.
- [26] Song N, Shi P, Cui K, et al. Potential drug targets for tumors identified through Mendelian randomization analysis[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 11370. DOI: 10.1038/s41598-024-62178-w.
- [27] Basnet S, Sharma S, Costea DE, et al. Expression profile and functional role of S100A14 in human cancer[J]. Oncotarget, 2019, 10(31): 2996-3012. DOI: 10.18632/oncotarget.26861.
- [28] Li X, Wang M, Gong T, et al. A S100A14-CCL2/CXCL5 signaling axis drives breast cancer metastasis [J]. Theranostics, 2020, 10(13): 5687-5703. DOI: 10.7150/thno.42087.

(收稿日期: 2025-07-16)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.010

论著 · 临床

# 血清髓过氧化物酶、乳酸脱氢酶表达与急性髓系白血病患者标准化疗方案治疗反应性的关系

吴萍, 李萍, 刘珊珊, 朱丽伟



基金项目: 江苏省老年健康科研项目(LX2021001)

作者单位: 211100 南京, 南京医科大学附属逸夫医院血液科(吴萍、刘珊珊、朱丽伟); 210008 南京, 南京鼓楼医院血液科(李萍)

通信作者: 李萍, E-mail: youxiang0096@163.com

**【摘要】目的** 探讨血清髓过氧化物酶(MPO)、乳酸脱氢酶(LDH)表达与急性髓系白血病(AML)患者标准化疗方案治疗反应性的关系。**方法** 选取2022年2月—2025年1月南京医科大学附属逸夫医院血液科收治的AML患者118例为研究对象,患者均接受标准化疗方案治疗,于化疗结束后第21~28 d评估化疗反应,将达到完全缓解者纳入反应良好组( $n=70$ ),其余患者纳入反应欠佳组( $n=48$ )。采用酶联免疫吸附试验检测血清MPO、LDH水平;多因素Logistic回归分析AML患者标准化疗方案治疗反应性的影响因素,并根据影响因素构建预测模型;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清MPO、LDH水平及预测模型对AML患者标准化疗方案治疗反应性的预测价值;使用相对超危险度比(RERI)、归因比(AP)、交互作用指数(SI)分析血清MPO、LDH水平对AML患者标准化疗方案治疗反应性的交互作用。**结果** AML患者118例在接受标准化疗方案治疗后,达到完全缓解70例(59.32%);反应欠佳组血清MPO水平低于反应良好组,血清LDH水平高于反应良好组( $t/P=4.791/<0.001$ 、 $4.585/<0.001$ );反应欠佳组年龄、髓外浸润比例与骨髓原始细胞比例高于反应良好组( $t/\chi^2/P=3.905/<0.001$ 、 $4.810/0.028$ 、 $3.648/<0.001$ );多因素Logistic回归分析显示,年龄高、髓外浸润、骨髓原始细胞比例高、LDH高为AML患者标准化疗方案治疗反应欠佳的独立危险因素[ $OR(95\%CI)=1.197(1.086\sim 1.318)$ 、 $7.756(1.477\sim 40.724)$ 、 $1.160(1.058\sim 1.272)$ 、 $1.021(1.010\sim 1.032)$ ],MPO高是独立保护因素[ $OR(95\%CI)=0.985(0.976\sim 0.994)$ ];血清MPO、LDH水平单独及联合、预测模型预测AML患者标准化疗方案治疗反应性的AUC分别为0.744、0.704、0.787、0.911,预测模型的预测价值最高( $Z/P=3.161/0.002$ 、 $3.616/<0.001$ 、 $2.426/0.015$ );血清MPO、LDH对AML患者标准化疗方案治疗反应性有正向交互作用。**结论** 血清MPO、LDH水平与AML患者标准化疗方案治疗反应性有关;化疗前血清MPO水平低、LDH水平高的AML患者,标准化疗方案治疗反应不佳的风险高。

**【关键词】** 急性髓系白血病;髓过氧化物酶;乳酸脱氢酶;治疗反应性**【中图分类号】** R733.71**【文献标识码】** A

## The relationship between serum myeloperoxidase, lactate dehydrogenase expression and treatment responsiveness to standard chemotherapy regimens in patients with acute myeloid leukemia

Wu Ping\*, Li Ping, Liu Shanshan, Zhu Liwei. \* Department of Hematology, Yifu Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu, Nanjing 211100, China

Funding program: Jiangsu Province Elderly Health Research Project (LX2021001)

Corresponding author: Li Ping, E-mail: youxiang0096@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the correlation of serum myeloperoxidase (MPO) and lactate dehydrogenase (LDH) levels with the treatment response to standard chemotherapy regimens in patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods** A total of 118 AML patients admitted to the Department of Hematology, Yifu Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from February 2022 to January 2025 were enrolled. All patients received standard chemotherapy. Treatment response was assessed between 21 and 28 days after chemotherapy completion. Patients achieving complete remission were assigned to the good response group ( $n=70$ ), and the remaining to the poor response group ( $n=48$ ). Serum MPO and LDH levels were measured by enzyme linked immunosorbent assay. Multivariate logistic regression was used to analyze factors influencing treatment response and to construct a predictive model. The predictive performance of serum MPO, LDH, and the combined model was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves. The interaction between MPO and LDH on treatment response was assessed by relative excess risk due to interaction (RERI), attributable proportion (AP), and synergy in-

dex (SI). **Results** Of the 118 AML patients, 70 (59.32%) achieved complete remission after standard chemotherapy and were included in the good response group. The poor response group showed lower serum MPO levels and higher LDH levels than the good response group ( $t/P=4.791/<0.001$ ,  $4.585/<0.001$ ). Additionally, the poor response group had higher age, a greater proportion of extramedullary infiltration, and a higher percentage of bone marrow blasts ( $t/\chi^2/P=3.905/<0.001$ ,  $3.648/<0.001$ ,  $4.810/0.028$ ). Logistic regression indicated that older age, extramedullary infiltration, higher bone marrow blast percentage, and elevated LDH were risk factors for poor treatment response [ $OR(95\% CI)=1.197(1.086-1.318)$ ,  $7.756(1.477-40.724)$ ,  $1.160(1.058-1.272)$ ,  $1.021(1.010-1.032)$ ], while higher serum MPO was a protective factor [ $OR(95\% CI)=0.985(0.976-0.994)$ ]. The areas under the ROC curve (AUCs) for serum MPO alone, LDH alone, their combination, and the predictive model were 0.744, 0.704, 0.787, and 0.911, respectively. The predictive model showed the highest value ( $Z/P=3.161/0.002$ ,  $3.616/<0.001$ ,  $2.426/0.015$ ). A positive interaction was observed between serum MPO and LDH on treatment response. **Conclusion** Serum MPO and LDH levels are associated with the response of AML patients to standard chemotherapy. Patients with lower MPO and higher LDH levels before chemotherapy are at increased risk of poor treatment response.

**【Key words】** Acute myeloid leukemia; Myeloperoxidase; Lactate dehydrogenase; Treatment responsiveness

目前临床上对于初诊急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)多采用阿糖胞苷联合蒽环类药物的标准化疗方案,该方案可通过多种机制干扰 AML 细胞增殖,挽救患者生命<sup>[1-2]</sup>,但受疾病异质性、肿瘤微环境或患者遗传学特征等复杂因素影响,仍有部分 AML 患者在标准化疗方案治疗后不能完全缓解,这种治疗反应性差异可影响 AML 患者的整体预后<sup>[3-4]</sup>。近年来,有研究发现,糖酵解活性增强和氧化应激反应失调为血液系统恶性肿瘤细胞异常增殖的重要病理机制<sup>[5-6]</sup>。血清髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)不仅可通过参与活性氧的生成来影响细胞氧化应激状态,还可能通过调控药物代谢酶活性直接干扰化疗药物的疗效<sup>[7]</sup>。血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)作为机体糖酵解途径的关键酶,其水平升高已被证实与多种血液系统疾病不良预后密切相关<sup>[8-9]</sup>。基于此,本研究探讨血清 MPO、LDH 与 AML 患者标准化疗方案治疗反应性的关系,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 2 月—2025 年 1 月南京医科大学附属逸夫医院血液科收治的 AML 患者 118 例为研究对象,男 63 例,女 55 例;年龄 46~75(61.09±6.23)岁;AML 家族史 10 例;既往血液病史:骨髓增生异常综合征 7 例,骨髓增殖性肿瘤 8 例。本研究已获得医院伦理委员会批准(20221201),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《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023 年版)》<sup>[10]</sup>中的 AML 诊断标准;②初诊初治;③年龄>18 岁。(2)排除标准:①急性早幼粒细胞白血病;②合并其他恶性肿瘤;③合并精神疾病,或存在认知障碍,无法配合本研究方案;④合并自身

免疫性疾病;⑤妊娠期或哺乳期女性。(3)剔除标准:①患者于研究期间主动撤回知情同意;②未按标准化疗方案完成诱导治疗方案;③研究期间全因病死。

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集患者性别、年龄、体质指数、AML 家族史、糖尿病、高血压、吸烟史、饮酒史、骨髓增生异常综合征病史、骨髓增殖性肿瘤病史、髓外浸润、诱因(遗传、电离辐射或化学污染、治疗相关、原发 AML、其他)、FAB 分型(M0、M1、M2、M4、M5、M6、M7)、骨髓原始细胞比例等临床资料。

1.3.2 血清 MPO、LDH 水平检测:于治疗前 1 d 抽取患者晨起空腹肘静脉血 3 ml,离心后留取血清保存待测。通过酶联免疫吸附试验检测血清 MPO(携光生物技术有限公司试剂盒,货号 XG-E10200H)、LDH(迈克生物股份有限公司试剂盒,货号 C800-2)水平,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.3 血液学指标检测:取上述血样,通过全自动血细胞分析仪(深圳迈瑞医疗国际有限公司,型号 7500)检测白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、中性粒细胞绝对值(ANC)等血液学指标。

1.4 治疗方法 所有患者予以 DA 或 IA 标准化疗方案,其中 DA 方案 65 例,IA 方案 53 例。(1)DA 方案:标准剂量阿糖胞苷(辉瑞制药有限公司,规格 0.5 g)100~200 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,每日 1 次,连续应用 7 d;柔红霉素(山东新时代药业有限公司,规格 20 mg)60~90 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,每日 1 次,第 1~3 d。(2)IA 方案:伊达比星(瀚晖制药有限公司,规格 10 mg)10~12 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup> 静脉注射,第 1~3 d;阿糖胞苷 100~200 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,每日 1 次,连续应用 7 d。于标准诱导化疗结束后第 21~28 d 评估化疗反应。

1.5 疗效评价标准 (1) 完全缓解: ANC  $\geq 1 \times 10^9/L$ , PLT  $\geq 100 \times 10^9/L$ , 外周血原始细胞及髓外病灶均消失, 骨髓原始细胞  $< 5\%$ ; (2) 完全缓解伴部分血液学恢复: 骨髓原始细胞  $< 5\%$ , 外周血原始细胞及髓外病灶消失, ANC  $\geq 0.5 \times 10^9/L$ , PLT  $\geq 50 \times 10^9/L$ ; (3) 完全缓解伴不完全血液学恢复: 骨髓原始细胞  $< 5\%$ , 外周血原始细胞及髓外病灶消失, 中性粒细胞  $< 1 \times 10^9/L$  或 PLT  $< 100 \times 10^9/L$ ; (4) 骨髓无白血病状态: 骨髓原始细胞  $< 5\%$ , 外周血原始细胞及髓外病灶消失, 对血象恢复没有要求; (5) 部分缓解: ANC  $\geq 1 \times 10^9/L$ , PLT  $\geq 100 \times 10^9/L$ , 骨髓原始细胞百分比下降  $\geq 50\%$ , 并且原始细胞比例为  $5\% \sim 25\%$ <sup>[10]</sup>。将标准诱导化疗后达到完全缓解者纳入反应良好组 ( $n = 70$ ), 未达到完全缓解者纳入反应欠佳组 ( $n = 48$ )。

1.6 统计学方法 使用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计学处理。计数资料以频数或构成比 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表

示, 2 组间比较采用独立样本  $t$  检验; 多因素 Logistic 回归分析 AML 患者标准化疗方案治疗反应性的影响因素, 并根据影响因素构建预测模型, 采用 R 软件和 rms 程序包制作列线图将预测模型可视化; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 MPO、LDH 水平及预测模型对 AML 患者标准化疗方案治疗反应性的预测价值; 使用相对超危险度比 (RERI)、归因比 (AP)、交互作用指数 (SI) 分析血清 MPO、LDH 水平对 AML 患者标准化疗方案治疗反应性的交互作用。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组临床资料比较 反应欠佳组年龄、髓外浸润比例与骨髓原始细胞比例高于反应良好组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。

2.2 2 组血清 MPO、LDH 水平比较 反应欠佳组血清 MPO 水平低于反应良好组, 血清 LDH 水平高于反应良好组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

表 1 反应良好组与反应欠佳组 AML 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data of patients in the poor response group and the good response group

项 目		反应良好组 ( $n = 70$ )	反应欠佳组 ( $n = 48$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别 [例 (%)]	男	37 (52.86)	26 (54.17)	0.020	0.889
	女	33 (47.14)	22 (45.83)		
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		59.35 $\pm$ 6.02	63.65 $\pm$ 5.75	3.905	<0.001
体质指数 ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )		21.58 $\pm$ 2.36	21.61 $\pm$ 2.28	0.069	0.945
AML 家族史 [例 (%)]		7 (10.00)	3 (6.25)	0.146	0.702
糖尿病 [例 (%)]		6 (8.57)	5 (10.42)	0.001	0.986
高血压 [例 (%)]		8 (11.43)	4 (8.33)	0.056	0.813
吸烟史 [例 (%)]		11 (15.71)	9 (18.75)	0.186	0.666
饮酒史 [例 (%)]		15 (21.43)	13 (27.08)	0.503	0.478
骨髓增生异常综合征病史 [例 (%)]		4 (5.71)	3 (6.25)	0.076	0.783
骨髓增殖性肿瘤病史 [例 (%)]		5 (7.14)	3 (6.25)	0.034	0.855
髓外浸润 [例 (%)]		5 (7.14)	10 (20.83)	4.810	0.028
	化疗方案 [例 (%)]			0.044	0.833
诱因 [例 (%)]	DA	38 (54.29)	27 (56.25)	0.692	0.982
	IA	32 (45.71)	21 (43.75)		
	遗传	5 (7.14)	4 (8.33)		
	电离辐射/化学污染	16 (22.86)	9 (18.75)		
	治疗相关	18 (25.71)	13 (27.08)		
FAB 分型 [例 (%)]	原发 AML	29 (41.43)	20 (41.67)	1.317	0.991
	其他	2 (2.86)	2 (4.17)		
	M0	4 (5.71)	3 (6.25)		
	M1	11 (15.71)	7 (14.58)		
	M2	33 (47.14)	21 (43.75)		
	M3	12 (17.14)	8 (16.67)		
	M4	7 (10.00)	7 (14.58)		
	M5	2 (2.86)	1 (2.08)		
骨髓原始细胞比例 ( $\bar{x} \pm s$ , %)	M6	1 (1.43)	1 (2.08)	3.648	<0.001
	M7	4 (5.71)	3 (6.25)		
		41.78 $\pm$ 6.85	46.72 $\pm$ 7.74		

**表 2** 反应良好组与反应欠佳组 AML 患者血清 MPO、LDH 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

**Tab.2** Comparison of serum MPO and LDH levels between suboptimal response group and favorable response group in AML patients

组别	例数	MPO( $\mu\text{g/L}$ )	LDH(U/L)
反应良好组	70	288.36 $\pm$ 60.41	253.86 $\pm$ 48.87
反应欠佳组	48	235.56 $\pm$ 56.35	306.92 $\pm$ 76.85
<i>t</i> 值		4.791	4.585
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

**2.3 2 组血液学指标比较** 2 组 WBC、PLT、ANC 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

**表 3** 反应良好组与反应欠佳组 AML 患者血液学指标比较 ( $\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$ )

**Tab.3** Comparison of additional hematological parameters between suboptimal response group and favorable response group in AML patients

组别	例数	WBC	PLT	ANC
反应良好组	70	9.68 $\pm$ 3.32	94.85 $\pm$ 6.42	0.94 $\pm$ 0.21
反应欠佳组	48	9.71 $\pm$ 3.28	95.04 $\pm$ 6.53	0.92 $\pm$ 0.23
<i>t</i> 值		0.049	0.157	0.489
<i>P</i> 值		0.961	0.876	0.626

**2.4 多因素 Logistic 回归分析 AML 患者标准化疗方案治疗反应性的影响因素** 以 AML 患者标准化疗方案治疗反应性为因变量,以上述结果中  $P<0.05$  项目为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:年龄大、髓外浸润、骨髓原始细胞比例高、LDH 高为 AML 患者标准化疗方案治疗反应性的独立危险因素, MPO 高是独立保护因素( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),见表 4。

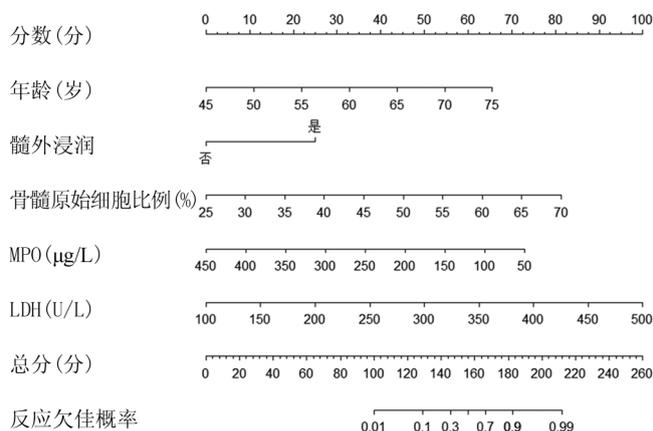
**表 4** 多因素 Logistic 回归分析 AML 患者标准化疗方案治疗反应性的影响因素

**Tab.4** Logistic regression analysis of the factors influencing the treatment responsiveness of standard chemotherapy regimens in AML patients

自变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
常量	-19.907	4.946	16.197	<0.001	-	-
年龄大	0.179	0.049	13.203	<0.001	1.197	1.086~1.318
髓外浸润	2.048	0.846	5.862	0.015	7.756	1.477~40.724
骨髓原始细胞比例高	0.148	0.047	10.020	0.002	1.160	1.058~1.272
MPO 高	-0.015	0.005	10.953	0.001	0.985	0.976~0.994
LDH 高	0.021	0.005	14.536	<0.001	1.021	1.010~1.032

**2.5 血清 MPO、LDH 水平及预测模型对 AML 患者标准化疗方案治疗反应性的预测价值** 基于上述多因素

Logistic 回归分析结果构建预测模型: $P=0.179\times$ 年龄 $+2.048\times$ 髓外浸润 $+0.148\times$ 骨髓原始细胞比例 $-0.015\times$ MPO $+0.021\times$ LDH $-19.907$ ,见图 1。绘制血清 MPO、LDH 水平及预测模型预测 AML 患者标准化疗方案治疗反应性的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 MPO、LDH 水平单独及联合、预测模型预测 AML 患者标准化疗方案治疗反应性的 AUC 分别为 0.744、0.704、0.787、0.911,预测模型的预测价值最高( $Z/P=3.161/0.002$ 、 $3.616/<0.001$ 、 $2.426/0.015$ ),见表 5、图 2。



**图 1** AML 患者标准化疗反应性预测模型列线图

**Fig.1** Nomogram of the predictive model

**表 5** 血清 MPO、LDH 水平及预测模型对 AML 患者标准化疗方案治疗反应性的预测价值

**Tab.5** Analysis value of serum MPO and LDH expressions in predicting the treatment responsiveness of standard chemotherapy regimens in AML patients

指标	cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
MPO	276.70 $\mu\text{g/L}$	0.744	0.654~0.835	0.771	0.657	0.428
LDH	301.25 U/L	0.704	0.604~0.804	0.458	0.857	0.315
二者联合		0.787	0.701~0.872	0.771	0.700	0.471
预测模型		0.911	0.860~0.962	0.917	0.771	0.688

**2.6 血清 MPO、LDH 水平对 AML 患者标准化疗方案治疗反应性的交互作用** 以表 5 中血清 MPO、LDH 的 cut-off 值作为分界值, MPO  $\geq 276.70 \mu\text{g/L}$  为高水平(-)、 $<276.70 \mu\text{g/L}$  为低水平(+), LDH  $\geq 301.25 \text{ U/L}$  为高水平(+)、 $<301.25 \text{ U/L}$  为低水平(-),血清 MPO、LDH 水平对 AML 患者标准化疗方案治疗反应性有正向交互作用。MPO 高水平、LDH 低水平时,患者反应欠佳是 MPO 低水平、LDH 高水平时的 23.750 倍, MPO

高水平且 LDH 低水平时患者反应欠佳是其他位置 (OR=1) 的 17.750 倍 (RERI=17.750), 协同效应是二者单独存在产生效应之和的 4.550 倍 (SI=4.550), 在二者共存时患者预后不良风险中, 有 74.74% (AP=74.74%) 是由二者交互作用引起的, 见表 6。

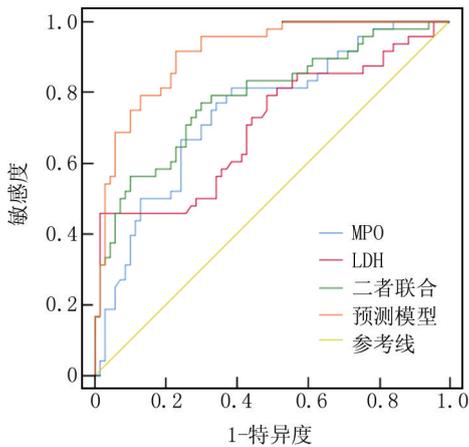


图 2 血清 MPO、LDH 水平及预测模型预测 AML 患者标准化疗方案治疗反应性的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve for predicting treatment response to standard chemotherapy regimen in AML patients based on serum MPO and LDH expression

表 6 血清 MPO、LDH 水平对 AML 患者标准化疗方案治疗反应性的交互作用

Tab.6 Interaction between serum MPO and LDH expression and treatment responsiveness to standard chemotherapy regimen in AML patients

变量	变量(例)		OR 值	95%CI	RERI	AP	SI
	反应良好	反应欠佳					
MPO/LDH	70	48			17.750	74.74%	4.550
-/-	40	8	1.000	-			
+/-	20	18	4.500	1.671~12.120			
-/+	6	3	2.500	0.515~12.139			
+/+	4	19	23.750	6.353~88.784			

### 3 讨论

目前临床中,对于 AML 患者标准化疗方案治疗反应性的预测多依赖于遗传学特征检测、骨髓形态学等,但这些方法具有检测周期长或结果滞后等局限性,难以早期指导临床决策。基于血清检测的生物学标志物易于获取且检测周期短,且可参与疾病发生发展的生理病理机制,成为目前预测恶性肿瘤治疗反应性的研究特点。此外,因 AML 具有复杂的生物学特性且疾病发生及进展机制尚未完全明确,致使目前临床仍缺乏

可良好预测标准化疗方案治疗反应性的生物学标志物,需继续深入研究。

AML 是由髓系细胞在骨髓内异常分化和增殖,进而抑制骨髓造血功能所致<sup>[11-12]</sup>。而血清 MPO 是髓系细胞分化成熟过程中产生的一种酶,多存在于中性粒细胞和单核细胞中,其表达水平与髓系细胞分化程度存在密切关联<sup>[13]</sup>。因此,推测血清 MPO 或与 AML 标准化疗方案治疗反应性也存在一定关系。而本研究结果发现,化疗前血清 MPO 水平越低的 AML 患者,标准化疗方案治疗反应不佳的风险越高。分析原因可能在于:MPO 作为髓系分化的标志物,其低表达多提示 AML 细胞处于更原始的未分化状态,这类 AML 细胞具有较强的自我更新能力和增殖活性,难以被标准化疗药物杀灭,进而表现为患者对化疗治疗反应不佳<sup>[14-15]</sup>。此外,MPO 可通过催化过氧化氢与氯离子反应来生成次氯酸,进而在细胞内形成氧化应激微环境,促进活性氧物质生成<sup>[16-17]</sup>。而 AML 标准化疗方案中的蒽环类药物主要通过嵌入 AML 细胞 DNA 双链干扰复制,并依赖活性氧爆发诱导 AML 细胞凋亡。当血清 MPO 水平低表达时,AML 细胞内活性氧生成减少,可导致蒽环类化疗药物的氧化损伤效应减弱,增加化疗反应不佳的发生风险。另外,MPO 可通过释放活性氧和炎性细胞因子来激活巨噬细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞,增强免疫系统对 AML 细胞的监视和清除作用<sup>[13]</sup>。而当血清 MPO 低表达时,患者免疫系统对 AML 细胞免疫监视和清除功能均减弱,化疗治疗后残存的 AML 细胞可持续存在并增殖,表现为患者对标准化疗方案的反应不佳<sup>[18]</sup>。可见,MPO 低表达可通过影响 AML 细胞成熟分化、降低蒽环类药物作用、介导免疫逃逸微环境等多种机制影响 AML 患者标准化疗治疗效果,并表现为患者对标准化疗方案的反应不佳。

进一步观察本研究结果发现,血清 LDH 也与 AML 患者标准化疗方案治疗反应性有关。分析原因可能在于:LDH 是糖酵解途径关键酶,可催化丙酮酸和乳酸间的可逆性转化参与糖酵解过程,血清 LDH 水平越高,提示机体内糖酵解活性越高<sup>[19]</sup>。而糖酵解是细胞获取能量的重要途径,糖酵解活性增高可诱发 AML 细胞代谢重编程,使其即使在氧供充足的前提下仍会优先通过糖酵解途径获取能量,这种代谢重编程可快速生成三磷酸腺苷满足 AML 细胞异常增殖所需能量,同时产生大量乳酸和丙酮酸重新进入三羧酸循环,这种代谢特点可增强 AML 细胞修复断裂 DNA 的能力,降低化疗药物对 AML 细胞的杀伤作用,最终表现为患者对标准化疗药物的治疗反应不佳<sup>[20]</sup>。此外,

糖酵解过程中产生的乳酸还可通过单羧酸转运体外排至微环境,降低细胞外 pH,进而导致酸性肿瘤微环境形成<sup>[21-22]</sup>。这种酸性肿瘤微环境可导致人体内 T 细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞功能被抑制,增加免疫受损所致化疗反应不佳的风险。另外,血清 LDH 水平越高,提示 AML 细胞越活跃,可缩短细胞增殖周期<sup>[23]</sup>。而 AML 标准化疗中的阿糖胞苷属于周期特异性药物,主要通过抑制在细胞生长周期 S 期时抑制 DNA 合成来抑制细胞分裂、增殖。当 AML 细胞增殖周期缩短,可降低周期特异性药物的杀伤作用,进而降低化疗整体效果。

此外,血清 MPO、LDH 对 AML 患者标准化疗方案治疗反应不佳存在正向交互作用,推测血清 MPO 低表达、LDH 高表达时,AML 患者体内存在活性氧物质生成抑制、代谢重编程等多种病理机制,共同降低标准化疗方案治疗反应性。为指导临床更好预测 AML 患者标准化疗方案治疗反应性,本研究绘制 ROC 曲线探讨预测机制,发现基于血清 MPO、LDH 表达并结合年龄、髓外浸润、骨髓原始细胞比例的预测模型预测价值最高,推测原因可能为血清 MPO 和 LDH 虽能反映部分病理生理过程,但 AML 患者标准化疗方案治疗反应性受多因素影响,整合年龄、髓外浸润等临床特征与生物标志物,可通过信息互补及统计学效能优化,提升预测价值<sup>[24-26]</sup>。

#### 4 结 论

综上所述,血清 MPO 低表达、LDH 高表达与 AML 患者标准化疗方案治疗反应欠佳有关,血清 MPO 低表达、LDH 高表达的 AML 患者标准化疗方案治疗反应欠佳风险较高,且两者存在正向交互作用,可协同增加 AML 患者标准化疗方案治疗反应欠佳发生风险。此外,血清 MPO 低表达与 LDH 高表达是 AML 患者接受标准化疗方案疗效欠佳的强有力预测因子,临床可通过基于 MPO、LDH 构建的预测模型提前评估化疗反应性,对于被模型评估为治疗反应欠佳的 AML 患者,应考虑更积极的治疗策略,如靶向治疗或尽早计划造血干细胞移植等,以期改善其临床结局。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

吴萍:设计研究方案,实施研究过程,进行统计学分析,论文撰写;李萍:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;刘珊珊、朱丽伟:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

#### 参考文献

[1] Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(3):502-526. DOI: 10.1002/ajh.26822.

[2] Wachter F, Pikman Y. Pathophysiology of acute myeloid leukemia [J]. *Acta Haematol*, 2024, 147(2):229-246. DOI: 10.1159/000536152.

[3] 陈珊,安和兵,王腾飞,等.急性髓系白血病患者血清 LncRNA PVT1,miR-486-5p 表达及预后价值[J].*疑难病杂志*,2024,23(8):955-960. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.012.

[4] Stubbins RJ, Francis A, Kuchenbauer F, et al. Management of acute myeloid leukemia: A review for general practitioners in oncology [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(9):6245-6259. DOI: 10.3390/curroncol29090491.

[5] Wysota M, Konopleva M, Mitchell S. Novel therapeutic targets in acute myeloid leukemia (AML) [J]. *Curr Oncol Rep*, 2024, 26(4):409-420. DOI: 10.1007/s11912-024-01503-y.

[6] Mishra SK, Millman SE, Zhang L. Metabolism in acute myeloid leukemia: Mechanistic insights and therapeutic targets [J]. *Blood*, 2023, 141(10):1119-1135. DOI:10.1182/blood.2022018092.

[7] 邱方,李丽,刘向东.蛋白酶 3 和髓过氧化物酶-抗中性粒细胞胞浆抗体检测面临的问题及可能的解决方法[J].*临床检验杂志*,2024,42(11):805-808. DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2024.11.02.

[8] 史敏,刘若茹,金媛媛,等.初诊多发性骨髓瘤伴肾损害患者预后和影响肾脏反应的相关因素分析[J].*中华医学杂志*,2024,104(37):3528-3534. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20240119-00138.

[9] 王静钰,陈剑芳,王世芳,等.慢性粒-单核细胞白血病患者临床特征及生存分析[J].*中国实验血液学杂志*,2023,31(2):476-482. DOI:10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2023.02.024.

[10] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2023年版)[J].*中华血液学杂志*,2023,44(9):705-712. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.09.001

[11] Chea M, Rigolot L, Canali A, et al. Minimal residual disease in acute myeloid leukemia: Old and new concepts [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4):2150. DOI:10.3390/ijms25042150.

[12] Kwon A, Weinberg OK. Acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndromes [J]. *Clin Lab Med*, 2023, 43(4):657-667. DOI: 10.1016/j.cl.2023.07.001.

[13] Ortiz-Cerda T, Xie K, Mojadadi A, et al. Myeloperoxidase in health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9):7725. DOI: 10.3390/ijms24097725.

[14] Michaelsson E, Lund LH, Hage C, et al. Myeloperoxidase inhibition reverses biomarker profiles associated with clinical outcomes in HFpEF [J]. *JACC Heart Fail*, 2023, 11(7):775-787. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.03.002.

[15] Cai X, Li J, Wu M, et al. Causal relationship between immune cells and the risk of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A Mendelian randomization study [J]. *FASEB J*, 2024, 38(14):e23821. DOI: 10.1096/fj.202400141R.

[16] Arnold S, Kitching AR, Witko-Sarsat V, et al. Myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Lancet Rheumatol*, 2024, 6(5):e300-e313. DOI: 10.1016/S2665-9913(24)00025-0.

[17] Nettersheim FS, Schlüter JD, Kreuzberg W, et al. Myeloperoxidase is a critical mediator of anthracycline-induced cardiomyopathy [J]. *Basic*

- Res Cardiol, 2023, 118(1):36. DOI:10.1007/s00395-023-01006-0.
- [18] Yao Q, Chen P, Fu X. Rare myeloperoxidase-negative rectangular inclusions in acute promyelocytic leukemia after induction therapy [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2023, 70(12):e30702. DOI: 10.1002/pbc.30702.
- [19] 苏于泰, 毛彦娜, 马平, 等. 急性白血病患者造血干细胞移植后血清 LDH, sIL-2R, GDF15 水平变化及其临床意义 [J]. *海南医学*, 2024, 35(19):2797-2802. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2024.19.013.
- [20] Ali WAK, Ahmed AA, Mohammed TS. Determination of serum myeloperoxidase (MPO) and lactate dehydrogenase (LDH) as a tumour marker in chronic myeloid leukaemia (CML) [J]. *J Pak Med Assoc*, 2024, 74(10):S283-S286. DOI: 10.47391/JPMA-BAGH-16-64.
- [21] 黄萸晖, 李娟, 谷景立, 等. 乳酸脱氢酶 A 乙酰化修饰促进多发性骨髓瘤对硼替佐米耐药的初步机制探索 [J]. *临床血液学杂志*, 2024, 37(1):34-40. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2024.01.008.
- [22] 魏小芳, 冯友繁, 伏媛, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤初诊时合并噬血细胞综合征的临床特征与预后分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2024, 32(2):466-469. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2024.02.022.
- [23] 杨柳, 梁晶晶, 董春霞, 等. 急性早幼粒细胞白血病患者合并弥散性血管内凝血的影响因素及列线图模型构建 [J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(1):21-26, 32. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2023.01.005.
- [24] 沈宏宇, 何川, 余娟, 等. 急性髓系白血病患者血清 miR-182-5 p 和 HOXA9 mRNA 表达及与复发的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(1):7-11, 23. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.01.002.
- [25] 彭志元, 高陆, 赵凌菱, 等. 柔红霉素结合阿糖胞苷在急性髓系白血病患者中的应用效果 [J]. *中国当代医药*, 2024, 31(27):46-49. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.27.011.
- [26] 卜声镛, 胡淑芳, 李虹颖, 等. 维奈克拉联合阿扎胞苷与地西他滨联合预激方案治疗老年急性髓系白血病的效果和安全性比较 [J]. *中国医药科学*, 2023, 13(16):81-84. DOI: 10.20116/j.issn2095-0616.2023.16.19.

(收稿日期:2025-06-09)

(上接 172 页)

- [5] Zhang L, Wang J, Wang J, et al. Role of DJ-1 in immune and inflammatory diseases [J]. *Front Immunol*, 2020, 11(1):994. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00994.
- [6] Li K, Zhang Q, Li L, et al. DJ-1 governs airway progenitor cell/eosinophil interactions to promote allergic inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 150(5):1178-1193. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.03.036.
- [7] Park HJ, Oh EY, Han HJ, et al. Soluble CD93 in allergic asthma [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):323. DOI: 10.1038/s41598-019-57176-2.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2021 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(3):170-205. DOI: 10.3760/cmaj.cn112147-20210109-00031.
- [9] 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识 (2023 年修订版) [J]. *国际呼吸杂志*, 2023, 43(2):132-149. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20221123-01066.
- [10] 黄明民, 李丹, 李凰, 等. AECOPD 患者血清 FOXM1 和 CCR5 水平与肺功能及预后的预测价值研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2024, 39(3):176-182. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.03.030.
- [11] Cai C, Zeng W, Wang H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) as biomarkers in diagnosis evaluation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; A retrospective, observational study [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2024, 19(1):933-943. DOI: 10.2147/COPD.S452444.
- [12] Wang J, Ding YM. Prevalence and risk factors of pulmonary embolism in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and its impact on outcomes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(6):2604-2616. DOI: 10.26355/eurrev\_202103\_25424.
- [13] 邓宝娟, 李生香, 刘娜娜, 等. 血清 CXCL9、sCD163、SP-D 含量在老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期近期预后中的预测价值 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2024, 23(19):2026-2029. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.19.003.
- [14] Zhou W, Tan J. The expression and the clinical significance of eosinophils, PCT and CRP in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary infection [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4):3451-3458.
- [15] Ji YW, Wen XY, Tang HP, et al. DJ-1: Potential target for treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 179(1):117383. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117383.
- [16] Park JH, Kim SR, Chung CR, et al. DJ-1 mediates lung protection via regulation of oxidative stress in COPD model mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(1):6687824. DOI: 10.1155/2021/6687824.
- [17] Liu Y, Wang C, Zhang W, et al. Serum DJ-1 as a biomarker in acute exacerbation of COPD: A prospective cohort study [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1):305. DOI: 10.1186/s12931-020-01539-1.
- [18] Piani F, Tossetta G, Cara-Fuentes G, et al. Diagnostic and prognostic role of CD93 in cardiovascular disease: A systematic review [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(6):910. DOI: 10.3390/biom13060910.
- [19] Salih I, Abushaban N, Boshra M, et al. Elevated serum sCD93 levels in patients with stable and exacerbating COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15(1):1321-1329. DOI: 10.2147/COPD.S245964.
- [20] Deng M, Zhang L, Liu Z, et al. sCD93 as a systemic inflammation marker in chronic diseases [J]. *Front Immunol*, 2022, 13(1):859470. DOI: 10.3389/fimmu.2022.859470.

(收稿日期:2025-08-26)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.011

论著 · 临床

# 抗肾小球基底膜病合并膜性肾病的临床病理特点及预后分析

杨晓霞, 孙世仁, 赵晶, 于艳

基金项目: 国家自然科学基金项目(82170722)

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学西京医院肾脏内科

通信作者: 于艳, E-mail: 19991453@qq.com



**【摘要】** 目的 探讨抗肾小球基底膜(GBM)病合并膜性肾病(MN)患者的临床病理特征及预后差异。方法 回顾性选取 2016 年 1 月—2024 年 12 月空军军医大学西京医院肾脏内科经肾活检确诊为抗 GBM 病的患者 58 例, 根据病理诊断及是否合并血清抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)阳性分为抗 GBM 组 34 例、抗 GBM+ANCA 组 16 例、抗 GBM+MN 组 8 例。比较 3 组临床病理特征及预后差异, 采用 Kaplan-Meier 法分析 3 组患者的肾脏存活率, 使用 Log-rank 检验对生存率差异进行评估。结果 与抗 GBM 组及抗 GBM+MN 组比较, 抗 GBM+ANCA 组年龄大( $F/P=3.807/0.028$ )、确诊时间短( $F/P=3.934/0.025$ )、血肌酐水平高( $U/P=3.373/0.042$ )、血红蛋白水平比较, 抗 GBM 组 < 抗 GBM+ANCA 组 < 抗 GBM+MN 组( $F/P=4.905/0.011$ ); 抗 GBM 组细胞性新月体显著多于其他 2 组( $F/P=5.387/0.009$ ), 抗 GBM+ANCA 组纤维性新月体显著多于其他 2 组( $U/P=5.549/0.008$ ), 抗 GBM+MN 组免疫荧光 IgG1、IgG2、IgG4、抗磷脂酶 A2 受体抗体(PLA2R)阳性率均高于其他 2 组( $\chi^2/P=11.442/0.003, 12.919/0.002, 23.949/<0.001, 23.223/<0.001$ ); 与抗 GBM 组及抗 GBM+ANCA 组比较, 抗 GBM+MN 组肾脏 1 年存活率高、进入终末期肾病比例低( $\chi^2/P=7.266/0.032, 9.470/0.016$ ), 抗 GBM+MN 组患者肾脏存活率最高( $\chi^2=6.016, P=0.049$ )。结论 抗 GBM 病合并 MN 的患者表现出非典型抗 GBM 病的临床及病理特征, 肾小球新月体发生率较低, 肾脏存活率较典型抗 GBM 病患者好, 早期识别并治疗抗 GBM 病合并 MN 患者对其肾脏预后至关重要。

**【关键词】** 抗肾小球基底膜病; 膜性肾病; 抗中性粒细胞胞浆抗体; 新月体; 预后

**【中图分类号】** R692 **【文献标识码】** A

**Analysis of clinical and pathological features and prognosis of anti-glomerular basement membrane disease with membranous nephropathy** Yang Xiaoxia, Sun Shiren, Zhao Jing, Yu Yan. Department of Nephrology, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Shaanxi, Xi'an 710032, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82170722)

Corresponding author: Yu Yan, E-mail: 19991453@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical manifestations, pathological features and prognosis of anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease with membranous nephropathy (MN), and to provide a reference for the diagnosis and treatment of this rare disease. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 58 patients diagnosed with anti-GBM disease via renal biopsy at our center between January 2016 and December 2024. Enrolled subjects included 34 patients with anti-GBM glomerulonephritis, 16 with anti-GBM disease and concurrent anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (anti-GBM+ANCA) and 8 with anti-GBM disease and MN (anti-GBM+MN). Laboratory tests and pathological information were analyzed among the three groups, and prognosis was assessed through continuous follow-up. Renal survival rates were calculated using the Kaplan-Meier method. **Results** The average age of enrolled subjects was over 45 years, and no significant gender differences were observed. Hemoptysis occurred in 14.7% (5/34) of the anti-GBM group and 18.7% (3/16) of the anti-GBM+ANCA group, while no hemoptysis was exhibited in the anti-GBM+MN group. Compared with patients with classical anti-GBM and anti-GBM+ANCA disease, those with anti-GBM disease with MN presented a lower incidence of acute kidney injury (AKI), no hemoptysis, and higher hemoglobin levels ( $P=0.011$ ). The proportion of glomerular crescents in the anti-GBM+MN group was significantly lower than in the other two groups ( $P<0.001$ ). 75%

(6/8) of cases were positive for circulating anti-PLA2R and 87.5% (7/8) of cases showed positive PLA2R staining in renal tissue. Survival curve analysis revealed that renal outcomes in the anti-GBM+MN group were better than those in the anti-GBM and anti-GBM+ANCA groups ( $P=0.049$ ). **Conclusion** Patients with both anti-GBM disease and MN showed atypical anti-GBM disease. They had a lower proportion of glomerular crescents and a better renal function prognosis than patients with classical anti-GBM. Early identification and treatment of anti-GBM disease associated with MN are needed to improve renal recovery.

**【Key words】** Anti-glomerular basement membrane; Membranous nephropathy; Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; Crescent; Prognosis

抗肾小球基底膜 (glomerular basement membrane, GBM) 病是一种小血管炎, 表现为增生性肾小球肾炎、肺出血或两者兼有, 全球年发病率介于 (0.60~1.79)/100 万<sup>[1]</sup>。抗 GBM 病会产生针对 IV 型胶原蛋白  $\alpha 3$  链的 IgG 自身抗体, 促进经典补体途径激活, 在多达 95% 的患者中促使肾小球形成新月体<sup>[2-4]</sup>。当出现肺泡出血时通常认为是肺出血肾炎综合征, 不及时治疗会迅速进展至终末期肾病<sup>[5]</sup>。抗中性粒细胞胞浆抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 相关性血管炎代表了小血管炎的另一亚型, 抗髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 抗体属于 ANCA 的一种, 抗 GBM 与 ANCA 双抗体阳性患者的临床特征已被广泛描述<sup>[6]</sup>。然而, 与 ANCA 阴性患者比较, 双抗体阳性患者的预后仍存在争议<sup>[7-8]</sup>。近年来, 临床也有抗 GBM 合并膜性肾病 (membranous nephropathy, MN) 的个案报道, 不同研究中抗 GBM 合并其他自身免疫性疾病, 其预后也存在显著差异<sup>[9-10]</sup>。本研究纳入经肾活检确诊的抗 GBM 病患者 58 例, 分析其临床病理特征及预后差异, 旨在帮助临床医生提高对该疾病的识别和诊疗水平, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2016 年 1 月—2024 年 12 月空军军医大学西京医院肾脏内科经肾活检确诊为抗 GBM 病的患者 58 例, 根据病理诊断及是否合并血清 ANCA 阳性将患者分为抗 GBM 组 34 例、抗 GBM+ANCA 组 16 例、抗 GBM+MN 组 8 例。抗 GBM 病患者 58 例中高血压病 12 例、糖尿病 5 例, 均无肾脏病家族史。本研究已获得医院伦理委员会批准 (KY20233275-1), 患者和/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抗 GBM 组符合抗 GBM 病诊断标准, 病理检查发现大部分处于相似阶段的新月体, 以及 IgG、GBM 呈线状沉积<sup>[11]</sup>; ②抗 GBM+ANCA 组符合抗 GBM 病的诊断条件, 且合并血清 ANCA 阳性; ③抗 GBM+MN 组符合抗 GBM 病的诊断标准, 同时病理检查显示肾小球毛细血管壁增厚, IgG、

C3 沿毛细血管壁颗粒沉积, 以及肾小球上皮电子致密物沉积。(2) 排除标准: ①抗 GBM 病合并其他肾病; ②由病毒感染、红斑狼疮、恶性肿瘤、药物和重金属中毒等原因引起的继发性 MN。

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 所有患者均进行肾活检穿刺术, 收集记录患者活检时或最接近患者活检时间的基线资料及临床数据。记录性别、年龄、收缩压、舒张压, 以及肌酐、24 h 尿蛋白定量等实验室检查结果, 采用慢性肾脏病流行病学合作研究公式估算肾小球滤过率。

1.3.2 血清抗磷脂酶 A2 受体抗体 (PLA2R) 水平检测: 于肾活检当日或次日采集患者空腹静脉血 3~5 ml, 离心后分离血清, 储存于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱待检。使用抗 PLA2R IgG 试剂盒 (欧蒙医学实验诊断股份公司, EA1254-9601G) 通过酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 PLA2R 水平, 实验操作严格依照试剂盒说明书中的标准流程, 阳性结果的界定阈值为 20 RU/ml。

1.3.3 病理指标检测: 肾组织标本均进行光镜、免疫荧光和透射电镜检查。免疫球蛋白、补体和靶抗原的免疫荧光染色强度采用半定量评分法分为 5 级 (-, ±, +, ++, +++); 新月体性肾小球肾炎定义为超过 50% 的肾小球形成弥漫性新月体; 初始透析定义为在首次入院时需要血液透析的患者; 肾存活定义为不需要肾脏替代治疗或肾脏移植。

1.3.4 随访: 患者均接受门诊及电话随访, 确诊后前 3 个月每月随访 1 次, 之后每 3 个月随访 1 次, 随访时间截至 2025 年 4 月, 记录患者治疗及预后等情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以频数或构成比 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2 组间比较采用独立样本  $t$  检验, 多组间比较采用  $F$  检验, 非正态分布计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示, 比较采用秩和检验; 采用 Kaplan-Meier 法分析患者肾脏存活率, 使用 Log-rank 检验对生存率差异进行评估。  $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组临床资料比较 与抗 GBM 组及抗 GBM+MN 组比较,抗 GBM+ANCA 组年龄大、确诊时间短、血肌酐水平高( $P<0.05$ );3 组血红蛋白水平比较,抗 GBM 组<抗 GBM+ANCA 组<抗 GBM+MN 组( $P<0.05$ );3 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 3 组肾脏病理特征比较 抗 GBM 组细胞性新月体显著多于其他 2 组,抗 GBM+ANCA 组纤维性新月体显著多于其他 2 组( $P<0.01$ );3 组患者均进行 IgG

亚型的免疫荧光染色,抗 GBM+MN 组 IgG1、IgG2、IgG4、PLA2R 阳性率均高于其他 2 组( $P<0.01$ );3 组其他病理特征比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

2.3 3 组治疗情况及肾脏存活率比较 3 组患者治疗措施差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与抗 GBM 组及抗 GBM+ANCA 组比较,抗 GBM+MN 组肾脏 1 年存活率高、进入终末期肾病比例低( $P<0.05$ ),见表 3。3 组抗 GBM 病患者随访时间为 1 周~60 个月,且在 3 组中抗 GBM+MN 组肾脏存活率最高,差异有统计学意义( $\chi^2=6.016, P=0.049$ ),见图 1。

表 1 3 组抗 GBM 病患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical characteristics and laboratory test results among the three groups

项 目	抗 GBM 组(n=34)	抗 GBM+ANCA 组(n=16)	抗 GBM+MN 组(n=8)	F/ $\chi^2$ /U 值	P 值	
性别[例(%)]	男	17(50.0)	10(62.5)	3(37.5)	1.433	0.524
	女	17(50.0)	6(37.5)	5(62.5)		
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	49.9±15.7	57.7±23.2	47.7±21.6	3.807	0.028	
确诊时间( $\bar{x}\pm s$ ,月)	2.2±1.9	1.6±1.4	6.0±5.3	3.934	0.025	
吸烟史[例(%)]	8(23.1)	3(16.7)	0	2.334	0.334	
发热/呼吸道感染[例(%)]	17(50.0)	7(43.7)	5(62.5)	0.750	0.707	
咯血[例(%)]	5(14.7)	3(18.7)	0	1.634	0.578	
急性肾脏病[例(%)]	25(73.5)	13(81.2)	4(50.0)	2.658	0.290	
尿蛋白定量( $\bar{x}\pm s$ ,g/24 h)	2.9±2.5	2.2±1.9	3.9±1.4	0.744	0.485	
血红蛋白( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)	88.7±17.6	90.7±20.3	112.1±21.9	4.905	0.011	
血肌酐( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )*	386(237,577)	659(120,755)	251(72,594)	3.373	0.042	
血白蛋白( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)	29.9±6.5	31.2±4.5	25.3±7.2	2.528	0.089	
血清 C3( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)	1.07±0.26	0.91±0.32	1.03±0.24	1.709	0.191	
抗 GBM 抗体( $\bar{x}\pm s$ ,RU/L)*	2.8(1.3,3.3)	1.6(1.1,2.1)	3.8(0.5,6.7)	0.301	0.741	
抗 MPO 抗体( $\bar{x}\pm s$ ,RU/L)*	0	55(39,130)	0	-	-	
PLA2R 阳性[例(%)]	0	0	6(75.0)	-	-	

注:\*为  $M(Q_1, Q_3)$ 。

表 2 3 组抗 GBM 病患者肾脏病理特征比较

Tab.2 Comparison of histopathological characteristics among the three groups of patients

病理特征	抗 GBM 组(n=34)	抗 GBM+ANCA 组(n=16)	抗 GBM+MN 组(n=8)	F/ $\chi^2$ /U 值	P 值
总新月体( $\bar{x}\pm s$ ,%)	75.1±27.6	80.4±28.3	52.8±41.6	2.020	0.147
细胞性新月体	46.2±32.4	13.0±8.5	29.2±15.1	5.387	0.009
细胞纤维性新月体*	19.0(2.1,41.0)	44.3(0,68.2)	15.9(1.1,42.2)	1.337	0.275
纤维性新月体*	0(0,12.8)	3.8(0,66.2)	0	5.549	0.008
新月体性肾炎[例(%)]	28(82.4)	14(87.5)	4(50.0)	5.034	0.104
肾小球硬化[例(%)]	14(41.2)	9(56.2)	4(50.0)	1.038	0.611
肾间质纤维化[例(%)]	24(70.6)	12(75.0)	4(50.0)	1.658	0.448
免疫荧光[例(%)]					
IgG1( $\geq 1+$ )	11(32.3)	3(18.7)	7(87.5)	11.442	0.003
IgG2( $\geq 1+$ )	9(26.4)	3(18.7)	7(87.5)	12.919	0.002
IgG3( $\geq 1+$ )	8(23.5)	5(31.2)	4(50.0)	2.230	0.326
IgG4( $\geq 1+$ )	8(23.5)	1(6.2)	8(100.0)	23.949	<0.001
C3( $\geq 1+$ )	5(14.7)	3(18.7)	3(37.5)	2.190	0.327
PLA2R( $\geq 1+$ )	3(8.8)	3(18.7)	7(87.5)	23.223	<0.001

注:\*为  $M(Q_1, Q_3)$ 。

表 3 3 组抗 GBM 病患者治疗及预后比较

Tab.3 Comparison of treatment and prognosis among the three groups of patients

项 目	抗 GBM 组 (n=34)	抗 GBM+ANCA 组 (n=16)	抗 GBM+MN (n=8)	F/ $\chi^2$ 值	P 值
血浆置换 [例 (%)]	26 (76.5)	12 (75.0)	4 (50.0)	2.346	0.343
激素冲击 [例 (%)]	24 (70.6)	10 (62.5)	6 (75.0)	0.490	0.851
CTX 冲击 [例 (%)]	26 (76.5)	11 (68.7)	6 (75.0)	0.342	0.910
诊断时需要透析 [例 (%)]	19 (55.9)	12 (75.0)	4 (50.0)	2.077	0.384
肾脏 1 年存活率 [例 (%)]	14 (41.2)	5 (31.2)	7 (87.5)	7.266	0.032
进入终末期肾病 [例 (%)]	26 (76.5)	13 (81.2)	2 (25.0)	9.470	0.016
随访时间 ( $\bar{x} \pm s$ , 月)	14.6 $\pm$ 8.4	9.4 $\pm$ 6.1	21.0 $\pm$ 8.1	1.442	0.245

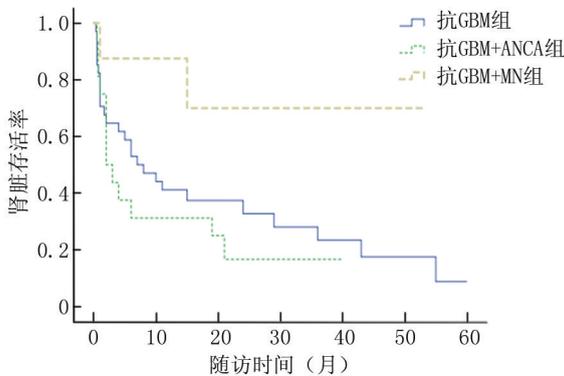


图 1 Kaplan-Meier 生存分析比较 3 组抗 GBM 病患者肾脏存活率

Fig.1 Kaplan-Meier survival analysis comparing the renal survival rates of the three groups of patients

### 3 讨 论

抗 GBM 病作为一种罕见的自身免疫性肾小球疾病,其发病率极低。抗 GBM 病患者年龄呈双峰分布,在第 3 个 10 年达到峰值,此时男性患者发病率略高,在第 6 个 10 年主要影响女性患者<sup>[12]</sup>。较早期的研究显示,抗 GBM 病男性占 80% 以上,而最近的研究显示性别分布接近平等<sup>[13]</sup>。本研究患者以中老年为主,性别比例接近 1:1,提示该疾病无显著性别差异。

抗 ANCA 抗体和抗 GBM 抗体同时阳性,又称“双抗体阳性”,超过 80% 为 MPO-ANCA,亚洲人群中双抗体阳性的患病率约为 20.9%,显著低于非亚洲人群的 32.6%<sup>[6]</sup>。在本研究中,ANCA 的总体合并患病率为 27.6%。抗 GBM 病患者中 ANCA 阳性患病率的地域差异可能与纳入患者的遗传背景、研究样本量的差异及缺乏统一的 ANCA 阳性诊断标准相关,既往研究表明双抗体阳性患者的治疗效果更好,但也有研究提示双抗体阳性患者治疗效果相似或更差<sup>[1, 14-16]</sup>。在本研究中,双抗体阳性患者入院时的血肌酐水平高于单阳性患者。然而,2 组在发病时的透析依赖程度和终末期肾病的发生情况相似,肺出血情况差异也无统计学意

义。临床上发现 ANCA 阳性患者应给予与单抗 GBM 病同样的积极治疗,以避免患者预后不良。

抗 GBM 病可能与其他肾病有关,合并 MN 的情况很少见。近期研究发现,抗 GBM 病和 MN 不同发病顺序患者临床特征和预后也不同,先罹患 MN 的患者多为中老年,肾脏表现主要为水肿,预后相对较差;先罹患抗 GBM 病的患者年龄较小,多伴有血尿,其预后较好。同时患有抗 GBM+MN 的患者年龄在 16~71 岁之间,主要肾脏表现为血尿或水肿,超过一半的患者进入终末期肾病<sup>[17]</sup>。在本研究中,笔者分析了 8 例抗 GBM+MN 患者,临床表现为病程缓慢、无肺出血,相较其他 2 组肾功能更好。发病的先后顺序似乎与症状表现有关,但是在本研究中,抗 GBM 病和 MN 为同时发生还是相继发生尚不确定,这可能是抗 GBM+MN 不像典型 MN 表现为大量蛋白尿的原因之一。此外,患者入院时所表现出的病情发展差异可能对该结果也产生一定影响。

在原发性 MN 中,荧光多提示 IgG4 沿肾小球毛细血管壁颗粒样沉积<sup>[18]</sup>。相比之下,经典的抗 GBM 病的主要特征是 IgG1 和 IgG3 与 GBM 的结合<sup>[12]</sup>。在本研究中发现抗 GBM 病合并 MN 患者的主要沉积物由 IgG1 和 IgG4 组成,这些患者的 IgG4 水平明显高于经典抗 GBM 病患者,与 Wu 等<sup>[19]</sup>研究结果一致。MN 最常见的自身抗体为抗 PLA2R 抗体,其主要成分就是 IgG4,然而,仍需通过进一步的实验验证以明确 IgG4 型抗 GBM 抗体的具体存在形式及其功能特性。光镜结果显示,在患有 MN 的抗 GBM 病患者中,新月体形成的发生率较低,特别是细胞纤维性新月体和纤维性新月体,这可能有助于改善肾脏预后。在本研究中,只有 50% 的患者表现出新月体性肾小球肾炎,其他患者新月体以细胞性新月体占主导地位。典型的抗 GBM 病患者具有高比例的新月体且通常处于同一阶段,而在抗 GBM 合并 ANCA 的患者中,新月体倾向于处于不同的阶段。肾小球新月体比例较低和细胞性新月体占主导地位可能是抗 GBM+MN 预后较好的原因。关于

抗 GBM+MN 中 PLA2R 的相关性,近期的研究表明,85.7%的病例与抗 GBM+MN 中的 PLA2R 表达存在关联性<sup>[20]</sup>。本研究显示,抗 GBM+MN 组中血清抗 PLA2R 抗体阳性率为 75.0% (6/8),肾活检组织中阳性率为 87.5%,这与 Wu 等<sup>[19]</sup>研究结果一致。但之前也有研究表明大多数与 MN 患者相关的抗 GBM 病患者血清抗 PLA2R 呈阴性,只有少数患者肾小球中 PLA2R 表达增加<sup>[21-22]</sup>。这种差异的确切原因尚不明确,推测在抗 GBM+MN 患者中,MN 病变的发病机制具有多样性,且并不总是与 PLA2R 这一种靶抗原相关。

目前抗 GBM 病尚无标准疗法,主要包括支持治疗、免疫抑制治疗(如激素、环磷酰胺、吗替麦考酚酯、利妥昔单抗等)、血浆置换等,临床可根据合并靶器官受累程度、肾功能严重程度、病理活动度等制定个体化治疗方案<sup>[23-24]</sup>。在本研究中,所有患者主要接受糖皮质激素和环磷酰胺的治疗,联合使用血浆置换可迅速清除循环中的自身抗体。糖皮质激素具有强大的抗炎作用,而环磷酰胺能够阻止自身抗体的合成。抗 GBM+MN 组患者的 1 年肾脏存活率为 87.5%,在随访结束时,抗 GBM+MN 组患者进入终末期肾病的患者比例显著低于抗 GBM 组和抗 GBM+ANCA 组,这与 Zhang 等<sup>[20]</sup>研究结果一致。生存曲线分析显示,抗 GBM+MN 组患者的肾功能预后优于抗 GBM 组和抗 GBM+ANCA 组,之前的随访研究也支持抗 GBM+MN 组预后更好<sup>[19, 25]</sup>。Mcadoo 等<sup>[14]</sup>研究发现,尽管与单纯抗 GBM 病患者相比,抗 GBM 合并 ANCA 患者肾活检有更多慢性损伤的证据,但与单抗体阳性患者相比,双抗体阳性患者在治疗后从透析依赖中恢复的趋势更大。然而,本研究显示在随访结束时,抗 GBM 组与抗 GBM+ANCA 组,肾脏存活率差异无统计学意义,可能与本研究中抗 GBM+ANCA 组多为老年患者,起病时更差的肾功能相关。

#### 4 结论

综上所述,抗 GBM 病可能作为一种原发性疾病出现,也可能继发或合并其他疾病,包括 ANCA 和 MN。本研究报道了抗 GBM 合并 MN 的罕见情况,这些病例表现出非典型抗 GBM 病的特征,其肾小球病变程度较轻、发病较慢,且肾功能预后较好,优于典型的抗 GBM 病及抗 GBM 合并 ANCA 的患者,因此需要早期识别并进行治疗以促进肾脏恢复。本研究存在若干局限性,首先这是一项单中心回顾性研究,可能存在信息偏倚;其次,研究对象为一个罕见病群体,因此样本量相对较小,未对 MN 相关的其他靶抗原进行检测。尽管复合

疾病的具体病理机制尚未完全阐明,但大多数患者同时表现出多种疾病症状的现象,表明体内免疫复合物的形成或表位暴露可能引发 GBM 抗原释放,从而成为这些复合疾病谱的重要致病因素,具体机制仍需进一步研究。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

杨晓霞:研究构思,课题设计,论文撰写;孙世仁:数据整理,论文修改;赵晶:数据收集;于艳:课题设计,统计分析,论文终审

**参考文献**

- [1] Kuang H, Jiang N, Jia XY, et al. Epidemiology, clinical features, risk factors, and outcomes in anti-glomerular basement membrane disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Autoimmunity Reviews*, 2024, 23 (4): 103531. DOI: 10.1016/J. AUTREV. 2024.103531.
- [2] Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM) [J]. *Journal of Autoimmunity*, 2014, 48(4): 108-112. DOI:10.1016/j.jaut.2014.01.024.
- [3] Kuang H, Liu J, Jia XY, et al. Autoimmunity in anti-glomerular basement membrane disease: A review of mechanisms and prospects for immunotherapy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 81 (1): 90-99. DOI:10.1053/j.ajkd.2022.07.006.
- [4] 朱岩,朱斌.抗肾小球基底膜病发病机制及治疗的研究进展 [J].*中国实用乡村医生杂志*,2024, 31 (12): 8-11,15. DOI:10.3969/j.issn.1672-7185.2024.12.003.
- [5] Reggiani F, L'imperio V, Calatroni M, et al. Goodpasture syndrome and anti-glomerular basement membrane disease [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2023, 41 (4): 964-974. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/tep3k5.
- [6] Philip R, Dumont A, Martin Silva N, et al. ANCA and anti-glomerular basement membrane double-positive patients: A systematic review of the literature [J]. *Autoimmunity Reviews*, 2021, 20(9): 102885. DOI:10.1016/j.autrev.2021.102885.
- [7] Tanaka R, Toishi T, Masaki R, et al. Effective management of necrotizing crescentic glomerulonephritis using an aggressive combination therapy including avacopan in a patient double-seropositive for anti-GBM antibodies and ANCA: A case report [J]. *CEN Case Reports*, 2025, 14(2): 183-187. DOI:10.1007/s13730-024-00929-4.
- [8] Kumar M, Jayaprakash V, Gopalakrishnan N, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease: Clinicopathologic profile and outcomes [J]. *Indian Journal of Nephrology*, 2025, 35(2): 265-269. DOI:10.25259/ijn\_110\_2024.
- [9] Bharati J, Yang Y, Sharma P, et al. Atypical anti-glomerular basement membrane disease [J]. *Kidney International Reports*, 2023, 8 (6): 1151-1161. DOI:10.1016/j.ekir.2023.03.010.
- [10] Qu W, Liu N, Xu T, et al. Case report: Coexistence of anti-glomerular basement membrane disease, membranous nephropathy, and IgA nephropathy in a female patient with preserved renal function [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 876512. DOI:10.3389/

- fphar.2022.876512 .
- [ 11 ] Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, et al. AJKD atlas of renal pathology: Anti-glomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis [ J ]. Am J Kidney Dis, 2016, 68 ( 5 ): e29-e30. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.09.003.
- [ 12 ] Ponticelli C, Calatroni M, Moroni G. Anti-glomerular basement membrane vasculitis [ J ]. Autoimmunity Reviews, 2023, 22 ( 1 ): 103212. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103212.
- [ 13 ] Prabhakar D, Rathi M, Nada R, et al. Anti-glomerular basement membrane disease: Case series from a tertiary center in North India [ J ]. Indian Journal of Nephrology, 2017, 27 ( 2 ): 108-112. DOI: 10.4103/0971-4065.171227.
- [ 14 ] Meadoo SP, Tanna A, Hruskova Z, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients [ J ]. Kidney International, 2017, 92 ( 3 ): 693-702. DOI: 10.1016/j.kint.2017.03.014.
- [ 15 ] Jia XY, Xu HY, Jia XY, et al. Predictors of kidney outcomes of anti-glomerular basement membrane disease in a large Chinese cohort [ J ]. American Journal of Nephrology, 2022, 53 ( 5 ): 397-406. DOI: 10.1159/000523713.
- [ 16 ] Liu Y, Wu Y, Wei W, et al. Plasmapheresis, immunosuppressive therapy and anti-GBM disease prognosis: A cohort study of 107 patients [ J ]. Ren Fail, 2024, 46 ( 2 ): 2400539. DOI: 10.1080/0886022x.2024.2400539.
- [ 17 ] Alawieh R, Brodsky SV, Satooskar AA, et al. Membranous nephropathy with crescents [ J ]. Kidney Int Rep, 2020, 5 ( 4 ): 537-41. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.01.010.
- [ 18 ] Alsharhan L, Beck LH Jr. Membranous nephropathy: Core curriculum 2021 [ J ]. Am J Kidney Dis, 2021, 77 ( 3 ): 440-453. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.10.009.
- [ 19 ] Wu Y, Zhang L, Zhao Z. Clinicopathological features and predictors of anti-GBM disease combined with membranous nephropathy [ J ]. Clinical Kidney Journal, 2025, 18 ( 3 ): sfaf014. DOI: 10.1093/ckj/sfaf014.
- [ 20 ] Zhang S, Li C, Huang J, et al. Clinical and pathological features of anti-glomerular basement membrane disease associated with membranous nephropathy: An observational study [ J ]. Ren Fail, 2022, 44 ( 1 ): 1904-1914. DOI: 10.1080/0886022x.2022.2141645.
- [ 21 ] Bu L, Said SM, Herrera Hernandez L, et al. The characteristics of concurrent anti-glomerular basement membrane nephritis and membranous nephropathy [ J ]. Kidney International Reports, 2023, 8 ( 10 ): 2164-2167. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.07.031.
- [ 22 ] Ahmad SB, Santoriello D, Canetta P, et al. Concurrent anti-glomerular basement membrane antibody disease and membranous nephropathy: A case series [ J ]. American Journal of Kidney Diseases, 2021, 78 ( 2 ): 219-225.e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.11.023.
- [ 23 ] 钊张琪, 杨华, 张彬娥, 等. 利妥昔单抗治疗抗肾小球基底膜肾炎合并抗中性粒细胞胞质抗体阳性及肺部感染 1 例并文献复习 [ J ]. 中国防痨杂志, 2024, 46 ( S1 ): 17-20. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2024.z1.005.
- [ 24 ] 李好, 孙鼎, 罗晴, 等. 利妥昔单抗治疗抗肾小球基底膜病合并膜性肾病 1 例并文献复习 [ J ]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24 ( 10 ): 892-894, 945. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2023.10.017.
- [ 25 ] Phadke CU, Godbole SS, Sajgure AD, et al. Concomitant case of anti-glomerular basement membrane (GBM) antibody disease and membranous nephropathy [ J ]. Cureus, 2024, 16 ( 3 ): e56672. DOI: 10.7759/cureus.56672.

(收稿日期: 2025-07-11)

作者 · 编者 · 读者

## “诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

近年来,各类疾病的诊断治疗趋于规范化、标准化,相应的诊疗指南、专家共识也层出不穷,对该类临床诊疗指南及专家共识进行深度权威解读,可为国内同行提供相关参考证据,有助于临床医师更好地学习、理解并应用于临床实践,有利于规范临床诊疗活动,提高医疗服务水平。《疑难病杂志》近年组织策划了“中国专家共识”“指南解读”等栏目,邀请相关专家组织了一系列专栏文章,收到良好的效果,文章获得较高的下载率和引用率。2026 年我刊继续面向广大专家学者进行征稿,对最新修订的诊疗指南、专家共识进行解读,其内容包括:指南形成背景、指南重点内容解读、指南主要亮点等,字数 5 000~6 000 字。稿件一经专家审定,即可在《疑难病杂志》当期发表,稿酬从优,欢迎踊跃赐稿。

投稿邮箱: ynbzz@163.com

投稿系统: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>

联系电话: (0311) 85901735

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.012

论著 · 临床

# 血清 IL-6、MCP-1、SAA 在肾结石术后尿路感染中的表达及临床意义

张磊, 陈鸿润, 张连峰, 付陶柱



基金项目: 首都卫生发展科研专项 2024 年度项目(首发 2024-3-7024)

作者单位: 100038 北京, 首都医科大学附属复兴医院泌尿外科(张磊); 100074 北京, 中国航天科工集团 731 医院  
泌尿外科(陈鸿润、张连峰、付陶柱)

通信作者: 陈鸿润, E-mail: tcxh\_0305@163.com

**【摘要】** 目的 分析血清白介素-6(IL-6)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、淀粉样蛋白 A(SAA) 在肾结石术后尿路感染(UTI)中的表达及临床意义。方法 选取 2023 年 10 月—2024 年 10 月首都医科大学附属复兴医院泌尿外科行肾结石术治疗的患者 187 例, 根据术后是否发生 UTI 将其分为 UTI 组( $n=45$ )和非 UTI 组( $n=142$ )。ELISA 法检测血清 IL-6、MCP-1、SAA 水平; 利用微生物分析仪检测并鉴定病原菌类型; 多因素 Logistic 回归分析患者行肾结石术后发生 UTI 的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-6、MCP-1、SAA 水平对患者行肾结石术后发生 UTI 的诊断价值。结果 UTI 组血清 IL-6、MCP-1、SAA 水平高于非 UTI 组( $t/P=6.691/<0.001$ 、 $6.060/<0.001$ 、 $5.549/<0.001$ )。行肾结石术后, UTI 组患者尿液分离培养出病原菌 65 株, 其中革兰阳性菌 22 株(33.85%)、革兰阴性菌 38 株(58.46%)、真菌 5 株(7.69%)。多因素 Logistic 回归分析显示, 术前留置输尿管支架管、尿管留置时间长、IL-6 高、MCP-1 高、SAA 高是患者行肾结石术后发生 UTI 的独立危险因素[ $OR(95\%CI)=2.453(1.527\sim 3.942)$ 、 $3.023(1.580\sim 5.784)$ 、 $4.112(3.168\sim 5.337)$ 、 $3.786(2.058\sim 6.965)$ 、 $4.978(2.859\sim 8.669)$ ]; 血清 IL-6、MCP-1、SAA 水平单独及三者联合诊断患者行肾结石术后发生 UTI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.753、0.766、0.832、0.931, 三者联合优于各自单独诊断价值( $Z/P=4.255/<0.001$ 、 $4.303/<0.001$ 、 $3.568/<0.001$ )。结论 IL-6、MCP-1、SAA 在肾结石术后发生 UTI 的患者中呈高水平, 三者联合检测可以提高对肾结石术后发生 UTI 的诊断效能。

**【关键词】** 肾结石术; 尿路感染; 白介素-6; 单核细胞趋化蛋白 1; 淀粉样蛋白 A**【中图分类号】** R692.4; R691.3**【文献标识码】** A

**Expression and clinical significance of serum IL-6, MCP-1, and SAA in urinary tract infections after kidney stone surgery** Zhang Lei\*, Chen Hongrun, Zhang Lianfeng, Fu Taozhu. \* Department of Urology, Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Funding program: Capital Health Development Research Special Project for the Year 2024 (launch 2024-3-7024)

Corresponding author: Chen Hongrun, E-mail: tcxh\_0305@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression and clinical significance of serum interleukin-6 (IL-6), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and serum amyloid A (SAA) in urinary tract infections (UTIs) after kidney stone surgery. **Methods** Between October 2023 and October 2024, 187 patients who underwent Kidney Stone Surgery in Fuxing Hospital, Capital Medical University were recruited and divided into the UTI group ( $n=45$ ) and the non-UTI group ( $n=142$ ) based on whether UTI occurred postoperatively. Serum levels of IL-6, MCP-1, and SAA were detected using ELISA. A microbial analyzer was used for pathogen detection and identification. Multiple logistic regression was applied to explore the influencing factors of UTI occurrence. ROC curve analysis was used to evaluate the diagnostic value of serum IL-6, MCP-1, and SAA for UTI after kidney stone surgery. **Results** Compared with the non-UTI group, the UTI group had significantly higher serum levels of IL-6, MCP-1, and SAA ( $t=6.691$ ,  $6.060$ ,  $5.549$ ,  $P<0.05$ ). A total of 65 strains of pathogenic bacteria were isolated from the urine of 45 postoperative UTI patients, including 22 strains of Gram-positive bacteria, 38 strains of Gram-negative bacteria, and 5 strains of fungi. Preoperative placement of ureteral stent, prolonged indwelling time of urinary catheter, and elevated levels of IL-6, MCP-1, and SAA were identified as influencing factors for UTI occurrence[ $OR(95\%CI)=2.453(1.527\sim 3.942)$ ,  $3.023(1.580\sim 5.784)$ ,  $4.112(3.168\sim 5.337)$ ,  $3.786(2.058\sim 6.965)$ ,  $4.978(2.859\sim 8.669)$ ]. The AUC values of serum

IL-6, MCP-1, and SAA levels alone and in combination for diagnosing postoperative UTI in patients with kidney stones were 0.753, 0.766, 0.832, and 0.931, respectively. The combination of the three markers was superior to their individual diagnostic values ( $Z=4.255, 4.303, 3.568, P<0.001$ ). **Conclusion** Serum IL-6, MCP-1, and SAA are highly expressed in patients with UTI after kidney stone surgery, and their combined detection can improve the diagnostic efficacy for UTI occurrence.

**【Key words】** Kidney stone surgery; Urinary tract infection; Interleukin-6; Monocyte chemoattractant protein-1; Serum amyloid A

肾结石是泌尿外科的常见疾病,患者治疗后复发率很高<sup>[1]</sup>。尿路感染(urinary tract infection, UTI)是其术后常见并发症,发病率为 10.13%~30.08%,严重者可能导致死亡<sup>[2]</sup>。因此,早期发现 UTI 的发生有重要的临床意义。研究显示狼疮性肾炎患儿血清白介素-6(interleukin-6, IL-6)显著高于体检健康儿童,且在狼疮性肾炎预后不良患儿血清中表达更高<sup>[3]</sup>。单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)参与类风湿性关节炎、哮喘、2 型糖尿病和动脉粥样硬化等多种炎性反应性疾病<sup>[4]</sup>。在 UTI 发生的初期,细菌侵入尿道、膀胱等泌尿系统组织后,会激活局部免疫反应, MCP-1 表达迅速增加<sup>[5]</sup>。血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 是一种与炎症反应相关的急性期蛋白, SAA 在坏死性小肠结肠炎早期患者血清中水平升高<sup>[6-7]</sup>。目前血清 IL-6、MCP-1、SAA 在肾结石术后 UTI 中的研究较少,因此,本研究探讨肾结石术后 UTI 患者血清中 IL-6、MCP-1、SAA 水平变化情况,分析其与 UTI 的关系,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2023 年 10 月—2024 年 10 月首都医科大学附属复兴医院泌尿外科行肾结石术治疗的患者 187 例,根据术后是否发生 UTI 将其分为 UTI 组( $n=45$ )和非 UTI 组( $n=142$ )。与非 UTI 组比较, UTI 组术前留置输尿管支架管比例高、尿管留置时间长、血清 C 反应蛋白(CRP)与降钙素原(PCT)水平高( $P<0.01$ ), 2 组其他临床资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准(20230414),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《泌尿系结石临床诊断治疗学:从指南到临床》<sup>[8]</sup>中有关肾结石的诊断标准;②符合《尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015 版)-复杂性尿路感染》<sup>[9]</sup>中有关 UTI 的诊断标准;③首次确诊者。(2)排除标准:①患有恶性肿瘤者;②患有免疫性疾病的患者;③合并其他感染的患者;④患有传染性疾病的患者;⑤无法进行正常沟通者。

表 1 非 UTI 组与 UTI 组临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between UTI group and non UTI group patients

项 目	非 UTI 组 ( $n=142$ )	UTI 组 ( $n=45$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别[例(%)]	男 60(42.25)	15(33.33)	1.132	0.287
	女 82(57.75)	30(66.67)		
年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	63.39 $\pm$ 7.39	63.45 $\pm$ 7.32	0.048	0.962
BMI( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	21.33 $\pm$ 2.56	21.28 $\pm$ 2.45	0.115	0.908
糖尿病史[例(%)]	79(55.63)	28(62.22)	0.606	0.436
高血压史[例(%)]	65(45.77)	24(53.33)	0.783	0.376
结石最长直径 [例(%)]	$\geq 2$ cm 80(56.34)	28(62.22)	0.485	0.486
	$< 2$ cm 62(43.66)	17(37.78)		
术前留置输尿管支架管 [例(%)]	52(36.62)	36(80.00)	25.811	$<0.001$
术前使用抗生素[例(%)]	77(54.23)	25(55.56)	0.024	0.876
手术时间 [例(%)]	$>60$ min 75(52.82)	24(53.33)	0.004	0.952
	$\leq 60$ min 67(47.18)	21(46.67)		
尿管留置时间( $\bar{x}\pm s$ , d)	2.58 $\pm$ 0.32	3.23 $\pm$ 0.45	10.695	$<0.001$
膀胱冲洗[例(%)]	80(56.34)	29(64.44)	0.924	0.337
CRP( $\bar{x}\pm s$ , mg/L)	11.74 $\pm$ 2.35	20.83 $\pm$ 4.69	17.294	$<0.001$
PCT( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ g/L)	0.34 $\pm$ 0.09	1.12 $\pm$ 0.16	41.176	$<0.001$

## 1.3 检测指标与方法

**1.3.1 血清 IL-6、MCP-1、SAA 水平检测:**于肾结石术后次日清晨采集患者肘静脉血 8 ml,离心留取上清液-80℃保存待用。采用 ELISA 法检测血清 IL-6(武汉佰乐博生物技术有限公司,货号:KHC15801)、MCP-1(武汉百意欣生物技术有限公司,货号:TD711364)、SAA(广州奥瑞达生物科技有限公司,货号:ARD10770)水平,重复 3 遍取其均值。使用酶标仪(山东恒美电子科技有限公司,型号:HM-96A)在 450 nm 波长依序测量吸光度值。以标准物的浓度为横坐标,吸光度值为纵坐标,在坐标纸上绘出 IL-6、MCP-1、SAA 的标准曲线,根据样品的吸光度值由标准曲线计算血清 IL-6、MCP-1、SAA 水平。

**1.3.2 病原菌检测:**收集 UTI 患者中段尿液 8 ml,利用微生物分析仪(艾力特生命科学有限公司,型号:Mira FL Pro)进行检测并鉴定病原菌类型。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 22.0 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 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组

间比较采用独立样本 *t* 检验;多因素 Logistic 回归分析患者行肾结石术后发生 UTI 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-6、MCP-1、SAA 水平对患者行肾结石术后发生 UTI 的诊断价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 IL-6、MCP-1、SAA 水平比较 UTI 组血清 IL-6、MCP-1、SAA 水平高于非 UTI 组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 非 UTI 组与 UTI 组血清 IL-6、MCP-1、SAA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

Tab.2 Comparison of serum IL-6, MCP-1, and SAA levels between UTI group and non UTI group patients

组别	例数	IL-6	MCP-1	SAA
非 UTI 组	142	15.87±1.99	33.29±4.08	22.79±2.76
UTI 组	45	18.21±2.21	37.56±4.24	25.44±2.89
<i>t</i> 值		6.691	6.060	5.549
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 UTI 患者病原菌分布 行肾结石术后,UTI 组患者尿液分离培养出病原菌 65 株:(1)革兰阳性菌 22 株(33.85%);金黄色葡萄球菌 11 株(16.92%)、肠球菌 4 株(6.15%)、表皮葡萄球菌 4 株(6.15%)、溶血性链球菌 3 株(4.63%);(2)革兰阴性菌 38 株(58.46%):大肠埃希菌 20 株(30.77%)、铜绿假单胞菌 10 株(15.38%)、奇异变形杆菌 5 株(7.69%)、肺炎克雷伯菌 3 株(4.62%);(3)真菌 5 株(7.69%):均为白色念珠菌。

2.3 多因素 Logistic 回归分析患者行肾结石术后发生 UTI 的影响因素 以患者行肾结石术后发生 UTI 为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中  $P < 0.05$  项目(术前留置输尿管支架管:是=1,否=0;其他均为连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:术前留置输尿管支架管、尿管留置时间长、IL-6 高、MCP-1 高、SAA 高是患者行肾结石术后发生 UTI 的独立危险因素( $P < 0.01$ ),见表 3。

2.4 血清 IL-6、MCP-1、SAA 水平对患者行肾结石术后发生 UTI 的诊断价值 绘制血清 IL-6、MCP-1、SAA 水平诊断患者行肾结石术后发生 UTI 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 IL-6、MCP-1、SAA 水平单独及三者联合诊断患者行肾结石术后发生 UTI 的 AUC 分别为 0.753、0.766、0.832、0.931,三者联合优于各自单独诊断价值( $Z/P = 4.255 / < 0.001$ 、

4.303 / < 0.001、3.568 / < 0.001),见表 4、图 1。

表 3 多因素 Logistic 回归分析患者行肾结石术后发生 UTI 的影响因素

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis on the influencing factors of UTI occurrence

自变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
术前留置输尿管支架管	0.897	0.242	13.749	<0.001	2.453	1.527~3.942
尿管留置时间长	1.106	0.331	11.170	<0.001	3.023	1.580~5.784
CRP 高	0.342	0.195	3.079	0.079	1.408	0.961~2.063
PCT 高	0.646	0.371	3.028	0.082	1.907	0.922~3.946
IL-6 高	1.414	0.133	113.016	<0.001	4.112	3.168~5.337
MCP-1 高	1.331	0.311	18.325	<0.001	3.786	2.058~6.965
SAA 高	1.605	0.283	32.166	<0.001	4.978	2.859~8.669

表 4 血清 IL-6、MCP-1、SAA 水平对患者行肾结石术后发生 UTI 的诊断价值

Tab.4 The diagnostic value of serum IL-6, MCP-1, and SAA levels in the occurrence of UTI after kidney stone surgery

指标	截断值 ( $\mu\text{g/L}$ )	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
IL-6	16.729	0.753	0.684~0.813	0.711	0.676	0.387
MCP-1	35.589	0.766	0.699~0.825	0.578	0.838	0.416
SAA	25.325	0.832	0.771~0.883	0.733	0.845	0.578
三者联合		0.931	0.885~0.963	0.867	0.915	0.782

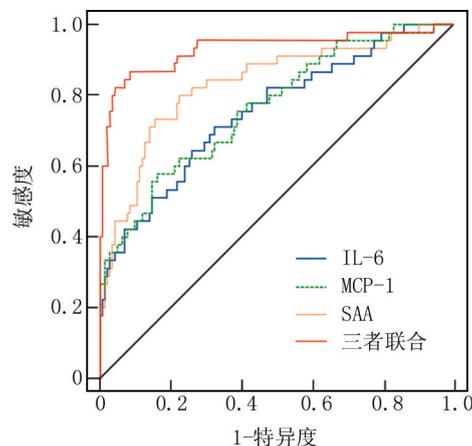


图 1 血清 IL-6、MCP-1、SAA 水平诊断患者行肾结石术后发生 UTI 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum IL-6, MCP-1, and SAA levels for predicting the occurrence of UTI after kidney stone surgery

## 3 讨论

肾结石是泌尿外科中最常见的三种疾病之一,占所有尿路结石的 80%~90%<sup>[10]</sup>。经皮肾镜取石术是 > 2 mm 肾结石的标准治疗方法,是较小肾结石的合适

选择,尽管这种方法具有较高的结石清除率,但它与更多的术后并发症相关,如术后出血、UTI、发热和术后疼痛<sup>[11-12]</sup>。UTI 是主要的术后并发症,严重者可引起全身炎症反应,甚至可能发展为感染性休克或多器官功能障碍,造成患者死亡<sup>[13]</sup>。本研究中 45 例肾结石术后 UTI 患者尿液分离培养出病原菌 65 株,其中革兰阳性菌 22 株(33.85%),革兰阴性菌 38 株(58.46%),真菌 5 株(7.69%),与既往研究结果相似<sup>[14]</sup>。因此,早期发现与 UTI 有关的生物学指标具有重要的临床价值。

IL-6 是参与免疫防御机制最重要的细胞因子之一,IL-6 的多效性使其具有促炎和抗炎功能,病毒感染和炎症反应通常会导致 IL-6 水平急剧升高,IL-6 水平是应激反应的可靠指标之一<sup>[15]</sup>。最近的研究表明,IL-6 调节代谢的各个方面,包括葡萄糖摄取、糖酵解、脂肪酸氧化和氧化磷酸化,此外,已发现 IL-6 的表达和释放在与感染相关的许多疾病中显著增加,且与疾病严重程度呈正相关<sup>[16]</sup>。IL-6 在脓毒症临床诊断前 1~2 d 升高,有助于在早期发现细菌感染,尤其是在新生儿中<sup>[17]</sup>。IL-6 升高与急性肾损伤 ICU 患者的住院病死率增加有关<sup>[18]</sup>。本研究显示,UTI 组患者血清 IL-6 水平显著升高,与上述研究结果相似,提示 IL-6 与 UTI 的发生密切相关,推测其原因为高水平 IL-6 会损伤尿道和膀胱黏膜的正常组织,破坏泌尿系统的天然屏障,增加 UTI 的发生风险<sup>[16]</sup>。

急性肾盂肾炎为 UTI 的常见类型,病原体侵袭肾盂肾盏黏膜等部位,引发强烈的炎症反应,肾脏局部的免疫细胞如单核巨噬细胞、淋巴细胞会被激活,而 MCP-1 作为关键的趋化因子大量表达<sup>[4]</sup>。MCP-1 能够吸引血液中的单核细胞穿越血管内皮,迁移至感染的肾脏组织,进一步放大炎症级联反应,从患者的尿液、肾组织样本检测来看,MCP-1 的含量相较于健康人群显著升高,这与病情的严重程度存在一定的正相关趋势,病情越重,MCP-1 水平越高<sup>[5]</sup>。本研究显示,UTI 组患者血清 MCP-1 水平较非 UTI 组显著升高,表明 MCP-1 参与 UTI 的发生过程,推测 MCP-1 高水平会造成黏膜的充血、水肿,从而增加 UTI 的发生风险<sup>[5]</sup>。

SAA 与多种慢性炎症反应性疾病有关,如淀粉样变性、动脉粥样硬化和类风湿性关节炎,呼吸道病毒感染患者通常在感染 36~48 h 后出现临床症状,血清中 SAA 水平逐渐增加,并在感染后 3~4 d 达到高峰<sup>[19]</sup>。肺炎支原体肺炎患者血清中 SAA 水平显著升高,SAA 可用作监测呼吸系统疾病进展的生物标志物<sup>[20]</sup>。SAA 即使在非常低的浓度下也能够通过激活趋化因子和诱导趋化性来促进炎症反应,研究表明,COVID-

19 患者体内存在大量的 IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、IP-10、MCP-1 和其他细胞因子,导致 Th1 细胞激活,与轻度患者相比,危重患者可能表达更多的 MCP-1 等细胞因子,促进肝细胞产生 SAA<sup>[21]</sup>。UTI 是一种炎症反应性疾病,SAA 或许同样在其中发挥重要作用,本研究显示,与非 UTI 组比较,UTI 组患者血清 SAA 水平显著升高,提示 SAA 与 UTI 的发生有关,证实了上述猜测,其原因可能为高水平的 SAA 会破坏黏膜的屏障功能,造成 UTI 的发生<sup>[7]</sup>。

术前留置输尿管支架管可能会影响尿液的正常引流,导致尿液在泌尿系统内滞留,滞留的尿液是细菌生长繁殖的良好环境,也会对尿路黏膜造成一定的刺激和损伤,破坏了尿路黏膜原本的防御机制,导致 UTI 的发生<sup>[22]</sup>。尿管留置后,几乎立即就会有细菌在尿管表面和尿道周围滋生的风险,即使是短期留置,细菌也能够沿着尿管表面上行,引发 UTI<sup>[23-25]</sup>。本研究显示,UTI 组和非 UTI 组术前留置输尿管支架管、尿管留置时间比较差异有统计学意义,进一步行多因素 Logistic 回归分析显示,术前留置输尿管支架管、尿管留置时间是影响 UTI 发生的因素,与上述研究一致。与血清 IL-6、MCP-1、SAA 单独检测相比,三者联合检测对肾结石术后 UTI 发生诊断的 AUC 显著升高,表明联合检测的诊断效能显著高于单一指标。本研究中血清 IL-6、MCP-1、SAA 三者联合检测肾结石术后 UTI 的敏感度、特异度分别为 0.867、0.915。魏峰等<sup>[26]</sup>研究发现 CRP、PCT 二者联合预测肾结石术后 UTI 的敏感度、特异度分别为 0.800、0.769,本研究敏感度和特异度均更高,进一步提示 IL-6、MCP-1、SAA 三者联合可为临床诊断肾结石术后 UTI 的发生提供依据。

#### 4 结 论

综上所述,IL-6、MCP-1、SAA 在肾结石术后发生 UTI 的患者中水平升高,三者高表达是 UTI 发生的危险因素,可作为诊断肾结石患者术后 UTI 发生的潜在生物指标,并且三者联合检测诊断效能更高,可为临床辅助诊断肾结石患者术后 UTI 提供参考。但本研究仍存在一定局限性,本研究为单中心研究,样本数量受限,数据分析时可能存在偏倚,影响结果准确性,后续还需开展多中心研究,扩大样本量深入研究。并且本研究未深入探究 IL-6、MCP-1、SAA 在肾结石术后发生 UTI 患者中的具体作用机制,后续还需结合体外细胞实验或动物实验进一步研究验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张磊:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;陈鸿润:提

出研究思路,分析试验数据,论文审核;张连峰:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;付陶柱:设计研究方案,论文修改

参考文献

[1] Liang D, Liu C, Yang M. The association of visceral adiposity index with the risk of kidney stone and kidney stone recurrence[J]. BMC Nephrol, 2023, 24(1): 368-378. DOI: 10.1186/s12882-023-03421-w.

[2] Wang M, Lai CH, Ji J, et al. Association of health-related quality of life with urinary tract infection among kidney stone formers[J]. Urolithiasis, 2024, 52(1):103-109. DOI:10.1007/s00240-024-01601-3.

[3] 杨米凤,廖亚彬,蒋雪梅,等.儿童狼疮性肾炎外周血 IL-6、血沉、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平变化及其预测价值[J].西部医学,2024,36(3): 433-437. DOI: CNKI;SUN;XIBU.0.2024-03-021.

[4] 梁仪春,王文,袁少英.磁共振电疗治疗湿热瘀阻型慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征的效果及对单核细胞趋化蛋白-1,血管细胞黏附因子-1 的影响[J].中国医药导报, 2023, 20(12): 94-97. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.12.21.

[5] 徐向前,袁汇,孔守芳,等.血清 IL-8, TLR4, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, MCP-1 与老年输尿管结石碎石后尿路感染的关系[J].中国老年学杂志, 2024, 5(8): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2024.08.020.

[6] Yao X, Kaler M, Qu X, et al. Asthmatic patients with high serum amyloid A have proinflammatory HDL: Implications for augmented systemic and airway inflammation [J]. J Allergy Clin Immunol, 2024, 153(4):1010-1024. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.11.917.

[7] 宋思捷,钟晓云.血清淀粉样蛋白 A 在新生儿败血症,坏死性小肠结肠炎早期诊断中的价值[J].中国感染控制杂志, 2024, 23(3):385-390. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20243088.

[8] 邓耀良,李虹.泌尿系结石临床诊断治疗学:从指南到临床[M].人民卫生出版社, 2009: 25-39.

[9] 尿路感染诊断与治疗中国专家共识编写组.尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015 版)——复杂性尿路感染[J].中华泌尿外科杂志, 2015, 36(4): 241-244. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2015.04.001.

[10] 唐海嘯,赵萱,黄云腾.维生素 D 与肾结石风险相关性的研究进展[J].中华泌尿外科杂志, 2024, 45(2): 154-156. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20220602-00334.

[11] 宁文君,王永锋.肾结石术后尿路感染的影响因素及血清 RBP4, Cys C 检测的预测价值[J].国际泌尿系统杂志, 2024, 44(4): 597-601. DOI: 10.3760/cma.j.cn431460-20231207-00151.

[12] Wu W, Zhang D, Jin T, et al. Progress in the study of biomarkers for early prediction of systemic inflammatory response syndrome after percutaneous nephrolithotomy[J]. Front Immunol, 2023, 14(1): 1142346-1142354. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1142346.

[13] Zhou Y, Zhou Z, Zheng L, et al. Urinary tract infections caused by uropathogenic Escherichia coli: Mechanisms of infection and treatment options[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(13):10537-10544. DOI: 10.3390/ijms241310537.

[14] 王小波,骆华,刘琛.血清视黄醇结合蛋白 4, 胱抑素 C 在肾结石术后尿路感染中表达及临床意义[J].安徽医药, 2023, 27(8): 1651-1654. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.08.035.

[15] Ching CB, Gupta S, Li B, et al. Interleukin-6/Stat3 signaling has an essential role in the host antimicrobial response to urinary tract infection[J]. Kidney Int, 2018, 93(6):1320-1329. DOI: 10.1016/j.kint.2017.12.006.

[16] Rashid MH, Sparrow NA, Anwar F, et al. Interleukin-6 mediates delirium-like phenotypes in a murine model of urinary tract infection [J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1):247-255. DOI: 10.1186/s12974-021-02304-x.

[17] 苏秦,高进,付俊鲜,等.血流动力学指标和 IL-6 在脓毒症肾损伤患儿中的表达及其与免疫指标的相关性[J].中国免疫学杂志, 2020, 36(10):1235-1239. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2020.10.016.

[18] 林贞杰,姜波,何建花.NLR, IL-6 联合肾脏阻力指数对脓毒性休克患者早期急性肾损伤的研究[J].系统医学, 2023, 8(10):5-9. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2023.10.005.

[19] Li M, Kim YM, Koh JH, et al. Serum amyloid A expression in liver promotes synovial macrophage activation and chronic arthritis via NFAT5[J]. J Clin Invest, 2024, 134(5):167835-167842. DOI: 10.1172/JCI167835.

[20] Fan F, Lv J, Yang Q, et al. Clinical characteristics and serum inflammatory markers of community-acquired mycoplasma pneumonia in children[J]. Clin Respir J, 2023, 17(7):607-617. DOI: 10.1111/crj.13620.

[21] Haroun AH, Osman WH, Eessa AM. Interferon- $\gamma$ -induced protein 10 (IP-10) and serum amyloid A (SAA) are excellent biomarkers for the prediction of COVID-19 progression and severity [J]. Life Sciences, 2021, 269(4): 119019-119027. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119019.

[22] 王琦,崔昕,吴江涛,等.癯清片联合抗生素改善输尿管支架管相关症状和尿路感染的临床效果[J].国际外科学杂志, 2024, 51(10):654-659. DOI: 10.3760/cma.j.cn115396-20240803-00247.

[23] 刘园,华爱丽.泌尿外科留置导尿管患者预防尿路感染的护理干预[J].中国感染与化疗杂志, 2023, 23(2):275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-7708.2023.02.104.

[24] 徐建华,杨元强,李巍,等.肾结石输尿管软镜碎石术后尿路感染病原菌分布特点及危险因素分析[J].疑难病杂志, 2020, 19(12): 1217-1220, 1224. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.008.

[25] 李飞.肾结石合并糖尿病患者经皮肾镜碎石取石术后尿路感染危险因素分析[J].中国医药科学, 2023, 13(4): 153-156. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2023.04.039.

[26] 魏峰,周广军,李双辉,等.血清 HBD-3, DCR3 对复杂性肾结石患者经皮肾镜碎石术后尿路感染的预测价值[J].现代泌尿外科杂志, 2024, 29(4):342-346. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2024.04.011.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.013

论著 · 临床

# 骨质疏松性骨折患者骨转换标志物与术后骨骼肌状态的相关性分析

韩娟, 赵沛沛, 魏乐, 季俊敏, 史新春

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (2022D01C376)

作者单位: 830001 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院骨科中心脊柱一病区

通信作者: 魏乐, E-mail: zhuy8586@163.com



**【摘要】目的** 探讨骨质疏松性骨折患者骨转换标志物水平及其与术后骨骼肌状态的关系。**方法** 选取 2023 年 1 月—2025 年 1 月新疆维吾尔自治区人民医院骨科中心脊柱一病区收治的骨质疏松性股骨颈骨折患者 98 例为研究对象, 根据术后 1 个月骨骼肌质量指数 (SMI) 评估患者骨骼肌状态, 将其分为肌少症组 54 例和非肌少症组 44 例。采用 Pearson 相关性分析骨转换标志物水平与 SMI 的相关性; 多因素 Logistic 回归分析骨质疏松性股骨颈骨折患者术后骨骼肌状态的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析骨转换标志物水平对骨质疏松性股骨颈骨折患者术后骨骼肌状态的预测价值。**结果** 肌少症组双手握力、6 m 步速、术后 SMI 水平低于非肌少症组 ( $t/P=6.138/<0.001$ 、 $8.584/<0.001$ 、 $7.610/<0.001$ ); 肌少症组甲状旁腺激素 (PTH)、I 型前胶原氨基末端肽 (P I NP)、I 型胶原羧基末端肽  $\beta$  特殊序列 ( $\beta$ -CTX) 水平高于非肌少症组 ( $t/P=4.425/<0.001$ 、 $3.924/<0.001$ 、 $4.982/<0.001$ ), 骨钙素 (OC)、血磷、血钙、25-羟基维生素 D 低于非肌少症组 ( $t/P=7.788/<0.001$ 、 $6.899/<0.001$ 、 $6.400/<0.001$ 、 $3.568/<0.001$ ); Pearson 相关性分析显示, 骨质疏松性股骨颈骨折患者 OC、血磷、血钙、25-羟基维生素 D 水平与术后 SMI 呈正相关 ( $r/P=0.574/<0.001$ 、 $0.523/<0.001$ 、 $0.659/<0.001$ 、 $0.653/<0.001$ ), PTH、P I NP、 $\beta$ -CTX 水平与术后 SMI 呈负相关 ( $r/P=-0.786/<0.001$ 、 $-0.670/<0.001$ 、 $-0.637/<0.001$ ); P I NP 高、 $\beta$ -CTX 高为影响骨质疏松性股骨颈骨折患者术后骨骼肌状态的独立危险因素 [ $OR(95\%CI)=1.152(1.001\sim 1.325)$ 、 $17.282(2.333\sim 128.011)$ ], OC 高、25-羟基维生素 D 高为独立保护因素 [ $OR(95\%CI)=0.196(0.062\sim 0.622)$ 、 $0.314(0.099\sim 0.997)$ ]; OC、25-羟基维生素 D、P I NP、 $\beta$ -CTX 水平单独及四者联合预测骨质疏松性股骨颈骨折患者术后骨骼肌状态的 AUC 分别为 0.844、0.689、0.716、0.822、0.956, 四者联合预测优于 OC、25-羟基维生素 D、P I NP、 $\beta$ -CTX 的单独预测价值 ( $Z/P=2.362/0.018$ 、 $4.637/<0.001$ 、 $2.721/0.006$ 、 $4.381/<0.001$ )。**结论** OC、25-羟基维生素 D、P I NP、 $\beta$ -CTX 水平与骨质疏松性股骨颈骨折患者术后骨骼肌状态密切相关, 四者联合预测患者术后骨骼肌减少的价值较高。

**【关键词】** 骨质疏松性骨折; 骨转换标志物; 骨骼肌状态; 相关性; 影响因素**【中图分类号】** R683; R685.4**【文献标识码】** A

**The levels of bone turnover markers in patients with osteoporotic fractures and their correlation with postoperative skeletal muscle status** Han Juan, Zhao Peipei, Wei Le, Ji Junmin, Shi Xinchun. Spine Ward, Orthopedic Center, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Xinjiang, Urumqi 830001, China

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022D01C376)

Corresponding author: Wei Le, E-mail: zhuy8586@163.com

Corresponding author: Wei Le, E-mail: zhuy8586@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the levels of bone turnover markers in patients with osteoporotic fractures and their correlation with postoperative skeletal muscle status. **Methods** A total of 98 patients with osteoporotic femoral neck fractures who were treated at the Orthopedic Center of Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital from January 2023 to January 2025 were selected as the research subjects. According to the skeletal muscle status of the patients one month after the operation, they were divided into a sarcopenia group (54 cases) and a non-sarcopenia group (44 cases). Pearson correlation analysis was used to investigate the correlation between bone turnover marker levels and postoperative skeletal muscle status. Multiple logistic regression analysis was applied to investigate the influencing factors of postoperative skeletal muscle status in patients with osteoporotic fractures. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was applied to evaluate the predictive value of bone turnover marker levels for the postoperative skeletal muscle status of patients with osteoporotic femoral neck fractures. **Results** The grip strength of both hands, 6-meter walking speed, and postoperative skeletal muscle index

(SMI) level in the sarcopenia group were lower than those in the non-sarcopenia group ( $t/P=6.138/<0.001$ ,  $8.584/<0.001$ ,  $7.610/<0.001$ ). The levels of parathyroid hormone (PTH), type I procollagen amino-terminal peptide (P I NP), and type I collagen carboxyl-terminal peptide  $\beta$  special sequence ( $\beta$ -CTX) in the sarcopenia group were higher than those in the non-sarcopenia group ( $t/P=4.425/<0.001$ ,  $3.924/<0.001$ ,  $4.982/<0.001$ ). Osteocalcin (OC), blood phosphorus, blood calcium, and 25-hydroxyvitamin D were lower than those in the non-sarcopenia group ( $t/P=7.788/<0.001$ ,  $6.899/<0.001$ ,  $6.400/<0.001$ ,  $3.568/<0.001$ ). Pearson correlation analysis showed that the levels of OC, blood phosphorus, blood calcium, and 25-hydroxyvitamin D in patients with osteoporotic femoral neck fractures were positively correlated with postoperative SMI ( $r/P=0.574/<0.001$ ,  $0.523/<0.001$ ,  $0.659/<0.001$ ,  $0.653/<0.001$ ). The levels of PTH, P I NP and  $\beta$ -CTX were negatively correlated with postoperative SMI ( $r/P=-0.786/<0.001$ ,  $-0.670/<0.001$ ,  $-0.637/<0.001$ ). High P I NP and high  $\beta$ -CTX were independent risk factors affecting the postoperative skeletal muscle status of patients with osteoporotic femoral neck fractures [OR (95% CI) = 1.152 (1.001-1.325), 17.282 (2.333-128.011)]. High OC and high 25-hydroxyvitamin D were independent protective factors [OR (95% CI) = 0.196 (0.062-0.622), 0.314 (0.099-0.997)]. The AUCs of OC, 25-hydroxyvitamin D, P I NP, and  $\beta$ -CTX levels alone and in combination for predicting the postoperative skeletal muscle status of patients with osteoporotic femoral neck fractures were 0.844, 0.689, 0.716, 0.822, and 0.956, respectively. The combined prediction of the four was superior to the individual predictive values of OC, 25-hydroxyvitamin D, P I NP, and  $\beta$ -CTX ( $Z/P=2.362/0.018$ ,  $4.637/<0.001$ ,  $2.721/0.006$ ,  $4.381/<0.001$ ). **Conclusion** The levels of OC, 25-hydroxyvitamin D, P I NP, and  $\beta$ -CTX are closely related to the postoperative skeletal muscle status of patients with osteoporotic femoral neck fractures. The combined prediction of the four has a relatively high value in predicting postoperative skeletal muscle reduction in patients.

**【Key words】** Osteoporotic fracture; Bone turnover markers; Skeletal muscle status; Correlation; Influencing factors

骨质疏松症是一种以骨密度降低和骨组织微结构退化为特征的代谢性骨病,已成为重大的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。流行病学调查结果显示,全球超过 2 亿人患骨质疏松症,其中每年约有 890 万例骨质疏松症患者发生骨折<sup>[2]</sup>。目前,临床上主要使用药物联合手术等治疗方法控制病情,但仍有 40% 的骨质疏松症患者终生骨折<sup>[3]</sup>。病理生理学证据表明肌肉和骨骼组织分别分泌肌因子和骨因子,它们相互作用影响骨折的愈合过程<sup>[4]</sup>。既往研究证实,骨转换标志物能够反映骨形成细胞(成骨细胞)和骨降解细胞(破骨细胞)的活性,其在体液中相对稳定,且具有较高的敏感度和特异度,可预测骨质疏松症患者骨折风险<sup>[5-6]</sup>。既往研究发现,肌肉减少与骨质疏松症密切相关,但其与骨质疏松症骨折患者预后的具体关系尚不清楚<sup>[7]</sup>。基于此,本研究分析骨质疏松性骨折患者骨转换标志物水平及其与术后骨骼肌状态的相关性,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 1 月—2025 年 1 月新疆维吾尔自治区人民医院骨科中心脊柱一病区收治的骨质疏松性股骨颈骨折患者 98 例为研究对象,患者均行髓关节置换术。根据骨骼肌质量指数(skeletal muscle index, SMI)评估患者术后 1 个月骨骼肌状态<sup>[8]</sup>,将骨质疏松性股骨颈骨折患者分为肌少症组(男 SMI  $\leq 7.00$  kg/m<sup>2</sup>,女 SMI  $\leq 5.70$  kg/m<sup>2</sup>) 54 例和非肌少症组(男 SMI  $>7.00$  kg/m<sup>2</sup>,女 SMI  $>5.70$  kg/m<sup>2</sup>) 44 例。与

非肌少症组比较,肌少症组女性比例高、年龄大、体质指数(BMI)低( $P<0.05$ ),2 组其他临床资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准(KY20220614229),患者和/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临床症状和影像学检查符合骨质疏松性骨折诊断标准<sup>[9]</sup>,双能 X 线密度仪测量 T 值  $\leq -2.5$ ,影像学检查为新发骨折(骨折至入组时间  $\leq 72$  h);②年龄  $\geq 60$  岁;③依从性好者。(2)排除标准:①病理性骨折者;②合并甲状腺或甲状旁腺疾病、库欣综合征、风湿病等内分泌或代谢类疾病者;③肾性骨营养不良者;④合并神经肌肉疾病或运动功能障碍等直接影响骨骼肌状态者;⑤严重营养不良或低白蛋白血症者;⑥过去 6 个月内使用双膦酸盐、特立帕肽等抗骨质疏松药物;⑦持续用药  $\geq 3$  个月;⑧使用雌激素或雄激素等影响骨代谢药物治疗者;⑨合并心、肺、肝、肾等严重脏器功能障碍者。

## 1.3 观测指标及方法

1.3.1 骨骼肌状态指标检测:术后 1 个月通过 Jamar 握力计(Jamar 公司,美国)测量双手握力最大值,取 3 次测量平均值;通过 6 m 步行法测量步速,取最快步速;术前、术后 1 个月使用 InBody 720 生物电阻抗分析评估躯干和四肢骨骼肌质量,SMI = 四肢骨骼肌质量/身高<sup>2</sup>(kg/m<sup>2</sup>)。

1.3.2 骨转换标志物水平检测:术后 1 个月采集患者空腹肘静脉血 6 ml,离心留取上层血清,应用罗氏电化

**表 1** 非肌少症组与肌少症组骨质疏松性股骨颈骨折患者临床资料比较

**Tab.1** Comparison of clinical data of patients with osteoporotic femoral neck fractures between the non-sarcopenia group and the sarcopenia group

项 目	非肌少症组 (n=44)	肌少症组 (n=54)	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别[例(%)]	男 26(59.09)	19(35.19)	5.579	0.018
	女 18(40.91)	35(64.81)		
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	70.78 $\pm$ 8.11	74.62 $\pm$ 7.09	2.500	0.014
BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	21.75 $\pm$ 1.67	20.82 $\pm$ 1.56	2.844	0.005
血压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)	收缩压 138.95 $\pm$ 19.27	144.56 $\pm$ 18.79	1.453	0.149
	舒张压 78.69 $\pm$ 9.07	81.24 $\pm$ 9.38	1.359	0.177
吸烟史[例(%)]	28(63.64)	34(62.96)	0.005	0.945
饮酒史[例(%)]	29(65.91)	35(64.81)	0.013	0.910
病程( $\bar{x}\pm s$ ,d)	6.30 $\pm$ 1.17	6.41 $\pm$ 1.32	0.432	0.667
基础疾病	糖尿病 22(50.00)	28(51.85)	0.033	0.855
[例(%)]	高血压 25(56.82)	32(59.26)	0.059	0.807
	冠心病 24(54.55)	37(68.52)	2.014	0.156
骨折原因[例(%)]	摔伤 26(59.09)	29(53.70)	0.286	0.593
	车祸 18(40.91)	25(46.30)		
骨折类型[例(%)]	I 型 7(15.91)	8(14.81)	0.158	0.984
	II 型 10(22.73)	14(25.93)		
	III 型 13(29.54)	16(29.63)		
	IV 型 14(31.82)	16(29.63)		

学发光系统(瑞士罗氏诊断,E602型)测定甲状旁腺激素(PTH)、骨钙素(OC)、血磷、血钙、25-羟基维生素D、I型前胶原氨基末端肽(PINP)、I型胶原羧基末端肽 $\beta$ 特殊序列( $\beta$ -CTX)、性激素结合球蛋白(SHBG)水平,试剂盒均购自德国罗氏诊断有限公司。应用双能X射线骨密度仪(北京谷山丰生物医学技术有限公司,Medix90型)测定患侧股骨颈骨密度。应用全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,迈瑞BS-350s)检测白蛋白(Alb)。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 $t$ 检验;采用Pearson相关性分析骨转换标志物水平与SMI的相关性;多因素Logistic回归分析骨质疏松性股骨颈骨折患者术后骨骼肌状态的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析骨转换标志物水平对骨质疏松性股骨颈骨折患者术后骨骼肌状态的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 2组患者骨骼肌状态指标比较** 肌少症组术后双手握力、6m步速、SMI水平低于非肌少症组,差异均有统计学意义( $P<0.01$ ),见表2。

**表 2** 非肌少症组与肌少症组骨质疏松性股骨颈骨折患者骨骼肌状态指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

**Tab.2** Comparison of skeletal muscle status indicators between non-sarcopenia group and sarcopenia group

组 别	例数	双手握力 (kg)	6 m 步速 (m/s)	SMI(kg/m <sup>2</sup> )	
				术前	术后
非肌少症组	44	29.14 $\pm$ 6.87	1.22 $\pm$ 0.18	13.98 $\pm$ 2.84	8.96 $\pm$ 1.17
肌少症组	54	22.15 $\pm$ 4.32	0.71 $\pm$ 0.15	13.37 $\pm$ 2.26	6.92 $\pm$ 1.43
$t$ 值		6.138	8.584	1.184	7.610
$P$ 值		<0.001	<0.001	0.239	<0.001

**2.2 2组骨转换标志物水平比较** 肌少症组PTH、PINP、 $\beta$ -CTX水平高于非肌少症组,OC、血磷、血钙、25-羟基维生素D低于非肌少症组( $P<0.01$ ),见表3。

**表 3** 非肌少症组与肌少症组骨质疏松性股骨颈骨折患者骨转化指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

**Tab.3** Comparison of bone transformation indicators between the non-sarcopenia group and the sarcopenia group

指 标	非肌少症组 (n=44)	肌少症组 (n=54)	$t$ 值	$P$ 值
骨密度(mg/cm <sup>3</sup> )	57.58 $\pm$ 6.42	55.43 $\pm$ 5.45	1.793	0.076
Alb(g/L)	41.48 $\pm$ 5.12	39.49 $\pm$ 4.89	1.962	0.053
PTH(ng/L)	54.85 $\pm$ 8.19	62.27 $\pm$ 8.31	4.425	<0.001
OC( $\mu$ g/L)	13.69 $\pm$ 1.38	11.59 $\pm$ 0.97	7.788	<0.001
血磷(mmol/L)	1.19 $\pm$ 0.06	1.12 $\pm$ 0.04	6.899	<0.001
血钙(mmol/L)	2.27 $\pm$ 0.18	2.05 $\pm$ 0.16	6.400	<0.001
25-羟基维生素D( $\mu$ g/L)	12.28 $\pm$ 1.77	10.96 $\pm$ 1.63	3.568	0.001
PINP( $\mu$ g/L)	45.62 $\pm$ 12.64	54.59 $\pm$ 10.73	3.924	<0.001
$\beta$ -CTX( $\mu$ g/L)	0.79 $\pm$ 0.23	0.97 $\pm$ 0.12	4.982	<0.001
SHBG(nmol/L)	30.96 $\pm$ 8.13	29.18 $\pm$ 8.08	1.082	0.282

**2.3 骨转换标志物水平与术后SMI的相关性分析** Pearson相关性分析结果显示,骨质疏松性股骨颈骨折患者OC、血磷、血钙、25-羟基维生素D水平与术后SMI呈正相关( $r/P=0.574/<0.001$ 、 $0.523/<0.001$ 、 $0.659/<0.001$ 、 $0.653/<0.001$ ),PTH、PINP、 $\beta$ -CTX水平与术后SMI呈负相关( $r/P=-0.786/<0.001$ 、 $-0.670/<0.001$ 、 $-0.637/<0.001$ ),骨密度、SHBG与术后SMI无相关性( $r/P=0.072/0.622$ 、 $0.092/0.368$ )。

**2.4 多因素Logistic回归分析骨质疏松性股骨颈骨折患者术后骨骼肌状态的影响因素** 以骨质疏松性股骨颈骨折患者术后骨骼肌减少为因变量(赋值:是“1”,否为“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素Logistic回归分析,结果显示:PINP高、 $\beta$ -CTX高为影响骨质疏松性股骨颈骨折患者术后骨骼肌状态的独立危险因素,OC高、25-羟基维生素D高为独立保护因素( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),见表4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析骨质疏松性股骨颈骨折患者术后骨骼肌状态的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of postoperative skeletal muscle status in patients with osteoporotic fractures

自变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
女性	0.033	1.123	0.001	0.976	1.034	0.114~9.348
年龄大	0.051	0.097	0.271	0.603	1.052	0.870~1.273
BMI 低	1.377	0.844	2.662	0.103	3.963	0.758~20.723
PTH 高	0.231	0.179	1.668	0.197	1.260	0.887~1.789
OC 高	-1.631	0.590	7.648	0.006	0.196	0.062~0.622
血磷高	-2.754	0.671	16.865	0.324	0.064	0.017~0.237
血钙高	-4.223	2.314	3.331	0.068	0.015	0.000~1.366
25-羟基维生素 D 高	-1.159	0.589	3.865	0.049	0.314	0.099~0.997
P I NP 高	0.141	0.072	3.889	0.049	1.152	1.001~1.325
$\beta$ -CTX 高	2.850	1.022	7.780	0.005	17.282	2.333~128.011

2.5 骨转换标志物水平对骨质疏松性股骨颈骨折患者术后骨骼肌状态的预测价值 将多因素 Logistic 回归分析中的独立影响因子纳入,绘制骨转换标志物水平预测骨质疏松性股骨颈骨折患者术后骨骼肌状态的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:OC、25-羟基维生素 D、P I NP、 $\beta$ -CTX 水平单独及四者联合预测骨质疏松性股骨颈骨折患者术后骨骼肌状态的 AUC 分别为 0.844、0.689、0.716、0.822、0.956,四者联合预测优于 OC、25-羟基维生素 D、P I NP、 $\beta$ -CTX 的单独预测价值 ( $Z/P = 2.362/0.018$ 、 $4.637/<0.001$ 、 $2.721/0.006$ 、 $4.381/<0.001$ ),见表 5、图 1。

### 3 讨论

骨质疏松症是一种以骨密度和骨量下降、骨骼微结构破坏为特征的全身性疾病,易导致骨折,是中老年人群致残和死亡的主要原因之一<sup>[10]</sup>。尽管临床医生对骨质疏松症骨折患者进行了强化管理,但骨质疏松症患者的终生骨折风险仍较高<sup>[11]</sup>。因此,及早识别骨质疏松症骨折的危险因素有助于改善患者的预后。既往研究发现,成骨细胞和破骨细胞可以通过产生 P I NP、 $\beta$ -CTX 等骨转换指标参与骨质疏松症的发生和进展<sup>[12]</sup>。与此同时,相关研究发现骨骼肌减少症可

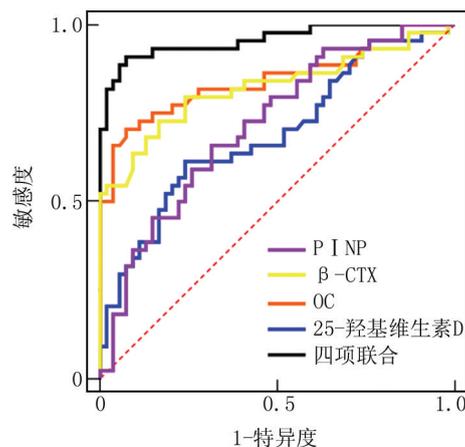


图 1 骨转换标志物水平预测骨质疏松性股骨颈骨折患者术后骨骼肌状态的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of bone turnover markers for postoperative skeletal muscle status in patients with osteoporotic femoral neck fractures

降低骨骼的机械负荷,抑制适应性骨重塑,进而增加骨折风险<sup>[13]</sup>。但骨转化指标与术后骨骼肌状态是否具有相关性,能否客观、准确地反映术后骨骼肌状态仍未明确,故本研究选择分析骨质疏松症骨折患者骨转换指标水平与术后骨骼肌状态的相关性,以期为临床提供理论指导。

骨和骨骼肌协同工作可维持肌肉骨骼系统的功能,其中骨骼肌收缩是驱动骨杠杆运动的主要动力来源<sup>[14]</sup>。最新研究发现,骨骼肌可分泌胰岛素样生长因子-1、碱性成纤维细胞生长因子、白介素-6 等影响骨骼的肌因子,而骨骼可分泌转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、前列腺素 E2、Wnt3a 等作用于肌肉的骨因子,并通过复杂的相互作用共同维持骨骼健康和肌肉功能<sup>[15-16]</sup>。相关研究发现,骨破坏后骨组织释放 TGF- $\beta$ ,激活 TGF- $\beta$ -Nox4-RyR1 信号通路,引起肌肉蛋白和  $Ca^{2+}$  受体氧化,最终导致肌肉无力<sup>[17]</sup>。本研究与其研究结果相似,发现 OC、血磷、血钙、25-羟基维生素 D 水平与术后 SMI 呈正相关,PTH、P I NP、 $\beta$ -CTX 水平与术后

表 5 骨转换标志物水平对骨质疏松性股骨颈骨折患者术后骨骼肌状态的预测价值

Tab.5 Predictive value of bone turnover markers for postoperative skeletal muscle status in patients with osteoporotic femoral neck fractures

指标	最佳截断值 ( $\mu\text{g/L}$ )	AUC	95%CI	SE 值	敏感度	特异度	Youden 指数
OC	$\leq 12.912$	0.844	0.761~0.929	0.043	0.925	0.704	0.630
25-羟基维生素 D	$\leq 11.750$	0.689	0.582~0.795	0.054	0.759	0.613	0.372
P I NP	$\geq 50.781$	0.716	0.615~0.817	0.051	0.659	0.691	0.350
$\beta$ -CTX	$\geq 0.881$	0.822	0.732~0.911	0.045	0.833	0.727	0.561
四项联合		0.956	0.916~0.996	0.020	0.909	0.909	0.818

SMI 呈负相关,表明骨质疏松性骨折患者骨转换标志物与术后骨骼肌状态密切相关。由于手术后骨损伤面积扩大,血液供应中断,骨截断面出现 1~2 mm 的坏死,使破骨细胞附着于骨表面,形成皱褶缘和密闭区,分泌酸溶解矿物质和酶溶解有机基质,产生的骨分解代谢物释放入血液,从而影响骨骼肌状态<sup>[18]</sup>。既往研究表明,低生理浓度的 25-羟基维生素 D 可促进 PTH 分泌,诱导肌肉细胞转分化为脂肪细胞,而较高的浓度可抑制 PTH 分泌,并通过激活肌管系统中 AMPK/SIRT1 通路,来改善脂肪组织堆积,促进肌源性细胞分化<sup>[19]</sup>。Yang 等<sup>[20]</sup>发现 25-羟基维生素 D 还可通过调节钙和磷的代谢,抑制肌肉的负调节因子肌肉生长抑制素的表达,防止肌肉退行性改变,改善肌纤维的收缩和肌肉力量。与此同时,先前的实验研究表明,PTH 通过刺激骨骼肌释放丙氨酸和谷氨酰胺,降低肌细胞内线粒体和肌纤维肌酸磷酸激酶的活性,进而抑制三磷酸腺苷的产生,从而增加肌肉静息能量的消耗,并通过脂肪组织褐化诱导肌肉萎缩<sup>[21]</sup>。另外, Battafarano 等<sup>[22]</sup>发现 OC 是成骨细胞骨形成释放的一种肽,其可通过 GPRC6A/AMPK/m-TOR/S6 等已知的激酶途径或者能量代谢途径来调节骨骼肌功能,本研究结果与其一致。除此之外,本研究还发现骨形成标志物 P I NP 和骨吸收标志物  $\beta$ -CTX 与骨骼肌损失呈正相关。既往研究发现, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路和 RANK/RANKL/OPG 信号通路在骨吸收和骨形成过程中起到关键作用,且在肌肉和骨骼之间发挥双向调节的作用<sup>[23]</sup>。体外研究表明,流体应激诱导 MLO-Y4 骨细胞 Wnt3a mRNA 表达上调,使得  $\beta$ -catenin 稳定积累,并转移到细胞核,促进诱导 C2C12 细胞向成熟肌细胞分化,然而骨损伤时硬化蛋白抑制 Wnt3a 对 C2C12 成肌分化的作用<sup>[24]</sup>。Rinotas 等<sup>[25]</sup>发现骨损伤后机体通过激活 RANK/RANKL/OPG 信号通路活化破骨细胞,诱导 SLC7A11 的表达上调,使肌动蛋白细胞骨架蛋白内形成异常的二硫键,导致骨骼肌细胞死亡。由此,进一步说明骨转换标志物与术后骨骼肌状态密切相关。

多因素 Logistic 回归分析显示, P I NP、 $\beta$ -CTX 为影响骨质疏松症骨折患者术后骨骼肌减少的独立危险因素,而 OC、25-羟基维生素 D 为影响骨质疏松症骨折患者术后骨骼肌减少的保护性因素,可能由于骨转换指标间存在相互抵消的复杂关系,导致血钙、血磷、PTH 相互抵消成为非独立影响因素<sup>[26-30]</sup>。为进一步明确 OC、25-羟基维生素 D、P I NP、 $\beta$ -CTX 与骨质疏松症骨折患者术后骨骼肌状态的相关性。本研究绘制

ROC 曲线发现, OC、 $\beta$ -CTX 预测骨质疏松性骨折患者术后骨骼肌状态的 AUC 显著高于 P I NP、25-羟基维生素 D 的 AUC,证明 OC、 $\beta$ -CTX 对骨质疏松症骨折患者术后骨骼肌状态具有更好的预测价值,可为骨质疏松症骨折患者术后管理提供更精确的指导。本研究仍存在一些局限性。首先,本研究的样本量相对较小,可能会影响骨转化标志物与骨骼肌质量之间关联的强度和意义;其次,本研究仅纳入依从性好的患者,可能会存在选择性偏倚;第三,骨细胞与肌细胞之间的串扰机制未进行深入研究,对后续康复和药物治疗的影响也未进行深入探讨。

#### 4 结 论

综上所述,本研究发现 OC、血磷、血钙、25-羟基维生素 D 水平与术后 SMI 呈正相关, PTH、P I NP、 $\beta$ -CTX 水平与术后 SMI 呈负相关。多因素 Logistic 回归分析发现 P I NP、 $\beta$ -CTX 升高为影响骨质疏松症骨折患者术后骨骼肌减少的独立危险因素, OC、25-羟基维生素 D 升高为独立保护因素。ROC 曲线分析发现, OC、25-羟基维生素 D、P I NP、 $\beta$ -CTX 四者联合预测骨质疏松性股骨颈骨折患者术后骨骼肌状态的价值较高。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

韩娟:实施研究过程,论文撰写;赵沛沛:实施研究过程,数据收集;魏乐:设计研究方案,论文审核;季俊敏:文献调研与整理;史新春:进行统计学分析

**参考文献**

- [1] Wei YK, Chen PB, Ju LL, et al. Causal association of metformin and osteoporosis: A 2-sample Mendelian randomization study [J]. *Medicine ( Baltimore )*, 2023, 102 ( 43 ) : e35191. DOI: 10.1097/MD.00000000000035191.
- [2] Long G, Liu C, Liang T, et al. Predictors of osteoporotic fracture in postmenopausal women: A meta-analysis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18 ( 1 ) : 574. DOI: 10.1186/s13018-023-04051-6.
- [3] Spiegl U, Bork H, Grüniger S, et al. Osteoporotic fractures of the thoracic and lumbar vertebrae: Diagnosis and conservative treatment [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2021, 118 ( 40 ) : 670-677. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0295.
- [4] Tong JJ, Xu SQ, Wang JX, et al. Interactive effect of sarcopenia and falls on vertebral osteoporotic fracture in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arch Osteoporos*, 2021, 16 ( 1 ) : 145. DOI: 10.1007/s11657-021-01017-1.
- [5] 甘坤宇,张波,贺辉,等.绝经后骨折患者血清骨碱性磷酸酶、I 型前胶原和骨形态发生蛋白 2 水平与骨质疏松程度的相关性 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 ( 8 ) : 845-849, 855. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.013.
- [6] 张弛,吴海龙,张帅,等.后凸 Cobb's 角、BMD、P1NP 对骨质疏松性椎体压缩性骨折患者 PKP 术后再发骨折风险的预测价值分

- 析[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(4): 457-461. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.014.
- [7] Petermann-Rocha F, Ferguson LD, Gray SR, et al. Association of sarcopenia with incident osteoporosis: A prospective study of 168,682 UK biobank participants[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(5): 1179-1188. DOI: 10.1002/jcsm.12757.
- [8] 李茜, 朱红, 叶梦, 等. 相位角与中老年 2 型糖尿病患者肌少症的相关性研究[J]. *首都医科大学学报*, 2025, 46(2): 340-347. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2025.02.021.
- [9] 邱贵兴, 裴福兴, 胡侦明, 等. 中国骨质疏松性骨折诊疗指南—骨质疏松性骨折诊断及治疗原则[J]. *黑龙江科学*, 2018, 9(2): 85-88, 95. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8646.2018.02.028.
- [10] Gao S, Zhao Y. Quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Qual Life Res*, 2023, 32(6): 1551-1565. DOI: 10.1007/s11136-022-03281-1.
- [11] Khatri K, Kaur M, Dhir T, et al. Role of calcium &/or vitamin D supplementation in preventing osteoporotic fracture in the elderly: A systematic review & meta-analysis[J]. *Indian J Med Res*, 2023, 158(1): 5-16. DOI: 10.4103/ijmr.ijmr\_1946\_21.
- [12] Xu J, Guo SH, Xu MZ, et al. The association between the triglyceride-glucose index and bone turnover markers in osteoporotic fractures patients aged 50 and above who are hospitalized for surgical intervention: A retrospective cross-sectional study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1418271. DOI: 10.3389/fendo.2024.1418271.
- [13] Bo J, Zhao X, Hua Z, et al. Impact of sarcopenia and sagittal parameters on the residual back pain after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporotic vertebral compression fracture[J]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17(1): 111. DOI: 10.1186/s13018-022-03009-4.
- [14] Li Z, Zhao W, Lin X, et al. AI algorithms for accurate prediction of osteoporotic fractures in patients with diabetes: An up-to-date review[J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 956. DOI: 10.1186/s13018-023-04446-5.
- [15] Wang J, Zhang Y, Cao J, et al. The role of autophagy in bone metabolism and clinical significance[J]. *Autophagy*, 2023, 19(9): 2409-2427. DOI: 10.1080/15548627.2023.2186112.
- [16] Wang J, Xu C, Zhang J, et al. RhoA promotes osteoclastogenesis and regulates bone remodeling through mTOR-NFATc1 signaling[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 49. DOI: 10.1186/s10020-023-00638-1.
- [17] Jaquenod de giusti C, Palomeque J, Mattiazzi A. Ca<sup>2+</sup> mishandling and mitochondrial dysfunction: A converging road to prediabetic and diabetic cardiomyopathy[J]. *Pflugers Arch*, 2022, 474(1): 33-61. DOI: 10.1007/s00424-021-02650-y.
- [18] Lin S, Cai X, Cheng Q, et al. Association between bone turnover markers, BMD and height loss of cemented vertebrae after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporotic vertebral compression fractures[J]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17(1): 202. DOI: 10.1186/s13018-022-03087-4.
- [19] Chang E, Kim Y. Vitamin D ameliorates fat accumulation with AMPK/SIRT1 activity in C2C12 skeletal muscle cells[J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2806. DOI: 10.3390/nu11112806.
- [20] Yang A, Lv Q, Chen F, et al. The effect of vitamin D on sarcopenia depends on the level of physical activity in older adults[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(3): 678-689. DOI: 10.1002/jcsm.12545.
- [21] Hsu BG, Wang CH, Tsai JP, et al. Association of serum intact parathyroid hormone levels with sarcopenia in patients undergoing peritoneal dialysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11: 1487449. DOI: 10.3389/fmed.2024.1487449.
- [22] Battafarano G, Rossi M, Marampon F, et al. Bone control of muscle function[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1178. DOI: 10.3390/ijms21041178.
- [23] Lin W, Chow SKH, Cui C, et al. Wnt/beta-catenin signaling pathway as an important mediator in muscle and bone crosstalk: A systematic review[J]. *J Orthop Translat*, 2024, 47: 63-73. DOI: 10.1016/j.jot.2024.06.003.
- [24] Cai Y, Sun H, Song X, et al. The Wnt/beta-catenin signaling pathway inhibits osteoporosis by regulating the expression of TERT: An in vivo and in vitro study[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(20): 11471-11488. DOI: 10.18632/aging.205136.
- [25] Rinotas V, Gkikopoulou E, Tzortzis E, et al. Interplay between bone marrow adiposity and bone resorption in RANKL-mediated modelled osteoporosis[J]. *J Cell Physiol*, 2024, 239(12): e31434. DOI: 10.1002/jep.31434.
- [26] 张仁权, 刘桂勇, 吴灿, 等. 补肾活血方联合碳酸钙 D3 片、阿仑膦酸钠片治疗骨质疏松性髋部骨折全髋关节置换术后临床研究[J]. *河北中医*, 2021, 43(2): 288-290, 295. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2021.02.025.
- [27] 刘倩倩, 李春霖, 龚燕平. 老年男性骨质疏松症综合防治策略及指南解读[J]. *中国医药科学*, 2021, 11(19): 23-28. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2021.19.008.
- [28] 张弛, 吴海龙, 张帅, 等. 后凸 Cobb's 角、BMD、P1NP 对骨质疏松性椎体压缩性骨折患者 PKP 术后再发骨折风险的预测价值分析[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(4): 457-461. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.014.
- [29] 霍青, 乔梁, 李华, 等. 老年患者脊柱骨质疏松性压缩骨折的骨代谢相关危险因素分析[J]. *中国当代医药*, 2023, 30(28): 125-128, 134. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2023.28.029.
- [30] 张赫, 刘曼, 倪嘉鸿, 等. 老年人髋部骨折与骨密度相关性研究[J]. *临床军医杂志*, 2024, 52(2): 153-155. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.02.10.

(收稿日期: 2025-07-15)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.014

论著 · 临床

# 基于钙黏蛋白表达谱及肿瘤病理特征构建乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的风险预测模型

朱相露, 李姗, 张晨光, 木克代斯·拜克提亚尔, 王义海



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2023D01C129)

作者单位: 830011 乌鲁木齐, 新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺放射治疗科(朱相露、木克代斯·拜克提亚尔、王义海), 淋巴瘤科(李姗), 乳腺外科(张晨光)

通信作者: 王义海, E-mail: xjwldth@163.com

**【摘要】目的** 基于钙黏蛋白表达谱及肿瘤病理特征构建乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的风险预测模型并评估该模型的效能。**方法** 选取 2020 年 2 月—2023 年 2 月新疆医科大学附属肿瘤医院进行保乳手术治疗的乳腺癌患者 298 例为研究对象, 根据保乳手术及联合放疗后 2 年内是否复发将乳腺癌患者分为复发组 19 例和未复发组 279 例。采用免疫组化检测 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、P-钙黏蛋白、VE-钙黏蛋白表达; 多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发相关的影响因素, 并构建列线图预测模型; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析模型预测乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的价值。**结果** 复发组肿瘤最大长径、低分化占比、TNM 分期 II 期占比、HER-2 阳性占比、Ki-67 指数高于未复发组( $t/\chi^2/P=2.385/0.018, 6.569/0.037, 4.566/0.033, 4.689/0.030, 3.837/0.049$ ), 雌激素受体(ER)阳性占比、孕激素受体(PR)阳性占比低于未复发组( $\chi^2/P=4.502/0.034, 2.453/0.015$ ); 与未复发组比较, 复发组手术时间长、全身放疗相关不良反应占比高、行瘤床补充放疗占比低( $t/\chi^2/P=2.092/0.037, 4.264/0.039, 4.264/0.039$ ); 复发组 E-钙黏蛋白低表达、N-钙黏蛋白高表达、VE-钙黏蛋白高表达占比高于未复发组( $\chi^2/P=7.968/0.005, 6.866/0.009, 6.170/0.013$ ); 多因素 Logistic 回归分析显示, 肿瘤最大长径长、低分化、Ki-67 指数高、N-钙黏蛋白高表达、VE-钙黏蛋白高表达是乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的独立危险因素 [ $OR(95\%CI)=16.846(2.653\sim 106.984), 4.276(1.459\sim 12.536), 1.342(1.082\sim 1.664), 4.034(1.038\sim 15.675), 4.217(1.070\sim 16.624)$ ], 瘤床补充放疗、E-钙黏蛋白高表达是独立保护因素 [ $OR(95\%CI)=0.154(0.036\sim 0.666), 0.130(0.027\sim 0.624)$ ]; ROC 曲线提示该模型预测乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的曲线下面积(AUC)为 0.905,  $95\%CI=0.850\sim 0.961$ , 敏感度为 0.886、特异度为 0.900。**结论** 乳腺癌患者肿瘤最大长径、分化程度、Ki-67 指数、瘤床补充放疗及 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、VE-钙黏蛋白表达均与保乳手术及放疗后复发相关, 基于上述肿瘤病理特征及钙黏蛋白表达谱特征构建的模型可有效预测乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的风险。

**【关键词】** 乳腺癌; 保乳手术; 放疗; 钙黏蛋白; 复发; 预测模型**【中图分类号】** R737.9 **【文献标识码】** A

## Construction of a prediction model for the recurrence risk of breast cancer patients undergoing radiotherapy after breast-conserving surgery based on cadherin expression profiles and tumor pathological features

Zhu Xianglu\*, Li Shan, Zhang Chenguang, Mu Kedais Baiktiyar, Wang Yihai.\* Department of Breast Radiotherapy, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830011, China

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2023D01C129)

Corresponding author: Wang Yihai, E-mail: xjwldth@163.com

**【Abstract】 Objective** To construct a risk prediction model for recurrence in breast cancer patients after breast-conserving surgery and radiotherapy based on the cadherin expression profile and tumor pathological features, and to evaluate the efficacy of this model. **Methods** A total of 298 breast cancer patients who underwent breast-conserving surgery at the Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University from February 2020 to February 2023 were selected as the research subjects. Based on whether recurrence occurred within 2 years after breast-conserving surgery combined with radiotherapy, the patients were divided into a recurrence group (19 cases) and a non-recurrence group (279 cases). Immunohistochemistry (IHC) was used to detect the expressions of E-cadherin, N-cadherin, P-cadherin, and VE-cadherin. Multivariate logistic regression

analysis was performed to identify influencing factors related to recurrence in breast cancer patients after breast-conserving surgery and radiotherapy, and a nomogram prediction model was constructed. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the value of the model in predicting recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy in breast cancer patients. **Results** Compared with the non-recurrence group, the recurrence group had a larger maximum tumor diameter, higher proportions of poorly differentiated tumors, TNM stage II tumors, and HER-2 positivity, as well as a higher Ki-67 index, while the proportions of ER positivity and PR positivity were lower ( $t\chi^2/P=2.385/0.018, 6.569/0.037, 4.566/0.033, 4.689/0.030, 3.837/0.049, 4.502/0.034, 2.453/0.015$ ). Additionally, the recurrence group had a longer operation time, a higher proportion of systemic radiotherapy-related adverse reactions, and a lower proportion of patients who received boost irradiation to the tumor bed compared with the non-recurrence group ( $t\chi^2/P=2.092/0.037, 4.264/0.039, 4.264/0.039$ ). The proportions of low E-cadherin expression, high N-cadherin expression, and high VE-cadherin expression in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group ( $\chi^2/P=7.968/0.005, 6.866/0.009, 6.170/0.013$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that larger maximum tumor diameter, poorly differentiated tumor, higher Ki-67 index, high N-cadherin expression, and high VE-cadherin expression were independent risk factors for recurrence in breast cancer patients after breast-conserving surgery and radiotherapy [ $OR(95\% CI) = 16.846 (2.653-106.984), 4.276 (1.459-12.536), 1.342 (1.082-1.664), 4.034 (1.038-15.675), 4.217 (1.070-16.624)$ ], while receiving boost irradiation to the tumor bed and high E-cadherin expression were independent protective factors [ $OR(95\% CI) = 0.154 (0.036-0.666), 0.130 (0.027-0.624)$ ]. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the model for predicting recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy in breast cancer patients was 0.905 (95%  $CI=0.850-0.961$ ), with a sensitivity of 0.886 and a specificity of 0.900. **Conclusion** Maximum tumor diameter, tumor differentiation degree (poor differentiation), Ki-67 index, receipt of boost irradiation to the tumor bed, and expressions of E-cadherin, N-cadherin, and VE-cadherin in breast cancer patients are all associated with recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. The model constructed based on the aforementioned tumor pathological features and cadherin expression profile can effectively predict the recurrence risk of breast cancer patients after breast-conserving surgery and radiotherapy.

**【Key words】** Breast cancer; Breast-conserving surgery; Radiotherapy; Cadherin; Recurrence; Prediction model

保乳手术已逐渐成为早期乳腺癌患者的重要治疗选择,在完整切除肿瘤的同时尽可能保留了患者乳房外形和功能,极大地提高了患者的生活质量<sup>[1-3]</sup>。放疗是保乳手术后的重要辅助治疗手段,患者 5 年总生存率、局部控制率均可达到 90% 以上,但仍有部分患者在保乳术后放疗后出现复发<sup>[4-5]</sup>。既往研究指出患者年龄、肿瘤大小、淋巴结转移情况等均与乳腺癌的复发密切相关<sup>[6-7]</sup>。钙黏蛋白作为重要的细胞黏附分子,其表达异常与多种恶性肿瘤侵袭和转移相关<sup>[8]</sup>。肿瘤组织中 E-钙黏蛋白的低表达、N-钙黏蛋白的高表达均被发现与胃癌、肺癌患者手术不良预后相关,但在乳腺癌中的研究尚缺乏<sup>[9-10]</sup>。此外,目前乳腺癌保乳术后放疗患者复发风险的评估主要依赖于传统的临床病理指标或影像学指标,缺乏精准、有效的预测模型<sup>[11]</sup>。基于此,本研究旨在探讨接受保乳手术及联合放疗的早期乳腺癌患者复发风险因素并构建复发风险预测模型,以期临床医生在制定治疗方案时提供更精准的参考依据,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 2 月—2023 年 2 月新疆医科大学附属肿瘤医院进行保乳手术治疗的乳腺癌患

者 298 例为研究对象,根据保乳手术及联合放疗后 2 年内是否复发(通过乳腺超声、乳腺 X 线钼靶、磁共振成像等影像学检查发现原手术部位或同侧乳腺出现新的肿瘤病灶,或经病理活检证实为乳腺癌复发)将乳腺癌患者分为复发组 19 例和未复发组 279 例。与未复发组比较,复发组年龄小、体质量指数大( $P<0.05$ ); 2 组其他临床资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准(XJZ-LL-2020-005),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经病理组组织学或细胞学确诊为乳腺癌;②具有保乳手术治疗指征且自愿行保乳手术治疗;③术后均接受放疗;④患者年龄在 18 岁及以上且自愿参与本研究。(2) 排除标准:①存在远处转移的乳腺癌患者;②存在乳腺癌保乳手术治疗禁忌证;③合并其他原发性恶性肿瘤;④有严重的心、肝、肾等重要脏器功能障碍;⑤精神疾病患者;⑥术前临床资料不完整,无法进行有效分析;⑦术后随访缺失或未按要求进行放疗;⑧无法判断是否发生复发者。

1.3 治疗方案 结合影像学检查结果及患者实际状况选择象限切除保乳手术或肿瘤扩大切除保乳手术。象限切除保乳手术是将包含肿瘤的乳腺象限组织切

表 1 未复发组与复发组乳腺癌患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between non-recurrence group and recurrence group in breast cancer patients

项 目	未复发组 (n=279)	复发组 (n=19)	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	52.22±3.92	50.05±4.41	2.313	0.021
体质量指数( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	25.75±1.43	26.51±2.38	2.134	0.034
基础疾病[例(%)]				
高血压	45(16.13)	4(21.05)	-	0.529*
糖尿病	30(10.75)	3(15.79)	-	0.453*
冠心病	20(7.17)	2(10.53)	-	0.640*
乳腺癌病程( $\bar{x}\pm s$ , d)	73.71±20.25	82.63±22.47	1.844	0.066
绝经[例(%)]	218(78.14)	15(78.95)	-	1.000*
婚姻状况[例(%)]				
已婚	237(84.95)	16(84.21)		
未婚/离异/丧偶	42(15.05)	3(15.79)		
妊娠史[例(%)]	251(89.96)	17(89.47)	-	1.000*
流产史[例(%)]	131(46.95)	9(47.37)	0.001	0.972
乳腺癌家族史[例(%)]	22(7.89)	2(10.53)	-	1.000*

注: \* Fisher 确切概率法。

除;肿瘤扩大切除保乳手术在切除肿瘤的同时,适当扩大切除范围,保证切缘无癌细胞残留。根据前哨淋巴结活检结果决定是否进行腋窝淋巴结清扫术。术后 4 周待伤口愈合良好后开始放疗,选择三维适形放疗(3D-CRT)技术对乳房进行照射,采用常规分割放疗,全乳放疗剂量 50 Gy,分 25 次进行,每次 2 Gy,每周照射 5 次,持续 5 周时间。部分患者在全乳放疗结束后额外对瘤床进行局部推量照射,补量为 10~16 Gy,分 5~8 次进行,每次 2~2.5 Gy。放疗结束后每 3 个月进行 1 次随访,末次随访时间为 2025 年 2 月 28 日,每次随访时详细询问患者临床症状并进行体格检查、实验室检查、影像学检查。

#### 1.4 观测指标与方法

1.4.1 肿瘤病理特征:通过影像学检查结果及手术过程中测量肿瘤最大长径、明确肿瘤所在象限(外上象限、外下象限、内上象限、内下象限)。依据术后病理切片的组织学检查结果判断病理类型(浸润性导管癌、浸润性小叶癌)。按照世界卫生组织(WHO)标准判断肿瘤分化程度(高分化、中分化、低分化)。临床分期采用国际抗癌联盟(UICC)的 TNM 分期系统判断(I期、II期)。采用免疫组织化学检测肿瘤组织中雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(HER-2)阳性情况,将手术切除的肿瘤组织标本进行常规石蜡包埋,制作厚度为 4  $\mu$ m 的连续切片,按照免疫组化试剂盒说明书进行染色,染色结果由 2 位经验丰富的病理科医生在双盲条件下进行判读:(1)ER、PR 阳性表达定义为  $\geq 1\%$  的肿瘤细胞核着色;(2)HER-2 检测结果根据染色细

胞占比分为阴性、1+、2+、3+,其中 3+为阳性,2+时需进一步进行荧光原位杂交检测以明确是否为阳性。Ki-67 指数是反映肿瘤细胞增殖活性的重要指标,通过免疫组化染色后,在显微镜下观察计数阳性细胞占全部肿瘤细胞的比例,以百分比表示。

1.4.2 手术及放疗特征:保乳手术方式分为象限切除术和肿瘤扩大切除术,同时记录是否进行腋窝淋巴结清扫术。手术时间定义为手术开始至手术结束缝合的时间。记录患者在常规分割放疗后是否进行瘤床补充放疗。记录患者是否出现全身或局部放疗相关不良反应,全身放疗相关不良反应包括疲劳、胃肠道反应、血液系统疾病等,局部放疗相关不良反应包括放射性皮炎、乳房水肿或纤维化、胸壁疼痛等。

1.4.3 肿瘤组织中钙黏蛋白表达检测:采用免疫组化检测肿瘤组织中 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、P-钙黏蛋白、VE-钙黏蛋白表达。染色结果由 2 位经验丰富的病理科医生在双盲条件下进行判读:(1)阳性细胞占全部肿瘤细胞比例评分:无阳性瘤细胞或阳性瘤细胞数 $<10\%$ 为 0 分,阳性细胞占 10%~40%为 1 分,阳性细胞占 41%~70%为 2 分,阳性细胞 $>70\%$ 为 3 分;(2)染色强度评分:不着色为 0 分,淡黄色为 1 分,黄色为 2 分,棕黄色为 3 分。2 项得分相乘得到最终的表达评分,其中 0~3 分为低表达, $\geq 4$ 分为高表达。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验;多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发相关的影响因素,并构建列线图预测模型;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析模型预测乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的价值。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 2 组患者肿瘤病理特征比较 复发组肿瘤最大长径、低分化占比、TNM 分期 II 期占比、HER-2 阳性占比、Ki-67 指数高于未复发组( $P<0.05$ ),ER 阳性、PR 阳性占比低于未复发组( $P<0.05$ ),见表 2。

2.2 2 组患者手术及放疗特征比较 与未复发组比较,复发组手术时间长、全身放疗相关不良反应占比高、行瘤床补充放疗占比低( $P<0.05$ ),见表 3。

2.3 2 组钙黏蛋白表达谱特征比较 复发组 E-钙黏蛋白低表达、N-钙黏蛋白高表达、VE-钙黏蛋白高表达占比高于未复发组( $P<0.05$ ),P-钙黏蛋白表达比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

表 2 未复发组与复发组乳腺癌患者肿瘤病理特征比较

Tab.2 Comparison of tumor pathological features between non-recurrence group and recurrence group in breast cancer patients

项 目	未复发组 (n=279)	复发组 (n=19)	$t/\chi^2$ 值	P 值
肿瘤最大长径( $\bar{x}\pm s$ ,cm)	2.84±0.39	3.06±0.42	2.385	0.018
肿瘤所在象限[例(%)]			-	0.739*
外上象限	169(60.57)	10(52.63)		
外下象限	41(14.70)	3(15.79)		
内上象限	40(14.34)	4(21.05)		
内下象限	29(10.39)	2(10.53)		
病理类型[例(%)]			-	1.000*
浸润性导管癌	220(78.85)	15(78.95)		
浸润性小叶癌	59(21.15)	4(21.05)		
肿瘤分化程度[例(%)]			6.569	0.037
高分化	85(30.47)	3(15.79)		
中分化	147(52.69)	8(42.11)		
低分化	47(16.85)	8(42.11)		
TNM 分期[例(%)]			4.566	0.033
I 期	185(66.31)	8(42.11)		
II 期	94(33.69)	11(57.89)		
ER 阳性[例(%)]	216(77.42)	10(52.63)	4.689	0.030
PR 阳性[例(%)]	180(64.52)	8(42.11)	3.837	0.049
HER-2 阳性[例(%)]	53(19.00)	8(42.11)	4.502	0.034
Ki-67 指数( $\bar{x}\pm s$ ,%)	26.13±3.04	28.02±5.44	2.453	0.015

注：\* Fisher 确切概率法。

表 3 未复发组与复发组乳腺癌患者手术及放疗特征比较

Tab.3 Comparison of surgical and radiotherapy features between non-recurrence group and recurrence group in breast cancer patients

项 目	未复发组 (n=279)	复发组 (n=19)	$t/\chi^2$ 值	P 值
保乳手术方式[例(%)]			0.023	0.880
象限切除术	181(64.87)	12(63.16)		
肿瘤扩大切除术	98(35.13)	7(36.84)		
腋窝淋巴结清扫 [例(%)]	225(80.65)	15(78.95)	-	1.000*
手术时间( $\bar{x}\pm s$ ,min)	115.84±10.56	121.05±9.64	2.092	0.037
瘤床补充放疗[例(%)]	183(65.59)	8(42.11)	4.264	0.039
不良反应[例(%)]				
全身放疗相关	96(34.41)	11(57.89)	4.264	0.039
局部放疗相关	195(69.89)	14(73.68)	0.122	0.727

注：\* Fisher 确切概率法。

2.4 多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发相关的影响因素 以乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发情况作为因变量(未复发=0,复发=1),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:肿瘤最大长径长、低分化、Ki-67 指数高、N-钙黏蛋白高表达、VE-钙黏蛋白高

表 4 未复发组与复发组乳腺癌患者钙黏蛋白表达谱特征比较 [例(%)]

Tab.4 Comparison of cadherin expression profile features between non-recurrence group and recurrence group in breast cancer patients

项 目	未复发组 (n=279)	复发组 (n=19)	$\chi^2$ 值	P 值
E-钙黏蛋白			7.968	0.005
低表达	127(45.52)	15(78.95)		
高表达	152(54.48)	4(21.05)		
N-钙黏蛋白			6.866	0.009
低表达	173(62.01)	6(31.58)		
高表达	106(37.99)	13(68.42)		
P-钙黏蛋白			0.000	0.987
低表达	161(57.71)	11(57.89)		
高表达	118(42.29)	8(42.11)		
VE-钙黏蛋白			6.170	0.013
低表达	169(60.57)	6(31.58)		
高表达	110(39.43)	13(68.42)		

表达是乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的独立危险因素,瘤床补充放疗、E-钙黏蛋白高表达是独立保护因素( $P<0.05$ ),见表 5。

2.5 乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的风险预测模型构建及效能评估 基于上述 7 种影响因素构建乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发风险预测模型 Logit (P) = -25.816+2.824×肿瘤长径+1.453×低分化+0.294×Ki-67 指数-1.869×瘤床补充放疗-2.042×E-钙黏蛋白高表达+1.395×N-钙黏蛋白高表达+1.439×VE-钙黏蛋白高表达,具体列线图见图 1。ROC 曲线提示,该模型预测乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的曲线下面积(AUC)为 0.905,95% CI = 0.850 ~ 0.961,敏感度为 0.886、特异度为 0.900,见图 2。

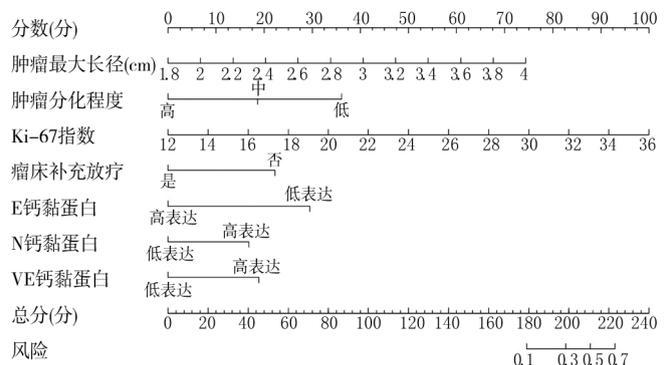


图 1 预测乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的列线图模型 Fig.1 Nomogram model for predicting recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy in breast cancer patients

表 5 多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发相关的影响因素

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of factors related to recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy in breast cancer patients

自变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-25.816	9.256	7.780	0.005	-	-
年龄大	-0.105	0.090	1.346	0.246	0.901	0.755~1.075
体质量指数高	0.196	0.187	1.098	0.295	1.217	0.843~1.757
肿瘤最大长径长	2.824	0.943	8.966	0.003	16.846	2.653~106.984
低分化	1.453	0.549	7.011	0.008	4.276	1.459~12.536
TMN 分期 II 期	0.948	0.734	1.665	0.197	2.580	0.612~10.881
ER 阳性	-0.092	0.733	0.016	0.900	0.912	0.217~3.838
PR 阳性	-1.348	0.689	3.824	0.051	0.260	0.067~1.003
HER-2 阳性	0.929	0.755	1.514	0.218	2.532	0.577~11.121
Ki-67 指数高	0.294	0.110	7.147	0.008	1.342	1.082~1.664
手术时间长	0.041	0.034	1.451	0.228	1.042	0.974~1.114
进行瘤床补充放疗	-1.869	0.746	6.274	0.012	0.154	0.036~0.666
发生全身放疗相关不良反应	1.265	0.693	3.336	0.068	3.544	0.912~13.773
E-钙黏蛋白高表达	-2.042	0.801	6.494	0.011	0.130	0.027~0.624
N-钙黏蛋白高表达	1.395	0.693	4.055	0.044	4.034	1.038~15.675
VE-钙黏蛋白高表达	1.439	0.700	4.229	0.040	4.217	1.070~16.624

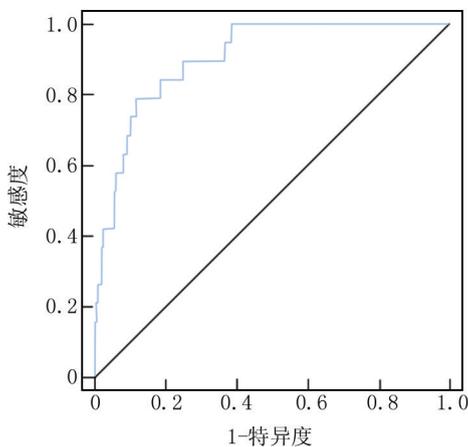


图 2 模型预测乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of the model for predicting recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy in breast cancer patients

### 3 讨论

本研究观察到肿瘤长径越大、分化程度越低、临床分期越晚,早期乳腺癌患者手术及放疗后复发风险越高。肿瘤长径大提示其更容易突破周围组织屏障并发生转移。低分化肿瘤细胞的恶性程度更高,侵袭和转移能力也更强<sup>[12]</sup>。ER、PR 阴性和 HER-2 阳性均提示乳腺癌肿瘤细胞具有较强的增殖和侵袭能力<sup>[13-15]</sup>。Ki-67 指数高则反映了肿瘤细胞的增殖活性强<sup>[16]</sup>。因此,存在上述病理特征的早期乳腺癌患者保乳手术及放疗后的复发风险较高,与既往研究结论也具有一

致性。

针对早期乳腺癌患者手术及放疗特征的单因素分析表明,手术时间长、未进行瘤床放疗及全身放疗相关不良反应发生率高的患者复发风险增加。手术时间长可能与手术创伤较大,患者术后恢复较差相关,间接增加了肿瘤细胞的复发风险<sup>[17]</sup>。未进行瘤床放疗可能导致手术治疗及常规放疗后残余肿瘤组织控制不良,但同时也可能对患者正常乳腺组织造成更大的损伤,导致免疫力下降并增加复发风险<sup>[18]</sup>。类似的是,放疗相关不良反应发生率高表明患者对术后放疗的耐受性差,放疗效果可能受到影响,无法有效清除肿瘤细胞增加了术后乳腺癌复发风险<sup>[19]</sup>。

对比不同术后放疗复发情况的乳腺癌患者钙黏蛋白表达谱特征发现,E-钙黏蛋白低表达、N-钙黏蛋白高表达和 VE-钙黏蛋白高表达与复发风险相关。E-钙黏蛋白是一种重要的细胞黏附分子,主要表达于上皮细胞,具有维持细胞间的紧密连接、抑制肿瘤细胞的侵袭和转移的功能<sup>[20]</sup>。E-钙黏蛋白低表达时细胞间的黏附力下降,肿瘤细胞容易从原发灶脱落并进入血液循环或淋巴系统,从而发生转移,增加患者复发风险<sup>[21]</sup>。N-钙黏蛋白通常表达于神经、肌肉等组织,在肿瘤细胞中异常高表达时,会促使上皮-间质转化(EMT)过程的发生<sup>[22]</sup>。EMT 过程使上皮细胞失去极性和细胞间连接,获得间质细胞的特性<sup>[23]</sup>。既往研究也指出,EMT 可辅助肿瘤细胞突破基底膜并侵入周围组织和血管,进而导致肿瘤的复发和转移<sup>[24]</sup>。VE-钙黏蛋白主要表达于血管内皮细胞,参与血管生成和维持血管

内皮细胞的完整性。在肿瘤组织中 VE-钙黏蛋白高表达可能促进肿瘤血管生成,为肿瘤细胞提供更多的营养和氧气,有利于肿瘤细胞的生长和转移并增加患者复发风险<sup>[25]</sup>。

本研究进一步通过多因素 Logistic 回归分析发现,肿瘤长径长、低分化、Ki-67 指数高、N-钙黏蛋白高表达和 VE-钙黏蛋白高表达均是乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的独立危险因素,瘤床补充放疗、E-钙黏蛋白高表达是乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的独立保护因素。并依据上述 7 种影响因素构建了早期乳腺癌患者保乳手术联合放疗后复发风险的预测模型,ROC 曲线分析表明该模型的预测效能较高。与既往乳腺癌患者复发模型相比,传统的预测模型可能仅考虑肿瘤病理特征中的肿瘤大小和淋巴结转移情况,而本模型在此基础上纳入了患者的钙黏蛋白表达谱等因素,这些因素从不同角度提供了关于患者身体状况和肿瘤特性的信息,使得模型对复发风险的评估更加全面和准确。

本研究也存在一些不足之处。首先,本研究纳入的样本量相对有限,可能限制了模型的普适性和稳定性。较小的样本量可能无法涵盖所有可能的患者特征和疾病情况,导致模型在某些特殊情况下的预测准确性下降。未来的研究需要进一步扩大样本量,纳入更多不同地区、不同种族、不同临床特征的患者,以提高模型的可靠性和通用性。其次,本研究中纳入的指标虽然较为全面,但仍可能存在一些遗漏。乳腺癌的复发是一个复杂的生物学过程,肿瘤微环境中的免疫细胞、细胞因子等因素均可能对乳腺癌的复发产生影响,但本研究中并未涉及。因此,未来的研究可以进一步探索新的指标和技术,纳入更多潜在的影响因素以完善预测模型。

#### 4 结 论

综上所述,乳腺癌患者肿瘤长径、分化程度、Ki-67 指数、瘤床补充放疗、E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、VE-钙黏蛋白等均是保乳手术联合放疗后复发风险的重要影响因素,基于上述肿瘤病理特征及钙黏蛋白表达谱特征构建的列线图模型可有效预测此类患者治疗后的复发风险。该模型整合分子生物学指标与临床病理特征,可为临床精准评估患者复发风险、制定个体化治疗策略提供可靠参考,助力改善乳腺癌保乳术后放疗患者的预后管理。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

朱相露:设计研究方案及论文撰写;李姗、张晨光:资料搜

集整理、实施研究过程;木克代斯·拜克提亚尔:进行统计学分析;王义海:参与方案设计、论文终稿审核

#### 参考文献

- [1] 华彬. 中国乳腺癌保乳手术现状及实施保乳手术的几点思考[J]. 中国医刊, 2024, 59(5): 472-475. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2024.05.002.
- [2] Wang Y, Shen J, Gu P, et al. Recent advances progress in radiotherapy for breast cancer after breast-conserving surgery: A review[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1195266. DOI: 10.3389/fonc.2023.1195266.
- [3] 殷竹鸣, 张青月, 王燕, 等. 中国乳腺肿瘤整形外科发展现状研究[J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(18): 950-956. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20240724.
- [4] 李彬, 王晓红, 周洋, 等. 大分割放疗同步瘤床加量治疗早期乳腺癌保乳手术后患者的疗效及安全性[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(13): 2428-2432. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2024.13.021.
- [5] 李向阳, 杨琛. 乳腺癌患者保乳术后瘢痕与复发的影像学鉴别诊断研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2024, 30(7): 563-569. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.07.B006.
- [6] 中华医学会外科学分会乳腺外科学组, 郝晓鹏, 陈玉辉, 等. 中国乳腺癌术后局部和区域淋巴结复发外科诊治指南(2024 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2024, 44(2): 134-138. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.02.03.
- [7] Qu FL, Mao R, Liu ZB, et al. Spatiotemporal patterns of loco-regional recurrence after breast-conserving surgery[J]. Front Oncol, 2021, 11: 690658. DOI: 10.3389/fonc.2021.690658.
- [8] 张星海, 方天逸, 边秀兰, 等. CDH5 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2023, 46(1): 66-70. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2023.01.011.
- [9] 曾娟. E-钙黏蛋白介导 EGFR 突变型非小细胞肺癌免疫逃逸效应及机制研究[D]. 成都: 电子科技大学, 2023.
- [10] Zhao H, Hu H, Chen B, et al. Overview on the role of E-cadherin in gastric cancer: Dysregulation and clinical implications[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 689139. DOI: 10.3389/fmolb.2021.689139.
- [11] Choi BH, Kang S, Cho N, et al. A nomogram using imaging features to predict ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ[J]. Korean J Radiol, 2024, 25(10): 876-886. DOI: 10.3348/kjr.2024.0268.
- [12] 孙梦洁, 孙盛洋, 于峰, 等. 乳腺癌保乳手术和非保乳手术后远期复发率对比及复发影响因素分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(14): 1530-1533. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.14.020.
- [13] 欧阳永鹏, 夏坤健, 王琳. 激素受体阴性老年乳腺癌保乳术后豁免放疗的可行性分析[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2024, 45(6): 975-981. DOI: 10.7652/jdyxb202406014.
- [14] Kwon Y, Lim J, Ha B, et al. Omission of axillary surgery in cN0, postmenopausal ER-positive/HER2-negative breast cancer patients undergoing breast-conserving treatment[J]. Gland Surg, 2024, 13(8): 1408-1417. DOI: 10.21037/gs-24-146.
- [15] Shin DS, Lee J, Kang E, et al. Age and late recurrence in young patients with ER-positive, ERBB2-negative breast cancer[J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(11): e2442663. DOI: 10.1001/jamanetworko-

- pen.2024.42663.
- [16] Lee J, Lee YJ, Bae SJ, et al. Ki-67, 21-Gene recurrence score, endocrine resistance, and survival in patients with breast cancer[J]. JAMA Netw Open, 2023,6(8):e2330961. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.30961.
- [17] Bek S, Sultana R, Du SX, et al. Time to surgery after completion of neoadjuvant chemotherapy does not negatively impact recurrence and survival outcomes in breast cancer patients[J]. World J Surg, 2024, 48(8):1921-1928. DOI:10.1002/wjs.12258.
- [18] He J, Chen S, Ye L, et al. Intraoperative radiotherapy as a tumour-bed boost combined with whole breast irradiation versus conventional radiotherapy in patients with early-stage breast cancer: A systematic review and Meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2023, 30(13): 8436-8452. DOI:10.1245/s10434-023-13955-w.
- [19] Bao YQ, Yu TH, Huang W, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy post breast-conserving surgery: Clinical efficacy, adverse effects, and cosmetic outcomes in breast cancer patients[J]. Breast Cancer, 2024,31(4):726-734. DOI:10.1007/s12282-024-01588-0.
- [20] Taha SR, Boulos F. E-cadherin staining in the diagnosis of lobular versus ductal neoplasms of the breast: The emperor has no clothes [J]. Histopathology, 2025, 86(3): 327-340. DOI: 10.1111/his.15295.
- [21] Bullock E, Brunton VG. E-cadherin-mediated cell-cell adhesion and invasive lobular breast cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2025,1464: 259-275. DOI:10.1007/978-3-031-70875-6\_14.
- [22] Corso G, Figueiredo J, De Angelis SP, et al. E-cadherin deregulation in breast cancer[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(11): 5930-5936. DOI:10.1111/jcmm.15140.
- [23] Skarkova V, Vitovcova B, Matouskova P, et al. Role of N-cadherin in epithelial-to-mesenchymal transition and chemosensitivity of colon carcinoma cells[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(20): 5146. DOI: 10.3390/cancers14205146.
- [24] Zapperi S, La Porta CAM. The response of triple-negative breast cancer to neoadjuvant chemotherapy and the epithelial-mesenchymal transition[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6422. DOI: 10.3390/ijms24076422.
- [25] Milovanovic J, Vujasinovic T, Todorovic-Rakovic N, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) -A, -C and VE-cadherin as potential biomarkers in early breast cancer patients[J]. Pathol Res Pract, 2023, 252: 154923. DOI:10.1016/j.prp.2023.154923.

(收稿日期:2025-07-14)

作者 · 编者 · 读者

## 撰写医学论文主体部分的要求

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.015

论著 · 临床

# 宫颈癌组织中 TP53、STK11 mRNA 表达及临床意义

王轶婷, 田婷婷, 李琳, 张宇杰

基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研课题(2020-236)

作者单位: 150056 哈尔滨, 黑龙江省医院妇产科-生殖中心(王轶婷、李琳、张宇杰), 妇科(田婷婷)

通信作者: 田婷婷, E-mail: water0511@126.com



**【摘要】目的** 探讨宫颈癌组织中肿瘤抑制因子 P53 (TP53)、丝氨酸/苏氨酸激酶 11 (STK11) 的表达及其与临床病理特征和预后的关系。**方法** 回顾性选取 2018 年 1 月—2022 年 12 月黑龙江省医院妇产科-生殖中心接受手术治疗的宫颈癌患者 113 例的临床资料, 根据术后 2 年内复发转移情况将患者分为复发组 21 例和未复发组 92 例。采用实时荧光定量 PCR 检测癌组织与癌旁组织中 TP53、STK11 mRNA 表达; Cox 回归分析宫颈癌患者术后复发的影响因素, 并根据影响因素构建列线图, 计算一致性指数 (C-index) 判断列线图预测模型的区分度。**结果** 宫颈癌患者癌组织中 TP53、STK11 mRNA 相对表达量低于癌旁组织 ( $t/P=6.642/<0.001$ ,  $24.874/<0.001$ ); 复发组国际妇产科学联盟 (FIGO) 分期 II A 期、淋巴结转移占比高于未复发组 ( $\chi^2/P=14.962/0.001$ ,  $9.611/0.002$ ); 复发组宫颈癌患者 TP53、STK11 mRNA 相对表达量低于未复发组 ( $t/P=3.511/0.001$ ,  $3.553/0.001$ ); 多因素 Cox 回归分析发现, 肿瘤 FIGO 分期 II A 期、淋巴结转移是宫颈癌患者术后复发的独立危险因素 [ $HR(95\% CI)=3.556(1.126\sim 11.235)$ 、 $2.804(1.071\sim 7.342)$ ], TP53 mRNA 高、STK11 mRNA 高是独立保护因素 [ $HR(95\% CI)=0.427(0.190\sim 0.959)$ 、 $0.472(0.268\sim 0.831)$ ]; 根据 Cox 回归分析结果绘制列线图, TP53 mRNA 相对表达量降低 0.05, 患者宫颈癌术后复发风险增加 13.75 分, STK11 mRNA 相对表达量降低 0.05, 宫颈癌患者术后复发风险增加 12.50 分; 列线图模型预测宫颈癌患者术后复发风险的 C-index 为 0.856 (95% CI 0.794~0.917), 提示模型辨别度良好。**结论** 宫颈癌患者癌组织中 TP53、STK11 mRNA 低表达, 且与患者术后复发风险有关, 可能成为评估患者预后的新型标志物。

**【关键词】** 宫颈癌; 肿瘤抑制因子 P53; 丝氨酸/苏氨酸激酶 11; 列线图; 预后

**【中图分类号】** R737.33 **【文献标识码】** A

**Expression and clinical significance of TP53 and STK11 in cervical cancer tissue** Wang Yiting\*, Tian Tingting, Li Lin, Zhang Yujie. \*Reproductive Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Heilongjiang Provincial Hospital, Heilongjiang, Harbin 150056, China

**Funding program:** Research Project of Heilongjiang Provincial Health Commission (2020-236)

**Corresponding author:** Tian Tingting, E-mail: water0511@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression of tumor suppressor p53 (TP53) and serine/threonine kinase 11 (STK11) in cervical cancer tissues and adjacent tissues, with a focus on analyzing the correlation between TP53 and STK11 expression in cancer tissues and clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 113 cervical cancer patients who underwent surgical treatment at Heilongjiang Provincial Hospital from January 2018 to December 2022. The expression of TP53 and STK11 in cancer tissues and adjacent tissues was statistically analyzed, and postoperative follow-up data were reviewed. Patients were grouped according to their prognosis (recurrence and metastasis within 2 years after surgery), and the expression of TP53 and STK11 in cancer tissues was compared under different pathological characteristics and prognosis conditions. Cox regression analysis, nomogram, and decision curve analysis were used to analyze the possible relationship between TP53 and STK11 expression and prognosis. **Results** The expression levels of TP53 mRNA and STK11 mRNA in cervical cancer tissues were lower than those in adjacent tissues ( $t/P=6.642/<0.001$ ,  $24.874/<0.001$ ). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage II A and the proportion of lymph node metastasis in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group ( $\chi^2/P=14.962/0.001$ ,  $9.611/0.002$ ). The expression levels of TP53 mRNA and STK11 mRNA in the recurrence group were lower than those in the non-recurrence group ( $t/P=3.511/0.001$ ,  $3.553/0.001$ ). Multivariate Cox regression analysis revealed that FIGO stage II A and lymph node metastasis were significant risk factors for cervical cancer recurrence [ $HR(95\% CI)=3.556(1.126\sim 11.235)$ ,  $2.804(1.071\sim 7.342)$ ], while

TP53 and STK11 demonstrated protective effects [HR(95% CI)=0.427 (0.190–0.959), 0.472 (0.268–0.831)]. The nomogram based on Cox regression analysis showed that a 0.05 decrease in TP53 mRNA expression level increased the postoperative recurrence risk of cervical cancer by 13.75 points, while a 0.05 decrease in STK11 mRNA expression level raised the risk by 12.50 points. The nomogram model predicted a C-index of 0.856 (95% CI: 0.794–0.917) for evaluating the risk of postoperative cervical cancer recurrence, indicating good model discrimination. **Conclusion** The low expression of TP53 and STK11 in cervical cancer tissues is associated with the risk of postoperative recurrence in patients and may serve as a novel biomarker for evaluating the prognosis of cervical cancer patients.

**【Key words】** Cervical cancer; Tumor suppressor p53; Serine/threonine kinase 11; Nomogram; Prognosis

癌症是 21 世纪主要的公共卫生问题之一, 据统计, 女性癌症粗发病率为 247/10 万<sup>[1]</sup>。而宫颈癌作为女性生殖系统最常见的恶性肿瘤, 位于中国女性癌症谱第 5 位, 在女性新发癌症中的构成比可达 6.6%<sup>[2]</sup>。目前, 以手术为主的综合疗法是治疗宫颈癌的主要手段, 但部分患者术后复发风险仍较高<sup>[3]</sup>。因此, 寻找与宫颈癌患者预后相关的指标具有重要意义。肿瘤抑制因子 P53 (tumor suppressor gene p53, TP53) 基因位于第 17 号染色体的短臂处, 因其在细胞周期调控、细胞凋亡和 DNA 修复中的功能, 被称为“基因组的守护者”<sup>[4]</sup>。而丝氨酸/苏氨酸激酶 11 (serine threonine kinase 11, STK11) 基因在调节细胞生长、存活和代谢中起重要作用, 已有研究证实, 其在结直肠癌、食管癌、胃癌、宫颈癌、子宫肉瘤等肿瘤组织表达明显低于正常组织<sup>[5-6]</sup>。考虑到二者表达与癌细胞密切相关, 或可能成为评估宫颈癌患者复发的重要指标。但目前关于宫颈癌组织中 TP53、STK11 表达与其复发的关系研究较少。鉴于此, 现探讨宫颈癌组织中 TP53、STK11 表达及其与复发的关系, 以期对宫颈癌的复发评估提供参考, 报道如下。

**1 资料与方法**

**1.1 临床资料** 回顾性选取 2018 年 1 月—2022 年 12 月黑龙江省医院妇产科—生殖中心接受手术治疗的宫颈癌患者 113 例的临床资料, 年龄 31~79 (59.69±7.30) 岁; 病程 1~13 (6.38±4.11) 周; 吸烟史 25 例, 饮酒史 17 例; 宫颈癌家族史 30 例; 国际妇产科学联盟 (FIGO) 分期<sup>[7]</sup>: I A 期 27 例, I B 期 58 例, II A 期 28 例; 宫颈癌类型: 鳞癌 81 例, 腺癌 32 例; 肿瘤直径: > 2 cm 44 例, ≤2 cm 69 例; 分化程度: 低分化 28 例, 中分化 85 例; 淋巴结转移 42 例; 合并基础疾病: 高血压 28 例, 2 型糖尿病 17 例, 慢性宫颈炎 30 例。本研究已获得医院伦理委员会批准 (20221011), 患者和/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符合宫颈癌的诊断标准, FIGO 分期为 I 期~II A 期<sup>[8]</sup>; ②初诊首治, 于医院顺利完成单纯手术或以手术为基础的综合治

疗, 术后病理确诊为宫颈癌; ③资料完整。(2) 排除标准: ①有腹部手术史; ②伴其他恶性肿瘤; ③复发性宫颈癌; ④合并除人乳头瘤病毒 (HPV) 外病毒感染, 如人免疫缺陷病毒、肝炎病毒; ⑤随访期间失访者。

**1.3 观测指标与方法**

**1.3.1 TP53、STK11 mRNA 表达检测:** 于术中留取患者宫颈癌组织及癌旁组织 (距癌灶 ≥2 cm) 各 100 mg, 液氮速冻后 -80℃ 保存, 提取总 RNA 后检测 TP53、STK11 mRNA 表达, 按照实时荧光定量 PCR 反应体系进行检测, 引物序列见表 1。实时荧光定量 PCR 反应仪购自美国赛默飞公司 (型号: ABI7500), RNA 提取试剂盒、实时荧光定量 PCR 试剂盒均购自上海邦景实业有限公司 (货号: BJ-PJ6820、BJ-PJ6806)。PCR 扩增体系 20 μl: cDNA 模板 2 μl, 上、下游引物各 0.8 μl, SYBR Green Mix 10 μl, 用无菌水补足至体系总量; 反应程序: 95℃ 10 min、95℃ 30 s、60℃ 30 s, 共 40 次循环。以 GAPDH 为内参, 2<sup>-ΔΔCT</sup> 法计算 TP53、STK11 基因的相对表达量。

表 1 TP53、STK11 基因引物序列

Tab.1 Primer sequences of TP53, STK11

基因	上游引物	下游引物
TP53	5'-GGTGTGGCATTAC-TGCTCAG-3'	5'-CTTGGACTTGAGTTC-CTTCTCGG-3'
STK11	5'-GGTGGATCATTCAAA-GTCTCGC-3'	5'-GCTAAGCCAAAATCA-GTCACCTT-3'
GAPDH	5'-GCACCGTCAAGGCTG-AGAAC-3'	5'-TGGTGAAGACGCCAG-TGGA-3'

**1.3.2 随访及分组:** 于宫颈癌患者手术后开始随访, 每 3 个月通过门诊、电话等方式随访 1 次, 随访截止时间为患者术后 2 年。将术后 2 年内出现复发 (随访期间术区出现肿瘤, 即判定为复发) 的患者纳入复发组 (n=21), 其余患者纳入未复发组 (n=92)。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 23.0 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<sup>2</sup> 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;Cox 回归分析宫颈癌患者术后复发的影响因素,使用 R 软件和 rms 程序包制作列线图,计算一致性指数 (C-index) 判断列线图预测模型的区分度。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 癌组织与癌旁组织 TP53、STK11 mRNA 表达比较 宫颈癌患者癌组织中 TP53、STK11 mRNA 相对表达量低于癌旁组织 ( $P<0.01$ ),见表 2。

表 2 宫颈癌患者癌组织与癌旁组织 TP53、STK11 mRNA 表达比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.2 Comparison of TP53 mRNA and STK11 mRNA levels in cancerous tissue and paracancerous tissue

组别	例数	TP53	STK11
癌旁组织	113	0.49±0.06	0.82±0.16
癌组织	113	0.29±0.06	0.41±0.08
<i>t</i> 值		6.642	24.874
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同预后宫颈癌患者临床资料比较 复发组肿瘤 FIGO 分期 II A 期、淋巴结转移占比高于未复发组 ( $P<0.01$ );2 组其他临床资料比较,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ),见表 3。

表 3 未复发组与复发组宫颈癌患者临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical data of cervical cancer patients in the non-recurrence group and the recurrence group

项目	未复发组 ( <i>n</i> =92)	复发组 ( <i>n</i> =21)	$t/\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	59.17±7.36	61.95±6.79	1.583	0.116
肿瘤 FIGO 分期 [例(%)]	I A 期 23(25.00) I B 期 53(57.61) II A 期 16(17.39)	4(19.05) 5(23.81) 12(57.14)	14.962	0.001
宫颈癌类型 [例(%)]	鳞癌 69(75.00) 腺癌 23(25.00)	12(57.14) 9(42.86)	2.686	0.101
肿瘤直径 [例(%)]	>2 cm 32(34.78) ≤2 cm 60(65.22)	12(57.14) 9(42.86)	3.595	0.058
分化程度 [例(%)]	低分化 20(21.74) 中高分化 72(78.26)	8(38.10) 13(61.90)	2.454	0.117
淋巴结转移[例(%)]	28(30.43)	14(66.67)	9.611	0.002
病程( $\bar{x}\pm s$ ,周)	6.24±4.04	7.00±4.46	0.764	0.446
合并高血压[例(%)]	20(21.74)	8(38.10)	2.454	0.117
合并 2 型糖尿病[例(%)]	11(11.96)	6(28.57)	2.507	0.113
合并慢性宫颈炎[例(%)]	22(23.91)	8(38.10)	1.763	0.184
吸烟史[例(%)]	17(18.48)	8(38.10)	2.765	0.096
饮酒史[例(%)]	12(13.04)	5(23.81)	0.823	0.364
宫颈癌家族史[例(%)]	23(25.00)	7(33.33)	0.609	0.435

2.3 不同预后宫颈癌患者 TP53、STK11 mRNA 表达比较 复发组宫颈癌患者 TP53、STK11 mRNA 相对表达量低于未复发组 ( $P<0.01$ ),见表 4。

表 4 未复发组与复发组宫颈癌患者 TP53、STK11 mRNA 表达比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.4 Comparison of TP53 mRNA and STK11 mRNA levels in cervical cancer patients with different recurrence status

组别	例数	TP53	STK11
未复发组	92	0.30±0.06	0.42±0.08
复发组	21	0.25±0.05	0.35±0.07
<i>t</i> 值		3.511	3.553
<i>P</i> 值		0.001	0.001

2.4 Cox 回归分析宫颈癌患者术后复发的影响因素 以宫颈癌患者术后复发为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中  $P<0.05$  项目(赋值:FIGO 分期: I A 期=“0”, I B 期=“1”, II A 期=“2”;淋巴结转移=“1”,无淋巴结转移=“0”;TP53、STK11 mRNA 为连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:肿瘤 FIGO 分期 II A 期、淋巴结转移是宫颈癌患者术后复发的独立危险因素,TP53 mRNA 高、STK11 mRNA 高是独立保护因素 ( $P<0.05$ ),见表 5。

表 5 Cox 回归分析宫颈癌患者术后复发的影响因素

Tab.5 Effectors of postoperative recurrence in cervical cancer patients by multivariate Cox regression analysis

自变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	HR 值	95%CI
FIGO 分期 II A 期	1.269	0.587	4.672	0.031	3.556	1.126~11.235
淋巴结转移	1.031	0.491	4.406	0.036	2.804	1.071~7.342
TP53 mRNA 高	-0.851	0.413	4.253	0.039	0.427	0.190~0.959
STK11 mRNA 高	-0.750	0.288	6.765	0.009	0.472	0.268~0.831

2.5 宫颈癌患者术后复发的风险预测模型 根据 Cox 回归分析结果,使用 R 包 rms 绘制列线图,见图 1。结果发现,TP53 mRNA 相对表达量降低 0.05,宫颈癌患者术后复发风险增加 13.75 分,STK11 mRNA 相对表达量降低 0.05,宫颈癌患者术后复发风险增加 12.5 分。该列线图模型预测宫颈癌患者术后复发的 C-index 为 0.856(95%CI 0.794~0.917),提示模型辨别度良好。绘制决策曲线发现,预测模型较单一指标预测宫颈癌患者术后复发风险事件的净受益率更高,且阈值在 0~1.00 范围内的净受益率大于 0,最大净受益率为 0.185,提示 TP53、STK11 辅助肿瘤 FIGO 分期、淋巴结转移预测宫颈癌术后复发风险具有良好的精准度及临床获益,见图 2。

## 3 讨论

尽管宫颈癌普查与筛查技术的推广显著延长了患者的生存期,但宫颈癌患者术后癌症复发或转移依旧是影响其远期预后的首要问题。克热曼·牙库甫等<sup>[9]</sup>

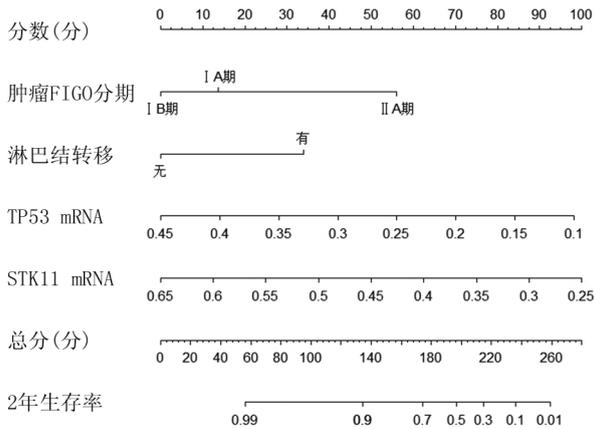


图 1 TP53、STK11 辅助肿瘤 FIGO 分期、淋巴结转移预测宫颈癌患者术后复发风险的可视化列线图

Fig.1 A visual nomogram prediction model for predicting the post-operative recurrence risk of cervical cancer patients based on the combination of TP53, STK11, FIGO stage, and lymph node metastasis

从而有效预测术后复发风险,为针对性防治措施的制定与实施提供指导。

近年来,随着分子生物学技术的发展,临床开始关注基因表达在宫颈癌发生、发展及预后中的作用。p53 蛋白是一种肿瘤抑制基因编码的蛋白质,既往研究证实其可激活多个靶基因的表达,在调控细胞周期、凋亡和基因组稳定性方面发挥关键作用<sup>[12]</sup>。TP53 基因作为编码由 393 个氨基酸残基组成的 p53 蛋白,位于染色体 17p 上,本研究发现宫颈癌组织中 TP53 mRNA 表达显著下调,这与胡成乙等<sup>[13]</sup>关于 TP53 表达缺失是癌症早期事件的结论相似,证实了宫颈癌患者癌组织中 TP53 呈低表达状态。深入探讨其机制,TP53 基因为抑癌基因,高危 HPV 的 E6 蛋白可与宿主细胞的 E3 泛素连接酶结合形成复合物,该复合物通过泛素-蛋白酶体途径降解 p53 蛋白<sup>[14]</sup>。故而癌组织中活跃的高危 HPV 通过 E6 蛋白持续降解 p53 蛋白,促使 TP53 mRNA 合成减少,最终癌组织中 TP53 mRNA 表达量显著降低。本研究进一步分析了 TP53 mRNA 表达与宫颈癌术后复发的关系,结果证实 TP53 低表达是宫颈癌患者术后复发的风险因素。其原因在于,在正常生理状态下,TP53 基因可通过监测 DNA 损伤、修复受损 DNA 或启动细胞凋亡机制,从而有效预防肿瘤的发生、发展<sup>[15]</sup>。当 TP53 mRNA 表达缺失时,细胞凋亡进程受到阻碍,肿瘤细胞获得存活与增殖的条件,术后复发的风险亦随之增加。

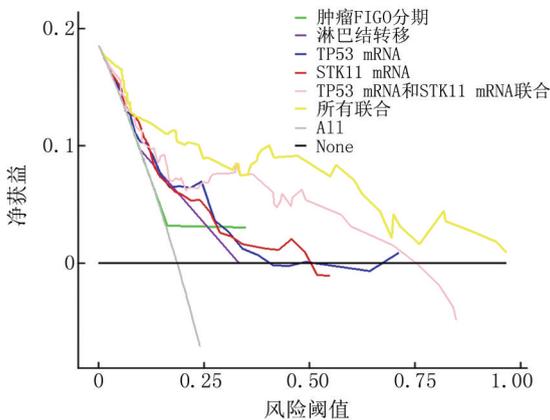


图 2 TP53、STK11 辅助肿瘤 FIGO 分期、淋巴结转移预测宫颈癌患者术后复发风险的决策曲线

Fig.2 Decision curve for predicting the postoperative recurrence risk of cervical cancer patients using TP53, STK11, FIGO stage, and lymph node metastasis

研究表明,宫颈癌患者术后复发率可达 20.37% (22/108)。本研究结果显示,宫颈癌术后复发率为 18.58%,略低于上述研究结果,这可能与纳入患者的 FIGO 分期不同有关。本研究仅纳入 FIGO 分期 I A~II A 期患者,而上述研究纳入了 II B 期患者,因此术后复发风险存在差异。现阶段,临床上主要依据 FIGO 分期、淋巴结转移等临床病理资料评估宫颈癌患者的预后,但受到临床诊断水平、检查方法、主观判断等因素影响,临床病理资料评估存在局限性;且相同临床病理特征的宫颈癌患者预后亦存在差异<sup>[10-11]</sup>。鉴于此,需要探寻与宫颈癌术后复发存在关联的实验室指标,

STK11 基因系运用定位候选克隆法获得的一种基因,包含 3 个结构域,即 N 端的非催化结构域、催化结构域和 C 端不具备催化功能的调节结构域<sup>[16]</sup>。多数学者认为,STK11 基因亦为抑癌基因,其可通过调控细胞周期 G1/S 期检查点诱导细胞周期阻滞,进而有效抑制细胞增殖,在既往与乳腺癌、卵巢癌等肿瘤相关研究中,均有 STK11 基因表达变化的报道<sup>[17-18]</sup>。但 STK11 在宫颈癌中的表达及其临床价值缺乏深入探讨。本研究发现,宫颈癌组织中 STK11 mRNA 表达亦显著下调,提示 STK11 基因的低表达与宫颈癌发生、发展或存在相关性。对其机制深入分析,相较于癌旁组织尚未经历肿瘤恶性转化或仅处于肿瘤恶性转化的早期阶段,癌组织已经历了恶性转化过程,在此过程中,DNA 甲基化修饰会阻碍转录因子与启动子的结合,或招募抑制转录的蛋白复合物,从而干扰 STK11 基因的转录调控网络,进而可导致癌组织中 STK11 mRNA 表达水平显著下降。本研究进一步探讨发现,癌组织中 STK11 低表达是宫颈癌术后复发的危险因素。分析其原因,STK11 基因编码的蛋白是肝激酶 B1

(LKB1), 而 LKB1 参与细胞的 DNA 修复过程<sup>[19]</sup>。故当细胞发生 DNA 损伤时, STK11 基因可通过激活相关的信号通路, 招募 DNA 修复蛋白到损伤部位, 促进 DNA 的修复。此外, STK11 基因可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶信号通路, 调控细胞合成代谢和自噬过程, 限制肿瘤细胞的生长和增殖。故当宫颈癌患者 STK11 表达下调时, STK11 基因对 DNA 的修复作用会被削弱, 且无法维持对肿瘤细胞的限制作用, 肿瘤细胞将更易于进入生长、增殖状态, 术后复发风险亦随之升高。

此外, 本研究多因素 Cox 回归分析结果显示, 肿瘤 FIGO 分期高、淋巴结转移等因素亦对宫颈癌患者术后复发有显著影响, 而肿瘤 FIGO 分期高、淋巴结转移是既往研究已证实的宫颈癌预后不良指标<sup>[20]</sup>。结合本研究结果提示, TP53、STK11 或可辅助肿瘤 FIGO 分期、淋巴结转移预测宫颈癌术后复发风险, 为个体化治疗方案制定提供重要参考。因此, 本研究进一步构建了宫颈癌术后复发风险的预测模型, 该模型对宫颈癌患者术后复发风险预测的 C-index 为 0.856, 证实该模型对宫颈癌患者预后风险具有理想的预测精准度。

#### 4 结 论

综上所述, 与癌旁组织比较, 宫颈癌患者癌组织 TP53、STK11 表达水平降低, 且癌组织中 TP53、STK11 表达情况与宫颈癌患者术后复发风险有关, 通过检测宫颈癌患者癌组织中 TP53、STK11 表达, 结合患者的具体临床特征(肿瘤 FIGO 分期、淋巴结转移等), 或可初步判断患者复发风险情况, 指导治疗方案的调整。但本研究存在一定局限性, 为单中心研究, 且样本量较小, 后续仍需开展前瞻性、多中心、大样本研究进行验证。

**利益冲突:** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

王轶婷: 设计试验、实施研究; 田婷婷: 采集数据、论文撰写; 李琳: 数据整理、统计分析; 张宇杰: 研究指导、论文修改

#### 参考文献

[1] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.

[2] 王裕新, 潘凯枫, 李文庆. 2022 全球癌症统计报告解读 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(3): 1-16. DOI: 10.12151/JMCM.2024.03-01.

[3] 孙晓娟, 周高英, 王羽. 核转录因子 κB 家族蛋白及 HPV E6/E7 mRNA 与早期宫颈癌复发的关系 [J]. 安徽医学, 2024, 45(3): 342-347. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.016.

[4] 张晨, 李春明. TP53 基因突变与口腔鳞状细胞癌预后的关系 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(11): 2169-2172. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2023.11.036.

[5] 夏思雨, 赵梓彤, 李里. STK11 基因突变与非小细胞肺癌免疫治疗相关性研究进展 [J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(8): 850-854.

DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1133.

[6] 凌永端, 李妹燕, 仇雯丽, 等. 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 11 在泛癌的发生和预后中的作用及免疫分析 [J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(6): 512-519. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2023.06.006.

[7] 林仲秋. FIGO/IGCS 妇科恶性肿瘤分期及临床实践指南之三: 宫颈癌 [J]. 国际妇产科学杂志, 2008, 35(3): 226-228. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1870.2008.03.024.

[8] Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2017, 28(S4): iv72-iv83. DOI: 10.1093/annonc/mdx220.

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

[10] 张毅, 伍紫蕊, 李玉佳, 等. 宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 表达与临床病理特征关系及预后价值 [J]. 疑难病杂志, 2025, 24(7): 843-847, 854. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.07.014.

[11] Jha AK, Mithun S, Sherkhane UB, et al. Systematic review and meta-analysis of prediction models used in cervical cancer [J]. Artif Intell Med, 2023, 139(5): 102549. DOI: 10.1016/j.artmed.2023.102549.

[12] Guo M, Qiao Y, Lu Y, et al. Squalene epoxidase facilitates cervical cancer progression by modulating tumor protein p53 signaling pathway [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2023, 49(5): 1383-1392. DOI: 10.1111/jog.15576.

[13] 胡成乙, 李莹莹, 孙鹰. 老年胃癌患者癌组织 KLF17、TP53 蛋白表达及临床意义 [J]. 老年医学与保健, 2024, 30(5): 1382-1387. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2024.05.033.

[14] Sun C, Zhang J, Pan L, et al. Innovative nomogram for cervical cancer prediction: Integrating high-risk HPV infection, p53 genotype, and blood routine parameters [J]. Front Oncol, 2025, 20(15): 1541928. DOI: 10.3389/fonc.2025.1541928.

[15] Bakhanashvili M. The role of tumor suppressor p53 protein in HIV-host cell interactions [J]. Cells, 2024, 13(18): 1512. DOI: 10.3390/cells13181512.

[16] Zhao Q, Han YM, SONG P, et al. Endothelial cell-specific expression of serine/threonine kinase 11 modulates dendritic cell differentiation [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 648. DOI: 10.1038/s41467-022-28316-6.

[17] Wang G, Wang J, Li C, et al. ZNF703 promotes triple-negative breast cancer cell progression and in combination with STK11 predicts disease recurrence (ZS-TNBC Model) [J]. Gene, 2025, 20(942): 149258. DOI: 10.1016/j.gene.2025.149258.

[18] Trelford CB, Buensuceso A, Tomas E, et al. LKB1 and STRADα promote epithelial ovarian cancer spheroid cell invasion [J]. Cancers (Basel), 2024, 16(22): 3726. DOI: 10.3390/cancers16223726.

[19] Dehghani A, Sharma AE, Siegmund SE, et al. STK11 (LKB1) immunohistochemistry is a sensitive and specific marker for STK11 adnexal tumours [J]. Histopathology, 2024, 85(5): 769-782. DOI: 10.1111/his.15303.

[20] 王永花, 张宽. 宫颈癌术后复发影响因素的研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(7): 1340-1344. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.07.017.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.016

论著 · 临床

# 血清 CIRP、CXCL5 水平对新生儿败血症的诊断及预后评估价值

李佳, 余德敏, 易丹, 张琳鹃

基金项目: 四川省科技计划项目(2020YFS0346)

作者单位: 610000 成都西区医院儿科

通信作者: 张琳鹃, E-mail: 3946430698@qq.com



**【摘要】** 目的 探讨血清冷诱导 RNA 结合蛋白(CIRP)、CXC 趋化因子配体 5(CXCL5)对新生儿败血症的诊断和预后评估价值。方法 选取 2021 年 6 月—2024 年 6 月成都西区医院儿科收治的新生儿败血症患儿 113 例为病例组,根据小儿危重病例评分分为非危重亚组( $n=51$ )、危重亚组( $n=37$ )、极危重亚组( $n=25$ ),再根据转归分为预后良好亚组( $n=79$ )、预后不良亚组( $n=34$ ),另按照 1:1 比例于同期随机选取健康新生儿 113 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 CIRP、CXCL5 水平;Spearman 秩相关分析血清 CIRP、CXCL5 水平与病情程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析新生儿败血症患儿预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 CIRP、CXCL5 水平对新生儿败血症的诊断价值及对预后不良的预测效能。结果 病例组血清 CIRP、CXCL5 水平高于健康对照组( $t/P=18.223/<0.001, 26.819/<0.001$ );血清 CIRP、CXCL5 水平比较,非危重亚组<危重亚组<极危重亚组( $F/P=77.582/<0.001, 177.616/<0.001$ );新生儿败血症患儿血清 CIRP、CXCL5 水平与病情严重程度呈正相关( $r_s/P=0.682/<0.001, 0.703/<0.001$ );预后不良亚组血清 CIRP、CXCL5 水平高于预后良好亚组( $t/P=5.504/<0.001, 8.546/<0.001$ );病情程度危重、极危重及血清 CIRP、CXCL5 水平升高是新生儿败血症患儿预后不良的独立危险因素[ $OR(95\%CI)=2.807(1.703\sim 4.626), 10.859(3.950\sim 29.855), 1.756(1.246\sim 2.471), 2.046(1.372\sim 3.052)$ ];血清 CIRP、CXCL5 单独及二者联合诊断新生儿败血症的 AUC 分别为 0.803、0.812、0.905,二者联合的 AUC 大于单一指标诊断( $Z/P=2.215/0.013, 2.079/0.009$ );血清 CIRP、CXCL5 水平及二者联合预测新生儿败血症患儿预后不良的 AUC 分别 0.764、0.758、0.887,二者联合的 AUC 大于单一指标预测( $Z/P=1.934/0.022, 1.891/0.023$ )。结论 新生儿败血症患儿血清 CIRP、CXCL5 水平升高,且与病情严重程度及预后不良密切相关,早期二者联合检测可作为辅助诊断新生儿败血症及预测预后不良风险的标志物。

**【关键词】** 新生儿败血症;冷诱导 RNA 结合蛋白;CXC 趋化因子配体 5;诊断价值;预测预后

**【中图分类号】** R722.13<sup>+</sup>1;R446.11

**【文献标识码】** A

**The diagnostic and prognostic value of peripheral blood CIRP and CXCL5 levels in neonatal sepsis** Li Jia, Yu Demin, Yi Dan, Zhang Linjuan. Department of Pediatrics, Chengdu Xiqu Hospital, Sichuan, Chengdu 610000, China

Funding program: Sichuan Provincial Science and Technology Plan Project (2020YFS0346)

Corresponding author: Zhang Linjuan, E-mail: 3946430698@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the value of peripheral blood cold-inducible RNA binding protein (CIRP) and CXC chemokine ligand 5 (CXCL5) in the diagnosis and prognosis of neonatal sepsis. **Methods** A total of 113 children with neonatal sepsis admitted to the Department of Pediatrics, Chengdu Xiqu Hospital from June 2021 to June 2024 were selected as the case group. According to the pediatric critical illness score, they were divided into non-critical subgroup ( $n=51$ ), critical subgroup ( $n=37$ ), and extremely critical subgroup ( $n=25$ ). Based on outcome, they were divided into good prognosis subgroup ( $n=79$ ) and poor prognosis subgroup ( $n=34$ ). According to a 1:1 ratio, 113 healthy newborns were randomly selected as the healthy control group. Serum CIRP and CXCL5 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Spearman rank correlation analysis was used to analyze their correlation with disease severity. Logistic regression analysis was used to examine their correlation with poor prognosis in children with neonatal sepsis. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate their diagnostic value and predictive efficacy for poor prognosis in neonatal sepsis. **Results** Compared with the healthy control group, the serum levels of CIRP and CXCL5 in the case group were increased ( $t/P=$

18.223/ $<0.001$ , 26.819/ $<0.001$ ). With the aggravation of neonatal sepsis, the levels of serum CIRP and CXCL5 gradually increased ( $F/P=77.582/ $<0.001$ , 177.616/ $<0.001$ ). Serum CIRP and CXCL5 were positively correlated with disease severity ( $rs = 0.682, 0.703$ , both  $P<0.001$ ). Compared with the good prognosis subgroup, the poor prognosis subgroup had more severe disease, and the levels of serum CIRP and CXCL5 were increased ( $t/P=5.504/ $<0.001$ , 8.546/ $<0.001$ ). Disease severity being critical or extremely critical [compared with non-critical children, the risk of poor prognosis increased by 2.807 times and 10.859 times, respectively ( $P<0.05$ )], and elevated serum CIRP and CXCL5 were independent risk factors for poor prognosis in children with neonatal sepsis [ $OR(95\% CI) = 1.756 (1.246-2.471), 2.046 (1.372-3.052)$ ]. The AUC values of serum CIRP, CXCL5, and their combination for the diagnosis of neonatal sepsis were 0.803, 0.812, and 0.905, respectively. The AUC of the combination was greater than that of each single index ( $Z=2.215, 2.079; P=0.013, 0.009$ ). The AUC values of serum CIRP, CXCL5, and their combination for predicting poor prognosis in neonatal sepsis were 0.764, 0.758, and 0.887, respectively. The AUC of the combination was greater than that of each single index ( $Z=1.934, 1.891; P=0.022, 0.023$ ). **Conclusion** Peripheral blood CIRP and CXCL5 levels are elevated in children with neonatal sepsis and are related to disease severity and poor prognosis. Early combined detection can serve as a biomarker for auxiliary diagnosis of neonatal sepsis and prediction of poor prognosis risk.$$

**【Key words】** Neonatal sepsis; Cold-inducible RNA binding protein; CXC chemokine ligand 5; Diagnostic value; Prognostic value

新生儿败血症是指出生 28 d 内由细菌等病原体感染所引起的全身炎性反应,早产儿和低出生体质量儿发病率可高达 30% 以上<sup>[1-2]</sup>。新生儿败血症病死率可达 20%~50%,幸存者常遗留神经发育障碍等后遗症<sup>[3-4]</sup>。早期诊断对改善预后至关重要,而现有诊断方法如血培养耗时长、阳性率低,传统炎性反应指标的诊断特异性不足<sup>[5]</sup>。冷诱导 RNA 结合蛋白(cold-induced RNA binding protein, CIRP)是在缺氧和感染等应激条件下高表达的核蛋白,通过激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptors 4, TLR4)/核因子(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)等炎性信号诱发并加剧炎性反应, CIRP 在脓毒症、肺炎等炎性疾病中表达上调<sup>[6-8]</sup>。CXC 趋化因子配体 5(CXC-chemokine ligand 5, CXCL5)是中性粒细胞趋化因子,在感染和炎性反应过程中招募中性粒细胞参与宿主防御, CXCL5 在慢性阻塞性肺疾病急性加重期升高,并与疾病严重程度相关<sup>[9-10]</sup>。炎性反应贯穿新生儿败血症全过程,但目前有关血清 CIRP、CXCL5 与新生儿败血症相关性的研究相对较少<sup>[11]</sup>。本研究旨在探讨血清 CIRP、CXCL5 水平对新生儿败血症的诊断价值及二者与预后不良的关系,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2021 年 6 月—2024 年 6 月成都西区医院儿科收治的新生儿败血症患儿 113 例为病例组,其中男 68 例,女 45 例;日龄 2~25 (7.93 $\pm$ 2.20) d;早产儿 49 例,足月儿 64 例;阴道产 77 例,剖宫产 36 例。根据小儿危重病例评分(PCIS)<sup>[12]</sup>将新生儿败血症患儿分为非危重亚组 51 例(评分 $>80$ 分)、危重亚组 37 例(71~80 分)、极危重亚组 25 例( $\leq 70$ 分)。另按

照 1:1 比例于同期随机选取性别、日龄与病例组患儿相近的健康新生儿 113 例为健康对照组,其中男 61 例,女 52 例;日龄 3~28 (8.29 $\pm$ 2.37) d;早产儿 40 例,足月儿 73 例;阴道产 83 例,剖宫产 30 例。病例组与健康对照组基线资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准(20210013),受试儿童家属知情同意并自愿签署知情同意书。

**1.2 病例选择标准** (1) 纳入标准:①临床表现结合血培养、血常规检查等综合确诊为新生儿败血症,并符合《新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)》<sup>[13]</sup>中的诊断标准;②日龄 1~28 d;③单胎;④临床资料完整。(2) 排除标准:①先天性代谢功能异常、先天性心脏病、先天性发育异常患儿;②先天性免疫缺陷患儿;③纳入研究前接受过抗菌药物治疗的患儿;④新生儿缺血缺氧性脑病、急性呼吸窘迫综合征患儿;⑤其他炎性反应性疾病患儿;⑥恶性肿瘤患儿;⑦自动离院患儿。

## 1.3 观测指标与方法

**1.3.1 血清 CIRP、CXCL5 水平检测:**采集所有受试儿童空腹肘静脉血 2 ml,离心保留上层血清于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱中待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 CIRP(武汉益普生物科技有限公司,货号:YS07604B)、CXCL5(武汉博士德生物有限公司,货号:E0860h)水平,全自动酶标仪购自瑞士 RECHA 公司,检测过程严格按照试剂盒说明书进行。

**1.3.2 随访及预后评估:**患儿治疗后通过门诊或电话方式随访 3 个月,随访截止时间为 2024 年 9 月。记录

患儿转归,预后良好指治疗后病情好转且无后遗症,预后不良是指死亡或出现脑积水、视网膜病变、支气管肺发育不良、肠穿孔等并发症。根据转归情况将新生儿败血症患儿分为预后良好亚组( $n=79$ )与预后不良亚组( $n=34$ )。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件统计分析数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验,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  $\chi^2$  检验;Spearman 秩相关分析血清 CIRP、CXCL5 水平与病情程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析新生儿败血症患儿预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 CIRP、CXCL5 水平对新生儿败血症的诊断价值及对预后不良的预测效能。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 CIRP、CXCL5 水平比较 病例组血清 CIRP、CXCL5 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 健康对照组与病例组血清 CIRP、CXCL5 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

Tab.1 Comparison of serum CIRP and CXCL5 levels between healthy control group and case group

组别	例数	CIRP	CXCL5
健康对照组	113	7.51±2.32	21.76±4.80
病例组	113	13.60±2.69	40.52±5.68
$t$ 值		18.223	26.819
$P$ 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度新生儿败血症患儿血清 CIRP、CXCL5 水平比较 血清 CIRP、CXCL5 水平比较,非危重组<危重组<极危重组( $P < 0.01$ ),见表 2。新生儿败血症患儿血清 CIRP、CXCL5 水平与病情程度呈正相关( $r_s/P = 0.682 / < 0.001, 0.703 / < 0.001$ )。

表 2 不同病情程度新生儿败血症患儿血清 CIRP、CXCL5 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

Tab.2 Comparison of serum CIRP and CXCL5 levels in neonates with sepsis categorized by severity of condition

组别	例数	CIRP	CXCL5
非危重组	51	10.83±2.29	30.82±5.77
危重组	37	14.49±2.34	41.93±6.02
极危重组	25	17.98±2.73	58.22±6.34
$F$ 值		77.582	177.616
$P$ 值		<0.001	<0.001

2.3 不同预后新生儿败血症患儿临床资料及血清 CIRP、CXCL5 水平比较 与预后良好亚组比较,预后不良亚组病情程度危重、极危重占比高,血清 CIRP、CXCL5 水平高( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 3 预后良好亚组与预后不良亚组新生儿败血症患儿临床资料及血清 CIRP、CXCL5 水平比较

Tab.3 Comparison of clinical data and serum CIRP, CXCL5 levels between poor prognosis subgroup and good prognosis subgroup in pediatric patients

项目	预后良好亚组 ( $n=79$ )	预后不良亚组 ( $n=34$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别[例(%)]	男 46(58.23) 女 33(41.77)	22(64.71) 12(35.29)	0.416	0.519
胎龄	早产儿 33(41.77) 足月儿 46(58.23)	16(47.06) 18(52.94)	0.271	0.603
出生体质量( $\bar{x} \pm s, \text{kg}$ )	3.34±1.16	2.95±1.02	1.697	0.092
分娩方式	阴道产 54(68.35) 剖宫产 25(31.65)	23(67.65) 11(32.35)	0.006	0.941
日龄( $\bar{x} \pm s, \text{d}$ )	8.17±2.34	7.38±2.05	1.713	0.091
病情程度	非危重 47(59.49) [例(%)] 危重 20(25.32) 极危重 12(15.19)	4(11.76) 17(50.00) 13(38.24)	22.127	<0.001
CIRP( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )	12.41±3.34	16.37±3.89	5.504	<0.001
CXCL5( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )	37.85±4.97	46.72±5.26	8.546	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析新生儿败血症患儿预后不良的影响因素 以新生儿败血症患儿预后不良为因变量(赋值:是“1”;否“0”),以上述结果中  $P < 0.05$  项目;病情程度(非危重为“0”,危重为“1”,极危重为“2”)、CIRP、CXCL5(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:病情程度危重、极危重及血清 CIRP、CXCL5 水平升高是新生儿败血症患儿预后不良的独立危险因素( $P < 0.01$ ),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析新生儿败血症患儿预后不良的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing poor prognosis in neonates with sepsis

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	$P$ 值	OR 值	95%CI
病情危重	1.032	0.255	16.379	<0.001	2.807	1.703~4.626
病情极危重	2.385	0.516	21.364	<0.001	10.859	3.950~29.855
CIRP 升高	0.563	0.175	10.350	<0.001	1.756	1.246~2.471
CXCL5 升高	0.716	0.204	12.319	<0.001	2.046	1.372~3.052

2.5 血清 CIRP、CXCL5 对新生儿败血症的诊断及预后不良预测价值比较 绘制血清 CIRP、CXCL5 水平对新生儿败血症的诊断价值及对预后不良预测效能的

ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 CIRC、CXCL5 单独及二者联合诊断新生儿败血症的 AUC 分别为 0.803、0.812、0.905,二者联合的 AUC 大于单一指标诊断( $Z/P=2.215/0.013, 2.079/0.009$ ),见表 5、图 1;血清 CIRC、CXCL5 水平及二者联合预测新生儿败血症患儿预后不良的 AUC 分别 0.764、0.758、0.887,二者联合的 AUC 大于单一指标预测( $Z/P=1.934/0.022, 1.891/0.023$ ),见表 5、图 2。

表 5 血清 CIRC、CXCL5 对新生儿败血症的诊断及预后不良预测价值比较

Tab.5 Comparison of the diagnostic value and the ability to predict poor prognosis of serum CIRC and CXCL5 in neonatal sepsis

项目	截断值 (μg/L)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
疾病诊断						
CIRC	10.91	0.803	0.758~0.847	0.827	0.692	0.519
CXCL5	31.26	0.812	0.762~0.862	0.839	0.705	0.544
二者联合		0.905	0.852~0.959	0.852	0.839	0.691
预后不良						
CIRC	14.73	0.764	0.693~0.835	0.819	0.649	0.468
CXCL5	42.87	0.758	0.678~0.823	0.673	0.791	0.464
二者联合		0.887	0.832~0.935	0.820	0.799	0.619

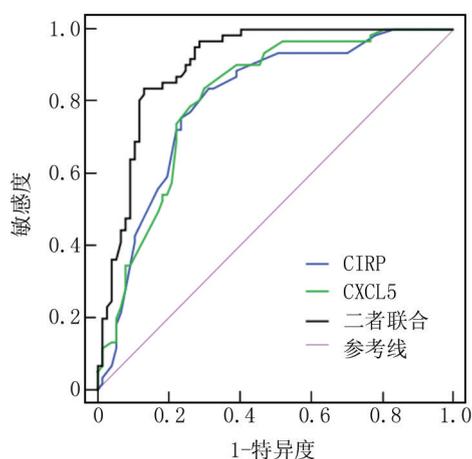


图 1 血清 CIRC、CXCL5 水平诊断新生儿败血症的 ROC 曲线  
Fig.1 ROC curve analysis of serum CIRC and CXCL5 for the diagnosis of neonatal sepsis

### 3 讨论

新生儿因机体各器官和系统未发育完全,免疫功能低下,病原体侵袭后极易诱发感染,控制不及时可加重病情并进展为败血症,新生儿败血症起病急、进展快,是新生儿死亡的重要病因之一<sup>[14-15]</sup>。新生儿败血症发病机制涉及病原体侵袭引发的全身炎症反应、免

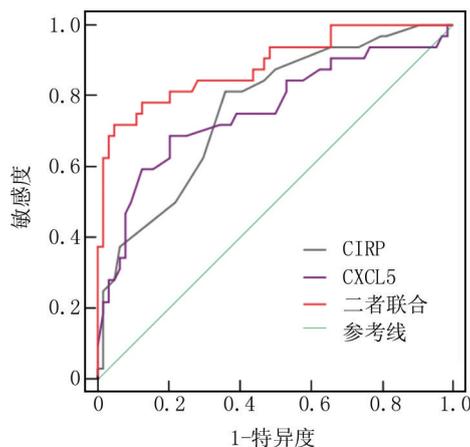


图 2 血清 CIRC、CXCL5 水平预测新生儿败血症患儿预后不良的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve analysis of serum CIRC and CXCL5 for predicting poor prognosis in neonates with sepsis

疫失调及多器官功能障碍,细菌释放的内毒素及肽聚糖等病原体相关分子模式通过 TLRs 激活先天免疫系统,触发 NF-κB 等信号通路导致大量促炎细胞因子释放,引发全身炎症反应,抗炎反应过度又可导致免疫麻痹,增加继发感染风险<sup>[16]</sup>。血培养、炎症反应指标如 C-反应蛋白、降钙素原结合临床表现是诊断新生儿败血症的主要手段,但血培养耗时长且阳性率低,炎症反应指标特异性不足难以早期鉴别败血症与非感染性炎症反应,且临床症状时常隐匿<sup>[5]</sup>。此外,由于缺乏可靠的预后评估指标,临床干预时机易被延误。因此,新生儿败血症的早期诊断和预后评估面临巨大挑战,寻找敏感度高和特异度好的生物标志物,对实现早期诊断、病情分层及预后预测具有重要意义。

CIRC 是在紫外线照射、冷应激及缺氧等条件下由不同组织表达的高度保守的 RNA 结合蛋白,细胞内的 CIRC 与 mRNA 结合可稳定 mRNA 并抑制其降解,释放到细胞外的 CIRC 通过 TLR4/NF-κB 通路激活免疫细胞,促进炎症介质释放<sup>[17]</sup>。CIRC 作为重要的病原体相关分子模式,在感染、缺血再灌注损伤及炎症反应等多种病理状态下释放到细胞外,通过 TLR4/NF-κB 通路激活免疫细胞,促进肿瘤坏死因子-α、白介素-6 等促炎因子释放,从而诱发并加重炎症反应<sup>[18-19]</sup>。动物实验表明,胞外 CIRC 可加重脓毒症全身炎症反应,而抗 CIRC 抗体可显著改善脓毒症小鼠存活率<sup>[20]</sup>。细胞外 CIRC 通过损害 Rab26 抑制巨噬细胞促红细胞生成素受体介导的巨噬细胞极化,参与急性肺损伤的过程<sup>[21]</sup>。本研究发现,血清 CIRC 升高参与新生儿败血

症发病过程,推测可能是诱发新生儿败血症的病原体成分通过 TLR4 激活 MyD88 依赖性信号,促进 NF- $\kappa$ B 核转位上调 C1RP;C1RP 又刺激肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-1 $\beta$  等促炎因子释放形成“炎性因子风暴”,释放到胞外的 C1RP 水平越高提示炎症反应加剧,病情进一步加重<sup>[8]</sup>。研究还发现,C1RP 表达上调与病情严重程度呈正相关,在严重败血症患儿中,由于感染负荷高或免疫调节失衡,C1RP 持续高表达可导致炎症反应风暴,加剧多器官功能障碍,该结果提示 C1RP 有助于临床早期识别病情危重患儿,从而指导临床制定针对性诊疗方案<sup>[22]</sup>。

趋化因子是一类小分子多肽,主要驱动免疫细胞向炎症反应部位运动,CXCL5 属于 CXC 趋化因子家族,主要由活化的上皮细胞、内皮细胞和巨噬细胞产生,通过与受体 CXCR2 结合募集中性粒细胞到达感染部位参与炎症反应<sup>[23]</sup>。CXCL5 是中性粒细胞浸润的关键介质,在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中表达上调,并与疾病加重密切相关<sup>[24]</sup>。CXCL5-CXCR2 轴通过激活 PI3K/Akt 和 MAPK 通路延长中性粒细胞存活时间,加剧组织损伤<sup>[25-28]</sup>。本研究发现,新生儿败血症患儿 CXCL5 表达上调,提示该指标可能参与了新生儿败血症的炎症反应过程。新生儿败血症过程中的炎症反应刺激巨噬细胞和上皮细胞转录并释放 CXCL5,CXCL5 通过结合 CXCR2 受体招募中性粒细胞到感染部位形成 NETs,NETs 释放组蛋白和抗菌肽进一步刺激 CXCL5 产生,形成炎症反应循环<sup>[29-31]</sup>。结果还显示,CXCL5 可反映新生儿败血症病情严重程度,可能是因为 CXCL5 通过 CXCR2 受体激活中性粒细胞并趋化其迁移至感染部位释放活性氧和蛋白水解酶,加重组织损伤,高水平 CXCL5 诱导巨噬细胞 M1 型极化,增加 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等促炎因子释放,形成正反馈循环<sup>[32]</sup>。该结果提示 CXCL5 同样是辅助临床评估新生儿败血症病情程度的有效指标。

本研究还发现,血清 C1RP 和 CXCL5 联合诊断新生儿败血症的 AUC 达 0.905,预测患儿预后不良的 AUC 达 0.887,提示指标联合检测在诊断新生儿败血症和预测患儿预后不良方面具有潜在价值。这种协同效应可能源于二者在新生儿败血症炎症反应网络中的双重激活,C1RP 主要反映组织损伤和固有免疫激活,CXCL5 侧重体现中性粒细胞募集和适应性免疫反应,联合检测可覆盖“病原识别-炎症反应启动-效应放大”全过程。该结果提示,指标联合检测有助于临床早期精准识别新生儿败血症并实现危重风险分层,从而指导临床制定精准化治疗方案。

## 4 结 论

综上所述,血清 C1RP 和 CXCL5 表达上调介导了新生儿败血症发病过程,并与病情程度及预后密切相关,早期联合检测可识别新生儿败血症并评估患儿病情程度及预测预后不良发生风险,对指导临床诊疗实践具有重要意义。本研究为单中心设计且样本量相对较小,因此对结果的解释需谨慎,下一步需扩大样本量开展多中心的前瞻性队列研究检验结果。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

李佳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;余德敏:提出研究思路,实施研究过程,分析试验数据;易丹:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;张琳鹂:进行统计学分析,论文审核

**参考文献**

- [1] Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: The past, present and future[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(2): 337-350. DOI: 10.1038/s41390-021-01696-z.
- [2] 朱聪聪,陈晓春,姜槐,等.新生儿败血症外周血葡萄糖 6 磷酸脱氢酶、颗粒蛋白前体和 CD64 指数与疾病转归的关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2025, 35(6):918-922. DOI: 10.11816/cn.ni.2025-240444.
- [3] Bielicki JA. Neonatal sepsis: A complex high-impact global health challenge urgently requiring prioritization[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2024, 30(1):20-21. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.10.025.
- [4] Wondifraw EB, Wudu MA, Tefera BD, et al. The burden of neonatal sepsis and its risk factors in Africa. A systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Public Health*, 2025, 25(1):847. DOI: 10.1186/s12889-025-22076-w.
- [5] 丘文英,林艺坤,甘跃华.血清降钙素原、白细胞计数、C 反应蛋白联合检测在新生儿败血症诊断中的价值[J]. *中华灾害救援医学*, 2025, 12(1):69-73. DOI: 10.13919/j.issn.2095-6274.ZHJY202412019.
- [6] Liu J, Wei Q, Jin Y, et al. Cold-induced RNA-binding protein and RNA-binding motif protein 3: Two RNA molecular chaperones closely related to reproductive development and reproductive system diseases[J]. *Protein Pept Lett*, 2023, 30(1):2-12. DOI: 10.2174/0929866530666221124122507.
- [7] Shimizu J, Murao A, Lee Y, et al. Extracellular C1RP promotes Kupffer cell inflammatory polarization in sepsis[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1411930. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1411930.
- [8] Guo Q, Li HY, Zeng C, et al. Associations of cold-inducible RNA-binding protein with bacterial load, proinflammatory cytokines and mortality from pneumonia[J]. *Clin Transl Sci*, 2024, 17(6):e13850. DOI: 10.1111/cts.13850.
- [9] Zhang C, Jin H, Kang Y, et al. IL-17A-neutralizing antibody ameliorates inflammation and fibrosis in rosacea by antagonizing the CXCL5/CXCR2 axis[J]. *FASEB J*, 2024, 38(19):e70096. DOI: 10.1096/fj.20240006R.
- [10] Brollo M, Marquant Q, Salvator H, et al. Differences in the inflamma-

- tory response and corticoid responsiveness of human lung macrophages and parenchymal explants exposed to cigarette smoke extracts[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2025, 136(6): e70046. DOI: 10.1111/bcpt.70046.
- [11] Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, et al. Neonatal sepsis: A review of pathophysiology and current management strategies[J]. *Adv Neonatal Care*, 2021, 21(1): 49-60. DOI: 10.1097/ANC.0000000000000769.
- [12] 魏荣胜, 徐卫华, 陈婷, 等. 小儿危重病例评分联合脑脊液降钙素原、白细胞介素-6 对重症病毒性脑炎患儿预后不良发生风险预测作用的初步研究[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(2): 330-335. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.02.024.
- [13] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(4): 252-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.04.005.
- [14] 王敬, 杨忠会, 王贤, 等. CAL、S100A8、S100A9 对新生儿败血症早期诊断及病情判断的临床价值[J]. *中国妇幼健康研究*, 2024, 35(9): 64-70. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2024.09.010.
- [15] 常正江, 魏倩, 刘晓龙, 等. 新生儿脐血浆多种细胞因子水平检测与早发型新生儿败血症的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2024, 39(4): 150-154. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.04.027.
- [16] Kariniotaki C, Thomou C, Gkentzi D, et al. Neonatal sepsis: A comprehensive review[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2024, 14(1): 6. DOI: 10.3390/antibiotics14010006.
- [17] 张政, 陈雪儿, 卢献灵. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血中冷诱导 RNA 结合蛋白和髓样细胞触发受体-1 的表达水平及其临床意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(7): 1275-1280. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.07.026.
- [18] Zhang R, Fang K, Mu C, et al. Cold-inducible RNA-binding protein induces inflammatory responses via NF- $\kappa$ B signaling pathway in normal human bronchial epithelial cells infected with streptococcus pneumoniae[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 127: 111338. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111338.
- [19] 杨冬梅, 孟子焯, 王小荣, 等. 细胞外冷诱导 RNA 结合蛋白与脓毒症[J]. *中国病理生理杂志*, 2025, 41(6): 1218-1228. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2025.06.020.
- [20] Zhou M, Aziz M, Yen HT, et al. Extracellular C1RP dysregulates macrophage bacterial phagocytosis in sepsis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(1): 80-93. DOI: 10.1038/s41423-022-00961-3.
- [21] Zhang W, Wang Y, Li C, et al. Extracellular C1RP-impaired Rab26 restrains EPOR-mediated macrophage polarization in acute lung injury[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 768435. DOI: 10.3389/fimmu.2021.768435.
- [22] 孙凤琴, 郭艳吉, 黄微. 急性脑梗死患者血清 miR-106a-5p、NIN1、C1RP 水平及其临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(10): 1354-1359, 1364. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.10.003.
- [23] Yin C, Liu B, Dong Z, et al. CXCL5 activates CXCR2 in nociceptive sensory neurons to drive joint pain and inflammation in experimental gouty arthritis[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 3263. DOI: 10.1038/s41467-024-47640-7.
- [24] 李玄丹, 李材忠, 唐咏婕, 等. CX3CL1、CXCL10 及 CXCL5 在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中的表达及其预后评估价值[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(20): 2523-2527, 2533. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2022.20.017.
- [25] 李菊香, 王鑫, 宋熙晶, 等. 原发性肝细胞癌患者血清 SAA4、CXCL5、PIVKA-II 水平变化及其与临床特征和预后的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2025, 46(12): 1531-1536. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.12.023.
- [26] 张皓春, 陈忠, 文泽贤, 等. 自发性脑出血患者血清 CXCL1、CXCR2 表达水平及临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(10): 1003-1007. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.10.007.
- [27] 李敏, 闵自立. 小儿败血症的诊断及生物标记物研究进展[J]. *河北医药*, 2022, 44(1): 124-128. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.01.029.
- [28] 黄坤平, 冯子豪, 葛波. CXCL5 在肾透明细胞癌中的表达及其诊断预后价值[J]. *中国医药科学*, 2021, 11(19): 29-33. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2021.19.009.
- [29] Fan X, Ng CT, Guo D, et al. Dampened inflammation and improved survival after CXCL5 administration in murine lupus via myeloid and neutrophil pathways[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(4): 553-566. DOI: 10.1002/art.42383.
- [30] 杨丽华, 钟丹妮. 不同胎龄早产新生儿败血症的临床特点分析[J]. *中国医药科学*, 2024, 14(12): 73-76, 94. DOI: 10.20116/j.issn2095-0616.2024.12.18.
- [31] 冯月华, 赵万建, 李军华, 等. 中性粒细胞在医院感染性新生儿败血症早期诊断中的价值[J]. *河北医药*, 2019, 41(24): 3762-3765. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.24.019.
- [32] Chen S, Kuang M, Qu Y, et al. Expression of serum cytokines profile in neonatal sepsis[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 3437-3445. DOI: 10.2147/IDR.S368772.

(收稿日期: 2025-07-01)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.017

论著 · 基础

# EZH2 通过 AKT 磷酸化调控 $\beta$ -catenin 参与结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的机制研究

周猛, 祝磊, 鞠吉雨, 岳启安, 季万胜



基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(202102050495)

作者单位: 261053 山东潍坊, 山东第二医科大学(周猛、鞠吉雨、季万胜); 266555 山东青岛, 青岛滨海学院医学院(祝磊、岳启安)

通信作者: 季万胜, E-mail: jqpws@163.com

**【摘要】目的** 探究 AKT-增强子结合蛋白 2(EZH2)- $\beta$ -catenin 轴在结肠癌增殖、迁移及侵袭中的调控作用。**方法** 通过 GEPIA 工具对 TCGA 和 GTEx 数据库进行分析, 并通过 Western blot 实验检测 EZH2 在结肠癌组织及 SW480 结肠癌细胞中的表达水平, 进一步使用 Co-IP 实验探究 AKT 磷酸化、EZH2 及  $\beta$ -catenin 之间的相互作用, 通过 EdU 实验、细胞划痕实验及 Transwell 实验检测 AKT-EZH2- $\beta$ -catenin 轴对 SW480 结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的作用。**结果** GEPIA 及 WB 实验结果均表明 EZH2 在结肠癌组织及 SW480 结肠癌细胞中的表达显著高于正常组织和人结肠上皮细胞 NCM460( $P < 0.05$ )。Co-IP 实验结果表明,  $H_2O_2$  激活 AKT 磷酸化后, pS473-AKT 表达显著增高( $P < 0.05$ ), 且沉淀复合物中同时存在 AKT 及 EZH2 蛋白; EdU 实验、细胞划痕实验及 Transwell 实验结果表明,  $H_2O_2$  激活 AKT 磷酸化后, SW480 细胞的增殖、迁移和侵袭能力均显著提高( $P < 0.05$ ), 沉默 EZH2 后, 细胞的迁移和侵袭能力明显下降( $P < 0.05$ ), 进一步沉默  $\beta$ -catenin 后, 这种抑制作用更加明显。**结论** AKT、EZH2 及  $\beta$ -catenin 间存在相互作用关系, EZH2 的高表达可能使 AKT 磷酸化, 进而上调  $\beta$ -catenin 的表达和活性, 最终促进结肠癌细胞的增殖、迁移及侵袭。

**【关键词】** 结肠癌; 增强子结合蛋白 2; AKT;  $\beta$ -catenin; 增殖; 迁移; 侵袭; 机制研究**【中图分类号】** R735.3<sup>+</sup>5 **【文献标识码】** A

**Mechanistic study of EZH2 regulating  $\beta$ -catenin through AKT phosphorylation in colon cancer cell proliferation, migration and invasion** Zhou Meng\*, Zhu Lei, Ju Jiyu, Yue Qi'an, Ji Wansheng.\* Shandong Second Medical University, Shandong, Weifang 261053, China

**Funding program:** Shandong Provincial Medical and Health Science and Technology Development Plan Project (202102050495)

**Corresponding author:** Ji Wansheng, E-mail: jqpws@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the role of the AKT-EZH2- $\beta$ -catenin axis in regulating the proliferation, migration, and invasion of colon cancer. **Methods** The expression levels of EZH2 in colon cancer tissues and SW480 colon cancer cells were analyzed using the GEPIA tool based on TCGA and GTEx databases and verified by Western blot (WB). The interaction among AKT phosphorylation, EZH2, and  $\beta$ -catenin was further investigated by co-immunoprecipitation (Co-IP) experiments. The effects of the AKT-EZH2- $\beta$ -catenin axis on the proliferation, migration, and invasion of SW480 colon cancer cells were detected by 5-ethynyl-2'-deoxyuridine (EdU) assay, wound healing assay, and Transwell assay. **Results** The results of GEPIA and WB showed that the expression of EZH2 in colon cancer tissues and SW480 colon cancer cells was significantly higher than that in normal tissues and the human colonic epithelial cell line NCM460 ( $P < 0.05$ ). The Co-IP experimental results indicated that after AKT phosphorylation was activated by  $H_2O_2$ , the expression of pS473-AKT increased significantly ( $P < 0.05$ ), and both AKT and EZH2 proteins were present in the precipitation complex. The results of the EdU assay, wound healing assay, and Transwell assay showed that after AKT phosphorylation was activated by  $H_2O_2$ , the proliferation, migration, and invasion abilities of SW480 cells were significantly enhanced ( $P < 0.05$ ). After silencing EZH2, the migration and invasion abilities of the cells were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). When  $\beta$ -catenin was further silenced, this inhibitory effect became more prominent. **Conclusion** There is an interaction among AKT, EZH2, and  $\beta$ -catenin. The high expression of EZH2 may phosphorylate AKT, thereby upregulating the expression and activity of  $\beta$ -catenin, and ultimately promoting the proliferation,

migration, and invasion of colon cancer cells.

**【Key words】** Colon cancer; EZH2; AKT;  $\beta$ -catenin; Proliferation; Migration; Invasion; Mechanism

结肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,2022 年美国癌症协会公布的癌症统计数据 displays,全球结肠癌的发病率为 10.2%,死亡率达 9.2%,从第 4 位上升到第 2 位<sup>[1]</sup>。随着医疗水平的发展,结肠癌患者的生存率有所提高,然而,约 50% 的结肠癌患者由于耐药性而发生复发,晚期患者的 5 年生存率下降超过 10%<sup>[2-3]</sup>。因此,研究结肠癌的发病机制对于寻找新的诊断标志物和治疗靶点具有重要意义。增强子结合蛋白 2 (enhancer of zeste homologue 2, EZH2) 是多梳蛋白家族的重要成员,在多种肿瘤中高表达,参与调控细胞增殖、分化和凋亡等生物学过程<sup>[4-6]</sup>。AKT 信号通路是细胞内重要的信号转导通路,在肿瘤细胞的生长、存活和代谢中发挥关键作用<sup>[7-8]</sup>。 $\beta$ -catenin 是一种多功能蛋白质,其异常激活与肿瘤的发生发展密切相关<sup>[9-10]</sup>。已有研究表明,EZH2、AKT 和  $\beta$ -catenin 在多种肿瘤中存在相互作用<sup>[11-12]</sup>,但它们在结肠癌细胞增殖中的具体调控机制尚未完全阐明。本研究旨在探讨 EZH2 通过 AKT 磷酸化调控  $\beta$ -catenin 参与结肠癌进展的机制,为结肠癌的治疗提供新的理论依据,报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 细胞系、试剂与抗体** 人结肠上皮细胞 NCM460 和人结肠癌细胞系 SW480 购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库。NCM460 培养于 DMEM 培养基中,SW480 培养于 RPMI 1640 培养基中。2 种细胞均补充 10% 胎牛血清后置于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养。EZH2 及  $\beta$ -catenin 特异性 siRNA 购自上海生工生物技术有限公司,siRNA 序列见表 1。anti- $\beta$ -catenin (AB\_11127855)、anti-Phospho-AKT (Ser473) (AB\_2315049)、anti-total AKT (AB\_91578)、anti-GAPDH (AB\_10622025)、anti-EZH2 (AB\_10694683) 等抗体购自 Cell Signaling Technology 公司;H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) 购自 Fisher-chemical 公司。

表 1 siRNA 引物序列  
Tab.1 siRNA primer sequence

基因	上游引物	下游引物
EZH2	5'-GAGGGAAAGUGUAUG-AUAATT-3'	5'-UUAUCAUACACUUUC-CCUCTT-3'
$\beta$ -catenin	5'-CATGUGUTGGUAAGC-UCUA-3'	5'-GCAACAGTTGCAGAG-AGGU-3'
NC	5'-AUGCUGATCAGUGUC-GATU-3'	5'-CAGAGAGCTCGUGAG-AGTA-3'

**1.2 生物信息学分析** 使用 GEPIA2 1.0 (Gene Expression Profiling Interactive Analysis; <http://gepia.cancer-pku.cn/>) 收录的结肠癌肿瘤和正常组织临床信息对结肠癌中 EZH2 基因表达谱进行分析。为分析 EZH2 基因在结肠癌组织中的表达水平,利用 GEPIA2 1.0 (Gene Expression Profiling Interactive Analysis, version 1.0) 在线工具 (<http://gepia.cancer-pku.cn/>) 进行分析。选择“Expression DIY”模块下的“Box Plot”功能,设置基因名称为“EZH2”。选择“Colon Adenocarcinoma (COAD)”作为肿瘤数据集,同时勾选“Match TCGA normal and GTEx data”选项,以 GTEx 数据作为正常对照。使用默认的 |Log<sub>2</sub>FC| 截断值 1 和 P-value 截断值 0.01。分析结果以箱式图形式展示,并利用 GEPIA2 内嵌的统计学方法进行差异表达分析。

**1.3 实验方法** 将 SW480 细胞分为以下几组:对照组 (Control),未进行任何处理;阴性对照组 (si-NC),转染阴性对照 siRNA;H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+si-NC 组,使用 100  $\mu$ M H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理细胞 24 h 以激活 AKT 磷酸化,再转染 si-NC;H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+ si-EZH2 组,先使用 100  $\mu$ M H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理细胞 24 h,再转染 si-EZH2;H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+ si-EZH2+si- $\beta$ -catenin 组,先使用 100  $\mu$ M H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理 24 h,再转染 si-EZH2 及 si- $\beta$ -catenin。按照 Lipofectamine 3000 试剂盒说明书,将 si-EZH2、si- $\beta$ -catenin 特异性及 si-NC 分别转染至 SW480 细胞中,以干扰 EZH2 的表达。转染后 48 h 收集细胞进行后续实验。

**1.3.1 免疫共沉淀 (Co-IP) 实验:** 收集生长对数期的 SW480 细胞,裂解后取适量细胞裂解液加入 EZH2 抗体或 AKT 抗体,4℃ 孵育过夜,再加入 Protein A/G 琼脂糖珠,继续孵育 2 h。离心收集沉淀,用 PBS 洗涤 3 次,加入 SDS 上样缓冲液,煮沸 5 min 后进行 Western blot 分析。

**1.3.2 Western blot 分析蛋白表达:** 提取各组细胞总蛋白后使用 BCA 法测定蛋白浓度。各组细胞取等量蛋白进行 SDS-PAGE 电泳。转膜至 PVDF 膜上。5% 脱脂奶粉封闭 1 h 后,分别加入一抗 4℃ 孵育过夜。洗膜后加入 HRP 标记的二抗 37℃ 孵育 1 h。ECL 化学发光法显影。

**1.3.3 5-乙酰基-2'-脱氧尿苷 (EdU) 细胞增殖测定:** 按照 EdU 试剂盒说明书操作对各组细胞进行 EdU 测定。将 SW480 细胞与含有 10  $\mu$ M EdU 的细胞培养基孵育 4 h 后用 4% 多聚甲醛固定 15 min,并用 0.1%

Triton X-100 透化 20 min。然后将 EdU 与反应缓冲液温育,并用 DAPI 染色细胞核。图像通过荧光显微镜观察。

1.3.4 细胞划痕实验:将 SW480 细胞以  $5 \times 10^5$  个/孔的密度接种于 6 孔板。待细胞融合至 100%后,用 200  $\mu$ l 枪头垂直于孔板底部均匀划痕。用 PBS 轻轻冲洗细胞 2 次,分别在 0 h 及 24 h 于倒置显微镜下观察并拍照,在划痕区域随机选取 5 个视野,使用 ImageJ 软件测量划痕宽度,计算细胞迁移率,评估细胞迁移能力。

1.3.5 Transwell 实验:采用 24 孔 Transwell 小室(孔径 8  $\mu$ m)进行细胞侵袭和迁移实验。上室加入无血清培养基重悬的细胞,下室加入含 10%胎牛血清的培养基。侵袭实验时,上室底部预先包被 Matrigel 基质胶。培养 24 h 后,取出小室,甲醇固定后 0.1%结晶紫染色,在倒置显微镜下计数穿膜细胞数,评估细胞的侵袭能力。

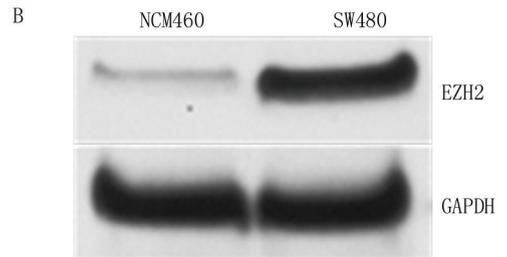
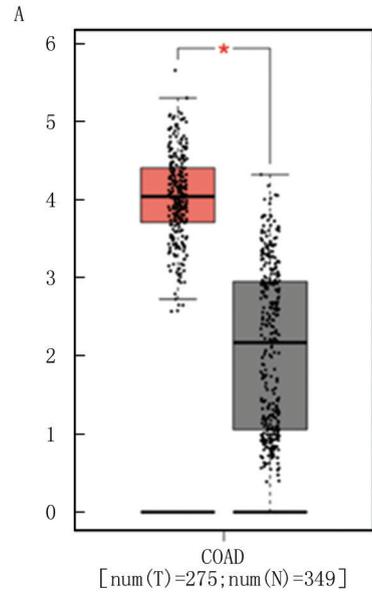
1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。正态分布计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 结肠癌组织中的 EZH2 表达情况 为探讨 EZH2 在结肠癌组织中的表达情况,使用 GEPIA 工具 (<http://gepia.cancer-pku.cn/>) 分析 TCGA 和 GTEX 数据库。结果表明,EZH2 在结肠癌组织中的表达水平显著高于正常组织。经 WB 实验表明,SW480 细胞中 EZH2 表达量显著高于 NCM460,见图 1。

2.2 AKT 磷酸化、EZH2 及  $\beta$ -catenin 间的相互作用 Co-IP 结果表明,在使用  $H_2O_2$  激活 AKT 磷酸化后,pS473-AKT 表达显著增高,且免疫沉淀复合物(IP)中

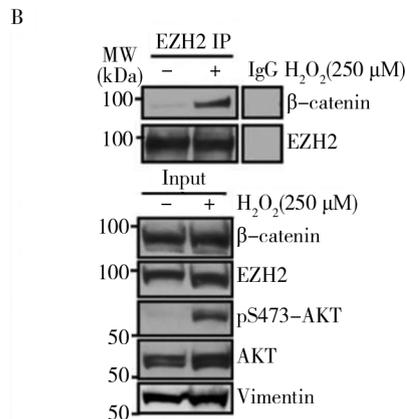
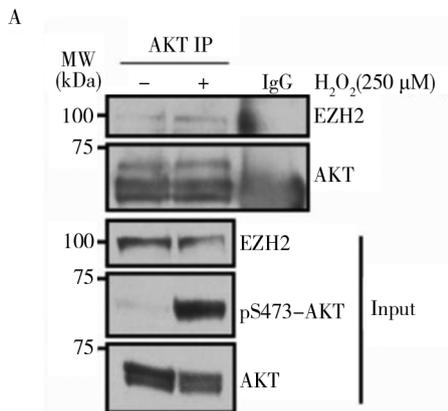
存在 AKT 及 EZH2 蛋白(图 2A)。同时  $H_2O_2$  处理后 EZH2 的 IP 中 pS473-AKT 表达及  $\beta$ -catenin 含量显著升高(图 2B)。



注:A.GEPIA 分析 EZH2 在结肠癌组织中的表达情况,num(T)为肿瘤组织例数,num(N)为正常组织例数;B.WB 分析 EZH2 在结肠癌细胞和人结肠上皮细胞的表达情况。 $* P < 0.05$ 。

图 1 EZH2 在结肠癌组织中的表达分析

Fig.1 Expression analysis of EZH2 in colon cancer tissues



注:A.AKT IP;B.EZH2 IP。

图 2 SW480 细胞裂解物中的 Co-IP 检验结果。

Fig.2 The Co-IP test results in the SW480 cell lysate

### 2.3 沉默 EZH2 对 p-AKT、 $\beta$ -catenin 蛋白表达的影响

Western blot 结果显示,沉默 EZH2 后, p-AKT、 $\beta$ -catenin 蛋白表达水平显著降低 ( $P < 0.05$ ), 见图 3。

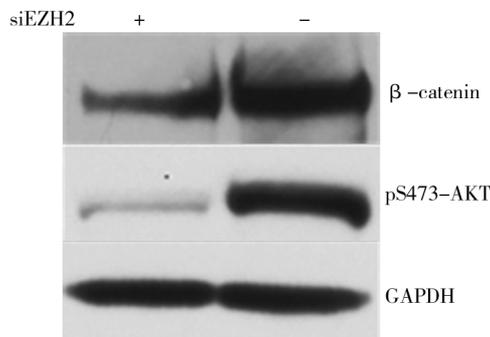


图 3 WB 实验检测沉默 EZH2 对 p-AKT、 $\beta$ -catenin 蛋白表达的影响

**Fig.3** The WB experiment was conducted to investigate the effect of silencing EZH2 on the expression of p-AKT and  $\beta$ -catenin proteins

### 2.4 沉默 EZH2 对 $H_2O_2$ 处理后 SW480 细胞增殖的影响

EdU 实验结果表明,相较于 Control 组及 si-NC 组,在使用  $H_2O_2$  激活 AKT 磷酸化后,SW480 细胞中 EdU 阳性细胞数量显著升高,沉默 EZH2 后 SW480 细胞中 EdU 阳性细胞数量显著降低,进一步沉默  $\beta$ -catenin 后,SW480 细胞中 EdU 阳性细胞数量进一步降低 ( $P < 0.05$ ), 见图 4。

### 2.5 沉默 EZH2 对 $H_2O_2$ 处理的 SW480 细胞迁移及侵袭的影响

细胞划痕实验结果表明,相较于 Control 组及 si-NC 组,在使用  $H_2O_2$  激活 AKT 磷酸化后,SW480 细胞迁移率显著升高,沉默 EZH2 后 SW480 细胞迁移率显著降低,进一步沉默  $\beta$ -catenin 后,SW480 细胞迁移率进一步降低 ( $P < 0.05$ ) (图 5A、B)。Transwell 实验结果也有相似结果,相比于其他组,沉默 EZH2 及  $\beta$ -catenin 后侵袭细胞数量显著降低 ( $P < 0.05$ ) (图 5C、D)。

## 3 讨论

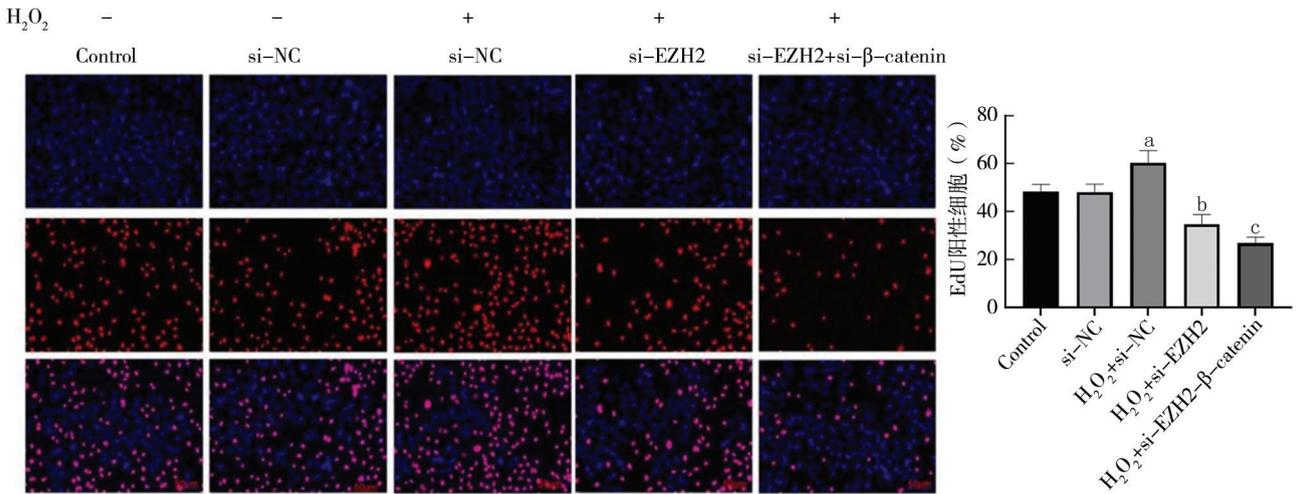
结肠癌是常见消化道恶性肿瘤,先前研究报道结肠癌的发展包括多种信号传导途径的失调,包括 WNT/ $\beta$ -catenin 和 PI3K/AKT 途径的异常激活<sup>[13-16]</sup>。本研究通过实验验证了 AKT-EZH2- $\beta$ -catenin 轴在结肠癌细胞增殖、迁移和侵袭中的作用。结果显示, EZH2 在结肠癌组织和 SW480 细胞中高表达,与既往研究一致<sup>[17-18]</sup>。研究指出在口腔癌细胞中, EZH2 介导  $\beta$ -catenin 的转录活性,并促进 WNT 信号传导<sup>[19]</sup>。

此外 AKT 与 EZH2 相互作用,增强并调控其在乳腺癌、非小细胞肺癌、肝细胞癌和胶质母细胞瘤干细胞中的转录活性<sup>[20-23]</sup>,但 AKT-EZH2- $\beta$ -catenin 轴在结肠癌中的作用尚不明确。本研究对 AKT-EZH2- $\beta$ -catenin 轴在结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭中的作用展开研究,以期为进一步理解结肠癌的发病机制提供理论依据。

本研究通过 GEPIA 工具对 TCGA 和 GTEx 数据库进行分析并通过 WB 实验验证,发现 EZH2 在结肠癌组织及 SW480 结肠癌细胞中的表达显著高于正常组织和人结肠上皮细胞 NCM460。表明 EZH2 的高表达与结肠癌的发生发展密切相关,提示 EZH2 可能在结肠癌的病理进程中扮演关键角色,可作为结肠癌诊断和治疗的潜在生物标志物。Hjazi 等<sup>[24]</sup>研究发现 EZH2 过表达与侵袭性肿瘤行为有关,并导致癌细胞适应性避免传统癌症治疗的作用,从而产生治疗耐药性。由于 EZH2 与消化系统癌症的预后不良密切相关,因此针对 EZH2 进行干预将是一种高度有效的治疗策略。Santarelli 等<sup>[25]</sup>研究发现姜黄素介导 EZH2 途径表现出抗结肠癌特性。Long 等<sup>[26]</sup>研究也发现 EZH2 抑制剂对结肠癌具有抗肿瘤作用。

研究发现,  $\beta$ -catenin 途径的激活突变发生在近 90% 的大肠癌中,是大肠癌发展中关键的启动和促进事件<sup>[27-28]</sup>。进一步使用 Co-IP 实验探究 AKT 磷酸化、EZH2 及  $\beta$ -catenin 之间的相互作用,结果表明  $H_2O_2$  激活 AKT 磷酸化后, pS473-AKT 表达显著增高,且沉淀复合物中同时存在 AKT 及 EZH2 蛋白;在  $H_2O_2$  处理后的 EZH2 IPs 中, pS473-AKT 表达及  $\beta$ -catenin 含量显著升高。Chen 等<sup>[29]</sup>的研究也发现在前列腺癌中 AKT 磷酸化、EZH2 及  $\beta$ -catenin 之间存在相互作用。Duan 等<sup>[30]</sup>在头颈鳞状细胞癌中的研究也发现 AKT 磷酸化、EZH2 及  $\beta$ -catenin 存在密切关系,这充分说明三者之间存在紧密的相互作用关系,为后续深入研究其调控机制奠定了基础。

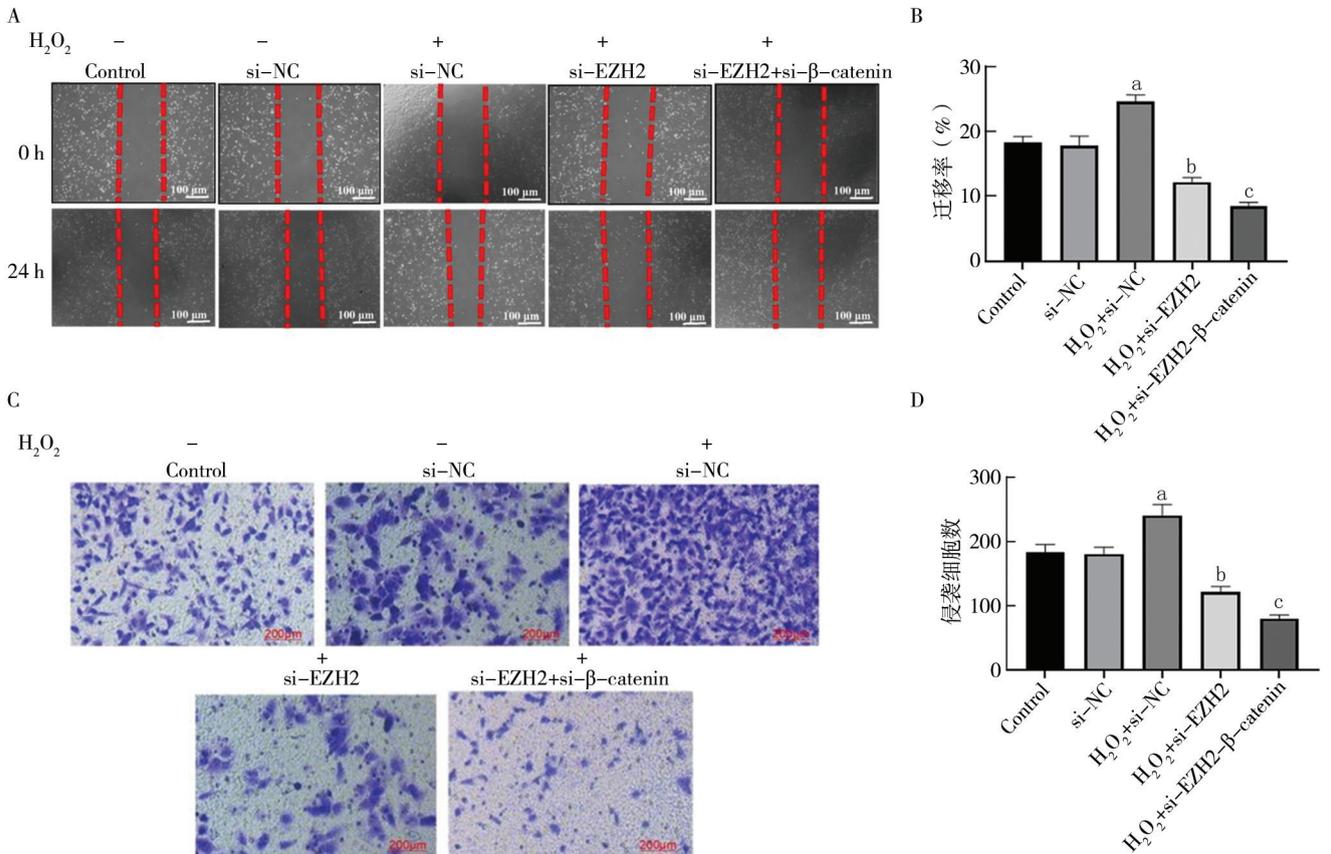
本研究发现,沉默 EZH2 后 p-AKT 和  $\beta$ -catenin 蛋白表达水平显著降低,这一结果进一步揭示了 EZH2 在调控 AKT 磷酸化及  $\beta$ -catenin 表达方面的重要作用。推测 EZH2 可能处于该调控网络的上游位置,通过某种机制影响 AKT 的磷酸化水平,进而调控  $\beta$ -catenin 的表达。在  $H_2O_2$  激活 AKT 磷酸化后,SW480 细胞增殖能力显著增强,而沉默 EZH2 后,细胞增殖受到明显抑制,进一步沉默  $\beta$ -catenin 后,增殖抑制效果更为显著。这表明 EZH2 通过调控  $\beta$ -catenin 参与了结肠癌细胞的增殖过程, AKT 磷酸化可能作为中间环节介导了 EZH2 对  $\beta$ -catenin 的调控作用,从而影响细



注:与 Control 组及 si-NC 组比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+si-NC 组比较,<sup>b</sup>*P*<0.05;与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+si-EZH2 组比较,<sup>c</sup>*P*<0.05。

图 4 EdU 实验检测 SW480 细胞增殖能力

Fig.4 The EdU test was used to detect the proliferation ability of SW480 cells



注:A.细胞划痕实验图;B.细胞划痕实验统计图;C.Transwell 实验镜下图;D.Transwell 实验统计图。与 Control 组及 si-NC 组比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+si-NC 组比较,<sup>b</sup>*P*<0.05;与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+si-EZH2 组比较,<sup>c</sup>*P*<0.05。

图 5 沉默 EZH2 对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理的 SW480 细胞迁移及侵袭的影响

Fig.5 The effect of silent EZH2 on the migration and invasion of SW480 cells treated with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

胞的增殖活性。细胞划痕实验和 Transwell 实验与增殖实验类似, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 激活 AKT 磷酸化后, SW480 细胞的迁移和侵袭能力显著提高, 沉默 EZH2 后, 细胞的迁移和侵袭能力明显下降, 进一步沉默 β-catenin 后, 这种抑制作用更加明显。研究结果表明 EZH2 的高表达可能激活 AKT 的磷酸化, 进而上调 β-catenin 的表达和活性, 最终促进结肠癌细胞的增殖、迁移及侵袭。

综上所述, 本研究揭示了 EZH2 通过 AKT 磷酸化调控 β-catenin 参与结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的重要机制, 为深入理解结肠癌的发病机制提供了新的思路, 也为开发基于该信号轴的新型治疗策略提供了理论基础。本研究仍存在一定局限性, 虽然明确了三者之间的相互作用关系及大致调控方向, 但对于 EZH2 如何具体调控 AKT 磷酸化, 以及 AKT 磷酸化后如何精确调控 β-catenin 的分子机制尚不清楚, 有待进一步研究。

**利益冲突:** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

周猛: 实验材料准备, 实验实施, 论文撰写; 祝磊、鞠吉雨: 实验实施, 实验数据采集, 统计学分析; 岳启安: 论文审阅及指导; 季万胜: 确定选题, 实验设计

**参考文献**

[1] Fabregas JC, Ramnaraign B, George TJ. Clinical updates for colon cancer care in 2022 [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2022, 21(3): 198-203. DOI: 10.1016/j.clcc.2022.05.006.

[2] Audisio A, Fazio R, Daprù V, et al. Neoadjuvant chemotherapy for early-stage colon cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2024, 123: 102676. DOI: 10.1016/j.ctrv.2023.102676.

[3] Aliseda D, Arredondo J, Sánchez-Justicia C, et al. Survival and safety after neoadjuvant chemotherapy or upfront surgery for locally advanced colon cancer: Meta-analysis [J]. *Br J Surg*, 2024, 111(2): znae021. DOI: 10.1093/bjs/znae021.

[4] Kaur P, Shankar E, Gupta S. EZH2-mediated development of therapeutic resistance in cancer [J]. *Cancer Lett*, 2024, 586: 216706. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216706.

[5] Porazzi P, Nason S, Yang Z, et al. EZH1/EZH2 inhibition enhances adoptive T cell immunotherapy against multiple cancer models [J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(3): 537-551.e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2025.01.013.

[6] Liu Y, Yang Q. The roles of EZH2 in cancer and its inhibitors [J]. *Med Oncol*, 2023, 40(6): 167. DOI: 10.1007/s12032-023-02025-6.

[7] Zhang HL, Hu BX, Ye ZP, et al. TRPML1 triggers ferroptosis defense and is a potential therapeutic target in AKT-hyperactivated cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(753): eadk0330. DOI: 10.1126/scitranslmed.adk0330.

[8] Sementino E, Hassan D, Bellacosa A, et al. AKT and the hallmarks of cancer [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(24): 4126-4139. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-24-1846.

[9] Xue W, Yang L, Chen C, et al. Wnt/β-catenin-driven EMT regula-

tion in human cancers [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 79. DOI: 10.1007/s00018-023-05099-7.

[10] Tang W, Hu Y, Tu K, et al. Targeting Trop2 by Bruceine D suppresses breast cancer metastasis by blocking Trop2/β-catenin positive feedback loop [J]. *J Adv Res*, 2024, 58: 193-210. DOI: 10.1016/j.jare.2023.05.012.

[11] Sobhiahshar U, Cakici B, Yilmaz E, et al. Interferon regulatory factor 4 modulates epigenetic silencing and cancer-critical pathways in melanoma cells [J]. *Mol Oncol*, 2024, 18(10): 2423-2448. DOI: 10.1002/1878-0261.13672.

[12] Lu J, Zhang Y, Yan C, et al. TClC effectively suppresses the growth and metastasis of NSCLC via polypharmacology [J]. *Bioact Mater*, 2024, 45: 567-583. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.11.019.

[13] Yan R, Zhu H, Huang P, et al. Liquidambaric acid inhibits Wnt/β-catenin signaling and colon cancer via targeting TNF receptor-associated factor 2 [J]. *Cell Rep*, 2022, 38(5): 110319. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110319.

[14] Wang L, Li S, Luo H, et al. PCSK9 promotes the progression and metastasis of colon cancer cells through regulation of EMT and PI3K/AKT signaling in tumor cells and phenotypic polarization of macrophages [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 303. DOI: 10.1186/s13046-022-02507-x.

[15] Sitthisuk P, Innajak S, Poorahong W, et al. Effect of acacia concinna extract on apoptosis induction associated with endoplasmic reticulum stress and modulated intracellular signaling pathway in human colon HCT116 cancer cells [J]. *Nutrients*, 2024, 16(21): 3764. DOI: 10.3390/nu16213764.

[16] Wang R, Li S, Hou Q, et al. Propofol inhibits colon cancer cell stemness and epithelial-mesenchymal transition by regulating SIRT1, Wnt/β-catenin and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways [J]. *Discov Oncol*, 2023, 14(1): 137. DOI: 10.1007/s12672-023-00734-y.

[17] Huang J, Yin Q, Wang Y, et al. EZH2 inhibition enhances PD-L1 protein stability through USP22-mediated deubiquitination in colorectal cancer [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(23): e2308045. DOI: 10.1002/advs.202308045.

[18] Bowen CM, Duzagac F, Martel-Martel A, et al. Inhibition of histone methyltransferase EZH2 for immune interception of colorectal cancer in Lynch syndrome [J]. *JCI Insight*, 2025, 10(6): e177545. DOI: 10.1172/jci.insight.177545.

[19] Campolo M, Scuderi SA, Filippone A, et al. EZH2 inhibition to counteract oral cancer progression through Wnt/β-Catenin pathway modulation [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(8): 1102. DOI: 10.3390/ph17081102.

[20] Liu Z, Li Y, Long X. A promising breakthrough for triple-negative breast cancer by targeting the AKT and EZH2 [J]. *MedComm (2020)*, 2025, 6(8): e70318. DOI: 10.1002/mco2.70318.

[21] Kewang L, Wei Y, Meiyue L, et al. The inhibitory effects of modified HSJZ decoction on NSCLC by regulating regulatory T cells via down-regulation of EZH2 and PI3K/AKT pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 348: 119802. DOI: 10.1016/j.jep.2025.119802.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.018

肺络病论坛

# 脏腑络病理论系统化研究——络病学科深入发展的新高峰

贾振华



基金项目：国家自然科学基金重点项目(82130123)；国家中医药多学科交叉创新团队项目(ZYYCXTD-D-202206)

作者单位：050035 石家庄，河北省络学创新医药研究院/络病理论创新转化全国重点实验室

E-mail: jzhjiazhenhua@163.com

【摘要】 中医络病研究史虽经历了“三个里程碑”式发展，但始终未形成系统的理论体系，制约了中医脏腑辨证的深入发展和难治性疾病临床疗效的进一步提高。当代络病研究取得的“第四个里程碑”突破性成果，从络脉与经脉的时空差异性入手，系统研究络脉生理与络病发病、治疗的独特性，系统构建络病理论体系，创建中医络病学新学科，为指导脏腑疾病临床辨治，揭示络脉行气血共性与脏腑功能结构独特性相结合的内在规律，推进脏腑络病理论系统化，提高难治性疾病临床疗效提供了重要的契机。文章站在络病理论传承创新的历史坐标与时代交叉点上，系统解析脏腑络病理论系统化研究的学术与临床价值。还例举了肺络病证治及心血管事件链证治规律研究取得的阶段性成果，以期抛砖引玉促进脏腑络病理论的系统化研究。

【关键词】 络病理论；脏腑络病理论；肺络病证治；心血管事件链

【中图分类号】 R224.1 【文献标识码】 A

**Systematic research on the theory of visceral collateral disease—A new peak in the in-depth development of collateral disease discipline** Jia Zhenhua, Hebei Luoxue Innovation Medical Research Institute, State Key Laboratory for Innovation and Transformation of Luobing Theory, Hebei, Shijiazhuang 050035, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82030123); National Multidisciplinary Innovation Team Project of Traditional Chinese Medicine (ZYYCXTD-D-202206)

E-mail: jzhjiazhenhua@163.com

【Abstract】 From a historical perspective and within the context of inheritance and innovation in the theory of collateral disease, this paper systematically analyzes the academic and clinical values of the systematic research on the theory of visceral collateral disease. Although the history of research on collateral disease in traditional Chinese medicine has witnessed the development of "three milestones," a comprehensive theoretical system has never been fully established. This limitation has constrained the in-depth development of visceral syndrome differentiation in traditional Chinese medicine and the further improvement of clinical efficacy in treating refractory diseases. In the breakthrough achievement of the "fourth milestone" in contemporary research on collateral disease, the uniqueness of collateral vessel physiology, pathogenesis, and treatment is systematically studied based on the temporal and spatial differences between collateral vessels and meridians. This work systematically constructs the theoretical system of collateral disease and establishes the new discipline of collateral disease theory in traditional Chinese medicine. It provides an important theoretical foundation for guiding clinical treatment based on syndrome differentiation of visceral diseases, reveals the inherent laws governing the commonality of qi and blood circulation in collateral vessels and the unique functional structures of viscera, promotes the systematization of the theory of visceral collateral disease, and enhances the clinical efficacy in treating refractory diseases. This paper also presents phased achievements in the research on the rules of syndrome differentiation and treatment of lung collateral disease and cardiovascular continuum, aiming to initiate discussion and promote systematic research on the theory of visceral collateral disease.

【Key words】 Theoretical guidance of collateral disease; Theory of visceral collateral disease; Syndrome differentiation and treatment of lung collateral disease; Cardiovascular continuum

络病是广泛存在于多种内伤疑难杂病和外感重症中的病理状态及过程,回顾两千多年中医学发展史,络病研究经历了春秋战国时期《黄帝内经》、东汉张仲景、清代叶天士三个里程碑式的发展,但由于中医学学术发展史上存在重经轻络现象,致使络脉与络病理论始终未形成系统的理论体系。脏腑、经脉(络)、气血是中医理论的核心,气血在经脉中运行,需通过经脉末端的络脉输布弥散到脏腑区域,为维持脏腑正常结构功能的基本物质,循行于脏腑区域的“脏腑隶下之络”(《临证指南医案》)即阴络,是该脏腑结构功能的有机组成部分。络病理论发展滞后显然制约了脏腑辨证的深入发展及多种难治性疾病临床疗效的进一步提高。络病理论在当代取得“第四个里程碑”突破性成果,从络脉与经脉的时空差异性研究络脉病理生理及治疗独特性,系统构建起络病理论体系<sup>[1-3]</sup>。笔者站在络病理论传承创新的历史坐标与时代交叉点上,系统解析脏腑络病理论系统化研究的学术与临床价值,例举肺络病证治、心血管事件链(心络)证治规律研究取得的阶段性进展,希冀引燃脏腑络病理论系统化研究的燎原星火,促进络病学学科的深入发展。

## 1 中医络病发展史“三个里程碑”

春秋战国时期《黄帝内经》初步论述络脉生理、病理及治疗,奠定络病理论基础;东汉张仲景《伤寒杂病论》首创通络治疗方药,络病证治初露端倪;清代叶天士提出“久病入络”“久痛入络”,将络病发展为中医学病机概念,丰富发展了络病治法方药。然而,络病研究虽经历了上述三次大的发展时期,但始终未能形成系统的理论体系,这成为历史留给当代医务工作者的重大课题。

1.1 《黄帝内经》奠定络病理论基础 《黄帝内经》提出“络病”“经脉”“络脉”“血脉”等概念,并记载了络脉的循行分布规律、生理功能和病理变化,提出了诊络方法与络病治法,初步奠定了络病理论基础。更为关键的是,相较于《黄帝内经》成书之前的早期经脉学文献,以十二经脉为主体,通过奇经八脉、经别、经筋、皮部,以及从经脉分出的十五络脉和孙络、浮络等,形成表里相合、循环交接及联络脏腑、沟通百骸的网络系统,为建立以五脏为中心的藏象学说提供了前提与支撑,也初步构建起以五脏为核心,以经脉(络)为枢纽,以气血为基础的中医学术理论核心框架,正如《灵枢·海论》所言:“夫十二经脉者,内属于腑藏,外络于肢节”。

1.2 《伤寒杂病论》首创通络方药 东汉张仲景承《黄帝内经》之旨,所撰《伤寒杂病论》重视“经络”在

内伤杂病发生和传变中的作用,创立“脏腑辨证”和“六经辨证”,成为后世医家临床诊疗的重要依据,“络病证治”作为内伤疑难杂病的辨证论治方法也初露端倪。书中记载了如大黄廔虫丸、鳖甲煎丸、旋覆花汤等络病治疗的著名方药,清代名医叶天士对张仲景虫类通络药物给予极高评价:“考仲景于劳伤血痹诸法,其通络方法,每取虫蚁迅速飞走诸灵,俾飞者升,走者降,血无凝著,气可宣通,与攻积除坚,徒入脏腑者有间”。旋覆花汤亦被后世尊为络病祖方,叶天士谓:“新绛一方,乃络方耳”。张仲景通络方药已具络病治法用药之梗概,开创了后世络病用药的先河。

1.3 清代叶天士丰富发展络病治疗药物 叶天士提出“久病入络”“久痛入络”说,使络病成为内伤疾病的病机概念,创立了辛味通络、络虚通补等治法用药,并把通络药物扩展应用于疼痛、中风、痹证等内伤疑难杂病的治疗中。他认为邪气侵袭机体后,其传变途径“由经脉继及络脉”,又说“初为气结在经,久则血伤入络”“经年宿病,病必在络”,指出了随着疾病进展,病邪由经入络、由气及血、由功能障碍发展为器质性病变的过程。

然而,由于中医发展史上的“重经轻络”现象和科学技术条件的限制,始终未能形成系统的络病理论体系,历代医家疾呼要加强络脉及络病的研究,正如清代喻嘉言《医门法律》所言“十二经脉,前贤论之详矣,而络脉则未之及,亦缺典也”,《临证指南医案》中亦感慨“遍阅医药,未尝说及络病”及“医不知络脉治法,所谓愈究愈穷矣”,均指出了络病研究具有极其重要的学术与临床价值。可惜的是,叶天士身后 200 余年,络病相关论述虽不乏善陈,屡有验案,但未有系统深入研究,更未形成络病理论体系,成为历史之憾,也是历史留给当代医务工作者的重大课题。

## 2 当代络病研究“第四个里程碑”

吴以岭院士自 20 世纪 80 年代初致力于络病理论研究,在传承古人关于络病论述的基础上,从络脉与经脉的时空差异性阐述络脉生理与络病发病治疗的独特性,在中医络病发展史上首次形成络病理论体系,创建络病证治,形成脉络学说和气络学说两大学科分支,出版反映络病证治的《络病学》以及反映学科分支的《脉络论》和《气络论》三部专著,奠定络病学科的理论基础。

2.1 构建络病证治 络病证治作为临床重大疾病的辨证论治方法体系,解决了叶天士所言“医家不识络病”的临床难题。首次提出络病理论框架——“三维立体网络系统”,从时空与功能的统一性探讨络脉的



行的通道并对五脏六腑、形体官窍及四肢百骸发挥络属作用,从而建立起以五脏为中心,借助经脉及其分支络脉的分布络属关联,与腑、志、液、体、窍、时具有特定联系的藏象学说体系,成为中医学整体观念理论特色的基石,也是研究脏腑疾病发生发展及辨证治疗规律的理论基础。

络病研究史上的三个里程碑推动了藏象学说与脏腑辨证的建立与发展。《黄帝内经》建立完整经络系统,为创建以五脏为中心的藏象学说提供了前提与支撑。张仲景首开脏腑辨证之先河,结合通络治疗显著提高了肝着、疟母、虚劳等难治性疾病的治疗水平。叶天士将通络治疗进一步用于癥积、痹证、中风、虚劳、痛证等疾病,扩大其临床应用范围。上述先贤的临床实践反映了络病证治与脏腑辨证相结合提高临床防治水平的历史规律。因此,站在络病证治与脏腑辨证发展的时代交叉点上,开展脏腑络病理论系统化研究为提高多种难治性疾病临床疗效提供了重要契机。这既是络病学科深入发展的方向和领域,也是络病学科进一步彰显其临床价值面临的重大课题。笔者以心肺疾病为切入点,开展脏腑络病理论系统化研究,构建肺络病证治形成指导呼吸系统疾病防治的原创理论;提出心血管事件链(心络)系统干预新策略取得通络干预重大突破,推动了脏腑络病系统化研究及络病学学科的深入发展。

**3.1 构建肺络病证治提高呼吸系统疾病防治水平**

肺络病证治是运用络病理论研究肺脏生理功能及肺络病证治规律的临床应用理论,将络脉行气血共性[气络、血(脉)络]与肺脏结构功能独特性(气道)相结合,从气络、气道、血(脉)络研究肺络生理及肺络病发病、病机、辨证及治疗用药规律。循行于肺的络脉分为肺之气络和肺之血络,气络运行经气,血络运行血液,与作为“气息之路”的肺之气道密切配合,共同完成肺主气司呼吸、朝百脉,通过宣发肃降发挥通调水道及治理调节等重要生理功能,又在调控人体气机升降出入中发挥着核心作用。肺络病变遵循“气络-气道-血(脉)络”传变规律,无论是新感六淫、温热之邪或疫疔之气袭阳络,新感病久传内、肺病日久迁延、他病日久及肺等久病伤及阴络,或是情志、饮食、起居、劳逸、环境毒素启络伤之机,水饮、痰浊、瘀血、内生毒素助络损病进,导致的肺络病变均体现肺之气络-气道-血(脉)络的传变规律,同时肺络病变过程中又呈现出病机传变的连续性、病理损伤的交互性,导致病变状态的复杂性,对深刻认识呼吸系统传染性、感染性和重大慢病络病证治规律具有重要临床价值<sup>[2]</sup>。

**3.1.1 肺络病证治指导肺疫——病毒类呼吸系统传染病防治:**面对近 20 余年新发病毒类呼吸系统传染病高发频发亟需有效药物的现状,传承叶天士内伤疑难杂病“久病入络”病机观点,创造性提出“新感入络”,将络病概念范畴拓展至外感温热病领域<sup>[3]</sup>。提出病毒类呼吸系统传染病属“肺疫”范畴,揭示肺疫“气络-气道-血(脉)络”传变规律、病机特点及证候特征,明确其引起肺“换气转血”障碍影响通气换气功能是导致病情迅速加重的关键因素<sup>[4]</sup>。提出“卫气同治、表里双解,先证用药、截断病势,整合调节、多靶治疗”早中期积极干预策略<sup>[5-6]</sup>。创建“文献挖掘+大数据分析+临床荟萃”方法,系统挖掘两千年中医药防治疫病的用药精华制定莲花清瘟组方,以东汉张仲景麻杏石甘汤和清代吴鞠通银翘散为基础方,汲取明代吴又可用大黄治疫病经验先证用药、截断病势;结合肺疫特点加入红景天补气清肺、藿香芳香辟秽,全方清热与辛温兼备、解毒与芳化并用、扶正与通腑同施,使清而不过凉,温而不助火,扶正不留邪,祛邪不伤正,为积极干预阻断“气络-气道”传至“血(脉)络”途径提供有效药物<sup>[6]</sup>。莲花清瘟在防控 SARS、甲型流感病毒感染、新型冠状病毒感染等 3 次呼吸系统公共卫生事件中发挥了重大作用,佐证了肺络病证治在防控呼吸系统公共卫生事件中的理论与临床价值,显著提升了中医药国际影响力。

**3.1.2 肺络病证治指导肺咳——下呼吸道感染性疾病防治:**以急性气管-支气管炎、慢性阻塞性肺疾病急性发作、肺炎等为代表的下呼吸道感染性疾病,气道黏液高分泌是影响其病变发病预后的关键因素,有效解决气道黏液异常分泌临床难题,对提高下呼吸道感染性疾病防治水平具有重要临床价值。肺络病证治指导下呼吸道感染性疾病“异病同治”研究,提出“风热袭表、痰热壅肺、气道壅阻”病机特点,确立“宣肺泄热、化痰止咳”治法,以麻杏石甘汤与清金化痰汤为基础方化裁,研发创新中药莲花清咳片。基础研究揭示莲花清咳片“化痰止咳”科学内涵<sup>[7]</sup>:减少痰液生成、降低痰液黏度、促进痰液排出。临床研究证实可改善急性气管-支气管炎患者咳嗽、咯痰症状;提高新型冠状病毒感染患者临床治愈率和症状缓解率,提高肺部影像学(CT)好转率,升高氧合指数<sup>[8]</sup>;还能缩短新型冠状病毒感染转阴后咳嗽消失时间,提高咳嗽消失率<sup>[9]</sup>;降低重症肺炎患者痰液黏度及肺泡灌洗液炎性细胞数量,改善气道上皮损伤、肺部影像学表现及通气换气功能,提高氧合指数和动脉血氧饱和度,降低急性生理与慢性健康评分(APACHE-II),缩短住院时

间<sup>[10]</sup>;降低慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者呼吸困难、咳嗽和咯痰量表(BCSS)评分,改善临床症状严重程度,显示出肺络病指导“异病同治”下呼吸道感染的理论及临床价值。

**3.1.3 肺络病证治指导肺胀——呼吸系统重大慢病防治:**慢性阻塞性肺疾病(COPD)作为呼吸系统代表性重大慢病,主要表现为慢性呼吸道症状和持续性、进行性加重的气流受限。虽然西医学已证实其病理改变不仅局限于气道及肺泡,还表现为肺小血管内膜增厚、平滑肌增殖、血管壁炎性细胞浸润、毛细血管数量减少等血管异常,肺部结构细胞(上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞等)和免疫细胞的复杂交互作用参与到 COPD 的病理生理过程,然而目前西医治疗仍以改善局部气道炎性反应和缓解气道痉挛为主。中医学将其归为“肺胀”范畴,历代文献对发病机制的记载涵盖了“气分”：“虚满而喘咳”及“后厥气在下……两气相搏,乃合为胀也”(《灵枢·胀论》);“气道”：“肺主于气,邪乘于肺则肺胀,胀则肺管不利,不利则气道涩”(《诸病源候论》);“血分”：“肺胀而嗽,或左或右,不得眠,此痰挟瘀血碍气而病”(《丹溪心法》),但中医辨证论治多聚焦肺脾气虚和肺肾气虚,未系统阐明“气分”“气道”“血分”相互影响在 COPD 发病中的核心作用。

基于肺络病证治提出 COPD“气络-气道-血(脉)络”传变及交互规律,《素问·逆调论》言:“夫起居如故而息有音者,此肺之络脉逆也……络脉之病人也微……夫不得卧,卧则喘者,是水气之客也”,不仅指出 COPD 从早期日常起居不受影响,发展至后期肺心病心力衰竭时“咳逆倚息不能平卧”的病变过程,也明确提出“肺之络脉逆”贯穿疾病全程。此络脉包括肺之气络与肺之血(脉)络,《灵枢·胀论》载:“肺胀者,虚满而喘咳”,反映了肺之气络因虚留滞而胀的病机特点。肺之气络中运行的宗气是推动肺产生呼吸运动完成吸清呼浊生理功能的根本动力,胸中清浊之气不能正常交运而相互干扰显然与宗气不能推动肺之呼吸运动相关,宗气贯心脉而分为营卫之气,心营肺卫在脉络末端发生清浊交运是实现肺“换气转血”功能的核心机制,宗气虚陷影响清浊之气交运是导致“虚满而喘咳”的主要原因。

肺之血(脉)络既是肺脏结构功能的有机组成部分,又属心所主全身血脉及其分支脉络的组成部分,《灵枢·刺节真邪》言:“宗气不下,脉中之血,凝而留止”,若宗气虚陷鼓动无力,肺之血(脉)络中血液运行受阻,肺朝百脉助心行血功能失职,则会影响心主血脉功能;宗气“其下者注于气街,其上者走于息道”(《灵

枢·刺节真邪》),宗气虚陷又可影响气道导致气道涩滞不畅或津凝为痰,阻滞气道,出现《诸病源候论》所言“胀则肺管不利,不利则气道涩,故气上喘逆,鸣息不通”的病机状态<sup>[11]</sup>。可见 COPD 以肺之气络中宗气虚陷留滞为始动因素,引起肺之血(脉)络及气道异常,三者间交互作用推动了 COPD 的病变发展,也显示出 COPD 自始至终符合中医学“心肺同病”的病机特点,正如《难经·三十二难》所言“心者血,肺者气,血为荣,气为卫,相随上下,谓之荣卫”,COPD 与气络、气道、血(脉)络的相互作用规律对于心肺同治干预新策略的提出,突破当前中西医以改善气道炎性反应为主的治疗现状,提高 COPD 防治水平具有重要理论和临床价值<sup>[12]</sup>。

**3.2 心血管事件链(心络)系统干预取得重大突破**20 世纪 90 年代国际医学界已提出“心血管事件链”概念<sup>[13]</sup>,指出高危因素导致动脉硬化,易损斑块破裂引起心肌梗死,出现心律失常、心力衰竭直至死亡的过程,呈现出的链条式病变特点,带来防治理念向整体、连续、动态、全程干预转变。然而,目前仍以单因素、单靶点、单环节干预为主,无法从根本上阻抑心血管事件链,迄今仍是国际医学界的瓶颈难题。

“系统干预”是用于解决复杂系统中存在问题的方法论,尚未应用于心血管事件链防治。汲取东汉张仲景“治未病、防传变”思想:“治未病者,见肝之病,知肝传脾,当先实脾……余脏准此”(《金匮要略》),首次提出“治本病、防未病”心血管事件链系统干预新策略——防上游因素、治当前病变、控下游传变。传承创新中医营卫理论形成心血管事件链系统干预的切入点,基于“营卫不通、血凝不流”(《伤寒论》)和“血脉相传、壅塞不通”(《金匮要略》),指出中医血脉“凝”→“壅”→“塞”→“不通”传变规律与心血管事件链关键病理环节具有高度一致性。基于古今医案多维数据挖掘分析,揭示心血管事件链“凝→壅→塞→不通”传变的病机特点及用药规律,创新诠释《难经》“损其心者,调其营卫”治则,建立中医原创思维指导的心血管事件链创新中药系统干预方案<sup>[14-15]</sup>。围绕心血管事件链关键病理环节重大疾病,遵循国际标准采用随机双盲、安慰剂对照、多中心、第三方设盲和统计,重要指标中心实验室判定的研究方法,完成高质量循证研究取得中医药系统干预心血管事件链重大突破。

**3.2.1 津力达预防 2 型糖尿病保护血管,延缓动脉硬化:**糖耐量合并多代谢异常显著增加冠心病风险,目前尚缺乏针对多代谢异常的有效治疗药物<sup>[16]</sup>。一项研究纳入糖耐量异常及腹型肥胖,且符合代谢综合征任

一项诊断标准的患者 889 例,以糖尿病发生率为主要疗效指标。中位干预时间 2.2 年,结果显示,在生活方式干预基础上津力达较安慰剂降低糖尿病发生风险 41%,且能改善多代谢异常,延缓动脉硬化:降低腰围、体质量指数(BMI),改善胰岛素抵抗,调节糖脂代谢;降低颈动脉内膜-中层厚度,改善踝臂指数,延缓动脉硬化<sup>[17]</sup>。发表于 *JAMA Internal Medicine*, 编辑部评论为“中医药预防 2 型糖尿病一条艰难的前进道路”<sup>[18]</sup>。

实验研究揭示其“治本病、防未病”系统干预——防上游因素、治当前病变、控下游传变科学内涵:防上游因素——通过激活 FGF21/AMPK 通路,促进脂肪利用;激活 PPAR $\gamma$ 、PGC-1 $\alpha$  促进脂肪产热,调节脂肪功能。治当前病变——降低肥胖小鼠体质量,改善胰岛素抵抗,调节糖脂代谢。控下游传变——改善肥胖小鼠内皮功能,促进巨噬细胞 M1 型向 M2 型极化,抑制动脉硬化<sup>[19-20]</sup>。

3.2.2 通心络稳定冠状动脉易损斑块,改善心肌梗死预后:易损斑块破裂造成 70% 急性冠状动脉综合征,调脂药仅能提供 30%~40% 的保护,残余炎症反应风险显著增加心血管死亡,属国际研究热点<sup>[21]</sup>。斑块破裂造成血管事件,如急性心肌梗死,其再灌注损伤与恶性心律失常/心力衰竭密切相关,严重影响预后,属再灌注时代国际医学挑战,近 10 年药物治疗尚无突破<sup>[22-23]</sup>。一项研究纳入经光学相干断层扫描(OCT,易损斑块国际“金标准”)判定易损斑块(纤维帽厚度 < 100  $\mu\text{m}$ ) 急性冠状动脉综合征患者 220 例,疗程 1 年,以靶血管斑块纤维帽厚度为主要疗效指标。OCT 显示通心络较安慰剂干预纤维帽厚度增加值增加 27.42  $\mu\text{m}$ ,改善脂质角度和心绞痛程度,提高生活质量。一项研究纳入发病 24 h 以内急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 3 797 例,疗程 1 年。结果证实在标准治疗基础上,通心络较安慰剂显著改善心肌梗死患者临床预后:30 d MACCE(心血管死亡、再梗死、紧急冠状动脉血运重建和卒中)风险下降 36%,其中心血管病死率下降 30%;30 d 严重 STEMI 并发症发生率降低 20%,其中恶性心律失常下降 23%;1 年 MACCE 风险降低 36%,其中心血管病死率下降 27%;1 年心力衰竭再住院降低 52%;1 年再梗死风险降低 74%;不增加 30 d、1 年严重出血风险<sup>[24]</sup>,发表于国际顶刊 *JAMA*, 编辑部评论“STEMI 药物治疗近 10 年来无突破”,“证实能改善急性心肌梗死患者临床预后”<sup>[25]</sup>。

实验研究揭示其“治本病、防未病”系统干预——防上游因素、治当前病变、控下游传变科学内涵:针对易损斑块,防上游因素——调节肠道菌群,抑制巨噬细

胞 NLRP3 炎性小体及通路;治当前病变——降低斑块巨噬细胞及脂质,提高平滑肌细胞和胶原含量,降低易损指数;控下游传变——降低易损斑块破裂率<sup>[26-28]</sup>。针对心肌梗死后心肌保护,防上游因素——通心络直接保护心肌微血管内皮细胞,又通过调节心肌细胞分泌体保护内皮,强化心肌细胞保护,通过 lincROR/p70s6k1/eNOS 发挥 EC 和心肌细胞“双重双向、强化保护”;治当前病变——缩小心肌梗死面积;控下游传变——提出“心三联”(通心络、他汀、尼可地尔),降低急性心肌梗死动物心脏破裂率 62.5% 及病死率 55.6%<sup>[29]</sup>。

3.2.3 参松养心降低导管消融房颤患者复发:持续性房颤射频消融术后复发率达 30%,减少复发成为国际难题<sup>[30]</sup>。一项研究纳入首次行导管消融的持续性房颤患者 920 例,疗程 1 年,以消融术后 3 个月空白期后持续  $\geq 30$  s 复发性房性快速心律失常发生率为主要疗效指标。研究结果显示,参松养心较安慰剂干预房颤术后复发风险降低 40%;降低术后 3、6 个月房颤负荷,延缓术后首次房扑/房颤发生事件 25 d<sup>[31]</sup>。发表于 *European Heart Journal*, 该期刊主编 Filippo Crea 教授发表述评:“管理复发性心房颤动的创新方法”<sup>[32]</sup>。

实验研究揭示其“治本病、防未病”系统干预——防上游因素、治当前病变、控下游传变科学内涵:防上游因素——调节 PI3K/Akt 通路,改善代谢异常、缺血对房颤影响;治当前病变——延长有效不应期,降低房颤易感性,逆转电重构;控下游传变——抑制心房纤维化,逆转结构重构,改善心功能<sup>[33-34]</sup>。

3.2.4 芪苈强心降低慢性心力衰竭复合终点事件,取得中西药联合治疗新突破:慢性心力衰竭标准治疗 5 年死亡率仍达 50%,进一步降低心血管死亡面临国际瓶颈<sup>[34-36]</sup>。一项研究纳入慢性心力衰竭患者 3 119 例,中位干预时间 1.5 年,以心血管死亡和心力衰竭恶化再住院的复合终点事件发生率为主要疗效指标。结果证实在标准治疗基础上,芪苈强心较安慰剂降低心血管死亡和心力衰竭恶化再住院复合终点事件风险 22%,其中心血管死亡风险下降 17%,心力衰竭恶化再住院风险下降 24%<sup>[37]</sup>。发表于 *Nature Medicine*, 编辑部评论“传统和现代药物结合治疗心力衰竭”,称芪苈强心“凸显了通过严谨的科学研究将传统医学智慧与现代医学实践相结合的前景……这项具有里程碑意义的研究为中医药与现代临床实践的融合提供了一个令人信服的范例”<sup>[38]</sup>。

实验研究揭示其“治本病、防未病”系统干预——防上游因素、治当前病变、控下游传变科学内涵:防上

游因素——通过激活 PPAR $\gamma$ 、PGC-1 $\alpha$  等通路,抑制心肌梗死后心肌细胞凋亡,减轻病理性心肌肥大;治当前病变——改善苯肾上腺素/异丙肾上腺素诱导及心肌梗死后心肌纤维化和心室重构;控下游传变——提高射血分数,降低心房钠尿肽和脑钠肽水平,改善心功能<sup>[39-42]</sup>。

循证研究结果发表于国际顶刊或知名期刊,获医学界高度评价产生重大国际影响<sup>[18, 25, 32, 38]</sup>,取得中医药走向世界的里程碑式突破。转变国际主流医学界对中医药传统认知,彰显中医药走向国际的战略意义。美国心力衰竭学会原主席 Milton Packer 教授针对本项目循证研究专门在 *Eur Heart J* 发表评论文章“中医药:基于整体作用框架的心血管药物开发”,称:“中医药治疗心血管疾病的高质量循证证据已到来:通心络、参松养心、芪苈强心三种药物的研究非常成功……整体主义和简化主义医学哲学的冲突;中医的前提是整体,药物的功效通过整体解释,根本不同于西方医学的简化主义……中医、西医二者没有真正意义上的不同;严格随机安慰剂对照试验证实其有效性”。上述研究成为运用现代科技解析中医药防治重大疾病科学原理的研究典范。

#### 4 小结与展望

络病理论体系系统构建之后,深入研究络脉行气血共性与脏腑功能结构独特性相结合的内在规律,推动脏腑络病理论系统化研究,成为络病学科进一步发展的方向和领域。围绕心肺临床重大疾病开展的相关研究为脏腑络病理论系统化研究起到了重要的推动作用,但脏腑络病理论研究是一个持续、深入的过程,需要国内外致力于络病理论研究与络病学科建设的专家学者齐心协力方能达成研究目标,不仅对络病学学科建设和发展具有重大意义,而且对进一步推动中医藏象学说及脏腑辨证的深入发展也发挥重大作用。

#### 参考文献

- [1] 吴以岭. 络病学[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2004.
- [2] 贾振华. 肺络病证治[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2025.
- [3] 贾振华. “新感入络”概念的提出及其临床应用价值[J]. 中医杂志, 2025, 66(8): 775-779. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2025.08.003.
- [4] 贾振华. 络病理论指导新型冠状病毒肺炎证治探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(12): 18-22. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20201146.
- [5] 贾振华, 吴以岭. 络病理论指导外感温病研究[J]. 环球中医药, 2010, 3(1): 26-28.
- [6] 贾振华. 肺疫证治规律探讨与连花清瘟组方新解[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(17): 203-210. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20241247.

- [7] 贾振华. 连花清咳“化痰止咳”改善通气换气功能的科学内涵和临床价值解析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(23): 190-194. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20211563.
- [8] Zhang L, Wu L, Xu X, et al. Efficacy and safety of Lianhua Qingke Tablets in the treatment of mild and common-type COVID-19: A randomized, controlled, multicenter clinical study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 8733598. DOI: 10.1155/2022/8733598.
- [9] Xu X, Ying J, Tian T, et al. Efficacy and safety of Lianhua Qingke Tablets in the treatment of long coronavirus disease (COVID) cough: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical study [J]. *Engineering*, 40(9): 61-69. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2024.03.013>.
- [10] Jin P, Qi H, Zhao J, et al. Lianhua Qingke Tablet in severe pneumonia: Clinical efficacy and immunoregulatory mechanisms [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 342: 119420. DOI: 10.1016/j.jep.2025.119420.
- [11] 贾振华. 慢性阻塞性肺疾病稳定期心肺气虚病机探讨[J]. 疑难病杂志, 2025, 24(8): 998-1002. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.08.019.
- [12] 贾振华. 心肺同治理论与临床[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(19): 11-17. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20250936.
- [13] Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement [J]. *Am Heart J*, 1991, 121(4 Pt 1): 1244-1263. DOI: 10.1016/0002-8703(91)90694-d.
- [14] 贾振华. 以络病学说营卫理论指导心血管事件链的系统干预[J]. 中医杂志, 2023, 64(7): 655-661. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2023.07.002.
- [15] 贾振华. “调营卫津血”系统干预心血管事件链用药规律[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(12): 1409-1412. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.001.
- [16] Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, et al. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA<sub>1c</sub>: A report from EUROASPIRE IV--a survey from the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(19): 1171-1177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv008.
- [17] Ji H, Zhao X, Chen X, et al. Jinlida for diabetes prevention in impaired glucose tolerance and multiple metabolic abnormalities: The FOCUS randomized clinical trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2024, 184(7): 727-735. DOI: 10.1001/jamainternmed.2024.1190.
- [18] Katz MH. Traditional Chinese medicine to prevent type 2 diabetes-A difficult path forward [J]. *JAMA Intern Med*, 2024, 184(7): 736. DOI: 10.1001/jamainternmed.2024.1208.
- [19] 刘妍, 李翠茹, 常丽萍, 等. 津力达颗粒对高脂饮食诱导的肥胖小鼠代谢紊乱及 FGF21/AMPK 信号通路的影响[J]. 中草药, 2021, 52(5): 1351-1359.
- [20] 张慧, 周鸿儒, 郝媛媛, 等. 中药津力达颗粒通过提高棕色脂肪活性改善高脂饮食喂养小鼠的代谢紊乱[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 748.
- [21] Kim H, Ahn JM, Kang DY, et al. Management of coronary vulnera-

- ble plaque with medical therapy or local preventive percutaneous coronary intervention [J]. *JACC Asia*, 2024, 4(6): 425-443. DOI: 10.1016/j.jacasi.2024.04.001.
- [22] Welt FGP, Batchelor W, Spears JR, et al. Reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction: JACC scientific statement [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 83(22): 2196-2213. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.02.056.
- [23] Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(12): 773-789. DOI: 10.1038/s41569-020-0403-y.
- [24] Yang Y, Li X, Chen G, et al. Traditional Chinese medicine compound (Tongxinluo) and clinical outcomes of patients with acute myocardial infarction: The CTS-AMI randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2023, 330(16): 1534-1545. DOI: 10.1001/jama.2023.19524.
- [25] Curfman G. Traditional Chinese medicine for ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *JAMA*, 2023, 330(16): 1546. DOI: 10.1001/jama.2023.19712.
- [26] Qi Y, Liu W, Yan X, et al. Tongxinluo may alleviate inflammation and improve the stability of atherosclerotic plaques by changing the intestinal flora [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 805266. DOI: 10.3389/fphar.2022.805266.
- [27] Zhang L, Li Y, Yang BS, et al. A multicenter, randomized, double-blind, and placebo-controlled study of the effects of Tongxinluo Capsules in acute coronary syndrome patients with high on-treatment platelet reactivity [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(5): 508-515. DOI: 10.4103/0366-6999.226064.
- [28] Su W, Sun A, Xu D, et al. Tongxinluo inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced maturation of human dendritic cells via activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 56(2): 177-183. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181e5f0f8.
- [29] Li Q, Li N, Cui HH, et al. Tongxinluo exerts protective effects via anti-apoptotic and pro-autophagic mechanisms by activating AMPK pathway in infarcted rat hearts [J]. *Exp Physiol*, 2017, 102(4): 422-435. DOI:10.1113/EP086192.
- [30] Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2024, 149(1): e1-e156. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001193.
- [31] Huang H, Liu Y, Shuai W, et al. Atrial tachyarrhythmia prevention by Shensong Yangxin after catheter ablation for persistent atrial fibrillation: the SS-AFRF trial [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(40): 4305-4314. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae532.
- [32] Crea F. Innovative approaches to the management of recurrent atrial fibrillation, aortic dilation, and Brugada syndrome [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(40): 4245-4248. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae702.
- [33] Yang HJ, Kong B, Shuai W, et al. Shensong Yangxin protects against metabolic syndrome-induced ventricular arrhythmias by inhibiting electrical remodeling [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 993. DOI: 10.3389/fphar.2020.00993.
- [34] Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study [J]. *BMJ*, 2019, 364: 1223. DOI: 10.1136/bmj.1223.
- [35] 中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024 [J]. *中华心血管病杂志*, 52(3): 235-275. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20231101-00405.
- [36] 郑思道,李珂辉,马学竹,等.芪苈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.
- [37] Cheang I, Yao W, Zhou Y, et al. The traditional Chinese medicine Qiliqiangxin in heart failure with reduced ejection fraction: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(8): 2295-2302. DOI: 10.1038/s41591-024-03169-2.
- [38] Tian Z, Zhang S. Integrating traditional and modern medicines to treat heart failure [J]. *Nat Med*, 2024, 30(8): 2129-2130. DOI: 10.1038/s41591-024-03135-y.
- [39] 李世阁,叶章正,林英娜,等.芪苈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.
- [40] 杨帆,于淑华,孙冰岩,等.芪苈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.
- [41] 柳万千,廖然.芪苈强心胶囊联合新四联方案治疗心力衰竭患者的临床效果 [J]. *中国当代医药*, 2025, 32(6): 40-44. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2025.06.08.
- [42] Sun X, Chen G, Xie Y, et al. Qiliqiangxin improves cardiac function and attenuates cardiac remodelling in doxorubicin-induced heart failure rats [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 417-426. DOI: 10.1080/13880209.2020.1761403.

(收稿日期:2025-10-13)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.019

罕见病病例

## 抗代谢性谷氨酸受体 5 抗体脑炎 1 例并文献复习

王帮芝, 朱超林, 王蓉, 王明红

作者单位: 650000 昆明, 云南中医药大学研究生院(王帮芝、朱超林、王蓉); 云南中医药大学第一附属医院脑病科(王明红)

通信作者: 王明红, E-mail: wmh7606@126.com



【摘要】 报道 1 例抗代谢性谷氨酸受体 5 脑炎患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 抗代谢性谷氨酸受体 5 抗体脑炎; 自身免疫性脑炎; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R742; R593.2 【文献标识码】 B

**A case of anti-metabolic glutamate receptor 5 encephalitis and literature review** Wang Bangzhi\*, Zhu Chaolin, Wang Rong, Wang Minghong.\* Graduate School of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Yunnan, Kunming 650000, China

Corresponding author: Wang Minghong, E-mail: wmh7606@126.com

【Abstract】 This paper reports the clinical data of a patient with anti-metabolic glutamate receptor 5 encephalitis and conducts a literature review.

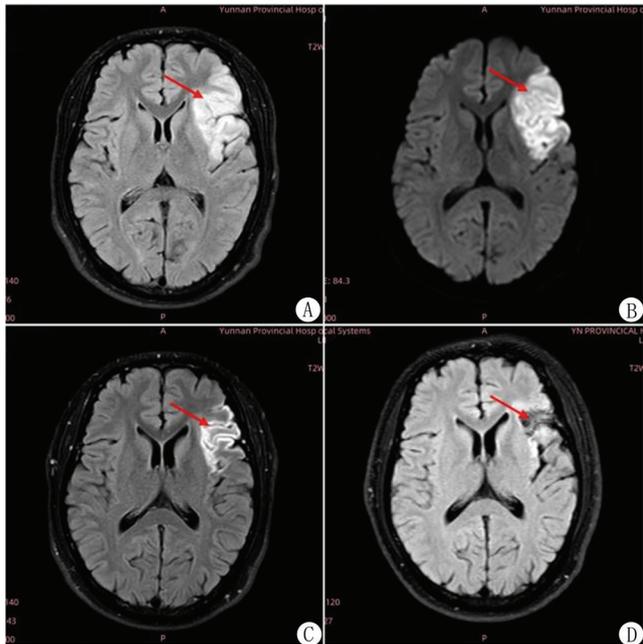
【Key words】 Anti-metabolic glutamate receptor 5 antibody encephalitis; Autoimmune encephalitis; Diagnosis; Treatment

患者,男,37岁,主因“头晕、记忆力减退 6 d”于 2024 年 6 月 22 日入院。患者于 6 d 前下午 2:00 突发眩晕、行走不稳,头痛伴意识丧失(具体描述不清),症状持续至下午 5:00 稍缓解,后自行服用丁苯酞软胶囊,症状无改善。其后 2 d 出现记忆力减退,语言复述困难,部分字词书写不能。既往高脂血症,未服药。神经系统查体:神清语尚利,右利手,定向力及计算力尚可,近记忆力减退,引出部分性失写,未引出明确感觉性、运动性、命名性失语,无明显失读。双咽反射存在,脑膜刺激征阴性,痛觉一致,关节运动觉配合,四肢肌力及肌张力正常,生理反射对称,病理征未引出。颅脑 MR+DWI:左侧额颞叶片异常信号影,T2WI 及 FLAIR 呈高信号,T1WI 呈低信号(图 1A); DWI 示左侧额颞叶片状高信号(图 1B)。脑脊液检查:清亮,压力 260 mmH<sub>2</sub>O,总蛋白 0.56 g/L;淋巴细胞百分比 78.60%,单核细胞百分比 14.3%;脑脊液细胞学病理:WBC 3×10<sup>6</sup>/L,淋巴细胞:单核细胞为 70:15,另见少量组织细胞样细胞及个别形态轻度异型细胞,考虑退变细胞。脑脊液宏基因二代测序:鲍曼不动杆菌、表皮葡萄球菌(序列数分别为 13、3,丰度 0.47%、0.11%),其余均阴性。血清免疫球蛋白(-),补体 C3 1.42 g/L,补体 C4 0.40 g/L。抗链球菌溶血素 O、ESR、抗核抗体测定、脑电图等未见异常。入院予常规补液、改善循环及神经功能、抗血小板、抗病毒等治疗,效果不佳。查血清自身免疫性脑炎 16 项抗体:抗代谢性谷氨酸受体 5(mGluR5)抗体 1:10;脑脊液自身免疫性脑炎 16 项抗体:抗 mGluR5 抗体 1:1。遂诊断为抗 mGluR5 抗体脑炎,予甲泼尼龙 500 mg 冲击治疗 3 d,患者感头痛较前清醒,书写较前流畅,治疗 10 d 后出院继续服用泼尼松

60 mg/d,每 2 周减量 5 mg。7 月 20 日复查,患者症状较前明显好转,颅脑 MR:左侧额叶、颞叶、岛叶异常信号,皮质层状坏死伴岛叶皮质下局部软化(图 1C)。嘱继续服用醋酸泼尼松片 55 mg/d,每 2 周减量 5 mg。9 月 24 日患者字词书写能力进一步好转,复查颅脑 MR:病变较前明显好转(图 1D)。查血清抗 mGluR5 抗体 1:10;脑脊液阴性。予改善循环,醋酸泼尼松片(25 mg/d),吗替麦考酚酯胶囊(500 mg/次,2 次/d)免疫抑制治疗。10 月 17 日患者诉上述症状基本完全好转,无特殊不适,嘱继续服用醋酸泼尼松片(10 mg/d),吗替麦考酚酯胶囊(500 mg/次,2 次/d),血塞通滴丸(100 mg/次,3 次/d)。2024 年 12 月随访,患者诉停用激素后症状无反复,嘱继续服用吗替麦考酚酯胶囊及血塞通滴丸至少 6 个月。

讨论 抗 mGluR5 抗体脑炎是一种由 mGluR5 抗体介导的自身免疫性脑炎。1982 年首次报道,Carr<sup>[1]</sup>将这种合并霍奇金淋巴瘤的边缘性脑炎命名为“奥菲利亚综合征(Ophelia syndrome)”。2011 年,一项研究发现奥菲利亚综合征患者血清中的抗体主要在海马神经元细胞表面与抗原 mGluR5 发生反应<sup>[2]</sup>,自此,抗 mGluR5 抗体脑炎逐渐被研究者们认识。其机制主要与 mGluR5 簇密度降低有关<sup>[3]</sup>,mGluR5 是一种促代谢的谷氨酸受体,位于神经元和小胶质细胞的突触后末端,是兴奋性突触传递的重要介质,主要表达于杏仁核和海马,在记忆和行为学习中发挥作用<sup>[4,5]</sup>。

研究发现,所有抗 mGluR5 抗体脑炎患者均有头痛、发热、腹泻等前驱症状;所有患者都出现了性格或行为变化;其他主要症状包括认知缺陷、行为障碍、睡眠障碍、运动障碍和全身性



注:A、B.治疗前;C.治疗1个月后;D.治疗3个月后。

图1 患者颅脑MR影像学表现

癫痫发作等;不常见的神经系统症状包括失语症、面容失认症和视觉缺陷<sup>[6-7]</sup>;部分患者与肿瘤相关,包括霍奇金淋巴瘤、小细胞肺癌;少数患者还患有克罗恩病、系统性红斑狼疮等系统性自身免疫性疾病<sup>[8-9]</sup>。

现有文献报道中抗 mGluR5 抗体脑炎的诊断主要依靠辅助检查,其中血清和/或脑脊液抗 mGluR5 抗体阳性是诊断抗 mGluR5 抗体脑炎的必要条件<sup>[10]</sup>。MR 最常见的异常是 T2/FLAIR 信号呈高信号,主要位于双侧颞区内侧,也可见于其他皮质、皮质下和脑干等部位,其他异常包括非特异性小缺血样皮质下病变、小脑梗死、硬膜下积液、局灶性和/或整体性萎缩等<sup>[11]</sup>。因部分抗 mGluR5 抗体脑炎合并肿瘤,有学者建议行胸部 CT 或全身 PET-CT 进行肿瘤筛查<sup>[4]</sup>。脑脊液改变主要包括白细胞数增多、寡克隆区带阳性<sup>[12]</sup>。

目前抗 mGluR5 抗体脑炎的治疗方法主要是免疫治疗,一线免疫治疗包括免疫球蛋白、皮质类固醇和血浆置换;二线免疫治疗包括利妥昔单抗、硫唑嘌呤和霉酚酸酯;合并肿瘤的患者同时抗肿瘤<sup>[11]</sup>。免疫球蛋白的常用剂量为  $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连续应用 5 d;甲泼尼龙  $1 \text{ g/d}$ ,冲击治疗 3~5 d 后缓慢减量,或全程常规剂量应用<sup>[13]</sup>,二者可根据实际情况联合使用。针对患者不同的临床症状,也可采用对症治疗,如抗精神病药、抗癫痫药、营养神经药、降低颅内压等药物<sup>[12]</sup>。现有报道抗 mGluR5 脑炎患者总体预后均尚可,本病可能复发,但再次免疫治疗仍取得较好的预期效果。早期治疗本病对于改善预后极为关键,因此,临床上要做到早发现、早诊断、早治疗,为患者争取最大的疗效权益。

### 参考文献

- [1] Carr I. The Ophelia syndrome: memory loss in Hodgkin's disease [J]. *The Lancet*, 1982, 319 (8276): 844-845. DOI: 10.1016/S0140-6736(82)91887-6.
- [2] Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome [J]. *Neurology*, 2011, 77 (18): 1698-1701. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182364a44.
- [3] Maudes E, Mannara F, García-Serra A, et al. Human metabotropic glutamate receptor 5 antibodies alter receptor levels and behavior in mice [J]. *Ann Neurol*, 2022, 92 (1): 81-86. DOI: 10.1002/ana.26362.
- [4] Scotton WJ, Karim A, Jacob S. Glutamate receptor antibodies in autoimmune central nervous system disease: basic mechanisms, clinical features, and antibody detection [J]. *Glutamate Receptors: Methods and Protocols*, 2019, 1941: 225-255. DOI: 10.1007/978-1-4939-9077-1\_15.
- [5] De Bruijn MAAM, Titulaer MJ. Anti-NMDAR encephalitis and other glutamate and GABA receptor antibody encephalopathies [J] // *Handbook of clinical neurology*. Elsevier, 2016, 133: 199-217. DOI: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00012-8.
- [6] Guo K, Liu X, Gong X, et al. Autoimmune encephalitis with mGluR5 antibodies: A case series from China and review of the literature [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1146536. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1146536.
- [7] 冯基伦,程璇,张海峰,等.14例抗代谢型谷氨酸受体5脑炎患者临床资料分析 [J]. *中华神经医学杂志*, 2022, 21 (2): 172-175. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20210624-00400.
- [8] Spatola M, Petit Pedrol M, Maudes E, et al. Clinical features, prognostic factors, and antibody effects in anti-mGluR1 encephalitis [J]. *Neurology*, 2020, 95 (22): e3012-e3025. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010854.
- [9] Spatola M, Sabater L, Planaguma J, et al. Clinical findings, IgG subclass, and antibody effects in encephalitis associated with metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) antibodies (P5.390) [J]. *Neurology*, 2018, 90 (15 supplement): P5.390. DOI: 10.1212/WNL.90.15\_supplement.P5.390.
- [10] Chen S, Ren H, Lin F, et al. Anti-metabotropic glutamate receptor 5 encephalitis: five case reports and literature review [J]. *Brain and Behavior*, 2023, 13 (5): e3003. DOI: 10.1002/brb3.3003.
- [11] Sun Y, Tao JX, Han X, et al. Clinical features and brain MRI volumetric changes in anti-mGluR5 encephalitis [J]. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2023, 10 (8): 1407-1416. DOI: 10.1002/acn3.51831.
- [12] 朱文迪,田执梁.抗代谢性谷氨酸受体5抗体脑炎研究进展 [J]. *中国临床神经科学*, 2023, 31 (6): 702-708.
- [13] 郭昆典,林静芳,洪楨.抗 mGluR5 脑炎 1 例 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47 (1): 44-47. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2021.01.008.

(收稿日期:2025-05-18)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.020

罕见病病例

## 气肿性胰腺炎 1 例并文献复习

张文懿, 金珍婧

基金项目: 吉林省自然科学基金(YDZJ202301ZYTS043)

作者单位: 130041 长春, 吉林大学白求恩第二医院肝胆胰内科及介入科

通信作者: 金珍婧, E-mail: jinzj@jlu.edu.cn



【摘要】 报道 1 例气肿性胰腺炎(EP)患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 气肿性胰腺炎; 诊断; 治疗; 预后

【中图分类号】 R576 【文献标识码】 B

**Emphysematous pancreatitis: A case report and literature review** Zhang Wenyi, Jin Zhenjing. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine and Intervention, The Second Norman Bethune Hospital of Jilin University, Jilin, Changchun 130041, China

Funding program: Natural Science Foundation of Jilin Province (YDZJ202301ZYTS043)

Corresponding author: Jin Zhenjing, E-mail: jinzj@jlu.edu.cn

【Abstract】 To report the clinical data of a patient with emphysematous pancreatitis (EP) and conduct a literature review.

【Key words】 Emphysematous pancreatitis; Diagnosis; Treatment; Prognosis

患者, 男, 59 岁, 主因“腹痛、呕吐 10 d, 加重伴呼吸困难 2 d”于 2024 年 7 月 18 日入院。患者 10 d 前无明显诱因出现中上腹持续性疼痛, 伴恶心、呕吐, 自行口服药物(具体药物种类及剂量不详)后上述症状略缓解, 未进一步诊治。2 d 前腹痛加剧并出现呼吸困难, 遂就诊于当地医院, 行全腹 CT 提示急性胰腺炎, 为进一步诊治转入院。患者既往有高血压、糖尿病、慢性肾功能不全(CKD5 期)并维持性血液透析 2 年, 冠心病(NYHA III 级)。平素口服硝苯地平缓释片和二甲双胍, 自述血压、血糖控制良好。入院查体: T 38.5℃, P 130 次/min, R 45 次/min, BP 106/86 mmHg。神志清楚, 痛苦面容, 查体合作; 皮肤黏膜无黄染; 双肺呼吸音粗, 未闻及明显干湿性啰音; 心律齐, 腹平坦, 右上腹肌紧张, 全腹压痛及反跳痛(+), 移动性浊音(-)。急诊动脉血气分析(FiO<sub>2</sub> 40%): pH 7.46, PaCO<sub>2</sub> 18 mmHg, PaO<sub>2</sub> 68 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 12.8 mmol/L, BE -9.3, Na<sup>+</sup> 125 mmol/L, K<sup>+</sup> 4.1 mmol/L, Ca<sup>2+</sup> 1.02 mmol/L, 乳酸 1.4 mmol/L, 葡萄糖 10.7 mmol/L, 氧合指数 170 mmHg。辅助检查: 血 WBC 14.8 × 10<sup>9</sup>/L, 中性粒细胞百分比 93.1%; IL-6 758.08 ng/L; PCT 29.07 μg/L; 血淀粉酶 356 U/L, 脂肪酶 221 U/L; APTT 127.8 s。胸部 CT: 两侧胸腔积液; 全腹 CT: 胰腺体积增大, 胰颈部局部实质不连续为混杂密度影, 其中可见气体密度影, 胰周及腹腔内大量液体渗出(图 1); 胆囊结石。遂诊断为气肿性胰腺炎。入院后立即予以禁食、胃肠减压、抗感染、抑酸、抑酶等对症支持治疗, 并行腹腔穿刺引流, 引出黑褐色液体约 400 ml, 送细菌培养, 并根据培养结果调整抗生素为美罗培南。鉴于患者有慢性肾功能不全病史, 血流动力学不稳定, 予床旁连续性肾脏替代治疗。7 月 19 日患者呼吸困难进行性加重, 血氧饱和度低

(55%~65%), 经无创通气治疗无效, 遂行气管插管及机械通气, 血氧饱和度改善至 100%。7 月 20 日患者出现意识障碍, 24 h 内体温持续 >38℃, 给予物理降温和调整抗生素后, 体温仍未改善。WBC、PCT 等感染指标持续上升, 提示腹腔感染未控制并进展为脓毒性休克。鉴于患者多器官功能衰竭及预后极差, 患者家属放弃治疗自动出院并于当日死亡。



图 1 患者 CT 显示胰颈存在大量气体

**讨论** 气肿性胰腺炎(emphysematous pancreatitis, EP)是指在急性坏死性胰腺炎的基础上继发感染了产气菌, 致使胰腺实质及胰周组织出现气体聚集的一种严重并发症。该病多见于血糖控制不佳的糖尿病患者或免疫功能低下人群, 预后不良, 病死率高达 70%。酒精被认为是最常见的诱因, 占报道病例的 54%<sup>[1]</sup>。EP 的诊断主要依靠临床表现和影像学检查, 由于疾病较为罕见, 易被误诊为胃肠穿孔、十二指肠憩室、胰肠瘘

等疾病,鉴别要点在于这些疾病没有胰腺的炎症反应征象。

EP 的主要特点是胰腺及胰周出现气体聚集,但其产生机制尚未完全明确。目前,学者们主要推测其来源有 2 种。其一,产气菌的感染,其中大肠杆菌最常见,其次为肺炎克雷伯杆菌和部分厌氧菌<sup>[2]</sup>。这些细菌可以通过血液、淋巴或临近肠道直接侵入坏死的胰腺组织。细菌侵入病变部位后,通过发酵坏死组织中的糖类产生二氧化碳等气体从而导致气泡征<sup>[2]</sup>。此外,糖尿病患者体内的高糖环境为细菌繁殖和气体生成提供了有利条件,因此 EP 多见于糖尿病患者。其二,气体亦可经过位于胰腺和肠管之间的瘘管或窦道逆向进入胰腺组织<sup>[3]</sup>。除瘘管外,其他可能导致胰腺积气的解剖因素还包括 Vater 壶腹扩张、十二指肠穿孔等<sup>[4]</sup>。除了上述机制外,外伤、手术操作和远端梗阻也可引起胰腺异常积气。在所有病因中,感染所致的病情最为凶险,因此临床需尽快识别此类感染性气肿性胰腺炎并予以积极治疗<sup>[2]</sup>。

EP 的临床症状与普通急性胰腺炎相似,以上腹痛、恶心呕吐和发热为主。实验室检查可见血淀粉酶和脂肪酶升高,但这些指标均缺乏诊断特异性。EP 的确诊主要依赖于影像学检查,其中 CT 对气体的检测较为灵敏,不仅能清晰显示胰腺内外气体分布和坏死范围,还能判断是否存在脓肿或者血管并发症,如血栓形成或假性动脉瘤<sup>[5]</sup>。因此,目前 EP 的诊断主要依据腹部 CT 显示胰腺实质或胰周气体聚集,并结合临床症状综合判断。对于临床疑似但影像学不典型的病例,还可通过细针穿刺获取坏死组织进行微生物培养以确诊<sup>[6]</sup>。

由于 EP 在临床上较为罕见,其治疗方案主要基于病例报道和经验总结。目前的治疗策略主要包括保守治疗和手术治疗。保守治疗包括早期应用足量抗生素、镇痛、液体复苏及纠正水电解质紊乱,以阻断脓毒症进展。研究显示,接受规范保守治疗的患者生存率可达 89%<sup>[7]</sup>,并且已有文献报道部分临床症状轻微的患者无需手术干预即可成功保守治愈<sup>[8]</sup>。对于保守治疗效果不佳或出现局限性积液的患者,也可考虑经皮穿刺引流以缓解症状。最佳的穿刺时机在发病 4 周后,此时坏死组织已充分液化,推荐采用腹膜后路径,可充分排出内容物。联合内镜下穿刺坏死切除术(内镜下 step-up approach)或新型腔隙封闭支架术可简化操作,可显著提高成功率<sup>[9-10]</sup>。当上述措施仍无法控制感染,或合并脓肿破裂、持续出血等严重并发症时,则考虑手术干预。手术主要采用开腹或腹腔镜清除坏死组织,同样建议在发病 4 周后再实施手术,此时坏死组织和正常组织分界清晰,利于彻底清创并降低出血风险<sup>[11]</sup>。然而,由于患者常合并严重的全身炎症反应和多器官功能障碍,手术死亡率高达 25%,术后并发症发生率近 100%<sup>[12]</sup>。因此,手术决策须经多学科团队严格评估风险收益比。

EP 的预后和死亡风险与气泡征出现的时机和范围密切相关。气泡征出现在发病 2 周之内的早发型和累及范围超过胰腺 50% 的广泛型死亡风险显著增高<sup>[13]</sup>。然而,Cao 等<sup>[6]</sup>的研究指出气泡征出现的时间和范围虽与预后相关,但并非决定因素,且 APACHE-II 评分与患者的预后也存在相关性,但仍需要大量样本研究加以证实。值得注意的是,气泡征本身并非直接致死因素,但其继发的严重感染、脓毒血症,以及多器官功能障

碍往往是导致患者死亡的主要原因。

鉴于 EP 死亡率高,早期明确诊断并立即给予足量广谱抗生素,联合多学科进行个体化治疗至关重要。若未能及时控制病情,应考虑手术清创治疗。尽管保守治疗已成为 EP 的首选治疗策略,但临床医师如何精准筛选手术和非手术治疗的获益人群仍需前瞻性研究进一步验证。

## 参考文献

- [1] Sandhu S, Alhankawi D, Chintanaboina J, et al. Emphysematous pancreatitis mimicking bowel perforation [J]. *ACG Case Rep J*, 2021, 8(7): e00641. DOI: 10.14309/crj.0000000000000641.
- [2] Grayson DE, Abbott RM, Levy AD, et al. Emphysematous infections of the abdomen and pelvis: a pictorial review [J]. *Radiogr*, 2002, 22(3): 543-561. DOI: 10.1148/radiographics.22.3.g02ma06543.
- [3] Komatsu H, Yoshida H, Hayashi H, et al. Fulminant type of emphysematous pancreatitis has risk of massive hemorrhage [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2011, 4: 249-254. DOI: 10.1007/s12328-011-0229-6.
- [4] Tana C, Silingardi M, Geiambrardino MA, et al. Emphysematous pancreatitis associated with penetrating duodenal ulcer [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(48): 8666. DOI: 10.3748/wjg.v23.i48.8666.
- [5] Nepal P, Ojili V, Kaur N, et al. Gas where it shouldn't be! imaging spectrum of emphysematous infections in the abdomen and pelvis [J]. *Am J Roentgenol*, 2021, 216(3): 812-823. DOI: 10.2214/AJR.20.23545.
- [6] Cao LJ, Lu ZH, Zhang PJ, et al. Emphysematous pancreatitis: Diagnosis, treatment, and prognosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(46): 4929. DOI: 10.3748/wjg.v30.i46.4929.
- [7] Nadkarni N, D'cruz S, Kaur R, et al. Successful outcome with conservative management of emphysematous pancreatitis [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2013, 32(4): 242-245. DOI: 10.1007/s12664-013-0322-5.
- [8] Filipovic A, Masulovic D, Bulatovic D, et al. Emphysematous pancreatitis as a life-threatening condition: A case report and review of the literature [J]. *Med*, 2024, 60(3): 406. DOI: 10.3390/medicina60030406.
- [9] Pinto S, Bellizzi S, Badas R, et al. Direct endoscopic necrosectomy: timing and technique [J]. *Med*, 2021, 57(12): 1305. DOI: 10.3390/medicina57121305.
- [10] Chantarojanasiri T, Ratanachu-ek T, Isayama H. When should we perform endoscopic drainage and necrosectomy for walled-off necrosis? [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(12): 4072. DOI: 10.3390/jcm9124072.
- [11] 曹利军, 张频捷, 胡秋源, 等. 气肿性胰腺炎 3 例报告并文献复习 [J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(9): 1098-1104. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.010.
- [12] 卢冰, 任志远, 岳学良, 等. 气肿性胰腺炎的诊断和外科治疗临床分析 [J]. *医药论坛杂志*, 2021, 42(6): 42-45. DOI: 1672-3422(2021)06-0042-04.
- [13] 李嘉荣, 朱帅, 曹昕彤, 等. 气肿型胰腺炎的分类及其与预后的关系 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2020, 45(11): 1348-1354. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2020.200678.

(收稿日期: 2025-05-13)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.021

综述

# 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂对心力衰竭心肌的保护作用及机制研究进展

庞旭尧,刘乾朋,高曼综述 张飞飞审核



基金项目: 2024 政府资助临床医学优秀人才项目(ZF2024010); 2024 年度河北省医学适用技术跟踪项目(GZ2024003)

作者单位: 063210 河北唐山,华北理工大学研究生学院(庞旭尧); 050051 河北石家庄,河北省人民医院心血管内科/河北省心血管疾病精准医学转化研究重点实验室(庞旭尧、刘乾朋、高曼、张飞飞); 050017 河北石家庄,河北医科大学研究生学院(刘乾朋、张飞飞)

通信作者: 张飞飞, E-mail: zhangfeifei06@163.com

**【摘要】** 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA)已被广泛用于 2 型糖尿病和肥胖症管理,多项临床试验研究证实其在心力衰竭(HF)患者中存在心肌保护作用。司美格鲁肽作为 GLP-1RA 的代表性药物,在多项大型心血管结局试验(CVOT)中展现出多种心血管事件获益,文章系统综述司美格鲁肽对心力衰竭心肌保护机制的临床试验及基础研究证据,旨在为心力衰竭患者探索新的治疗方式提供参考。

**【关键词】** 心力衰竭;胰高血糖素样肽-1 受体激动剂;司美格鲁肽;心肌保护

**【中图分类号】** R541.6;R453 **【文献标识码】** A

**Glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardioprotective effects in heart failure** Pang Xuyao\*, Liu Qianpeng, Gao Man, Zhang Feifei. \*North China University of Science and Technology, Hebei, Tangshan 063210, China

**Funding program:** 2024 Government-funded Project for Outstanding Clinical Medical Talents (ZF2024010); 2024 Annual Tracking Project for Applicable Medical Technologies in Hebei (GZ2024003)

**Corresponding author:** Zhang Feifei, E-mail: zhangfeifei06@163.com

**【Abstract】** Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) have been widely used in the management of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity. Numerous clinical trials have confirmed their cardioprotective effects in patients with heart failure (HF). As a representative GLP-1RA, semaglutide has demonstrated benefits in various cardiovascular events in multiple large-scale cardiovascular outcome trials (CVOTs). Therefore, this study systematically summarizes the clinical trial and basic research evidence regarding the cardioprotective mechanisms of semaglutide in heart failure, aiming to provide a reference for exploring new therapeutic approaches in patients with heart failure.

**【Key words】** Heart Failure; Glucagon-like peptide-1 receptor agonists; Semaglutide; Cardioprotection

心肌代谢异常在心力衰竭(heart failure, HF)进展中扮演核心角色。《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024》指出,心肌病常由于心肌梗死、冠状动脉病变、冠状动脉微循环异常、血管内皮功能障碍等缺血性心脏病导致,是心力衰竭发生的主要病因<sup>[1]</sup>。心力衰竭是全球范围内的重大公共卫生问题,据中国高血压调查数据显示,中国≥35 岁的成人中约有 1 370 万例 HF 患者,其患病率已达到 1.3%<sup>[1]</sup>。流行病学数据显示,其患病率持续攀升且预后不良,在我国一项 13 687 例 HF 患者的队列研究中,住院 HF 患者病死率为 4.1%,生存率甚至低于多种恶性肿瘤,严重影响患者的生活质量和预期寿命<sup>[2-4]</sup>,给社会和家庭带来沉重的经济负担,尽管现有治疗手段不断进步,但心力衰竭患者的残余风险仍居高不下,亟需探索针对心力衰竭的新型治疗策略<sup>[5]</sup>。

临床上,心力衰竭与糖尿病常同时存在,相互增加发生风

险,《2023 心血管病合并糖尿病管理指南》指出恰当地使用降糖药物可以降低心力衰竭患者的全因死亡率和心力衰竭住院率<sup>[6]</sup>。司美格鲁肽是一种胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RA),早期研究主要聚焦于其在 2 型糖尿病治疗中的血糖控制效果,而近年来多项大规模临床试验发现其在心力衰竭患者中存在基于心肌改善的心血管获益。因此文章以司美格鲁肽为 GLP-1RA 的代表性药物,对 GLP-1RA 在 HF 治疗中的心肌保护作用的研究进展作一总结。

## 1 司美格鲁肽概述

司美格鲁肽最初用于治疗 2 型糖尿病和肥胖,通过模拟 GLP-1 作用与典型的 7 次跨膜结构域,依靠胞外 N 端区域含有的配体结合位点特异性识别 GLP-1 及其类似物的 GLP-1 受体结合,促进胰岛素分泌、抑制食欲并改善血糖控制<sup>[7-10]</sup>。

随着近年来各项研究的不断深入,关于司美格鲁肽对心力衰竭患者的心肌改善效果及其相关分子生物学机制的认识不断加深,McLean 等<sup>[11]</sup>研究证实,Tie2 内皮细胞表达的 GLP-1 受体是 GLP-1RA 心脏保护作用的关键靶点。司美格鲁肽可以通过 GLP-1 受体依赖的方式直接调节心肌细胞钙离子稳态,减少舒张期肌浆网钙渗漏,改善收缩期钙瞬变和收缩功能,这种作用在主动脉狭窄和心力衰竭心肌组织中表现尤为显著<sup>[12-14]</sup>。同时《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024》与《2025ADA 糖尿病管理指南》均推荐合并高风险急性心血管事件的 T2DM 患者,选择具有心血管获益的 GLP-1RA。因此,从临床研究和基础研究两个层面认识司美格鲁肽在心力衰竭治疗中的作用具有重要意义。

## 2 司美格鲁肽对心力衰竭心肌保护的临床研究

近年来,司美格鲁肽在心血管疾病中的作用受到广泛关注,其与心力衰竭的潜在关联逐渐被人们认可<sup>[15]</sup>。荟萃分析显示,与传统 GLP-1 受体激动剂相比,由于司美格鲁肽降糖和减重效果优于其他同类药物,并具有显著的肾脏保护作用,使其成为治疗合并 T2DM 或肥胖的心血管疾病患者的首选 GLP-1RA 药物<sup>[16-17]</sup>。

### 2.1 基于 GLP-1 受体保护心肌和心血管内皮功能

GLP-1 受体不仅表达于胰岛  $\beta$  细胞,还广泛分布于心肌细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞及心肌成纤维细胞中<sup>[11]</sup>。司美格鲁肽通过与 GLP-1 受体结合,促进 NO 合成与释放,改善血管内皮功能,降低血管舒张压力,减轻冠状动脉微循环障碍<sup>[18]</sup>。STRIDE 试验对 20 个国家的 1 363 例患者的研究结果证明了司美格鲁肽对周围血管的改善作用,减轻了心脏负荷压力<sup>[19]</sup>。

司美格鲁肽作为高选择性的 GLP-1 受体激动剂,与 GLP-1 受体结合还可以激活下游 PI3K/Akt 信号通路,改善心肌能量代谢,抑制 TGF- $\beta$ / $\beta$ /Smad 信号通路,减少成纤维细胞活化,减轻心肌纤维化,使心力衰竭患者的心肌得到保护<sup>[20-22]</sup>。

SELECT、FLOW、STEP-HFpEF 和 STEP-HFpEF DM 四个大型队列的荟萃分析也提供证据证明,司美格鲁肽通过抑制心肌纤维化和肥厚来实现心脏结构的改善,降低 HF 住院风险和心血管事件发生率。司美格鲁肽治疗组与安慰剂组相比,心血管死亡或心力衰竭事件复合终点的风险显著降低(5.4% vs. 7.5%,  $HR=0.69, 95\%CI 0.53\sim 0.89, P=0.005$ )。特别值得注意的是,司美格鲁肽显著减少了心力衰竭恶化事件的发生风险(2.8% vs. 4.7%,  $HR=0.59, 95\%CI 0.41\sim 0.82, P=0.002$ )<sup>[15,23]</sup>。

### 2.2 降低体质量改善脂质紊乱

脂质代谢的改变被认为与心力衰竭有关。脂毒性可激活 STING 通路诱导心肌细胞死亡,从而导致心肌损伤,并通过内质网降解增强蛋白 EDEM2 的机制加重心脏功能障碍<sup>[24-25]</sup>。司美格鲁肽通过激活中枢 GLP-1 受体,抑制食欲、增加饱腹感,同时促进白色脂肪转化为棕色脂肪,减少内脏脂肪堆积,降低脂毒性的影响<sup>[8]</sup>。多项随机对照研究发现,在射血分数保留的心力衰竭患者中,司美格鲁肽治疗可显著改善症状评分、运动耐量和体质量控制<sup>[26-28]</sup>。其中 STEP-HFpEF 试验以心力衰竭相关症状、身体功能变化和体质量减轻为主要终点,结果表明肥胖相关的 HF 患者在使用司美

格鲁肽后,心力衰竭相关症状和体征发生显著改善,在基线和 52 周之间,与安慰剂组相比,司美格鲁肽减弱了左心房(LA)重塑的进展(LA 体积的估计平均差:  $-6.13\text{ ml}, 95\%CI -9.85\sim -2.41\text{ ml}, P=0.001$ )和右心室(RV)扩大(右心室舒张末期区域的估计平均差:  $-1.99\text{ cm}^2, 95\%CI -3.60\sim -0.38\text{ cm}^2, P=0.016$ ;RV 收缩末期区域的估计平均差:  $-1.41\text{ cm}^2, 95\%CI -2.42\sim -0.40\text{ cm}^2, P=0.006$ ),其中左心房容积的变化与体质量减轻的程度直接相关<sup>[26-27]</sup>。

### 2.3 调节血糖与炎症反应

炎症因子与代谢的交互是心力衰竭的核心机制<sup>[29]</sup>。高血糖通过胰岛素抵抗、活性氧生成、晚期糖基化终末产物积累、脂毒性和炎症反应通路直接损害心肌细胞,促进全身炎症反应加重心血管不良事件。在急性失代偿性心力衰竭合并糖尿病患者中,应激性高血糖与更高的病死率和再住院率相关,是不良的预后因素<sup>[30]</sup>。

在 SUSTAIN 系列试验中,司美格鲁肽使 hs-CRP 降低 45%,炎症反应程度明显减轻,同时基于糖化血红蛋白( $HbA_{1c}$ )的中介效应降低心血管病风险,降低了主要不良心血管事件(MACE)的发生率<sup>[31]</sup>。FLOW 试验通过纳入 3 533 例随机分组的受试者,展示了应用司美格鲁肽可以使体质量、收缩压和糖化血红蛋白显著降低,延长 2 型糖尿病和慢性肾脏病患者首次发生心力衰竭事件或心血管死亡的时间( $HR=0.73, 95\%CI 0.62\sim 0.87, P<0.001$ ),单独发生心力衰竭事件的时间( $HR=0.73, 95\%CI 0.58\sim 0.92, P=0.007$ ),以及单独发生心血管死亡的时间( $HR=0.71, 95\%CI 0.56\sim 0.89, P=0.004$ ),证明了司美格鲁肽具有显著的心血管保护作用<sup>[32]</sup>。

## 3 司美格鲁肽对心力衰竭心肌细胞保护的基础研究

### 3.1 抑制氧化应激与炎症反应

衰竭的心肌细胞代谢结构发生明显改变,主要表现为以脂肪酸氧化为主的能量代谢模式向利用酮体供能的模式转变<sup>[33-34]</sup>。这种代谢底物利用的异常改变导致 ATP 生成减少,造成心脏能量供需失衡<sup>[35]</sup>。同时,线粒体功能障碍使氧化磷酸化效率降低和活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增加,过量的 ROS 增加造成氧化应激,使得 NF- $\kappa$ B 等炎症反应通路被激活,进而促进胶原沉积和心肌细胞凋亡,促进心肌纤维化和心室扩张,导致结构改变进一步恶化代谢效率的恶性循环<sup>[36-39]</sup>。

Li 等<sup>[40]</sup>在 H9c2 细胞模型中发现,司美格鲁肽显著抑制 LPS 诱导的氧化应激损伤和炎症反应,提高细胞存活率并抑制心肌细胞凋亡。其作用机制涉及 AMPK 通路激活,通过增强自噬功能减少 ROS 产生。组织病理学证实,司美格鲁肽能显著降低心肌组织中 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  等促炎因子的表达水平, Pan 等<sup>[41]</sup>在构建的小鼠模型中,证明司美格鲁肽可以通过抑制中性粒细胞中 S100a8、S100a9 和 Cxcl2 的表达发挥抗炎和抗氧化作用。

### 3.2 保护血管内皮

内皮细胞与心肌细胞通过旁分泌信号形成动态交互,调控心脏发育和功能。减轻内皮和心肌细胞的氧化损伤,可以改善心力衰竭。临床研究显示,司美格鲁肽治疗可显著降低甘油三酯、VLDL 和 ApoB48 等致动脉粥样硬化脂蛋白水平,改善内皮细胞以降低心血管不良事件的发生率<sup>[42]</sup>。

Withaar 等<sup>[43]</sup>通过转录组和蛋白质组分析表明,司美格鲁肽能显著改善左心室细胞骨架功能和内皮功能。另有学者<sup>[44-45]</sup>发现,司美格鲁肽可增加心外膜脂肪的内分泌活性,具有抗血栓形成的特性,同时调节脂肪因子 FABP4 诱导的促炎和促动脉粥样硬化作用,促进内皮细胞与心肌细胞的协同再生,可加速心肌功能恢复。基于 STRIDE 试验近期研究结果显示<sup>[46]</sup>,司美格鲁肽可以增加血管祖细胞募集增加,促进血管生成,改善内皮功能,使线粒体生物能量和微血管募集增加。而 Cho 等<sup>[47]</sup>通过建立小鼠模型,证实了血管祖细胞可双向分化为心肌细胞和祖细胞,提示祖细胞与内皮细胞和心肌细胞之间的关系可能成为促进心脏修复的新策略,使司美格鲁肽通过改善血管内皮进一步保护心力衰竭心肌细胞的机制愈发得到重视。

**3.3 改善心肌代谢** GLP-1RA 能够改善线粒体呼吸,同时改善线粒体膜电位稳定性<sup>[48]</sup>,这些变化显著提高了心肌细胞的氧化磷酸化效率和 ATP 生成能力。多项研究表明,使用改善心肌代谢的药物可以延缓心力衰竭患者心功能减退的过程,有助于心功能恢复。在压力超负荷诱导的心力衰竭小鼠模型中,司美格鲁肽通过促进丙酮酸进入三羧酸循环和增加脂肪酸氧化来改善心肌能量代谢,显著减少了线粒体损伤、脂质堆积和 ATP 缺乏,从而减轻脂毒性对心肌细胞的损伤。Ma 等<sup>[49]</sup>和 Tian 等<sup>[50]</sup>通过转录组分析均证实司美格鲁肽可以通过代谢调控作用共同改善心肌细胞的能量供应,为心脏功能恢复提供物质基础。其机制主要通过 PI3K/AKT 通路中的 Creb5/NR4a1 轴调节心肌能量代谢,降低 NR4a1 表达及其向线粒体的转位,证明心肌代谢是司美格鲁肽调节心肌细胞的关键途径之一。

**3.4 基于肠道菌群介导的心肌保护作用** 研究表明,司美格鲁肽能够显著改变肠道菌群的组成结构。Luo 等<sup>[51]</sup>以 C57BL/6 小鼠为实验对象,对高脂饮食和链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病小鼠模型持续 4 周施加司美格鲁肽(40 μg/kg),通过 16S rRNA 基因测序及短链脂肪酸含量分析,证明司美格鲁肽可增加肠道菌群中与短链脂肪酸的产生,增加密切相关的拟杆菌门和 Muribaculaceae 科的丰度,同时减少厚壁菌门、放线菌门和乳酸杆菌属的相对含量。短链脂肪酸可以在司美格鲁肽降低 *Erysipelatoclostridium* 等促炎菌属丰度的同时,调节血清中炎症反应相关代谢物的水平。

Chen 等<sup>[52]</sup>对 12 周龄 C57BL/6J 小鼠进行前降支结扎手术,建立心肌梗死模型,随后连续 14 d 施加 GIP/GLP-1 双重激动剂替尔泊肽进行治疗,基于非靶向代谢组学揭示了替尔泊肽与支链氨基酸(BCAA)分解的代谢途径,通过降低 S293 位点 BCKDHA 的磷酸化,增强 BCAA 的分解代谢,减弱了 BCAA/mTOR 信号通路,减少了梗死面积,并减轻了心肌细胞坏死,证明了 GLP-1RA 药物存在相应潜力。

近年来基于“肠-心”轴机制研究肠道菌群对心血管疾病的调控广泛受到关注,相关实验表明 GLP-1RA 类药物对肠道菌群及其代谢物有明显的调控,但是司美格鲁肽通过“肠-心”轴调控的具体分子机制尚不明确。对司美格鲁肽在“肠-心”轴调控的具体分子机制可以进一步展开实验探索,以更全面地认识司美格鲁肽对心肌组织的调控作用。

## 4 总结与展望

综上所述,GLP-1RA 可基于能量代谢等多种途径对心力衰竭的心肌代谢进行调节。尽管司美格鲁肽在 GLP-1RA 中具有最为明显的心血管事件获益,但目前尚无有关司美格鲁肽对于心力衰竭心肌能量代谢、线粒体功能影响及肠道菌群介导机制的全方位研究报道,缺乏司美格鲁肽对心肌细胞调节途径是 GLP-1 受体依赖机制还是非 GLP-1 受体依赖机制的探索,故而仍需进一步探讨司美格鲁肽对心力衰竭患者心肌的影响,进一步明确司美格鲁肽对心血管系统保护作用 and 机制将会为心血管疾病的治疗提供新思路。

## 参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024[J].中华心血管病杂志,2024,52(3):235-275. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20231101-00405.
- [2] Zhang Y, Zhang J, Butler J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: Results from the China Heart Failure (China-HF) Registry [J]. J Card Fail, 2017, 23(12):868-875. DOI:10.1016/j.cardfail.2017.09.014.
- [3] Askoxylakis V, Thieke C, Plegler ST, et al. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: A systematic review [J]. BMC Cancer, 2010, 10:105. DOI:10.1186/1471-2407-10-105.
- [4] Zhuang L, Jia K, Chen C, et al. DYRK1B-STAT3 drives cardiac hypertrophy and heart failure by impairing mitochondrial bioenergetics [J]. Circulation, 2022, 145(11):829-846. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055727.
- [5] Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes [J]. Eur Heart J, 2023, 44(39):4043-4140. DOI:10.1093/eurheartj/ehad192.
- [6] Zhang M, Lin C, Cai X, et al. One or two comparison of the cardiorenal effects between combination therapy and monotherapy with SGLT2i or GLP1RA [J]. Diabetes Obes Metab, 2025, 27(2):806-815. DOI:10.1111/dom.16078.
- [7] Miller LJ, Sexton PM, Dong M, et al. The class B G-protein-coupled GLP-1 receptor: an important target for the treatment of type-2 diabetes mellitus [J]. Int J Obes Suppl, 2014, 4(Suppl 1):S9-S13. DOI:10.1038/ijosup.2014.4.
- [8] Dailey MJ, Moran TH. Glucagon-like peptide 1 and appetite [J]. Trends Endocrinol Metab, 2013, 24(2):85-91. DOI:10.1016/j.tem.2012.11.008.
- [9] Ramracheya R, Chapman C, Chibalina M, et al. GLP-1 suppresses glucagon secretion in human pancreatic alpha-cells by inhibition of P/Q-type Ca<sup>2+</sup> channels [J]. Physiological Reports, 2018, 6(17):e13852. DOI:10.14814/phy2.13852.
- [10] Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, et al. Effects of GLP-1 and incretin-based therapies on gastrointestinal motor function [J]. Experimental Diabetes Research, 2011, 2011:1-10. DOI:10.1155/2011/279530.
- [11] McLean BA, Wong CK, Kabir MG, et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor Tie2<sup>+</sup> cells are essential for the cardioprotective actions of liraglutide in mice with experimental myocardial infarction [J]. Mol

- Metab, 2022,66;101641.DOI:10.1016/j.molmet.2022.101641.
- [12] Krammer T, Baier MJ, Hegner P, et al. Cardioprotective effects of semaglutide on isolated human ventricular myocardium [J]. *Eur J Heart Fail*, 2025,27(7):1315-1325.DOI:10.1002/ehf.3644.
- [13] Davies MJ, van der Meer P, Verma S, et al. Semaglutide in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes across baseline HbA(1c) levels (STEP-HFpEF DM): A prespecified analysis of heart failure and metabolic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2025,13(3):196-209.DOI:10.1016/S2213-8587(24)00304-8.
- [14] Butler J, Abildstrom SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in patients with obesity and heart failure across mildly reduced or preserved ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023,82(22):2087-2096. DOI:10.1016/j.jacc.2023.09.811.
- [15] Deanfield J, Verma S, Scirica BM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: A prespecified analysis of the SELECT trial [J]. *Lancet*, 2024,404(10454):773-786.DOI:10.1016/S0140-6736(24)01498-3.
- [16] Gomez-Huelgas R, Sanz-Canovas J, Cobos-Palacios L, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for cardiovascular and renal protection: A treatment approach far beyond their glucose-lowering effect [J]. *Eur J Intern Med*, 2022,96;26-33.DOI:10.1016/j.ejim.2021.11.008.
- [17] Apperloo EM, Heerspink H, van Raalte DH, et al. GLP-1-based therapeutics for cardiorenal protection in metabolic diseases [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2025.DOI:10.1093/ndt/gfaf110.
- [18] Menghini R, Casagrande V, Rizza S, et al. GLP-1RAs and cardiovascular disease: is the endothelium a relevant platform? [J]. *Acta Diabetol*, 2023,60(11):1441-1448. DOI:10.1007/s00592-023-02124-w.
- [19] Rasouli N, Guder AE, Catarig AM, et al. Benefit of semaglutide in symptomatic peripheral artery disease by baseline type 2 diabetes characteristics: Insights from STRIDE, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial [J]. *Diabetes Care*, 2025,48(9):1529-1535.DOI:10.2337/dc25-1082.
- [20] Sun C, Zhang J, Hou J, et al. Induction of autophagy via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by pueraria flavonoids improves non-alcoholic fatty liver disease in obese mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023,157;114005.DOI:10.1016/j.biopha.2022.114005.
- [21] Yin H, Zuo Z, Yang Z, et al. Nickel induces autophagy via PI3K/AKT/mTOR and AMPK pathways in mouse kidney [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021,223:112583. DOI:10.1016/j.ecoenv.2021.112583.
- [22] Zhang F, Dang Y, Li Y, et al. Cardiac contractility modulation attenuate myocardial fibrosis by inhibiting TGF-β<sub>1</sub>/Smad3 signaling pathway in a rabbit model of chronic heart failure [J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2016,39(1):294-302. DOI:10.1159/000445624.
- [23] Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials [J]. *Lancet*, 2024,404(10456):949-961. DOI:10.1016/S0140-6736(24)01643-X.
- [24] Chen Q, Wang Y, Wang J, et al. Lipotoxicity induces cardiomyocyte ferroptosis via activating the STING pathway [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2025,42(4-6):184-198.DOI:10.1089/ars.2023.0510.
- [25] Fonseka O, Raja R, Ross C, et al. XBP1s-EDEM2 prevents the onset and development of HFpEF by ameliorating cardiac lipotoxicity [J]. *Circulation*, 2025,151(22):1583-1605. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072194.
- [26] Solomon SD, Ostrominski JW, Wang X, et al. Effect of semaglutide on cardiac structure and function in patients with obesity-related heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024,84(17):1587-1602. DOI:10.1016/j.jacc.2024.08.021.
- [27] Schou M, Petrie MC, Borlaug BA, et al. Semaglutide and NYHA functional class in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: The STEP-HFpEF Program [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024,84(3):247-257. DOI:10.1016/j.jacc.2024.04.038.
- [28] Borlaug BA, Kitzman DW, Davies MJ, et al. Semaglutide in HFpEF across obesity class and by body weight reduction: A prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial [J]. *Nat Med*, 2023,29(9):2358-2365. DOI:10.1038/s41591-023-02526-x.
- [29] Andreadou I, Ghigo A, Nikolaou PE, et al. Immunometabolism in heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2025,22(10):751-772. DOI:10.1038/s41569-025-01165-8.
- [30] Zhou Q, Yang J, Wang W, et al. The impact of the stress hyperglycemia ratio on mortality and rehospitalization rate in patients with acute decompensated heart failure and diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023,22(1):189. DOI:10.1186/s12933-023-01908-2.
- [31] Mosenzon O, Capehorn MS, De Remigis A, et al. Impact of semaglutide on high-sensitivity C-reactive protein: Exploratory patient-level analyses of SUSTAIN and PIONEER randomized clinical trials [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022,21(1):172. DOI:10.1186/s12933-022-01585-7.
- [32] Pratley RE, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on heart failure outcomes in diabetes and chronic kidney disease in the FLOW Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024,84(17):1615-1628. DOI:10.1016/j.jacc.2024.08.004.
- [33] Yurista SR, Chen S, Welsh A, et al. Targeting myocardial substrate metabolism in the failing heart: Ready for prime time? [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2022,19(4):180-190. DOI:10.1007/s11897-022-00554-1.
- [34] Wen J, Chen C. From energy metabolic change to precision therapy: A holistic view of energy metabolism in heart failure [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2024,17(1):56-70. DOI:10.1007/s12265-023-10412-7.
- [35] Kuhn AR, van Bilsen M. Oncometabolism: A paradigm for the metabolic remodeling of the failing heart [J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(22):13902. DOI:10.3390/ijms232213902.
- [36] Zhang X, Shao S, Li Q, et al. Roles of autophagy, mitophagy, and mitochondria in left ventricular remodeling after myocardial infarction [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2025,26(3):28195. DOI:10.31083/RCM28195.

- [37] Liu C, Li R, Liu Y, et al. Characteristics of blood metabolic profile in coronary heart disease, dilated cardiomyopathy and valvular heart disease induced heart failure [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 622236. DOI: 10.3389/fcvm.2020.622236.
- [38] Jiang W, Deng B, Xie M, et al. Caffeic acid mitigates myocardial fibrosis and improves heart function in post-myocardial infarction by inhibiting transforming growth factor-beta receptor 1 signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 117012. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117012.
- [39] Sun Y, Rawish E, Nording HM, et al. Inflammation in metabolic and cardiovascular disorders-role of oxidative stress [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(7): 672. DOI: 10.3390/life11070672.
- [40] Li Q, Tuo X, Li B, et al. Semaglutide attenuates excessive exercise-induced myocardial injury through inhibiting oxidative stress and inflammation in rats [J]. *Life Sci*, 2020, 250: 117531. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117531.
- [41] Pan X, Yang L, Wang S, et al. Semaglutide ameliorates obesity-induced cardiac inflammation and oxidative stress mediated via reduction of neutrophil Cxcl2, S100a8, and S100a9 expression [J]. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479(5): 1133-1147. DOI: 10.1007/s11010-023-04784-2.
- [42] Dahl K, Brooks A, Almazedi F, et al. Oral semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays gastric emptying, in subjects with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(7): 1594-1603. DOI: 10.1111/dom.14373.
- [43] Withaar C, Meems L, Nollet EE, et al. The cardioprotective effects of semaglutide exceed those of dietary weight loss in mice with HFpEF [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2023, 8(10): 1298-1314. DOI: 10.1016/j.jacbs.2023.05.012.
- [44] Meng J, Xiao B, Wu F, et al. Co-axial fibrous scaffolds integrating with carbon fiber promote cardiac tissue regeneration post myocardial infarction [J]. *Mater Today Bio*, 2022, 16: 100415. DOI: 10.1016/j.mtbio.2022.100415.
- [45] Sun XQ, Peters EL, Schaliq I, et al. Increased MAO-A activity promotes progression of pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 64(3): 331-343. DOI: 10.1165/rcmb.2020-01050C.
- [46] Verma S, Hess DA. GLP-1RAs for peripheral artery disease: A remarkable STRIDE in the right direction [J]. *Cell Metab*, 2025, 37(6): 1257-1259. DOI: 10.1016/j.cmet.2025.05.001.
- [47] Cho K, Andrade M, Khodayari SK, et al. Epiblast-derived CX3CR1<sup>+</sup> progenitors generate cardiovascular cells during cardiogenesis [J]. *EMBO J*, 2025, 44(15): 4331-4351. DOI: 10.1038/s44318-025-00488-z.
- [48] Zhong J, Chen H, Liu Q, et al. GLP-1 receptor agonists and myocardial metabolism in atrial fibrillation [J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14(5): 100917. DOI: 10.1016/j.jpba.2023.12.007.
- [49] Ma YL, Kong CY, Guo Z, et al. Semaglutide ameliorates cardiac remodeling in male mice by optimizing energy substrate utilization through the Creb5/NR4a1 axis [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 4757. DOI: 10.1038/s41467-024-48970-2.
- [50] Tian MY, Yang JQ, Hu JC, et al. Semaglutide administration protects cardiomyocytes in db/db mice via energetic improvement and mitochondrial quality control [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, 46(5): 1250-1261. DOI: 10.1038/s41401-024-01448-9.
- [51] Luo Y, Li JE, Zeng H, et al. Semaglutide alleviates the pancreatic beta cell function via the METTL14 signaling and modulating gut microbiota in type 2 diabetes mellitus mice [J]. *Life Sci*, 2025, 361: 123328. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.123328.
- [52] Chen M, Zhao N, Shi W, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide 1 receptor agonist tirzepatide promotes branched chain amino acid catabolism to prevent myocardial infarction in non-diabetic mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2025, 121(3): 454-467. DOI: 10.1093/cvr/evaf005.

(收稿日期: 2025-10-30)

(上接 225 页)

- [22] He J, Wang L, Lv M, et al. GGCT participates in the malignant process of hepatocellular cancer cells by regulating the PTEN/PI3K/AKT pathway through binding to EZH2 [J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 129. DOI: 10.1007/s12672-025-01882-z.
- [23] Ko MY, Park H, Kim Y, et al. Bisphenol S (BPS) induces glioblastoma progression via regulation of EZH2-mediated PI3K/AKT/mTOR pathway in U87-MG cells [J]. *Toxicology*, 2024, 507: 153898. DOI: 10.1016/j.tox.2024.153898.
- [24] Hjazi A, Hussn A, Kareem AK, et al. EZH2 in digestive system cancers: Epigenetic regulation, oncogenic interactions, and therapeutic potential [J]. *Exp Cell Res*, 2025, 450(2): 114648. DOI: 10.1016/j.yexcr.2025.114648.
- [25] Santarelli R, Di Dio C, Di Crosta M, et al. Modulatory effect of curcumin on expression of methyltransferase/demethylase in colon cancer cells: Impact on wt p53, mutp53 and c-Myc [J]. *Molecules*, 2025, 30(15): 3054. DOI: 10.3390/molecules30153054.
- [26] Long Y, Wang Y, Qu M, et al. Combined inhibition of EZH2 and the autotaxin-LPA-LPA2 axis exerts synergistic antitumor effects on colon cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2023, 566: 216226. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216226.
- [27] Khan S, Kwak YT, Peng L, et al. NLRP12 downregulates the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway via interaction with STK38 to suppress colorectal cancer [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(19): e166295. DOI: 10.1172/JCI166295.
- [28] Miao Z, Zhao X, Liu X. Hypoxia induced  $\beta$ -catenin lactylation promotes the cell proliferation and stemness of colorectal cancer through the wnt signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 422(1): 113439. DOI: 10.1016/j.yexcr.2022.113439.
- [29] Chen J, Wang F, Xu H, et al. Corrigendum: Long non-coding RNA SNHG1 regulates the Wnt/ $\beta$ -catenin and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways via EZH2 to affect the proliferation, apoptosis, and autophagy of prostate cancer cell [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1501882. DOI: 10.3389/fonc.2024.1501882.
- [30] Duan Y, Yue K, Ye B, et al. LncRNA MALAT1 promotes growth and metastasis of head and neck squamous cell carcinoma by repressing VHL through a non-canonical function of EZH2 [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 149. DOI: 10.1038/s41419-023-05667-6.

(收稿日期: 2025-07-08)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.022

综述

# 肉瘤融合基因突变的肌萎缩侧索硬化症患者 潜在致病机制研究进展

吴亚楠综述 李建军审校



基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目(2021193)

作者单位: 050091 河北石家庄, 河北中医药大学研究生学院(吴亚楠); 河北以岭医院肌萎缩科(李建军)

通信作者: 李建军, E-mail: Lijj4@163.com

**【摘要】** 肌萎缩侧索硬化症(ALS)是一种以运动神经元进行性退变为特征的致命性疾病。常染色体肉瘤融合基因(FUS)的显性突变是导致ALS的原因之一,约2.8%的家族性及部分散发性ALS与FUS突变相关,在亚洲人群中更常见。与其他类型的ALS相比,FUS突变相关ALS(FUS-ALS)的特征是早发和快速进展,因此其在临床研究中受到越来越多的关注。文章围绕核稳态、RNA加工、神经元功能、应激应答及代谢平衡等五大关键维度论述其潜在致病机制研究进展,以期为FUS-ALS治疗提供思路。

**【关键词】** 肌萎缩侧索硬化症;肉瘤融合基因;致病机制;研究进展

**【中图分类号】** R744.8 **【文献标识码】** A

**Research progress on the potential pathogenic mechanisms of ALS patients with FUS mutation** Wu Yanan\*, Li Jianjun. \* Graduate School of Hebei University of Chinese Medicine, Hebei, Shijiazhuang 050091, China

Funding program: Research Plan Project of Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine(2021193)

Corresponding author: Li Jianjun, E-mail: Lijj4@163.com

**【Abstract】** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal disease characterized by the progressive degeneration of motor neurons. Autosomal dominant mutations in the Fused in Sarcoma (FUS) gene, which encodes a DNA and RNA-binding protein, are one of the causes of ALS. Approximately 2.8% of familial ALS cases and some sporadic ALS cases are associated with FUS mutations, and this association is more common in the Asian population. Compared with other forms of ALS, FUS-mutation-associated ALS(FUS-ALS) is characterized by early onset and rapid progression, thus attracting increasing attention in clinical research. This article discusses the research progress on its potential pathogenic mechanisms around five key dimensions: nuclear homeostasis, RNA processing, neuronal function, stress response, and metabolic balance, with the aim of providing insights for the treatment of FUS-ALS.

**【Key words】** Amyotrophic lateral sclerosis; Fused in sarcoma; Pathogenic mechanisms; Research progress

肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种致命的神经退行性疾病,以进行性加重的骨骼肌无力、肌萎缩、肌束颤动、延髓麻痹和锥体束征为主要临床表现,最终多死于呼吸肌麻痹或并发的呼吸道感染,平均病程3~5年<sup>[1]</sup>。该病在病因学上可分为2类,约15%由单基因遗传突变导致,其余85%则属于特发性病例<sup>[2]</sup>。2009年研究人员在英国1例ALS患者中发现的肉瘤融合基因(fused in sarcoma, FUS)错义突变,使FUS显性遗传突变被明确为ALS致病单基因之一<sup>[3]</sup>。文章对其潜在致病机制研究进展进行综述,以期为临床诊治提供思路。

## 1 FUS突变相关ALS概述

FUS是ALS的致病基因之一,定位于16号染色体,编码一种高表达的DNA和RNA结合蛋白。该蛋白组织表达谱广泛,

在DNA修复、转录调控,以及RNA代谢多种核酸加工过程中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。FUS突变相关ALS(FUS-mutation-associated ALS, FUS-ALS)的核心病理特征是突变型FUS蛋白在细胞质内的错误定位及异常聚集<sup>[5]</sup>。与大多数ALS导致上(皮质)和下(脊髓)运动神经元退化不同,FUS-ALS主要影响脊髓运动神经元,很少涉及认知障碍<sup>[6]</sup>,这一病理改变与疾病表型密切相关。绝大多数早发性及青少年型ALS病例与FUS基因突变相关<sup>[7]</sup>。且相较于其他类型ALS, FUS-ALS疾病进程更为迅速<sup>[8]</sup>,其临床特征尤为突出:患者发病年龄多集中在30~50岁,但25岁前发病的青少年病例也并不少见,且发病年龄最小的患者往往生存期最短,常于出现症状后1年内死亡<sup>[9]</sup>。从人群分布来看, FUS-ALS患者的检出率还存在种族差异:在家族性ALS病例中,突变检出率约为2.8%;在欧洲人群的散发性(非家族性)

ALS 病例中为 0.3%,而在亚洲人群中则显著升高,家族性病例检出率达 6.4%,散发性病例为 0.9%<sup>[10]</sup>。尽管 FUS-ALS 在所有 ALS 病例中占比不高,但深入分析其致病机制,可为开发针对性治疗策略提供重要理论依据。

## 2 FUS 突变相关 ALS 发病机制

### 2.1 核相关机制——基因表达与核内稳态失衡的核心诱因

2.1.1 核质转运功能障碍:核质转运功能障碍是 FUS-ALS 的核心致病机制之一。核质转运是大分子物质经核膜内嵌的核孔复合物(由约 30 种核孔蛋白组成)实现跨核膜主动转运的关键细胞过程<sup>[11]</sup>。核质转运的方向性调控依赖核转运受体介导,而 FUS 蛋白需通过核质转运完成核质间穿梭以发挥多重细胞功能;同时,FUS 与核孔蛋白存在 RNA 非依赖性直接相互作用,该结合模式对维持核孔复合物结构完整性至关重要。生理条件下,FUS 的核定位信号结构域可特异性结合转运蛋白,介导其转运蛋白依赖性核输入过程,确保 FUS 实现功能。FUS-ALS 通过双重机制扰乱核质转运平衡:一方面,突变直接削弱 FUS 与转运蛋白的结合亲和力,导致 FUS 核输入效率显著降低,突变体 FUS 蛋白在细胞质中异常积聚;另一方面,胞质中积聚的突变体 FUS 与核孔蛋白发生异常相互作用,导致核孔复合物关键组分在核膜上的分布连续性受损,出现局部间隙,直接破坏核孔复合物结构完整性,形成核质转运障碍的恶性循环<sup>[12]</sup>。也有研究表明,核质转运的方向性维持依赖于核心调控因子 Ran 蛋白在核内高表达、胞质低表达所形成的核质梯度分布<sup>[13]</sup>,而胞质中 FUS 的异常积聚可直接扰乱这一梯度平衡。在 FUS-ALS 的诱导多能干细胞神经元中,Ran 蛋白的核质比显著降低,导致核质转运方向性完全丧失,最终引发神经元功能障碍<sup>[14]</sup>。

2.1.2 核 DNA 损伤积累/修复失败:FUS-ALS 导致核 DNA 损伤积累与修复失败,是驱动神经元退行性病变的核心病理环节,其致病机制呈多环节级联反应,涉及 FUS 核质穿梭异常、DNA 损伤应答(DNA damage response,DDR)通路紊乱、细胞器功能障碍等关键步骤。FUS 突变大量滞留于细胞质的同时,还会降低 FUS 与组蛋白去乙酰化酶 1 的相互作用,直接引发 DDR 通路异常,破坏核内 DNA 修复的基础条件。DNA 损伤后会激活 DNA 依赖性蛋白激酶,后者可磷酸化 FUS 并促进其核输出<sup>[15]</sup>。FUS 突变使得核内 FUS 本就因输入受阻而不足,DNA 依赖性蛋白激酶介导的核输出会进一步加剧核内 FUS 缺失,进而形成核输入减少引发核输出增加,核输出增加导致核内 FUS 不足使 DNA 损伤修复能力下降、DNA 损伤修复能力下降促成 DNA 损伤累积并进一步激活 DNA 依赖性蛋白激酶的恶性循环。DNA 损伤累积的核心机制在于,FUS 是聚腺苷二磷酸核糖聚合酶下游 DDR 通路的关键分子,FUS 突变通过破坏 FUS 对 DNA 损伤位点的招募,直接导致 DNA 损伤修复失败<sup>[16]</sup>。这种损伤会优先影响运动神经元(motor neuron, MN)远端轴突的细胞器功能,这与 FUS-ALS 患者尸检结果高度一致——患者脊髓前角  $\alpha$ -MN 远端轴突退化明显,且伴随骨骼肌失神经萎缩,证实远端轴突病变是 FUS-ALS 的早期病理特征<sup>[17]</sup>。此外,在 FUS 细胞模型和 FUS-ALS 患者中均已发现明确的 DNA 损伤证据,进一步验证了上述病理机制<sup>[18-19]</sup>。

### 2.2 RNA 相关机制——基因表达执行阶段的关键障碍

2.2.1 RNA 剪接机制/功能障碍:FUS-ALS 可干扰 RNA 剪接调控网络,其中一个关键环节是影响生存运动神经元(survival motor neuron,SMN)功能。FUS 突变可导致核内 Gem 小体数量减少,SMN 复合物功能受损,以及小核核糖核蛋白颗粒(small nuclear ribonucleoprotein particles,snRNPs)的生物合成与代谢异常<sup>[20]</sup>。已有研究证实,FUS-ALS 患者成纤维细胞或转染的大鼠皮质神经元中,Gem 小体数量减少约 50%,SMN 的轴突分布也减少约 20%<sup>[21-22]</sup>,这直接导致 snRNPs 代谢异常;同时,突变 FUS 与 snRNPs 的相互作用减弱,进一步降低其在 RNA 剪接中的活性<sup>[23]</sup>。而 FUS 与 snRNP 的正常关联正是其发挥剪接调控作用的基础,因此二者结合减弱直接提示 FUS 的剪接调控功能受损。除了与 snRNPs 相互作用受损外,突变 FUS 还可通过诱导内含子滞留进一步破坏 RNA 剪接功能。内含子滞留是指在 mRNA 前体剪接过程中,内含子未被正常切除而异常保留在成熟转录本中的现象。研究表明,突变 FUS 诱导的内含子滞留事件优先富集于编码 RNA 结合蛋白的转录本中,包括 FUS 自身的转录本<sup>[24]</sup>,进而直接破坏 RNA 结合蛋白的正常表达与功能,最终扰乱整个调控网络。

2.2.2 轴突 mRNA 翻译减少:突变 FUS 在轴突内的异常积累,是轴突局部翻译抑制的核心始动因素<sup>[25]</sup>。该异常聚集可直接诱发轴突局部应激信号,导致真核翻译起始因子 2 $\alpha$  在丝氨酸 51 位点的磷酸化水平显著升高。而真核翻译起始因子 2 $\alpha$  与鸟嘌呤交换因子 eIF2B 的结合是 mRNA 与核糖体组装及翻译起始的必需环节,磷酸化的真核翻译起始因子 2 $\alpha$  丧失该结合能力后,翻译起始过程被直接阻断。与此同时,应激信号进一步激活下游调控通路:一方面诱导整合应激反应关键效应因子 ATF4 的 mRNA 水平上调,另一方面促进热休克转录因子表达升高,二者协同放大翻译抑制效应。通过这一应激介导的信号通路,突变 FUS 可显著下调轴突中两类关键基因的表达:其一为涵盖大、小核糖体亚基成分的 16 个核糖体蛋白亚基基因,直接导致轴突内核糖体数量减少;其二为对突触功能至关重要的离子通道及转运体 mRNA,此类分子作为轴突局部翻译的核心靶标,其表达下调进一步加剧轴突翻译功能紊乱。该轴突 mRNA 翻译减少的分子机制,已通过体内外实验得到充分验证<sup>[26]</sup>。

### 2.3 神经元功能与信号传递机制——运动神经元兴奋性失衡与连接破坏

2.3.1 运动神经元兴奋性低下:在 ALS 患者的 MN 中,电生理异常是常见病理表现,其中过度兴奋与低兴奋性均被认为是关键病理生理缺陷。对于 FUS-ALS,Naujoek 等<sup>[27]</sup>提出,MN 低兴奋性是其关键致病机制,其特征表现为重复及自发动作电位减少、突触活动降低及细胞内  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  比率下降;但 MN 在 FUS-ALS 中选择性退化的具体原因仍未阐明。一种观点认为,以长轴突为特征的 MN 首先发生退变,且最远端轴突的功能改变往往出现在疾病的早期阶段<sup>[28]</sup>。从生理功能来看,蛋白质、mRNA、脂质等维持轴突功能的关键生物大分子,大多在 MN 细胞体内合成后,通过轴突转运系统输送至远端轴突;而突变 FUS

可直接导致该轴突转运过程发生缺陷,进而引发远端轴突功能丧失并最终导致轴突向体细胞方向回缩。此外,轴突转运的能量供应主要依赖线粒体,且 5%~20% 的线粒体与内质网紧密相邻,形成内质网-线粒体接触位点(mitochondria-associated ER membrane, MAM)。MAM 是脂质代谢和线粒体功能调控的重要枢纽,同时在内质网向线粒体的  $\text{Ca}^{2+}$  转运过程中发挥关键作用,而线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  稳态是维持其能量代谢功能的重要前提。在 FUS-ALS 患者中,脂质水平变化(如甘油磷脂)与疾病进展密切相关。脂质作为髓鞘膜的核心组成成分,其稳态直接影响髓鞘的稳定性与完整性。从代谢通路来看,线粒体中的大部分甘油磷脂最初在内质网中合成,而 MAM 是介导内质网与线粒体间脂质交换的关键结构。具体而言,MAM 可促进甘油磷脂的跨膜运输,磷脂酰胆碱即通过磷脂酰乙醇胺途径在内质网中合成后,需经 MAM 介导的转运过程移位至线粒体,以维持膜结构完整性。已有研究证实,磷脂酰胆碱水平降低与包括 MN 疾病在内的多种神经变性疾病密切相关<sup>[29]</sup>,而这一脂质代谢异常在 FUS-ALS 的致病机制中也至关重要。

**2.3.2 肌肉乙酰胆碱受体表达改变:神经肌肉接头(neuromuscular junction, NMJ)是 MN 与骨骼肌纤维之间的化学突触,是神经肌肉传递的核心结构。在哺乳动物中,该传递过程由突触前末端释放的乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)介导,ACh 与突触后膜上的烟碱乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, AChR)结合后启动下游信号。在正常过程中,agrin-LRP4-MuSK-ERM 信号轴可将 AChR 亚基基因转录至 NMJ 下方的突触下肌细胞核,使 AChR 在突触后膜精准聚集<sup>[30]</sup>。而在正常成年骨骼肌中,FUS 蛋白显著富集于突触下肌核,其通过多重机制协同调控突触特异性基因转录:一是直接结合 Chrna1、Chrnd、Chrne 等 AChR 关键亚基编码基因的启动子区域;二是与 ETS 转录因子 ERM 发生 RNA 非依赖的直接相互作用,二者协同激活 Chrn 基因转录;三是在诱导突触基因表达的关键分子 agrin 激活 Chrne 转录的过程中发挥必需作用<sup>[31]</sup>。然而,在 FUS-ALS 患者中,突变 FUS 发生胞质错位,导致其无法正常进入细胞核,突触下肌核中的 FUS 富集现象消失。核内 FUS 水平降低使其无法有效结合 Chrn 基因启动子,丧失对 Chrn 转录的激活功能,还进一步削弱 Chrn 基因的转录活性,切断了 Chrn 转录的上游调控通路;同时,肌肉中突变 FUS 产生的细胞自主性毒性会进一步加剧这一病理进程。Picchiarelli 等<sup>[32]</sup>的研究已在 FUS-ALS 患者的肌肉病理样本中验证了上述机制的临床相关性,明确肌肉 AChR 表达异常是 FUS-ALS 的重要病理特征。**

**2.4 应激与颗粒异常机制——运动神经元应激应答的毒性转化** 异常细胞质应激颗粒(stress granules, SG)的形成是 FUS-ALS 相关病理进程的重要细胞机制之一。作为细胞内应激响应性聚集体,SG 主要由非翻译多聚腺苷酸化 mRNA、翻译起始因子、小核糖体亚基及 RNA 结合蛋白等成分构成,其生理功能是当细胞遭遇氧化应激、热休克或缺血等损伤时,通过将能量代谢从蛋白质翻译转向细胞修复,实现对细胞的保护性调控。在 FUS-ALS 患者中,SG 的形成呈现病理性特征,且这一过程需满足两个关键前提:一是 FUS 在细胞质中的异常积累,二是细

胞应激信号的激活,二者缺一不可。突变 FUS 在细胞质的异常积聚,激活热休克反应通路,促使热休克因子 HSF1 磷酸化并入核,诱导 HSP70、HSP40 等分子伴侣蛋白表达。生理状态下,这些分子伴侣可参与突变 FUS 等错误折叠蛋白的降解或构象重构,但在热休克等强应激条件下,分子伴侣会被大量消耗,导致其无法参与 SG 的正常分解,形成病理性聚集体。这种异常聚集体可通过干扰 RNA 代谢、诱导自身进一步聚集等方式,逐步破坏神经元功能,最终导致神经元死亡<sup>[33]</sup>。既往研究在死亡 FUS-ALS 患者的脑和脊髓组织切片中,成功检测到应激颗粒标志物蛋白的表达<sup>[34]</sup>,这一发现为 SG 形成与 FUS-ALS 发病机制相关提供了重要依据。

## 2.5 蛋白质与能量代谢机制——运动神经元生存基础的衰竭

**2.5.1 线粒体功能障碍:**在 FUS-ALS 中,FUS 的异常定位可导致其从细胞核向线粒体错误迁移,而这一靶向转运过程由 HSP60 介导。HSP60 作为关键分子桥梁,在应激反应、蛋白质折叠及细胞信号传导中发挥重要作用,其表达模式兼具组成型与应激诱导型特征,且在细胞质基质和线粒体基质中均已被发现。已有研究证实,FUS 与 HSP60 存在直接相互作用,下调 HSP60 表达可显著减少线粒体中的 FUS 聚集,同时增加核内 FUS 含量<sup>[35]</sup>,明确了 HSP60 在调控 FUS 亚细胞定位及线粒体靶向过程中的核心作用。这一机制得到了临床病理与体外实验双重验证,在 2 例 FUS-ALS 患者的脊髓组织样本中发现存在线粒体与内质网结构紊乱,其中 1 例携带 FUS-P525L 突变<sup>[36]</sup>;另外 2 种 FUS-ALS 突变体(R521G、R521H)在运动神经元中的表达,可直接诱发线粒体功能障碍<sup>[37]</sup>。

**2.5.2 蛋白质翻译减少:**FUS 突变可通过多通路协同作用导致蛋白质翻译减少,该过程以“早期保护性抑制”向“长期毒性效应”转化为核心特征。FUS 突变导致 FUS 蛋白滞留于细胞质并触发细胞应激反应,进而激活整合应激反应、热休克反应两大通路,同时通过调控 RNA 结合蛋白相分离平衡,从全局及选择性翻译两个层面抑制蛋白质合成,最终推动神经退行性病变。FUS 突变可激活内质网应激相关的蛋白激酶 R 样内质网激酶,减少细胞内蛋白质合成总量。同时,促进转录因子 Atf4 表达,进而选择性调控分子伴侣、凋亡因子等应激相关基因的翻译。在疾病早期阶段,这种翻译抑制具有保护性意义,可以通过减少突变 FUS 错误折叠蛋白的合成,缓解蛋白质毒性蓄积;但长期持续激活会导致轴突运输相关蛋白等关键功能蛋白合成不足,尤其在运动神经元轴突局部,翻译抑制会直接破坏轴突稳态,加速病变进程<sup>[38]</sup>。细胞质 FUS 异常积聚的同时激活热休克反应通路,使分子伴侣蛋白无法参与 SG 的正常降解。作为细胞质中由 RNA 和蛋白质组成的无膜凝聚体,SG 的核心功能是滞留翻译相关分子以抑制全局蛋白质翻译、促进应激相关转录物选择性翻译;而 FUS 突变会导致 SG 动态平衡异常,使翻译分子机制长期滞留于 SG 中,无法参与正常蛋白质合成,进一步放大翻译抑制效应<sup>[33]</sup>。此外,Birsa 等<sup>[39]</sup>的研究揭示了另一关键机制,FUS 突变可改变脆性 X 信使核糖核蛋白(fragile X messenger ribonucleoprotein, FMRP)的相分离平衡,导致 FMRP 与突变 FUS 形成共凝聚体,进而选择性抑制 FMRP 靶 mRNA 的翻

译,此类靶 mRNA 包含大量轴突功能相关蛋白的编码序列,其翻译受抑制会直接影响轴突功能维持,与全局翻译抑制协同加重神经退行性病变。

### 3 小结与展望

在 FUS-ALS 的病理进程中,上述分子机制构成了一个复杂且相互关联的调控网络。具体而言,核孔功能受损导致 RNA 输出异常,进而引起剪接障碍和蛋白翻译下降;异常聚集的 FUS 蛋白诱导应激颗粒形成,同时破坏线粒体功能;而线粒体损伤又进一步加剧氧化应激和 DNA 损伤,多种损伤途径共同作用,最终导致运动神经元的选择性变性丢失。尽管 FUS-ALS 的发病机制已得到深入研究,但目前该疾病的治疗手段仍十分有限,且以对症支持治疗为主,缺乏针对病因的特异性基因治疗。目前正在研发的新药 Jacifusen 已在 FUS-ALS 小鼠模型中证实可减少运动神经元丢失,并减轻神经肌肉接头去神经支配,鞘内注射 Jacifusen 可降低 FUS-ALS 患者体内 FUS 蛋白水平<sup>[40]</sup>。除了 Jacifusen 这一潜在的治疗药物外,针对 FUS 的其他特异性治疗,如基因编辑、反义寡核苷酸、RNA 干扰和小分子药物等,也正在积极研发中。深入了解这些病理机制之间的内在联系与信号传导通路,不仅有助于加深对 FUS-ALS 发病机制的理解,更为开发高效的靶向干预治疗、延缓疾病进展及改善患者预后提供了关键的理论基础和新的治疗方向,从而为治疗这一致命性神经退行性疾病带来了新的希望。

综上所述,FUS-ALS 的病理过程是一个由核孔功能障碍、RNA 代谢异常、蛋白聚集、线粒体损伤和氧化应激等多个环节共同构成的复杂病理网络。这种多因素、多通路的致病机制,使其治疗充满复杂性和挑战性。对这些机制的深入理解和对关键致病靶点(如 FUS 蛋白)的靶向干预,为开发特异性治疗带来了新的机遇。当前正在研发中的新治疗方法,为改善 FUS-ALS 患者的预后提供了希望。未来的研究应进一步整合多组学数据和动物模型,以更全面地揭示 FUS-ALS 的病理机制,并加速将基础研究成果转化为临床应用。

### 参考文献

- [1] 赵京燕,李建军,张强胜,等. SOD1G72S 基因突变致散发型肌萎缩侧索硬化症 1 例 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(1): 88-89. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.01.019.
- [2] Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review [J]. Eur J Neurol, 2020, 27(10): 1918-1929. DOI:10.1111/ene.14393.
- [3] Vance C, Rogelj B, Hortobágyi T, et al. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6 [J]. Science, 2009, 323(5918): 1208-1211. DOI:10.1126/science.1165942.
- [4] Tejido C, Pakravan D, Bosch LVD. Potential therapeutic role of HDAC inhibitors in FUS-ALS [J]. Front Mol Neurosci, 2021, 14: 686995. DOI:10.3389/fnmol.2021.686995.
- [5] Mariani D, Setti A, Castagnetti F, et al. ALS-associated FUS mutation reshapes the RNA and protein composition of stress granules [J]. Nucleic Acids Res, 2024, 52(21): 13269-13289. DOI:10.1093/nar/gkac942.
- [6] Szweczyk B, Zimyanin V, Japtok J, et al. Activation of polo-like kinase 1 correlates with selective motor neuron vulnerability in familial ALS [J]. Cell Rep, 2025, 44(9): 116113. DOI:10.1016/j.celrep.2025.116113.
- [7] Chen L. FUS mutation is probably the most common pathogenic gene for JALS, especially sporadic JALS [J]. Rev Neurol (Paris), 2021, 177(4): 333-340. DOI:10.1016/j.neurol.2020.06.010.
- [8] Grassano M, Brodini G, De Marco G, et al. Phenotype analysis of fused in sarcoma mutations in amyotrophic lateral sclerosis [J]. Neurol Genet, 2022, 8(5): e200011. DOI:10.1212/nxg.000000000200011.
- [9] Naumann M, Peikert K, Günther R, et al. Phenotypes and malignancy risk of different FUS mutations in genetic amyotrophic lateral sclerosis [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(12): 2384-2394. DOI:10.1002/acn3.50930.
- [10] Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, et al. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88(7): 540-549. DOI:10.1136/jnnp-2016-315018.
- [11] Rother F, Parmar AR, Bodenhausen JS, et al. Deficiency in KPNA4, but not in KPNA3, causes attention deficit/hyperactivity disorder like symptoms in mice [J]. Genes (Basel), 2025, 16(6): 690. DOI:10.3390/genes16060690.
- [12] Lin YC, Kumar MS, Ramesh N, et al. Interactions between ALS-linked FUS and nucleoporins are associated with defects in the nucleocytoplasmic transport pathway [J]. Nat Neurosci, 2021, 24(8): 1077-1088. DOI:10.1038/s41593-021-00859-9.
- [13] D'Angelo MA, Raices M, Panowski SH, et al. Age-dependent deterioration of nuclear pore complexes causes a loss of nuclear integrity in postmitotic cells [J]. Cell, 2009, 136(2): 284-295. DOI:10.1016/j.cell.2008.11.037.
- [14] Pal A, Kretner B, Abo-Rady M, et al. Concomitant gain and loss of function pathomechanisms in C9ORF72 amyotrophic lateral sclerosis [J]. Life Sci Alliance, 2021, 4(4): e202000764. DOI:10.26508/lsa.202000764.
- [15] Nogami M, Sano O, Adachi-Tominari K, et al. DNA damage stress-induced translocation of mutant FUS proteins into cytosolic granules and screening for translocation inhibitors [J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 953365. DOI:10.3389/fnmol.2022.953365.
- [16] Kodavati M, Maloji Rao VH, Mitra J, et al. Selective inhibition of cytosolic PARylation via PARG99: A targeted approach for mitigating fus-associated neurodegeneration [J]. bioRxiv, 2024. DOI:10.1101/2024.11.25.625276.
- [17] Naumann M, Pal A, Goswami A, et al. Impaired DNA damage response signaling by FUS-NLS mutations leads to neurodegeneration and FUS aggregate formation [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 335. DOI:10.1038/s41467-017-02299-1.
- [18] Zimyanin V, Dash BP, GroBmann D, et al. Axonal transcriptome reveals upregulation of PLK1 as a protective mechanism in response to increased DNA damage in FUS (P525L) spinal motor neurons [J]. bioRxiv, 2024. DOI:10.1101/2024.11.20.624439.
- [19] Kodavati M, Wang H, Guo W, et al. FUS unveiled in mitochondrial DNA repair and targeted ligase-1 expression rescues repair-defects in

- FUS-linked motor neuron disease [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2156. DOI:10.1038/s41467-024-45978-6.
- [20] Tsuiji H. Elucidation of the molecular mechanism underlying aberrant formation of RNA granules in neurons of ALS patients and its regulation [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2025, 145(7): 583-588. DOI: 10.1248/yakushi.24-00209-1.
- [21] Yamazaki T, Chen S, Yu Y, et al. FUS-SMN protein interactions link the motor neuron diseases ALS and SMA [J]. *Cell Rep*, 2012, 2(4): 799-806. DOI:10.1016/j.celrep.2012.08.025.
- [22] Groen EJ, Fumoto K, Blokhuis AM, et al. ALS-associated mutations in FUS disrupt the axonal distribution and function of SMN [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(18): 3690-3704. DOI:10.1093/hmg/ddt222.
- [23] Gadgil A, Walczak A, Stepień A, et al. ALS-linked FUS mutants affect the localization of U7 snRNP and replication-dependent histone gene expression in human cells [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11868. DOI:10.1038/s41598-021-91453-3.
- [24] Fratta P, Isaacs AM. The snowball effect of RNA binding protein dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Brain*, 2018, 141(5): 1236-1238. DOI:10.1093/brain/awy091.
- [25] Von Kügelgen N, Ludwik K, Mendonsa S, et al. Neuromuscular dysfunction in patient-derived FUSR244RR-ALS iPSC model via axonal downregulation of neuromuscular junction proteins [J]. *NAR Mol Med*, 2025, 2(2): ugaf005. DOI:10.1093/narmme/ugaf005.
- [26] López-Erauskin J, Tadokoro T, Baughn MW, et al. ALS/FTD-linked mutation in FUS suppresses intra-axonal protein synthesis and drives disease without nuclear loss-of-function of FUS [J]. *Neuron*, 2020, 106(2): 354. DOI:10.1016/j.neuron.2020.04.006.
- [27] Naujock M, Stanslowsky N, Bufler S, et al. 4-Aminopyridine induced activity rescues hypoexcitable motor neurons from amyotrophic lateral sclerosis patient-derived induced pluripotent stem cells [J]. *Stem Cells*, 2016, 34(6): 1563-1575. DOI:10.1002/stem.2354.
- [28] Baldwin KR, Godena VK, Hewitt VL, et al. Axonal transport defects are a common phenotype in *Drosophila* models of ALS [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(12): 2378-2392. DOI:10.1093/hmg/ddw105.
- [29] Rickman OJ, Baple EL, Crosby AH. Lipid metabolic pathways converge in motor neuron degenerative diseases [J]. *Brain*, 2020, 143(4): 1073-1087. DOI:10.1093/brain/awz382.
- [30] Tintignac LA, Brenner HR, Rüegg MA. Mechanisms regulating neuromuscular junction development and function and causes of muscle wasting [J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(3): 809-852. DOI:10.1152/physrev.00033.2014.
- [31] Makanae Y, Ato S, Kouzaki K, et al. Acute high-intensity muscle contraction moderates AChR gene expression independent of rapamycin-sensitive mTORC1 pathway in rat skeletal muscle [J]. *Exp Physiol*, 2025, 110(1): 127-146. DOI:10.1113/ep091006.
- [32] Picchiarelli G, Demestre M, Zuko A, et al. FUS-mediated regulation of acetylcholine receptor transcription at neuromuscular junctions is compromised in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(11): 1793-1805. DOI:10.1038/s41593-019-0498-9.
- [33] Szewczyk B, Günther R, Japtok J, et al. FUS ALS neurons activate major stress pathways and reduce translation as an early protective mechanism against neurodegeneration [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(2): 112025. DOI:10.1016/j.celrep.2023.112025.
- [34] Anderson P, Kedersha N. Stress granules: the Tao of RNA triage [J]. *Trends Biochem Sci*, 2008, 33(3): 141-150. DOI:10.1016/j.tibs.2007.12.003.
- [35] Deng J, Yang M, Chen Y, et al. FUS Interacts with HSP60 to promote mitochondrial damage [J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(9): e1005357. DOI:10.1371/journal.pgen.1005357.
- [36] Goldstein O, Inbar T, Kedmi M, et al. FUS-P525L Juvenile amyotrophic lateral sclerosis and intellectual disability: Evidence for association and oligogenic inheritance [J]. *Neurol Genet*, 2022, 8(4): e200009. DOI:10.1212/nxg.0000000000200009.
- [37] Tradewell ML, Yu Z, Tibshirani M, et al. Arginine methylation by PRMT1 regulates nuclear-cytoplasmic localization and toxicity of FUS/TLS harbouring ALS-linked mutations [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(1): 136-149. DOI:10.1093/hmg/ddr448.
- [38] Rossi S, Rompietti V, Antonucci Y, et al. UsnRNP trafficking is regulated by stress granules and compromised by mutant ALS proteins [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 138: 104792. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.104792.
- [39] Birsa N, Ule AM, Garone MG, et al. FUS-ALS mutants alter FMRP phase separation equilibrium and impair protein translation [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(30): eabf8660. DOI:10.1126/sciadv.abf8660.
- [40] Shneider NA, Harms MB, Korobeynikov VA, et al. Antisense oligonucleotide jacifusen for FUS-ALS: an investigator-initiated, multi-centre, open-label case series [J]. *Lancet*, 2025, 405(10494): 2075-2086. DOI:10.1016/s0140-6736(25)00513-6.

(收稿日期:2025-11-05)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.023

综 述

# 单侧椎板入路双侧椎管减压术临床应用研究进展

耿鹏展综述 王鹏审校



基金项目: 河北省重点研发计划项目(2037-77110D); 河北省中医药管理局科研计划项目(2020067)

作者单位: 050091 石家庄, 河北中医药大学研究生学院(耿鹏展); 050011 石家庄, 河北中医药大学第一附属医院骨伤一科(王鹏)

通信作者: 王鹏, E-mail: 3180457832@qq.com

**【摘要】** 单侧椎板入路双侧椎管减压术(ULBD)是近年来广泛应用于临床的一项脊柱微创技术,在治疗腰椎管狭窄症中具有独特优势。与传统椎间孔镜技术相比,ULBD可减少患者术后并发症、术中出血量并加快患者术后恢复,得到脊柱外科学者的广泛关注。文章旨在总结单侧椎板入路双侧椎管减压术的临床应用发展历程,以及其在腰椎管狭窄症、颈椎管狭窄症及胸椎退行性疾病等方面的临床应用进展,以期对该技术进一步改良,在临床中获得更好的推广与应用。

**【关键词】** 单侧入路双侧减压术; 内镜手术; 腰椎管狭窄症; 颈椎管狭窄症; 胸椎退行性疾病

**【中图分类号】** R687.3 **【文献标识码】** A

## Clinical application analysis of bilateral spinal canal decompression technique through unilateral laminectomy Geng

Pengzhan\*, Wang Peng.\* Graduate School of Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China

Funding program: Hebei Key Research and Development Project(2037-77110D); Research Project of the Hebei Health Administration Bureau of Traditional Chinese Medicine(2020067)

Corresponding author: Wang Peng, E-mail: 3180457832@qq.com

**【Abstract】** The technique of unilateral laminotomy for bilateral decompression(ULBD) is a minimally invasive technique widely used in clinical practice in recent years. It has unique advantages in treating degenerative diseases such as lumbar spinal stenosis and lumbar disc herniation. Nevertheless, research reports on this technique in China are relatively scarce compared to those abroad. The most significant difference compared to previous intervertebral foramen endoscopic techniques is that a unilateral approach from the back of the vertebral body is used to achieve complete decompression of the dural sac, fully preserving the stability of the patient's spine after surgery, reducing postoperative complications, reducing intraoperative bleeding, and accelerating postoperative health. Its significant advantages have attracted widespread attention from many spinal surgeons, leading to further research and clinical application of this technology. The purpose of this article is to summarize the clinical application process of The technique of unilateral laminotomy for bilateral decompression. It is discovered that this technology is not limited to the treatment of lumbar degenerative diseases, but can also be applied to cervical and thoracic degenerative diseases. However, there are still a few postoperative complications, and further improvement is required doing better clinical efficacy.

**【Key words】** Unilateral laminectomy for bilateral decompression; Endoscopic surgery; Lumbar spinal stenosis; Cervical spinal stenosis; Thoracic degenerative disease

随着医学技术的不断发展,单侧椎板入路双侧椎管减压术(unilateral laminectomy for bilateral decompression, ULBD)在脊柱外科领域取得了显著的进展,该技术采用单侧入路手术,保留对侧关节突和神经结构,以维持术后脊柱稳定性,同时对受压的硬膜囊及双侧受压的神经根做到有效和充分的减压,减少患者术后并发症,术中出血量少,术后康复快。与以往单纯椎板切除术等开放型手术相比,其可以对硬膜囊及双侧神经根进行充分减压,能较少破坏腰椎后纵韧带复合体以维持脊柱稳定性,降低伤口感染引起椎管内感染等术后并发症发生率。近年

来 ULBD 技术受到广泛关注,相关研究逐渐增多,本文系统综述 ULBD 技术在当前临床中的应用进展,分析该技术存在的优势与不足,为该技术未来的发展提供借鉴。

### 1 ULBD 技术概述

ULBD 技术最早于 1988 年由 Young 等提出,该技术通过显微镜下定位到神经受压的主要区域,最低限度地切除增厚的黄韧带和相邻的椎板形成一个宽厚的开窗,以便完全切除被压迫神经周围的组织,充分保留了棘突、大部分小关节突关节、椎板及棘间韧带,维持了脊柱的稳定性,促进早期活动和减少住院

时间<sup>[1]</sup>。McCulloch 等于 1991 年报道经改良后的 ULBD 技术,将手术切除范围精准细化修改——在保证同等神经减压效果的前提下,减少对小关节突、椎板、棘间韧带及周围软组织切除范围,更大限度地保证脊椎稳定性,减少术后并发症,缩短患者术后康复的疗程;此次改进标志着单侧椎板入路双侧椎管减压术趋近成熟,更多的脊柱外科医生开始将此技术应用于临床<sup>[2]</sup>。随着内镜技术的发展,为 ULBD 技术带来了新的可能性,2002 年, Khoo 等借助腰椎内窥镜系统 (microendoscopic discectomy, MED) 实现 ULBD 技术操作,使这一过程更加微创和精准,且早期临床效果与其他手术方式治疗腰椎管狭窄症无明显差异<sup>[3]</sup>。此后,该技术逐步在 MED 和脊柱内镜的辅助下得到广泛应用。2008 年, Rutten 等<sup>[4]</sup>提出的脊柱内镜辅助下椎板间入路技术,是 ULBD 技术最具标志性的转变,它推动了该技术的进一步发展,其优势在于脊柱内镜为医生提供更大、更清晰的术区图像,使得医生能够更精准地定位和精细化操作,从而提高了手术的效率和安全性。受限于内镜移动范围有时不能对压迫神经的黄韧带等软组织外侧骨质充分切除导致对被压神经的减压不彻底。为此, Komp 等学者于 2011 年提及全内镜下单侧椎板间入路双侧减压技术,扩大了术区视野,具有良好的可视性,更便于术者操作,不仅对被压迫神经做到充分减压,还缩短了手术时间<sup>[5]</sup>。2023 年 Siepe 等<sup>[6]</sup>对 ULBD 技术做了细微调整,采用“over the top”技术通过单侧切口切开椎板到达椎管,切除椎管中央部位黄韧带,将套管及内镜向对侧倾斜越过中线,从上方进行对侧减压以实现椎管的扩大和神经减压。这种方法可以更少地破坏脊柱稳定性,同时保留对侧的正常生理解剖结构。

总之,近年来 ULBD 技术不断改进,并在临床上得到广泛应用,其具有创伤小、术后并发症少、康复快、经济负担小等优势<sup>[7]</sup>,深受脊柱外科医生及学术界的重视与青睐,因而相关的临床研究和生物力学研究也随之展开。

## 2 ULBD 技术的临床应用

### 2.1 腰椎管狭窄症 (lumbar spinal stenosis, LSS)

LSS 是老年人最常见的腰椎退行性疾病,腰椎退行性改变后压迫神经根并引起相应的神经症状,表现为腰背痛、腿痛、间歇性跛行和行走困难等<sup>[8-10]</sup>。疾病早期通常建议患者选择保守治疗,随着疾病的进展,神经症状的严重程度进一步加重,进而使得患者活动功能显著减退,且保守治疗无明显疗效,严重影响患者生活质量,则需进行手术治疗。减压和固定融合被认为是 LSS 的“标准”手术治疗方案<sup>[11]</sup>,融合手术通过切除大量骨质和韧带来充分减压神经,因此创伤较大,对脊柱力学结构的破坏较为严重,其可能导致节段性脊柱不稳<sup>[12]</sup>。此外,融合手术需要使用椎弓根螺钉来维持脊柱的稳定性,而对韧带在维持脊柱力学结构中的作用关注较少<sup>[13]</sup>。相比之下,非融合手术在确保神经充分减压的同时,尽量减少对骨质和韧带的破坏,注重保持韧带的生理功能,可更好地保留脊柱的活动性和柔韧性。Kaptan 等<sup>[14]</sup>对 50 例患有单节段腰椎管狭窄症的中老年患者进行为期 4 年的回顾性研究,其研究结果表明显微镜下 ULBD 术不仅创伤小,还能有效降低术后脊柱不稳定发生率,是一种治疗腰椎管狭窄症

的有效方法。

采用 ULBD 术治疗腰椎管狭窄症,可在实现对受压神经充分减压的同时,最大限度地维持脊柱稳定性,并降低术后并发症发生率;该术式治疗腰椎管狭窄症的临床有效率可达 96%<sup>[15]</sup>。一项前瞻性研究对 54 例 LSS 患者采用随机分组法分为 ULBD 组和开放式椎板减压术组,2 组患者术后疼痛视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS)、活动功能障碍指数 (ODI) 评分较术前均有明显改善,但 2 组患者间比较差异无统计学意义<sup>[16]</sup>,其结果表明 ULBD 在改善肢体活动功能方面能达到与开放式椎板减压术相同的疗效。Wu 等<sup>[17]</sup>纳入 116 例腰椎管狭窄症患者,采用前瞻性队列研究 ULBD 治疗腰椎管狭窄症的疗效,并进行为期 2 年的随访,所有患者术后下肢疼痛、VAS 评分、ODI 评分较术前均有明显改善,且患者对术后恢复程度满意度较高,表明采用 ULBD 手术方式治疗腰椎管狭窄症操作安全、疗效确切。Hua 等<sup>[18]</sup>对 24 例确诊腰椎管狭窄并接受 ULBD 术治疗的患者进行回顾性研究,术后进行 3、6、12、24 个月随访,均行数字 X 线摄影 (digital radiography, DR)、CT、MR 检查,并比较矢状面参数 (包括滑移率和滑移角度) 评估脊椎稳定性;记录术前、术后下肢疼痛、VAS 评分、ODI 评分变化,研究结果表明,接受 ULBD 术治疗的患者术前、术后滑移率及滑移角度无显著差异,且术后未发生并发症,可见,ULBD 治疗腰椎管狭窄症安全性较好,且术后脊柱稳定性能达到术前水平。总体来说,ULBD 治疗 LSS 是一种有效且安全性高的手术方式,广泛应用于临床,但相关研究普遍存在样本量较少,应当通过合作进行多中心研究、利用已有的大型数据库或注册系统,或者通过长期随访来收集更多信息以扩大样本量,使得研究结果更具代表性。

### 2.2 胸椎黄韧带骨化 (thoracic ossification of the ligamentum flavum, TOLF)

TOLF 是黄韧带胶原纤维在基因、转录因子及重复高强度脊柱运动影响下发生的骨化现象<sup>[19]</sup>。骨化黄韧带可导致椎管进行性压迫,并伴有破坏性神经损害,是诱发脊髓病最常见的致病原因之一,临床表现为下肢无力或感觉障碍等<sup>[20]</sup>。胸椎黄韧带骨化发病率较低,约为 3.8%,但由于其发病较为隐匿,临床上通常需要依靠 CT 和 MR 等影像学检查明确诊断,保守治疗效果不佳,神经功能康复困难<sup>[21]</sup>。对已确诊患者通常建议患者采用手术治疗以尽快解除对脊髓的压迫。临床上普遍应用的手术方法包括后路椎板成形术、半椎板切除术、椎板切除术或不伴融合术、椎间孔切除减压术<sup>[21-22]</sup>。尽管上述手术方法能获得较好的疗效,但由于是开放手术,对胸椎的生理解剖结构破坏较大,术后易出现医源性脊柱不稳,患者普遍对其满意度较低。

ULBD 治疗胸椎黄韧带骨化时不仅创伤小、出血少、安全性好,还能有效保证术后脊柱稳定性,减少术后并发症。Kim 等<sup>[23]</sup>采用回顾性研究方法对 51 例 TOLF 患者进行研究,分为 ULBD 组 31 例及胸椎椎板切除术组 20 例,记录患者术前、术后 1 周、术后 6 个月及术后末次随访 VAS 评分、ODI 评分和 JOA 评分。结果 ULBD 组患者评分良好占 39.2%,优秀占 60.7%;胸椎椎板切除术组患者良好占 61.1%,优秀占 27.7%。末次随访 ULBD 组的恢复率为 94.5%,胸椎椎板切除术组为 56.8%,VAS

评分、ODI 评分和 JOA 评分等各项指标比较, ULBD 组均显著优于胸椎椎板切除术组 ( $P < 0.05$ )。提示在椎管充分减压的前提下, 与开胸椎板切除术比较, ULBD 可更显著地改善疼痛和神经功能恢复。

Lin 等<sup>[24]</sup>报道了 32 例胸椎黄韧带骨化患者接受 ULBD 治疗并进行为期 2 年随访的回顾性研究情况, 患者的术中平均失血量为  $(15.48 \pm 5.90)$  ml, 手术时间  $(78.86 \pm 16.66)$  min, 住院时间  $(5.05 \pm 2.58)$  d, 最后访视 JOA 评分较术前有显著改善 (8.33 分 vs. 5.33 分); 术后测量最肥厚黄韧带骨化的横截面积平均为  $(16.27 \pm 11.75)$  mm<sup>2</sup>, 较术前  $(85.27 \pm 23.66)$  mm<sup>2</sup> 明显减少; 术后测量压迫部位脊髓横截面积平均为  $(64.54 \pm 21.36)$  mm<sup>2</sup>, 较术前  $(42.90 \pm 10.60)$  mm<sup>2</sup> 显著增加; 术后测得各项指标、参数较术前均有显著改善。提示 ULBD 治疗 TOLF 创伤性小、术中出血量少, 能高效去除骨化的黄韧带, 从而使得被压迫脊髓得到充分减压, 值得临床推广应用。

**2.3 颈椎管狭窄症 (cervical spinal stenosis, CSS)** 颈椎管狭窄症是由小关节、椎间盘、颈椎周围韧带等软组织退变所致, 压迫神经后引起不适症状, 临床表现为颈肩疼痛、手部功能障碍、步态障碍、四肢运动无力、大小便功能障碍等, 甚至可引起瘫痪, 严重降低患者的生活质量<sup>[25-26]</sup>。老年人为高发人群, 发病率约为 90%, 近年来发病人群逐渐趋于年轻化。对于保守治疗效果不佳的患者, 通常建议手术治疗。由于传统的开放式颈椎椎板切除术在术中切除较多维持脊柱稳定的肌肉群及骨组织, 术后易出现脊柱不稳定、颈椎后凸畸形和轴向疼痛综合征等术后并发症<sup>[27-28]</sup>。全内镜脊柱手术因创伤小、易维持脊柱稳定性、减少术后并发症等优势开始应用于临床, 但全内镜脊柱手术操作范围局限, 只能对术侧进行充分减压, 而对侧不能充分减压导致患者不适症状不能明显改善。ULBD 技术在治疗腰椎管狭窄症等退行性腰椎疾病的显著成效, 进一步将此技术用于治疗颈椎管狭窄症。

Liu 等<sup>[29]</sup>报道了 1 例 70 岁颈椎管狭窄症男性患者, MR 可见第 5 颈椎与第 6 颈椎之间圆形肿物压迫硬膜囊, 临床表现为手部功能障碍、行走功能障碍及四肢麻木、感觉减退 1 年。患者接受脊柱内镜下 ULBD 技术治疗, 术中对 5 颈椎与第 6 颈椎间左侧椎板切开, 切除双侧黄韧带及肿物, 保留右侧小关节突关节, 移除钙化黄韧带及肿物后可见硬膜囊搏动。术后患者手部和行走功能明显改善, 术后 JOA 评分从 9 分增至 15 分。可见此方法在治疗颈椎管狭窄症是可行的, 但仍需大量病例数据来证实 ULBD 在颈椎管狭窄症治疗中的有效性及安全性。

Carr 等<sup>[30]</sup>采用 ULBD 技术治疗 10 例老年颈椎管狭窄症患者并进行回顾性研究。此队病例序列具有独特且复杂的病理: 黄韧带变性导致颈椎管狭窄; 其中 66.7% 患者患有脊髓型颈椎病, 50% 的患者为单节段颈椎管狭窄, 50% 的患者为 2 个节段颈椎管狭窄。平均手术时间  $(128 \pm 18.4)$  min, 平均每节段手术时间  $(93.7 \pm 11.4)$  min, 平均住院时间  $(1.2 \pm 0.2)$  d, 平均随访时间  $(22.0 \pm 4.7)$  月, 最后一次随访脊柱脊髓功能评分 (Nurick-Score)、JOA 评分及 VAS 评分较术前明显改善。结果证实 ULBD 治疗颈椎管狭窄有显著效果, 但未详细报道术后并发症

情况。与传统开放型椎板切除术相比, 尚无确切临床数据证实 ULBD 在治疗颈椎管狭窄在出血量、术后并发症及维护脊柱稳定性等方面的优势。

颈椎前路椎间盘切除减压椎间融合术因其疗效显著广泛应用于临床, 为颈椎管狭窄的主要治疗方法之一<sup>[26]</sup>。为证实 ULBD 在治疗颈椎管狭窄的安全性和有效性, Zhao 等<sup>[31]</sup>将 62 例颈椎管狭窄患者随机分为 ULBD 组 30 例和颈椎前路椎间盘切除减压椎间融合术组 32 例, 并进行为期 4 年的回顾性研究; 术后所有患者颈椎管得到扩大, 病情较术前得到明显改善, 术后 VAS、JOA 评分均优于术前。2 组患者的 VAS、JOA 评分、并发症发生率、患者满意度比较差异无统计学意义, 但 ULBD 组平均手术时间短于颈椎前路椎间盘切除减压椎间融合术组。由此可见, ULBD 技术可以达到开放手术的临床疗效水平, 且具有创伤小、恢复快等优点, 可作为治疗颈椎管狭窄的新方法。

### 3 ULBD 技术的优势及局限性

近年来, 随着医学技术的不断进步和手术方法的创新, 人们发现 ULBD 技术在治疗 LSS 产生的社会效益更符合微创手术治疗理念: “最小创伤、最大利益、最好疗效”, 因而 ULBD 技术受到脊柱外科医师的青睐, 并在临床上得到广泛的推广及应用。脊柱外科的专家及学者经过长期临床研究, 总结了 ULBD 技术在临床应用中的独特优势, 其主要有以下几点: (1) 适应证广泛。ULBD 技术不但在治疗 LSS 取得了显著疗效, 而且在治疗胸椎黄韧带骨化及颈椎管狭窄等颈椎、胸椎退行性疾病中, 同样也取得满意的疗效。(2) 微创性。与传统的双侧减压手术相比, ULBD 技术仅需从单侧切开建立一个手术通道进行操作, 减少对椎旁肌群结构的创伤, 保证了术后脊柱稳定性, 术中出血量少, 还缓解了术后疼痛, 且炎症反应较为轻微<sup>[32-33]</sup>。(3) 神经减压彻底性。ULBD 技术充分融合了脊柱开放式手术的技术特点, 以单侧椎板开窗方式对同侧受压神经减压, 通过变换手术通道的角度对另一侧受压神经减压, 从而实现硬膜囊双侧彻底减压<sup>[34]</sup>。(4) “脊柱稳定”平衡性。ULBD 技术遵循“有限骨性减压与充分韧带切除”的原则, 骨性减压范围限制于上关节突内侧三分之一区域, 避免对侧过度骨性减压, 同时保留关节囊韧带、棘上韧带等软组织及关节突关节骨性结构, 并完整切除黄韧带以解除其对硬膜囊的压迫, 从而有效保证术后脊柱的稳定性及活动度。Hua 等<sup>[35]</sup>为探讨 ULBD 与腰椎融合术在治疗 LSS 疗效上的差异, 对 112 例单节段发病的 LSS 患者进行了回顾性研究, 结果显示, 2 组患者在术后腰椎稳定性方面无显著差异, ULBD 术后能有效维持腰椎稳定性。

通过对 ULBD 技术长期的临床观察发现, 其主要并发症包括硬膜囊撕裂、硬脊膜外血肿、神经根损伤、术后感染等<sup>[36-37]</sup>。硬膜囊撕裂是最常见的并发症, 在 ULBD 术中的总发生率为 3.7%。通常为实现对硬膜囊的充分减压, 则需彻底切除黄韧带, 由于黄韧带钙化和多发性粘连, 手术中剥离黄韧带与硬膜囊时的牵拉可能会导致硬脊膜撕裂的发生率显著增高<sup>[38]</sup>。硬脊膜外血肿是 ULBD 术后较为严重的并发症<sup>[39]</sup>, 其核心机制为术中操作损伤硬膜囊外静脉丛、术中视野与操作范围受限导致止血不彻底, 或围手术期血压升高引发血液持续外渗, 致使血液在

硬膜囊外间隙积聚形成血肿,持续刺激神经。进而出现患者术后疼痛与麻木症状未能缓解,严重时可能导致永久性神经功能损伤,出现下肢肌力减退、持续性腰痛及下肢放射性疼痛伴麻木感等临床表现。神经根损伤是 ULBD 中较为常见的并发症,主要源于两种机制:其一,术中器械操作不当可直接导致神经根机械性损伤;其二,使用射频电极于神经根周围实施止血操作时,电流可能经生理盐水介质发生瞬时扩散,进而损伤神经根<sup>[40]</sup>。ULBD 术后感染发生率相对较低<sup>[41]</sup>,多数感染由术前消毒不彻底或术中操作污染所致。术后感染可能引发硬膜外脓肿、化脓性脊柱炎、脊髓炎等并发症,导致患者持续高热不退、下肢持续性放射性疼痛,且术后需要长期大剂量使用抗菌谱广、抗菌活性强的抗生素抗感染治疗,对患者免疫功能造成不可逆的损害。

#### 4 总结与展望

治疗退行性脊柱疾病时,脊柱外科医师致力于减轻手术创伤,以维持脊柱的灵活性与稳定性。因此,微创脊柱外科技术备受青睐。但操作空间有限,早期微创脊柱外科技术处理双侧侧隐窝狭窄或中央型椎管狭窄时,难以对神经结构充分减压,导致临床症状缓解不完全。开放手术虽能有效解决神经压迫,但创伤大、并发症多,患者接受度低。因此,外科医师不断革新,推动微创脊柱外科向“脊柱外科手术内镜化”方向发展,以期通过内镜微创技术达到开放手术的疗效<sup>[42]</sup>。

ULBD 技术遵循“脊柱外科手术内镜化”的独特治疗理念,通过单一微创切口于脊柱后正中单侧椎板间隙入路建立手术通道。术中变换通道方向,可拓宽手术视野并扩展器械操作范围,从而有效实现双侧神经根及硬膜囊的减压,其神经减压效果与开放手术相当。该技术同时简化了操作步骤,保证了术后脊柱的稳定性与活动度,显著降低了患者感染风险,进而减少了术后并发症。然而,该技术对术者的操作技巧要求较高,学习曲线较为陡峭,且目前仍缺乏标准化的操作流程<sup>[43]</sup>,因此,开展系统化的专业技能培训以培养具备资质的医疗专业人员至关重要。ULBD 技术因术前定位准确,在术前评估和手术计划制定方面更加个性化,可为患者提供精准治疗方案,为治疗脊柱退行性疾病的患者提供了新希望,随着技术的进步与拓展,ULBD 技术有望在治疗更多脊柱疾病方面取得显著成就。

#### 参考文献

[1] Cho HS, Kim SH, Han JS, et al. Radiological outcomes of unilateral laminotomy for bilateral decompression in lumbar spinal stenosis with and without discectomy [J]. *World Neurosurgery*, 2023, 175: e1307-e1314. DOI: 10.1016/j.wneu.2023.04.124.

[2] Gupta S, Marathe N, Chhabra HS, et al. Long-term functional outcomes of endoscopic decompression with distandau technique for lumbar canal stenosis [J]. *Asian Spine Journal*, 2021, 15(4): 431. DOI: 10.31616/asj.2020.0120.

[3] Sriphiroom P, Siramanakul C, Sumritsopak M, et al. Clinical outcomes of interlaminar percutaneous endoscopic uniportal pars decompression for lumbar spondylolysis [J]. *International Journal of Spine Surgery*, 2023, 17(3): 335-342. DOI: 10.14444/8413.

[4] Ruetten S, Komp M, Merk H, et al. Fullendoscopic interlaminar and

transforaminal lumbar discectomy versus conventional microsurgical technique: A prospective, randomized, controlled study [J]. *Spine* 2008, 33(9): 931-939. DOI: 10.1097/brs.0b013e31816c8a7f.

[5] Misra R, Rath NK. Fully endoscopic lumbar spinal surgery: Is it time to change? [J]. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 2021, 23: 101621. DOI: 10.1016/j.jcot.2021.101621.

[6] Siepe CJ, Bridts AL, Ayman M, et al. Full-endoscopic bilateral overthetop decompression in lumbar central stenosis: Surgical technique and outcomes [J]. *European Spine Journal*, 2023, 32(8): 2918-2923. DOI: 10.1007/s00586-023-07750-0.

[7] 蔡海康, 汤杰, 马南, 等. 单侧入路双侧减压治疗高龄腰椎管狭窄症的疗效观察 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2021, 31(6): 497-501. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2021.06.03.

[8] Phan K, Teng I, Schultz K, et al. Treatment of lumbar spinal stenosis by microscopic unilateral laminectomy for bilateral decompression: A technical note [J]. *Orthop Surg*, 2017, 9(2): 241-246. DOI: 10.1111/os.12335.

[9] Lin GX, Yao ZK, Xin C, et al. A meta-analysis of clinical effects of microscopic unilateral laminectomy bilateral decompression (ULBD) versus biportal endoscopic ULBD for lumbar canal stenosis [J]. *Frontiers in Surgery*, 2022, 9: 1002100. DOI: 10.3389/fsurg.2022.1002100.

[10] Chen KT, Choi KC, Shim HK, et al. Fullendoscopic versus microscopic unilateral laminotomy for bilateral decompression of lumbar spinal stenosis at L4 - L5: comparative study [J]. *International Orthopaedics*, 2022, 46(12): 2887-2895. DOI: 10.1007/s00264-022-05549-0.

[11] 曾祥旭, 申延清, 许德荣, 等. Endo-ULBD 与 PLIF 治疗多节段中央型腰椎管狭窄症的早期临床疗效对比 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2022, 43(1): 88-95. DOI: 10.7652/jdyxb202201015.

[12] 乔涵, 赵杰. 从生物力学角度看腰椎手术发展 [J]. *医用生物力学*, 2022, 37(1): 4-17. DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.01.002.

[13] 刘合庆, 张娟, 李松, 等. 经皮全可视脊柱内镜 360° 椎管减压术治疗腰椎管狭窄症的临床对照研究 [J]. *中外医疗*, 2021, 40(16): 18-22. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2021.16.018.

[14] Kaptan H, Kasimcan Ö, Özyörtük S, et al. Microscopic unilateral approach for bilateral decompression of lumbar spinal stenosis [J]. *Archives of Iranian Medicine*, 2022, 25(11): 742-747. DOI: 10.34172/aim.2022.117.

[15] 朱小龙, 章铁琦, 华永均, 等. 脊柱内镜下单侧入路双侧椎管减压术治疗腰椎管狭窄合并 I 度退行性滑脱疗效分析 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2023, 38(11): 1170-1173. DOI: 10.7531/j.issn.1672-9935.2023.11.012.

[16] He LM, Li JR, Wu HR, et al. Percutaneous endoscopic posterior lumbar interbody fusion with unilateral laminotomy for bilateral decompression vs. open posterior lumbar interbody fusion for the treatment of lumbar spondylolisthesis [J]. *Frontiers in Surgery*, 2022, 9: 915522. DOI: 10.3389/fsurg.2022.915522.

[17] Wu MH, Wu PC, Lee CY, et al. Outcome analysis of lumbar endoscopic unilateral laminotomy for bilateral decompression in patients with degenerative lumbar central canal stenosis [J]. *The Spine Journal*, 2021, 21(1): 122-133. DOI: 10.1016/j.spinee.2020.08.010.

- [18] Hua W, Wang B, Ke W, et al. Comparison of clinical outcomes following lumbar endoscopic unilateral laminotomy bilateral decompression and minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion for onelevel lumbar spinal stenosis with degenerative spondylolisthesis [J]. *Frontiers in Surgery*, 2021, 7: 596327. DOI: 10.3389/fsurg.2020.596327.
- [19] Daniels AH, McDonald CL, Basques BA, et al. ossified ligamentum flavum; Epidemiology, treatment, and outcomes [J]. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2022, 30 ( 12 ): e842-e851. DOI: 10.5435/jaaos-d-21-01253.
- [20] 黄保华, 胡江, 钟远鸣, 等. 胸椎黄韧带骨化内镜下保留关节突减压 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2024, 32 ( 9 ): 851-854. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2024.09.15.
- [21] Onishi E, Yasuda T, Yamamoto H, et al. Outcomes of surgical treatment for thoracic myelopathy: A single institutional study of 73 patients [J]. *Spine*, 2016, 41 ( 22 ): E1356-E1363. DOI: 10.1097/brs.0000000000001622.
- [22] Shah D, Dhawale A, Chaudhary K, et al. Skeletal fluorosis with thoracic myelopathy: A report of 2 cases [J]. *International Journal of Spine Surgery*, 2021, 14 ( s4 ): S89-S95. DOI: 10.14444/7170.
- [23] Kim HS, Wu PH, Kim JY, et al. Comparative clinical and radiographic cohort study: Uniportal thoracic endoscopic laminotomy with bilateral decompression by using the Iblock resection technique and thoracic open laminotomy with bilateral decompression for thoracic ossified ligamentum flavum [J]. *Operative Neurosurgery*, 2022, 22 ( 6 ): 391-399. DOI: 10.1227/ons.0000000000000145.
- [24] Lin YP, Lin R, Chen S, et al. Thoracic fullendoscopic unilateral laminotomy with bilateral decompression for treating ossification of the ligamentum flavum with myelopathy [J]. *Annals of Translational Medicine*, 2021, 9 ( 12 ): 977. DOI: 10.21037/atm-21-2181.
- [25] Caffard T, Arzani A, Verna B, et al. Association between severity of the cervical foraminal stenosis and paraspinous muscle parameters in patients undergoing anterior cervical discectomy and fusion [J]. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 2023, 40 ( 3 ): 274-281. DOI: 10.3171/2023.10.spine23658.
- [26] Chang CJ, Liu YF, Hsiao YM, et al. Full endoscopic spine surgery for cervical spondylotic myelopathy: A systematic review [J]. *World Neurosurgery*, 2023, 175: 142-150. DOI: 10.1016/j.wneu.2023.05.012.
- [27] Bergamaschi JPM, Brito MBS, Araújo FF, et al. Surgical technique of central and over-the-top full-endoscopic decompression of the cervical spine: A technical note [J]. *Journal of Personalized Medicine*, 2023, 13 ( 10 ): 1508. DOI: 10.3390/jpm13101508.
- [28] Hussain I, Schmidt FA, Kirnaz S, et al. MIS approaches in the cervical spine [J]. *Journal of Spine Surgery*, 2019, 5 ( Suppl 1 ): S74. DOI: 10.21037/jss.2019.04.21.
- [29] Liu X, Zhu Y. Endoscopic bilateral decompression for cervical stenosis caused by calcification of ligamentum flavum through unilateral approach [J]. *Clinical Spine Surgery*, 2021, 34 ( 5 ): 183-188. DOI: 10.1097/bsd.0000000000001071.
- [30] Carr DA, Abecassis IJ, Hofstetter CP. Full endoscopic unilateral laminotomy for bilateral decompression of the cervical spine: Surgical technique and early experience [J]. *Journal of Spine Surgery*, 2020, 6 ( 2 ): 447. DOI: 10.21037/jss.2020.01.03.
- [31] Zhao X, Ma Y, Ma H, et al. Clinical efficacy of posterior percutaneous endoscopic unilateral laminotomy with bilateral decompression for symptomatic cervical spondylotic myelopathy [J]. *Orthopaedic Surgery*, 2022, 14 ( 5 ): 876-884. DOI: 10.1111/os.13237.
- [32] 金虎, 吕军. 单侧椎板入路双侧椎管减压术与椎板开窗减压术治疗腰椎管狭窄症临床效果比较研究 [J]. *临床军医杂志*, 2024, 52 ( 9 ): 945-947. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.09.18.
- [33] 管礼安. 脊柱内镜下单侧入路双侧椎管减压术对腰椎管狭窄症患者腰椎功能及炎性因子的影响 [J]. *反射疗法与康复医学*, 2024, 5 ( 14 ): 115-118. DOI: 10.16344/j.cnki.10-1669/r4.2024.14.030.
- [34] 洪嘉祥, 李大刚, 郑景陆. 大通道脊柱内镜下单侧椎板间入路椎管减压术治疗腰椎管狭窄症 [J]. *临床骨科杂志*, 2025, 28 ( 6 ): 817-819, 823. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0287.2025.06.019.
- [35] Hua W, Wang B, Ke W, et al. Comparison of lumbar endoscopic unilateral laminotomy bilateral decompression and minimally invasive surgery transforaminal lumbar interbody fusion for one-level lumbar spinal stenosis [J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2020, 21 ( 1 ): 1-9. DOI: 10.1186/s12891-020-03820-2.
- [36] 贾凯, 李利军, 常峰. 内窥镜下单通道入路单侧椎板切开后双侧减压术治疗退行性腰椎管狭窄术后相关并发症的防治研究进展 [J]. *脊柱外科杂志*, 2024, 22 ( 4 ): 272-277. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2957.2024.04.011.
- [37] Chiang PL, Chen YY, Chen KT, et al. Comparison between lumbar endoscopic unilateral laminotomy for bilateral decompression and other decompression approaches for lumbar spinal stenosis: A systematic review [J]. *World Neurosurgery*, 2022, 168: 369-380. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.08.086.
- [38] 马力, 刘艺明, 韩国嵩, 等. 脊柱内镜下单侧入路双侧椎管减压术治疗腰椎管狭窄症的早期疗效 [J]. *临床骨科杂志*, 2023, 26 ( 1 ): 19-23. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0287.2023.01.006.
- [39] Lin A, Meng S, Wang C, et al. Severe symptomatic epidural hematoma following percutaneous endoscopic unilateral laminectomy for bilateral decompression ( Endo-ULBD )-series report and management strategies [J]. *Orthop Surg*, 2023, 15 ( 9 ): 2342-2353. DOI: 10.1111/os.13813.
- [40] Algarni N, Al-Amoodi M, Marwan Y, et al. Unilateral laminotomy with bilateral spinal canal decompression: Systematic review of outcomes and complications [J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2023, 24 ( 1 ): 904. DOI: 10.1186/s12891-023-07033-1.
- [41] Ju CI, Lee SM. Complications and management of endoscopic spinal surgery [J]. *Neurospine*, 2023, 20 ( 1 ): 56. DOI: 10.14245/ns.2346226.113.
- [42] Golan JD, Elkaim LM, Alrashidi Q, et al. Economic comparisons of endoscopic spine surgery: A systematic review [J]. *European Spine Journal*, 2023, 32 ( 8 ): 2627-2636. DOI: 10.1007/s00586-023-07699-0.
- [43] Ju CI, Lee SM. Complications and management of endoscopic spinal surgery [J]. *Neurospine*, 2023, 20 ( 1 ): 56. DOI: 10.14245/ns.2346226.113.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.024

综 述

# 基于“恶性肿瘤浊毒论”探讨癌病复发、转移(传舍)的防治思路

张天翼, 毕晓涛综述 王广建审校

基金项目: 河北省中医药管理局中医药类科学研究课题计划项目(2021090, 2026020); 河北省政府优才项目(ZF2025305)

作者单位: 050011 石家庄, 河北省中医院/河北省浊毒证重点实验室

通信作者: 毕晓涛, E-mail: 1144913912@qq.com



**【摘要】** 癌病复发、转移仍是目前治疗的难题, 癌病传舍是癌病复发、转移的必经途径。国医大师李佃贵在“浊毒理论”基础上提出了“恶性肿瘤浊毒论”, 结合临证经验提出“浊毒内蕴”是恶性肿瘤的病机关键。基于此, 文章立足于癌病传舍, 深入探讨“恶性肿瘤浊毒论”在癌病复发、转移病程中的机制, 应用“传舍”与“恶性肿瘤浊毒论”防治癌病复发、转移, 丰富“浊毒理论”的肿瘤学内涵, 以期为临床防治癌病复发、转移提供思路。

**【关键词】** 癌病; 复发、转移; 传舍; 浊毒理论; 防治

**【中图分类号】** R273 **【文献标识码】** A

**Exploring the prevention and treatment strategies for cancer recurrence and metastasis (Chuanshe) based on the theory of turbid toxin in malignant tumors** Zhang Tianyi, Bi Xiaotao, Wang Guangjian. Hebei Hospital of Traditional Chinese Medicine/Hebei Provincial Key Laboratory of Zhuodu Pattern, Hebei, Shijiazhuang 050011, China

*Funding program: Scientific Research Project Plan for Traditional Chinese Medicine of the Health Commission of Hebei Province (2021090, 2026020); Hebei Provincial Government's Talent Excellence Program (ZF2025305)*

*Corresponding author: Bi Xiaotao, E-mail: 1144913912@qq.com*

**【Abstract】** Cancer recurrence and metastasis remain a difficult problem in current treatment, and cancer transmission is a necessary pathway for cancer recurrence and metastasis. Chinese medical master Professor Li Dianguai put forward "turbid toxicity of malignant tumor" on the basis of "turbid toxicity theory" and combined with clinical experience, put forward that "turbid toxicity of malignant tumor" is the key to the pathogenesis of malignant tumor. Based on this, this article is based on passing away, and deeply explores the mechanism of "turbid toxicity of malignant tumor" in the progression of cancer recurrence and metastasis. It applies passing away theory and "turbid toxicity of malignant tumor" to prevent cancer recurrence and metastasis, enriching the oncological connotation of turbidity theory, and providing ideas for clinical prevention and treatment of cancer recurrence and metastasis.

**【Key words】** Cancer disease; Recurrence and metastasis; Chuanshe; Turbid toxicity of malignant tumor, prevention and cure

癌病是多种恶性肿瘤的统称, 以脏腑组织发生异常增生为基本表现, 侵袭与转移是恶性肿瘤最本质的特征<sup>[1]</sup>。随着现代医学的发展, 大多数癌病的原发灶可通过手术切除, 然而复发、转移仍是癌病治疗的难题。癌病的转移中医称为“传舍”。近年来众多医家致力于防治癌病转移的临床与实验研究, 为中医药治疗癌病转移提供一定的依据与思路。国医大师李佃贵在“浊毒理论”基础上提出了“恶性肿瘤浊毒论”, 结合临证经验提出浊毒内蕴是恶性肿瘤的病机关键<sup>[2]</sup>。本文基于癌病“传舍”, 深入探讨“恶性肿瘤浊毒论”在癌病复发、转移病程中的机制, 以期为临床防治癌病复发、转移提供思路<sup>[3]</sup>。

## 1 癌病复发、转移概述

癌病是全球三大死亡原因之一, 即使在成功治疗并达到缓解后, 仍有较高的复发风险。目前, 90%以上的癌病患者死于肿瘤的复发及转移, 肿瘤转移患者的5年生生存率低至5%, 极大降低了患者的生存质量、缩短了生存期, 给临床治疗带来了严峻挑战<sup>[4]</sup>。如肾细胞癌骨转移以中青年男性为主<sup>[5]</sup>, 肝癌肺转移中位总生存期时间为2个月, 女性比男性具有更好的癌症特异性生存期, 但总生存期没有差异<sup>[6]</sup>。肿瘤休眠往往会转变为致命的复发, 次级器官中休眠的残留癌细胞会打破休眠状态并重新增殖, 构成了晚期肿瘤复发的细胞库, 最终导致癌症远处复发和相关死亡<sup>[4]</sup>。

目前针对癌病患者的个体化治疗已经取得了较为显著的进展,确诊的癌病患者根据基因及表型分析,可优化个体干预措施。但目前在开发用于诊断新发或复发性癌症、转移的生物标志物及治疗方面进展缓慢,其所面临的困境在于肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)会改变转移灶的肿瘤细胞对初始治疗的敏感性<sup>[7]</sup>。基于此,重塑 TME 是治疗肿瘤转移的重要环节。免疫检查点抑制剂是现代医学重塑 TME 抑制肿瘤转移的成功手段,在改善肿瘤患者复发、转移及长期生存结局方面具有明显优势,但药物交叉应用存在隐患,进而产生倍数化负性影响,其难以避免的不良反应同样也严重地困扰着癌病患者的生活。近年来,除了辅助检测手段的快速提升及“点对点”精准筛查较大幅度地降低了癌病的复发及转移外,传统医学疗法在阻断癌症复发、转移方面具有提高生存质量、延长生存期等独特优势<sup>[8]</sup>。黄芪-全蝎药对能够有效抑制前列腺癌瘤体的生长<sup>[9]</sup>,小柴胡汤在干预消化系统肿瘤方面可以抑制炎症反应,促进肿瘤细胞凋亡<sup>[10]</sup>,藜芦胺可以促进肝癌细胞自噬凋亡,逆转上皮间质转化过程<sup>[11]</sup>,中医药的灵活应用具有增效减毒、克服耐药等巨大潜力。

## 2 浊毒内蕴是癌病复发的先决条件

对于“浊”“毒”的认识,古代医家多将其分而论之。随着对传统中医理论的深化认识,现代医家对“浊”和“毒”有了更加具象的认知。“浊毒理论”是国医大师李佃贵继承古代医家精华基础上进一步发展形成的现代创新型病机理论。“浊毒理论”对浊毒形成的条件及内生性进行了系统的阐述及较为全面的认知。浊毒以气态、液态、固态三种形态存在,其中气态浊毒为浊毒气,大部分通过呼吸排出;液态浊毒又称之为浊毒液,包括淋巴液、血浆等细胞内液和外液浊毒化的形式存在;固态浊毒又可称为浊毒体,以结节、息肉、癌瘤等形式存在,癌瘤为毒性最强的浊毒体<sup>[12]</sup>。浊毒致病,三态既可单一存在,又可兼杂。

鉴于对“浊毒理论”及机体认知的深化,李佃贵提出了“恶性肿瘤浊毒论”。外感、内生湿浊久稽脏腑,积而化热,热郁成毒,浊毒之邪互相化生、互助为虐,病邪鸱张,胶着不解,侵袭“最虚之处”,逐层浸润,坚硬根深推之不移渐成恶性肿瘤生长之根。病灶持续发展,浊毒壅塞病位,消弭正气,正气无力制约浊毒,其生长之势愈旺,如此反复,终致毒猖正损<sup>[13]</sup>。孟宗德等<sup>[14]</sup>发现应用化浊解毒软坚方联合消胀止痛膏能够有效改善晚期原发性肝癌患者的中医证候积分、卡氏功能状态(KPS)评分、肝功能指标及生存质量。浊毒致病具有隐匿性、渐积性、易复性、复杂性等特征<sup>[15]</sup>,这也是肿瘤缓解期的基本特征。恶性肿瘤浊毒论认为浊毒积聚为恶性肿瘤发病之根,浊毒残留为恶性肿瘤复发之源,即浊毒内蕴是癌病复发的先决条件<sup>[2]</sup>。

癌病患者体内休眠肿瘤细胞的存在是肿瘤复发的根本因素<sup>[16]</sup>。浊毒内留,积聚人体日久致肿块形成,滞于人体,阻滞气、血、津液及经络,导致发病。经手术治疗或放化疗后,患者机体亏虚,“最虚之处,便是容邪之处”,遗留久滞浊毒隐匿潜伏,渐进积累突破原发病位,迁延蓄积导致肿瘤转移。浊毒蕴结所致的肿块与癌症患者体内的休眠肿瘤细胞内在关联。现代研究表明,炎性环境、缺氧、免疫抑制是肿瘤发生、侵袭和转

移的必备环境及物质基础<sup>[17]</sup>。在肿瘤微环境中,T细胞耗竭、缺氧等造成体内正虚状态,肿瘤细胞为了避免T细胞的有效识别而降低自身抗原性发生免疫逃逸,由此导致病邪藏匿,渐积形成“浊毒”,生痰致瘀,日久形成异常新生血管增生、间质重构等病理变化<sup>[18-19]</sup>。肿瘤微环境的病理特征为阐述恶性肿瘤浊毒论提供了更为清晰的生物学基础。

## 3 传舍是癌病复发、转移的必经途径

《黄帝内经》中将癌病转移称为“传舍”。《灵枢·百病始生》中有言:“是故虚邪之中人也,留之不去,传舍于胃肠,留而不去,传舍于肠胃之外,募原之间,留著于脉,稽留而不去,息而成积……”,描述了病邪入侵机体从局部向整体转移的过程。现代众多医家从传舍理论查究癌病的转移,认为“传”是癌病由原发病位向他处转移扩散,“舍”指的是癌病衍生新的病损,停留某处,形成转移瘤<sup>[20]</sup>。癌病形成后,耗损机体正气,机体清除病邪能力下降,加之气血运行不畅,形成痰瘀等浊毒病邪,病邪积聚突破正气屏障,浊毒淫溢,流窜于经络、脏腑、血脉之间,于“最虚之处”伫邪生长,发生传舍,至此转移瘤形成。

传舍是癌病复发、转移的必经途径。目前认为,癌病的传舍与经络气血流向及脏腑功能有关。现代检测手段 PET-CT 结果显示<sup>[21]</sup>,在癌病组织周围存在异常标准化摄取值(SUV)区域,此区域介于正常与癌病组织之间,机体正气的强弱及浊毒是否侵犯 SUV 区域,都是影响该区域是否出现癌病局部复发乃至发生传舍的关键,结合癌病侵袭的方式,可归结此为脏腑传舍。经络是机体内外沟通联系的复杂网络,与脏腑互相络属,具有输布气血等功能,是癌病循经传舍的生理基础,因此,癌毒经络传舍也是癌病传舍的主要途径之一<sup>[22]</sup>。

## 4 恶性肿瘤浊毒论与癌病传舍的关系

癌病患者经各种方式治疗后,正气亏虚,免疫功能下降,浊毒积聚,隐而不察,留于体内,伏而致病,液态浊毒及固态浊毒势成,固态浊毒盘踞“最虚之处”,液态浊毒以其流动性蔓延,以三焦、经络、脏腑、血脉为转移途径,至此,传舍之路形成。癌毒于传舍之路夺精自养,椎肤剥体,机体正气无力抗邪而毒邪更甚,侵袭力更强,更易随传舍之路流注走窜,积聚成有形毒邪阻气血津液运行,如此循环则传舍更甚,癌毒随传舍之路停积,蓄积不流,不断耗损机体气血精微等物质,终致癌毒病邪淫溢浸润(图1)。综上,浊毒内蕴为癌病复发提供先决条件,酿生癌病复发之源,害成于微,病势愈演愈烈,乃至出现转移、复发,传舍为癌病复发、转移提供途径,扩大病势,以成难治恶疾。

## 5 应用“传舍”与恶性肿瘤浊毒论防治癌病复发、转移

### 5.1 化浊解毒,清化癌病复发宿根

《素问·阴阳应象大论》有言“治病必求于本”,浊毒积聚是癌病发生宿根,化浊解毒法切中癌病浊毒积聚的本源。“浊毒”蕴结贯穿于疾病发展至癌过程的始终,化浊解毒法能够阻断,甚至逆转“炎-癌转化”过程。前期研究发现,以化浊解毒法立论的化浊解毒方通过调节线粒体自噬、细胞凋亡可治疗胃癌前病变<sup>[23]</sup>。化浊解毒可使癌病成无本之木,无源之水。因此,以“化浊解毒”为基本大法,根据癌病筛查技术及浊毒病邪相对量化的划分调整相应的用药思路是肃清癌病的关键途径。

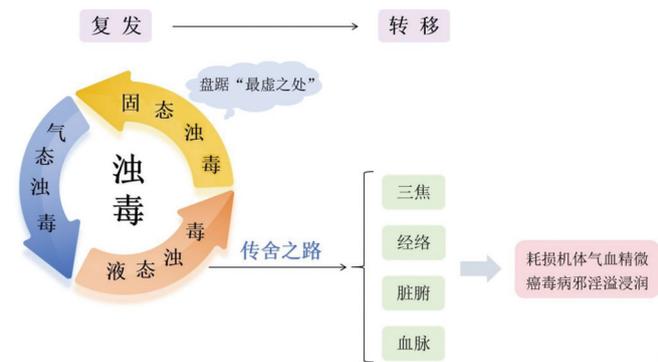


图1 癌病复发、转移示意图

对筛查正常但浊毒积聚者,应未病先防,以“清化”思路为主,用药以芳香渗湿化浊为主,芳香之品如藿香、佩兰、佛手增脾胃中正之气,逐偏颇之“邪”,渗湿之辈如茯苓、猪苓、薏苡仁使浊毒之邪分走下焦,从小便而泄。现代药理研究表明<sup>[24]</sup>,猪苓中的猪苓多糖可通过影响 CD86 抑制肿瘤的发展。对筛查出现复发之势、瘤体未成者,此阶段为邪正相持,用药以祛痰活血化浊为主,祛痰要药贝母、半夏、桔梗荡涤体内痰浊,排邪外出;活血佳品如当归、川芎、三七活血通络,散浊毒之邪。对于瘤体已成者,此阶段为邪盛正衰,浊变毒化,胶结固涩,故用药以毒攻毒联合温阳散结化浊为主,以具有走窜通达、疏逐搜剔之性的虫类药如全蝎、蜈蚣来散结消微,扼瘤体生长,根除余毒,浊化毒解,邪去则正复;以温阳散寒、行气止痛的乌药、益智仁、肉豆蔻来扶助正气,鼓邪外出,防止传舍。以化浊解毒为核心,使浊毒侵扰之处归于清化状态,浊去毒解,气畅血行,清癌病复发宿根。

5.2 既病防“传”,阻癌病复发途径 关于癌病的复发转移,南宋医家杨士瀛在其撰写的《仁斋直指方论》中指出“癌者,上高下深,岩穴之状,颗颗累垂,毒根深藏,穿孔透里”,不仅描述了癌病的外在体征,而且指出转移和侵袭是癌病的关键生物学特征。因此,针对癌病关键的生物学特征,防止癌病向他处转移扩散是治疗癌病的关键措施。癌病根据病理组织类型不同,复发侵袭转移过程中对不同器官有明显的靶向性。目前认为这种器官靶向转移与经络气血流向及脏腑功能有关。因此,从经络、脏腑阻断癌病的传变可能是一个重要思路<sup>[25]</sup>。

根据癌病的传舍规律,极早干预可能发生转移的部位。肺脏、肝脏、肾、脑等易成为癌病转移靶器官,原发病灶给予全蝎、蜈蚣等动物药以其剔邪搜络、攻坚破积之性,直捣其穴,扼癌瘤生命之机,达到解毒化浊之效,现代药理研究表明<sup>[26]</sup>,全蝎可以通过诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖等机制抗肿瘤,同时根据原发病灶经络、脏腑传变规律,分别予宣肺化浊解毒、疏肝化浊解毒、补肾化浊解毒及扶正解毒通络等治疗大法预防癌病转移。

5.3 重塑 TME,防癌病转移成“舍” 重塑 TME 是预防及治疗癌病转移种植的关键。研究表明,中药在癌病预防及治疗方面具有巨大潜力,中药能够重塑 TME,抑制肿瘤实现免疫逃逸<sup>[27]</sup>。TME 所抑制的免疫反应微环境与中医中的“元气亏虚”密切相关,中医药从祛邪和扶正调节肿瘤宿主微环境,使正常

免疫细胞发挥作用,遏制肿瘤的生存环境<sup>[28]</sup>。其中,葛根芩连汤、黄芩汤等化浊解毒复方可以发挥积极的肿瘤抑制作用,其作用机制可能与调节巨噬细胞极化、减少上皮细胞间充质转化,重塑 TME 有关<sup>[29]</sup>。因此,采用具有免疫调节作用的中药来重塑 TME 是目前预防癌病转移的重要策略<sup>[30]</sup>。研究发现,藤梨根、半枝莲、白花蛇舌草等清热解毒化浊的药物可以抑制炎症反应通路激活,改善肿瘤炎症微环境,提高化疗药物的敏感性,延长生存期<sup>[31]</sup>。

5.4 抗癌复衡,达“荷瘤生存”平衡 “抗癌复衡”主要应用于癌病已发生复发、转移阶段。此阶段需通过中药复方的治疗达到机体祛除病邪、恢复正气的目的,有效缓解癌病或治疗所致的相关症状,重塑机体反馈自稳机制,恢复“荷瘤生存”的自稳平衡状态。《医宗金鉴》中记载:“大积大聚衰其半,须知养正积自除”,故对已发生癌病复发、转移的患者,本着扶正不留邪、祛邪不伤正的治则,予以扶正化浊解毒,达到抗癌复衡的目的。浊毒十八法基于“气血阴阳”理论,其中益气化浊解毒、温阳化浊解毒、滋阴化浊解毒、补血化浊解毒法均以扶正化浊解毒为核心,旨在改善机体正气衰颓恶境,击退癌毒侵犯,达到“复衡”状态。对于气虚证候明显者,以党参、黄芪、山药之类配合化浊解毒,扭转衰惫局势;对于累及阴液、出现阴虚证候者,以麦冬、生地、石斛之类配合化浊解毒,滋阴益气;对出现血虚证候者,以当归、大枣、熟地养血补血,机体得以营养则正气充足;对出现阳虚证候者,选择巴戟天、补骨脂、淫羊藿固本升阳,兼清余邪,使机体阴阳平衡。

## 6 小结与展望

癌病复发、转移是目前中医学防治肿瘤的重点和突破点。基于“传舍”及“恶性肿瘤浊毒论”,探索癌病复发及转移的病因病机,通过“传舍”与“恶性肿瘤浊毒论”重塑 TME,未来需进一步地明确不同癌病的浊毒特性及传舍路径差异,构建辨证分型体系,借助最新的科技手段,探索浊毒与癌病相关细胞、基因的深层次联系,明确传舍途径与分子机制,同时,以预防为主,从源头阻断浊毒的形成与癌病传舍,以期对癌病复发、转移的临床治疗提供一定的参考。

## 参考文献

- [1] 范洪桥,刘丽芳,熊家青,等. 从中医学角度探讨护场与恶性肿瘤的传舍[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46 (9): 1853-1854. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2019.09.017.
- [2] 王绍坡,孙润雪,刘小发,等. 恶性肿瘤浊毒论[J]. 时珍国医国药, 2021, 32 (12): 2985-2987. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.12.47.
- [3] 朱光海,王英,李元浩,等. 从“机体受邪-气机失调-浊毒阻络-络网失约”浅析肿瘤病机之中医动态演变过程[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35 (8): 4097-4100.
- [4] Heidrich I, Deitert B, Werner S, et al. Liquid biopsy for monitoring of tumor dormancy and early detection of disease recurrence in solid tumors[J]. Cancer Metastasis Rev, 2023, 42 (1): 161-182. DOI: 10.1007/s10555-022-10075-x.
- [5] 黄子雄,杜依青,张晓鹏,等. 肾细胞癌骨转移的临床与病理分析[J]. 北京大学学报: 医学版, 2018, 50 (5): 811-815. DOI: 10.

- 19723/j.issn.1671-167X.2018.05.008.
- [6] 冯锦城,李民,熊俊.列线图预测肝癌肺转移患者的总体和癌症特异性生存率:一项回顾性队列研究[J].华中科技大学学报:医学版,2024,53(1):19-25.DOI:10.3870/j.issn.1672-0741.23.07.004.
- [7] Sauter ER. The quest for reliable biomarkers to identify new and recurrent cancer[J].Biomark Med,2012,6(5):561-2.DOI:10.2217/bmm.12.76.
- [8] 韩懿存,季青.聚焦肿瘤微环境重塑:中药及其有效成分干预肿瘤复发转移的优势与思考[J].上海中医药杂志,2023,57(4):1-7.DOI:10.16305/j.1007-1334.2023.2301033.
- [9] 游旭军,文证,郑青霞,等.黄芪-全蝎药对对前列腺癌荷瘤裸鼠的影响[J].世界中医药,2025,20(11):1855-1861.DOI:10.3969/j.issn.1673-7202.2025.11.005.
- [10] 王滢,金同会,孙艳婷,等.小柴胡汤干预消化系统肿瘤的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2025,31(24):257-268.DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20252396.
- [11] 张伟,钱叶本,杨茹,等.藜芦胺通过下调 circ\_0003528 表达影响肝癌细胞凋亡、自噬及上皮间质转化的研究[J].中国临床药理学杂志,2025,41(14):2006-2011.DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.14.011.
- [12] 王思月,李燕,刘小发,等.基于浊毒理论对慢性萎缩性胃炎“炎-癌转化”的认识[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(3):233-236.DOI:10.3969/j.issn.1671-038x.X.2023.03.16.
- [13] 宋聪敏,李红京,梁笑妍,等.刘启泉基于“浊毒”理论分期辨治结直肠癌[J].河北中医,2022,44(12):1950-1953.DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2022.12.003.
- [14] 孟宗德,毛宇湘,徐庆武,等.化浊解毒软坚方联合消胀止痛膏对晚期原发性肝癌患者生存质量的影响[J].中西医结合肝病杂志,2021,31(8):685-687,694.DOI:10.3969/j.issn.1005-0264.2021.08.004.
- [15] 孙建慧,杨倩,刘阳,等.构建中医浊毒理论体系框架的思考[J].中医杂志,2020,61(8):660-663.DOI:10.13288/j.11-2166/r.2020.08.004.
- [16] Manjili MH. The premise of personalized immunotherapy for cancer dormancy[J].Oncogene,2020,39(22):4323-4330.DOI:10.1038/s41388-020-1295-3.
- [17] 杜美璐,韩苏苏,张树瑛,等.癌毒理论研究新进展[J].云南中医药大学学报,2023,46(4):100-104.DOI:10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.04.019.
- [18] 孙哲拯,张培彤.“毒证”证候与“癌毒”病机的概念辨析[J].北京中医药大学学报,2023,46(9):1237-1241.DOI:10.3969/j.issn.1006-2157.2023.09.008.
- [19] 孙睿博,张清源,王浩,等.肿瘤正虚微环境的 T 细胞调节机制探讨[J].北京中医药大学学报,2022,45(7):694-698.DOI:10.3969/j.issn.1006-2157.2022.07.005.
- [20] 张兆洲,李琦.癌毒传舍的中医病机初探[J].中华中医药杂志,2018,33(11):4839-4843.
- [21] 匡子禹,王佳曦,曹璐畅,等.基于“传舍”理论与“阳虚毒结”探讨胃癌术后复发转移的防治思路[J].中医杂志,2023,64(22):2300-2304.DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.22.007.
- [22] 谢美雯,陈晟,李潇,等.基于经络学说辨治胃癌[J].北京中医药大学学报,2022,45(1):92-96.DOI:10.3969/j.issn.1006-2157.2022.01.014.
- [23] Yang T,Zhou P,Zhang Z,et al.Therapeutic effects of Huazhuojiedu decoction on precancerous lesions of gastric cancer by regulating mitophagy[J].J Vis Exp,2023,196:e65271.DOI:10.3791/65271.
- [24] 李彩霞,曾星,黄羽,等.猪苓及猪苓多糖对 BBN 诱导的膀胱癌大鼠胸腺、脾指数及 CD86 表达的影响[J].免疫学杂志,2012,28(2):116-119.DOI:10.13431/j.cnki.immunol.j.20120026.
- [25] 李琦仙.恶性肿瘤转移机制的中医理论探讨[D].北京:北京中医药大学,2012.
- [26] 任小瑞,张恩欣,吴红洁.中药全蝎抗肿瘤的研究进展[J].中华中医药学刊,2021,39(11):90-93.DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2021.11.024.
- [27] 亘增旺姆,韩广素,李晨露,等.中药调节肿瘤免疫微环境发挥抗肿瘤作用研究进展[J].中西医结合研究,2023,15(6):410-414.DOI:10.3969/j.issn.1674-4616.2023.06.009.
- [28] Du J, Cheng BCY, Fu XQ, et al. In vitro assays suggest Shenqi Fuzheng Injection has the potential to alter melanoma immune microenvironment[J].J Ethnopharmacol,2016,194:15-19.DOI:10.1016/j.jep.2016.08.038.
- [29] Zhang Y, Lou Y, Wang J, et al. Research status and molecular mechanism of the traditional Chinese medicine and antitumor therapy combined strategy based on tumor microenvironment[J].Front Immunol,2021,11:609705.DOI:10.3389/fimmu.2020.609705.
- [30] Xie J, Huang H, Li X, et al. The role of traditional Chinese medicine in cancer immunotherapy: Current status and future directions[J].Am J Chin Med,2023,51(7):1627-1651.
- [31] 韩欣璞,许博文,李杰.基于“寒气生浊”探讨胃癌微环境的微观辨治[J].中医杂志,2022,63(12):1135-1138.DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.12.007.

(收稿日期:2025-10-21)