



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

肿瘤防治专题

- 增强 CT 联合血清 NDRG4、TM4SF1 对胃癌淋巴结转移
及预后的预测价值 刘凯 毛欢 张莉 杨钧铖 罗红兰 641
- 术前减黄通过抑制 TGF- β /Smad 通路逆转 EMT 改善
胰腺癌手术预后的机制研究 陕陈鹏 刘宇 崔王平 张晓栋 646
- 超声联合 CT 在阑尾肿瘤临床诊断中的应用价值分析
..... 高梦尧 钱宇丰 赵威 朱鸿波 653
- 贝伐珠单抗联合尼拉帕利在复发性卵巢癌维持治疗中的
疗效与安全性 李京 郭玮 袁红燕 骆秀花 安存莲 658
- HPV 分型检测联合血清 CCNA2、GATA2 对宫颈癌的
早期诊断价值 吴丽娟 周洁 翟瑞芳 窄静丽 赵乐 663

论著·临床

- 经导管主动脉瓣置换术和外科主动脉瓣置换术对
主动脉瓣病患者心脏重构的影响 丁馨琪 刘泓娇 宋涛 黄燕 669
- 血清 α -MSH、TSPO 水平与高血压脑出血患者微创术后
脑水肿及预后的相关性 王红梅 李敏 王刚 钱旭东 卜一 675
- 血清糖蛋白炎性标志物与肝硬化患者病情及预后的
关系分析 肖勇 曹璐 宋涛 孙燕辉 682
- 血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 与再生障碍性贫血患者病情、
Treg/Th17 失衡的关系及预后预测价值 宋森花 周敏 冉启杰 688
- 脓毒症患者血清 FOXM1、CC16、LXA4 水平对并发急性
肺损伤的预测价值 杨婷雯 王晶 谭宇卫 郭涛 曹维娟 695
- 血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平对脓毒症并发急性
呼吸窘迫综合征的预测及其与预后的关系
..... 李绒绒 玉米 李晨辉 陈恬璐 高航 700
- 血清 CTRP12、ANGPTL4 对下肢动脉硬化闭塞症患者
支架植入术后再狭窄的预测价值
..... 王颖 高可 张艳峰 贾娟娟 杨林 706

超快通道麻醉技术在胸腔镜肺叶切除术中的应用及对循环系统的影响	张衣强 汤子宜 王争君 贺桂文 姚曙东 黄巧玲	711
血清 FSP1、GPX4 和 GSH/GSSG 比值在子宫内膜异位症中的表达水平及临床意义	徐骊喆 陆婷 沈支佳 赵娜	716
GA/HbA _{1c} 、LCR、BAR 在不同严重程度 1 型糖尿病酮症酸中毒患儿血清中的表达及意义	何东梅 谭秋月 李立学 王凤	722
论著·基础		
三七皂苷 Ft1 通过激活 Nrf2/HO-1/GPX4 通路诱导肝癌细胞铁死亡的作用机制研究	孙嫻 李芳兰 商洋洋 郑百战 孙英 王轲	727
肺络病论坛		
基于“肺络病证治”探讨急性呼吸窘迫综合征早期诊疗	刘玉金 王志勇	736
罕少见病例		
Shwachman-Diamond 综合征并骨髓增生异常综合征 1 例并文献复习	陈云 周洁 曾杰 董云春	740
胎盘间叶发育不良 1 例报道及文献复习	梁文洋 邹晶晶 陈水燕 王家琦 陈妙榕 叶蔚	742
非 WHSCR 区域缺失的 Wolf-Hirschhorn 综合征 1 例并文献复习	鹿艳超 高莹 张晶晶	745
综 述		
幽门螺杆菌不同根除治疗方案及影响因素研究进展	谢文丽 杨杰 武胜	747
食管癌放疗敏感性相关生物标志物的研究进展	何乐然 程玉峰	752
炎症反应-代谢标志物在糖尿病肾病进展中的研究现状	黄辛欣 李智明 蒙绪标	756
儿童先天性心脏病诊断相关生物标志物研究进展	李方舟 沙珀平 吕琳	763
作者·编者·读者		694

期刊基本参数: CN13-1316/R * 2002 * m * A4 * 128 * zh * P * ¥ 20.00 * 1 500 * 24 * 2026-06

本期责任编辑: 蔡锦莉 英文编辑: 马晓海

CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT AND COMPLICATED CASES

Monthly Established in June 2002 Volume 25, Number 6 18 June, 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 Diangui

Honorary Editor-in-Chief

Wu Yiling

Editor-in-Chief

Jia Zhenhua

Managing Director

Ma Zhi

Publishing

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

Printing

Shijiazhuang 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 editorial
board, unless clearly specified.

CONTENTS

Cancer Prevention and Treatment

**The predictive value of enhanced CT combined with serum NDRG4 and
TM4SF1 for lymph node metastasis and prognosis in gastric cancer**

..... Liu Kai, Mao Huan, Zhang Li, et al 641

**Mechanism study of preoperative jaundice reduction improving surgical
prognosis in pancreatic cancer by inhibiting TGF- β /Smad
pathway and reversing EMT**

..... Shan Chenpeng, Liu Yu, Cui Wangping, et al 646

**Analysis of the application value of combined CT and ultrasound
in the clinical diagnosis of appendiceal tumors**

..... Gao Mengyao, Qian Yufeng, Zhao Wei, et al 653

**Efficacy and safety of bevacizumab combined with niraparib
in the maintenance treatment of recurrent ovarian cancer**

..... Li Jing, Guo Wei, Yuan Hongyan, et al 658

**The early diagnostic value of HPV typing detection united with
serum CCNA2 and GATA2 for cervical cancer**

..... Wu Lijuan, Zhou Jie, Zhai Ruifang, et al 663

Original Artical: Clinical Research

**The influence of transcatheter aortic valve replacement and surgical
aortic valve replacement on cardiac remodeling in patients with
aortic valve disease**

..... Ding Xinqi, Liu Hongjiao, Song Tao, et al 669

**Peripheral blood α -MSH and TSPO levels and their correlation with
postoperative cerebral edema and prognosis in patients with
hypertensive intracerebral hemorrhage undergoing**

minimally invasive surgery Wang Hongmei, Li Min, Wang Gang, et al 675

**Analysis of the relationship between glycoprotein inflammatory biomarkers
in serum and the disease progression and prognosis of patients with
liver cirrhosis**

..... Xiao Yong, Cao Lu, Song Tao, et al 682

**The relationship between serum PDGF-BB, ANXA1, TLR4 and the
condition, Treg/Th17 imbalance in patients with aplastic
anemia and their prognostic predictive value**

..... Song Senhua, Zhou Min, Ran Qijie 688

The predictive value of serum FOXM1 , CC16 and LXA4 levels for concurrent acute lung injury in patients with sepsis	Yang Tingwen , Wang Jing , Tan Yuwei ,et al	695
The prediction of serum SGK1 , MAPK3 and CX3CR1 levels for sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome and their relationship with prognosis	Li Rongrong , Wang Mi , Li Chenhui ,et al	700
The predictive value of serum CTRP12 and ANGPTL4 for restenosis after stent implantation in patients with lower extremity arteriosclerosis obliteran	Wang Ying , Gao Ke , Zhang Yanfeng ,et al	706
Application of ultrafast channel anesthesia technique in thoracoscopic lobectomy and Its Impact on the circulatory system	Zhang Yiqiang ,Tang Ziyi ,Wang Zhengjun ,et al	711
The expression levels of serum FSP1 , GPX4 , and GSH/GSSG ratio in endometriosis and their clinical significance	Xu Lizhe , Lu Ting , Shen Zhijia ,et al	716
Expression and significance of GA/HbA _{1c} , LCR and BAR in the serum of children with type 1 diabetic ketoacidosis of different severity	He Dongmei , Tan Qiuyue , Li Lixue ,et al	722
Original Article ;Basic Research		
Study on the mechanism of ferroptosis induced by Notoginsenoside Ft1 in hepatoma cells via activation of the Nrf2/HO-1/GPX4 pathway	Sun Hua , Li Fanglan , Shang Yangyang ,et al	727
Pulmonary Collateral Disease Forum		
Explore the early diagnosis and treatment of ARDS based on the syndrome differentiation and treatment of pulmonary collateral diseases	Liu Yujin , Wang Zhiyong	736
Rare Case Report		
Shwachman-Diamond syndrome complicated by myelodysplastic syndrome : A case report and literature review	Chen Yun , Zhou Jie , Zeng Jie ,et al	740
A rare case of placental mesenchymal dysplasia with accompanying literature review	Liang Wenyang , Zou Jingjing , Chen Shuiyan ,et al	742
A case of Wolf-Hirschhorn syndrome without deletion in the WHSCR region and literature review	Lu Yanchao , Gao Ying , Zhang Jingjing	745
Review		
Research progress on different eradication treatment regimens for Helicobacter pylori and their influencing factors	Xie Wenli ,Yang Jie ,Wu Sheng	747
Research progress on biomarkers related to radiotherapy sensitivity in esophageal cancer	He Leran ,Cheng Yufeng	752
Research status of inflammatory metabolic markers in the progress of diabetic nephropathy	Huang Xinxin , Li Zhiming , Meng Xubiao	756
Research progress on biomarkers for diagnosing congenital heart disease in children	Li Fangzhou , Sha Poping , Lyu Lin	763

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.001

肿瘤防治专题

增强 CT 联合血清 NDRG4、TM4SF1 对胃癌淋巴结转移及预后的预测价值

刘凯,毛欢,张莉,杨钧铖,罗红兰

基金项目:湖北省卫生健康科研面上项目(WJ2021M085)

作者单位:438000 湖北省黄冈市中心医院医学影像科(刘凯、毛欢、张莉、杨钧铖),肿瘤内科(罗红兰)

通信作者:罗红兰, E-mail:17120837@ qq.com



【摘要】目的 分析增强 CT 联合血清 N-myc 下游调节因子 4(NDRG4)、跨膜 4 超家族成员 1(TM4SF1)对胃癌(GC)淋巴结转移及预后的预测价值。**方法** 选取 2024 年 1 月—2025 年 1 月黄冈市中心医院肿瘤内科收治的 GC 患者 122 例作为研究对象,根据淋巴结转移情况分为转移组($n=49$)和未转移组($n=73$),再根据生存情况分为死亡组($n=42$)和生存组($n=80$)。采用 ELISA 法检测血清 NDRG4、TM4SF1 水平;采用 Kappa 分析检验增强 CT 单独及联合血清 NDRG4、TM4SF1 水平诊断 GC 淋巴结转移与病理诊断的一致性;使用受试者工作特征(ROC)曲线分析增强 CT 及血清 NDRG4、TM4SF1 水平对 GC 淋巴结转移及 GC 患者预后的预测效能。**结果** 转移组较未转移组血清 NDRG4、TM4SF1 水平均降低($t/P=6.851/<0.001$, $8.187/<0.001$);死亡组较生存组血清 NDRG4、TM4SF1 水平均降低($t/P=6.639/<0.001$, $6.005/<0.001$);增强 CT 检查结果与病理检查结果的 Kappa 值为 0.571($P<0.05$),特异度为 0.753,敏感度为 0.837;增强 CT 联合血清 NDRG4、TM4SF1 检查与病理检查结果的 Kappa 值为 0.783($P<0.05$),特异度为 0.863,敏感度 0.939;增强 CT 及血清 NDRG4、TM4SF1 及三者联合预测 GC 患者淋巴结转移的 AUC 分别为 0.795、0.867、0.845、0.901,三者联合优于各自单独预测效能($Z/P=4.990/<0.001$, $3.187/0.001$, $3.448/0.001$);增强 CT 及血清 NDRG4、TM4SF1 及三者联合预测 GC 患者预后的 AUC 分别为 0.712、0.756、0.844、0.908,三者联合优于各自单独预测效能($Z/P=5.214/<0.001$, $3.978/0.001$, $2.905/0.004$)。**结论** GC 淋巴结转移患者血清 NDRG4、TM4SF1 水平均降低,且与术后高死亡率有关,增强 CT 及血清 NDRG4、TM4SF1 三者联合预测 GC 淋巴结转移及预后具有较高的价值。

【关键词】 胃癌;增强 CT;N-myc 下游调节因子 4;跨膜 4 超家族成员 1;预测价值

【中图分类号】 R735.2 **【文献标识码】** A

The predictive value of enhanced CT combined with serum NDRG4 and TM4SF1 for lymph node metastasis and prognosis in gastric cancer Liu Kai*, Mao Huan, Zhang Li, Yang Juncheng, Luo Honglan. * Medical Imaging Department, Huanggang Central Hospital, Hubei, Huanggang 438000, China

Funding program: Hubei Provincial Health and Wellness Research General Project (WJ2021M085)

Corresponding author: Luo Honglan, E-mail: 17120837@ qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the predictive value of enhanced CT combined with serum N-myc downstream regulated gene 4 (NDRG4) and transmembrane 4 L six family member 1 (TM4SF1) for lymph node metastasis and prognosis in gastric cancer (GC). **Methods** From January 2024 to January 2025, 122 GC patients admitted to our hospital were enrolled as the study subjects and were divided into a metastasis group ($n=49$) and a non-metastasis group ($n=73$) based on lymph node metastasis status. Patients underwent enhanced CT examination to determine lymph node metastasis and to assess the risk of postoperative death. Serum NDRG4 and TM4SF1 levels were detected by ELISA. GC patients were further divided into a death group ($n=42$) and a survival group ($n=80$) based on postoperative survival status. ROC curve analysis was used to evaluate the predictive efficacy of enhanced CT and serum NDRG4 and TM4SF1 for lymph node metastasis and prognosis in GC patients. The Kappa test was used to assess the consistency of enhanced CT, NDRG4, TM4SF1 alone and their combination in predicting lymph node metastasis and prognosis. The four-grid table method was used to analyze the predictive efficacy of enhanced CT combined with serum NDRG4 and TM4SF1. **Results** Serum NDRG4 and TM4SF1 levels were significantly lower in the metastasis group than in the non-metastasis group ($t=6.851$, 8.187 , both $P<0.05$). Serum NDRG4 and TM4SF1 levels were significantly lower in the death group than in the survival group ($t=6.639$, 6.005 , both $P<0.05$). The

AUC values of serum NDRG4 for predicting lymph node metastasis and prognosis were 0.867 and 0.756, with sensitivities of 77.55% and 73.81%, and specificities of 89.04% and 68.75%, respectively. The AUC values of serum TM4SF1 were 0.845 and 0.844, with sensitivities of 89.80% and 61.90%, and specificities of 64.38% and 92.50%, respectively. The Kappa values of enhanced CT compared with pathological examination was 0.571, respectively ($P<0.05$), with specificities of 75.34% and 63.75%, and sensitivities of 83.67% and 78.57%, respectively. The Kappa values of enhanced CT combined with serum NDRG4 and TM4SF1 compared with pathological examination was 0.783, respectively ($P<0.05$), with diagnostic AUC values of 0.901 and 0.908, specificities of 86.30% and 88.75%, and sensitivities of 93.88% and 92.86%, respectively. The combination of enhanced CT with serum NDRG4 and TM4SF1 showed improved sensitivity, misdiagnosis rate, and accuracy in predicting lymph node metastasis and prognosis, demonstrating good diagnostic efficacy. **Conclusion** Serum NDRG4 and TM4SF1 levels are decreased in GC patients with lymph node metastasis and are associated with increased postoperative mortality. The combination of enhanced CT with serum NDRG4 and TM4SF1 has high value in predicting lymph node metastasis and prognosis in gastric cancer.

【Key words】 Gastric cancer; Enhanced CT; N-myc downstream regulated gene 4; Transmembrane 4 L six family member 1; Predictive value

胃癌(gastric cancer, GC)是世界上常见的癌症死亡原因之一,淋巴结转移是GC进展的关键指标,也是临床上面临的巨大挑战,并直接影响手术方案和生存率^[1-2]。增强CT通过在血管中注射造影剂以强化病灶,有助于识别肿瘤的良恶性,已成为术前GC分期的一种常用非侵入性工具^[3]。然而,增强CT在软组织分辨率方面仍存在一定局限性,可能影响对胃壁层次的准确区分,因此有必要结合其他方法进行综合评估。N-myc下游调节因子4(N-myc downstream regulated gene 4, NDRG4)对维持细胞健康与功能具有重要作用。研究发现,NDRG4的DNA甲基化在结肠癌患者和晚期腺瘤患者中的检测敏感性分别为85%和54%,特异性为90%;且血清NDRG4联合基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)与MR检测可提高对卵巢癌的诊断效能^[4-5]。跨膜4超家族成员1(transmembrane 4 L six family member 1, TM4SF1)主要参与细胞膜的结构与功能调节。GC细胞中TM4SF1 mRNA和蛋白表达水平显著降低,靶向TM4SF1能够促进GC细胞增殖、迁移和侵袭,同时抑制细胞凋亡,并调控上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)信号通路,从而促进GC恶性进展,这可能为GC患者提供新的潜在治疗靶点^[6]。增强CT联合血清NDRG4、TM4SF1检测能否提高对淋巴结转移及预后的预测能力值得进一步探究。因此,本文旨在分析三者联合在GC中的临床价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2024年1月—2025年1月黄冈市中心医院肿瘤内科收治的GC患者122例作为研究对象,男68例,女54例,年龄45~80(62.80±8.43)岁。患者均接受肿瘤切除手术,术后行病理检查,根据淋巴

结转移情况分为转移组($n=49$)和未转移组($n=73$)。2组临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究已获得医院伦理委员会批准(HGYY-KY-2023-069),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

表1 未转移组与转移组GC患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data of GC patients in the non-metastasis group and the metastasis group

项 目	未转移组 ($n=73$)	转移组 ($n=49$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男 41(56.16)	27(55.10)	0.013	0.908
	女 32(43.84)	22(44.90)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	62.42±8.34	63.37±8.62	0.609	0.544
病程($\bar{x}\pm s$,月)	5.10±1.51	5.54±1.39	1.628	0.106
吸烟史[例(%)]	15(20.55)	12(24.49)	0.264	0.607
饮酒史[例(%)]	13(17.81)	7(14.29)	0.265	0.606
高血压[例(%)]	14(19.18)	12(24.49)	0.493	0.482
糖尿病[例(%)]	11(15.07)	10(20.41)	0.587	0.444
高脂血症[例(%)]	8(10.96)	7(14.29)	0.301	0.583
家族遗传史[例(%)]	11(15.07)	8(16.33)	0.035	0.851
分期[例(%)]	0~Ⅱ期 56(76.71)	30(61.22)	3.381	0.066
	Ⅲ~Ⅳ期 17(23.29)	19(38.78)		

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①胃镜检查及活检确诊为GC,且符合GC诊断标准^[7];②接受增强CT检查。(2)排除标准:①合并重要器官功能障碍、免疫系统疾病、其他恶性肿瘤;②术前已接受放化疗;③凝血功能障碍;④有碘对比剂过敏史;⑤精神及认知功能异常;⑥临床资料不完整。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 癌瘤增强CT检查:患者于术前1周行增强CT检查,采用GE Revolution 256排螺旋CT机扫描膈顶

到趾骨联合上缘;经肘静脉以 3~4 ml/s 速度注射碘海醇 1.4 ml/kg,转换为增强扫描,扫描厚度 5 mm,螺距 0.984,管电流 600 mA,能量 80/140 kVp 0.5 ms,探测器宽度 80 mm,螺旋时间 0.6 s/r;在腹主动脉检测感兴趣区域,当阈值超过 120 Hu 后 5.4 s,触发自动扫描(30 s 动脉期扫描后,30 s 静脉期扫描)。采集图像经 ADW4.7 工作站处理后得到最终结果,肿瘤体积>17.4 mm³或门静脉期肿瘤 CT 密度>76 HU 或肿瘤增强百分比>145.2%者判定为淋巴结转移^[8]。门静脉期碘浓度>19.60×1 000 μg/cm³、动脉期碘浓度>15.84×1 000 μg/cm³、动脉期能谱曲线斜率>1.58,代表患者有较高的死亡风险^[9]。

1.3.2 血清 NDRG4、TM4SF1 水平检测:采集患者空腹肘静脉血 5 ml,离心留取血清,取 100 μl 依次加入 NDRG4(武汉维克赛思科技,货号 EF001128)、TM4SF1(科艾博生物,货号 CB19689-Hu)ELISA 试剂盒,经过反应后,使用酶标仪(青岛聚创嘉恒公司, HBS-1096C 型)测得吸光度,绘制浓度-吸光度曲线,换算血清 NDRG4、TM4SF1 水平。

1.3.3 术后随访:患者术后采用电话、复诊方式随访 1 年,每月随访 1 次,根据生存情况分为死亡组($n=42$)和生存组($n=80$)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件统计和分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;采用 Kappa 分析检验增强 CT 单独及联合血清 NDRG4、TM4SF1 水平诊断 GC 淋巴结转移与病理诊断的一致性;使用受试者工作特征(ROC)曲线分析增强 CT 及血清 NDRG4、TM4SF1 水平对 GC 淋巴结转移及 GC 患者预后的预测效能。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 未转移组和转移组患者血清 NDRG4、TM4SF1 水平比较 与未转移组比较,转移组血清 NDRG4、TM4SF1 水平均降低,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

2.2 生存组和死亡组血清 NDRG4、TM4SF1 水平比较 与生存组比较,死亡组血清 NDRG4、TM4SF1 水平均降低,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

2.3 采用 Kappa 分析增强 CT 联合血清 NDRG4、TM4SF1 诊断胃癌淋巴结转移与病理诊断的一致性 增强 CT 检查结果显示假阳性 18 例,假阴性 8 例,与病理检查结果比较具有中度一致性(Kappa 值=0.571, $P<0.05$),预测 AUC 为 0.795(95%CI 0.713~0.863),

特异度 0.753,敏感度 0.837。增强 CT 联合血清 NDRG4、TM4SF1 检查结果显示假阳性 10 例,假阴性 3 例,与病理检查结果具有高度一致性(Kappa 值=0.783, $P<0.05$),预测 AUC 为 0.901(95%CI 0.834~0.948),特异度 0.863,敏感度 0.939,见表 4。

表 2 未转移组与转移组 GC 患者血清 NDRG4、TM4SF1 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.2 Comparison of serum NDRG4 and TM4SF1 levels between the non-metastasis group and the metastasis group

组 别	例数	NDRG4	TM4SF1
未转移组	73	25.03±3.94	2.75±0.43
转移组	49	20.13±3.77	2.14±0.36
t 值		6.851	8.187
P 值		<0.001	<0.001

表 3 生存组和死亡组血清 NDRG4、TM4SF1 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.3 Comparison of serum NDRG4 and TM4SF1 levels between the survival group and the death group

组 别	例数	NDRG4	TM4SF1
生存组	80	24.68±3.85	2.66±0.40
死亡组	42	19.98±3.44	2.21±0.38
t 值		6.639	6.005
P 值		<0.001	<0.001

表 4 增强 CT 联合血清 NDRG4、TM4SF1 诊断胃癌淋巴结转移与病理诊断的一致性分析

Tab.4 Consistency analysis of enhanced CT combined with serum NDRG4 and TM4SF1 in the diagnosis of lymph node metastasis of gastric cancer and pathological diagnosis

诊断方法	病理诊断(例)		Kappa 值	P 值
	转移($n=49$)	未转移($n=73$)		
增强 CT(例)			0.571	<0.001
转移($n=59$)	41	18		
未转移($n=63$)	8	55		
增强 CT 联合血清 NDRG4、TM4SF1(例)			0.783	<0.001
转移($n=56$)	46	10		
未转移($n=66$)	3	63		

2.4 增强 CT 及血清 NDRG4、TM4SF1 水平预测 GC 患者淋巴结转移及预后的效能比较 绘制增强 CT 及血清 NDRG4、TM4SF1 水平预测 GC 患者淋巴结转移及预后的效能 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:增强 CT 及血清 NDRG4、TM4SF1 及三者联合预测 GC 患者淋巴结转移的 AUC 分别为 0.795、0.867、0.845、0.901,三者联合优于各自单独预测效能

($Z/P = 4.990 / < 0.001$ 、 $3.187 / 0.001$ 、 $3.448 / 0.001$)，见表 5、图 1。增强 CT 及血清 NDRG4、TM4SF1 及三者联合预测 GC 患者预后的 AUC 分别为 0.712、0.756、0.844、0.908，三者联合优于各自单独预测效能($Z/P = 5.214 / < 0.001$ 、 $3.978 / 0.001$ 、 $2.905 / 0.004$)，见表 6、图 2。

表 5 增强 CT 及血清 NDRG4、TM4SF1 水平预测 GC 患者淋巴结转移的效能比较

Tab.5 Comparison of enhanced CT and serum NDRG4 and TM4SF1 levels in predicting lymph node metastasis in GC patients

变 量	Cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
增强 CT	-	0.795	0.713~0.863	0.837	0.753	0.590
NDRG4	21.98 μg/L	0.867	0.796~0.937	0.776	0.890	0.666
TM4SF1	2.61 μg/L	0.845	0.778~0.911	0.898	0.644	0.542
三者联合		0.901	0.834~0.948	0.939	0.863	0.802

表 6 增强 CT 及血清 NDRG4、TM4SF1 水平预测 GC 患者预后的效能比较

Tab.6 Comparison of enhanced CT and serum NDRG4, TM4SF1 levels in predicting the prognosis of GC patients

变 量	Cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
增强 CT	-	0.712	0.623~0.790	0.786	0.638	0.424
NDRG4	22.52 μg/L	0.756	0.669~0.843	0.738	0.688	0.426
TM4SF1	2.31 μg/L	0.844	0.775~0.913	0.619	0.925	0.544
三者联合		0.908	0.842~0.953	0.929	0.888	0.817

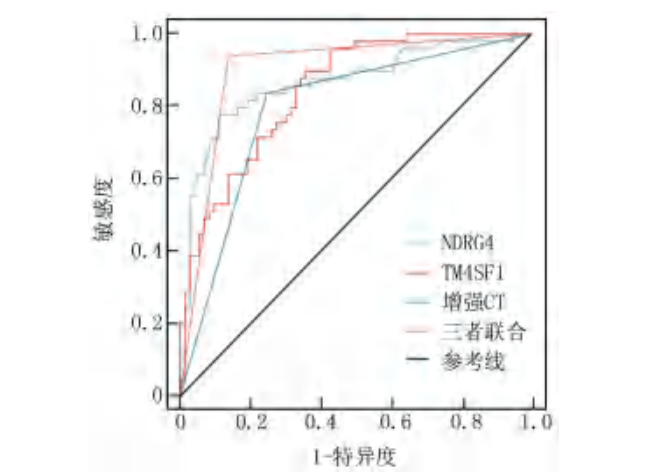


图 1 增强 CT 及血清 NDRG4、TM4SF1 预测 GC 患者淋巴结转移的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of enhanced CT and serum NDRG4 and TM4SF1 for predicting lymph node metastasis in GC patients

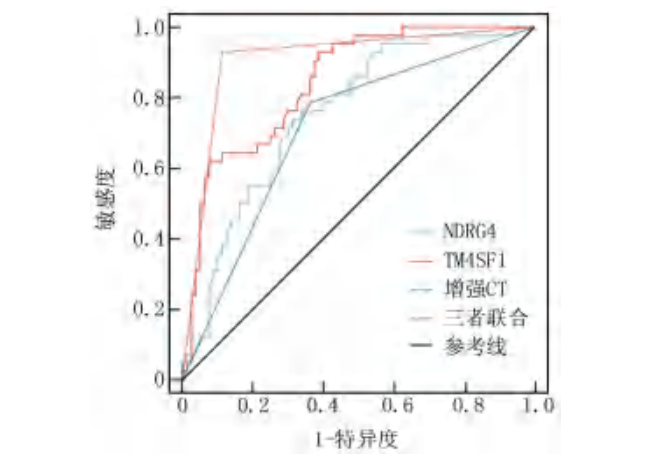


图 2 增强 CT 及血清 NDRG4、TM4SF1 预测 GC 患者预后的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of enhanced CT and serum NDRG4 and TM4SF1 for predicting the prognosis of GC patients

3 讨论

GC 手术治疗后发生淋巴结转移的概率较高,且与生存率显著相关^[10]。基于增强 CT 图像构建的随机森林(RF)影像组学模型及其与临床独立危险因素联合建立的融合模型,对于 GC 脉管侵犯(LVI)均有良好的术前预测价值,并且后者的预测效能相对更高^[11]。多期 CT 增强通过定量 CT 值分析结合癌周淋巴结数目可预测术前 GC 患者的淋巴结转移情况^[12]。基于 CT 增强静脉期图像利用残差卷积神经网络构建的深度学习(DL)模型是一种良好的进展期 GC 患者生存风险评估模型,对进展期 GC 患者生存期的早期预判具有较高的临床应用价值^[13]。本研究中,增强 CT 单独预测 GC 淋巴结转移和预后的 AUC 为 0.795、0.712,误诊率较高,说明单独检测可能在展现病灶特征上有一定局限,有必要探讨联合检测的实用意义。

NDRG 家族成员在一些肿瘤中表达失调,在癌细胞的恶性进展中发挥重要作用,是结直肠癌诊断生物标志物之一^[14]。NDRG4 在肠神经元中特异性表达,敲低 NDRG4 促使原代肠神经系统(ENS)细胞衍生 Nidogen-1 和 Fibulin-2,增强结直肠癌细胞的迁移能力,促进结直肠癌的发生^[15]。在胰腺导管腺癌(PDAC)组织和细胞中,NDRG4 显著下调,表观遗传介导的 NDRG4 沉默通过调节线粒体功能促进 PDAC,使患者预后更差。过表达 NDRG4 导致线粒体功能减弱,ATP 产生减少,线粒体膜电位下降,线粒体碎片化增加,显著抑制 PDAC 细胞的生长和转移,NDRG4 可以作为 PDAC 患者的潜在生物标志物^[16]。Guo 等^[17]发现,GC 患者中 NDRG4 的异常甲基化改变可以预测患者

的预后。本研究发现, GC 淋巴结转移患者血清 NDRG4 表达下降, 并与患者的死亡率密切相关, 推测 NDRG4 低表达可能使 GC 患者线粒体生理功能增强, 癌细胞获取更多的能量进而加速转移和增殖, 促进淋巴结转移及不良预后的发生。然而, 血清 NDRG4 单独预测 GC 淋巴结转移和预后的敏感度较低, 不适合做预测标志物, 需要同其他方式共同运用于临床。

TM4SF 共有 6 个具有相似的拓扑结构和序列同源性的成员, 可调节组织分化、细胞活化、增殖、运动、黏附、信号转导途径和血管生成。越来越多的证据表明, TM4SF1 在癌症血管生成、进展和化疗耐药中具有调节作用, 靶向 TM4SF1 治疗癌症已成为一个新兴的研究领域^[18-19]。研究证实, TM4SF1 的低表达与 GC 的发生发展、肿瘤的进展和侵袭以及 GC 患者的整体生存率差有关, 且 GC 根治性手术后患者 TM4SF1 水平和病理特征出现明显改变, 证实 TM4SF1 是 GC 的抑癌因子, 也是新的预后标志物^[20-21]。本研究结果也发现, GC 患者血清 TM4SF1 低表达与淋巴结转移有关, 且血清 TM4SF1 水平越低, 预后越差, 推测 TM4SF1 作为一种调节细胞膜结构和功能的蛋白, 其下调可能促进癌细胞跨膜功能的活跃, 激活增殖, 驱动淋巴管新生和转移。血清 TM4SF1 单独预测 GC 淋巴结转移及预后的 AUC 分别为 0.845 和 0.844, 具有一定的预测效能, 但准确度未达到预期。增强 CT 及血清 NDRG4、TM4SF1 联合预测 GC 淋巴结转移及预后的效能有一定改善, 较单一指标预测的敏感度升高、误诊率下降, 说明三者可能在不同方面体现疾病的进展程度, 联合检测综合各自的优势, 可能对病理、生物学过程有更明确的评价, 临床诊疗有一定的指导意义。

4 结 论

综上所述, GC 淋巴结转移患者血清 NDRG4、TM4SF1 水平均降低, 且与术后高死亡率有关, 增强 CT 及血清 NDRG4、TM4SF1 三者联合预测 GC 患者淋巴结转移及预后的效能较好, 且模型中涉及的检查手段操作便捷, 临床中容易开展, 可作为辅助参考方案。然而, 本研究还有需改进之处, 对 NDRG4、TM4SF1 在 GC 中的相互作用机制讨论较少, 二者可能有协同效应, 后续还需要设计基础实验, 关注 NDRG4、TM4SF1 的作用靶点, 讨论二者的关系及对病情进展的影响。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘凯: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 毛欢: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改; 张莉: 课题设计, 论文撰写; 杨钧铖: 进行统计学分析; 罗红兰: 提出研究思路, 分析试验

数据, 论文审核

参考文献

- [1] Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):264-279. DOI: 10.3322/caac.21667.
- [2] Li GZ, Doherty GM, Wang J. Surgical management of gastric cancer: A review[J]. JAMA Surg, 2022, 157(5):446-454. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.0089.
- [3] Lv M, Hui X, Yang X, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of enhanced-CT and double contrast-enhanced ultrasound for preoperative T-staging of gastric cancer: A meta-analysis[J]. Cancer Imaging, 2025, 25(1):48. DOI: 10.1186/s40644-025-00798-y.
- [4] Ma L, Gong J, Zhao M, et al. A novel stool methylation test for the non-invasive screening of gastric and colorectal cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12:860701. DOI: 10.3389/fonc.2022.860701.
- [5] 王静静, 李莹, 相世峰. MRI 联合血清 SDF-1、NDRG4 诊断卵巢癌的应用价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2025, 23(1):137-139. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2025.01.038.
- [6] Wei Y, Yin L, Xie X, et al. MicroRNA-501-3p targeting TM4SF1 facilitates tumor-related behaviors of gastric cancer cells via EMT signaling pathway[J]. Mutat Res, 2022, 825:111802. DOI: 10.1016/j.mrrev.2022.111802.
- [7] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(16):1169-1189. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220118-00086.
- [8] 贾兆刚, 杨晓云, 刘中文, 等. 增强 CT 肿瘤特征对 pT1-2 期胃癌患者淋巴结转移的预测价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2025, 23(2):161-163. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2025.02.038.
- [9] 王巍博, 梁长华, 崔庆周, 等. 能谱 CT 对进展期胃癌患者淋巴结转移、脉管生成及临床预后的评估价值研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2023, 21(8):138-141. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2023.08.032.
- [10] Topcu R, Sahiner IT, Kendirci M, et al. Does lymph node ratio (metastasis/total lymph node count) affect survival and prognosis in gastric cancer? [J]. Saudi Med J, 2022, 43(2):139-145. DOI: 10.15537/smj.2022.43.2.20210551.
- [11] 杜妍, 宋瑞瑞, 全帅, 等. 增强 CT 影像组学融合模型在术前预测胃癌脉管侵犯的应用价值[J]. 中华解剖与临床杂志, 2025, 30(7):442-450. DOI: 10.3760/cma.j.cn101202-20240518-00287.
- [12] 孙潇, 丁瑞, 张怀璐, 等. 胃癌病灶多期增强 CT 特征联合淋巴结状态对术前胃癌淋巴结转移的预测价值研究[J]. 宁夏医学杂志, 2025, 47(6):517-521. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.06.012.
- [13] 张文娟, 张利文, 邓娟, 等. 进展期胃癌生存预测: 基于增强 CT 深度学习模型的构建[J]. 放射学实践, 2024, 39(4):488-495. DOI: 10.13609/j.cnki.radiol.practice.2024.04.016.
- [14] Müller D, Györfy B. DNA methylation-based diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in colorectal cancer[J]. BiochimBiophys Acta Rev Cancer, 2022, 1877(3):188722. DOI: 10.1016/j.bbcan.2022.188722.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.002

肿瘤防治专题

术前减黄通过抑制 TGF- β /Smad 通路逆转 EMT 改善胰腺癌手术预后的机制研究

陕陈鹏, 刘宇, 崔王平, 张晓栋

基金项目: 山西省基础研究计划项目 (202503021211267, 202512021211266)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学第一医院胆胰外科

通信作者: 刘宇, E-mail: shanchenpeng214@163.com



【摘要】目的 探讨经皮经肝穿刺胆管引流术 (PTCD) 术前减黄对胰头癌伴梗阻性黄疸患者手术预后的影响, 并分析其通过调控转化生长因子- β /Smad (TGF- β /Smad) 信号通路、逆转上皮-间质转化 (EMT) 进程及减轻全身炎症状态的作用机制。**方法** 选取 2023 年 10 月—2025 年 6 月山西医科大学第一医院胆胰外科收治的胰头癌伴梗阻性黄疸患者 150 例, 根据术前总胆红素 (TBil) 水平及是否接受术前减黄分为减黄组 ($n=50$)、低黄疸组 ($n=50$)、未减黄组 ($n=50$)。比较 3 组患者临床资料、肿瘤病理特征; 酶联免疫吸附试验检测血清炎症因子 (TNF- α 、IL-6) 水平, 蛋白质免疫印迹法检测肿瘤组织中 EMT 相关蛋白 (E-cadherin、N-cadherin、Vimentin) 及 TGF- β /Smad 通路蛋白 (p-Smad2、p-Smad3) 表达; Pearson 相关性分析血清炎症因子与 EMT 蛋白表达的相关性; 比较 3 组患者手术结局、术后并发症情况。**结果** 低黄疸组和减黄组淋巴结转移率、TNM 分期 II ~ III 期比例低于未减黄组 ($\chi^2/P=6.507/0.039$ 、 $7.177/0.028$); 术后第 7 d 时 3 组血清 IL-6、TNF- α 水平比较, 未减黄组 > 低黄疸组 > 减黄组 ($F/P=38.674/<0.001$ 、 $78.451/<0.001$); 减黄组 E-cadherin 表达高于未减黄组, N-cadherin、Vimentin 表达低于未减黄组 ($t/P=202.402/<0.001$ 、 $12.502/<0.001$ 、 $63.273/<0.001$); 减黄组 p-Smad2、p-Smad3 蛋白低于未减黄组 ($t/P=87.194/<0.001$ 、 $117.004/<0.001$); TNF- α 、IL-6 分别与 E-cadherin 表达呈负相关, 与 N-cadherin、Vimentin 表达呈正相关 (TNF- α : $r/P=-0.397/0.008$ 、 $0.400/0.007$ 、 $0.373/0.011$; IL-6: $r/P=-0.487/<0.001$ 、 $0.370/0.009$ 、 $0.380/0.008$); 减黄组 R0 切除率高于未减黄组 ($\chi^2/P=13.043/<0.001$), 住院时间短于未减黄组和低黄疸组 ($t/P=8.485/<0.001$ 、 $4.066/<0.001$); 减黄组总并发症发生率低于未减黄组 ($\chi^2/P=16.672/<0.001$)。**结论** 术前减黄可有效改善胰头癌伴梗阻性黄疸患者的手术预后, 其机制可能与减轻全身炎症反应、抑制 TGF- β /Smad 信号通路活化进而逆转 EMT 进程有关。

【关键词】 胰腺癌; 梗阻性黄疸; 术前胆道引流; 上皮-间质转化; TGF- β /Smad 信号通路; 作用机制; 预后**【中图分类号】** R735.9; R657.4**【文献标识码】** A

Mechanism study of preoperative jaundice reduction improving surgical prognosis in pancreatic cancer by inhibiting TGF- β /Smad pathway and reversing EMT Shan Chenpeng, Liu Yu, Cui Wangping, Zhang Xiaodong. Department of Biliary and Pancreatic Surgery, First Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi, Taiyuan 030001, China

Funding program: Shanxi Provincial Basic Research Program (202503021211267, 202512021211266)

Corresponding author: Liu Yu, E-mail: shanchenpeng214@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the impact of preoperative jaundice reduction via PTCD on the surgical prognosis of patients with pancreatic head cancer accompanied by obstructive jaundice, and to analyze whether it acts by regulating the TGF- β /Smad signaling pathway, reversing the epithelial-mesenchymal transition (EMT) process, and alleviating systemic inflammatory status. **Methods** A total of 150 patients with pancreatic head cancer and obstructive jaundice admitted between October 2023 and June 2025 were selected. According to preoperative total bilirubin levels and whether they received PTCD, they were divided into a jaundice-reduction group ($n=50$), a low-bilirubin group ($n=50$), and a non-jaundice-reduction group ($n=50$). Baseline data, tumor pathological characteristics, surgical outcomes, and postoperative complications were compared among the three groups. Serum levels of inflammatory factors (TNF- α , IL-6) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The expression of EMT-related proteins (E-cadherin, N-cadherin, Vimentin) and TGF- β /Smad pathway proteins (p-Smad2, p-Smad3) in tumor tissues was detected by Western blotting. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum inflammatory factors and EMT-related protein expression. **Results** The lymph node metastasis rate in the jaundice-reduction group was significantly lower than that in the non-jaundice-reduction group ($\chi^2/P=$

6.507/0.039), while the proportion of stage I was significantly higher ($\chi^2/P=7.177/0.028$), with no statistically significant difference compared to the low-bilirubin group ($P>0.05$). On postoperative day 7, the IL-6 level in the jaundice-reduction group was significantly lower than that in the non-jaundice-reduction group and the low-bilirubin group ($F/P=38.674/<0.001$); the TNF- α level was significantly lower than that in the non-jaundice-reduction group ($F/P=78.451/<0.001$), with no statistically significant difference compared to the low-bilirubin group ($P=0.067$). The expression of E-cadherin in the jaundice-reduction group was significantly higher than that in the non-jaundice-reduction group ($t/P=202.402/<0.001$), while N-cadherin and Vimentin were significantly lower ($t/P=12.502/<0.001$, $63.273/<0.001$). The levels of p-Smad2 and p-Smad3 in the jaundice-reduction group were significantly lower than those in the non-jaundice-reduction group ($t/P=87.194/<0.001$, $117.004/<0.001$). Correlation analysis showed that TNF- α and IL-6 were negatively correlated with E-cadherin ($r/P=-0.397/0.008$, $-0.487/<0.001$) and positively correlated with N-cadherin and Vimentin (all $P<0.05$). The R0 resection rate in the jaundice-reduction group was significantly higher than that in the non-jaundice-reduction group ($\chi^2/P=13.043/<0.001$), with a shorter hospital stay than the non-jaundice-reduction group and the low-bilirubin group ($F/P=36.542/<0.001$), and a lower total complication rate than the non-jaundice-reduction group ($\chi^2/P=16.672/<0.001$). **Conclusion** Preoperative jaundice reduction can effectively improve the surgical prognosis of patients with pancreatic head cancer and obstructive jaundice. The mechanism may be related to the alleviation of systemic inflammatory response, inhibition of TGF- β /Smad signaling pathway activation, and consequent reversal of the EMT process.

【Key words】 Pancreatic neoplasms; Obstructive jaundice; Preoperative biliary drainage; Epithelial-mesenchymal transition; TGF- β /Smad signaling pathway; Mechanism; Prognosis

胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 是一种预后极差的消化道恶性肿瘤,其发病率在我国持续攀升,患者 5 年总体生存率仅为 10% 左右^[1-2]。目前,手术切除是 PC 患者有望长期生存的唯一有效手段^[3]。然而,50%~70% 的 PC 患者在确诊时已并发梗阻性黄疸 (obstructive jaundice, OJ),不仅引发肝功能受损、凝血功能障碍及严重的全身炎症反应,还显著增加了围手术期风险与手术难度^[4]。术前胆道引流 (preoperative biliary drainage, PBD) 已被广泛用于优化患者全身状况,但其对长期生存的影响尚存争议^[5]。研究表明, OJ 所塑造的独特肿瘤微环境可能参与调控肿瘤的生物行为,而上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是肿瘤细胞获得侵袭、转移及化疗耐药能力的关键步骤^[6]。转化生长因子- β /Smad (transforming growth factor- β /Smad, TGF- β /Smad) 信号通路是驱动 EMT 的核心分子机制之一,在胰腺癌进展中发挥重要作用^[7]。胆汁淤积及相关炎症反应可能是激活 TGF- β /Smad 通路、促进胰腺癌进展的重要驱动因素^[8]。然而,术前减黄能否通过干预 TGF- β /Smad 信号通路逆转 EMT 进程,尚缺乏直接的临床证据。本研究旨在评估术前减黄对胰头癌伴梗阻性黄疸患者手术预后的影响,探讨其潜在机制是否与调控 TGF- β /Smad 信号通路、EMT 表型及全身炎症状态有关,以期术前减黄的合理应用提供新的理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 10 月—2025 年 6 月山西医科大学第一医院胆胰外科收治的胰头癌伴梗阻性

黄疸患者 150 例作为研究对象,根据术前总胆红素 (TBil) 水平及是否接受经皮经肝穿刺胆管引流术 (PTCD) 分为减黄组 50 例 [术前 TBil>200 $\mu\text{mol/L}$, 符合《恶性梗阻性黄疸诊治现状》^[9] 中推荐进行术前胆道引流的指征]、低黄疸组 50 例 (术前 TBil $\leq$ 200 $\mu\text{mol/L}$, 未达到上述专家共识规定的强制减黄标准)、未减黄组 50 例 (术前 TBil>200 $\mu\text{mol/L}$, 符合减黄治疗的生化标准,由于存在引流禁忌证未减黄)。本研究经医院伦理委员会批准 (NO.KYLL-2023-221), 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 患者均经影像学及术后病理证实为胰头癌,且符合胰十二指肠切除术指征。(1) 纳入标准:①年龄 18~75 岁;②术前 TBil $\geq$ 100 $\mu\text{mol/L}$;③无远处转移。(2) 排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②严重心、肺、肾功能不全;③既往接受过胰腺肿瘤相关治疗;④存在手术绝对禁忌证。

1.3 治疗方法 所有纳入患者均由同一医疗团队施行标准的胰十二指肠切除术 (Whipple 术),遵循淋巴结清扫及 R0 切除原则。根据分组不同,术前处理方案如下。

1.3.1 减黄组:(1) PTCD 操作时机。患者确诊后,于入院后 3~5 d 内完成术前评估,在局部麻醉+镇静下由介入放射科医师行 PTCD。(2) PTCD 操作过程。在超声引导下选择扩张的胆管部位,采用 18G 穿刺针穿刺成功后,置入导丝,沿导丝置入 8.5F 猪尾引流管,固定于皮肤。术后立即引流出胆汁,记录引流量及性状。(3) 术后用药及支持治疗。术前 30 min 静脉滴注头孢

哌酮钠舒巴坦钠(辉瑞制药)抗感染,每次 3.0 g,每 12 h 1 次,连续用药 3~5 d,根据胆汁培养及药敏结果调整抗生素;术后每日静脉滴注异甘草酸镁(正大天晴制药)保肝治疗,每次 150 mg,加入 5%葡萄糖注射液 250 ml,连续 7~10 d;根据患者肝功能及营养状况,术后第 1 d 开始肠外营养支持,给予脂肪乳氨基酸葡萄糖注射液(德国费森尤斯卡比制药),每日 1 袋,连续 5~7 d;待肠道功能恢复后逐步过渡至肠内营养。若无感染迹象,术后第 3 d 开始将引流的胆汁经鼻肠管或口服回输,每日回输量根据引流量逐步增加,一般从 100 ml/d 开始,逐步增至 300~500 ml/d,以改善消化吸收功能。(4)减黄疗程及手术时机。PTCD 引流持续 2~4 周,每 3~5 d 监测肝功能及血清 TBil 水平。当 TBil 下降至术前水平的 50%以下(通常 $<100\text{ }\mu\text{mol/L}$),且全身状况(白蛋白、凝血功能)明显改善后,安排行胰十二指肠切除术。减黄期间平均引流时间为 $(18.51\pm 3.22)\text{d}$ 。

1.3.2 低黄疸组:入院后完善术前检查,给予常规保肝治疗(异甘草酸镁 150 mg/d,静脉滴注,连续 5~7 d),待肝功能及全身状况评估合格后,直接接受胰十二指肠切除术。入院至手术时间平均为 $(5.76\pm 1.48)\text{d}$ 。

1.3.3 未减黄组:入院后急诊或限期行胰十二指肠切除术。术前给予保肝、抗感染等支持治疗(方案同减黄组术后用药),但疗程较短,一般为 1~3 d。

1.3.4 围手术期统一处理:所有患者术前常规禁食 8 h、禁饮 4 h,术前 30 min 预防性应用抗生素(头孢哌酮钠舒巴坦钠 3.0 g,静脉滴注)。术后统一转入 ICU 或外科病房监护,常规监测生命体征、腹腔引流液性状及引流量。术后第 1、3、5、7 d 复查血常规、肝肾功能、电解质及炎性因子。根据病情调整抗生素、营养支持及并发症处理。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 临床资料与病理特征数据收集^[10]:性别、年龄、病程(出现症状至手术时间)、发病诱因、吸烟饮酒史、家族遗传史及高血压、糖尿病和冠心病等合并症。根据手术病理报告,收集肿瘤最大径、分化程度、淋巴结转移状况及 TNM 分期等信息^[11]。

1.4.2 血清炎性因子检测:于患者入院时(T0)、术前 1 d(T1)、术后第 7 d(T2)采集空腹肘静脉血 5 ml,室温静置 30 min 后,3 000 r/min 离心 15 min,留取血清于 -80°C 保存待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 TNF- α 、IL-6 浓度。TNF- α 试剂盒(货号:H052)、IL-6 试剂盒(货号:H007)均购自南京建成生物工程研究

所,操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

1.4.3 EMT 相关蛋白及 TGF- β /Smad 信号通路蛋白表达检测:采用 Western-Blot 法检测 PC 组织中 EMT 相关蛋白(E-cadherin、N-cadherin、Vimentin)及 TGF- β /Smad 信号通路蛋白(p-Smad2、p-Smad3)的表达水平。取手术切除肿瘤组织约 100 mg 迅速置于 -80°C 保存,加入 RIPA 裂解液(含 PMSF)提取总蛋白,使用 BCA 试剂盒(碧云天生物技术公司,货号 P0012)测定蛋白浓度。取总蛋白 30 μg 进行 10% SDS-PAGE 凝胶电泳,随后通过湿转法将蛋白质转移至 PVDF 膜上。用封闭液室温封闭 15 min 后,加入一抗 4°C 孵育过夜。次日,加入辣根过氧化物酶标记的二抗室温孵育 50 min,最后使用 ECL 化学发光试剂(Millipore 公司)显影。采用 Image J 软件分析蛋白条带的灰度值,目的蛋白表达水平=目的蛋白条带灰度值/内参蛋白条带灰度值。

1.4.4 手术结局与术后并发症评估:主要评价指标包括 R0 切除率(病理切缘阴性)和术后住院时间。并发症随访至出院或术后 30 d,具体记录胰瘘、出血、胆瘘及感染的发生情况,计算总并发症发生率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据处理。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用 F 检验;采用 Pearson 相关性分析血清炎性因子与 EMT 蛋白表达的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组临床资料比较 低黄疸组和减黄组淋巴结转移率、TNM 分期 II~III 期比例低于未减黄组,差异有统计学意义($P<0.05$);低黄疸组与减黄组淋巴结转移率、TNM 分期 II~III 期比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 3 组血清炎性因子水平比较 组内比较显示,低黄疸组、未减黄组、减黄组的 IL-6、TNF- α 水平在不同时点间差异均有统计学意义(IL-6: $F/P=437.214/<0.001$ 、 $285.673/<0.001$ 、 $312.451/<0.001$; TNF- α : $F/P=1\,126.341/<0.001$ 、 $342.181/<0.001$ 、 $398.763/<0.001$)。进一步组内两两比较显示,低黄疸组 T1 时 IL-6、TNF- α 水平与 T0 比较差异无统计学意义($t/P=1.894/0.064$ 、 $1.732/0.089$),T2 时较 T1 显著升高($t/P=21.353/<0.001$ 、 $42.684/<0.001$);未减黄组 T1 时 IL-6 水平较 T0 显著升高, TNF- α 较 T0 时显著降低($t/P=2.343/0.023$ 、 $5.682/<0.001$),T2 时较 T1 进一步升高($t/P=18.231/<0.001$ 、 $19.464/<0.001$);减黄组 T1 时

IL-6、TNF-α 水平较 T0 显著降低 ($t/P=8.235/<0.001$ 、 $15.684/<0.001$), T2 时较 T1 时显著回升 ($t/P=18.352/<0.001$ 、 $20.121/<0.001$), 且均显著高于 T0 水平 ($t/P=12.464/<0.001$ 、 $4.573/<0.001$)。组间比较显示, T0 时 3 组 IL-6、TNF-α 水平差异有统计学意义 ($P<0.001$), 且低黄疸组 IL-6、TNF-α 水平均显著低于未减黄组和减黄组 ($P<0.01$), 未减黄组与减黄组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。T1 时 3 组 IL-6、TNF-α 水平差异有统计学意义 ($P<0.01$), 减黄组 IL-6 水平均显著低于低黄疸组和未减黄组 ($P<0.01$), 低黄疸组 TNF-α 水平均显著低于未减黄组和减黄组 ($P<0.01$)。T2 时 3 组 IL-6、TNF-α 水平差异有统计学意义 ($P<0.01$), 减黄组 IL-6 水平显著低于低黄疸组和未减黄组, TNF-α 水平显著低于未减黄组 ($P<0.01$), 但与低黄疸组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

2.3 3 组肿瘤组织 EMT 相关蛋白比较 3 组 E-cadherin、N-cadherin、Vimentin 蛋白表达水平比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。进一步组间两两比较显示,

与低黄疸组比较, 未减黄组 E-cadherin 表达显著降低, N-cadherin、Vimentin 表达显著升高 ($t/P=170.003/<0.001$ 、 $22.144/<0.001$ 、 $32.504/<0.001$); 与未减黄组比较, 减黄组 E-cadherin 表达显著升高, N-cadherin、Vimentin 表达显著降低 ($t/P=202.402/<0.001$ 、 $12.502/<0.001$ 、 $63.273/<0.001$)。减黄组与低黄疸组比较, N-cadherin 表达显著升高, E-cadherin 表达、Vimentin 表达显著降低 ($t/P=12.655/<0.001$ 、 $6.331/<0.001$ 、 $22.146/<0.001$), 见表 3。

2.4 3 组 TGF-β/Smad 信号通路蛋白表达比较 3 组间 p-Smad2、p-Smad3 蛋白表达水平比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。进一步组间两两比较显示, 与低黄疸组比较, 未减黄组 p-Smad2、p-Smad3 表达显著升高 ($t/P=86.273/<0.001$ 、 $210.006/<0.001$)。与未减黄组比较, 减黄组 p-Smad2、p-Smad3 表达显著降低 ($t/P=87.194/<0.001$ 、 $117.004/<0.001$)。减黄组与低黄疸组比较, p-Smad2、p-Smad3 表达显著升高 ($t/P=15.816/<0.001$ 、 $15.817/<0.001$), 见表 4。

表 1 未减黄组、低黄疸组、减黄组 PC 患者临床资料/病理特征比较

Tab.1 Comparison of clinical data/pathological characteristics among patients in the low jaundice group, non-dejaundice reduction group and jaundice reduction group

项 目		未减黄组 (n = 50)	低黄疸组 (n = 50)	减黄组 (n = 50)	χ ² /F 值	P 值
男性[例(%)]		29(58.00)	26(52.00)	28(56.00)	0.828	0.661
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		63.06±8.37	61.51±9.22	62.33±8.71	0.416	0.662
病程($\bar{x} \pm s$, 月)		2.68±1.31	2.54±1.10	2.59±1.22	0.171	0.843
吸烟史[例(%)]		20(40.00)	18(36.00)	19(38.00)	0.105	0.949
饮酒史[例(%)]		17(34.00)	15(30.00)	16(32.00)	0.125	0.939
家族遗传史[例(%)]		7(14.00)	5(10.00)	6(12.00)	0.333	0.846
合并症[例(%)]	高血压	16(32.00)	13(26.00)	15(30.00)	0.319	0.853
	糖尿病	12(24.00)	10(20.00)	14(28.00)	0.667	0.717
	冠心病	5(10.00)	7(14.00)	8(16.00)	0.701	0.704
肿瘤大小[例(%)]	≤3 cm	11(22.00)	15(30.00)	18(36.00)	1.681	0.431
	>3 cm	39(78.00)	35(70.00)	32(64.00)		
分化程度[例(%)]	高-中分化	17(34.00)	19(38.00)	22(44.00)	0.655	0.721
	低分化	33(66.00)	31(62.00)	28(56.00)		
淋巴结转移[例(%)]		37(74.00)	28(56.00)	28(56.00)	6.507	0.039
TNM 分期[例(%)]	I 期	3(6.00)	11(22.00)	12(24.00)	7.177	0.028
	Ⅱ ~ Ⅲ期	47(94.00)	39(78.00)	38(76.00)		

表 2 未减黄组、低黄疸组、减黄组 PC 患者血清炎症因子水平比较 (̄x±s,ng/L)

Tab.2 Comparison of serum inflammatory factor levels among patients in the low jaundice group, non-reduced jaundice group, and reduced jaundice group

组 别	例数	IL-6			TNF-α		
		T0	T1	T2	T0	T1	T2
未减黄组	50	40.54±5.22	41.34±8.81 ^a	80.74±11.57 ^{ab}	278.37±10.42	265.71±10.74 ^a	311.25±12.16 ^{ab}
低黄疸组	50	32.31±6.62	36.43±2.84	72.45±11.32 ^{ab}	220.35±12.68	215.93±10.84	294.44±5.39 ^{ab}
减黄组	50	40.32±6.94	29.73±4.87 ^a	61.22±7.37 ^{ab}	281.52±9.41	243.63±11.55 ^a	289.13±8.24 ^{ab}
F/P 组间值		27.454/<0.001	41.233/<0.001	38.674/<0.001	356.781/<0.001	234.563/<0.001	78.451/<0.001

注:与同组 T0 比较, ^a $P<0.05$;与同组 T1 比较, ^b $P<0.01$ 。

表 3 未减黄组、低黄疸组、减黄组 PC 患者肿瘤组织 EMT 相关蛋白比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of EMT-related protein levels in tumor tissues among the low jaundice group, non-jaundice reduction group, and jaundice reduction group

组 别	例数	E-cadherin 蛋白	N-cadherin 蛋白	Vimentin 蛋白
未减黄组	50	0.22±0.02	0.24±0.02	0.23±0.02
低黄疸组	50	0.90±0.02 ^a	0.17±0.01 ^a	0.10±0.02 ^a
减黄组	50	0.86±0.01 ^{ab}	0.19±0.02 ^{ab}	0.03±0.01 ^{ab}
F/P 组间值	24	266.671/<0.001	216.672/<0.001	1 716.674/<0.001

注:与未减黄组比较,^a $P<0.01$;与低黄疸组比较,^b $P<0.01$ 。

表 4 未减黄组、低黄疸组、减黄组 PC 患者 p-Smad2、p-Smad3 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of serum p-Smad2 and p-Smad3 protein expression between low jaundice group, non-jaundice reduction and jaundice reduction group

组 别	例数	p-Smad2 蛋白	p-Smad3 蛋白
未减黄组	50	0.72±0.03	0.57±0.01
低黄疸组	50	0.28±0.02 ^a	0.15±0.01 ^a
减黄组	50	0.33±0.01 ^{ab}	0.20±0.02 ^{ab}
F/P 组间值	6	217.508/<0.001	13 158.754/<0.001

注:与未减黄组比较,^a $P<0.01$;与低黄疸组比较,^b $P<0.01$ 。

2.5 血清炎性因子水平与 EMT 相关蛋白表达的相关性分析 Pearson 相关性分析显示,TNF- α 、IL-6 分别与 E-cadherin 表达呈负相关,与 N-cadherin、Vimentin 表达呈正相关($P<0.05$),见表 5。

表 5 血清炎性因子水平与 EMT 相关蛋白表达的相关性分析
Tab.5 Correlation analysis of serum inflammatory factors and the expression of EMT-related proteins

炎性因子	E-cadherin		N-cadherin		Vimentin	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
TNF- α	-0.397	0.008	0.400	0.007	0.373	0.011
IL-6	-0.487	<0.001	0.370	0.009	0.380	0.008

2.6 3 组手术结局与预后比较 3 组间 R0 切除率、术后住院时间比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。进一步组间两两比较显示,与低黄疸组比较,未减黄组 R0 切除率降低,住院时间延长($t/P=5.769/0.016$ 、 $4.624/<0.001$);与未减黄组比较,减黄组 R0 切除率升

高,住院时间缩短($t/P=13.043/<0.001$ 、 $8.485/<0.001$);低黄疸组与减黄组 R0 切除率比较差异无统计学意义($t/P=1.604/0.205$),减黄组住院时间短于低黄疸组($t/P=4.066/<0.001$),见表 6。

表 6 未减黄组、低黄疸组、减黄组 PC 患者手术结局与预后比较

Tab.6 Comparison of surgical outcomes and prognosis between low jaundice group, non-jaundice reduction group and jaundice reduction group

组 别	例数	R0 切除率[例(%)]	住院时间($\bar{x}\pm s$,d)
未减黄组	50	18(36.00)	19.53±4.12
低黄疸组	50	30(60.00) ^a	16.14±3.21 ^a
减黄组	50	36(72.00) ^a	13.84±2.41 ^{ab}
F/P 组间值		13.091/<0.001	36.542/<0.001

注:与未减黄组比较,^a $P<0.01$;与低黄疸组比较,^b $P<0.01$ 。

2.7 3 组术后并发症比较 3 组间总并发症发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2/P=17.246/<0.001$)。进一步组间两两比较显示,未减黄组总并发症发生率高于低黄疸组和减黄组($\chi^2/P=11.791/<0.001$ 、 $16.672/<0.001$);低黄疸组与减黄组比较,差异无统计学意义($\chi^2/P=0.508/0.476$),见表 7。

3 讨 论

胰头癌伴梗阻性黄疸患者的手术治疗长期受限于肝功能损害、全身炎性反应及肿瘤侵袭性高等多重不利因素,导致根治性切除率低、术后并发症多、总体预后不佳^[12-13]。本研究通过对比减黄组、低黄疸组与未减黄组患者的临床病理特征及分子标志物,首次在临床样本中证实,术前经 PTCD 减黄可显著提高 R0 切除率、缩短术后住院时间、降低并发症发生率,并初步揭示了其潜在分子机制——即通过抑制全身炎性反应和 TGF- β /Smad 信号通路的活化,进而逆转 EMT 进程。

梗阻性黄疸引发的系统性炎性反应综合征是导致患者围手术期风险增加的关键因素之一。胆汁淤积可破坏肠道屏障,促使内毒素入血,激活免疫细胞,大量释放 TNF- α 、IL-6 等炎性因子。本研究中,减黄组术后血清 TNF- α 、IL-6 水平显著低于未减黄组,且其 IL-6

表 7 未减黄组、低黄疸组、减黄组 PC 患者术后并发症比较 [例(%)]

Tab.7 Comparison of total postoperative complications among the low jaundice group,the non-reduction of jaundice group, and the jaundice reduction group

组 别	例数	胰瘘	出血	胆瘘	感染	总并发症发生率(%)
未减黄组	50	7(14.00)	5(10.00)	9(18.00)	9(18.00)	60.00
低黄疸组	50	4(8.00)	3(6.00)	2(4.00)	4(8.00)	26.00
减黄组	50	3(6.00)	2(4.00)	2(4.00)	3(6.00)	20.00

水平甚至优于术前胆红素水平较低的低黄疸组。这表明 PTCD 引流不仅解除了胆道梗阻,降低了胆红素负荷,更重要的是可能通过清除胆汁中的炎性介质、恢复肠道屏障功能、减轻内毒素血症,从而抑制全身性的炎性反应。这一发现与袁殿宝等^[14]关于 ERBD 术后 TLR/NF- κ B 通路激活的研究结果相互印证,进一步确立了胆道引流在调控全身炎性通路中的核心地位。此外,范桢萁等^[15]指出, HMGB1/RAGE 轴通过调控 IL-6/STAT3 等炎性信号通路,在胰腺癌炎性反应微环境形成与肿瘤进展中发挥核心作用,提示术前减黄可能通过干扰该轴而获得抗炎收益。

EMT 是胰腺癌获得侵袭转移能力和化疗耐药性的关键生物学过程,其特征表现为 E-cadherin 表达下调及 N-cadherin、Vimentin 等间质标志物上调^[16]。本研究发现,与未减黄组比较,减黄组肿瘤组织中 E-cadherin 表达显著上调,而 N-cadherin、Vimentin 及 TGF- β /Smad 通路核心蛋白 p-Smad2/3 的表达均显著下调。提示术前减黄能够有效逆转肿瘤细胞的 EMT 表型,而这种逆转作用与 TGF- β /Smad 信号通路的抑制密切相关。TGF- β /Smad 是驱动 EMT 的经典通路,在多种肿瘤中均被证实可促进肿瘤进展和转移^[17]。Zhou 等^[18]在体外研究中指出 TGF- β /Smad 通路在晚期胰腺癌中促进 EMT,本研究结果则首次在临床队列中为此提供了直接证据,并为术前减黄策略的应用赋予了新的内涵。谢婷等^[19]研究表明,人羊膜间充质干细胞通过 TGF- β_1 /Smad 通路抑制 EMT 与纤维化,进一步支持了该通路在 EMT 调控中的核心地位。

进一步相关性分析显示,炎性因子 TNF- α 、IL-6 的水平与 EMT 关键蛋白的表达存在显著相关性。这提示在梗阻性黄疸的微环境下,全身性炎性反应与肿瘤局部的 EMT 进程之间可能存在一个正反馈环路。其潜在机制可能是, TNF- α /IL-6 等炎性因子激活肿瘤细胞或间质细胞内的 NF- κ B 等转录因子,后者进而上调 TGF- β 的表达或直接激活 EMT 转录因子(如 Snail、Zeb1),形成一个“炎性反应-TGF- β -EMT”的恶性级联反应,共同推动肿瘤的侵袭^[20-21]。徐长青等^[22]研究发现,红芪多糖通过抑制 HMGB1-RAGE/TLRs-NF- κ B 信号通路介导的炎性反应缓解糖尿病肾病。朱敏等^[23]证实 miR-506 通过 NF- κ B/TGF- β 通路影响肺纤维化,均支持炎性反应与 TGF- β 通路之间存在密切的交互作用。术前减黄可能通过打断这一炎性反应-EMT 轴,有效削弱肿瘤微环境中的促侵袭信号,从而改善手术的短期预后。

本研究中减黄组与低黄疸组在 R0 切除率和总并

发症发生率上虽差异无统计学意义,但减黄组的术后住院时间显著更短。这表明,对于术前已存在严重黄疸的患者,积极的减黄干预能使其手术获益接近甚至达到未出现严重黄疸患者的水平,这为“所有符合指征的严重梗阻性黄疸患者均应考虑术前减黄”的观点提供了有力支持。马洪运等^[24]的研究亦表明,胰十二指肠切除术术前胆道引流在不同程度梗阻性黄疸患者中的应用价值存在差异,但总体支持对严重黄疸患者进行减黄处理。本研究结果与之基本一致,提示当前关于术前减黄的适应证或许可以从单纯的胆红素阈值管理,向更全面的“全身状态优化”策略拓展。

4 结 论

综上所述,本研究证实术前 PTCD 减黄能显著改善胰头癌伴梗阻性黄疸患者的手术预后,其核心机制在于:通过解除胆道梗阻,减轻全身性炎性反应,进而抑制肿瘤组织中 TGF- β /Smad 信号通路的异常活化,最终逆转 EMT 进程,降低肿瘤侵袭潜能。本研究为 PTCD 在胰头癌围手术期的合理应用提供了新的分子生物学依据,并为后续探索以“炎性反应-EMT 轴”为靶点的辅助治疗策略提供了理论线索。未来需要更大样本量的前瞻性研究和长期随访数据,以验证本研究的结论并评估其对患者远期生存的影响。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈陈鹏:实施研究过程,数据收集与整理,统计分析,论文撰写;刘宇:提出研究思路,设计研究方案,论文审阅与修订;崔玉平:实施研究过程,数据收集、整理;张晓栋:参与数据收集,文献调研与整理,论文修改

参考文献

- [1] Stachniewicz G, Stukas D, Urbonas K, et al. Regulatory role of ELAVL1 in EMT-driven pancreatic cancer progression[J]. *Pancreatology*, 2025, 25(7): 1281. DOI: 10.1016/j.pan. 2025.07.149.
- [2] 郭强,黄兴,夏宁,等.全球及中国胰腺癌的流行病学现状及趋势[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2025, 32(6): 677-686. DOI: 10.7507/1007-9424.202502010.
- [3] Gál E, Menyhárt I, Veréb Z, et al. MUC17 is a potential new prognostic biomarker and promotes pancreatic cancer progression in obstructive jaundice[J]. *Oncology*, 2025, 103(8): 725-741. DOI: 10.1159/000538520.
- [4] 林志涛,成龙,张梁,等.经皮肝穿刺胆管引流联合胆汁回输用于恶性梗阻性黄疸病人围手术期临床疗效分析[J]. *中国实用外科杂志*, 2024, 44(7): 822-828. DOI: 10.19538/j.cjps. issn1005-2208.2024. 07.20.
- [5] 王星翔,赵颖,任俏同,等.M2 巨噬细胞通过调控 NF- κ B 信号通路对非小细胞肺癌 A549 细胞上皮-间质转化和顺铂耐药的促进作用[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2025, 51(3): 642-652. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20250309.

- [6] 李倩, 宁波, 易航, 等. 胆管癌和胰腺癌患者胆汁酸分析及其潜在临床意义[J]. 现代医药卫生, 2024, 40(6): 936-940. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.06.008.
- [7] 许彦. 大黄灵仙方调控 TGF- β 1/Smad3 防治肝内胆管结石的研究及临床应用[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2022.
- [8] 尚菊菊, 刘红旭, 李享. 基于指南/共识探讨中医/中西医结合防治冠心病的诊疗进展[J]. 北京中医药, 2023, 42(9): 939-942. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2023.09.002.
- [9] 李宗倍, 王刚. 恶性梗阻性黄疸诊治现状[J]. 肝胆胰外科杂志, 2025, 37(1): 61-67. DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2025.01.012.
- [10] 潘秋, 庞晴. 糖尿病合并高血压中西医结合诊疗指南[J]. 中国临床保健杂志, 2025, 28(1): 22-27. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2025.01.005.
- [11] 刘光艺, 黄镇, 王子卫. 第 8 版国际抗癌联盟和美国癌症联合委员会胃癌 TNM 分期系统简介及解读[J]. 腹部外科, 2017, 30(4): 241-245. DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2017.04.001.
- [12] 邱琪惠, 刘畅, 颜晓桐, 等. 黄酮类化合物调控 TGF- β /Smad 信号通路干预糖尿病肾病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(7): 300-309. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20252006.
- [13] 刘舜, 谢诚, 刘亚辉. 胰腺导管腺癌行腹腔镜下胰十二指肠切除术早期复发的列线图模型及其预测价值分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(1): 138-146. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2024.01.020.
- [14] 袁殿宝, 翟明慧, 吴娜, 等. 恶性梗阻性黄疸经内镜胆道内置管引流术后胆道感染 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路表达[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(18): 2800-2804. DOI: 10.11816/cn.mi.2023-222235.
- [15] 范枚其, 汤绪恒, 郑芳, 等. HMGB1/RAGE 轴在肿瘤炎症中的作用及其治疗药物罂粟碱的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2023, 39(10): 916-920. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20230119.
- [16] 谭靖宇, 张妍, 陈俊, 等. 饮食相关炎症指数与消化系统恶性肿瘤发病关系的流行病学研究进展[J]. 复旦学报: 医学版, 2024, 51(3): 404-414. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2024.03.014.
- [17] 吴丹, 刘寻, 谢塞飞, 等. IL-33 介导 M2 巨噬细胞在口腔黏膜上皮-间充质转化中的相关作用机制[J]. 西部医学, 2024, 36(6): 826-831. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2024.06.008.
- [18] Zhou X, Wang W, Liu L. Somatostatin inhibited the EMT of pancreatic cancer cells by mediating the TGF- β /Smad signaling pathway[J]. Discov Med, 2023, 35(179): 1086-1092. DOI: 10.24976/Discov.Med.202335179.102.
- [19] 谢婷, 黄燕明, 牛嘉颖, 等. 人羊膜间充质干细胞通过 TGF- β 1/Smad 通路抑制 EMT 与纤维化修复子宫内膜损伤[J]. 陆军军医大学学报, 2025, 47(21): 2688-2697. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202507012.
- [20] 王航宇, 杨文义, 武利萍, 等. 恩度调控 TGF- β /T β R/Smad2/3 通路对大鼠 HSC-T6 细胞人肝癌 HepG2 细胞凋亡及迁移能力的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2024, 33(11): 1520-1524. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2024.11.014.
- [21] Zhen B, Wei Z, Di Z, et al. SNAIL induces EMT and lung metastasis of tumours secreting CXCL2 to promote the invasion of M2-type immunosuppressed macrophages in colorectal cancer[J]. International Journal of Biological Sciences, 2022, 18(7): 2867-2881. DOI: 10.7150/IJBS.66854.
- [22] 徐长青, 刘宗梅, 张倩, 等. 红芪多糖通过抑制 HMGB1-RAGE/TLRs-NF- κ B 信号通路介导的炎症反应缓解糖尿病肾病[J]. 中草药, 2025, 56(21): 7795-7805. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.21.015.
- [23] 朱敏, 赵丽敏, 张雪莹, 等. miR506 通过 NF- κ B/TGF- β 通路对 ARDS 小鼠相关肺纤维化的影响及机制研究[J]. 热带医学杂志, 2024, 24(6): 801-806, 916. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2024.06.007.
- [24] 马洪运, 莫代海, 何达, 等. 胰十二指肠切除术前胆道引流在不同程度梗阻性黄疸患者中的应用价值分析[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(3): 330-340. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.005.

(收稿日期: 2025-01-07)

(上接 645 页)

- [15] Vaes N, Schonkeren SL, Rademakers G, et al. Loss of enteric neuronal NdrG4 promotes colorectal cancer via increased release of Nid1 and Fbln2[J]. EMBO Rep, 2021, 22(6): 51913. DOI: 10.15252/embr.202051913.
- [16] Shi HH, Liu HE, Luo XJ. Hypermethylation-mediated silencing of NDRG4 promotes pancreatic ductal adenocarcinoma by regulating mitochondrial function[J]. BMB Rep, 2020, 53(12): 658-663. DOI: 10.5483/BMBRep.2020.53.12.658.
- [17] Guo S, Wang E, Wang B, et al. Comprehensive multiomics analyses establish the optimal prognostic model for resectable gastric cancer: Prognosis prediction for resectable GC[J]. Ann Surg Oncol, 2024, 31(3): 2078-2089. DOI: 10.1245/s10434-023-14554-9.
- [18] Rahim NS, Wu YS, Sim MS, et al. Three members of transmembrane-4-superfamily, TM4SF1, TM4SF4, and TM4SF5, as emerging anticancer molecular targets against cancer phenotypes and chemoresistance[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(1): 110. DOI: 10.3390/ph16010110.
- [19] Fu F, Yang X, Zheng M, et al. Role of transmembrane 4 L six family 1 in the development and progression of cancer[J]. Front Mol Biosci, 2020, 7: 202. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00202.
- [20] 郭俊龙, 梁滨, 田伟军. 胃癌根治性手术前后 TM4SF1 水平及病理特征变化研究[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(8): 1148-1152. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2021.08.013.
- [21] 董建姿. 胃癌根治性手术前后四跨膜蛋白超家族 1 表达水平及病理特征变化研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(16): 1999-2002. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8685.2023.16.019.

(收稿日期: 2025-10-14)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.003

肿瘤防治专题

超声联合 CT 在阑尾肿瘤临床诊断中的应用价值分析

高梦尧, 钱宇丰, 赵威, 朱鸿波



基金项目: 2023 年度开封市科技发展计划项目 (2303087)

作者单位: 475000 河南开封, 新乡医学院附属开封市中心医院普外科

通信作者: 朱鸿波, E-mail: 13663782446@139.com

【摘要】目的 探讨超声联合 CT 在阑尾肿瘤临床诊断中的应用价值。**方法** 选取 2022 年 1 月—2025 年 1 月新乡医学院附属开封市中心医院收治的 264 例阑尾病变患者进行回顾性分析, 其中阑尾肿瘤患者 132 例为肿瘤组, 阑尾炎患者 132 例为炎性组。收集 2 组患者一般临床资料, 检查并记录 CT 特征 (阑尾形态、阑尾最大直径、回盲部淋巴结大小、是否盆腔积液) 及超声特征 (阑尾的外径与壁厚、是否伴结节、周边系膜是否增厚、是否阑尾外形改变, 包括“洋葱皮”样改变、“腊肠”样改变、尖端“球形”膨大等); 采用二元 Logistic 回归分析 CT 联合超声特征是否为阑尾肿瘤诊断的影响因素, 并通过受试者工作特征 (ROC) 曲线分析超声、CT 及二者联合诊断阑尾肿瘤的价值。**结果** 超声检查显示: 与炎性组比较, 肿瘤组阑尾外径、壁厚均增大 ($t/P=7.702/<0.001$, $7.201/<0.001$), 壁内伴结节比例、周边系膜增厚比例及阑尾洋葱皮样、球形样外形改变比例均升高, 差异有统计学意义 ($\chi^2/P=7.343/0.007$, $7.076/0.008$, $7.443/0.006$, $7.072/0.008$); CT 检查显示: 与炎性组比较, 肿瘤组阑尾不规则形态、盆腔积液比例均升高 ($\chi^2/P=11.528/0.001$, $10.481/0.001$), 阑尾最大直径、回盲部淋巴结均增大 ($t/P=7.198/<0.001$, $7.142/<0.001$)。Logistic 回归分析结果表明, 阑尾外径大、壁厚、周边系膜增厚及洋葱皮、球形样外形改变等超声检查特征均为阑尾肿瘤的危险因素 ($OR=6.211, 101.253, 1.963, 2.444, 2.352, P<0.05$); 阑尾不规则形态、盆腔积液、阑尾最大直径、回盲部淋巴结大小等 CT 检查特征均为阑尾肿瘤的危险因素 ($OR=2.033, 2.165, 1.446, 1.529, P<0.05$)。通过 ROC 曲线评估超声、CT 及二者联合对阑尾肿瘤的诊断效能, 结果显示超声诊断的曲线下面积 (AUC) 为 0.808 (95% CI 0.757~0.860), CT 诊断的 AUC 为 0.791 (95% CI 0.735~0.847), 二者联合诊断模型的 AUC 增加至 0.850 (95% CI 0.802~0.899), 二者联合诊断阑尾肿瘤的价值优于超声、CT 单独检测, 差异有统计学意义 ($Z/P=2.436/0.025, 3.272/0.014$)。**结论** 联合超声与 CT 的多模式诊断策略能整合两种技术的优势, 提供更全面的影像学依据, 有助于实现阑尾肿瘤的早期准确诊断。

【关键词】 阑尾肿瘤; 超声; CT; 临床诊断; 价值分析

【中图分类号】 R735.3⁺6; R445

【文献标识码】 A

Analysis of the application value of combined CT and ultrasound in the clinical diagnosis of appendiceal tumors Gao Mengyao, Qian Yufeng, Zhao Wei, Zhu Hongbo. Department of General Surgery, Kaifeng Central Hospital Affiliated to Xinxiang Medical College, Henan, Kaifeng 475000, China

Funding program: Kaifeng Science and Technology Development Plan Project in 2023 (2303087)

Corresponding author: Zhu Hongbo, E-mail: 13663782446@139.com

【Abstract】Objective To explore the application value of CT combined with ultrasound in the clinical diagnosis of appendiceal tumors. **Methods** A total of 264 patients with appendiceal lesions admitted to Kaifeng Central Hospital Affiliated to Xinxiang Medical College from January 2022 to January 2025 were retrospectively analyzed, including 132 patients with appendiceal tumors as the study group and 132 patients with appendicitis as the control group. General clinical data of the two groups were collected. CT features (appendix morphology, maximum appendiceal diameter, size of ileocecal lymph nodes, pelvic effusion) and ultrasound features (appendiceal outer diameter and wall thickness, presence of nodules, presence of peripheral mesangial thickening, and changes in appendix shape including "onion skin"-like changes, "sausage"-like changes, and tip "spherical" expansion) were examined and recorded. Binary logistic regression was used to analyze whether CT combined with ultrasound features were influencing factors for the diagnosis of appendiceal tumors. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the diagnostic value of CT, ultrasound, and their combination for appendiceal tumors. **Results** Ultrasound examination showed that appendiceal outer diameter and wall thickness were significantly increased in the study group ($t/P=7.702/<0.001$, $7.201/<0.001$), and the proportions of intramural nodules, peripheral mesangial thickening, and onion skin-like and spherical shape changes of the appendix were significantly higher in the study

group than in the control group ($\chi^2/P=7.343/0.007$, $7.076/0.008$, $7.443/0.006$, $7.072/0.008$). CT examination showed that the proportions of irregular appendix shape and pelvic effusion were significantly higher in the study group than in the control group ($\chi^2/P=11.528/0.001$, $10.481/0.001$), and the maximum appendiceal diameter and size of ileocecal lymph nodes were significantly greater in the study group than in the control group ($t/P=7.198/<0.001$, $7.142/<0.001$). Irregular appendix shape, pelvic effusion, increased maximum appendiceal diameter, and increased size of ileocecal lymph nodes were independent risk factors for appendiceal tumors ($OR=2.033$, 2.165 , 1.446 , 1.529 , all $P<0.05$). ROC curve analysis evaluating the diagnostic efficacy of ultrasound, CT, and their combination for appendiceal tumors showed that the area under the curve (AUC) for ultrasound alone was 0.808 (95% CI : $0.757-0.860$), and the AUC for CT alone was 0.791 (95% CI : $0.735-0.847$). The AUC of the combined diagnostic model of ultrasound and CT increased to 0.850 (95% CI : $0.802-0.899$). The combined diagnosis of appendiceal tumors was significantly better than ultrasound or CT alone ($Z/P=2.436/0.025$ and $3.272/0.014$, respectively). **Conclusion** The multimodal diagnostic strategy combining CT and ultrasound integrates the advantages of both techniques, providing a more comprehensive imaging basis and facilitating early and accurate diagnosis of appendiceal tumors.

【Key words】 Appendiceal tumor; Ultrasound; CT; Clinical diagnosis; Value analysis

阑尾肿瘤作为相对罕见的腹部疾病,其临床表现多不典型,常与急性阑尾炎或其他腹部急症相混淆,易导致漏诊或误诊,进而延误治疗时机;尽管其总体发病率较低,但阑尾肿瘤的病理类型多样,包括神经内分泌肿瘤、黏液性肿瘤及腺癌等,部分类型具有潜在恶性倾向,早期精准诊断对制定个体化治疗方案及改善预后至关重要^[1-2]。目前,影像学检查是阑尾肿瘤诊断的核心手段,其中超声(ultrasonography, US)与计算机断层扫描(computed tomography, CT)因各自优势被广泛采用,但单一技术的局限性仍可能影响诊断效能^[3]。超声因其无创、便捷、无辐射等优势,常作为阑尾病变的首选筛查工具;通过高频探头与逐步加压技术,超声可清晰显示阑尾形态、管壁结构及周围组织炎性反应,并借助弹性成像、超声造影等新技术进一步评估组织硬度与血流特征^[4]。然而超声对操作者经验依赖性强,且受患者体型、肠道气体干扰及阑尾解剖位置变异等因素限制,可能导致假阴性结果。相比之下,多排螺旋 CT(multi-detector CT, MDCT)凭借高分辨率与多平面重建能力,可全面显示阑尾及其周围解剖结构,尤其对复杂病例的诊断价值更为显著^[5]。基于此,本研究探讨超声联合 CT 在阑尾肿瘤临床诊断中的应用价值分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2025 年 1 月新乡医学院附属开封市中心医院普外科收治的阑尾病变患者 264 例进行回顾性分析,其中阑尾肿瘤患者 132 例为肿瘤组,阑尾炎患者 132 例为炎性组。肿瘤组男 56 例,女 76 例,年龄 $34\sim 77(55.45\pm 9.13)$ 岁;炎性组男 68 例,女 64 例,年龄 $34\sim 78(56.04\pm 10.24)$ 岁。2 组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准(2025ks-1w033),全部患者及家属知情同意并签署

知情同意书。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:患者均经手术治疗,且术后病理检查明确诊断为阑尾肿瘤或阑尾炎;临床资料完整(有完整且可评估的术前临床资料、实验室检查、腹部超声及腹部增强 CT 影像学资料);心肾功能无异常;无严重并发症;影像学检查(超声及 CT)均在手术前 1 周内完成。排除标准:近 1 个月参与其他研究者;精神疾病患者;妊娠及哺乳期妇女;入院前 1 个月接受相关药物治疗者;合并其他腹部疾病或肿瘤者。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 一般资料收集:由 2 名经过统一培训的研究人员,通过查阅医院电子病历系统,独立收集并记录所有入组患者的基线资料。收集内容包括:性别、年龄;病程(从症状出现到入院检查的时间);最终诊断结果;以术后病理学检查结果为金标准。

1.3.2 超声检查:患者均于术前行腹部超声检查。采用彩色多普勒超声诊断仪,配备高频线阵探头(频率 $3\sim 12$ MHz)。检查前患者需禁食 8 h 以上。检查时,患者取仰卧位,采用逐步加压法,重点扫描右下腹麦氏点及其周围区域,清晰显示阑尾长轴与短轴切面。观察并记录以下声像图特征:阑尾最大外径(于短轴切面测量);阑尾壁最厚处的厚度;阑尾壁是否伴有结节状隆起;阑尾周边系膜是否有增厚(厚度 >3 mm);阑尾整体外形改变,重点观察是否存在典型的“洋葱皮”样(管壁呈分层样增厚)、“腊肠”样(均匀增粗)或尖端“球形”膨大等形态改变。所有超声图像均由 2 名具有 5 年以上腹部超声工作经验的医师在不知晓病理结果的情况下进行独立分析,意见不一致时由第 3 名医师做出决策。

1.3.3 CT 检查:患者于超声检查后 24 h 内行腹部 CT 平扫+增强扫描。采用西门子 SOMATOM Definition AS+ 128 排螺旋 CT。扫描参数:管电压 120 kV,自动

管电流调制,层厚及层间距均为 5 mm。扫描范围自膈顶至耻骨联合水平。经肘静脉以高压注射器团注非离子型碘对比剂(碘海醇,浓度 350 mgI/ml,剂量 1.5 ml/kg 体重质量,流率 3.0 ml/s),分别于注射后 25~30 s(动脉期)、60~70 s(门静脉期)进行双期增强扫描。将原始数据传输至后处理工作站,进行多平面重组(MPR),以获得阑尾的最佳显示图像。由 2 名不知晓病理结果的影像科医师独立分析图像,评估以下指标:阑尾形态(分为管状、椭圆形、不规则形);阑尾最大直径(于轴位或重组图像上测量);回盲部淋巴结短径大小;盆腔是否存在积液。若评估意见存在分歧,则共同阅片讨论后决定。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行处理与分析。符合正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用卡方(χ^2)检验。为筛选阑尾肿瘤的独立影像学预测因素,将单因素分析中具有统计学意义的变量纳入二元 Logistic 回归模型进行多因素分析,计算优势比(OR)及其 95%置信区间(95%CI)。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估各影像学方法及联合模型的诊断效能,并计算曲线下面积(AUC)。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者超声特征比较 与炎性组患者比较,肿瘤组阑尾外径、壁厚均增大,壁内伴结节、周边系膜增厚及洋葱皮、球形改变比例均增高,差异均有统计学意义($P<0.01$);2 组腊肠样外形改变比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 2 组阑尾病变患者超声特征比较
Tab.1 Comparison of ultrasound characteristics between two groups of patients with appendiceal lesions

组 别	例数	外径 ($\bar{x}\pm s$, cm)	壁厚 ($\bar{x}\pm s$, cm)	壁内伴结节 [例(%)]	周边系膜增厚 [例(%)]	阑尾外形[例(%)]		
						洋葱皮	腊肠	球形
炎性组	132	1.71±0.34	0.35±0.10	19(14.39)	81(61.36)	63(47.73)	46(34.85)	71(53.79)
肿瘤组	132	2.08±0.44	0.44±0.11	37(28.03)	101(76.52)	85(64.39)	59(44.70)	92(69.70)
χ^2 值		7.702	7.201	7.343	7.076	7.443	2.672	7.072
P 值		<0.001	<0.001	0.007	0.008	0.006	0.102	0.008

表 3 2 组阑尾病变患者 CT 特征比较
Tab.3 Comparison of CT features between two groups of patients with appendiceal lesions

组 别	例数	阑尾形态[例(%)]			盆腔积液 [例(%)]	阑尾最大径 ($\bar{x}\pm s$, cm)	回盲部淋巴结 ($\bar{x}\pm s$, cm)
		管状	椭圆形	不规则			
炎性组	132	68(51.52)	72(54.55)	66(50.00)	74(56.06)	1.52±0.17	1.51±0.10
肿瘤组	132	55(41.67)	63(47.73)	93(70.45)	99(75.00)	2.69±0.21	1.96±0.22
χ^2 值		2.573	1.228	11.528	10.481	7.198	7.142
P 值		0.109	0.268	0.001	0.001	<0.001	<0.001

2.2 超声特征诊断阑尾肿瘤的影响因素分析 以是否为阑尾肿瘤为因变量,将单因素分析中差异有统计学意义的外径、壁厚、壁内伴结节、周边系膜增厚、洋葱皮、球形样外形改变列为自变量,纳入二元 Logistic 回归分析,结果表明,外径大、壁厚、周边系膜增厚及洋葱皮、球形样外形改变均为超声特征诊断阑尾肿瘤的危险因素($P<0.05$),见表 2。

表 2 超声特征诊断阑尾肿瘤的因素分析
Tab. 2 Analysis of the influencing factors for diagnosing appendiceal tumors based on ultrasound characteristics

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-6.873	0.957	51.569	<0.001	0.001	-
外径大	1.826	0.448	16.589	<0.001	6.211	2.579~14.957
壁厚	4.618	1.574	8.606	0.003	101.253	4.630~2 214.312
壁内伴结节	0.613	0.376	2.668	0.102	1.847	1.085~3.855
周边系膜增厚	0.674	0.318	4.486	0.034	1.963	1.052~3.662
洋葱皮形	0.893	0.305	8.610	0.003	2.444	1.345~4.438
球形	0.855	0.309	7.647	0.006	2.352	1.283~4.312

2.3 2 组患者 CT 特征比较 与炎性组患者比较,肿瘤组患者阑尾不规则形态、盆腔积液比例增高,阑尾最大直径、回盲部淋巴结直径增大,差异均有统计学意义($P<0.01$);2 组阑尾管状、椭圆形形态比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 CT 特征诊断阑尾肿瘤的因素分析 以是否为阑尾肿瘤为因变量,将单因素分析中差异有统计学意义的阑尾不规则形态、盆腔积液、阑尾最大直径、回盲部淋巴结大小列为自变量,纳入二元 Logistic 回归分析,结果表明,阑尾不规则形态、盆腔积液、阑尾最大直径、回盲部淋巴结大小均为 CT 特征诊断阑尾肿瘤的危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 4 CT 特征诊断阑尾肿瘤的影响因素分析

Tab.4 Analysis of the influencing factors of CT feature diagnosis of appendiceal tumors

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-5.596	0.768	53.084	<0.001	0.004	-
形态不规则	0.710	0.299	5.649	0.017	2.033	1.133~3.651
盆腔积液	0.772	0.309	6.252	0.012	2.165	1.182~3.965
阑尾直径大	0.369	0.081	20.513	<0.001	1.446	1.233~1.696
回盲部淋巴结大	0.425	0.089	22.957	<0.001	1.529	1.285~1.819

2.5 超声联合 CT 诊断阑尾肿瘤的价值 通过 ROC 曲线评估超声、CT 及其联合应用对阑尾肿瘤的诊断效能,将超声与 CT 影像学特征中的影响因素纳入二元 Logistic 回归模型,分别构建超声、CT 及二者联合的诊断模型超声:Logit(P)=−6.873+1.826×外径大+4.618×壁厚+0.613×壁内伴结节+0.674×周边系膜增厚+0.893×洋葱皮形+0.855×球形;CT:Logit(P)=−5.596+0.710×形态不规则+0.772×盆腔积液+0.369×阑尾直径大+0.425×回盲部淋巴结大;二者联合:Logit(P)=−3.714+3.588×超声+3.734×CT。结果显示,超声诊断模型的曲线下面积(AUC)为 0.808,敏感度和特异度分别为 0.765 和 0.727;CT 诊断模型的 AUC 为 0.791,敏感度和特异度分别为 0.636 和 0.902。二者联合诊断模型的 AUC 增加至 0.850,敏感度和特异度分别为 0.750 和 0.871。二者联合诊断阑尾肿瘤的价值优于超声、CT 单独检测,差异有统计学意义(Z/P=2.436/0.025、3.272/0.014),见表 5、图 1。

表 5 超声与 CT 联合诊断阑尾肿瘤的价值

Tab.5 The value of combined ultrasound and CT in the diagnosis of appendiceal tumors

指 标	cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
超声	0.552	0.808	0.757~0.860	0.765	0.727	0.492
CT	0.418	0.791	0.735~0.847	0.636	0.902	0.538
二者联合	0.433	0.850	0.802~0.899	0.750	0.871	0.621

3 讨 论

阑尾肿瘤是由阑尾细胞病变而引发的胃肠道疾病,其性质不定,良恶性均有,其中以类癌发病率最高,占有阑尾肿瘤的 50%~70%^[6-7]。阑尾肿瘤在临床上非常少见,占胃肠道肿瘤的 0.2%~0.5%,其发病率也较其他胃肠道肿瘤低^[8-9]。尽管如此,阑尾肿瘤的危害性不容忽视,尤其是恶性肿瘤如阑尾癌,若不及时诊断和治疗,会侵袭周围组织、发生淋巴结转移甚至远处转移,对生命构成严重威胁^[10-12]。常规诊断方法如血常规、腹部超声等,对阑尾肿瘤的诊断特异性不高,

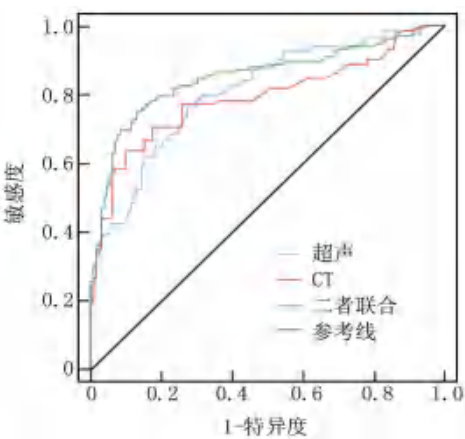


图 1 超声、CT 及二者联合诊断阑尾肿瘤的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for ultrasound, CT and their combined use in diagnosing appendiceal tumors

易导致误诊。阑尾肿瘤的早期症状可与阑尾炎相似,使得诊断过程更为复杂。且由于阑尾肿瘤较为罕见,在诊断过程中可因经验不足而增加误诊的风险^[13-14]。因此,探索更为准确、高效的诊断方法显得尤为重要。近年来,CT 联合超声作为新的诊断手段,在多种疾病的诊断中展现出显著优势;超声图像具有无创性、即时性、实时性等优点,能直观地显示病变部位的结构和形态;而 CT 图像则具有高分辨率、清晰度高等特点,能提供更为精确的空间定位和病变细节^[15-17]。将这 2 种检查手段联合应用,可以充分发挥各自的优势,实现相互补充,从而提高诊断的准确性。

在阑尾肿瘤的临床诊断中,超声与 CT 作为 2 种不可或缺的影像学检查方法,各自展现出独特的诊断优势,紧密关联于阑尾肿瘤的病理生理改变及其在影像学上的特征性表现;研究表明超声能实时、无创地观察到阑尾外径的增大、壁厚的增加、周边系膜的增厚以及特定类型的“洋葱皮”样改变和球形外形变化,为阑尾肿瘤的诊断提供重要线索^[18-19]。多项研究指出 CT 以其高分辨率的图像,清晰地展示阑尾及其周围结构的细节,准确判断阑尾的形态变化,同时能评估阑尾的肿胀程度、显示盆腔内的积液情况以及回盲部淋巴结的增大情况,对于评估阑尾肿瘤的分期和预后具有重要意义^[20-21]。因此,在临床实践中,可充分利用超声与 CT 的诊断优势,结合患者的临床表现和其他检查结果,做出准确的诊断并制定合理的治疗方案^[22]。本研究通过 ROC 曲线分析超声、CT 及二者联合在阑尾肿瘤诊断中的效能。其中超声诊断的 AUC 值为 0.808,展现出较高的诊断准确性,其敏感度达到 0.765,但特异度为 0.727;CT 诊断的 AUC 值为 0.791,虽略低于超声,但其特异度高达 0.902,显示出在排除非

阑尾肿瘤患者方面的优势,然而其敏感度仅为0.636,存在一定的不足。当超声与CT联合使用时,AUC值提升至0.850,表明联合诊断能显著提高诊断准确性。尽管联合诊断的敏感度(0.750)略低于超声单独使用,但其特异度高达0.871,保持较高的诊断特异性。综上所述,超声联合CT的诊断方法通过综合两者的优势,在筛查和诊断中具有更高的应用价值^[23-24]。

本研究的局限性在于,样本量虽达到264例,但对于检测诊断效能间相对有限的差异而言,统计检验效能可能仍显不足;超声与CT在评估阑尾形态学特征时存在一定程度的信息重叠,可能限制联合模型带来额外判别效能的幅度;且阑尾肿瘤与阑尾炎在影像学表现上本身存在重叠,特别是合并炎性反应时,其病理生理的相似性为影像学鉴别设置固有挑战。尽管如此,联合诊断保持了较高的特异度,且其敏感度较单独CT有明显提升,表明这种多模态融合策略在优化诊断指标平衡方面仍具临床意义。未来需要通过更大规模前瞻性研究,进一步验证联合诊断的价值。

综上所述,联合CT与超声的多模态联合诊断策略能整合两种技术的优势,提供更全面的影像学依据,为临床提供更加全面、准确的影像学信息,有助于实现阑尾肿瘤的早期发现、准确诊断,为临床决策提供可靠支持。值得在临床实践中进一步推广和应用。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

高梦尧、钱宇丰:设计研究方案,实施研究过程,进行统计学分析,论文撰写;赵威:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;朱鸿波:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] Salminen R, Alajaaski J, Rautio T, et al. Appendiceal tumor prevalence in patients with periappendicular abscess [J]. *JAMA Surg*, 2025, 160(5): 526-534. DOI: 10.1001/jamasurg.2025.0312.
- [2] 卫梅,叶显俊.阑尾黏液性腺癌伴卵巢转移超声误诊14例分析[J]. *安徽医药*, 2019, 23(12): 2484-2486, 2547. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.12.038.
- [3] Bhutiani N, Helmink BA, Zeineddine M, et al. Utility of circulating tumor DNA in appendiceal tumors[J]. *J Gastrointest Surg*, 2023, 27(12): 3071-3073. DOI: 10.1007/s11605-023-05825-3.
- [4] 孙晓鑫,陈静霞,杜文雯,等.经频多普勒超声联合C形臂CT在急性缺血性脑血管介入治疗前的临床预判价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(21): 135-138. DOI: 10.7619/jcmp.20230410.
- [5] 朱振华,白剑.腹腔镜在急性化脓性阑尾炎并阑尾肿瘤早期诊断及治疗中的应用[J]. *中国现代普通外科进展*, 2020, 23(1): 69-72. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2020.01.021.
- [6] Kim Y, Sung YN, Datuin AT, et al. Appendiceal neuroendocrine tumor: Clinicopathologic characteristics of six cases and review of the literature [J]. *In Vivo*, 2025, 39(1): 559-565. DOI: 10.21873/invivo.13860.
- [7] 刘婷,林振霞,胡小丽.阑尾腺癌超声表现1例[J]. *医学影像学杂志*, 2023, 33(4): 571, 576. DOI: CNKI;SUN;XYXZ.0.2023-04-031.
- [8] Rossi A, Maloney Patel N. Appendiceal neoplasms: A practical guide [J]. *Surg Oncol*, 2023, 127(8): 1300-1305. DOI: 10.1002/jso.27304.
- [9] 田茂衡,印隆林,印培源,等.多层螺旋CT鉴别低度与高度恶性阑尾原发性肿瘤的价值[J]. *实用医院临床杂志*, 2023, 20(3): 153-157. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2023.03.040.
- [10] 郭世欣,欧阳雪晖,李俊林,等.阑尾非神经内分泌上皮肿瘤CT影像特征分析[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2023, 45(4): 397-400. DOI: 10.16343/j.cnki.issn.2095-512x.2023.04.010.
- [11] Kumar T, Khanna P, Nigam JS, et al. Mucinous appendiceal tumor presenting as bilateral adnexal mass [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2021, 52(1): 347-350. DOI: 10.1007/s12029-020-00453-5.
- [12] 金一,张赛锋,张治邦,等.螺旋CT多平面重建(MPR)技术在诊断阑尾黏液性肿瘤的价值[J]. *医学影像学杂志*, 2020, 30(5): 904-907. DOI: CNKI;SUN;XYXZ.0.2020-05-052.
- [13] 陈明,王艳艳,姜云惠,等.阑尾黏液性囊腺瘤的MDCT表现及其病理特征[J]. *医学影像学杂志*, 2021, 31(3): 468-471. DOI: CNKI;SUN;XYXZ.0.2021-03-031.
- [14] 许阡,成九梅.误诊为妇科肿瘤的58例临床病例分析[J]. *国际妇产科学杂志*, 2023, 50(3): 297-301. DOI: 10.12280/gjfcx.20220843.
- [15] 李敬,邵莹,李建南. ¹⁸F-FDG PET/CT对阑尾黏液性肿瘤的诊断价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(9): 528-532. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20190828-00184.
- [16] 孙昂,何光武,梁宗辉.阑尾肿瘤的影像诊断思维[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2021, 30(1): 71-73. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8001.2021.01.015.
- [17] 杨巍,何晨冬.低级别阑尾黏液性肿瘤CT误诊分析[J]. *临床误诊误治*, 2023, 36(8): 35-39. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2023.08.00.
- [18] 张娟玲,杨瑞华.多普勒超声和CT联合检查对甲状腺乳头状癌及颈部淋巴结转移的临床诊断价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(24): 17-19. DOI: 10.7619/jcmp.202024005.
- [19] 郭世欣,欧阳雪晖,李俊林,等.阑尾非神经内分泌上皮肿瘤CT影像特征分析[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2023, 45(4): 397-400. DOI: 10.16343/j.cnki.issn.2095-512x.2023.04.010.
- [20] Yousef A, Yousef M, Zeineddine MA, et al. Serum tumor markers and outcomes in patients with appendiceal adenocarcinoma [J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(2): e240260. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.0260.
- [21] 卢娟,裴炜,张晶,等.原发性阑尾肿瘤的病理类型和治疗进展[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2024, 31(9): 549-560. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-2024-0188.
- [22] Su DG, Dhiman A, Bansal VV, et al. Mutational features and tumor microenvironment alterations in high-grade appendiceal cancers treated with iterative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [J]. *JCO Precis Oncol*, 2024, 8: e2400149. DOI: 10.1200/PO.24.00149.
- [23] Costa C, Mesquita P, Estevinho M, et al. Appendiceal submucosal tumor: The potential of endoscopic full-thickness resection in a rare entity [J]. *GE Port J Gastroenterol*, 2023, 31(5): 367-369. DOI: 10.1159/000535226.
- [24] 毛磊,郑作锋,张东坡.阑尾腺癌的多层螺旋CT表现[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2025, 23(6): 168-171. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2025.06.049.

(收稿日期:2025-06-13)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.004

肿瘤防治专题

贝伐珠单抗联合尼拉帕利在复发性卵巢癌维持治疗中的疗效与安全性

李京, 郭玮, 袁红燕, 骆秀花, 安存莲

基金项目: 武威市科技计划项目(2025WW02924)

作者单位: 733000 武威, 甘肃省武威肿瘤医院妇科

通信作者: 安存莲, E-mail: acl2593@163.com



【摘要】目的 评估贝伐珠单抗联合尼拉帕利在复发性卵巢癌维持治疗中的疗效与安全性。方法 选取 2020 年 1 月—2024 年 8 月甘肃省武威肿瘤医院妇科诊治的复发性卵巢癌患者 112 例, 通过随机数字表按 1:1 随机分为观察组和对照组。患者基础治疗方案为卡铂+紫杉醇或吉西他滨+多西他赛, 化疗结束后, 对照组联合应用贝伐珠单抗, 观察组在对照组方案基础上联合应用尼拉帕利, 维持治疗 2 年。比较 2 组患者临床疗效, 治疗前后肿瘤标志物水平、生活质量, 以及总不良反应发生率。结果 入组的 112 例患者中 110 例完成随访并明确治疗终点, 随访率为 98.2% (110/112), 末次随访时间为 2025 年 2 月 20 日; 观察组客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR) 高于对照组 ($\chi^2/P=4.406/0.036, 4.251/0.039$); 观察组中位无进展生存期 (PFS) 及中位总生存期 (OS) 均高于对照组 (Log-rank $\chi^2/P=7.406/0.007, 6.576/0.010$)。治疗 3 个周期及 6 个周期后, 观察组糖类抗原 125 (CA125)、人附睾蛋白 4 (HE4) 水平低于对照组 (治疗 3 个周期: $t/P=4.328/<0.001, 2.068/0.041$; 治疗 6 个周期: $t/P=2.855/0.005, 3.535/0.001$); 观察组躯体功能、角色功能、情绪功能、社会功能、总体生活质量评分均高于对照组 (治疗 3 个周期: $t/P=4.564/<0.001, 4.420/<0.001, 3.169/0.002, 3.559/0.001, 7.061/<0.001$; 治疗 6 个周期: $t/P=4.153/<0.001, 4.696/<0.001, 6.367/<0.001, 3.412/0.001, 8.392/<0.001$); 2 组患者总不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2/P=0.591/0.442$)。结论 贝伐珠单抗联合尼拉帕利在复发性卵巢癌患者疾病控制方面更具优势, 可更显著降低肿瘤标志物水平并提升患者的生活质量, 且该联合治疗方案具有可靠的临床安全性。

【关键词】 卵巢癌, 复发性; 贝伐珠单抗; 尼拉帕利; 临床疗效; 安全性

【中图分类号】 R737.31

【文献标识码】 A

Efficacy and safety of bevacizumab combined with niraparib in the maintenance treatment of recurrent ovarian cancer Li Jing, Guo Wei, Yuan Hongyan, Luo Xiuhua, An Cunlian. Department of Gynecology and Oncology, Wuwei Cancer Hospital, Gansu, Wuwei 733000, China

Funding program: Wuwei Science and Technology Plan Project (2025WW02924)

Corresponding author: An Cunlian, E-mail: acl2593@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of bevacizumab combined with niraparib in maintenance therapy for recurrent ovarian cancer. **Methods** A total of 112 patients with recurrent ovarian cancer treated at the Department of Gynecologic Oncology, Gansu Wuwei Cancer Hospital, from January 2020 to August 2024 were enrolled. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to an observation group or a control group using a computer-generated random number table. The foundation chemotherapy regimens were carboplatin + paclitaxel or gemcitabine + docetaxel. The control group received bevacizumab, while the observation group received niraparib in addition to the regimen of the control group. Clinical efficacy, changes in tumor marker levels, quality of life, and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** Among the 112 enrolled patients, 110 completed follow-up and reached the treatment endpoint, with a follow-up rate of 98.2% (110/112). The last follow-up was on February 20, 2025. The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) in the observation group were 61.8% (34/55) and 90.9% (50/55), respectively, which were significantly higher than those in the control group [41.8% (23/55) and 76.4% (42/55)] ($\chi^2=4.406, P=0.036; \chi^2=4.251, P=0.039$). The median progression-free survival (PFS) in the observation group was 16 months (95% CI: 11.95–21.06), and the median overall survival (OS) was 20 months (95% CI: 12.97–25.03); in the control group, the median PFS and OS were 12 months (95% CI: 9.11–

14.89) and 16 months (95% CI:13.11–18.89), respectively (Log-rank $\chi^2=7.406$, $P=0.007$; Log-rank $\chi^2=6.576$, $P=0.010$). Serum levels of carbohydrate antigen 125 (CA125) and human epididymis protein 4 (HE4) decreased significantly in both groups during treatment, while scores for physical function, role function, emotional function, social function, and overall quality of life increased significantly (all $P<0.05$). After 3 and 6 cycles of treatment, patients in the observation group had significantly lower serum CA125 and HE4 levels and significantly higher scores for the aforementioned quality-of-life domains compared with the control group (all $P<0.05$). The overall incidence of adverse reactions in the observation group was 47.3% (26/55), which was not statistically significantly different from that in the control group [40.0% (22/55)] ($\chi^2=0.591$, $P=0.442$). **Conclusion** The combination of bevacizumab and niraparib demonstrates superior disease control in patients with recurrent ovarian cancer, more significantly reduces tumor marker levels, and improves patients' quality of life, with a favorable clinical safety profile.

【Key words】 Ovarian cancer,recurrent; Bevacizumab; Niraparib; Clinical efficacy; Safety

卵巢癌是严重威胁女性健康的妇科恶性肿瘤之一,其发病率和病死率均处于较高水平^[1]。由于卵巢癌起病隐匿、早期症状不明显,70%的患者确诊时已处于晚期,但超过 50%的晚期卵巢癌患者会在手术联合铂类化疗后 2~3 年内复发^[2-3]。目前,复发性卵巢癌的治疗方法包括手术、化疗、靶向治疗等,但每种治疗方式都存在一定局限性^[4-5]。化疗是复发性卵巢癌的重要治疗手段,但随着复发次数增加,肿瘤对化疗药物的耐药性逐渐增强^[6]。近年来,聚腺苷二磷酸核糖合酶抑制剂(PARP 抑制剂)和抗血管生成药物等在卵巢癌治疗中展现出独特优势^[7]。其中尼拉帕利可通过抑制 PARP 酶活性阻断肿瘤细胞 DNA 损伤修复并诱导肿瘤细胞凋亡^[8];贝伐珠单抗可特异性结合 VEGF,通过抑制肿瘤内新生血管形成控制肿瘤生长、减少腹水生成^[9-10]。尽管 PARP 抑制剂和抗血管生成药物单药治疗复发性卵巢癌有一定疗效,但联合治疗的效果和安全性仍需进一步探索。基于上述研究背景,本研究旨在探讨贝伐珠单抗联合尼拉帕利在复发性卵巢癌维持治疗中的疗效与安全性,以期为复发性卵巢癌患者临床治疗方法拓展提供更多依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2024 年 8 月甘肃省武威肿瘤医院妇瘤科诊治的复发性卵巢癌患者 112 例,通过随机数字表按 1:1 随机分为观察组和对照组。入组的 112 例患者中 110 例完成随访并明确治疗终点,随访率为 98.2%(110/112),末次随访时间为 2025 年 2 月 20 日。2 组患者临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准(2019-伦理审查-26),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经组织病理学确诊为卵巢癌且为肿瘤局部复发,复发诊断依据影像学检查结果(CT、MR 等显示原发肿瘤切除部位或其附

表 1 对照组与观察组复发性卵巢癌患者临床资料比较

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

项 目	对照组 (n=55)	观察组 (n=55)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	56.05 $\pm$ 9.45	54.22 $\pm$ 8.11	1.094	0.276
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.88 $\pm$ 1.50	23.29 $\pm$ 1.56	1.385	0.169
ECOG[例(%)]			0.661	0.416
0 分	20(36.4)	16(29.1)		
1 分	35(63.6)	39(70.9)		
高血压[例(%)]	17(30.9)	19(34.5)	0.165	0.684
糖尿病[例(%)]	9(16.4)	10(18.2)	0.064	0.801
冠心病[例(%)]	7(12.7)	6(10.9)	0.087	0.768
慢性阻塞性肺疾病[例(%)]	5(9.1)	4(7.3)	0.000	1.000
肿瘤组织学类型[例(%)]			0.447	0.930
浆液性癌	36(65.5)	33(60.0)		
黏液性癌	7(12.7)	8(14.5)		
子宫内膜样癌	7(12.7)	9(16.4)		
透明细胞癌	5(9.1)	5(9.1)		
临床分期[例(%)]			0.978	0.613
Ⅱ 期	12(21.8)	8(14.6)		
Ⅲ 期	32(58.2)	35(63.6)		
Ⅳ 期	11(20.0)	12(21.8)		
分化程度[例(%)]			0.187	0.911
高分化	17(30.9)	15(27.3)		
中分化	27(49.1)	28(50.9)		
低分化	11(20.0)	12(21.8)		
肿瘤最大长径($\bar{x}\pm s$,cm)	2.64 $\pm$ 0.63	2.75 $\pm$ 0.56	1.002	0.318
既往化疗周期数($\bar{x}\pm s$,个)	4.24 $\pm$ 0.90	4.16 $\pm$ 1.00	0.401	0.689

近区域再次出现肿瘤病灶);②年龄 18~75 岁;③美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分 0~1 分,具备基本的生活自理能力,能配合完成各项检查和治疗;④预计生存期 ≥ 3 个月,接受完整的治疗方案并进行随访评估;⑤根据实体瘤疗效评价标准 1.1 版(RECIST1.1)标准,通过影像学检查能够准确测量肿瘤病灶的大小。(2)排除标准:①NYHA Ⅲ~Ⅳ级、未控制的高血压、心肌梗死或脑梗死等严重心脑血管疾病;②合并严重肝肾功能障碍;③合并其他原发性恶性肿瘤;④对贝伐珠

单抗、尼拉帕利或其他同类药物有过敏史,或无法耐受静脉滴注或口服药物;⑤合并精神疾病、认知障碍或不能配合完成研究相关检查和治疗的患者;⑥入组前 4 周内接受过其他临床试验药物治疗;⑦妊娠或哺乳期女性;⑧存在未控制的感染或免疫抑制状态。

1.3 治疗方法 患者均接受常规化疗方案,包括卡铂+紫杉醇或吉西他滨+多西他赛,每 3 周为 1 个治疗周期。卡铂+紫杉醇:卡铂 $5\text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,静脉滴注 1 h,第 1 天;紫杉醇 $175\text{ mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注 3 h,第 1 天;每 3 周重复 1 次。吉西他滨+多西他赛:吉西他滨 $1\,000\text{ mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注 30 min,第 1、8 天;多西他赛 $75\text{ mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注 1 h,第 1 天。

化疗结束后,对照组应用贝伐珠单抗 $15\text{ mg}/\text{kg}$ 静脉滴注,每 3 周 1 次,维持治疗 12 次。观察组在对照组基础上联合应用尼拉帕利 300 mg 口服,每日 1 次,用药时间相对固定;其中体质量 $<77\text{ kg}$ 且血小板计数 $<150 \times 10^9/\text{L}$ 的患者尼拉帕利剂量应调整为 200 mg 口服,每日 1 次,维持治疗 2 年。2 组患者均 3 周为 1 个治疗周期,持续治疗直至患者出现疾病进展或者出现不可耐受的毒性反应。在治疗期间密切观察患者的病情变化和身体反应,每 3 周随访 1 次。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 肿瘤标志物检测:分别于患者入组时、治疗 3 个周期、治疗 6 个周期后随访时采集患者清晨空腹肘静脉血 $3\sim 5\text{ ml}$,离心留取血清,以罗氏 Cobase601 全自动电化学发光免疫分析仪及配套试剂盒(罗氏公司提供),采用电化学发光免疫分析法检测血清糖类抗原 125(CA125)和人附睾蛋白 4(HE4)水平。

1.4.2 生活质量评估:采用欧洲癌症研究与治疗组织生活质量核心调查问卷第 3 版(EORTCQLQ-C30)^[11]对患者生活质量进行评估。该问卷包含 30 个条目,主要评估躯体功能、角色功能、情绪功能、社会功能 4 个功能领域及总体生活质量领域。在患者入组时、治疗 3 个周期、治疗 6 个周期后由经过培训的研究人员采用面对面访谈或患者自行填写的方式完成问卷。对于功能领域和总体生活质量领域,得分越高表示功能状态或生活质量越好。将原始得分进行标准化转换,使其取值范围为 $0\sim 100$ 分,以便于不同维度得分的比较和分析。

1.4.3 安全性评估:在整个治疗过程中对患者进行密切的安全性监测,判断患者是否存在治疗相关血液学毒性(贫血、血小板减少、白细胞减少)、非血液型毒性(高血压、蛋白尿、乏力、恶心呕吐、腹泻等)。监测方法设定为每 3 周进行 1 次血液学检测(血常规、肝功

能、肾功能和凝血功能)。在每次检测后由专业医生根据检测结果判断是否存在异常或治疗相关不良反应。若发现异常,详细记录不良反应的发生率及严重程度。

1.5 临床疗效评估 每 2 个治疗周期后采用多层螺旋 CT 对患者进行盆腔和腹部扫描,根据 RECIST1.1 对 CT 图像中的肿瘤病灶进行评估,选取可测量病灶检测肿瘤最长径及其垂直径,计算肿瘤的最大截面积。其中肿瘤最大截面积缩小 $\geq 30\%$ 判定为部分缓解(PR);肿瘤最大截面积增大 $\geq 20\%$ 或出现新的病灶判定为疾病进展(PD);肿瘤最大截面积缩小未达到 30% 且增大未达到 20% 判定为疾病稳定(SD);所有靶病灶消失且维持 ≥ 4 周判定为完全缓解(CR)。其中无进展生存期(PFS)定义为患者启动治疗至出现 PD 或死亡的时间间隔;总生存期(OS)定义为启动治疗至因任何原因导致死亡的时间;客观缓解率(ORR) = $(\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数} \times 100\%$;疾病控制率(DCR) = $(\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 26.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 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,多组间比较采用 F 检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,Log-rank 检验比较 2 组患者的 PFS 和 OS 差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 观察组 ORR、DCR 分别为 $61.8\% (34/55)$ 、 $90.9\% (50/55)$,高于对照组的 $41.8\% (23/55)$ 、 $76.4\% (42/55)$,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。观察组患者的中位 PFS 为 16 个月(95%CI $11.95 \sim 21.06$)、中位 OS 为 20 个月(95%CI $12.97 \sim 25.03$),对照组患者的中位 PFS 为 12 个月(95%CI $9.11 \sim 14.89$)、中位 OS 为 16 个月(95%CI $13.11 \sim 18.89$),观察组中位 PFS 及中位 OS 均高于对照组(Log-rank $\chi^2/P = 7.406/0.007$ 、 $6.576/0.010$)。

2.2 2 组治疗前后血清肿瘤标志物比较 2 组患者血清 CA125、HE4 水平随着治疗时间延长均依次降低,且观察组均低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 3。

2.3 2 组治疗前后生活质量比较 2 组患者躯体功能、角色功能、情绪功能、社会功能、总体生活质量评分随着治疗时间延长均升高,且观察组患者均高于对照组(治疗 3 个周期: $t/P = 4.564/<0.001$ 、 $4.420/<0.001$ 、 $3.169/0.002$ 、 $3.559/0.001$ 、 $7.061/<0.001$;治疗 6 个周

表 2 对照组与观察组复发性卵巢癌患者临床疗效比较 [例(%)]

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

组 别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	55	5(9.1)	18(32.7)	19(34.5)	12(23.6)	23(41.8)	42(76.4)
观察组	55	8(14.5)	26(47.3)	16(29.1)	5(9.1)	34(61.8)	50(90.9)
χ ² 值		0.785	2.424	0.377	4.251	4.406	4.251
P 值		0.376	0.119	0.539	0.039	0.036	0.039

表 3 对照组与观察组复发性卵巢癌患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of serum tumor marker levels between the control group and the observation group

组 别	例数	CA125(U/ml)			HE4(pmol/L)		
		治疗前	治疗 3 个周期后	治疗 6 个周期后	治疗前	治疗 3 个周期后	治疗 6 个周期后
对照组	55	121.25±16.16	88.81±11.96 ^a	54.51±16.01 ^a	78.84±14.80	56.70±14.37 ^a	43.66±12.24 ^a
观察组	55	121.88±12.78	79.08±11.61 ^a	46.36±13.84 ^a	79.16±12.86	51.56±11.53 ^a	35.31±12.56 ^a
t 值		0.227	4.328	2.855	0.120	2.068	3.535
P 值		0.821	<0.001	0.005	0.904	0.041	0.001

注:与本组治疗前比较,^aP<0.05。

期; $t/P=4.153/<0.001$ 、 $4.696/<0.001$ 、 $6.367/<0.001$ 、 $3.412/0.001$ 、 $8.392/<0.001$),见表 4。

表 4 对照组与观察组复发性卵巢癌患者治疗前后生活质量比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

Tab.4 Comparison of quality of life between the control group and the observation group

组 别	生活质量评分	治疗前	治疗 3 个周期后	治疗 6 个周期后
对照组 (n=55)	躯体功能	59.53±7.60	64.15±5.82 ^a	69.55±6.20 ^a
	角色功能	54.44±6.54	61.02±4.69 ^a	68.55±5.27 ^a
	情绪功能	58.69±6.67	58.62±4.84 ^a	63.56±4.63 ^a
	社会功能	54.38±5.43	61.24±5.83 ^a	70.45±6.32 ^a
	总体生活质量	56.36±3.31	60.89±2.84 ^a	67.65±2.87 ^a
观察组 (n=55)	躯体功能	61.95±6.53	69.58±6.64 ^{ab}	74.45±6.20 ^{ab}
	角色功能	55.67±5.93	65.31±5.46 ^{ab}	73.96±6.74 ^{ab}
	情绪功能	57.75±5.50	61.89±5.94 ^{ab}	69.00±4.32 ^{ab}
	社会功能	54.22±5.75	65.53±6.78 ^{ab}	74.44±5.91 ^{ab}
	总体生活质量	56.96±3.27	65.20±3.52 ^{ab}	72.58±3.28 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^aP<0.05;与对照组同期同项比较,^bP<0.05。

2.4 2 组临床安全性比较 观察组患者总不良反应发生率为 47.3%(26/55),对照组为 40.0%(22/55),2 组比较差异无统计学意义($\chi^2/P=0.591/0.442$),见表 5。

3 讨 论

AVANOVA 研究表明^[12],尼拉帕利联合贝伐珠单抗相较于尼拉帕利单药可显著改善复发性卵巢癌患者的 PFS,本结果提示,接受贝伐珠单抗联合尼拉帕利治疗的复发性卵巢癌患者 PFS、OS 均长于对照组患者,与既往研究具有一致性。贝伐珠单抗作为抗血管生成药物,通过特异性结合 VEGF 阻断其与受体的相互作

表 5 对照组与观察组复发性卵巢癌患者临床安全性比较 [例(%)]

Tab.5 Comparison of clinical safety between the control group and the observation group

不良反应	对照组 (n=55)	观察组 (n=55)	χ ² 值	P 值
血液学毒性			0.646	0.886
贫血	4(7.3)	6(10.9)	—	—
血小板减少	3(5.5)	4(7.3)	—	—
白细胞减少	3(5.5)	3(5.5)	—	—
非血液学毒性			0.000	1.000
高血压	5(9.1)	6(10.9)	—	—
蛋白尿	4(7.3)	4(7.3)	—	—
乏力	5(9.1)	5(9.1)	—	—
恶心呕吐	3(5.5)	5(9.1)	—	—
腹泻	2(3.6)	3(5.5)	—	—

用,进而抑制肿瘤新生血管形成并抑制肿瘤生长^[13]。同时,贝伐珠单抗还能使肿瘤血管结构正常化,增加化疗药物及其他治疗药物进入肿瘤组织的效率^[14]。尼拉帕利作为 PARP 抑制剂,通过抑制 PARP 酶活性阻碍肿瘤细胞 DNA 损伤修复并诱导肿瘤细胞凋亡^[15]。本研究还发现观察组 ORR 及 DCR 均显著高于对照组患者。联合治疗能够使更多肿瘤患者得到缓解,这可能是由于贝伐珠单抗改善了肿瘤的微环境,增加了肿瘤组织的血供,使尼拉帕利更容易到达肿瘤细胞并增强了肿瘤杀伤作用^[16]。上述研究结果均提示贝伐珠单抗联合尼拉帕利能使更多复发性卵巢癌患者病情得到稳定控制,减少疾病进展的风险。

本研究结果显示,观察组患者多维度的生活质量评分的提升均显著优于对照组。贝伐珠单抗和尼拉帕利联合应用从不同层面抑制肿瘤细胞生长,更

显著地减少了患者疼痛、疲劳等癌症相关症状^[17]。疾病控制良好让患者对自身角色的认知更加积极,能更好地回归家庭和社会角色,因此角色功能评分提高更显著^[18-19]。2 组患者间不良反应发生率差异无统计学意义。尼拉帕利在抑制肿瘤细胞 DNA 损伤修复的同时,也会对骨髓造血干细胞的 DNA 修复产生影响^[20]。造血干细胞需要不断进行 DNA 复制和细胞分裂来维持正常的造血功能,而尼拉帕利可能干扰其 DNA 修复过程,导致造血干细胞增殖和分化受阻,从而使外周血中红细胞、血小板和白细胞生成减少^[21-22]。贝伐珠单抗抑制血管内皮生长因子,使血管收缩和重构并导致血压升高^[23-24]。同时,贝伐珠单抗可能影响肾小球内皮细胞功能、增加肾小球滤过膜的通透性进而引发蛋白尿^[25]。虽然联合治疗存在这些安全性问题,但大部分不良反应通过调整药物剂量、对症支持治疗等措施得到了有效控制,未影响治疗的继续进行。

本研究结果对复发性卵巢癌的临床治疗具有一定指导意义。在治疗方案选择上,贝伐珠单抗联合尼拉帕利在延长患者 PFS、OS,提高 ORR、DCR 以及提高生活质量等方面表现出显著优势,为临床医生提供了一种更有效的治疗选择。对于复发性卵巢癌患者,在身体状况允许的情况下可优先考虑贝伐珠单抗联合尼拉帕利的维持治疗方案,以增强治疗效果、改善患者预后。对于出现不良反应的患者,及时采取调整药物剂量、对症支持治疗等措施,确保治疗的安全性和患者的耐受性。

本研究仍存在一些局限性,最终仅纳入 110 例复发性卵巢癌患者,相较于大规模多中心临床试验,样本量有限可能导致研究结果的代表性受限。在实际临床中复发性卵巢癌患者群体庞大且具有多样性,不同地区、生活习惯等因素可能对治疗效果产生影响。较小的样本量可能无法充分涵盖这些因素,使得研究结果难以准确外推至更广泛的患者人群,增加了研究结果的不确定性。针对上述存在的不足,未来需要开展多中心、大样本的随机对照试验以进一步验证本研究结果,并探索不同因素对治疗效果的影响,为复发性卵巢癌的临床治疗提供更可靠的依据。

4 结 论

综上所述,本研究发现接受贝伐珠单抗联合尼拉帕利维持治疗的复发性卵巢癌患者较贝伐珠单抗单药维持治疗患者 ORR、DCR 均显著较高,中位 PFS、OS 均延长,且治疗 3、6 个周期后血清 CA125、HE4 水平下降更显著,躯体功能、角色功能、情绪功能、社会功能及总体生活质量评分均显著升高。上述结果提示贝伐珠

单抗联合尼拉帕利用于复发性卵巢癌维持治疗可显著提升肿瘤控制效果、延长患者生存时间、降低肿瘤标志物水平并改善生活质量,且安全性良好,可作为复发性卵巢癌临床维持治疗的优选方案,为临床个体化治疗提供循证依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李京:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;郭玮:分析试验数据,进行统计学分析;袁红燕、骆秀花:实施研究过程,资料搜集整理;安存莲:提出研究思路,论文修改

参考文献

- [1] 邢一春,王东雁,赖玉婷,等.《ESGO、ESHRE、ESGE 子宫颈癌、卵巢癌和卵巢交界性肿瘤患者保留生育功能治疗和随访指南》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(10): 1026-1031. DOI: 10.19538/j.fk2024100113.
- [2] 刘亚娜,郭瑞霞. 卵巢癌初始治疗和复发治疗的现状[J]. 实用肿瘤杂志, 2024, 39(5): 407-412. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2024.061.
- [3] 中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组,中国抗癌协会中西整合卵巢癌专业委员会. 铂敏感复发性卵巢癌诊治中国专家共识(2023 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(9): 935-942. DOI: 10.19538/j.fk2023090117.
- [4] 黄山高,吴月玲,张颖. 瞄准未来:卵巢癌靶向治疗的新进展[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(14): 1901-1907. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2024.14.001.
- [5] Chen WC, Huang HJ, Yang LY, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer[J]. Biomed J, 2022, 45(5): 821-827. DOI: 10.1016/j.bj.2021.10.003.
- [6] Hao XY, Song WW, Li ML, et al. Past and present: a bibliometric study on the treatment of recurrent ovarian cancer[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1442022. DOI: 10.3389/fphar.2024.1442022.
- [7] Goldlust IS, Guidice E, Lee JM. PARP inhibitors in ovarian cancer[J]. Semin Oncol, 2024, 51(1-2): 45-57. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2024.01.001.
- [8] Zhou Y, Xu J. Impact of PARP inhibitors on progression-free survival in platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer: A retrospective analysis[J]. World J Surg Oncol, 2024, 22(1): 276. DOI: 10.1186/s12957-024-03562-8.
- [9] Khanmammadov NJ, Dogan I, Okay NS, et al. Comparative analysis of doublet chemotherapy regimens plus bevacizumab in patients with recurrent ovarian cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(1): e36750. DOI: 10.1097/MD.00000000000036750.
- [10] Karacin C, Sunar V, Urakci Z, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in patients with low-grade serous ovarian cancer[J]. Future Oncol, 2024, 20(4): 207-214. DOI: 10.2217/fon-2023-0763.
- [11] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology[J]. J Natl Cancer Inst, 1993, 85(5): 365-376. DOI: 10.1093/jnci/85.5.365.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.005

肿瘤防治专题

HPV 分型检测联合血清 CCNA2、GATA2 对宫颈癌的早期诊断价值

吴丽娟, 周洁, 翟瑞芳, 窄静丽, 赵乐

基金项目: 山西省自然科学基金项目(山西省应用基础研究项目 201801D121224)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学(吴丽娟); 030001 太原, 山西医科大学第一医院检验科(周洁), 妇科(翟瑞芳、窄静丽、赵乐)

通信作者: 翟瑞芳, E-mail: ruifangzhai@163.com



【摘要】目的 探究人乳头瘤病毒(HPV)分型检测联合血清细胞周期蛋白 A2(CCNA2)、GATA 结合蛋白 2(GATA2)对宫颈癌(CC)的早期诊断价值。**方法** 选取 2022 年 7 月—2025 年 7 月山西医科大学第一医院妇科诊治的 CC 患者 315 例作为 CC 组, 宫颈良性病变患者 315 例作为对照组(N-CC 组)。采用 HPV 分型基因芯片技术检测宫颈分泌物中的 HPV 亚型; ELISA 法测定血清 CCNA2、GATA2 水平; 受试者工作特征(ROC)曲线评估 HPV 分型检测、CCNA2、GATA2 对 CC 的早期诊断效能; Kappa 一致性检验分析 HPV 分型、CCNA2、GATA2 与病理诊断结果的一致性; Bootstrap 重复抽样技术进行模型内部验证, 并结合 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价模型校准能力, 综合验证诊断模型的稳健性; 分析血清 CCNA2、GATA2 水平对 CC 患者早期诊断的交互作用。**结果** CC 组总 HPV 阳性率高于 N-CC 组($\chi^2/P=264.829/<0.001$); CC 组血清 CCNA2、GATA2 水平高于 N-CC 组($t/P=13.355/<0.001$, $13.731/<0.001$)。HPV 分型检测、CCNA2、GATA2 单独及三者联合早期诊断 CC 的曲线下面积(AUC)分别为 0.824、0.766、0.785、0.935, 三者联合优于各自单独早期诊断 CC 的价值($Z/P=9.655/<0.001$, $9.699/<0.001$, $9.030/<0.001$)。HPV 分型、CCNA2、GATA2 三者联合检测共检出 CC 患者 293 例, 与病理诊断具有高度一致性(Kappa=0.724, $P<0.001$); 校准曲线分析表明预测风险与观测结果高度吻合, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果进一步确认模型具备良好的校准特性($\chi^2/P=14.762/0.064$); CCNA2 与 GATA2 双高表达患者发生 CC 的风险是双低表达者的 12.26 倍, 交互作用分析显示两者协同效应显著($RERI=7.03$, $SI=2.66$), 且 57.00% 的患病风险可归因于 CCNA2 与 GATA2 的交互作用。**结论** HPV 分型检测与血清 CCNA2、GATA2 水平联合分析在 CC 早期识别中具有优越的诊断效能。

【关键词】 宫颈癌; 人乳头瘤病毒分型检测; 细胞周期蛋白 A2; GATA 结合蛋白 2; 诊断

【中图分类号】 R737.33

【文献标识码】 A

The early diagnostic value of HPV typing detection united with serum CCNA2 and GATA2 for cervical cancer Wu Lijuan*, Zhou Jie, Zhai Ruifang, Zhai Jingli, Zhao Le.* Shanxi Medical University, Shanxi, Taiyuan 030001, China
Funding program: Shanxi Provincial Natural Science Foundation Project (Shanxi Provincial Applied Basic Research Project 201801D121224)

Corresponding author: Zhai Ruifang, E-mail: ruifangzhai@163.com

【Abstract】Objective To explore the early diagnostic value of human papillomavirus (HPV) typing detection combined with serum cyclin A2 (CCNA2) and GATA binding protein 2 (GATA2) for cervical cancer (CC). **Methods** A total of 315 patients with CC treated in the Department of Gynecology, First Hospital of Shanxi Medical University from July 2022 to July 2025 were consecutively enrolled as the CC group. Simultaneously, 315 patients with cervical benign lesions during the same period were selected as the control group (N-CC group). HPV genotyping gene chip technology was used to detect HPV subtypes in cervical secretions. ELISA was employed to determine serum levels of CCNA2 and GATA2. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the early diagnostic efficacy of HPV genotyping, CCNA2, and GATA2 individually and in combination for CC. The Kappa consistency test was applied to analyze the agreement between the above indicators and pathological diagnosis results. The bootstrap resampling technique was used for internal validation of the model, combined with the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test to assess model calibration capability, comprehensively verifying the robustness of the diagnostic model. The interaction between serum CCNA2 and GATA2 levels in the early diagnosis

of CC patients was analyzed. **Results** The HPV-positive rate was 15.24% in the N-CC group, which was significantly lower than that in the CC group (80.00%) ($\chi^2=264.829$, $P<0.001$). Serum CCNA2 and GATA2 levels were significantly higher in the CC group than in the N-CC group (t for CCNA2 = 13.355, t for GATA2 = 13.731, both $P<0.001$). The AUCs for early diagnosis of CC by HPV genotyping, serum CCNA2, GATA2, and their combination were 0.824, 0.766, 0.785, and 0.935, respectively. The combined diagnosis was superior to each method alone ($Z=9.655, 9.699, 9.030$, all $P<0.001$). HPV genotyping, serum CCNA2, and GATA2 individually detected 252, 232, and 238 CC cases, with agreement to pathological diagnosis being high (Kappa = 0.648), fair (Kappa = 0.397), and moderate (Kappa = 0.460), respectively. The combination of all three detected 293 CC cases, showing the highest agreement with pathological diagnosis (Kappa = 0.724, $P<0.001$). Internal validation showed the calibration curve indicated a high consistency between predicted and observed risks, and the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test ($\chi^2=14.762$, $df=8$, $P=0.064$) further confirmed good calibration of the model. Patients with co-high expression of CCNA2 and GATA2 had a 12.26 times higher risk of developing CC compared to those with low expression of both. Interaction analysis indicated a significant synergistic effect between the two (RERI = 7.03, SI = 2.66), with 57.00% of the disease risk attributable to the interaction between CCNA2 and GATA2. **Conclusion** HPV typing detection combined with serum CCNA2 and GATA2 demonstrates superior diagnostic efficiency in the early identification of CC.

[Key words] Cervical cancer; Human papillomavirus typing detection; Cyclin A2; GATA binding protein 2; Diagnosis

宫颈癌(cervical cancer, CC)早期症状不典型,其阴道不规则出血等表现易与其他妇科疾病混淆,晚期可导致严重并发症^[1]。高危型人乳头瘤病毒(如HPV16/18)感染是其主要病因。通过HPV基因分型检测精准识别高危型别,对于实现宫颈癌的早期预警、风险分层及精准防治至关重要^[2-3]。细胞周期蛋白A2(cyclin A2, CCNA2)通过与CDK1/2结合驱动细胞周期进程,在宫颈癌组织中呈高表达,是其潜在的生物标志物^[4]。GATA结合蛋白2(GATA binding protein 2, GATA2)作为重要的转录因子,在宫颈癌组织中表达同样上调,参与调控细胞的增殖与分化等关键过程^[5-6]。研究提示,CCNA2与GATA2可能是宫颈癌病情发生发展中的重要调控因子,但HPV分型、CCNA2、GATA2联合检测在早期诊断中的价值尚未明确。本研究拟系统评估HPV分型联合血清CCNA2、GATA2水平检测对宫颈癌早期识别的诊断效能,以探索新型联合诊断标志物组合的临床应用潜力,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年7月—2025年7月山西医科大学第一医院妇科诊治的CC患者315例作为研究对象(CC组),宫颈良性病变患者315例作为对照组(N-CC组),2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(KY-2022-017),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经病理组织学检查确诊为CC,且临床分期为FIGO I~IIA期的早期患者;②既往未接受过任何CC相关治疗;③基线资料完整。(2)排除标准:①既往或目前患有其他任何

部位的恶性肿瘤;②自身免疫性疾病或处于活动性感染期;③关键数据缺失。

表1 N-CC组与CC组一般资料比较
Tab. 1 Comparison of general data between N-CC group and CC group

项 目	N-CC 组 (<i>n</i> = 315)	CC 组 (<i>n</i> = 315)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	39.86 $\pm$ 4.87	40.29 $\pm$ 5.63	1.025	0.306
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	22.07 $\pm$ 1.68	21.94 $\pm$ 1.35	1.071	0.285
绝经[例(%)]	88(27.94)	110(34.92)	3.565	0.059
高血压[例(%)]	57(18.10)	69(21.90)	1.429	0.232
糖尿病[例(%)]	36(11.43)	53(16.83)	3.781	0.052
孕次[例(%)] >2次	179(56.83)	195(61.90)	1.684	0.194
≤2次	136(43.17)	120(38.10)		
产次[例(%)] >2次	167(53.02)	172(54.60)	0.160	0.689
≤2次	148(46.98)	143(45.40)		

1.3 观测指标与方法

1.3.1 HPV分型检测:使用专用采样刷采集患者宫颈口及宫颈管脱落细胞,将刷头置入含细胞保存液的试管中漂洗,通过核酸提取试剂盒(货号:TSP413,北京擎科生物公司)提取样本DNA后,采用PCR扩增仪(型号:CFX Opus 96,伯乐生命医学产品公司)对HPV基因组靶序列进行扩增,最后通过基因芯片杂交或测序技术对扩增产物进行分析,通过与标准探针谱比对实现具体亚型的鉴别。

1.3.2 血清CCNA2、GATA2水平检测:于患者入院后采集其空腹肘静脉血3 ml,离心留取血清,以ELISA法检测血清CCNA2(货号:BR5589313,上海百生跃生物科技有限公司)、GATA2(货号:BR5583828,上海百生跃生物科技有限公司)水平。采用酶标仪(型号:

清 GATA2 检测出 238 例,与病理诊断的一致性为中等 ($Kappa = 0.460, P < 0.001$); 血清 CCNA2 检测出 232 例,与病理诊断的一致性弱 ($Kappa = 0.397, P < 0.001$)。然而,将 3 项指标联合检测后,共检出 CC 患者 293 例,与病理诊断具有高度一致性 ($Kappa = 0.724, P < 0.001$),见表 5。

表 5 HPV 分型及 CCNA2、GATA2 检测与病理结果的一致性分析

Tab.5 Consistency analysis of HPV typing and serum CCNA2, GATA2 detection with pathological detection results

诊断方法	病理诊断结果		Kappa 值	P 值
	N-CC (n=315)	CC (n=315)		
HPV 分型			0.648	<0.001
N-CC	267 (84.76)	63 (20.00)		
CC	48 (15.24)	252 (80.00)		
血清 CCNA2			0.397	<0.001
N-CC	208 (66.03)	83 (26.35)		
CC	107 (33.97)	232 (73.65)		
血清 GATA2			0.460	<0.001
N-CC	222 (70.48)	77 (24.44)		
CC	93 (29.52)	238 (75.56)		
三者联合			0.724	<0.001
N-CC	250 (79.37)	22 (6.98)		
CC	65 (20.63)	293 (93.02)		

2.5 诊断模型内部验证 通过 Bootstrap 重复抽样 100 次对模型进行内部验证,校准曲线分析表明预测风险与观测结果高度吻合, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果进一步确认模型具备良好的校准特性 ($\chi^2/P = 14.762/0.064$),见图 2。

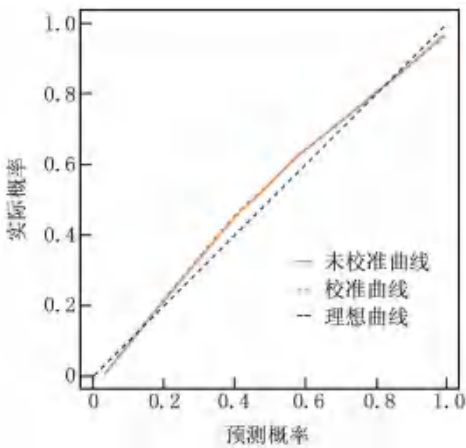


图 2 诊断模型内部验证图

Fig.2 Internal validation diagram of diagnostic model

2.6 血清 CCNA2、GATA2 水平对 CC 患者早期诊断的

交互作用 本研究对 315 例 CC 患者血清 CCNA2、GATA2 水平进行分析,按平均值将其划分为高、低表达组。交互作用分析发现,两者均高表达者患 CC 的风险是两者均低表达患者的 12.26 倍。进一步量化评估显示,两者存在显著的协同效应;其共同作用产生的超额相对危险度 (RERI) 为 7.03,协同效应指数 (SI) 达 2.66,表明联合效应远大于各自独立效应之和;在双高表达患者中,约 57% 的患病风险可归因于两者的交互作用。这提示 CCNA2、GATA2 在 CC 发生中并非简单共存,而是具有相互强化的协同致病效应,见表 6。

表 6 血清 CCNA2、GATA2 水平对 CC 患者早期诊断的交互作用

Tab.6 Interaction of serum CCNA2 and GATA2 levels on early diagnosis of CC patients

项 目	变量		OR	95% CI	
	N-CC	CC		上限	下限
CCNA2/GATA2	315	315			
低表达/低表达	86 (27.30)	25 (7.94)	1	-	-
高表达/低表达	73 (23.17)	101 (32.06)	4.76	2.78	8.15
低表达/高表达	117 (37.14)	50 (15.87)	1.47	0.84	2.56
高表达/高表达	39 (12.38)	139 (44.13)	12.26	6.94	21.67

3 讨 论

CC 是一种典型的高发性与高致死性妇科恶性肿瘤,且近年来其发病年龄呈现明显的年轻化态势^[7]。CC 进展至晚期后临床疗效常不理想,复发风险显著增加,患者总体生存水平亟须提升。该疾病在早期阶段多缺乏特异性临床表现,诸如阴道异常出血与分泌物增多等症状易与多种良性妇科疾病相混淆,导致早期识别与确诊面临较大挑战^[8]。在此背景下,探寻高敏感度和高特异度的生物标志物以实现 CC 的早期筛查与诊断,已成为改善疾病预后、保障女性健康的关键环节。

HPV 分型检测在识别 CIN2 及以上病变方面敏感性优于宫颈细胞学,已被多国采用^[9]。本研究结果显示,N-CC 组 HPV 阳性率为 15.24%,CC 组 HPV 阳性率为 80.00%,CC 组显著高于 N-CC 组,这与以往研究结果一致^[10]。效能分析显示,敏感度为 0.800,特异度为 0.848,AUC 为 0.824,提示 HPV 分型检测对 CC 早期诊断具有一定的诊断效能,但其无法区分一过性感染与致病性感染,导致其特异度较低,易引发过度诊疗及不良临床后果,导致整体诊断效能受限^[11]。

CCNA2 在人体几乎所有组织中均有表达,可以激活 CDK2,从而促进 G1/S 期和 G2/M 期的转化。此外,有研究指出,CCNA2 可能通过影响上皮间质转化

(EMT)和转移参与多种肿瘤发生和进展^[12-13]。在本研究中,CCNA2 在 CC 患者血清中显著升高,提示其可能参与 CC 病情发生发展。高危型 HPV 的长期感染是驱动 CC 发生的关键始动因素。其编码的 E6、E7 等癌蛋白通过干扰关键的细胞周期调控节点与 DNA 修复机制,诱发宿主细胞的基因组不稳定性及增殖失控,进而导致包括 CCNA2 在内的细胞周期相关蛋白表达水平异常上调。在肿瘤快速生长的过程中,内部区域常因血管供应相对不足而形成缺血缺氧的微环境,引发肿瘤细胞死亡(如坏死)或通过主动分泌机制(如外泌体),使原本主要位于细胞核内的 CCNA2 得以进入外周血液循环^[14]。此外,现有研究表明,CCNA2 的过表达与宫颈癌组织内特定免疫细胞亚群(例如 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞及巨噬细胞)的浸润程度存在关联,这提示 CCNA2 可能不仅直接促进细胞增殖,还可能参与调控肿瘤局部免疫微环境的塑造,从而间接影响疾病的进展^[14]。效能分析结果显示,血清 CCNA2 对 CC 患者早期诊断的敏感度为 0.737,特异度为 0.660,AUC 为 0.766,提示血清 CCNA2 因其较高的敏感度,可能对 CC 早期诊断有一定价值。

GATA2 是一种关键的锌指转录因子,其分子结构包含 2 个锌指结构域、2 个反式激活结构域、1 个核定位信号及 1 个负调控结构域,它能够特异性识别并结合 GATA motif,精确调控下游靶基因的活性^[15]。在生理状态下,GATA2 主导造血干细胞的生成、存活、增殖与分化,并参与血管及淋巴管形成,是胚胎期造血系统发育的奠基者;而在病理条件下,其表达失调如异常升高会驱动细胞恶性增殖与分化阻滞^[16]。本研究结果显示,CC 患者血清中 GATA2 明显上升,与以往研究结果相似,提示 GATA2 可能是 CC 发生的重要调控因子^[6]。HPV 感染通过其癌蛋白(如 E6、E7)干扰宿主细胞的正常周期调控机制,导致细胞增殖失控。研究发现,宫颈癌组织中的 GATA2 表达水平显著高于正常宫颈组织或良性病变组织。作为一种关键的锌指转录因子,GATA2 在细胞增殖、分化和器官发育过程中扮演核心角色。其异常高表达会直接驱动细胞的异常增殖,从而加速宫颈癌的进展。在肿瘤快速生长的背景下,其内部常因血供不足而形成缺血缺氧的微环境,导致肿瘤细胞发生坏死或凋亡,从而使原本位于细胞内的 GATA2 蛋白被释放进入血液循环,这可能是导致其在血清中水平升高的机制之一^[17-18]。ROC 曲线分析表明,血清 GATA2 对 CC 患者早期诊断的敏感度为 0.756,特异度为 0.705,AUC 为 0.785,提示血清 GATA2 的高敏感度,在 CC 的早期识别环节显现出独

特的诊断优势。

为量化评估 HPV 分型、血清 CCNA2 及 GATA2 在 CC 早期识别中的诊断效能,本研究通过 ROC 曲线进行分析,并借助内部验证考察模型在不同参数设置下的稳定性与泛化性。结果显示,联合诊断模型的敏感度达 0.930,特异度为 0.794,AUC 为 0.935,其综合判别效能明显优于各单项检测指标,表明联合检测策略能够有效提升 CC 的早期诊断水平。校准曲线分析表明预测风险与观测结果高度吻合,Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果进一步确认模型具备良好的校准特性。Kappa 检验分析显示,HPV 分型、血清 CCNA2 与 GATA2 的联合检测方案(Kappa = 0.724)其诊断一致性显著优于任一单项检测,证实了该联合模型在临床诊断中具有更高的应用价值。交互作用分析证实,CCNA2 与 GATA2 在 CC 发生中存在显著协同效应。两者均高表达的患者,其患病风险是均低表达者的 12.26 倍。多项交互作用指标(RERI = 7.03, SI = 2.66, AP = 57.00%)一致表明,二者的联合效应大于其独立效应之和,并且约 57% 的患病风险可归因于此交互作用,提示在 CC 分子分型与风险评估中,将 CCNA2 与 GATA2 作为联合生物标志物具有重要临床价值。

4 结 论

综上所述,本研究发现血清 CCNA2 与 GATA2 为 CC 新型循环标志物,并构建了“HPV + CCNA2 + GATA2”联合诊断模型。首次在血清层面系统验证了 CCNA2 与 GATA2 的诊断价值,并揭示二者存在强协同效应;所构建的联合模型效能显著优于单项检测,为 CC 的早期精准筛查提供了新策略。本研究的局限性在于:样本来自单中心,结论的普适性有待多中心研究验证;对 CCNA2 与 GATA2 释放入血的具体机制及其驱动癌变的生物学通路尚未深入探讨。未来需扩大样本量并开展机制研究,以推动该生物标志物组合的临床转化与应用。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

吴丽娟:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;周洁:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;翟瑞芳:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;窄静丽:进行统计学分析;赵乐:课题设计,论文撰写

参考文献

- [1] Lizano M, Carrillo-García A, De La Cruz-Hernández E, et al. Promising predictive molecular biomarkers for cervical cancer (Review)[J]. Int J Mol Med, 2024, 53(6):50. DOI:10.3892/ijmm.2024.5374.
- [2] 王小杰,张梦.血清标志物水平、HPV-DNA 分型对早期宫颈癌的诊断价值[J].实用癌症杂志,2022,37(4):675-678. DOI:

- 100-5930(2022)04-0675-04.
- [3] 王占英, 刘晓梅, 王智慧. 血清 Bmi-1 联合 HPV-DNA 分型检测对宫颈癌的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(24):2644-2647. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2024.24.018.
 - [4] Yang X, Zhou M, Luan Y, et al. Identification of key genes associated with cervical cancer based on bioinformatics analysis[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1):897. DOI:10.1186/s12885-024-12658-z.
 - [5] Jung MM, Tran VL, Xiong Y, et al. GATA2 decommissioning of enhancers: A mechanism to constrain inflammatory signaling[J]. Cell Rep, 2025, 44(10):116344. DOI:10.1016/j.celrep.2025.116344.
 - [6] Wang R, Zhang F, Li J, et al. GATA2 promotes cervical cancer progression under the transcriptional activation of TRIP4[J]. Cell Signal, 2025, 132:111778. DOI:10.1016/j.cellsig.2025.111778.
 - [7] Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, et al. Cervical cancer screening: Past, present, and future[J]. Sex Med Rev, 2020, 8(1):28-37. DOI:10.1016/j.sxmr.2019.09.005.
 - [8] Rezende GAS, Rezende MT, Carneiro CM. Low-cost interventions to improve cervical cancer screening: An integrative review[J]. Oncol Nurs Forum, 2022, 50(1):59-78. DOI:10.1188/23.ONF.59-78.
 - [9] Zagorianakou N, Mitrogiannis I, Konis K, et al. The HPV-DNA test in pregnancy: A review of the literature[J]. Cureus, 2023, 15(5):e38619. DOI:10.7759/cureus.38619.
 - [10] 倪红妙, 曾慧, 丁利胜. HPV-DNA 分型联合血清 NLR/DCLK1 对宫颈癌的早期诊断价值[J]. 中国现代医生, 2024, 62(8):12-16. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2024.08.003.
 - [11] Zhang L, Tan W, Yang H, et al. Detection of host cell gene/HPV DNA methylation markers: A promising triage approach for cervical cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12:831949. DOI:10.3389/FONC.2022.831949.
 - [12] Jiang A, Zhou Y, Gong W, et al. CCNA2 as an immunological biomarker encompassing tumor microenvironment and therapeutic response in multiple cancer types[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022:5910575. DOI:10.1155/2022/5910575.
 - [13] Cai Y, Yang W. PKMYT1 regulates the proliferation and epithelial-mesenchymal transition of oral squamous cell carcinoma cells by targeting CCNA2[J]. Oncol Lett, 2022, 23(2):63. DOI:10.3892/ol.2021.13181.
 - [14] 李瑞, 应彦祺, 张文艺, 等. 宫颈癌关键基因及其机制的生物信息学分析[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(6):134-139. DOI:10.11969/j.issn.1673-548X.2022.06.029.
 - [15] Bresnick EH, Jung MM, Katsumura KR. Human GATA2 mutations and hematologic disease: How many paths to pathogenesis[J]. Blood Adv, 2020, 4(18):4584-4592. DOI:10.1182/bloodadvances.2020002953.
 - [16] Wang D, Uyemura B, Hashemi E, et al. Role of GATA2 in human NK cell development[J]. Crit Rev Immunol, 2021, 41(2):21-33. DOI:10.1615/CritRevImmunol.2021037643.
 - [17] 宋改让, 胡滨, 崔金全. ICAM-1、HPC2 及 GATA3 在宫颈癌中的表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(11):1793-1796. DOI:1001-5930(2020)11-1793-04.
 - [18] Singh P, Heer M, Resteu A, et al. GATA2 deficiency phenotype associated with tandem duplication of GATA2 and overexpression of GATA2-AS1[J]. Blood Adv, 2021, 5(24):5631-5635. DOI:10.1182/bloodadvances.2021005217.

(收稿日期:2025-12-04)

(上接 662 页)

- [12] Mirza MR, Avall Lundqvist E, Birrer MJ, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): A randomised, phase 2, superiority trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(10):1409-1419. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30515-7.
- [13] 孙晋瑞, 何玥, 吴玉梅. 贝伐珠单抗在晚期及复发性卵巢癌治疗中的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2024, 40(6):464-468.
- [14] 邓婷, 冯艳玲, 黄绮丹, 等. 含贝伐珠单抗联合方案治疗晚期卵巢癌的研究进展[J]. 癌症, 2022, 41(3):97-106.
- [15] Monk BJ, Romero I, Graybill W, et al. Niraparib population pharmacokinetics and exposure-response relationships in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. Clin Ther, 2024, 46(8):612-621. DOI:10.1016/j.clinthera.2024.06.001.
- [16] 杨萌, 王晶晶, 邓少琼, 等. 安罗替尼联合尼拉帕利治疗铂耐药复发性卵巢癌的疗效及安全性分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(7):696-702. DOI:10.3760/ema.j.cn112152-20231024-00224.
- [17] Musacchio L, Palluzzi E, Di Napoli M, et al. Real world data of niraparib in platinum sensitive relapsed ovarian cancer: A multicenter experience of the MITO group[J]. Gynecol Oncol, 2024, 184:24-30. DOI:10.1016/j.ygyno.2024.01.022.
- [18] Hirte H, Yao X, Ferguson SE, et al. Consolidation or maintenance systemic therapy for newly diagnosed stage II, III, or IV epithelial ovary, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma: A systematic review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 162:103336. DOI:10.1016/j.critrevonc.2021.103336.
- [19] 王婕, 樊雷, 刘婧, 等. 卵巢癌组织中 ADAM10、UBE2T 的表达及其与患者临床病理特征和预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2025, 24(6):688-692. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.06.010.
- [20] Zhao D, Long X, Wang J. Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (Review) [J]. Oncol Rep, 2022, 47(1):20. DOI:10.3892/or.2021.8231.
- [21] 魏微. p53 依赖性自噬介导的 DNA 修复在阿帕替尼联合奥拉帕利治疗卵巢癌中的作用机制研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2022.
- [22] 王胜南, 马哲, 马雪娇. 不同剂量奥拉帕利联合贝伐珠单抗治疗老年复发性铂敏感型卵巢癌的效果分析[J]. 临床误诊误治, 2025, 38(4):43-49. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2025.04.009.
- [23] 梅耀国, 龚敏勇, 石玲, 等. 帕博利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗铂类耐药复发晚期卵巢癌患者的效果[J]. 中国当代医药, 2024, 31(8):71-75. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2024.08.018.
- [24] 陈李超, 朱华, 颜楠. 贝伐珠单抗致高血压不良反应与影响因素分析[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(7):639-643. DOI:10.14053/j.cnki.ppcr.202307013.
- [25] 谷莹莹, 刘一, 黄琳, 等. 贝伐珠单抗致蛋白尿的潜在危险因素及保护因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(20):2386-2390, 2432. DOI:10.13286/j.1001-5213.2024.20.09.

(收稿日期:2026-01-07)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.006

论著 · 临床

经导管主动脉瓣置换术和外科主动脉瓣置换术对主动脉瓣病患者心脏重构的影响

丁馨琪, 刘泓娇, 宋涛, 黄燕



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82100331); 湖北省自然科学基金资助项目(2023AFB797); 武汉市知识创新专项项目(2022020801020484); 中央高校自主科研项目(2042019kf0058)

作者单位: 430060 武汉, 武汉大学第一临床学院(丁馨琪、刘泓娇); 430060 武汉大学人民医院心内科(宋涛、黄燕)

通信作者: 黄燕, E-mail: huangyan721@whu.edu.cn

【摘要】目的 比较主动脉瓣病(AVD)患者经导管主动脉瓣置换术(TAVR)和外科主动脉瓣置换术(SAVR)治疗对心脏重构(包括心脏结构和心脏电活动)的影响。**方法** 回顾性选取2021年1月—2024年9月武汉大学人民医院收治的AVD患者107例,根据手术方式分为TAVR组($n=53$)和SAVR组($n=54$)。比较2组超声心动图检查指标[左心房内径(LAD)、左心室内径(LVD)、右心房内径(RAD)、右心室内径(RVD)、左心室射血分数(LVEF)]、心电图检查指标和心力衰竭指标N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)变化。**结果** 超声心动图指标比较,在瓣膜置换出院前24 h和术后1个月时SAVR组LAD、LVD、RAD、RVD均较术前显著降低,术后6个月时SAVR组LVD、RVD较术前仍有显著差异($P<0.05$),TAVR组患者LVD、RVD至术后1个月时明显减小,术后6个月LVEF明显上升($P<0.05$),瓣膜置换出院前24 h SAVR组LVD、RVD明显低于TAVR组($P<0.05$)。心电图指标比较,TAVR组患者瓣膜置换出院前24 h QRS、QTc间期较术前显著延长($P<0.05$),SAVR组患者心电图指标瓣膜置换出院前24 h未见明显改变($P>0.05$),TAVR组PR、QRS、QT间期长于SAVR组($P<0.05$)。血清NT-proBNP水平比较,TAVR组患者瓣膜置换出院前24 h明显低于术前,而SAVR组患者瓣膜置换出院前24 h较术前显著升高($P<0.05$)。**结论** TAVR和SAVR均能改善心脏重构,TAVR能明显降低血清NT-proBNP水平,但心脏电活动异常的发生率高于SAVR。

【关键词】 主动脉瓣狭窄; 主动脉瓣关闭不全; 经导管主动脉瓣置换术; 外科主动脉瓣置换术; 心脏重构; 临床疗效

【中图分类号】 R542.5⁺2

【文献标识码】 A

The influence of transcatheter aortic valve replacement and surgical aortic valve replacement on cardiac remodeling in patients with aortic valve disease Ding Xinqi*, Liu Hongjiao, Song Tao, Huang Yan. *The First Clinical College of Wuhan University, Hubei, Wuhan 430060, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82100331); National Natural Science Foundation of Hubei Province (2023AFB797); Knowledge Innovation Program of Wuhan-Shuguang Project (2022020801020484); Fundamental Research Funds for the Central Universities of China (2042019kf0058)

Corresponding author: Huang Yan, E-mail: huangyan721@whu.edu.cn

【Abstract】 Objective To comparatively analyze the influence of transcatheter aortic valve replacement (TAVR) and surgical aortic valve replacement (SAVR) on cardiac remodeling, including cardiac structure and cardiac electrical activity, in patients with aortic valve disease (AVD). **Methods** The clinical data of 107 AVD patients who were treated at Renmin Hospital of Wuhan University from January 2021 to September 2024 were retrospectively analyzed. Among them, 53 patients underwent TAVR and 54 patients underwent SAVR. Echocardiographic indicators, electrocardiogram indicators, and heart failure indicator N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were collected and compared. **Results** In terms of echocardiography, immediately after surgery and 1 month postoperatively, left atrial diameter (LAD), left ventricular diameter (LVD), right atrial diameter (RAD), and right ventricular diameter (RVD) in the SAVR group were significantly lower than those before surgery. Up to 6 months postoperatively, LVD and RVD in the SAVR group still showed significant differences compared with preoperative values (all $P<0.05$). In contrast, LVD and RVD in the TAVR group did not improve significantly until 1 month postoperatively (all $P<0.05$). However, left ventricular ejection fraction (LVEF) in the TAVR group recovered signifi-

cantly at 6 months postoperatively ($P<0.05$), whereas LVEF did not improve significantly after SAVR. Postoperative LVD and RVD in the SAVR group were significantly lower than those in the TAVR group ($P<0.05$). In terms of electrocardiography, postoperative QRS and QTc intervals in the TAVR group were significantly longer than those before surgery (all $P<0.05$), while no obvious abnormalities were observed in the electrocardiogram indicators of the SAVR group postoperatively. After surgery, PR, QRS, and QT intervals in the TAVR group were significantly longer than those in the SAVR group (all $P<0.05$). In terms of laboratory tests, postoperative NT-proBNP in the TAVR group was significantly lower than that before surgery, while postoperative NT-proBNP in the SAVR group was significantly higher than that before surgery (all $P<0.05$). **Conclusion**

The effect of TAVR on cardiac reverse remodeling is inferior to that of SAVR, but it is superior to SAVR in improving cardiac function and prognosis. In addition, TAVR can significantly reduce serum NT-proBNP and improve myocardial injury status, but the incidence of cardiac electrical activity abnormalities is higher than that of SAVR.

【Key words】 Aortic stenosis; Aortic regurgitation; Transcatheter aortic valve replacement; Surgical aortic valve replacement; Cardiac remodeling; Therapeutic effect

主动脉瓣狭窄(aortic stenosis, AS)和主动脉瓣关闭不全(aortic regurgitation, AR)是最常见的需要进行瓣膜置换术的主动脉瓣病(aortic valve disease, AVD)。AS 因瓣膜钙化导致左心室流出道梗阻,引起压力负荷增加及向心性肥厚,失代偿后出现左心室扩大、心输出量下降^[1]; AR 则因瓣膜结构异常或主动脉根部扩张导致舒张期血液反流,造成左心室容量与压力负荷双重增加,最终引起左心室扩大与收缩功能障碍^[2-3]。对于出现临床症状的重度 AVD 患者,主动脉瓣置换术是首选的治疗方式。目前临床上主要通过内科经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)和外科主动脉瓣置换术(surgical aortic valve replacement, SAVR)来治疗瓣膜狭窄或关闭不全。TAVR 因其低风险、高适应性等优势,应用日益广泛,其疗效已被证实不劣于 SAVR^[3-4]。尽管两种手术均能改善患者预后,但目前少有文献系统阐述 TAVR 和 SAVR 对患者术后心脏结构和电活动的影响。本研究将通过回顾性分析,比较 TAVR 与 SAVR 对 AVD 患者心脏重构的影响,为临床治疗方案的选择提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2021 年 1 月—2024 年 9 月武汉大学人民医院收治的 AVD 患者 107 例,根据手术方式分为 TAVR 组($n=53$)和 SAVR 组($n=54$)。通过武汉大学人民医院信息化管理系统收集患者的临床资料,包括性别、年龄、既往史、烟酒史、既往瓣膜病治疗史、NYHA 心功能分级等。与 SAVR 组比较,TAVR 组患者年龄大,高血压、糖尿病、既往心律失常或心力衰竭、心功能 NYHA 分级Ⅲ~Ⅳ级比例高($P<0.05$),见表 1。本研究经武汉大学人民医院医学伦理委员会审核通过(WDRY2021-KS067),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 TAVR 组与 SAVR 组 AVD 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between TAVR group and SAVR group patients

项 目	SAVR 组 ($n=54$)	TAVR 组 ($n=53$)	t/χ^2 值	P 值
男[例(%)]	31(57.4)	27(50.9)	0.450	0.502
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	59.0 $\pm$ 11.3	72.2 $\pm$ 6.4	7.422	<0.001
高血压[例(%)]	17(31.5)	39(73.6)	19.008	<0.001
糖尿病[例(%)]	1(1.9)	6(11.3)	3.922	0.048
肾脏疾病[例(%)]	5(9.3)	8(15.1)	0.853	0.356
肺部疾病[例(%)]	2(3.7)	7(13.2)	3.136	0.077
吸烟史[例(%)]	15(27.8)	11(20.8)	0.717	0.397
饮酒史[例(%)]	5(9.3)	5(9.4)	0.001	0.975
瓣膜病史[例(%)]	5(9.3)	10(18.9)	2.049	0.152
冠心病史[例(%)]	7(13.0)	3(5.7)	1.684	0.194
既往心律失常、心衰[例(%)]	3(5.6)	10(18.9)	4.441	0.035
心房颤动[例(%)]	8(14.8)	9(17.0)	0.094	0.759
NYHA 分级	I ~ II 级 43(79.6)	33(62.3)	3.920	0.048
[例(%)]	III ~ IV 级 11(20.4)	20(37.7)		
既往瓣膜病治疗史[例(%)]	3(5.6)	7(13.2)	1.849	0.174

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①重度 AS 和重度 AR 患者;②有明显的临床症状或心功能降低;③符合 TAVR 或 SAVR 手术适应证;④临床资料完整,术前后完成超声心动图、心电图、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)检查,且术后 1、6 个月均完成超声心动图、心电图复查的患者;⑤术后预期寿命超过 6 个月。(2)排除标准:①术后缺失复查资料;②预期术后生存时间<6 个月或临床结局不明确;③伴有严重肺、肝、肾等脏器严重功能不全;④合并恶性肿瘤并有放化疗病史。

1.3 治疗方法

1.3.1 TAVR 手术:TAVR 所用器械主要分为自膨胀式瓣膜和球囊扩张式瓣膜两类,根据不同植入途径选择合适器械;术前通过围手术期影像学评估明确手术解剖适应证并制定手术策略。患者在全身麻醉状态下进行手术,经股动脉作为入路;术后行抗栓或抗血小板

治疗,出院前复查超声心动图、心电图、实验室检查等指标;术后均行定期门诊复查(出院后 1、3、6、12 个月)^[5-9]。

1.3.2 SAVR 手术:SAVR 主要分为机械瓣膜置换与生物瓣膜置换两种方式;通过开胸切除病变瓣膜并植入新瓣膜;SAVR 通常适用于年龄<65 岁的患者^[10-11]。术后密切监测患者生命体征,及时处理可能的并发症。待患者病情稳定后,再次进行超声心动图、心电图、实验室检查等以评估手术效果及恢复情况;术后进行定期门诊复查。

1.4 观测指标与方法 通过医院信息化管理系统完整收集患者的住院病历资料和门诊复查资料,包括患者的基本信息(性别、年龄、既往史等)、超声心动图检查、心电图检查、实验室检查报告等。

1.4.1 超声心动图检查:患者入院时、出院前、术后 1 个月和术后 6 个月复查时均进行超声心动图检查。超声心动图检查使用 HPSONOS 5500 型超声诊断仪、S4 探头测量患者心脏结构及心功能指标。设置探头频率为 2~4 MHz,于患者心尖部位取心尖左心室两腔的切面或心尖四腔切面位置放置探头,测量左心房内径(LAD)、左心室内径(LVD)、右心房内径(RAD)、右心室内径(RVD)和左心室射血分数(LVEF),以上指标均取 6 个心动周期的均值。

1.4.2 心电图检查:使用 Marquette-5000 型心电图仪(美国 GE 公司生产)采集患者入院时、出院前、术后 1 个月和术后 6 个月复查时的 12 导联心电图。患者在安静环境下取平卧位,测量不少于 10 个连续心动周期,统计患者心电图 PR、QRS、QT、QTc 间期。

1.4.3 血清 NT-proBNP 水平检测:于患者入院后及出院前采集空腹静脉血 2 ml,置于促凝管中并分离血清,于-80℃冰箱中保存,采用酶联免疫吸附试验双抗体夹心法检测 NT-proBNP 水平,检测仪器为西门子 Di-

mension® EXL with LM 全自动生化分析系统及配套试剂盒。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 27.0 统计软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验;构建线性混合模型评估组内、组间各指标的差异,并将年龄作为协变量纳入模型,以校正组间差异可能引入的混杂偏倚。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组超声心动图指标比较 瓣膜置换出院前 24 h,SAVR 组患者 LAD、LVD、RAD、RVD 均较术前显著减小,术后 1 个月时上述指标较术前差异依旧显著,术后 6 个月时 SAVR 组 LVD、RVD 较术前仍有显著差异(*P*<0.05);TAVR 组患者 LVD、RVD 至术后 1 个月时才有明显减小,术后 6 个月时 LVEF 明显上升(*P*<0.05)。瓣膜置换出院前 24 h 组间比较可见,SAVR 组 LVD、RVD 明显低于 TAVR 组(*P*<0.05),见表 2。

2.2 2 组心电图指标比较 瓣膜置换出院前 24 h, TAVR 组患者 QRS、QTc 间期较术前显著延长(*P*<0.05),SAVR 组患者心电图指标出院前 24 h 未见明显改变(*P*>0.05)。瓣膜置换出院前 24 h 组间比较可见, TAVR 组的 PR、QRS、QT 间期明显长于 SAVR 组(*P*<0.05),见表 3。

2.3 2 组血清 NT-proBNP 水平比较 术前 TAVR 组患者血清 NT-proBNP 水平显著高于 SAVR 组(*P*<0.01)。瓣膜置换出院前 24 h TAVR 组患者血清 NT-proBNP 水平低于术前(*P*<0.05),说明 TAVR 治疗可以有效改善主动脉瓣狭窄或关闭不全导致的心功能降低;瓣膜置换出院前 24 h SAVR 组患者血清 NT-proBNP 水平较术前显著升高(*P*<0.01),提示 SAVR 治疗的风险性,见表 4。

表 2 TAVR 组与 SAVR 组 AVD 患者超声心动图指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Echocardiographic indicators of TAVR group and SAVR group before and after the operation

组 别	指标	术前	出院前 24 h	术后 1 个月	术后 6 个月	<i>F</i> / <i>P</i> 值
TAVR 组 (<i>n</i> =53)	LAD(mm)	44.42±8.36	41.48±6.23	40.52±8.38	39.60±8.62	1.984/0.137
	LVD(mm)	53.80±7.72	50.12±6.51	48.00±7.04 ^a	43.00±7.65 ^a	8.433/<0.001
	RAD(mm)	38.60±6.62	36.41±5.39	36.35±6.39	36.13±8.14	1.178/0.335
	RVD(mm)	22.84±3.04	22.26±3.32	21.13±2.01 ^a	21.67±2.13	2.792/0.050
	LVEF(%)	49.56±12.12	50.63±11.62	53.74±5.96	55.60±4.27 ^a	3.675/0.018
SAVR 组 (<i>n</i> =54)	LAD(mm)	47.06±11.15	39.31±6.37 ^a	39.65±7.82 ^a	41.34±9.00	6.369/<0.001
	LVD(mm)	54.67±8.12	46.84±5.63 ^{ab}	46.04±5.26 ^a	46.73±4.82 ^a	14.308/<0.001
	RAD(mm)	40.06±7.84	36.45±5.09 ^a	36.18±5.10 ^a	36.54±4.35	3.140/0.028
	RVD(mm)	22.50±2.66	21.10±2.33 ^{ab}	20.96±2.21 ^a	20.71±1.95 ^a	4.925/0.003
	LVEF(%)	53.55±7.69	54.02±5.76	53.98±9.81	55.63±4.80	1.161/0.328

注:与组内术前比较,^a*P*<0.05;与 TAVR 组出院前 24 h 比较,^b*P*<0.05。

表 3 TAVR 组与 SAVR 组 AVD 患者心电图指标比较 ($\bar{x}\pm s, ms$)

Tab.3 Electrocardiogram indicators of TAVR group and SAVR group before and after the operation

组 别	指标	术前	出院前 24 h	术后 1 个月	术后 6 个月	F/P 值
TAVR 组 (n=53)	PR 间期	174.04±36.70	195.07±42.04	184.06±42.25	183.58±26.73	2.120/0.116
	QRS 间期	102.52±18.07	130.08±35.70 ^a	120.95±28.34	112.93±31.36	9.104/<0.001
	QT 间期	411.83±53.72	419.47±52.77	429.16±51.46	437.14±41.22	1.394/0.262
	QTc 间期	446.10±38.77	467.39±48.56 ^a	465.21±30.99 ^a	447.00±30.30	2.987/0.044
SAVR 组 (n=54)	PR 间期	161.05±35.91	161.88±29.49 ^b	164.40±34.38	163.28±50.59	0.081/0.970
	QRS 间期	104.62±17.04	100.65±16.61 ^b	106.06±11.64	107.65±14.27	1.879/0.138
	QT 间期	400.90±51.51	386.63±49.64 ^b	390.69±41.98	394.37±32.10	0.782/0.506
	QTc 间期	440.85±29.40	452.09±66.24	442.63±26.22	443.56±25.52	0.442/0.723

注:与组内术前比较,^a $P<0.05$;与 TAVR 组出院前 24 h 比较,^b $P<0.05$ 。

表 4 TAVR 组与 SAVR 组 AVD 患者 NT-proBNP 水平比较 ($\bar{x}\pm s, ng/L$)

Tab.4 NT-proBNP levels of TAVR group and SAVR group before and after the operation

组 别	例数	术前	出院前 24 h	t 值	P 值
TAVR 组	53	6 846.3±1 245.4	3 692.2±884.4	2.065	0.042
SAVR 组	54	1 029.0±303.2	3 760.0±754.7	3.358	0.002
t 值		3.173	0.052		
P 值		0.002	0.959		

3 讨 论

AS 和 AR 是临床上常见的导致心力衰竭的病因, AS 主要由主动脉瓣开放受限所引起的血流动力学异常和左心室压力超负荷所致; AR 则主要由主动脉瓣自身结构异常或主动脉根部扩张引起的血液反流和左心室容量超负荷所致。随着病程发展其可出现心脏失代偿,导致心脏结构性病变、心力衰竭。当瓣膜狭窄或关闭不全达到重度且患者出现呼吸困难、心绞痛、头晕等临床症状时需要进行瓣膜置换手术,故比较 TAVR 和 SAVR 在不同方面之间的优劣可以有效地帮助患者选择合适的治疗方式^[2]。已有研究证实了 TAVR 在技术性、应用性上相较于 SAVR 的非劣性^[12]。

本研究通过超声心动图对 TAVR 和 SAVR 在心脏逆重构方面的疗效进行了评估。瓣膜置换手术通过解除瓣膜狭窄或关闭不全,减轻心脏前后负荷来改善左心室的收缩功能从而启动心脏逆重构过程。2 组患者在术后均表现出心脏逆重构现象,与既往研究成果一致,但是二者对心脏结构的影响程度不同^[13-17]。研究结果显示,SAVR 组在围手术期对于心脏扩大的改善作用极为显著,这是因为 SAVR 通过开胸的方式直接对瓣膜、瓣环等结构进行处理,保证瓣膜精准置换的同时有效防止瓣周漏,从而有效影响局部血流动力学^[18];相比之下, TAVR 的围手术期治疗效果劣于 SAVR 组,直至术后 1 个月才能显著表现手术对心脏

的逆重构作用,这与 Sato 等^[19]提出的 TAVR 术后对于改善左心室收缩功能存在延迟的理论相符合。但在术后 6 个月时可见 TAVR 对于 LVEF 的显著改善作用,而 SAVR 组患者的 LVEF 一直未有明显的恢复,这也与既往研究成果一致,同时说明 TAVR 对于提升心输出量和整体血流动力学稳定性更有优势,可以实现更好的心功能改善和预后,从而可以更好地提高患者生活质量^[20-23]。

其次,本研究通过观察心电图指标认为 TAVR 术后心脏电活动异常发生率更高。有文献报道,心脏传导障碍,包括需要永久性起搏器植入的高度房室传导阻滞和新发左束支传导阻滞是 TAVR 常见的并发症,且发生率近年来未能降低,TAVR 导致的传导障碍主要是由于传导系统受到直接的机械损伤或者使用了一些自膨胀或机械膨胀瓣膜,导致心脏不同程度的水肿、血肿和缺血,以至于心脏传导阻滞和左心功能恢复较差,再住院率同时增高^[24-26]。本研究发现,TAVR 组术后 QRS、QTc 间期显著延长,提示接受 TAVR 的患者术后更易发生心脏电活动异常。TAVR 术后传导障碍导致的 AS 患者临床结局的不确定性,也是为患者制定治疗方案必须考虑的一大要素。同时,如何处理 TAVR 术后发生的心脏传导障碍,是 TAVR 患者围手术期管理的一大挑战^[27-28]。这也是 TAVR 和 SAVR 治疗方案选择中重要的影响因素。

最后,本研究还探讨了 TAVR 和 SAVR 对于 AS 患者血清 NT-proBNP 水平的影响。NT-proBNP 是一种心脏功能生物标志物,其升高提示心力衰竭风险。术前,SAVR 患者 NT-proBNP 水平显著低于 TAVR 组,主要与 2 组患者的年龄差异有关,随着年龄增长,心脏微观结构改变甚至心肌含量减少都会影响 NT-proBNP 水平^[29-30]。术后,TAVR 患者 NT-proBNP 水平显著下降,提示患者预后良好;而 SAVR 患者术后 NT-proBNP 水平显著上升,主要原因是开胸手术导致心脏的短暂

负荷增加和并发的术后感染,但不能同时排除术后并发心功能不全或心力衰竭的可能,所以这也提示了 SAVR 治疗的风险性和对高水平 NT-proBNP 的 AS 患者的不适用性。既往研究显示围手术期 NT-proBNP 变化对于 TAVR 患者的生存风险分层有着重要的临床价值,高水平的 NT-proBNP 与严重的左心室重构或功能障碍发生率有关^[31]。但是需要注意的是,在 AS 的早期评估和治疗策略及时机选择上,高水平 NT-proBNP 的参考价值有限,针对 TAVR 和 SAVR 的方案选择还需要综合考虑患者病情和可能的并发症风险^[32-35]。

本研究同时存在局限性,包括:(1)本研究是在高度选择的患者中进行的回顾性分析,研究总量较小;(2)研究人群排除了在研究期间死亡的患者以及未能完成随访的患者,可能存在选择性偏倚;(3)本研究的 2 组患者存在显著的年龄差异,TAVR 组高于 SAVR 组,这与手术适应证相关,临床实际工作中也更建议年龄较大患者选择创伤较小的 TAVR,尽管本研究已对年龄差异进行校正,但回顾性研究固有的残余混杂因素仍无法完全排除;(4)本研究仅采用常规心电图结果,可能不足以检测心脏电活动异常变化,后续研究考虑结合动态心电图以完善评估;(5)本研究仅记录了 NT-proBNP 的术前术后变化,但其术后随访结果的缺失导致研究的比较体系不够完善。

4 结 论

综上,AVD 患者在进行主动脉瓣置换术后心脏的结构代偿性病变会得到改善,TAVR 和 SAVR 均可改善重度 AS 或 AR 所致的心脏扩大,SAVR 因为在术中更精准直接的位置把控,在术后可以呈现对于心脏逆重构更好的即时改善疗效,而 TAVR 对心脏逆重构的改善效果虽不如 SAVR,但是对于改善心功能与预后要优于 SAVR。此外,TAVR 能明显降低患者血清 NT-proBNP 水平,改善心肌损伤状态,但同时由于术中传导系统容易受介入操作和瓣膜膨胀的影响,心脏电活动异常的发生率也高于 SAVR。因此,在 AVD 患者治疗方案的选择问题上,应综合权衡安全性、有效性与并发症风险。同时,在未来对 AVD 的研究中,还需致力于将早期评估判断、临床高效治疗和治疗后生存风险评估联系起来,进一步完善 AVD 的诊治效率和效果。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

丁馨琪:设计研究方案,实施研究过程,数据收集整理和统计学分析,论文撰写;刘泓娇:实施研究过程,数据收集、分析整理;宋涛:进行文献调研与整理,设计论文框架;黄燕:提出研究

方向、思路,论文审核和修改

参考文献

- [1] Boskovski MT, Gleason TG. Current therapeutic options in aortic stenosis [J]. *Circulation Research*, 2021, 128(9): 1398-1417. DOI: 10.1161/circresaha.121.318040.
- [2] Praz F, Borger MA, Lanz J, et al. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(44): 4635-4736. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf194.
- [3] Baumbach A, Patel KP, Rudolph TK, et al. Aortic regurgitation: From mechanisms to management [J]. *EuroIntervention*, 2024, 20(17): e1062-e1075. DOI: 10.4244/EIJ-D-23-00840.
- [4] Avvedimento M, Tang GHL. Transcatheter aortic valve replacement (TAVR): Recent updates [J]. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2021, 69: 73-83. DOI: 10.1016/j.pcad.2021.11.003.
- [5] 国家心血管病中心, 国家结构性心脏病介入质控中心, 中华医学会心血管病学分会, 等. 经导管主动脉瓣置换术临床实践指南 [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(12): 886-900. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20221106-02332.
- [6] Liu X, He Y, Zhu Q, et al. Supra-annular structure assessment for self-expanding transcatheter heart valve size selection in patients with bicuspid aortic valve [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 91(5): 986-994. DOI: 10.1002/ccd.27467.
- [7] Rodés-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, et al. Aspirin versus aspirin plus clopidogrel as antithrombotic treatment following transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve: The ARTE (aspirin versus aspirin + clopidogrel following transcatheter aortic valve implantation) randomized clinical trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(13): 1357-1365. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.04.014.
- [8] Jose J, Sulimov DS, El-Mawardi M, et al. Clinical bioprosthetic heart valve thrombosis after transcatheter aortic valve replacement: Incidence, characteristics, and treatment outcomes [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(7): 686-697. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.01.045.
- [9] Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: An updated meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(38): 3143-3153. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz275.
- [10] El Arid JM, Neville P, Soulé N, et al. Reconstruction of the aortic valve leaflet with autologous pulmonary artery wall [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2021, 59(1): 269-270. DOI: 10.1093/ejcts/ez-aa246.
- [11] Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(4): 450-500. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.035.
- [12] Lee G, Chikwe J, Milojevic M, et al. ESC/EACTS vs. ACC/AHA guidelines for the management of severe aortic stenosis [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(10): 796-812. DOI: 10.1093/eurheartj/

- ehac803.
- [13] 蔡超, 杨少峰, 刁文杰, 等. 经导管主动脉瓣置换术与外科主动脉瓣置换术治疗重度主动脉瓣狭窄效果比较 [J]. 山东医药, 2025, 65 (4): 59-62. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2025.04.012.
- [14] 程帅, 冯胜东, 冯胖子, 等. 经导管主动脉瓣置换术和外科主动脉瓣置换术治疗老年重度主动脉瓣狭窄的临床疗效 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20 (12): 2257-2260. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2022.12.029.
- [15] 程伟, 张滢滢, 夏琴, 等. 超声心动图评估重度主动脉瓣狭窄介入和外科治疗近期效果 [J]. 介入放射学杂志, 2024, 33 (5): 479-482. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2024.05.003.
- [16] 赵星, 姜兆磊, 梅举, 等. 经导管主动脉瓣置换术对主动脉瓣反流患者术后左心室逆重构影响的临床研究 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2023, 30 (8): 1121-1127. DOI: 10.7507/1007-4848.202301041.
- [17] Saijo Y, Kusunose K, Takahashi T, et al. Impact of transcatheter aortic valve replacement on cardiac reverse remodeling and prognosis in mixed aortic valve disease [J]. J Am Heart Assoc, 2024, 13 (4): e033289. DOI: 10.1161/JAHA.123.033289.
- [18] Taco Boltje JW, Carvalho Mota MT, Vriesendorp MD, et al. The use of pledget-reinforced sutures during surgical aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis [J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2024, 54: 101494. DOI: 10.1016/j.ijcha.2024.101494.
- [19] Sato K, Kumar A, Jones BM, et al. Reversibility of cardiac function predicts outcome after transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6 (7): e005798. DOI: 10.1161/JAHA.117.005798.
- [20] Takagi H, Ando T, Umemoto T. A meta-analysis of effects of transcatheter versus surgical aortic valve replacement on left ventricular ejection fraction and mass [J]. Int J Cardiol, 2017, 238: 31-36. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.156.
- [21] Forrest JK, Yakubov SJ, Deeb GM, et al. 5-year outcomes after transcatheter or surgical aortic valve replacement in low-risk patients with aortic stenosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2025, 85 (15): 1523-1532. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.03.004.
- [22] Wan L, Tang J, Xiao Y, et al. Improvement of hemodynamic parameters in aortic stenosis patients with transcatheter valve replacement by using impedance cardiography [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 950437. DOI: 10.3389/fcvm.2022.950437.
- [23] Dababneh E, Matta MG, Niranjani S, et al. Balloon versus self-expandable TAVI in patients with left ventricular dysfunction: A real-world comparative study [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2026, DOI: 10.1002/ccd.70547.
- [24] Lee JJ, Goldschlager N, Mahadevan VS. Atrioventricular and intra-ventricular block after transcatheter aortic valve implantation [J]. J Interv Card Electrophysiol, 2018, 52 (3): 315-322. DOI: 10.1007/s10840-018-0391-6.
- [25] Muntané-Carol G, Romaguera R, Gómez-Hospital JA, et al. Management of conduction disturbances after TAVI: The last step towards early discharge [J]. J Geriatr Cardiol, 2025, 22 (5): 534-546. DOI: 10.26599/1671-5411.2025.05.004.
- [26] Tsoi M, Tandon K, Zimetbaum PJ, et al. Conduction disturbances and permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: Predictors and prevention [J]. Cardiol Rev, 2022, 30 (4): 179-187. DOI: 10.1097/crd.0000000000000398.
- [27] Rodés-Cabau J, Ellenbogen KA, Krahm AD, et al. Management of conduction disturbances associated with transcatheter aortic valve replacement: JACC scientific expert panel [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74 (8): 1086-1106. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.014.
- [28] 杨俊霞, 方哲. 经导管主动脉瓣置换术的应用研究进展 [J]. 中国医药, 2024, 19 (5): 773-776. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2024.05.028.
- [29] 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.
- [30] 张聪, 满红, 王莹莹, 等. 不同类型主动脉瓣病变对行主动脉瓣置换患者围术期左心室心肌肥厚情况的影响 [J]. 中国临床实用医学, 2024, 15 (1): 40-45. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20230927-00071.
- [31] Yu J, Wang W. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement [J]. J Cardiothorac Surg, 2023, 18 (1): 286. DOI: 10.1186/s13019-023-02391-2.
- [32] 王华君, 吴雪达, 石凤梧, 等. 自膨式瓣膜行导管主动脉瓣膜置换术治疗单纯主动脉瓣反流患者 35 例 [J]. 疑难病杂志, 2024, 23 (5): 532-536. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.005.
- [33] 兰月凤, 陈丽仙, 王塘颖, 等. 主动脉瓣重度狭窄患者经导管主动脉瓣膜置换术后生活质量及影响因素分析 [J]. 中国当代医药, 2023, 30 (20): 70-73. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2023.20.018.
- [34] 朱锋, 郭文秀, 王海龙, 等. 经导管主动脉瓣置换术的临床应用及其瓣膜选择、瓣膜耐用性问题的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (6): 120-124. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.154.
- [35] Lindman BR, Pibarot P, Schwartz A, et al. Cardiac biomarkers in patients with asymptomatic severe aortic stenosis: Analysis from the early TAVR trial [J]. Circulation, 2025, 151 (22): 1550-1564. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.074425.

(收稿日期: 2025-10-10)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.007

论著 · 临床

血清 α -MSH、TSPO 水平与高血压脑出血患者微创术后脑水肿及预后的相关性

王红梅, 李敏, 王刚, 钱旭东, 卜一



基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (20260699); 承德市科学技术研究与发展计划项目 (202109A038)

作者单位: 067000 河北省承德医学院附属医院神经内科 (王红梅、李敏、钱旭东、卜一), 急诊外科 (王刚)

通信作者: 卜一, E-mail: by8703@126.com

【摘要】目的 探讨血清 α -黑色素细胞刺激素 (α -MSH)、转位蛋白 18 kDa (TSPO) 水平与高血压脑出血 (HICH) 患者微创术后脑水肿及预后的相关性。**方法** 前瞻性选取 2022 年 1 月—2024 年 12 月承德医学院附属医院神经内、外科行微创术治疗的 HICH 患者 150 例作为 HICH 组, 根据病情程度分为轻度亚组 28 例、中度亚组 37 例、中重度亚组 39 例、重度亚组 46 例, 又根据微创术后脑水肿发生情况及 6 个月预后分为脑水肿亚组 57 例、非脑水肿亚组 93 例和预后不良亚组 62 例、预后良好亚组 88 例, 另按照 2:1 比例选取同期医院健康体检者 75 例作为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 α -MSH、TSPO 水平; Spearman 等级相关分析血清 α -MSH、TSPO 水平与 HICH 患者病情程度的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 HICH 患者微创术后脑水肿及预后不良的影响因素; ROC 曲线分析血清 α -MSH、TSPO 水平对 HICH 患者微创术后脑水肿及预后不良的预测效能。**结果** HICH 组血清 α -MSH 水平低于健康对照组, TSPO 水平高于健康对照组 ($t/P=12.220/<0.001$ 、 $17.680/<0.001$); 轻度、中度、中重度、重度 HICH 患者血清 α -MSH 水平依次降低, TSPO 水平依次升高 ($F/P=324.261/<0.001$ 、 $39.015/<0.001$); HICH 患者血清 α -MSH 水平与病情程度呈负相关 ($r_s/P=-0.587/<0.001$), TSPO 水平与病情程度呈正相关 ($r_s/P=0.593/<0.001$); 与非脑水肿亚组比较, 脑水肿亚组血肿体积大、GCS 评分低、NIHSS 评分高、 α -MSH 水平低、TSPO 水平高 ($t/P=9.768/<0.001$ 、 $7.191/<0.001$ 、 $10.336/<0.001$ 、 $6.574/<0.001$ 、 $8.512/<0.001$); 与预后良好亚组比较, 预后不良亚组血肿体积大、GCS 评分低、NIHSS 评分高、术后脑水肿比例高、 α -MSH 水平低、TSPO 水平高 ($t/P=11.849/<0.001$ 、 $7.472/<0.001$ 、 $10.676/<0.001$ 、 $39.679/<0.001$ 、 $7.448/<0.001$ 、 $8.798/<0.001$); 血肿体积大、NIHSS 评分高、TSPO 高为 HICH 患者微创术后脑水肿的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=1.091(1.042\sim1.142)$ 、 $1.098(1.036\sim1.165)$ 、 $1.715(1.266\sim2.324)$], GCS 评分高、 α -MSH 高为独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.758(0.642\sim0.895)$ 、 $0.731(0.622\sim0.858)$]; 血肿体积大、NIHSS 评分高、术后脑水肿、TSPO 高为 HICH 患者微创术后预后不良的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=1.154(1.069\sim1.246)$ 、 $1.144(1.033\sim1.268)$ 、 $8.273(1.374\sim49.814)$ 、 $2.297(1.375\sim3.836)$], GCS 评分高、 α -MSH 升高为独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.702(0.547\sim0.901)$ 、 $0.662(0.518\sim0.846)$]; 血清 α -MSH、TSPO 水平单独及二者联合预测 HICH 患者微创术后脑水肿的 AUC 分别为 0.789、0.782、0.861, 二者联合优于其各自单独预测效能 ($Z/P=2.871/0.004$ 、 $2.598/0.009$); 血清 α -MSH、TSPO 水平单独及二者联合预测 HICH 患者微创术后预后不良的 AUC 分别为 0.814、0.797、0.886, 二者联合优于其各自单独预测效能 ($Z/P=3.101/0.002$ 、 $2.889/0.004$)。**结论** HICH 患者血清 α -MSH 水平降低、TSPO 水平升高, 与病情加重及微创术后脑水肿和预后不良有关, 二者联合检测对 HICH 患者术后脑水肿和预后有较高的预测效能。

【关键词】 高血压脑出血; α -黑色素细胞刺激素; 转位蛋白 18 kDa; 脑水肿; 预后; 预测价值

【中图分类号】 R743.2; R743.34 **【文献标识码】** A

Peripheral blood α -MSH and TSPO levels and their correlation with postoperative cerebral edema and prognosis in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage undergoing minimally invasive surgery Wang Hongmei*, Li

Min, Wang Gang, Qian Xudong, Bu Yi.* Department of Neurology, Chengde Medical College Affiliated Hospital, Hebei, Chengde 067000, China

Funding program: Hebei Medical Science Research Project Plan (20260699); Chengde Science and Technology Research and Development Plan Project (202109A038)

Corresponding author: Bu Yi, E-mail: by8703@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the associations of serum α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) and 18

kDa translocator protein (TSPO) levels with postoperative cerebral edema and prognosis in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH) undergoing minimally invasive surgery. **Methods** A total of 150 HICH patients who underwent minimally invasive surgery in the Department of Neurology and Neurosurgery of the Affiliated Hospital of Chengde Medical University between January 2022 and December 2024 were prospectively enrolled as the HICH group, and 75 age- and sex-matched healthy individuals were selected as the healthy control group (2:1 ratio). Serum α -MSH and TSPO levels were measured using ELISA. Based on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), patients were categorized into mild ($n=28$), moderate ($n=37$), moderate-to-severe ($n=39$), and severe ($n=46$) HICH subgroups. Spearman's rank correlation was used to analyze correlations between serum biomarkers and disease severity. According to the presence of postoperative cerebral edema and 6-month outcomes, patients were further divided into edema vs. non-edema subgroups and poor vs. good prognosis subgroups. Multivariate logistic regression (enter method) was used to identify independent factors for postoperative cerebral edema and poor prognosis. ROC curves were constructed to evaluate the predictive performance of serum α -MSH and TSPO levels. **Results** Compared with the healthy control group, serum α -MSH levels were significantly decreased and TSPO levels were significantly increased in the HICH group ($t=-12.220, 17.680$, both $P<0.001$). Serum α -MSH levels progressively decreased, while TSPO levels progressively increased, across the mild, moderate, moderate-to-severe, and severe HICH subgroups ($F=324.261, 39.015$, both $P<0.001$). Serum α -MSH levels were negatively correlated with disease severity, while TSPO levels were positively correlated ($r_s=-0.587, 0.593$, both $P<0.001$). The incidence of cerebral edema in 150 HICH patients after minimally invasive surgery was 38.00% (57/150). Compared with the non-edema subgroup, the cerebral edema subgroup had larger hematoma volume, higher NIHSS score, lower GCS score, lower α -MSH level, and higher TSPO level ($t=9.768, 10.336, -7.191, -6.574, 8.512$, all $P<0.001$). After 6 months of follow-up, the poor prognosis rate was 41.33% (62/150). Compared with the good prognosis subgroup, the poor prognosis subgroup had larger hematoma volume, higher NIHSS score, higher proportion of postoperative cerebral edema, lower GCS score, lower α -MSH level, and higher TSPO level ($t=11.849, 10.676, 39.679, -7.472, -7.448, 8.798$, all $P<0.001$). Increased hematoma volume, increased NIHSS score, and elevated TSPO were independent risk factors for cerebral edema after minimally invasive surgery, while increased GCS score and elevated α -MSH were independent protective factors [$OR(95\% CI)=1.091 (1.042-1.142), 1.098 (1.036-1.165), 1.715 (1.266-2.324), 0.758 (0.642-0.895), 0.731 (0.622-0.858)$]. Increased hematoma volume, increased NIHSS score, postoperative cerebral edema, and elevated TSPO were independent risk factors for poor prognosis, while increased GCS score and elevated α -MSH were independent protective factors [$OR(95\% CI)=1.154 (1.069-1.246), 1.144 (1.033-1.268), 8.273 (1.374-49.814), 2.297 (1.375-3.836), 0.702 (0.547-0.901), 0.662 (0.518-0.846)$]. The AUCs of serum α -MSH, TSPO, and their combination in predicting cerebral edema were 0.789, 0.782, and 0.861, respectively. The combined prediction was superior to either marker alone ($Z=2.871, 2.598$; $P=0.004, 0.009$). The AUCs of serum α -MSH, TSPO, and their combination in predicting poor prognosis were 0.814, 0.797, and 0.886, respectively. The combined prediction was superior to either marker alone ($Z=3.101, 2.889$; $P=0.002, 0.004$). **Conclusion** HICH patients exhibit decreased serum α -MSH and increased TSPO levels, which are associated with disease severity, postoperative cerebral edema, and poor prognosis. Combined measurement of α -MSH and TSPO provides high predictive value for postoperative cerebral edema and long-term prognosis.

【Key words】 Hypertensive intracerebral hemorrhage; α -Melanocyte-stimulating hormone; Translocator protein 18 kDa; Cerebral edema; Prognosis; Predictive value

高血压脑出血 (hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH) 是一种急性脑血管疾病, 其急性期病死率可达 30%, 且约 75% 的幸存者会遗留永久性残疾^[1-2]。微创手术虽能有效清除血肿、减轻颅内压, 但术后脑水肿仍严重影响患者预后^[3]。 α -黑色素细胞刺激素 (α -melanocyte-stimulating hormone, α -MSH) 是一种神经源性肽, 具有抗炎、抗氧化及神经保护作用^[4]。Feng 等^[5]报道, 血浆 α -MSH 水平降低、脑脊液 α -MSH 水平升高与创伤性脑损伤患者的病情加重相关。转位蛋白 18 kDa (translocator protein 18 kDa,

TSPO) 是一种膜蛋白, 参与小胶质细胞的激活, 与神经炎症反应增强密切相关^[6]。Khrunin 等^[7]报道, TSPO 基因多态性与缺血性脑卒中的发生及不良预后有关。研究表明, 神经炎症反应、氧化应激和血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 破坏在脑出血进展中发挥重要作用^[8]。基于此, 本研究拟分析血清 α -MSH、TSPO 水平与 HICH 患者微创术后脑水肿及预后的关系, 以期改善患者预后提供更多依据, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 前瞻性选取 2022 年 1 月—2024 年

12 月承德医学院附属医院神经内、外科行微创术治疗的 HICH 患者 150 例作为 HICH 组,男 90 例,女 60 例;年龄 32~83 (62.53±9.28) 岁;体质质量指数 18.35~31.18 (24.34±2.32) kg/m²;高血压病程 4~25 (13.03±4.66) 年;吸烟史 62 例,饮酒史 45 例;出血部位:脑干 9 例,小脑 19 例,脑室 16 例,丘脑 34 例,基底核区 63 例,其他 9 例;血肿体积 3.32~56.87 (19.63±6.62) ml;入院时格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma scale, GCS) 3~15 (9.24±3.62) 分;入院时美国国立卫生研究院卒中量表 (national institute of health stroke scale, NIHSS) 评分 3~41 (16.73±5.69) 分。根据病情程度 (NIHSS 评分) 将 HICH 患者分为轻度亚组 (≤4 分, 28 例)、中度亚组 (5~15 分, 37 例)、中重度亚组 (>15~20 分, 39 例)、重度亚组 (≥21 分, 46 例)^[9]。另按照 2:1 比例选取同期医院健康体检者 75 例作为健康对照组,男 41 例,女 34 例;年龄 24~77 (61.07±7.63) 岁;体质质量指数 18.42~27.21 (23.98±2.00) kg/m²;吸烟史 27 例,饮酒史 21 例。2 组性别、年龄、体质质量指数、吸烟史、饮酒史比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (2021048),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首次卒中,符合 HICH 诊断标准^[10];②年龄≥18 岁;③发病至入院时间≤12 h,接受微创术治疗;④有完整的临床资料。(2)排除标准:①其他脑卒中类型者;②颅脑感染或手术史者;③妊娠或哺乳期妇女;④院内死亡者;⑤血液系统疾病者;⑥不能随访或随访数据缺失者;⑦精神病患者;⑧合并帕金森病、癫痫、中枢神经系统感染等其他神经系统疾病者;⑨恶性肿瘤患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 α-MSH、TSPO 水平检测:于 HICH 组入院时及健康对照组体检时采集肘外周静脉血 3 ml,离心留取血清,采用酶联免疫吸附法检测 α-MSH (温州科淼生物科技有限公司试剂盒,货号 KM090894)、TSPO (武汉琼格生物科技有限公司试剂盒,货号 EH4447) 水平。

1.3.2 微创术后脑水肿评估及预后分组:术后脑水肿定义为术后 24~72 h 影像学检查提示血肿腔周围低密度/高信号区扩大,或新出现脑组织肿胀、中线移位、脑室受压等征象^[11]。根据 HICH 患者微创术后 1 周内是否发生脑水肿分为脑水肿亚组 57 例和非脑水肿亚组 93 例;通过门诊或视频电话对 HICH 患者随访 6 个月,根据改良 Rankin 量表(0~6 级,分级越高则神经功能结局越差)评估预后^[12],分为预后不良亚组 62 例

(>2 级)和预后良好亚组 88 例 (≤2 级)。

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^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;Spearman 等级相关分析血清 α-MSH、TSPO 水平与 HICH 患者病情程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析 HICH 患者微创术后脑水肿及预后不良的影响因素;受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 α-MSH、TSPO 水平对 HICH 患者微创术后脑水肿及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 α-MSH、TSPO 水平比较 HICH 组血清 α-MSH 水平低于健康对照组,TSPO 水平高于健康对照组 ($P<0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组与 HICH 组血清 α-MSH、TSPO 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum α-MSH and TSPO levels between the healthy control group and the HICH group			
组 别	例数	α-MSH(ng/L)	TSPO(μg/L)
健康对照组	75	37.72±9.47	1.13±0.50
HICH 组	150	23.58±4.62	4.14±1.43
t 值		12.220	17.680
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度 HICH 患者血清 α-MSH、TSPO 水平比较 轻度、中度、中重度、重度 HICH 患者血清 α-MSH 水平依次降低,TSPO 水平依次升高 ($P<0.01$),见表 2。Spearman 等级相关分析显示,HICH 患者血清 α-MSH 水平与病情程度呈负相关 ($r_s/P=-0.587/<0.001$),TSPO 水平与病情程度呈正相关 ($r_s/P=0.593/<0.001$)。

表 2 不同病情程度 HICH 患者血清 α-MSH、TSPO 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum α-MSH and TSPO levels among HICH patients with different disease severities			
组 别	例数	α-MSH(ng/L)	TSPO(μg/L)
轻度亚组	28	29.01±2.89	1.94±0.74
中度亚组	37	26.24±2.10	3.31±1.20
中重度亚组	39	23.05±2.05	4.61±1.77
重度亚组	46	18.59±2.96	5.75±1.97
F 值		324.261	39.015
P 值		<0.001	<0.001

2.3 不同脑水肿情况 HICH 患者临床资料比较

HICH 患者 150 例微创术后脑水肿发生率为 38.00% (57/150)。与非脑水肿亚组比较,脑水肿亚组血肿体积大、GCS 评分低、NIHSS 评分高、α-MSH 水平低、TSPO 水平高($P<0.01$),见表 3。

表 3 非脑水肿亚组与脑水肿亚组 HICH 患者临床资料比较
Tab.3 Comparison of clinical data between the non-cerebral edema subgroup and the cerebral edema subgroup

项 目	非脑水肿亚组 (<i>n</i> =93)	脑水肿亚组 (<i>n</i> =57)	χ ² / <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			0.005	0.945
男	56(60.22)	34(59.65)		
女	37(39.78)	23(40.35)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	61.53±9.14	64.16±9.36	1.696	0.092
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	24.48±2.34	24.10±2.29	0.980	0.329
高血压病程($\bar{x}\pm s$, 年)	12.54±5.82	13.84±6.45	1.278	0.203
吸烟史[例(%)]	39(41.94)	23(9.89)	0.037	0.848
饮酒史[例(%)]	27(29.03)	18(31.58)	0.109	0.741
收缩压($\bar{x}\pm s$, mmHg)	153.96±10.58	156.72±12.99	1.911	0.058
舒张压($\bar{x}\pm s$, mmHg)	96.41±4.79	98.05±5.61	1.054	0.293
基础疾病[例(%)]				
糖尿病	21(22.58)	19(33.33)	1.900	0.168
高脂血症	18(19.35)	11(19.30)	<0.001	0.993
冠心病	19(20.43)	15(26.32)	0.698	0.403
出血部位[例(%)]			9.375	0.095
脑干	5(5.38)	4(7.02)		
小脑	11(11.83)	8(14.04)		
脑室	5(5.38)	11(19.30)		
丘脑	25(26.88)	9(15.79)		
基底核区	42(45.16)	21(36.84)		
其他	5(5.38)	4(7.02)		
发病至入院时间($\bar{x}\pm s$, h)	6.16±2.27	6.55±2.48	0.986	0.326
血肿体积($\bar{x}\pm s$, ml)	14.82±5.84	27.47±10.03	9.768	<0.001
GCS 评分($\bar{x}\pm s$, 分)	10.73±3.61	6.82±2.49	7.191	<0.001
NIHSS 评分($\bar{x}\pm s$, 分)	12.74±4.43	23.25±8.02	10.336	<0.001
Hb($\bar{x}\pm s$, g/L)	139.12±19.10	138.37±13.55	0.280	0.780
WBC($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)	15.00±4.86	15.97±4.73	1.203	0.231
PLT($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)	236.03±36.95	238.87±36.97	0.456	0.649
SCr($\bar{x}\pm s$, μmol/L)	76.45±11.23	78.15±8.45	1.054	0.293
BUN($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	6.11±1.08	6.37±1.12	1.387	0.167
CRP($\bar{x}\pm s$, mg/L)	48.94±9.68	52.05±9.31	1.939	0.054
α-MSH($\bar{x}\pm s$, ng/L)	25.29±4.10	20.79±4.04	6.574	<0.001
TSPO($\bar{x}\pm s$, μg/L)	3.26±1.23	5.58±2.11	8.512	<0.001

2.4 不同预后 HICH 患者临床资料比较 随访 6 个月,HICH 患者 150 例微创术后预后不良率为 41.33% (62/150)。与预后良好亚组比较,预后不良亚组血肿体积大、GCS 评分低、NIHSS 评分高、术后脑水肿比例高、α-MSH 水平低、TSPO 水平高($P<0.01$),见表 4。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 HICH 患者微创术后脑水肿及预后不良的影响因素 以 HICH 患者微创术后脑水肿及预后不良分别为因变量(赋值:是为“1”;否

表 4 预后良好亚组与预后不良亚组 HICH 患者临床资料比较
Tab.4 Comparison of clinical data between the poor prognosis subgroup and the good prognosis subgroup of HICH patients

项 目	预后良好亚组 (<i>n</i> =88)	预后不良亚组 (<i>n</i> =62)	χ ² / <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			0.371	0.542
男	51(57.95)	39(62.90)		
女	37(42.05)	23(37.10)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	61.52±9.23	63.95±9.24	1.586	0.115
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	24.45±2.39	24.17±2.23	0.730	0.467
高血压病程($\bar{x}\pm s$, 年)	12.47±4.33	13.84±4.74	1.835	0.069
吸烟史[例(%)]	34(38.64)	28(45.16)	0.639	0.424
饮酒史[例(%)]	24(27.27)	21(33.87)	0.754	0.385
收缩压($\bar{x}\pm s$, mmHg)	153.61±10.60	156.98±12.69	1.766	0.079
舒张压($\bar{x}\pm s$, mmHg)	96.38±4.89	97.97±5.42	1.877	0.062
基础疾病[例(%)]				
糖尿病	21(23.86)	19(30.65)	0.855	0.355
高脂血症	15(17.05)	14(22.58)	0.715	0.398
冠心病	19(21.59)	15(24.19)	0.141	0.708
出血部位[例(%)]			1.646	0.896
脑干	5(5.68)	4(6.45)		
小脑	12(13.64)	7(11.29)		
脑室	8(9.09)	8(12.90)		
丘脑	21(23.86)	13(20.97)		
基底核区	38(43.18)	25(40.32)		
其他	4(4.55)	5(8.06)		
发病至入院时间($\bar{x}\pm s$, h)	6.15±2.15	6.53±2.35	1.026	0.307
血肿体积($\bar{x}\pm s$, ml)	13.61±4.62	28.17±10.14	11.849	<0.001
GCS 评分($\bar{x}\pm s$, 分)	10.92±3.70	6.87±2.53	7.472	<0.001
NIHSS 评分($\bar{x}\pm s$, 分)	12.14±4.23	23.26±8.38	10.676	<0.001
WBC($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)	15.03±4.73	15.84±4.95	1.018	0.310
Hb($\bar{x}\pm s$, g/L)	138.14±18.13	139.83±15.76	0.595	0.553
PLT($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)	236.13±37.64	238.50±35.99	0.388	0.699
SCr($\bar{x}\pm s$, μmol/L)	76.09±11.18	78.52±8.70	1.492	0.138
BUN($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	6.09±1.10	6.39±1.08	1.655	0.100
CRP($\bar{x}\pm s$, mg/L)	48.86±9.76	51.91±9.22	1.928	0.056
术后脑水肿[例(%)]	15(17.05)	42(67.74)	39.679	<0.001
α-MSH($\bar{x}\pm s$, ng/L)	25.60±3.89	20.72±4.04	7.448	<0.001
TSPO($\bar{x}\pm s$, μg/L)	3.12±1.31	5.58±2.11	8.798	<0.001

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:血肿体积大、NIHSS 评分高、TSPO 高为 HICH 患者微创术后脑水肿的独立危险因素,GCS 评分高、α-MSH 高为独立保护因素($P<0.01$),见表 5;血肿体积大、NIHSS 评分高、术后脑水肿、TSPO 高为 HICH 患者微创术后预后不良的独立危险因素,GCS 评分高、α-MSH 升高为独立保护因素($P<0.05$),见表 6。

2.6 血清 α-MSH、TSPO 水平对 HICH 患者微创术后脑水肿及预后不良的预测效能 绘制血清 α-MSH、TSPO 水平预测 HICH 患者微创术后脑水肿及预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:

血清 α -MSH、TSPO 水平单独及二者联合预测 HICH 患者微创术后脑水肿的 AUC 分别为 0.789、0.782、0.861，二者联合优于其各自单独预测效能 ($Z/P = 2.871/0.004$ 、 $2.598/0.009$)；血清 α -MSH、TSPO 水平单独及二者联合预测 HICH 患者微创术后预后不良的 AUC 分别为 0.814、0.797、0.886，二者联合优于其各自单独预测效能 ($Z/P = 3.101/0.002$ 、 $2.889/0.004$)，见表 7、表 8 及图 1。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 HICH 患者微创术后脑水肿的影响因素

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for cerebral edema after minimally invasive surgery in HICH patients

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	3.456	2.216	2.434	0.119	31.703	—
水肿体积大	0.087	0.023	13.918	<0.001	1.091	1.042~1.142
GCS 评分高	-0.277	0.085	10.743	<0.001	0.758	0.642~0.895
NIHSS 评分高	0.094	0.030	9.762	0.002	1.098	1.036~1.165
α -MSH 高	-0.314	0.082	14.616	<0.001	0.731	0.622~0.858
TSPO 高	0.539	0.155	12.101	0.001	1.715	1.266~2.324

表 6 多因素 Logistic 回归分析 HICH 患者微创术后预后不良的影响因素

Tab.6 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis after minimally invasive surgery in HICH patients

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	3.095	3.195	0.938	0.333	22.081	—
水肿体积大	0.143	0.039	13.391	<0.001	1.154	1.069~1.246
GCS 评分高	-0.354	0.127	7.748	0.005	0.702	0.547~0.901
NIHSS 评分高	0.135	0.052	6.652	0.010	1.144	1.033~1.268
术后脑水肿	2.113	0.916	5.321	0.021	8.273	1.374~49.814
α -MSH 高	-0.412	0.125	10.829	0.001	0.662	0.518~0.846
TSPO 高	0.832	0.262	10.098	0.001	2.297	1.375~3.836

表 7 血清 α -MSH、TSPO 水平对 HICH 患者微创术后脑水肿的预测效能

Tab.7 Predictive value of serum α -MSH and TSPO levels for cerebral edema after minimally invasive surgery in HICH patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
α -MSH	22.91 ng/L	0.789	0.715~0.851	0.877	0.570	0.447
TSPO	4.47 μ g/L	0.782	0.707~0.845	0.561	0.882	0.443
二者联合		0.861	0.796~0.912	0.825	0.828	0.653

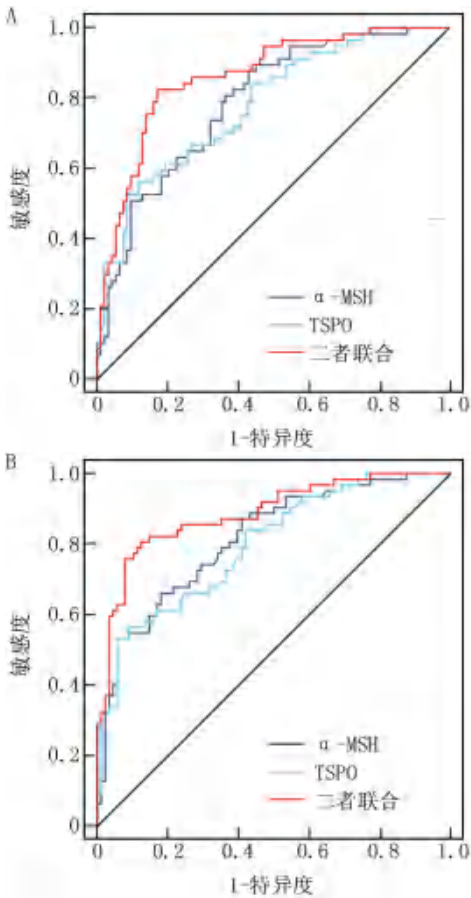
3 讨 论

微创术作为 HICH 的重要治疗手段,可通过立体定向穿刺、内镜或导管引流等方式清除血肿,减轻颅内压,改善脑组织灌注及继发性脑损伤^[13]。但由于

表 8 血清 α -MSH、TSPO 水平对 HICH 患者微创术后预后不良的预测效能

Tab.8 Predictive value of serum α -MSH and TSPO levels for poor prognosis after minimally invasive surgery in HICH patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
α -MSH	23.02 ng/L	0.814	0.742~0.873	0.661	0.818	0.479
TSPO	4.59 μ g/L	0.797	0.724~0.859	0.532	0.943	0.475
二者联合		0.886	0.824~0.932	0.807	0.875	0.682



注:A.预测微创术后脑水肿的 ROC 曲线;B.预测微创术后预后不良的 ROC 曲线。

图 1 血清 α -MSH、TSPO 水平预测 HICH 患者微创术后脑水肿及预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum α -MSH and TSPO levels for predicting cerebral edema and poor prognosis after minimally invasive surgery in HICH patients

HICH 病情进展、BBB 持续受损、手术机械刺激等因素影响,术后仍常见脑水肿,可导致颅内压升高、神经功能恶化,严重影响预后^[14]。早期识别术后脑水肿及评估预后,对指导临床制定个体化管理策略和改善预后具有重要意义。

HICH 进展过程中神经炎性反应、氧化应激及 BBB 破坏发挥关键作用,脑出血后血肿刺激能激活神经胶质细胞,释放大量的炎性因子和活性氧自由基,诱发强烈的神经炎性反应和氧化应激,破坏 BBB,使血浆成分渗入脑组织加剧脑水肿和继发性损伤,进而影响神经功能和预后^[15]。 α -MSH 是由促肾上腺皮质激素前体分子促阿片-黑素细胞皮质素原裂解产生的内源性多肽激素,主要在下丘脑、垂体中间部及外周免疫细胞中合成并释放,能通过激活黑素皮质素受体调节多条信号通路,进而发挥抗炎、抗氧化、改善突触可塑性等作用^[4]。实验显示,高脂饮食联合轻度免疫刺激诱导的认知功能障碍小鼠模型中,上调 α -MSH 能通过抑制星形胶质细胞过度活化、减轻氧化应激反应、增强突触结构稳定性,改善其认知功能^[16]。创伤性脑损伤大鼠模型中, α -MSH 的合成类似物能作为黑素皮质素 1 受体的特异性激动剂,抑制神经氧化应激和神经元凋亡,从而减轻脑水肿和神经功能障碍^[17]。这些研究表明 α -MSH 具有神经保护作用。临床研究指出,血清 α -MSH 水平降低与颅脑创伤患者病情加重及预后不良有关^[18]。但关于 α -MSH 水平对 HICH 患者的临床价值仍不明确。本研究结果显示, HICH 患者血清 α -MSH 水平降低,这符合上述研究报道结果。进一步研究发现,血清 α -MSH 水平随着 HICH 患者病情加重而降低,每升高 1 ng/L,微创术后脑水肿及预后不良风险分别降低 26.9%、33.8%。 α -MSH 可通过激活黑素皮质素 1 型受体,抑制环磷腺苷效应元件结合蛋白/核受体亚家族 4A 组成员 1/核因子- κ B 信号通路,减少肿瘤坏死因子- α 、白介素-1 β 等促炎因子释放和降低活性氧水平,减轻神经炎性反应和氧化应激,从而改善 HICH 患者病情并降低微创术后脑水肿、预后不良风险;同时, α -MSH 可上调连蛋白-1、闭合蛋白、紧密连接蛋白-5 等紧密连接蛋白表达,修复内皮细胞连接结构,减少内皮通透性以保护 BBB 完整性,进一步改善 HICH 患者病情,降低微创术后脑水肿、预后不良风险^[19-20]。此外, α -MSH 还能激活黑素皮质素受体介导的下游通路,改善突触可塑性,增强神经元功能连接,促进 HICH 患者术后神经功能恢复,从而改善预后^[4]。

TSPO 是广泛存在于多种组织和细胞中的一种线粒体外膜蛋白,在中枢神经系统中主要由活化的小胶质细胞、星形胶质细胞表达,神经炎性反应过程中,神经胶质细胞大量活化伴随 TSPO 大量表达,且 TSPO 也能进一步上调促炎细胞因子的释放,维持神经炎性反应,因此被认为是神经炎性反应的重要标志物^[21]。如实验显示,TSPO 在神经炎性反应小鼠星形胶质细胞、

小胶质细胞和神经元中均显著上调,抑制神经炎性反应可显著降低 TSPO 表达^[22]。缺血性脑卒中细胞模型中,敲低 TSPO 能通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 降低核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 小体活性,从而减轻神经炎性反应和神经元凋亡^[23]。这说明 TSPO 与神经炎性反应密切相关。临床研究指出,急性脑梗死患者血清 TSPO 水平升高与病情加重及预后有关^[24]。但关于 α -MSH 水平对 HICH 患者的临床价值仍不明确。本研究结果显示, HICH 患者血清 TSPO 水平升高,这符合上述研究报道结果。进一步研究发现,血清 TSPO 水平随着 HICH 患者病情加重而升高,每升高 1 μ g/L,微创术后脑水肿及预后不良风险分别增加 71.5%、129.7%。TSPO 作为神经炎性反应的重要标志物,其在神经胶质细胞活化过程中显著升高,血清 TSPO 水平升高不仅反映神经炎性反应,还能通过激活 NLRP3 小体加剧神经炎性反应,破坏 BBB 的结构完整性,导致 HICH 患者病情加重,并增加微创术后脑水肿、预后不良风险^[23]。此外,TSPO 还参与细胞自噬过程,能通过增加自噬相关蛋白表达促进自噬过度激活,增加胶质细胞中活性氧和促炎因子产生,进一步加剧神经炎性反应和氧化应激过程,从而加重病情并影响预后^[25-26]。

本研究还发现,血肿体积增加、NIHSS 评分增加为 HICH 患者微创术后脑水肿和预后不良的独立危险因素,GCS 评分增加为独立保护因素。血肿体积增加和 NIHSS 评分升高显著提示患者神经功能受损程度加重,伴随更严重的脑组织损伤和炎性反应,因此术后更易出现脑水肿和不良预后;而 GCS 评分增加则反映神经功能相对完整,脑组织损伤较轻,因此术后脑水肿和不良预后风险更低。本研究 ROC 曲线分析显示,血清 α -MSH、TSPO 水平及二者联合预测 HICH 患者微创术后脑水肿的 ROC 曲线下面积为 0.789、0.782、0.861,预测 HICH 患者微创术后预后不良的 AUC 为 0.814、0.797、0.886,二者联合优于血清 α -MSH、TSPO 水平单独预测效能。这提示血清 α -MSH、TSPO 水平有助于预测 HICH 微创术后脑水肿和预后,且同时检测血清 α -MSH、TSPO 水平具备更高的预测效能,可能帮助临床医师更好地制定个体化管理措施。

4 结 论

综上所述,血清 α -MSH 水平降低、TSPO 水平升高与 HICH 患者病情加重及微创术后脑水肿和预后不良有关,二者联合预测脑水肿和预后的效能较高。但本研究为单中心、前瞻性观察性研究,样本量相对有限,

可能存在选择偏倚,且未纳入动态时间点监测,无法全面评估 α -MSH 与 TSPO 水平随病程演变的变化趋势。此外,本研究仅采用血清指标,缺乏脑脊液等中枢来源的佐证,机制探讨仍不充分。未来应扩大样本量,开展多中心联合研究,结合动态监测及动物实验,进一步明确 α -MSH 和 TSPO 在 HICH 术后脑水肿发生发展中的具体作用机制,以提升结果的可靠性和推广性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王红梅:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李敏:资料搜集整理,分析试验数据;王刚:实施研究过程,资料搜集整理;钱旭东:进行统计学分析,论文修改;卜一:提出研究思路,论文审核

参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中国医疗保健国际交流促进会高血压分会,等.中国高血压防治指南(2024 年修订版)[J].中华高血压杂志,2024,32(7):603-700. DOI:10.16439/j.issn.1673-7245.2024.07.002.
- [2] Li W, Ruan X, Yang H, et al. Global, regional and national trends in the burden of intracranial hemorrhage, 1990-2021: Results from the global burden of disease study[J]. Heliyon, 2025, 11(4): e42608. DOI:10.1016/j.heliyon.2025.e42608.
- [3] Xu X, Zhang H, Zhang J, et al. Minimally invasive surgeries for spontaneous hypertensive intracerebral hemorrhage (MISICH): A multicenter randomized controlled trial[J]. BMC Med, 2024, 22(1):244. DOI:10.1186/s12916-024-03468-y.
- [4] Lv Y, Chu C, Liu K, et al. A combination of CMC and α -MSH inhibited ROS activated NLRP3 inflammasome in hyperosmolarity stressed HCECs and scopolamine-induced dry eye rats[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):1184. DOI:10.1038/s41598-020-80849-2.
- [5] Feng G, Feng J, Zhang S, et al. Altered levels of α -melanocyte stimulating hormone in cerebrospinal fluid and plasma of patients with traumatic brain injury[J]. Brain Res, 2018, 1696:22-30. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.05.044.
- [6] Rupprecht R, Wetzel CH, Dorostkar M, et al. Translocator protein (18kDa) TSPO: A new diagnostic or therapeutic target for stress-related disorders? [J]. Mol Psychiatry, 2022, 27(7): 2918-2926. DOI:10.1038/s41380-022-01561-3.
- [7] Khrunin AV, Khvorykh GV, Arapova AS, et al. The study of the association of polymorphisms in LSP1, GPNMB, PDPN, TAGLN, TSPO, and TUBB6 genes with the risk and outcome of ischemic stroke in the Russian population[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6831. DOI:10.3390/ijms24076831.
- [8] Jones OA, Mohamed S, Hinz R, et al. Neuroinflammation and blood-brain barrier breakdown in acute, clinical intracerebral hemorrhage[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2025, 45(2): 233-243. DOI: 10.1177/0271678X241274685.
- [9] 朱蔚骏,黄庆锋,罗勇华,等.血清 Omentin-1、Bcl-2、CD163 水平与高血压脑出血病情程度和预后的关系[J].山东医药,2023,63(13):56-59. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2023.13.013.

- [10] 中华医学会神经外科学分会,中国医师协会急诊医师分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,等.高血压性脑出血中国多学科诊治指南[J].中国急救医学,2020,40(8):689-702. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2020.08.001.
- [11] Wang H, Zheng S, Zhang Y, et al. Lower serum iron level predicts postoperative global cerebral edema following aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Brain Sci, 2023, 13(9): 1232. DOI: 10.3390/brainsci13091232.
- [12] 裴红莎,徐铭阳,贾宝铭,等.单核细胞糖酵解通路表达与高血压脑出血患者颅内压及临床预后的相关性[J].昆明医科大学学报, 2025, 46(5): 110-117. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20250513.
- [13] Tariq R, Ahmed S, Qamar MA, et al. Minimally invasive surgery for non-traumatic spontaneous intracerebral hemorrhage: A network meta-analysis of multiple treatment modalities[J]. J Clin Neurosci, 2025, 135:111196. DOI:10.1016/j.jocn.2025.111196.
- [14] 《脑出血后脑水肿管理专家共识》专家组.脑出血后脑水肿管理专家共识[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(8):1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.08.001.
- [15] Magid-Bernstein J, Girard R, Polster S, et al. Cerebral hemorrhage: Pathophysiology, treatment, and future directions[J]. Circ Res, 2022, 130(8): 1204-1229. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319949.
- [16] Herrera G, Silvero CMJ, Becerra MC, et al. Modulatory role of α -MSH in hippocampal-dependent memory impairment, synaptic plasticity changes, oxidative stress, and astrocyte reactivity induced by short-term high-fat diet intake[J]. Neuropharmacology, 2023, 239: 109688. DOI:10.1016/j.neuropharm.2023.109688.
- [17] Lu J, Wang J, Ni H, et al. Activation of the melanocortin-1 receptor attenuates neuronal apoptosis after traumatic brain injury by upregulating merlin expression[J]. Brain Res Bull, 2024, 207: 110870. DOI:10.1016/j.brainresbull.2024.110870.
- [18] 马小强,刘佰林,林琳,等.血清 α -MSH 水平与颅脑损伤患者病情严重程度及预后的关系[J].解放军医药杂志,2021,33(10): 80-83. DOI:10.3969/j.issn.2095-140X.2021.10.020.
- [19] Wu X, Fu S, Liu Y, et al. NDP-MSH binding melanocortin-1 receptor ameliorates neuroinflammation and BBB disruption through CREB/Nr4a1/NF- κ B pathway after intracerebral hemorrhage in mice[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 192. DOI: 10.1186/s12974-019-1591-4.
- [20] Harazin A, Bocsik A, Barna L, et al. Protection of cultured brain endothelial cells from cytokine-induced damage by α -melanocyte stimulating hormone[J]. Peer J, 2018, 6: e4774. DOI: 10.7717/peerj.4774.
- [21] Salerno S, Viviano M, Baglini E, et al. TSPO radioligands for neuroinflammation: An overview[J]. Molecules, 2024, 29(17): 4212. DOI:10.3390/molecules29174212.
- [22] Ceyzériat K, Nicolaidis A, Amossé Q, et al. Reactive astrocytes mediate TSPO overexpression in response to sustained CNTF exposure in the rat striatum[J]. Mol Brain, 2023, 16(1): 57. DOI:10.1186/s13041-023-01041-x.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.008

论著 · 临床

血清糖蛋白炎症标志物与肝硬化患者病情及预后的关系分析

肖勇, 曹璐, 宋涛, 孙燕辉



基金项目: 新疆维吾尔自治区卫生健康医学科研项目 (WJWY-2022018); 新疆维吾尔自治区第三人民医院项目 (2024QSYK09)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区第三人民医院消化内科

通信作者: 肖勇, E-mail: 18699130506@163.com

【摘要】目的 探讨血清具有 5 个结构域的富半胱氨酸清道夫受体家族成员 (SSc5D)、血小板反应蛋白 1 (THBS1) 水平与肝硬化患者病情及预后的关系。**方法** 选取 2023 年 1 月—2025 年 1 月新疆维吾尔自治区第三人民医院消化内科收治的肝硬化患者 135 例作为肝硬化组, 根据病情分为轻度亚组 51 例、中度亚组 47 例、重度亚组 37 例, 又根据随访 6 个月预后分为不良亚组 41 例和良好亚组 94 例; 另按照 1:1 比例选取同期医院健康体检者 135 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 SSc5D、THBS1 水平; Spearman 相关分析血清 SSc5D、THBS1 水平与肝硬化患者病情的相关性; 多因素 Logistic 回归分析肝硬化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 SSc5D、THBS1 水平对肝硬化患者预后不良的预测效能。**结果** 肝硬化组血清 SSc5D、THBS1 水平高于健康对照组 ($t/P=14.047/<0.001$ 、 $13.002/<0.001$); 血清 SSc5D、THBS1 水平比较, 轻度亚组<中度亚组<重度亚组 ($F/P=112.695/<0.001$ 、 $66.999/<0.001$); 肝硬化患者血清 SSc5D、THBS1 水平与病情程度呈正相关 ($r_s/P=0.678/<0.001$ 、 $0.551/<0.001$); 与良好亚组比较, 不良亚组重度病情比例及终末期肝病模型 (MELD) 评分、血清 SSc5D、THBS1 水平升高 ($\chi^2/P=6.272/<0.001$ 、 $t/P=3.934/<0.001$ 、 $6.814/<0.001$ 、 $7.296/<0.001$); 重度肝硬化、MELD 评分高、SSc5D 高、THBS1 高为肝硬化患者预后不良的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=7.553(1.442\sim39.554)$ 、 $1.252(1.094\sim1.433)$ 、 $1.366(1.152\sim1.618)$ 、 $2.670(1.708\sim4.174)$]; 血清 SSc5D、THBS1 水平单独及二者联合预测肝硬化患者预后不良的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.804、0.826、0.905, 二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P=3.140/0.002$ 、 $2.410/0.016$)。**结论** 血清 SSc5D、THBS1 水平升高与肝硬化患者病情加重密切相关, 是预后不良的独立危险因素, 血清 SSc5D、THBS1 水平联合检测对肝硬化患者预后的预测效能较高。

【关键词】 肝硬化; 具有 5 个结构域的富半胱氨酸清道夫受体家族成员; 血小板反应蛋白 1; 病情; 预后**【中图分类号】** R575.2**【文献标识码】** A

Analysis of the relationship between glycoprotein inflammatory biomarkers in serum and the disease progression and prognosis of patients with liver cirrhosis Xiao Yong, Cao Lu, Song Tao, Sun Yanhui. Department of Gastroenterology, Third People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang, Urumqi 830000, China

Funding program: Xinjiang Uygur Autonomous Region Health Medicine Research Project (WJWY-2022018); Third People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region Project (2024QSYK09)

Corresponding author: Xiao Yong, E-mail: 18699130506@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum scavenger receptor cysteine-rich family member with 5 domains (SSc5D), thrombospondin-1 (THBS1) and the condition and prognosis of patients with liver cirrhosis. **Methods** A total of 135 patients with liver cirrhosis admitted to the Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from January 2023 to January 2025 were selected as the liver cirrhosis group. According to disease severity, patients with liver cirrhosis were divided into a mild subgroup (51 cases), a moderate subgroup (47 cases), and a severe subgroup (37 cases). Based on prognosis after 6 months of follow-up, patients were divided into a poor prognosis subgroup and a good prognosis subgroup. In addition, 135 healthy subjects were selected as the healthy control group at a 1:1 ratio. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum SSc5D and THBS1 levels. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum SSc5D and THBS1 levels and disease severity. Factors influencing poor prognosis and the predictive efficacy of serum SSc5D and THBS1 levels were analyzed. **Results** Compared

with the healthy control group, serum SSc5D and THBS1 levels were significantly higher in the liver cirrhosis group ($t=14.047, 13.002$, both $P<0.001$). Serum SSc5D and THBS1 levels progressively increased across the mild, moderate, and severe subgroups ($F=112.695, 66.999$, both $P<0.001$). Serum SSc5D and THBS1 levels were positively correlated with disease severity ($r_s=0.678, 0.551$, both $P<0.001$). After 6 months of follow-up, the poor prognosis rate among the 135 patients with liver cirrhosis was 30.37% (41/135). Compared with the good prognosis subgroup, the poor prognosis subgroup had more severe disease, higher model for end-stage liver disease (MELD) scores, and higher levels of SSc5D and THBS1 ($\chi^2/t=-6.272, 3.934, 6.814, 7.296$, all $P<0.001$). Severe cirrhosis, high MELD score, elevated SSc5D, and elevated THBS1 were independent risk factors for poor prognosis in patients with cirrhosis [$OR(95\% CI)=7.553 (1.442-39.554), 1.252 (1.094-1.433), 1.366 (1.152-1.618), 2.670 (1.708-4.174)$]. The AUCs of serum SSc5D, THBS1, and their combination in predicting poor prognosis were 0.804, 0.826, and 0.905, respectively. The combination was superior to the individual predictive efficacy of serum SSc5D and THBS1 ($Z=3.140, 2.410; P=0.002, 0.016$). **Conclusion** Elevated serum SSc5D and THBS1 levels are associated with disease progression in patients with cirrhosis, and both are independent risk factors for poor prognosis. The combination of serum SSc5D and THBS1 levels has higher predictive efficacy for prognosis.

【Key words】 Liver cirrhosis; Scavenger receptor cysteine-rich family member with 5 domains; Thrombospondin-1; Disease severity; Prognosis

肝硬化是一种慢性进行性肝病,我国肝硬化发病率和病死率分别约为 720.21/10 万和 7.69/10 万^[1-2]。肝硬化早期多无特殊症状,但随着病情进展,可逐渐出现多种严重并发症,是导致患者死亡的重要原因,而炎症反应和肝纤维化是肝硬化发生发展的核心机制^[3-4]。具有 5 个结构域的富半胱氨酸清道夫受体家族成员 (scavenger receptor cysteine rich family member with 5 domains, SSc5D) 是一种糖蛋白,参与免疫细胞活化、炎症反应和纤维化过程^[5]。Verschuren 等^[6]报道,血清 SSc5D 高表达与代谢相关脂肪性肝病纤维化程度加重相关。血小板反应蛋白 1 (thrombospondin-1, THBS1) 是一种细胞外基质糖蛋白,参与介导炎症介质释放和组织纤维化^[7]。梁金强等^[8]通过生物信息学发现,THBS1 为代谢相关脂肪性肝病纤维化进展的差异表达基因之一。但关于血清 SSc5D、THBS1 在肝硬化中的表达及临床意义尚缺乏系统研究。本研究旨在探讨肝硬化血清 SSc5D、THBS1 水平与病情及预后的关系,以期改善患者预后提供更多的依据,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第三人民医院消化内科收治的肝硬化患者 135 例作为肝硬化组,其中男 80 例,女 55 例,年龄 39~79 (55.59±6.69) 岁;体质指数 17.06~29.50 (22.70±2.89) kg/m²;肝硬化病程 1~9 (4.99±1.25) 年;肝硬化病因:病毒性肝炎 97 例,酒精性肝病 16 例,代谢相关脂肪性肝病 7 例,其他 15 例;吸烟史 56 例,饮酒史 63 例;糖尿病史 21 例,高血压史 47 例。根据不同病情程度 (Child-Pugh 评分)^[9],将肝硬化患者分为轻度亚组 (5~6 分,51 例)、中度亚组 (7~9 分,47 例)、

重度亚组 (10~15 分,37 例)。另按照 1:1 比例选取同期医院健康体检者 135 例为健康对照组,其中男 82 例,女 53 例;年龄 22~75 (55.43±6.42) 岁;体质指数 18.13~27.63 (22.27±2.63) kg/m²。2 组性别、年龄、体质指数比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (XJSQ20221210-03),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能进行随访且临床资料完整;③符合肝硬化诊断标准^[9]。(2) 排除标准:①入院时已发生腹水、消化道出血、肝性脑病等并发症;②恶性肿瘤患者;③合并除肝炎病毒外其他病毒感染;④肝移植患者;⑤自身免疫性疾病或近 1 个月内使用免疫制剂者;⑥心、肾、肺等其他重要器官严重损害者;⑦失访者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集患者肝硬化病因、吸烟史、饮酒史、既往病史;禁食 6 h 后白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)、白蛋白 (Alb)、凝血酶原时间 (PT)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和终末期肝病模型 (MELD) 评分^[3]。

1.3.2 血清 SSc5D、THBS1 水平检测:于肝硬化组患者禁食 6 h 时/健康对照组体检时采集空腹肘静脉血 4 ml,离心留取上清,采用酶联免疫吸附法检测 SSc5D (武汉科鹿生物科技有限责任公司试剂盒,货号 ELK0401)、THBS1 (上海机纯实业有限公司试剂盒,货号 JLC_Y9767) 水平。

1.3.3 随访及预后分组:肝硬化患者入院后按照指南接受统一标准化治疗,患者出院后通过电话或门诊随

访 6 个月,截止到 2025 年 7 月或终点事件发生,根据随访 6 个月预后分为不良亚组 41 例和良好亚组 94 例。不良预后定义为出现腹水、消化道出血、肝性脑病、重症感染、肝细胞癌等并发症^[10]。

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^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;Spearman 相关分析血清 SSc5D、THBS1 水平与肝硬化患者病情的相关性;多因素 Logistic 回归分析肝硬化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 SSc5D、THBS1 水平对肝硬化患者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 SSc5D、THBS1 水平比较 肝硬化组血清 SSc5D、THBS1 水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

2.2 不同病情程度肝硬化患者血清 SSc5D、THBS1 水平比较 血清 SSc5D、THBS1 水平比较,轻度亚组<中度亚组<重度亚组($P<0.01$),见表 2。Spearman 相关性分析显示,肝硬化患者血清 SSc5D、THBS1 水平与病情程度呈正相关($r_s/P=0.678/<0.001$ 、 $0.551/<0.001$)。

2.3 不同预后肝硬化患者临床资料及血清 SSc5D、THBS1 水平比较 随访 6 个月,135 例肝硬化患者预后不良率为 30.37%(41/135)。与良好亚组比较,不良亚组重度病情比例及 MELD 评分、血清 SSc5D、THBS1 水平升高($P<0.01$),见表 3。

表 1 健康对照组与肝硬化组血清 SSc5D、THBS1 水平比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of serum SSc5D and THBS1 levels between the liver cirrhosis group and healthy control group			
组 别	例数	SSc5D	THBS1
健康对照组	135	7.28±2.10	3.30±1.11
肝硬化组	135	12.96±4.20	5.54±1.67
t 值		14.047	13.002
P 值		<0.001	<0.001

表 2 不同病情程度肝硬化患者血清 SSc5D、THBS1 水平比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.2 Comparison of serum SSc5D and THBS1 levels among liver cirrhosis patients with different disease severities			
组 别	例数	SSc5D	THBS1
轻度亚组	51	10.00±3.37	4.55±1.26
中度亚组	47	12.89±3.02	5.49±1.43
重度亚组	37	17.13±2.84	6.96±1.42
F 值		112.695	66.999
P 值		<0.001	<0.001

表 3 良好亚组与不良亚组肝硬化患者临床资料及血清 SSc5D、THBS1 水平比较

Tab.3 Comparison of clinical characteristics and serum SSc5D and THBS1 levels between poor-prognosis subgroup and good-prognosis subgroup of liver cirrhosis patients

项 目	良好亚组($n=94$)	不良亚组($n=41$)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
男[例(%)]	53(56.38)	27(65.85)	1.061	0.303
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	54.90±5.79	57.17±8.28	1.825	0.070
体质指数($\bar{x}\pm s, \text{kg/m}^2$)	22.73±2.96	22.62±2.76	0.212	0.832
肝硬化病程($\bar{x}\pm s$,年)	4.89±1.16	5.22±1.42	1.399	0.164
肝硬化病因[例(%)]	病毒性肝炎	28(68.29)	0.688	0.876
	酒精性肝病	5(12.20)		
	代谢相关脂肪性肝病	3(7.32)		
	其他	5(12.20)		
吸烟史[例(%)]	38(40.43)	18(43.90)	0.142	0.706
饮酒史[例(%)]	41(43.62)	22(53.66)	1.157	0.282
糖尿病[例(%)]	13(13.83)	8(19.51)	0.702	0.402
高血压[例(%)]	29(30.85)	18(43.90)	2.143	0.143
病情[例(%)]	轻度	3(7.32)	6.272	<0.001
	中度	12(29.27)		
	重度	26(63.41)		
WBC($\bar{x}\pm s, \times 10^9/\text{L}$)	7.92±3.86	8.51±4.34	0.786	0.433
PLT($\bar{x}\pm s, \times 10^9/\text{L}$)	105.62±37.81	97.71±32.59	1.164	0.247
Alb($\bar{x}\pm s, \text{g/L}$)	27.21±5.07	25.70±7.52	1.175	0.245
PT($\bar{x}\pm s, \text{s}$)	19.09±5.48	19.83±5.70	0.711	0.478
ALT($\bar{x}\pm s, \text{U/L}$)	156.54±49.79	172.60±61.94	1.597	0.113
AST($\bar{x}\pm s, \text{U/L}$)	176.69±58.72	195.20±66.77	1.615	0.109
MELD 评分($\bar{x}\pm s$,分)	22.18±7.70	28.45±10.16	3.934	<0.001
SSc5D($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)	11.55±3.48	16.18±3.96	6.814	<0.001
THBS1($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)	4.95±1.40	6.88±1.45	7.296	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析肝硬化患者预后不良的影响因素 以肝硬化患者预后不良为因变量(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:重度肝硬化、MELD 评分高、SSc5D 高、THBS1 高为肝硬化患者预后不良的独立危险因素 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析肝硬化患者预后不良的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in patients with liver cirrhosis

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-17.339	3.153	30.248	<0.001	<0.001	-
重度病情	2.022	0.845	5.729	0.017	7.553	1.442~39.554
MELD 评分高	0.225	0.069	10.594	0.001	1.252	1.094~1.433
SSc5D 高	0.312	0.087	12.953	<0.001	1.366	1.152~1.618
THBS1 高	0.982	0.228	18.581	<0.001	2.670	1.708~4.174

2.5 血清 SSc5D、THBS1 水平对肝硬化患者预后不良的预测效能 绘制血清 SSc5D、THBS1 水平预测肝硬化患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 SSc5D、THBS1 水平单独及二者联合预测肝硬化患者预后不良的 AUC 分别为 0.804、0.826、0.905,二者联合优于血清 SSc5D、THBS1 水平各自单独预测效能 ($Z/P=3.140/0.002$ 、 $2.410/0.016$),见表 5、图 1。

表 5 血清 SSc5D、THBS1 水平预测肝硬化患者预后不良的效能比较

Tab.5 Comparison of the predictive performance of serum SSc5D and THBS1 levels for poor prognosis in patients with liver cirrhosis

指 标	截断值 ($\mu\text{g/L}$)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登 指数
SSc5D	14.20	0.804	0.727~0.868	0.585	0.950	0.535
THBS1	6.05	0.826	0.752~0.886	0.707	0.809	0.516
二者联合		0.905	0.842~0.948	0.854	0.851	0.705

3 讨 论

肝硬化是多种慢性肝病持续进展的终末阶段,目前临床治疗以病因控制、保肝护肝、抗纤维化及并发症防治为主,但由于疾病进程具有隐匿性和不可逆性,部分患者即使接受规范治疗,病情仍可持续进展,引发多种严重并发症而危及生命^[11]。本研究中肝硬化患者预后发生率为 30.37%,与徐宁等^[10]报道的 28.35%相近,提示患者预后不理想。MELD 评分虽然有助于预

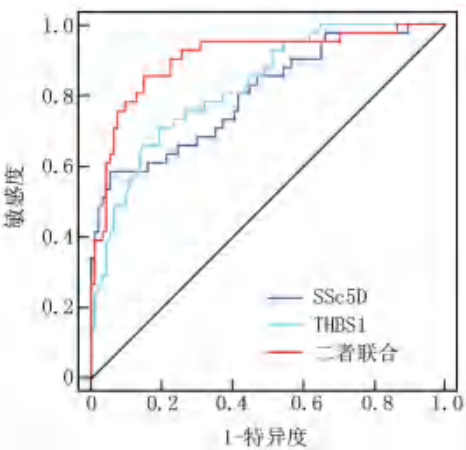


图 1 血清 SSc5D、THBS1 水平预测肝硬化患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting poor prognosis in patients with liver cirrhosis based on serum levels of SSc5D and THBS1

测肝硬化患者预后,但其主要反映肝功能和凝血状态,难以全面反映肝硬化病情进展,对预后的预测效能有限^[12]。因此,有必要寻找其他可靠的指标。

长期肝细胞损伤可诱导炎症介质持续释放,激活肝内免疫细胞和肝星状细胞,促进细胞外基质异常沉积,导致肝组织结构重塑和纤维化加重,炎症反应与纤维化相互作用,形成恶性循环促进肝硬化的发生发展^[13]。SSc5D 是由多种细胞在炎症反应刺激或组织损伤下表达的一种清道夫受体相关蛋白,能通过增强免疫细胞对损伤相关分子模式或病原相关分子模式的识别能力,促进免疫细胞活化并释放炎症因子,从而促进炎症反应和纤维化^[14]。研究显示,SSc5D 在心力衰竭小鼠心脏成纤维细胞中高表达,可能通过激活核因子- κB 和磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物靶蛋白雷帕霉素复合体 1 通路,增强心脏免疫炎症反应和细胞外基质沉积,促进心肌纤维化^[15]。van Son 等^[16]报道,SSc5D 所属的纤维化相关分子特征在代谢相关脂肪性肝病小鼠肝纤维化病理改变出现前上调,且在人群队列研究中,血清 SSc5D 水平升高与肝纤维化进展相关。另有研究指出,肝细胞癌患者 SSc5D 异常表达,其上调与免疫应答相关,提示 SSc5D 可能参与肝脏炎症反应免疫微环境的调控^[17]。但现有研究多集中于 SSc5D 与肝纤维化和肝癌的关系,关于其在肝硬化患者不同病情阶段中的表达变化及与预后的关系仍缺乏系统研究。本研究显示,肝硬化患者血清 SSc5D 水平升高,这符合其在肝纤维化过程中的表达结果^[16]。进一步研究发现,肝硬化患者血清 SSc5D 水平随着病情加重而升高,且为预后不良的独立危险因

素。SSc5D 作为免疫相关分子,在肝硬化炎症反应和组织损伤过程中被大量诱导表达,可能增强免疫细胞活化激活核因子- κ B 等信号通路,放大炎症级联反应,从而加重肝内炎症反应损伤^[14-15]。同时 SSc5D 相关炎症信号增强可激活肝星状细胞,促进其向肌成纤维细胞样表型转化,增加胶原等细胞外基质的合成与沉积,推动纤维化不断加重,破坏肝脏结构和功能,导致肝硬化患者病情加重及预后不良^[6,16]。既往研究表明,甲胎蛋白是影响肝硬化预后及肝细胞癌发生的重要因素^[18]。有研究通过蛋白互作预测发现,甲胎蛋白羧基末端结构域可与 SSc5D 等清道夫受体发生潜在结合^[19]。这进一步提示 SSc5D 可能在肝硬化发生发展中发挥重要作用。

THBS1 是由血小板、内皮细胞、成纤维细胞等在炎症反应或组织损伤时表达的一种大分子糖蛋白,能通过结合分化簇 47 和活化转化生长因子- β (TGF- β),从而促进炎症反应和纤维化^[7]。研究显示,THBS1 在乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者外周血单核细胞中表达上调,与患者短期病死率增加相关,而实验敲除 THBS1 能抑制肝脏炎症因子表达,从而减轻肝脏炎症反应和细胞凋亡^[20]。THBS1 能增强 TGF- β 诱导的纤维化相关基因表达,促进高脂饮食小鼠肝星状细胞活化及肝纤维化,而敲除 THBS1 能抑制这一过程^[21]。尽管有研究指出,血清 THBS1 水平升高与失代偿期肝硬化患者 2 年生存率缩短独立相关^[22]。但关于血清 THBS1 水平与肝硬化病情及预后的关系仍缺乏系统研究。本研究显示,肝硬化患者血清 THBS1 水平升高,这符合上述报道结果。进一步研究发现,肝硬化患者血清 THBS1 水平随着病情加重而升高,且为预后不良的独立危险因素。THBS1 作为多功能蛋白,能结合分化簇 47 增强促炎细胞因子表达,放大肝脏慢性炎症反应,加重肝细胞损伤;同时,THBS1 通过活化 TGF- β 并作用于肝星状细胞,促进其向肌成纤维细胞样表型转化,增加胶原及纤维连接蛋白等细胞外基质沉积,加速肝纤维化进程,导致肝硬化患者病情加重及预后不良^[23-24]。此外,THBS1 还能作为促癌基因,可能通过抑制抗肿瘤免疫反应和增强血管生成等作用,促进肝细胞癌的发生发展,进一步降低肝硬化患者预后^[25-26]。

本研究 ROC 曲线显示,血清 SSc5D、THBS1 水平预测肝硬化患者预后的 ROC 曲线下面积分别为 0.804、0.826,二者联合预测的 ROC 曲线下面积显著增加至 0.905。同时也大于既往研究报道血浆血管性血友病因子联合 MELD 评分预测的 0.881^[27]。这说明血清 SSc5D、THBS1 水平可能成为肝硬化患者预后预测

的新型辅助指标,且二者联合具备更高的预测效能。

4 结 论

综上所述,血清 SSc5D、THBS1 水平升高与肝硬化患者病情加重及预后不良有关,二者联合对预后的预测效能较高。但本研究样本量相对有限,且来自单中心,可能影响结果的普适性。其次,血清 SSc5D、THBS1 的机制分析主要依赖既往文献推测,缺乏体内或体外实验直接验证其在肝硬化进展中的作用。最后,随访时间为 6 个月,尚不足以评估长期预后不良风险。未来研究可通过扩大多中心样本量、延长随访时间,并结合动物模型或细胞实验深入解析 SSc5D、THBS1 的分子机制,以进一步验证其在肝硬化病情评估及预后预测中的临床价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

肖勇:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;曹璐:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;宋涛:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;孙燕辉:分析试验数据,进行统计学分析

参考文献

- [1] Juanola A, Pose E, Ginès P. Liver cirrhosis: Ancient disease, new challenge[J]. Med Clin (Barc), 2025, 164(5): 238-246. DOI: 10.1016/j.medcli.2024.11.002.
- [2] 李天姿,范晓华,孙晶苗,等.1990—2021 年中国肝硬化疾病负担的现况与未来趋势预测[J].肝胆胰外科杂志, 2025, 37(11): 757-763. DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2025.11.006.
- [3] 中华医学会肝病学会.肝硬化临床诊治管理指南(2025 版)[J].中华肝脏病杂志, 2025, 33(10): 958-976. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250728-00298.
- [4] Schulz MS, Angeli P, Trebicka J. Acute and non-acute decompensation of liver cirrhosis (47/130) [J]. Liver Int, 2025, 45(3): e15861. DOI: 10.1111/liv.15861.
- [5] Chen JC, Goodrich JA, Walker DI, et al. Exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and high-throughput proteomics in Hispanic youth[J]. Environ Int, 2024, 186: 108601. DOI: 10.1016/j.envint.2024.108601.
- [6] Verschuren L, Mak AL, van Koppen A, et al. Development of a novel non-invasive biomarker panel for hepatic fibrosis in MASLD[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 4564. DOI: 10.1038/s41467-024-48956-0.
- [7] Wang X, Sawuer G, Liang C, et al. ETS1-THBS1 axis regulates macrophage polarization and exacerbates myocardial injury in diabetic cardiomyopathy[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2025, 86(3): 270-280. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001720.
- [8] 梁金强,任松,花欣.基于生物信息学对非酒精性脂肪性肝病肝纤维化进展关键基因的挖掘与分析[J].中国医药导报, 2024, 21(13): 29-33. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2024.13.06.
- [9] 中华医学会肝病学会.肝硬化诊治指南[J].中华肝脏病杂志, 2019, 27(11): 846-865. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.11.008.

- [10] 徐宁,张锋,吴震,等.肝硬化患者血清 miR-141-3p 和 miR-155-5p 水平与病情严重程度及预后的关系[J].现代消化及介入诊疗, 2025, 30 (2) : 159-163. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2159. 2025. 02.007.
- [11] 吴智煌. 肝纤维化分子机制的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(4):445-448. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.04.021.
- [12] 魏淑君,刘苑斌,刘仕倩,等.肝硬化合并感染患者住院死亡的相关危险因素[J].胃肠病学和肝病杂志, 2025, 34(2) : 182-188. DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2025.02.005.
- [13] Zhang W, Wu W, Zhang N, et al. Hepatic stellate cell-derived microfibrillar-associated protein 2 prevents liver fibrosis by regulating extracellular matrix and inflammation [J]. Theranostics, 2025, 15 (9) :4033-4053. DOI:10.7150/thno.109771.
- [14] Bessa Pereira C, Bocková M, Santos RF, et al. The scavenger receptor SSc5D physically interacts with bacteria through the SRCR-containing N-terminal domain [J]. Front Immunol, 2016, 7: 416. DOI:10.3389/fimmu.2016.00416.
- [15] Ge Y, Liu X, Chen H, et al. The serum soluble scavenger with 5 domains levels; A novel biomarker for individuals with heart failure [J]. Front Physiol, 2023, 14: 1140856. DOI: 10. 3389/fphys. 2023.1140856.
- [16] Van Son KC, de Jong JCBC, Özsezen S, et al. Prognostic value of the TLM3 biomarker panel for early fibrosis development in MASLD within the general population[J]. Liver Int, 2025, 45(7) : e70169. DOI:10.1111/liv.70169.
- [17] Sun J, Mao F, Liu C, et al. Combined FOLFOX4 with all-trans retinoic acid versus FOLFOX4 with placebo in treatment of advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: A randomized, double-blind comparative study [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1) : 368. DOI:10.1038/s41392-023-01604-3.
- [18] Yeo YH, Lee YT, Tseng HR, et al. Alpha-fetoprotein: Past, present, and future[J]. Hepatol Commun, 2024, 8(5) : e0422. DOI:10. 1097/HCC.0000000000000422.
- [19] Mizejewski GJ. The alpha-fetoprotein third domain receptor binding fragment: In search of scavenger and associated receptor targets[J]. J Drug Target, 2015, 23 (6) : 538-551. DOI: 10. 3109/1061186X. 2015.1015538.
- [20] Hassan HM, Liang X, Xin J, et al. Thrombospondin 1 enhances systemic inflammation and disease severity in acute-on-chronic liver failure[J]. BMC Med, 2024, 22 (1) : 95. DOI: 10. 1186/s12916-024-03318-x.
- [21] Imamori M, Hosooka T, Imi Y, et al. Thrombospondin-1 promotes liver fibrosis by enhancing TGF- β action in hepatic stellate cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2024, 693:149369. DOI:10.1016/j. bbrc.2023.149369.
- [22] 李万狮,许永春,黄勇亮,等.血清 TSP-1、Gal-3、Cys-C 及营养指标与失代偿期肝硬化患者预后的相关性分析[J].现代消化及介入诊疗, 2024, 29 (2) : 218-222. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2159. 2024.02.021.
- [23] Otuagomah J, Newcomb A, Gwag T, et al. CD47: An immunoregulatory nexus in liver and gastrointestinal disorders[J]. eGastroenterology, 2025, 3(4) : e100242. DOI:10.1136/egastro-2025-100242.
- [24] Link F, Li Y, Zhao J, et al. ECM1 attenuates hepatic fibrosis by interfering with mediators of latent TGF- β 1 activation[J]. Gut, 2025, 74(3) : 424-439. DOI:10.1136/gutjnl-2024-333213.
- [25] Kang T, Feng Z, Cai Y, et al. Arsenic sulfide enhances the therapeutic effect of hepatocellular carcinoma immunotherapy through STAT3-THBS1/CD47 pathway [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1612318. DOI:10.3389/fimmu.2025.1612318.
- [26] Luo YW, Fang Y, Zeng HX, et al. HIF1 α counteracts TGF β 1-driven TSP1 expression in endothelial cells to stimulate angiogenesis in the hypoxic tumor microenvironment [J]. Cancer Res, 2025, 85 (1) : 69-83. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-24-2324.
- [27] 庄森,林兰意.血管性血友病因子水平联合 MELD 评分体系对肝硬化短期预后的预测价值[J].肝脏, 2023, 28(7) : 759-763. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2023.07.007.

(收稿日期:2026-02-10)

(上接 681 页)

- [23] Wang K, Wang G, Zhou B. TSPO knockdown attenuates OGD/R-induced neuroinflammation and neural apoptosis by decreasing NLRP3 inflammasome activity through PPAR γ pathway [J]. Brain Res Bull, 2022, 187: 1-10. DOI: 10. 1016/j. brainresbull. 2022. 06.009.
- [24] 李君朝,申志国,纪朋曼,等.急性脑梗死患者血清 FGL2 和 TSPO 表达水平及其与神经功能缺损程度和预后的相关性研究[J].现代检验医学杂志, 2023, 38 (3) : 138-142. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7414.2023.03.025.
- [25] Qu Y, Cao J, Wang D, et al. 14,15-epoxyeicosatrienoic acid protect against glucose deprivation and reperfusion-induced cerebral microvascular endothelial cells injury by modulating mitochondrial autophagy via SIRT1/FOXO3a signaling pathway and TSPO protein[J]. Front Cell Neurosci, 2022, 16: 888836. DOI: 10. 3389/fncel. 2022.888836.
- [26] Mahemuti Y, Kadeer K, Su R, et al. TSPO exacerbates acute cerebral ischemia/reperfusion injury by inducing autophagy dysfunction [J]. Exp Neurol, 2023, 369: 114542. DOI: 10. 1016/j. expneurol. 2023.114542.

(收稿日期:2025-08-22)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.009

论著 · 临床

血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 与再生障碍性贫血患者病情、Treg/Th17 失衡的关系及预后预测价值

宋森花, 周敏, 冉启杰



基金项目: 湖北省卫生健康科研立项项目 (WJ2021N033)

作者单位: 430012 武汉, 中国人民解放军中部战区总医院血液内科

通信作者: 周敏, E-mail: okzhoumin@126.com

【摘要】目的 探究血清血小板源性生长因子 BB (PDGF-BB)、膜联蛋白 A1 (ANXA1)、Toll 样受体 4 (TLR4) 与再生障碍性贫血 (AA) 患者病情、调节性 T 细胞 (Treg)/辅助性 T 细胞 17 (Th17) 失衡的关系及预后预测价值。**方法** 选取 2021 年 3 月—2024 年 8 月中国人民解放军中部战区总医院血液内科诊治的 AA 患者 85 例作为 AA 组, 另选取同期医院健康体检者 85 例作为 NC 组。将 AA 患者根据病情程度分为非重度亚组 46 例和重度亚组 39 例, 又根据预后分为预后良好亚组 58 例与预后不良亚组 27 例。ELISA 法检测血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平; 流式细胞术检测血清中 Treg、Th17 细胞比例, 计算 Treg/Th17 比值; Pearson 相关和点二列系数法分别分析血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平与病情程度、Treg、Th17 细胞比例的关系; 多因素 Logistic 回归分析影响 AA 患者预后的因素; ROC 曲线和 DCA 曲线评估血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平对 AA 患者预后的预测价值及预测模型临床价值。**结果** AA 组患者血清 PDGF-BB、ANXA1 水平低于 NC 组, 血清 TLR4 水平高于 NC 组 ($t/P=11.966/<0.001$ 、 $10.279/<0.001$ 、 $9.092/<0.001$); AA 组患者血清 Treg 细胞比例及 Treg/Th17 比值低于 NC 组, 血清 Th17 细胞比例高于 NC 组 ($t/P=11.718/<0.001$ 、 $21.657/<0.001$ 、 $10.365/<0.001$)。血清 PDGF-BB、ANXA1 水平与病情程度、Th17 细胞比例呈负相关, 与 Treg 细胞比例、Treg/Th17 呈正相关 (PDGF-BB: $r/P=-0.602/<0.001$ 、 $-0.501/0.007$ 、 $0.542/0.005$ 、 $0.411/0.026$; ANXA1: $r/P=-0.587/0.002$ 、 $-0.534/0.006$ 、 $0.481/0.008$ 、 $0.398/0.037$); 血清 TLR4 水平与病情程度、Th17 细胞比例呈正相关, 与 Treg 细胞比例、Treg/Th17 呈负相关 ($r/P=0.593/0.001$ 、 $0.573/0.003$ 、 $-0.432/0.010$ 、 $-0.452/0.020$)。重度亚组患者血清 PDGF-BB、ANXA1 水平、Treg 细胞比例、Treg/Th17 比值低于非重度亚组, 血清 TLR4 水平、Th17 细胞比例高于非重度亚组 ($t/P=4.872/<0.001$ 、 $6.235/<0.001$ 、 $8.136/<0.001$ 、 $10.146/<0.001$ 、 $4.186/<0.001$ 、 $4.800/<0.001$); 血清 TLR4 高、病情加重是 AA 患者预后不良的危险因素 [$OR(95\%CI)=2.651(1.289\sim5.453)$ 、 $2.756(1.236\sim6.144)$], 血清 PDGF-BB 高、ANXA1 高是 AA 患者预后不良的保护因素 [$OR(95\%CI)=0.472(0.272\sim0.819)$ 、 $0.615(0.436\sim0.868)$]; 血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 及三者联合预测 AA 患者预后不良的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.842、0.901、0.881、0.966, 三者联合预测优于各自单独预测 ($Z/P=3.173/<0.001$ 、 $2.365/<0.001$ 、 $2.001/<0.001$)。当高风险阈值为 0.03~0.88 时, 血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 联合预测 AA 患者预后不良临床净获益率优于单独预测。**结论** AA 患者血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平与病情程度、Treg/Th17 失衡相关, 联合检测对患者预后具有较高预测价值。

【关键词】 再生障碍性贫血; 血小板源性生长因子 BB; 膜联蛋白 A1; Toll 样受体 4; 调节性 T 细胞/辅助性 T 细胞 17 失衡; 预后; 预测价值

【中图分类号】 R556.5

【文献标识码】 A

The relationship between serum PDGF-BB, ANXA1, TLR4 and the condition, Treg/Th17 imbalance in patients with aplastic anemia and their prognostic predictive value Song Senhua, Zhou Min, Ran Qijie. Department of Hematology, Chinese PLA General Hospital of Central Theater Command, Hubei, Wuhan 430012, China

Funding program: Hubei Province Health Research Project (WJ2021N033)

Corresponding author: Zhou Min, E-mail: okzhoumin@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum platelet-derived growth factor BB (PDGF-BB), annexin A1 (ANXA1), toll-like receptor 4 (TLR4) and the condition, and the regulatory T cell (Treg)/helper T cell 17 (Th17) imbalance in patients with aplastic anemia (AA), and to evaluate their prognostic predictive value. **Methods** A total of 85 AA patients treated in the Hematology Department of the Central Theater Command General Hospital of the Chinese People's

Liberation Army from March 2021 to August 2024 were selected as the AA group (subgrouped based on disease severity and prognosis), and 85 healthy individuals who underwent physical examinations at the hospital during the same period were selected as the normal control (NC) group. ELISA was used to detect serum levels of PDGF-BB, ANXA1, and TLR4. Flow cytometry was used to detect the proportions of Treg and Th17 cells and the Treg/Th17 ratio. Pearson correlation and point-biserial correlation were used to analyze the relationships between serum PDGF-BB, ANXA1, TLR4 levels and disease severity, Treg and Th17 cell proportions. Multivariate analysis was performed to identify factors affecting the prognosis of AA patients. ROC curves and DCA were used to evaluate the predictive value of the above serum factors for the prognosis of AA patients and the clinical value of the predictive model. **Results** Serum levels of PDGF-BB and ANXA1 in the AA group were significantly lower than those in the NC group, while serum TLR4 level was significantly higher ($t=11.966, 10.279, 9.092$; all $P<0.001$). The proportion of Treg cells and the Treg/Th17 ratio in the AA group were significantly lower than those in the NC group, whereas the proportion of Th17 cells was significantly higher ($t=11.718, 10.365, 21.657$; all $P<0.001$). Serum PDGF-BB and ANXA1 levels were negatively correlated with disease severity and Th17 cell proportion, and positively correlated with Treg cell proportion and Treg/Th17 ratio ($r=-0.602, -0.501, 0.542, 0.411$ for PDGF-BB; $r=-0.587, -0.534, 0.481, 0.398$ for ANXA1; all $P<0.05$). Serum TLR4 level was positively correlated with disease severity and Th17 cell proportion, and negatively correlated with Treg cell proportion and Treg/Th17 ratio ($r=0.593, 0.573, -0.432, -0.452$; all $P<0.05$). Serum levels of PDGF-BB, ANXA1, Treg cell proportion, and Treg/Th17 ratio in the severe subgroup were significantly lower than those in the non-severe subgroup, while serum TLR4 level and Th17 cell proportion were significantly higher ($t=4.872, 6.235, 4.186, 8.136, 4.800, 10.146$; all $P<0.001$). High serum TLR4 and severe disease were risk factors for poor prognosis [$OR(95\% CI)=2.651(1.289-5.453), 2.756(1.236-6.144)$], whereas high serum PDGF-BB and high ANXA1 were protective factors against poor prognosis in AA patients [$OR(95\% CI)=0.472(0.272-0.819), 0.615(0.436-0.868)$]. The AUC values of serum PDGF-BB, ANXA1, TLR4 alone and their combination in predicting poor prognosis of AA patients were 0.842, 0.901, 0.881, and 0.966, respectively. The AUC of the combined panel was significantly larger than that of each single indicator ($Z=3.173, 2.365, 2.001$; all $P<0.001$). When the high-risk threshold ranged from 0.03 to 0.88, the combined prediction model using PDGF-BB, ANXA1, and TLR4 yielded a higher clinical net benefit than individual indicators. **Conclusion** Serum levels of PDGF-BB, ANXA1, and TLR4 in AA patients are correlated with disease severity and Treg/Th17 imbalance. Combined detection of these markers has high value for predicting the prognosis of patients.

【Key words】 Aplastic anemia; Platelet-derived growth factor BB; Annexin A1; Toll-like receptor 4; Regulatory T cell/helper T cell 17 imbalance; Prognosis; Predictive value

再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 是一类异质性高、发病率较低的造血功能衰竭性疾病, 主要由免疫异常介导, 临床表现以出血风险增加及反复感染为主要特征^[1]。调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 与辅助性 T 细胞 17 (helper T cell 17, Th17) 分别具有免疫抑制及促炎作用, 二者平衡对维持机体免疫稳态至关重要, 现有研究表明 Treg/Th17 失衡是 AA 发生发展的关键机制^[2-3]。血小板源性生长因子 BB (platelet-derived growth factor BB, PDGF-BB) 是调控血管新生、骨形成及组织修复的关键因子, 可通过激活 PDGFR α/β 信号通路参与炎症反应、组织形成、重塑及成熟等修复阶段^[4]。研究显示, 再生障碍性贫血患者血清 PDGF-BB 水平明显降低, 并与疾病严重程度相关^[5]。膜联蛋白 A1 (annexin A1, ANXA1) 是具有促炎消退作用的蛋白, 可通过胞吐机制介导凋亡细胞的识别与清除, 其缺失会明显降低巨噬细胞吞噬效率^[6]。在 AA 患者骨髓组织中 ANXA1 表达显著降低, 可作为病情

进展的重要标志物^[7]。Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 是重要的模式识别受体, 可识别病原体及损伤相关分子模式, 在炎症反应中发挥关键作用, 研究发现其在 AA 患者骨髓组织中表达明显升高^[8-9]。基于以上研究现状, 本研究主要通过探究血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 与 AA 患者病情、Treg/Th17 失衡的关系及预后预测价值, 以期对 AA 临床研究提供新的生物标志组合, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 3 月—2024 年 8 月中国人民解放军中部战区总医院血液内科诊治的 AA 患者 85 例作为 AA 组, 男 52 例, 女 33 例, 年龄 29~41 (35.33 $\pm$ 6.07) 岁。另选取同期医院健康体检者 85 例作为 NC 组, 男 47 例, 女 38 例, 年龄 29~41 (34.79 $\pm$ 5.72) 岁。本研究已得到医院伦理委员会批准 (2021-010-011), 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符合 AA 相关诊断标准^[10];②入组前已完善相关实验室检查,可获得完整的基线临床资料。(2) 排除标准:①诊断为阵发性睡眠性血红蛋白尿症、骨髓增生异常综合征等或其他可能引起全血细胞减少的疾病;②合并其他自身免疫性疾病、活动性感染等影响血清因子水平或免疫状态;③近 4 周内有多重大手术、创伤或输血史,可能干扰炎症与免疫指标水平。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平检测:于患者入院时/健康者体检时采集其空腹肘静脉血 8 ml,其中 3 ml 离心后留取血清于-80℃条件下保存。使用 ELISA 试剂盒检测血清 PDGF-BB(CSB-E08923h,武汉华美生物工程有限公司 CUSABIO®)、ANXA1(KM093106,温州科森生物科技有限公司)、TLR4(CSB-E12954h,武汉华美生物工程有限公司 CUSABIO®)水平,实验过程严格按照说明书操作。

1.3.2 血清 Treg、Th17 细胞比例检测:取上述静脉血 5 ml,经密度梯度离心提取单个核细胞。对细胞进行染色:Treg 细胞通过 CD4、CD25 表面染色及 Foxp3 胞内染色(CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺)鉴定;Th17 细胞通过 CD4 表面染色及 IL-17A 胞内染色(CD4⁺IL-17A⁺)鉴定。使用流式细胞仪分析在淋巴细胞群中圈定 CD4⁺细胞,并分别计算 Foxp3⁺和 IL-17A⁺细胞的比例,以此评估 Treg/Th17 平衡。

1.3.3 病情程度判定:根据 Camitta 分型评估^[11] AA 患者病情严重程度,重度:骨髓象示造血细胞比例低于 25%,同时外周血常规检查结果至少符合以下 3 项中的 2 项:中性粒细胞计数<0.5×10⁹/L,血小板计数<20×10⁹/L,以及网织红细胞计数<20×10⁹/L。所有不符合上述重度标准的患者均被纳入非重度亚组,根据病情程度将 AA 患者分为非重度亚组 46 例和重度亚组 39 例。

1.3.4 预后判定:随访通过门诊复查或电话沟通实施,对 AA 患者进行为期 1 年的随访。预后不良定义为随访期间出现疾病急性复发或患者死亡事件,根据预后将 AA 患者分为预后良好亚组 58 例与预后不良亚组 27 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 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χ²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 相关和点二列系数法分别分析血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平与病情程度、Treg、Th17 细胞比例的关系;多因素 Logistic

回归分析影响 AA 患者预后的因素;受试者工作特征(ROC)曲线和 DCA 曲线评估血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平对 AA 患者预后的预测价值及预测模型临床价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平比较 与 NC 组比较,AA 组患者血清 PDGF-BB、ANXA1 水平降低,血清 TLR4 水平升高(*P*<0.01),见表 1。

表 1 NC 组与 AA 组血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum PDGF-BB, ANXA1, and TLR4 levels between NC group and AA group

组 别	例数	PDGF-BB(ng/L)	ANXA1(μg/L)	TLR4(μg/L)
NC 组	85	102.37±14.53	5.76±1.72	5.13±1.31
AA 组	85	77.56±12.42	3.58±0.93	7.20±1.64
<i>t</i> 值		11.966	10.279	9.092
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 组血清 Treg、Th17 细胞比例比较 与 NC 组比较,AA 组患者血清 Treg 细胞比例及 Treg/Th17 比值降低,血清 Th17 细胞比例升高(*P*<0.01),见表 2。

表 2 NC 组与 AA 组血清 Treg、Th17 细胞比例比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum Treg and Th17 cell ratios between NC group and AA group

组 别	例数	Treg(%)	Th17(%)	Treg/Th17
NC 组	85	6.78±0.79	1.26±0.32	5.38±0.91
AA 组	85	5.43±0.71	1.89±0.46	2.96±0.56
<i>t</i> 值		11.718	10.365	21.657
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同病情程度 AA 患者血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平及 Treg、Th17 细胞比例比较 与非重度亚组比较,重度亚组患者血清 PDGF-BB、ANXA1 水平、Treg 细胞比例、Treg/Th17 比值显著降低,血清 TLR4 水平、Th17 细胞比例显著升高(*P*<0.05),见表 3。

2.4 AA 患者血清中 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平与病情程度、Treg、Th17 细胞的相关性分析 血清 PDGF-BB、ANXA1 水平与病情程度、Th17 细胞比例呈负相关,与 Treg 细胞比例、Treg/Th17 比值均呈正相关(*P*<0.05);血清 TLR4 平与病情程度、Th17 细胞比例均呈正相关,与 Treg 细胞比例、Treg/Th17 比值均呈负相关(*P*<0.05 或 0.01),见表 4。

2.5 不同预后 AA 患者临床资料及血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平比较 与预后良好亚组比较,预

表 3 非重度亚组与重度亚组血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平及 Treg、Th17 细胞比例比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of Treg and Th17 cell ratios and serum PDGF-BB, ANXA1, TLR4 levels in severe subgroup and non-severe subgroup

项 目	非重度亚组 (<i>n</i> = 46)	重度亚组 (<i>n</i> = 39)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
PDGF-BB(ng/L)	83.46±13.85	70.61±9.67	4.872	<0.001
ANXA1(μg/L)	4.14±1.02	2.92±0.73	6.235	<0.001
TLR4(μg/L)	6.57±1.39	7.95±1.65	4.186	<0.001
Treg(%)	5.98±0.69	4.79±0.65	8.136	<0.001
Th17(%)	1.68±0.35	2.13±0.51	4.800	<0.001
Treg/Th17	3.56±0.68	2.25±0.47	10.146	<0.001

表 4 AA 患者血清中 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平与病情程度、Treg、Th17 细胞的相关性分析

Tab.4 Correlation analysis of PDGF-BB, ANXA1, and TLR4 levels in the serum of AA patients with disease severity, Treg, Th17

项 目	PDGF-BB		ANXA1		TLR4	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
病情程度	-0.602	<0.001	-0.587	0.002	0.593	0.001
Treg	0.542	0.005	0.481	0.008	-0.432	0.010
Th17	-0.501	0.007	-0.534	0.006	0.573	0.003
Treg/Th17	0.411	0.026	0.398	0.037	-0.452	0.020

后不良亚组患者血清 PDGF-BB、ANXA1 水平降低,血清 TLR4 水平及重度病情人数占比显著升高 ($P<0.01$);其他资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 5。

2.6 多因素 Logistic 分析影响 AA 患者预后不良的因素 以 AA 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(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,血清 TLR4 高、病情程度重是 AA 患者预后不良的危险因素,血清 PDGF-BB 高、ANXA1 高是 AA 患者预后不良的保护因素($P<0.01$),见表 6。

2.7 血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平预测 AA 患者预后不良的价值 绘制血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平预测 AA 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 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 及三者联合预测 AA 患者预后不良的 AUC 分别为 0.842、0.901、0.881、0.966,三者联合预测的 AUC 优于其三者单独预测 ($Z/P=3.173/<0.001$ 、 $2.365/<0.001$ 、 $2.001/<0.001$),见图 1,表 7。

2.8 血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 联合预测 AA 患者预后不良预测模型内部验证及临床价值评估 当高风

险阈值为 0.03~0.88 时,血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 联合预测 AA 患者预后不良临床净获益率优于单独预测,见图 2。

表 5 预后不良亚组与良好亚组 AA 患者临床资料及血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平比较

Tab. 5 Comparison of clinical data and serum PDGF-BB, ANXA1, and TLR4 levels of AA patients in the poor prognosis subgroup and good prognosis subgroup

项 目	预后良好亚组 (<i>n</i> = 58)	预后不良亚组 (<i>n</i> = 27)	<i>t</i> /χ ² 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男 35(60.34)	17(62.96)	0.053	0.818
	女 23(39.66)	10(37.04)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	35.52±5.31	34.92±5.64	0.476	0.636
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.84±0.87	23.12±0.95	1.342	0.183
病程($\bar{x}\pm s$,月)	5.23±3.11	5.49±3.54	0.343	0.732
吸烟[例(%)]	16(27.59)	9(33.33)	0.293	0.588
饮酒[例(%)]	19(32.76)	10(37.04)	0.150	0.699
高血压[例(%)]	8(13.79)	5(18.52)	0.318	0.573
糖尿病[例(%)]	11(18.97)	6(22.22)	0.122	0.727
AA 家族遗传史[例(%)]	3(5.17)	3(11.11)	0.990	0.320
病情程度				
[例(%)]	重度 21(36.21)	18(66.67)	6.884	0.009
	非重度 37(63.79)	9(33.33)		
白细胞($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	1.98±0.32	2.14±0.41	1.958	0.054
中性粒细胞($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	0.39±0.10	0.37±0.08	0.911	0.365
PDGF-BB($\bar{x}\pm s$,ng/L)	82.96±12.33	65.95±8.92	6.420	<0.001
ANXA1($\bar{x}\pm s$,μg/L)	4.02±1.09	2.62±0.63	6.197	<0.001
TLR4($\bar{x}\pm s$,μg/L)	6.48±1.28	8.76±1.75	6.778	<0.001

表 6 多因素 Logistic 分析影响 AA 患者预后不良的因素

Tab.6 Multivariate Logistic analysis of risk factors affecting poor prognosis in AA patients

影响因素	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
病情程度重	1.014	0.409	6.144	0.013	2.756	1.236~6.144
PDGF-BB 高	-0.751	0.281	7.139	0.008	0.472	0.272~0.819
ANXA1 高	-0.486	0.176	7.629	0.006	0.615	0.436~0.868
TLR4 高	0.974	0.368	7.019	0.008	2.651	1.289~5.453

表 7 血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平预测 AA 患者预后不良的价值比较

Tab.7 Comparison of the predictive value of serum PDGF-BB, ANXA1, and TLR4 levels for poor prognosis in AA patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
PDGF-BB	79.76 ng/L	0.842	0.747~0.912	0.963	0.672	0.635
ANXA1	3.26 μg/L	0.901	0.817~0.955	0.852	0.828	0.680
TLR4	7.57 μg/L	0.881	0.793~0.941	0.852	0.793	0.645
三者联合		0.966	0.901~0.993	0.889	0.948	0.837

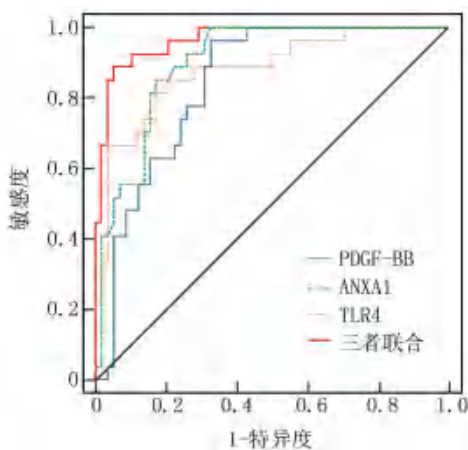


图1 血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平预测 AA 患者预后不良的价值 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of the value of serum PDGF-BB, ANXA1, TLR4 levels in predicting poor prognosis in AA patients

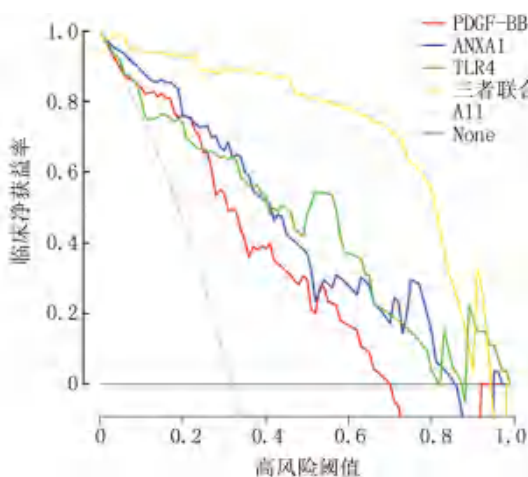


图2 血清 PDGF-BB、ANXA1、TLR4 水平预测 AA 患者预后不良的 DCA 曲线

Fig.2 DCA curve of serum PDGF-BB, ANXA1, TLR4 levels predicting poor prognosis in AA patients

3 讨论

AA 是一种由免疫介导的骨髓造血功能衰竭综合征,以造血细胞增生降低和外周血全血细胞减少为特征,临床主要表现为贫血、出血和感染。其核心病理机制尚未完全阐明,根据病情严重程度可分为重型与非重型^[12-13]。CD4⁺T 淋巴细胞是适应性免疫应答的中枢调控细胞,其中 Treg 和 Th17 为功能相互拮抗的 2 个亚群,其比例失衡与功能异常会直接破坏免疫稳态。这种紊乱是免疫系统攻击自身组织,并诱发多种自身免疫性疾病的核心机制之一^[14]。本研究观察到的 Treg 细胞比例及 Treg/Th17 比值下降、Th17 细胞比例

升高,本质是这一分化调控网络紊乱的具体体现,与以往研究结论一致^[15]。提示 Treg/Th17 失衡反映免疫细胞分化调控网络的紊乱,是 AA 发生发展中的重要机制。

PDGF-BB 是血小板源性生长因子家族中的高活性同源二聚体,能同时高效激活 PDGFR- α 和 PDGFR- β 受体。作为强效的促有丝分裂与趋化因子,通过驱动间充质细胞的增殖、迁移与存活,在创伤愈合、血管新生及骨骼形成等过程中发挥不可或缺的调控作用^[16]。本研究结果显示,PDGF-BB 在 AA 患者血清中显著降低,且与非重度患者比较,重度患者血清中 PDGF-BB 水平明显降低,其水平与病情程度、Th17 细胞比例呈负相关,与 Treg 细胞比例呈正相关,提示 PDGF-BB 可能通过调节 Treg/Th17 免疫平衡,在 AA 的疾病发生与发展中扮演重要角色。PDGF-BB 主要由血小板的 α 颗粒储存和释放。在 AA 中,免疫攻击破坏造血干细胞,导致严重的血小板减少症。重度 AA 患者血小板计数更低,这使得 PDGF-BB 的总体“原料库”显著减少,因此血清 PDGF-BB 水平整体低于健康人群和非重度患者^[17]。PDGF-BB 的缺乏可能通过损害骨髓基质功能和参与免疫调节,与 Treg/Th17 免疫失衡(Th17 升高、Treg 降低)相互影响,共同推动疾病进展^[5]。此外,与预后良好患者比较,PDGF-BB 在预后不良患者中明显下调,且其血清水平低表达是影响 AA 患者预后不良的危险因素,提示 PDGF-BB 可能是评估 AA 患者预后的潜在生物标志物。PDGF-BB 通过激活受体,能强力驱动骨髓间充质基质细胞增殖,从而修复和维持造血微环境。研究证实,AA 患者血清中 PDGF-BB 的缺乏,会直接削弱这种对健康基质细胞的增殖支持能力,PDGF-BB 的长期不足,意味着骨髓的自我修复功能严重受损,导致即使免疫攻击被清除,造血干细胞也会因为造血微环境不完整而难以重建,从根本上造成了造血恢复失败^[18]。

ANXA1 是一种钙离子依赖性磷脂结合蛋白,作为关键的促炎性反应消退介质,其主要功能是通过促进凋亡细胞清除和抑制炎症细胞过度活化,在调控炎症反应终止、组织修复及维持免疫稳态中发挥核心作用^[19]。在本研究中,AA 患者血清 ANXA1 水平明显降低,且重度患者降低更明显,其水平与病情程度、Th17 细胞比例呈负相关,与 Treg 细胞比例呈正相关,提示 ANXA1 可能通过调控炎症反应消退和细胞清除功能,参与 AA 的免疫失衡与疾病进展。ANXA1 是由糖皮质激素诱导产生的关键促炎性反应消退介质,主要通过抑制白细胞迁移与活化、促进凋亡细胞清除,从而主

动终止炎性反应^[7]。当其水平降低时,炎性反应加剧,AA 患者病情加重。研究指出,ANXA1 是维持 Treg/Th17 免疫平衡的关键因子,其缺乏会同时削弱 Treg 的免疫抑制功能并解除对 Th17 的抑制,导致促炎因子大量分泌,从而驱动免疫失衡^[7]。另外,与预后良好患者比较,ANXA1 在预后不良患者血清中显著下降,其高水平可能是影响 AA 患者预后的保护因素,提示 ANXA1 可能通过增强免疫调节和炎性反应消退,成为保护患者免于不良预后的内源性因子。ANXA1 缺乏使炎性反应无法主动消退,过度活化的 Th17 细胞等持续释放 IL-17、IFN- γ 等细胞因子,维持骨髓处于慢性、破坏性炎性反应状态,从而增加患者预后不良可能性^[20]。

TLR4 是免疫系统识别病原体的关键受体,位于免疫细胞表面,其主要功能是特异性地识别细菌毒素等危险信号,并迅速启动下游信号通路,从而介导和放大机体的先天性免疫反应与急性炎性反应过程,是抵御感染的核心分子^[21]。本研究结果表明,TLR4 在 AA 患者血清中显著升高;与非重度患者比较,其在重度患者血清中明显上升,且其水平与病情程度、Th17 细胞比例呈正相关,与 Treg 细胞比例呈负相关,提示 TLR4 可能通过持续激活先天免疫与炎性反应,加剧 AA 的免疫病理损伤,是驱动疾病进展与 Treg/Th17 失衡的重要因子。研究指出,TLR4 信号通路可干扰 Treg 分化所必需的信号。在 AA 中,受损和凋亡的造血细胞释放大量内源性损伤相关分子模式(DAMPs),其持续刺激免疫细胞和基质细胞上的 TLR4 受体。这种持续的刺激导致 TLR4 表达上调和异常活化,从而使血清中可检测到的 TLR4 水平升高。病情越严重,组织损伤越广泛,释放的 DAMPs 就越多,对 TLR4 的刺激也就越强,因此重度患者表现出更高的血清 TLR4 水平^[9]。TLR4 诱导产生的 IL-6,是 TGF- β 驱动下 Treg 分化的强力抑制剂。在高 IL-6 环境下,TGF- β 更倾向于诱导 Th17 而非 Treg^[22]。同时,本研究结果还显示,TLR4 在预后不良患者血清中明显上调,其高表达是影响 AA 患者预后不良的危险因素,提示 TLR4 可能是评估 AA 预后的潜在风险指标。TLR4 作为固有免疫受体,其过度激活可能导致免疫应答紊乱,反而削弱了对真正病原体的有效清除,或引发过度炎性反应。同时,严重的骨髓衰竭导致中性粒细胞缺乏。患者面临极高的严重感染和脓毒症风险,这是 AA 患者最主要的死亡原因之一,直接导致预后变差^[23-25]。

本研究基于以上结论,进一步将以上血清指标联合应用于 AA 患者预后的预测,效能分析结果显示,联

合预测 AUC 显著优于单独预测,提示联合预测模型具有较高预测价值。DCA 曲线评估表明,在广泛阈值范围内,联合预测临床价值显著优于单独预测。以上结果基于多维指标的客观评估,可为制定个体化的辅助治疗与随访策略提供核心依据,有助于优化临床决策流程,并潜在地提升患者的远期生存获益。本研究结果推测:在 AA 中,PDGF-BB 通过维持造血微环境、ANXA1 通过促进炎性反应消退,共同参与调控 Treg/Th17 平衡,抑制异常炎性反应;而 TLR4 通过过度激活炎性通路、促进促炎因子分泌,加剧 Treg/Th17 失衡,三者相互作用、相互影响,均围绕免疫稳态调控和造血微环境修复发挥作用,共同参与 AA 的发病进程及预后转归,且联合检测可更精准地反映患者病情严重程度及预后情况。

4 结 论

综上所述,AA 患者血清中 PDGF-BB、ANXA1 水平显著下降,TLR4 水平显著上升,三者血清水平与病情程度及 Treg/Th17 相关,且三者联合检测对 AA 患者预后具有较高预测效能。本研究为 AA 临床研究提供了新的理论依据,但受限于样本量和样本来源,本研究结论外推性需要进一步验证,后续仍需扩大样本来源及样本量验证本研究结论。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

宋森花:设计研究方案、实施研究过程、论文撰写与修改;周敏:分析试验数据,论文审核、研究指导;冉启杰:实施研究过程、数据整理、统计分析

参考文献

- [1] Wang P, Jiang W, Lai T, et al. Germline variants in acquired aplastic anemia: Current knowledge and future perspectives[J]. *Haematologica*, 2024, 109(9): 2778-2789. DOI: 10.3324/haematol.2023.284312.
- [2] Lan H, Qiu W, Wu J, et al. Formononetin reverses Treg/Th17 imbalance in immune-mediated bone marrow failure mice by regulating the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 55. DOI:10.1186/s13020-024-00919-9.
- [3] Li JP, Wu KH, Chao WR, et al. Alterations of mesenchymal stem cells on regulating Th17 and Treg differentiation in severe aplastic anemia[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(2): 553-566. DOI:10.18632/aging.204500.
- [4] Cao H, Shi K, Long J, et al. PDGF-BB improves cortical bone quality through restoring the osteogenic microenvironment in the steroid-associated osteonecrosis of rabbits[J]. *J Orthop Translat*, 2025, 52: 97-115. DOI:10.1016/j.jot.2025.03.010.
- [5] Dorofeeva AI, Shipounova IN, Nikiforova KA, et al. PDGF-BB deficiency in the blood serum from aplastic anemia patients affects bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells[J]. *Cells*, 2024, 13(22): 1908. DOI:10.3390/cells13221908.

- [6] Hou Z, Lu F, Lin J, et al. Loss of Annexin A1 in macrophages restrains efferocytosis and remodels immune microenvironment in pancreatic cancer by activating the cGAS/STING pathway[J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(9): e009318. DOI: 10.1136/jitc-2024-009318.
- [7] Liu X, Li X, Li H, et al. Annexin A1: A key regulator of T cell function and bone marrow adiposity in aplastic anaemia[J]. J Physiol, 2024, 602(22): 6125-6152. DOI: 10.1113/JP286148.
- [8] Fu Y, Gong T, Loughran PA, et al. Roles of TLR4 in macrophage immunity and macrophage-pulmonary vascular/lymphatic endothelial cell interactions in sepsis[J]. Commun Biol, 2025, 8(1): 469. DOI: 10.1038/s42003-025-07921-3.
- [9] Gao M, Meng X, Cui Y, et al. Role of macrophage TLR4 expression in the immunopathogenesis of severe aplastic anemia[J]. J Clin Lab Anal, 2025, 39(12): e70055. DOI: 10.1002/jcla.70055.
- [10] 付蓉. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.001.
- [11] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.001.
- [12] 李洋洋, 高明洁, 田飞, 等. 罗普司亭治疗再生障碍性贫血的机制与临床应用研究进展[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(4): 504-508. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.024.
- [13] 寇宏, 胡晓, 熊安秀, 等. 宜昌城区 3~6 岁儿童贫血现状调查及影响因素分析[J]. 巴楚医学, 2022, 5(3): 98-102. DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2022.03.021.
- [14] Li G, Xiong Y, Li Z, et al. Gut microbiota-derived metabolites modulate Treg/Th17 balance: Novel therapeutic targets in autoimmune diseases[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1710733. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1710733.
- [15] 吴安琪, 宁小康, 张立. 再生障碍性贫血患者外周血 Blimp-1 表达与 Treg/Th17 失衡及预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(6): 1138-1142. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2024.06.036.
- [16] Cui Z, Wu H, Xiao Y, et al. Endothelial PDGF-BB/PDGFR- β signaling promotes osteoarthritis by enhancing angiogenesis-dependent abnormal subchondral bone formation[J]. Bone Res, 2022, 10(1): 58. DOI: 10.1038/s41413-022-00229-6.
- [17] Zhou H, Zhang YF, Zhang QQ, et al. Cathepsin K inhibition alleviates periodontal bone resorption by promoting type H vessel formation through PDGF-BB/PDGFR- β axis[J]. Oral Dis, 2024, 30(8): 5335-5348. DOI: 10.1111/odi.14920.
- [18] Geppner AC. Aplastic anemia: A person-centered approach to diagnosis and treatment[J]. JAAPA, 2025, 38(4): 18-27. DOI: 10.1097/01.JAA.0000000000000195.
- [19] Gong Y, Chen L, Wang H, et al. ANXA1 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma proliferation and growth by regulating glutamine metabolism through GOT1 stabilization[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2025, 44(1): 151. DOI: 10.1186/s13046-025-03400-z.
- [20] Zemba M, Ionescu MA, Pirvulescu RA, et al. Biomarkers of ocular allergy and dry eye disease[J]. Rom J Ophthalmol, 2023, 67(3): 250-259. DOI: 10.22336/rjo.2023.42.
- [21] Luo S, Liao C, Zhang L, et al. METTL3-mediated m6A mRNA methylation regulates neutrophil activation through targeting TLR4 signaling[J]. Cell Rep, 2023, 42(3): 112259. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112259.
- [22] Zhang RY, Zhang XS, Lu C, et al. TLR4-MyD88-NF- κ B signaling imbalances Th17 and Treg cells in thymoma with myasthenia gravis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(21): 10342-10364. DOI: 10.26355/eurrev_202311_34309.
- [23] 曹翔, 曹春燕. 再生障碍性贫血患者外周血 γ 8T 细胞亚群与红细胞生成素、血小板生成素水平关系[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(12): 1309-1312. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.12.28.
- [24] 谷宏伟, 鲁静, 海鑫. 环孢素浓度对再生障碍性贫血患者糖脂和尿酸代谢以及肾功能的影响[J]. 中国医药, 2025, 20(9): 1344-1347. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2025.09.014.
- [25] Abdolrasouli A, Schelenz S. Photo Quiz: Bloodstream infection in a neutropenic patient with severe aplastic anemia[J]. J Clin Microbiol, 2023, 61(9): e0056623. DOI: 10.1128/jcm.00566-23.

(收稿日期: 2026-02-13)

作者 · 编者 · 读者

“诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

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

投稿邮箱: ynbzz@163.com

投稿系统: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>

联系电话: (0311) 85901735

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.010

论著 · 临床

脓毒症患者血清 FOXM1、CC16、LXA4 水平对并发急性肺损伤的预测价值

杨婷雯, 王晶, 谭宇卫, 郭涛, 曹维娟

基金项目: 江苏省中医药科技发展计划项目 (MS2022018)

作者单位: 210000 南京, 南京中医药大学附属医院/江苏省中医院急诊科

通信作者: 曹维娟, E-mail: 343494809@ qq.com



【摘要】目的 探讨血清叉头框蛋白 M1 (FOXM1)、Clara 细胞分泌蛋白 16 (CC16)、脂氧素 A4 (LXA4) 水平对脓毒症患者并发急性肺损伤 (ALI) 的预测价值。**方法** 选取 2021 年 7 月—2024 年 5 月南京中医药大学附属医院/江苏省中医院收治的脓毒症患者 126 例作为观察组, 根据住院期间是否并发 ALI 将脓毒症患者分为 ALI 亚组 ($n=41$) 与 N-ALI 亚组 ($n=85$), 另选取同期医院健康体检者 126 例作为健康对照组。采用 ELISA 法测定血清 FOXM1、CC16、LXA4 水平; 多因素 Logistic 回归分析脓毒症患者并发 ALI 的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线和决策曲线分析 (DCA) 评估血清 FOXM1、CC16、LXA4 水平对脓毒症患者并发 ALI 的预测效能与临床净获益。**结果** 与健康对照组比较, 观察组血清 FOXM1 水平升高, CC16、LXA4 水平降低 ($t/P=11.177/<0.001$ 、 $7.741/<0.001$ 、 $8.986/<0.001$); 与 N-ALI 亚组比较, ALI 亚组呼吸指数、序贯器官衰竭评分 (SOFA)、急性生理与慢性健康评估 II (APACHE II) 评分、FOXM1 水平升高, CC16、LXA4 水平降低 ($t/P=19.541/<0.001$ 、 $8.893/<0.001$ 、 $7.634/<0.001$ 、 $8.267/<0.001$ 、 $7.924/<0.001$ 、 $7.505/<0.001$); APACHE II 评分高、FOXM1 高是脓毒症患者并发 ALI 的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=3.125(1.472\sim6.633)$ 、 $2.489(1.662\sim4.884)$], CC16、LXA4 高为独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.803(0.688\sim0.937)$ 、 $0.734(0.636\sim0.847)$]; 血清 FOXM1、CC16、LXA4 水平及三者联合预测脓毒症患者并发 ALI 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.824、0.831、0.816、0.951, 三者联合优于各自单独预测价值 ($Z/P=3.304/0.001$ 、 $3.462/0.001$ 、 $3.298/0.001$); FOXM1、CC16、LXA4 联合模型在广泛的阈值概率范围内 (0.10~0.93) 具有较高的净获益优势。**结论** 脓毒症患者血清中 FOXM1 水平升高, CC16、LXA4 水平下降, 三者是影响并发 ALI 的独立危险因素, 联合检测对 ALI 具有优异的预测效能和临床转化潜力。

【关键词】 脓毒症; 急性肺损伤; 叉头框蛋白 M1; Clara 细胞分泌蛋白 16; 脂氧素 A4; 预测价值

【中图分类号】 R631

【文献标识码】 A

The predictive value of serum FOXM1, CC16 and LXA4 levels for concurrent acute lung injury in patients with sepsis Yang Tingwen, Wang Jing, Tan Yuwei, Guo Tao, Cao Weijuan. Department of Emergency, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine/Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Jiangsu, Nanjing 210000, China

Funding program: Jiangsu Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Program Project (MS2022018)

Corresponding author: Cao Weijuan, E-mail: 343494809@ qq.com

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of serum forkhead box M1 (FOXM1), Clara cell secretory protein 16 (CC16), and lipoxin A4 (LXA4) levels for concurrent acute lung injury (ALI) in patients with sepsis. **Methods** A total of 126 sepsis patients admitted to the Emergency Department of the Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine (Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine) from July 2021 to May 2024 were continuously enrolled as the observation group. Based on whether ALI occurred during hospitalization, patients were divided into an ALI subgroup ($n=41$) and a non-ALI subgroup ($n=85$). Additionally, 126 individuals who underwent health check-ups at the same hospital during the same period were selected as the healthy control group. Serum levels of FOXM1, CC16, and LXA4 were measured by ELISA. Multivariate logistic regression analysis was used to identify factors influencing ALI. Receiver operating characteristic (ROC) curves and decision curve analysis (DCA) were used to evaluate the predictive performance and clinical net benefit of serum FOXM1, CC16, and LXA4 levels for concurrent ALI. **Results** Compared with the healthy control group, the observation group showed significantly increased serum FOXM1 levels and significantly decreased CC16 and LXA4 levels ($t/P=11.177/<0.001$, $7.741/<0.001$, $8.986/<0.001$). Compared with the non-ALI subgroup, the ALI subgroup had significantly higher

respiratory index, SOFA score, APACHE II score, and FOXM1 levels, while CC16 and LXA4 levels were significantly lower ($t/P=19.541/<0.001$, $8.893/<0.001$, $7.634/<0.001$, $8.267/<0.001$, $7.924/<0.001$, $7.505/<0.001$). High APACHE II score and high FOXM1 expression were independent risk factors for sepsis patients developing ALI [$OR(95\% CI)=3.125 (1.472-6.633)$, $2.489 (1.662-4.884)$]; whereas high expression of CC16 and LXA4 were independent protective factors against ALI in sepsis patients [$OR(95\% CI)=0.803 (0.688-0.937)$, $0.734 (0.636-0.847)$]. The AUCs for serum FOXM1, CC16, LXA4, and their combination in predicting ALI in sepsis patients were 0.824, 0.831, 0.816, and 0.951, respectively, with the combination significantly outperforming each marker alone (DeLong test, $Z/P=3.304/0.001$, $3.462/0.001$, $3.298/0.001$). The combined model of FOXM1, CC16, and LXA4 showed a high net benefit advantage within a wide threshold probability range (0.10–0.93). **Conclusion** FOXM1 expression is upregulated in the serum of patients with sepsis, while CC16 and LXA4 expressions are downregulated. These three markers are independent factors associated with concurrent ALI. Combined detection of these three biomarkers demonstrates excellent predictive efficiency and clinical translational potential for ALI.

【Key words】 Sepsis; Acute lung injury; Forkhead box M1; Clara cell secretory protein 16; Lipoxin A4; Prediction value

脓毒症是因宿主反应失调而危及生命的器官功能障碍,以严重全身炎症反应和多器官功能衰竭风险为特征^[1]。肺是脓毒症最易受累的器官,其诱发的急性肺损伤(acute lung injury, ALI)主要表现为难治性低氧血症、呼吸窘迫及非心源性肺水肿,病死率可达34%~45%^[2-3]。因此,寻找有效的ALI早期预测标志物对改善预后至关重要。叉头框蛋白M1(forkhead box M1, FOXM1)可通过调控细胞周期、增殖与分化等过程维持稳态,在ALI/急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)等肺部疾病中具有治疗潜力^[4]。Clara细胞分泌蛋白16(Clara cell secretory protein 16, CC16)可反映肺上皮损伤,还能通过调节炎症反应与DNA修复途径主动防止肺损伤^[5]。脂氧素A4(lipoxin A4, LXA4)是一种重要的内源性炎症消退介质,通过抑制中性粒细胞募集与活化,在ALI中发挥保护作用^[6]。基于上述背景,FOXM1、CC16与LXA4可能分别通过调控肺泡上皮修复、抑制炎症反应通路及促进炎症反应消退等机制参与ALI的病理进程。为此,本研究旨在探讨三者与脓毒症患者并发ALI的关联,以期为早期识别高危人群、改善临床预后提供理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2021年7月—2024年5月南京中医药大学附属医院/江苏省中医院收治的脓毒症患者126例作为观察组,男67例,女59例,年龄50~78(62.90 ± 7.81)岁;脓毒症病程3~28(10.42 ± 4.18)d;感染诱因:肺部感染41例,腹腔感染55例,其他(如尿路、血流感染等)30例;吸烟史68例,饮酒史55例;高血压家族史45例,糖尿病家族史38例。根据住院期间是否并发ALI将脓毒症患者分为ALI亚组($n=41$)与N-ALI亚组($n=85$),其中轻度ALI(氧合指数200~

300 mmHg)28例,中度ALI(氧合指数 ≤ 200 mmHg)13例。另选取同期医院健康体检者126例作为健康对照组,男56例,女70例,年龄51~78(61.28 ± 7.52)岁。观察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(伦审JSZY202104012-02号),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)ALI诊断标准:ALI的诊断基于公认标准:急性起病、氧合指数 ≤ 300 mmHg、胸部X线显示双肺浸润影,且临床排除心源性肺水肿等所致左心房高压^[7]。(2)纳入标准:①脓毒症诊断符合国际共识标准^[8];②临床资料完整。(3)排除标准:①合并血液系统疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、严重神经系统疾病、严重心/肾功能不全、严重代谢性疾病或慢性阻塞性肺疾病(COPD);②ICU住院时间 <24 h;③既往病史不明确。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清FOXM1、CC16、LXA4水平检测:于患者入院24 h内/健康体检者体检当日采集其空腹肘静脉血5 ml,注入不含抗凝剂的促凝管,离心($3\ 000$ r/min, 10 min)取血清, -80°C 保存待测。以ELISA法测定FOXM1(茁彩生物公司试剂盒,货号ZC-558890)、CC16(江莱生物公司试剂盒,货号JL10256)及LXA4(elabscience试剂盒,货号E-EL-0053)水平。具体操作严格遵循试剂盒说明书进行,所有样本均设复孔,使用全自动酶标仪(Perlong,型号DNM-9602G)于450 nm波长下读取吸光度值,根据标准曲线计算各指标浓度。

1.3.2 病情判定:采用重症评分系统量化患者病情严重程度:(1)急性生理与慢性健康评估II(APACHE II)评分^[9]:总分0~71分,涵盖急性生理学参数(12项)、年龄及慢性健康状况。评分与病情严重程度及

死亡风险呈正相关。(2)序贯器官衰竭评分(SOFA)^[8]:总分0~24分,依次评估呼吸、心血管、肝脏、凝血、肾脏及神经系统等6个器官系统的功能状态,每项0~4分,可反映脓毒症相关器官功能障碍的演变趋势。

1.4 统计学方法 采用SPSS 27.0软件处理研究数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 t 检验;多因素Logistic回归分析脓毒症患者并发ALI的影响因素;受试者工作特征曲线(ROC)和决策曲线分析(DCA)评估血清FOXMI、CC16、LXA4水平对脓毒症患者并发ALI的预测效能与临床净获益。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血清FOXMI、CC16、LXA4水平比较 与健康对照组比较,观察组血清FOXMI水平升高,CC16、LXA4水平降低($P<0.001$),见表1。

表1 健康对照组与观察组血清FOXMI、CC16、LXA4水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum FOXMI, CC16, and LXA4 levels between the healthy control group and the observation group

组别	例数	FOXMI (ng/L)	CC16 (ng/L)	LXA4 (μg/L)
健康对照组	126	43.51±8.64	102.31±25.61	26.84±5.07
观察组	126	58.78±12.67	80.95±17.42	21.59±4.16
t 值		11.177	7.741	8.986
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2亚组临床资料及血清FOXMI、CC16、LXA4水平比较 与N-ALI亚组比较,ALI亚组呼吸指数、SOFA评分、APACHE II评分、FOXMI水平升高,CC16、LXA4水平降低($P<0.01$);2组其他临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.3 多因素Logistic回归分析脓毒症患者并发ALI的影响因素 以脓毒症患者并发ALI为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以表2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:APACHE II评分高、FOXMI高是脓毒症患者并发ALI的独立危险因素,CC16、LXA4高为独立保护因素($P<0.05$),见表3。

2.4 血清FOXMI、CC16、LXA4水平对脓毒症患者并发ALI的预测效能 绘制血清FOXMI、CC16、LXA4水平预测脓毒症患者并发ALI的价值ROC曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清FOXMI、CC16、LXA4水平及三者联合预测脓毒症患者并发ALI的

表2 N-ALI亚组与ALI亚组临床资料及血清FOXMI、CC16、LXA4水平比较

Tab.2 Comparison of clinical data and serum levels of FOXMI, CC16, and LXA4 in N-ALI subgroup and ALI subgroup

项目		N-ALI 亚组 ($n=85$)	ALI 亚组 ($n=41$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	44(51.76)	23(56.10)	0.209	0.648
	女	41(48.24)	18(43.90)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		62.13±7.68	64.51±8.34	1.585	0.116
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)		23.19±2.47	23.94±2.52	1.586	0.115
基础疾病 [例(%)]	高血压	28(32.94)	17(41.46)	0.875	0.350
	糖尿病	24(28.24)	14(34.15)	0.459	0.498
	冠心病	15(17.65)	9(21.95)	0.332	0.564
感染部位 [例(%)]	肺部	23(27.06)	18(43.90)	3.757	0.153
	腹腔	41(48.24)	14(34.15)		
	其他	21(24.71)	9(21.95)		
平均住ICU时间($\bar{x}\pm s$,d)		12.94±3.16	14.01±4.09	1.614	0.109
气管插管机械通气[例(%)]		15(17.65)	11(26.83)	1.424	0.233
呼吸指数($\bar{x}\pm s$)		0.95±0.23	2.38±0.59	19.541	<0.001
WBC($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)		13.55±2.94	14.59±3.12	1.824	0.071
SOFA评分($\bar{x}\pm s$,分)		8.25±1.86	11.84±2.59	8.893	<0.001
APACHE II评分($\bar{x}\pm s$,分)		17.69±4.65	24.95±5.67	7.634	<0.001
FOXMI($\bar{x}\pm s$,ng/L)		52.16±11.42	72.49±15.64	8.267	<0.001
CC16($\bar{x}\pm s$,ng/L)		90.46±21.35	61.23±14.47	7.924	<0.001
LXA4($\bar{x}\pm s$,μg/L)		23.58±4.61	17.46±3.52	7.505	<0.001

表3 多因素Logistic回归分析脓毒症患者并发ALI的影响因素

Tab.3 Logistic regression analysis of risk factors affecting ALI in sepsis patients

自变量	β 值	SE值	Wald值	P 值	OR值	95%CI
呼吸指数高	0.998	0.517	3.727	0.054	2.713	0.985~7.474
SOFA评分高	1.100	0.582	3.574	0.059	3.005	0.960~9.403
APACHE II评分高	1.139	0.384	8.805	0.003	3.125	1.472~6.633
FOXMI高	1.047	0.275	14.494	<0.001	2.489	1.662~4.884
CC16高	-0.219	0.079	7.713	0.005	0.803	0.688~0.937
LXA4高	-0.309	0.073	17.946	<0.001	0.734	0.636~0.847

AUC分别为0.824、0.831、0.816、0.951,三者联合优于各自单独预测价值($Z/P=3.304/0.001$ 、 $3.462/0.001$ 、 $3.298/0.001$),见表4、图1。

表4 血清FOXMI、CC16、LXA4水平对脓毒症患者并发ALI的预测效能

Tab.4 Comparison of the predictive value of serum FOXMI, CC16, and LXA4 levels for ALI in sepsis patients

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
FOXMI	58.13 ng/L	0.824	0.746~0.886	0.927	0.647	0.574
CC16	72.33 ng/L	0.831	0.754~0.892	0.878	0.659	0.537
LXA4	22.72 μg/L	0.816	0.738~0.880	0.902	0.671	0.573
三者联合		0.951	0.897~0.981	0.854	0.965	0.819

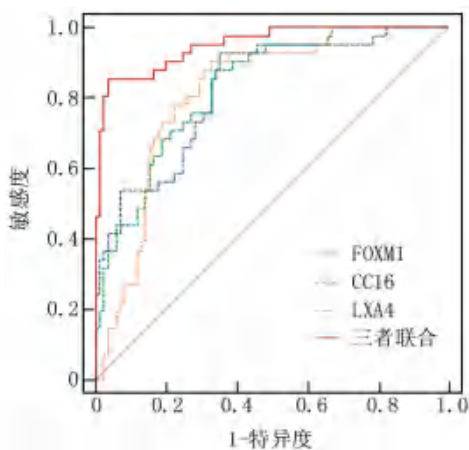


图1 血清 FOXM1、CC16、LXA4 水平预测脓毒症患者并发 ALI 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum FOXM1, CC16, and LXA4 levels predicting ALI in patients with sepsis

2.5 预测模型的临床价值评估 DCA 分析证实, FOXM1、CC16、LXA4 联合模型在广泛的阈值概率范围内(0.10~0.93)具有较高的净获益优势,见图 2。

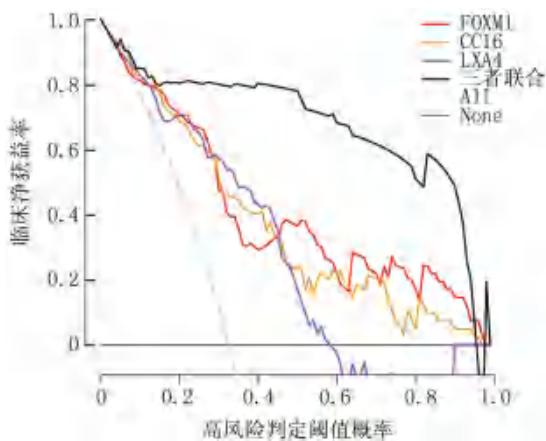


图2 评估预测模型临床价值的 DCA 曲线

Fig.2 DCA curve for evaluating the clinical value of the predictive model

3 讨论

ALI 是脓毒症常见且危重的临床并发症,以严重肺部炎症反应、血管通透性增高、肺泡上皮损伤及呼吸功能衰竭为主要特征,失控的炎症反应常导致 ALI 进展为更严重的表现形式——ARDS^[10-11]。ALI 在脓毒症中的发生率为 25%~45%,目前临床治疗手段有限,主要依靠肺保护性通气及精细化液体管理等支持措施,病死率仍居高不下^[12]。本研究 126 例脓毒症患者中,并发 ALI 者 41 例(32.54%),发生率与文献报道一致,再次印证该并发症的高发性和临床危害。因此,早

期识别与干预脓毒症相关 ALI 是改善预后的关键。现有临床评估体系如呼吸指数、SOFA 评分及 APACHEII 评分等,能较好地反映患者全身病情严重程度,并被证实与 ALI 发生风险相关^[13]。然而,上述指标多反映全身性病情严重程度,尚缺乏对肺特异性损伤与炎症反应消退过程的针对性评估。基于此,本研究进一步聚焦于在肺损伤与炎症反应调节中具有重要功能的血清标志物,以期早期识别提供更为特异、灵敏的参考依据。

FOXM1 作为调控细胞周期进程、增殖与存活的关键转录因子,在肺发育及损伤后修复中具有双重作用^[14]。既往研究多强调其促修复潜能,Luo 等^[15]研究发现,FOXM1 可通过激活 Wnt/ β -catenin 通路促进 II 型肺泡上皮细胞增殖,加速屏障重建。然而,在持续性全身炎症反应背景下,FOXM1 的上调可能偏离其生理性修复轨道,转而参与病理性炎症反应放大或异常修复反应。黄明民等^[16]研究报道,血清 FOXM1 水平在 COPD 患者中显著升高,且其升高程度与肺功能恶化程度一致,提示其高表达可能与肺部疾病的进展及预后相关。本研究观察到,脓毒症患者血清 FOXM1 水平显著高于健康人群,且在并发 ALI 患者中进一步升高,提示其表达程度与肺损伤严重程度呈正相关。机制上,ALI 所引起的广泛肺上皮和内皮细胞损伤可能刺激 FOXM1 表达代偿性升高,从而启动细胞周期、促进肺泡上皮的增殖与修复。然而,在持续失控的炎症反应状态下,此类代偿性修复反应往往不足以对抗损伤,导致修复过程受阻,甚至可能加剧异常增殖及炎症反应信号通路激活,共同促进肺损伤的进一步恶化^[17]。本研究进一步发现,FOXM1 对 ALI 的发生具有良好的预测能力,提示 FOXM1 不仅反映病理进程,还可作为早期预警信号,其快速上升或可提示肺特异性损伤已启动,为精准干预提供时间窗。

CC16 作为由 Clara 细胞特异性分泌的肺蛋白,具有抗炎和抗氧化功能,在 ARDS、COPD 等肺部疾病患者体内其水平下降,标志着肺局部免疫防御功能的受损^[18]。Chen 等^[19]研究发现,CC16 通过调控嗜酸性粒细胞的迁移与炎症反应,影响 COPD 的疾病进程,其血清水平与疾病严重程度呈负相关。本研究发现,ALI 患者血清 CC16 水平显著低于未并发 ALI 患者,其高表达是影响 ALI 的独立保护因素,表明 CC16 对呼吸道氧化应激及炎症反应具有保护作用。其机制可能在于,CC16 通过抑制 NF- κ B 等炎症信号通路发挥抗炎效应,并有助于维持肺上皮屏障完整性。而在 ALI 状态下,其水平下降会削弱其对磷脂酶 A2 活性的抑制能力,导致肺表面活性物质过度降解、肺泡上皮屏障破

坏和通透性增加,从而加剧 ALI 病情进展^[18]。与 COPD 等慢性肺部疾病中 CC16 随疾病分期呈渐进性下降的特点不同,本研究中脓毒症相关 ALI 患者 CC16 的降低更为急剧,可能反映急性损伤背景下肺上皮快速破坏与炎性反应失控的共同作用,本研究中 CC16 预测 ALI 的 AUC 达 0.831,优于其在 COPD 预后评估中的表现(AUC=0.782),提示 CC16 在 ALI 背景下可能具有更显著的早期变化及预测价值^[20]。

LXA4 具有多重呼吸保护作用,可通过调节支气管上皮离子转运、增加气道表面液体容量、促进上皮修复与紧密连接形成,从而维持上皮屏障完整性并抑制炎性反应^[21]。常秀明等^[22]研究显示,从健康人群到 COPD 稳定期及急性加重期患者,其血清 LXA4 水平呈逐步下降趋势,且 LXA4 低表达是 COPD 预后不良的独立危险因素,对临床结局具有一定预测价值。本研究中,ALI 患者血清 LXA4 同样显著下调,并被证实为其独立保护因素,进一步支持其在 ALI 过程中的积极角色。此外, Li 等^[23]研究从机制层面揭示, LXA4 可通过激活 ALX/FPR2 受体抑制炎性反应与铁死亡,从而缓解 COPD 进程。结合现有研究分析, LXA4 作为内源性促消退介质,其低表达表明机体主动终止炎性反应的能力受损,导致中性粒细胞持续浸润与活化,大量释放蛋白酶和活性氧,无法被有效清除,从而加剧肺血管通透性增加和肺泡上皮损伤,促进 ALI 进展^[6]。进一步分析 LXA4 对 ALI 的预测价值发现,其预测的 AUC 为 0.816,这标志着血清 LXA4 水平有望成为预测 ALI 发生的有效生物标志物。

综合本研究发现,血清 FOXM1 升高与 CC16、LXA4 降低并非孤立事件,而是可能共同映射了脓毒症相关 ALI 进程中 3 个关键生物学环节的失衡: FOXM1 上调反映炎性反应驱动与异常修复激活, CC16 的减少提示肺上皮屏障防御功能受损,而 LXA4 的耗竭则标志内源性炎性反应消退程序受阻。三者分别对应“炎性反应启动—组织防御—炎性反应终止”的动态轴心,其协同失调可能加速肺泡—毛细血管屏障破坏,推动 ALI 发生与发展。值得注意的是,将这 3 个具有互补机制背景的生物标志物整合为联合预测模型,显著提升了预测效能(AUC=0.951),表明该模型在排除非 ALI 患者方面具有极强的可靠性。DCA 曲线证实,该联合策略在广泛的临床干预阈值概率范围(0.10~0.93)内均能带来显著的净获益。提示 FOXM1、CC16、LXA4 的联合检测对 ALI 早期识别具有重要的临床预测价值,其卓越的特异性为干预时机的选择提供了高可信度的决策依据,有望为高危患者的

风险分层和精准防治提供重要视角和潜在靶点。

4 结 论

综上所述,脓症患者血清中 FOXM1 表达上调, CC16、LXA4 表达下调,三者是影响 ALI 并发的独立因素,联合检测对 ALI 具有优异的预测效能和临床转化潜力。本研究有助于早期识别 ALI 高危患者,并为靶向调节炎性反应与修复平衡提供了新思路。然而,本研究为单中心观察性设计,且未涉及动物或细胞实验深入验证机制。未来需开展多中心、大样本研究进一步验证其预测价值,同时通过基础实验深入探索 FOXM1/CC16/LXA4 轴在脓毒症肺损伤中的具体调控机制,为干预策略开发提供理论依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨婷雯:研究设计,数据收集与分析,论文撰写与修改;王晶:数据收集、统计分析,图表制作;谭宇卫:实验操作,数据整理;郭涛:临床病例筛选,患者资料整理;曹维娟:研究设计指导,论文审阅与修订,研究监督与支持

参考文献

- [1] He RR, Yue GL, Dong ML, et al. Sepsis biomarkers: Advancements and clinical applications-a narrative review[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(16):9010-9017. DOI: 10.3390/ijms25169010.
- [2] Qiao X, Yin J, Zheng Z, et al. Endothelial cell dynamics in sepsis-induced acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Pathogenesis and therapeutic implications[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1):241-252. DOI: 10.1186/s12964-024-01620-y.
- [3] Chen Q, Mao Y, Cai S, et al. Integrated bioinformatics and molecular docking analysis reveal potential hub genes and targeted therapeutics in sepsis-associated acute lung injury [J]. Front Immunol, 2025, 16(12):1684-1691. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1684774.
- [4] Chen T, Ni M, Wang H, et al. The reparative effect of FOXM1 in pulmonary disease[J]. Lung, 2024, 203(1):1-11. DOI: 10.1007/s00408-024-00773-4.
- [5] Liu L, Fandino J, O'Toole DP. Therapeutic application of extracellular vesicle-encapsulated CC16 in acute lung injury[J]. Mol Ther, 2023, 31(5):1194-1195. DOI: 10.1016/j.ymthe.2023.03.025.
- [6] Pan WH, Hu X, Chen B, et al. The effect and mechanism of Lipoxin A4 on neutrophil function in LPS-induced lung injury[J]. Inflammation, 2022, 45(5):1950-1967. DOI: 10.1007/s10753-022-01666-5.
- [7] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(12):706-710. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2006.12.002.
- [8] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8):801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [9] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: A severity of disease classification system[J]. Crit Care Med, 1985, 13(10):818-829.

(下转 705 页)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.011

论著 · 临床

血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平对脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征的预测及其与预后的关系

李绒绒, 王米, 李晨辉, 陈恬璐, 高航

基金项目: 陕西省卫生健康科研项目 (2023C0113)

作者单位: 710000 西安, 陕西省西安市人民医院/西安市第四医院重症医学科

通信作者: 王米, E-mail: shanxiwangmi@163.com



【摘要】目的 探讨血清和糖皮质激素调节激酶 1 (SGK1)、丝裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3)、C-X3-C 基序趋化因子受体 1 (CX3CR1) 水平对脓毒症患者并发急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的预测价值及其与预后的关系。**方法** 选取 2024 年 6 月—2025 年 11 月西安市人民医院/西安市第四医院重症医学科收治的脓毒症患者 119 例为脓毒症组, 根据是否并发 ARDS 分为 ARDS 亚组 ($n=50$) 和非 ARDS 亚组 ($n=69$), 又根据住院 28 d 生存结局分为存活亚组 ($n=81$) 与死亡亚组 ($n=38$); 另选取同期医院健康体检者 119 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平对脓毒症患者并发 ARDS 及预后不良的预测价值; 校准曲线验证预测模型的预测概率与临床实际发生概率的吻合程度。**结果** 脓毒症组血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平高于健康对照组 ($t/P=24.570/<0.001$, $14.283/<0.001$, $19.703/<0.001$); ARDS 亚组血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平高于非 ARDS 亚组 ($t/P=4.979/<0.001$, $3.146/0.002$, $4.698/<0.001$); 死亡亚组血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平高于存活亚组 ($t/P=6.482/<0.001$, $5.217/<0.001$, $6.978/<0.001$)。血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平单独及三者联合预测脓毒症并发 ARDS 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.864、0.716、0.775、0.936, 三者联合优于各自单独预测价值 ($Z/P=2.731/0.006$, $3.927/0.001$, $3.159/0.002$); 血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平单独及三者联合预测脓毒症患者预后不良的 AUC 分别为 0.788、0.691、0.756、0.877, 三者联合优于各自单独预测价值 ($Z/P=2.457/0.008$, $4.344/<0.001$, $3.626/0.001$)。校准曲线与理想曲线贴合度高, 模型预测的概率和真实发生的概率差异很小, 模型的预测准确性、可靠性较强。**结论** 血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平与脓毒症患者并发 ARDS 密切相关, 三者联合检测对脓毒症并发 ARDS 具有较高的预测价值, 且血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 高提示脓毒症患者预后不良。

【关键词】 脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征; 和糖皮质激素调节激酶 1; 丝裂原活化蛋白激酶 3; C-X3-C 基序趋化因子受体 1; 预后

【中图分类号】 R631; R563.8

【文献标识码】 A

The prediction of serum SGK1, MAPK3 and CX3CR1 levels for sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome and their relationship with prognosis Li Rongrong, Wang Mi, Li Chenhui, Chen Tianlu, Gao Hang. Department of Intensive Care Medicine, Xi'an People's Hospital/Xi'an Fourth Hospital, Shaanxi, Xi'an 710000, China

Funding program: Shaanxi Provincial Health Research Project Plan Project (2023C0113)

Corresponding author: Wang Mi, E-mail: shanxiwangmi@163.com

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of serum glucocorticoid-regulated kinase 1 (SGK1), mitogen-activated protein kinase 3 (MAPK3), and C-X3-C motif chemokine receptor 1 (CX3CR1) levels for sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and their relationship with patient prognosis. **Methods** A total of 119 patients with sepsis admitted to the Department of Critical Care Medicine of Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital) from June 2024 to November 2025 were selected as the case group. They were divided into the concurrent sub-group ($n=50$) and the non-concurrent sub-group ($n=69$) based on whether they developed ARDS. According to the survival outcome of sepsis patients within 28 days of hospitalization, they were further divided into the survival sub-group ($n=81$) and the death sub-group ($n=38$). Meanwhile, 119 healthy individuals who underwent physical examinations at the same hospital during the same period were selected as the healthy control group. The expression levels of serum SGK1, MAPK3, and CX3CR1 were deter-

mined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum SGK1, MAPK3, and CX3CR1 for the occurrence of sepsis complicated with ARDS and poor prognosis. The calibration curve was used to verify the consistency between the predicted probability of the model and the actual clinical occurrence probability. **Results** Compared with the healthy control group, the levels of SGK1, MAPK3 and CX3CR1 in the case group increased ($t/P=24.570/ < 0.001$, $14.283/ < 0.001$, $19.703/ < 0.001$). The levels of serum SGK1, MAPK3 and CX3CR1 in the concurrent subgroup were all higher than those in the non-concurrent subgroup ($t/P=4.979/ < 0.001$, $3.146/ < 0.001$, $4.698/ < 0.001$). The levels of serum SGK1, MAPK3 and CX3CR1 in the death subgroup were higher than those in the survival subgroup ($t/P=6.482/ < 0.001$, $5.217/ < 0.001$, $6.978/ < 0.001$). The AUCs of serum SGK1, MAPK3, CX3CR1 and the combination of the three for predicting sepsis complicated with ARDS were 0.864, 0.716, 0.775 and 0.936, respectively. The combination of the three is superior to their individual predictive values ($Z/P=2.731/0.006$, $3.927/0.001$, $3.159/0.002$). The AUCs of serum SGK1, MAPK3, CX3CR1 and the combination of the three for predicting poor prognosis in patients with sepsis were 0.788, 0.691, 0.756 and 0.877, respectively. The combination of the three is superior to their individual predictive values ($Z/P=2.457/0.008$, $4.344/ < 0.001$, $3.626/0.001$). The calibration curve (solid line) has a high degree of conformity with the ideal curve (dashed line), and the probability predicted by the model and the actual probability of occurrence have a very small difference. The prediction accuracy and reliability of the model are relatively strong. **Conclusion**

The levels of serum SGK1, MAPK3, and CX3CR1 are closely related to sepsis complicated with ARDS. The combined detection of the three has a high predictive value for sepsis complicated with ARDS, and decreased SGK1 and increased MAPK3 and CX3CR1 levels suggest a poor prognosis for patients.

【Key words】 Sepsis; Acute respiratory distress syndrome; Serum and glucocorticoid regulated kinase 1; Mitogen-activated protein kinase 3; C-X3-C motif chemokine receptor 1; Prognosis

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是脓毒症常见的临床并发症,其特征包括血氧骤降、血氧水平低下及需要机械呼吸支持^[1-2]。尽管肺保护性通气等治疗手段已广泛应用,但 ARDS 病死率仍高达 40%^[3-4]。血清和糖皮质激素调节激酶 1 (serum and glucocorticoid regulated kinase 1, SGK1) 参与多种生理过程,血清 SGK1 水平降低与脓毒症病情加重及 28 d 死亡相关,可用于监测患者的预后情况^[5]。研究表明,丝裂原活化蛋白激酶 3 (mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3) 在脓毒症诱导的致命性肺损伤中起到关键介导作用,而 MAPK3 所属的 MAPK 家族通路与 p38MAPK 通路类似,均参与脓毒症状态下的炎症反应信号传导^[6]。C-X3-C 基序趋化因子受体 1 (C-X3-C motif chemokine receptor 1, CX3CR1) 介导的炎症反应已被证实多种炎症反应性疾病中发挥作用,如慢性阻塞性肺疾病等^[7-8]。三者血清水平联合检测对脓毒症并发 ARDS 的预测价值及与预后的相关性研究尚不完善,本研究旨在通过检测三者血清水平,探讨其在疾病预测及预后评估中的作用,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2024 年 6 月—2025 年 11 月西安市人民医院/西安市第四医院重症医学科收治的脓毒症患者 119 例为脓毒症组,病程 (5.32±2.15) d;病情分级:轻度 23 例,中度 65 例,重度 31 例;基础疾病:高

血压 45 例,糖尿病 37 例,冠心病 24 例;感染部位:肺部 63 例,腹腔 32 例,泌尿系统 15 例,其他 9 例;APACHE II 评分 (25.19±4.83) 分;SOFA 评分 (11.96±3.36) 分。根据脓毒症患者是否并发 ARDS 分为 ARDS 亚组 50 例和非 ARDS 亚组 69 例,另选取同期医院健康体检者 119 例为健康对照组。与健康对照组比较,脓毒症组 WBC、NEU、PCT、CRP、ALT、AST、LAC 升高,PLT、PaO₂/FiO₂ 降低 ($P<0.05$),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (KL202405019),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符合《2021 年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南》^[9] 中脓毒症诊断标准;②年龄 18~75 岁;③临床资料完整。(2) 排除标准:①合并恶性肿瘤患者;②近 1 个月内使用免疫抑制剂的患者;③合并严重肝肾功能衰竭 (非脓毒症继发) 患者;④妊娠或哺乳期女性。

1.3 血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平检测 于患者/健康体检者空腹状态下抽取肘静脉血 5 ml,离心留取上层清液分装,放置于 -80℃ 冰箱中冻存备用。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 SGK1 (上海晶风生物科技有限公司)、MAPK3 (上海百生跃生物科技有限公司)、CX3CR1 (齐一生物科技上海有限公司) 水平,严格按照试剂盒说明书操作。

1.4 随访及分组 所有脓毒症患者住院期间进行 28 d 随访,每日 1 次,随访内容包括患者生命体征、

表 1 健康对照组与脓毒症组临床资料比较

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

项 目	健康对照组 (<i>n</i> = 119)	脓毒症组 (<i>n</i> = 119)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
男[例(%)]	70(58.82)	71(59.66)	0.017	0.895
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	56.40±7.72	56.48±7.75	0.080	0.936
家族遗传史[例(%)]	4(3.36)	9(7.56)	2.034	0.154
WBC($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	6.85±1.52	14.91±2.27	32.184	<0.001
NEU($\bar{x}\pm s$,%)	55.68±6.82	79.02±8.75	22.950	<0.001
LYM($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	1.05±0.24	1.02±0.22	1.005	0.316
Hb($\bar{x}\pm s$,g/L)	110.58±18.63	109.97±17.77	0.258	0.796
PLT($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	234.52±35.06	167.90±20.52	17.890	<0.001
PCT($\bar{x}\pm s$,μg/L)	0.25±0.05	4.69±2.08	23.279	<0.001
CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	2.58±0.65	105.06±16.71	66.851	<0.001
ALT($\bar{x}\pm s$,U/L)	23.48±4.26	75.66±19.82	28.078	<0.001
AST($\bar{x}\pm s$,U/L)	23.54±4.19	88.27±12.90	52.061	<0.001
PaO ₂ /FiO ₂ ($\bar{x}\pm s$,mmHg)	402.65±46.94	203.71±34.31	37.325	<0.001
LAC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.18±0.32	3.15±0.51	35.693	<0.001

临床症状变化、实验室检查结果及生存状态,根据住院 28 d 预后情况分为存活亚组(*n* = 81)和死亡亚组(*n* = 38)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析与可视化绘图工作。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平对脓毒症患者并发 ARDS 及预后不良的预测价值;校准曲线验证预测模型的预测概率与临床实际发生概率的吻合程度。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平比较 脓毒症组血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平高于健康对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.01),见表 2。

表 2 健康对照组和脓毒症组血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$,μg/L)

Tab.2 Comparison of serum SGK1, MAPK3, and CX3CR1 levels between the healthy control group and the case group

组 别	例数	SGK1	MAPK3	CX3CR1
健康对照组	119	10.25±1.65	28.49±4.16	32.19±4.85
脓毒症组	119	16.48±2.22	36.23±4.20	45.34±5.43
<i>t</i> 值		24.570	14.283	19.703
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情脓毒症患者血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平比较 ARDS 亚组血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平高于非 ARDS 亚组,差异有统计学意义(*P* < 0.01),见表 3。

表 3 非 ARDS 亚组和 ARDS 亚组脓毒症患者血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$,μg/L)

Tab.3 Comparison of serum levels of SGK1, MAPK3, and CX3CR1 in ARDS subgroup and non-ARDS subgroup

组 别	例数	SGK1	MAPK3	CX3CR1
非 ARDS 亚组	69	15.62±2.20	35.20±4.10	43.35±5.40
ARDS 亚组	50	17.67±2.24	37.65±4.32	48.08±5.45
<i>t</i> 值		4.979	3.146	4.698
<i>P</i> 值		<0.001	0.002	<0.001

2.3 不同预后脓毒症患者血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平比较 死亡亚组血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平高于存活亚组,差异有统计学意义(*P* < 0.01),见表 4。

表 4 存活亚组与死亡亚组脓毒症患者血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$,μg/L)

Tab.4 Comparison of serum levels of SGK1, MAPK3, and CX3CR1 in the survival subgroup and death subgroup patients

组 别	例数	SGK1	MAPK3	CX3CR1
存活亚组	81	15.58±2.23	34.85±4.16	42.96±5.26
死亡亚组	38	18.41±2.20	39.16±4.29	50.41±5.78
<i>t</i> 值		6.482	5.217	6.978
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平对脓毒症患者并发 ARDS 及预后不良的预测价值 绘制血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 预测脓毒症患者并发 ARDS 及预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平单独及三者联合预测脓毒症并发 ARDS 的 AUC 分别为 0.864、0.716、0.775、0.936,三者联合优于各自单独预测价值(*Z*/*P* = 2.731/0.006、3.927/0.001、3.159/0.002);血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平单独及三者联合预测脓毒症患者预后不良的 AUC 分别为 0.788、0.691、0.756、0.877,三者联合优于各自单独预测价值(*Z*/*P* = 2.457/0.008、4.344/<0.001、3.626/0.001),见表 5、图 1、2。

2.5 校准曲线 校准曲线显示模型预测概率与真实发生概率贴合度高,SGK1、MAPK3、CX3CR1 联合检测模型具有良好的预测准确性与可靠性,见图 3。

表 5 血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平对脓毒症患者并发 ARDS 及预后不良的预测价值

Tab.5 The value of serum SGK1, MAPK3, and CX3CR1 in predicting sepsis complicated with ARDS and poor prognosis

项 目	截断值 ($\mu\text{g/L}$)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登 指数
并发 ARDS						
SGK1	16.366	0.864	0.789~0.920	0.800	0.522	0.322
MAPK3	36.848	0.716	0.626~0.795	0.540	0.787	0.327
CX3CR1	46.057	0.775	0.690~0.847	0.780	0.667	0.447
三者联合		0.936	0.876~0.973	0.820	0.797	0.617
预后不良						
SGK1	17.180	0.788	0.704~0.858	0.842	0.790	0.632
MAPK3	37.293	0.691	0.600~0.773	0.553	0.802	0.355
CX3CR1	47.838	0.756	0.668~0.830	0.711	0.778	0.489
三者联合		0.877	0.804~0.930	0.895	0.914	0.809

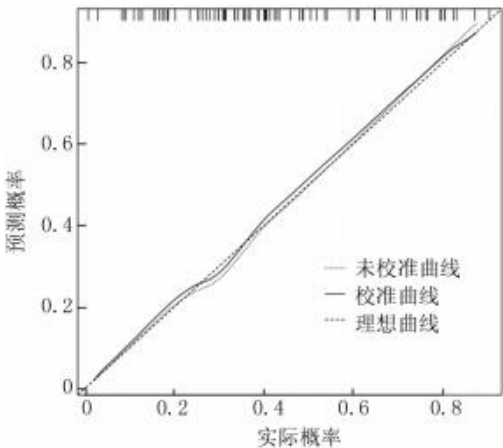


图 3 预测模型的校准曲线

Fig.3 Calibration curve result graph

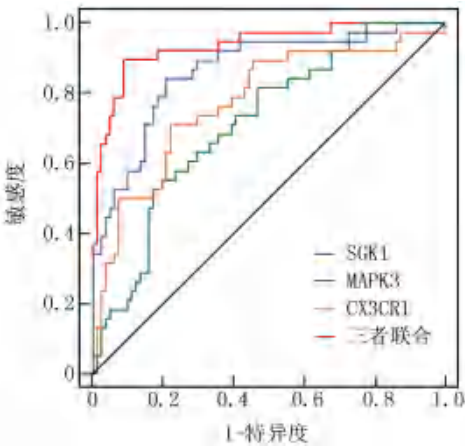


图 1 血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 预测脓毒症患者并发 ARDS 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting sepsis complicated with ARDS based on serum SGK1, MAPK3, and CX3CR1

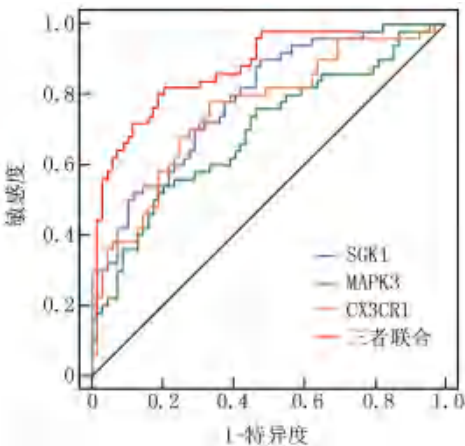


图 2 血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 预测脓毒症患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of serum SGK1, MAPK3, and CX3CR1 for predicting poor prognosis in sepsis patients

3 讨论

ARDS 是一种严重的肺部急性炎症反应性疾病,主要由脓毒症中的炎症介质风暴攻击肺部所致,可导致肺泡损伤,引发严重的低氧血症及呼吸困难,脓毒症并发 ARDS 的致死率更是高达 40%左右^[3]。寻找有效的生物标志物,对于早期识别高风险患者、及时干预治疗,从而改善患者的预后具有重要意义。

SGK1 对结肠炎细胞的凋亡具有抑制作用,溃疡性结肠炎患者血清 SGK1 随活动度升高而升高,XBP1 随活动度升高而降低,二者联合可显著提升不良预后的预测效能^[10]。microRNA-223-3p/SGK1 轴是 LPS 诱导 HK-2 细胞凋亡的关键驱动因素。SGK1 还广泛参与多种疾病的炎症反应过程,例如,SGK1 可通过抑制 GRP78 介导的内质网应激,改善多柔比星所致的心脏毒性、炎症损伤及细胞凋亡^[11]。在胶质细胞中,下调 SGK1 表达可通过抑制 NF- κ B、NLRP3 炎症小体及 CGAS-STING 炎症反应通路,削弱其促炎活性^[12]。本研究结果显示,脓毒症组血清 SGK1 水平较健康对照组呈显著升高趋势;进一步分层分析表明,ARDS 亚组患者的血清 SGK1 水平显著高于非 ARDS 亚组患者,且死亡亚组血清 SGK1 水平明显高于存活亚组。上述数据提示,SGK1 可能通过参与疾病相关的病理生理过程,在疾病的发生与进展中发挥重要作用,其水平升高可能与脓毒症并发 ARDS 的病理机制密切相关,可作为疾病严重程度的潜在评估指标。

MAPK3 为树突状细胞(DC)的负调控因子,MAPK3^{-/-}DC 高表达 MHC-II 与 CD86,更易诱导致病性 T 细胞(如 Th17),加剧实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)^[13]。类风湿关节炎(RA)滑膜组织中磷酸化

MAPK3/6 水平显著升高,主要定位于衬里下单核细胞与内膜层;体外 IL-1 与 TNF- α 可诱导 RA 滑膜成纤维细胞(FLS)中 MAPK3 磷酸化,驱动下游 p38 活化与炎症因子释放^[14]。脓毒症模型中,MAPK3 磷酸化水平显著升高,与 TNF- α 、IL-6 等炎症因子高表达及肝、肺、肾损伤相关;抑制 MAPK3 可降低炎症因子水平,减轻多器官损伤,改善存活率^[15]。本研究数据表明,与健康对照组比较,脓毒症组血清 MAPK3 水平显著升高;亚组分析结果显示,ARDS 亚组血清 MAPK3 水平显著高于非 ARDS 亚组,且死亡亚组血清 MAPK3 水平显著高于存活亚组。该结果提示,MAPK3 水平的异常高表达可能与疾病的发生发展进程密切相关,其参与脓毒症并发 ARDS 的炎症反应调控,有望成为反映疾病进展状态的潜在指标,为临床干预提供新的靶点。

细胞体外共培养中,CX3CL1 通过 CX3CR1 延长 Th 细胞存活,增强促炎因子分泌,气道上皮与巨噬细胞是 CX3CL1 的主要来源,驱动局部 Th 细胞富集^[16]。血清 CX3CR1、CX3CL1 是缺血脑损伤的特征性标志物,联合检测可显著提升病情分层与预后预测效能,其核心机制是通过调控小胶质细胞活化与神经炎症反应,在卒中不同阶段发挥双向作用^[17]。本研究发现,脓毒症组血清 CX3CR1 水平较健康对照组显著升高;进一步分析显示,ARDS 亚组患者的血清 CX3CR1 水平显著高于非 ARDS 亚组,且死亡亚组血清 CX3CR1 水平显著高于存活亚组。上述结果提示,CX3CR1 可能参与了疾病的发生发展机制,其血清水平变化或可作为评估疾病进展及预后的参考依据。

本研究结果从诊断效能、临床指标关联及预后评估价值三个维度,揭示了血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 在脓毒症并发 ARDS 中的临床意义及应用价值。首先,在疾病预测层面,血清 SGK1、MAPK3、CX3CR1 单独检测对脓毒症并发 ARDS 的预测 AUC 显著低于三者联合检测,提示三者联合检测可整合多维度的病理状态信息,显著提升预测模型的诊断效能,较单一标志物更能全面反映疾病发生;而传统临床指标中,脓毒症并发 ARDS 患者的 WBC、NEU、PCT、CRP、ALT、AST、LAC 指标显著升高,PLT、PaO₂/FiO₂ 显著降低,与以往研究结果基本类似^[18-21]。同时 SGK1、MAPK3、CX3CR1 联合检测对疾病预后不良的评估 AUC 显著高于单独检测,表明联合检测更能提高对疾病预后的评估。此外,校准曲线显示模型预测概率与真实发生概率贴合度高,证实了 SGK1、MAPK3、CX3CR1 联合检测模型具有良好的预测准确性与可靠性,其临床应用可为脓症患者并发 ARDS 的早期预警、病情评估及

预后判断提供高效、便捷的检测手段,弥补传统临床指标在分子机制层面评估的局限性,为临床精准诊疗及风险干预提供重要参考。

4 结 论

综上所述,脓毒症并发 ARDS 患者血清中 SGK1、MAPK3、CX3CR1 水平均显著升高,且与疾病发生发展密切相关。ROC 曲线分析显示,三者联合检测对脓毒症并发 ARDS 的预测价值显著优于单一指标,可有效提升早期识别与预后评估能力。本研究为临床早期预警、风险分层及靶向干预提供了潜在生物学标志物。但本研究为单中心观察,样本量有限,未深入探讨 SGK1、MAPK3、CX3CR1 在炎症反应、肺损伤中的具体分子机制。未来将扩大样本量、开展多中心研究,结合基础实验与多组学分析,进一步阐明其作用通路,并探索靶向干预策略,为临床诊疗提供更可靠的理论依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李绒绒:研究设计及初稿撰写;王米:研究指导;李晨辉:收集资料及统计分析;陈恬璐:论文审阅与修改;高航:论文重点内容修改

参考文献

- [1] Sun Z, Song Y, Li J, et al. Potential biomarker for diagnosis and therapy of sepsis: Lactylation[J]. Immun Inflamm Dis, 2023, 11(10):1042-1053. DOI: 10.1002/iid3.1042.
- [2] Li W, Li D, Chen Y, et al. Classic signaling pathways in alveolar injury and repair involved in sepsis-induced ALI/ARDS: New research progress and prospect[J]. Dis Markers, 2022, 18(1):22-36. DOI: 10.1155/2022/8894567.
- [3] Qiao X, Yin J, Zheng Z, et al. Endothelial cell dynamics in sepsis-induced acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Pathogenesis and therapeutic implications[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1):241-252. DOI: 10.1186/s12964-024-01203-9.
- [4] 瞿海龙,张冰,王利丽,等.急性呼吸窘迫综合征肺保护进展[J].中国急救复苏与灾害医学杂志, 2024, 19(12):1668-1671. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2024.12.031.
- [5] 邹佳俊,郭健,夏一春,等.血清 SGK1, Metnl 水平评估脓症患者病情程度及预后的价值[J].疑难病杂志, 2025, 24(4):385-390. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.04.001.
- [6] Mannam P, Zhang X, Shan P, et al. Endothelial MKK3 is a critical mediator of lethal murine endotoxemia and acute lung injury[J]. J Immunol, 2020, 190(3):1264-1275. DOI: 10.4049/jimmunol.1900086.
- [7] 李俊仙,王金国,李卉,等.外周血 CXCL9, CX3CR1 在老年慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压病人中的表达水平及临床价值[J].实用老年医学, 2025, 39(4):395-400. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2025.04.015.
- [8] 费叶晟,杭黎华.趋化因子 CX3CL1/CX3CR1 通路在神经病理性痛中的作用[J].神经解剖学杂志, 2025, 41(3):407-410. DOI: 10.16557/j.cnki.1000-7547.2025.03.021.
- [9] 齐文旗,张斌,郑忠俊,等.拯救脓毒症运动:2021 年国际脓毒症和

- 脓毒性休克管理指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30 (11): 1300-1304. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.11.003.
- [10] 张熙, 薛麟, 罗长琴, 等. 不同疾病活动程度溃疡性结肠炎患者血清 SGK1, XBP1 水平变化及与预后的相关性[J]. 疑难病杂志, 2025, 24(2): 175-180. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.010.
- [11] Wang F, Han L. Upregulation of serum and glucocorticoid-regulated kinase 1 (SGK1) ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxic injury, apoptosis, inflammation and oxidative stress by suppressing glucose regulated protein 78 (GRP78)-mediated endoplasmic reticulum stress[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 844-855. DOI: 10.1080/21655979.2021.2016644.
- [12] Kwon OC, Song JJ, Yang Y, et al. SGK1 inhibition in glia ameliorates pathologies and symptoms in Parkinson disease animal models[J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(4): 13076-13069. DOI: 10.15252/emmm.202013076.
- [13] Bendix I, Pfueller CF, Leuenberger T, et al. MAPK3 deficiency drives autoimmunity via DC arming[J]. *European Journal of Immunology*, 2020, 40(5): 1486-1495. DOI: 10.1002/eji.201948786.
- [14] Chabaud-Riou M, Firestein GS. Expression and activation of mitogen-activated protein kinase kinases-3 and -6 in rheumatoid arthritis[J]. *American Journal of Pathology*, 2020, 164(1): 177-184. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63416-9.
- [15] Ren Q, Guo F, Tao S, et al. Flavonoid fisetin alleviates kidney inflammation and apoptosis via inhibiting Src-mediated NF- κ B p65 and MAPK signaling pathways in septic AKI mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122(2): 10572-10573. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109723.
- [16] Chen X, Zhang K, Li Y, et al. Stress induces behavioral disorders by promoting microglial phagocytosis via decreasing neuronal Dkk3[J]. *Molecular Psychiatry*, 2025, 30(12): 5731-5748. DOI: 10.1038/s41380-025-03314-4.
- [17] 郑艳榕, 周竹晨, 陈忠. 化合物 PMN 诱导炎症小体自噬的抗缺血性脑损伤作用及机制[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(7): 491-491. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2023.07.026.
- [18] 孙炜, 陈寒艳, 林桂芬, 等. 脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者血清 ESM-1 水平变化及对预后的预测价值[J]. *山东医药*, 2020, 60(25): 14-17. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.25.004.
- [19] 张龙玉, 梁连春, 马春华, 等. 脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者血清 FGF21, SP-A 表达及其与预后的关系[J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(1): 8-12. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.01.002.
- [20] 马育红, 杨红年, 尚丫茹, 等. 血清 METTL14, RIPK1 与脓毒症并发 ARDS 患者病情程度及预后的相关性研究[J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(7): 780-785. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.07.016.
- [21] 张烨, 蔡馨, 王历, 等. 血清 C1q 水平对脓毒症并发 ARDS 病情评估及预后预测的作用[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(2): 138-142. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.02.003.

(收稿日期: 2025-12-18)

(上接 699 页)

- [10] Zheng Y, Wang J, Ling Z, et al. A diagnostic model for sepsis-induced acute lung injury using a consensus machine learning approach and its therapeutic implications[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 620-628. DOI: 10.1186/s12967-023-04499-4.
- [11] Lv K, Liang Q. Macrophages in sepsis-induced acute lung injury: Exosomal modulation and therapeutic potential[J]. *Front Immunol*, 2025, 15(11): 15180-15189. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1518008.
- [12] Gao M, Xu G, Gao S, et al. Single-center nomogram model for sepsis complicated by acute lung injury[J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(9): 4653-4661. DOI: 10.62347/TILW4692.
- [13] 阮本良, 邵敏, 韩晓洁. 脓毒症继发性肺损伤患者血清 CCL25 和 PARK7 表达水平及其临床价值研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2024, 39(1): 90-94, 117. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.016.
- [14] Luo Y, Ge S, Chen Q, et al. Overexpression of FoxM1 optimizes the therapeutic effect of bone marrow mesenchymal stem cells on acute respiratory distress syndrome[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 27-35. DOI: 10.1186/s13287-023-03240-8.
- [15] Luo Y, Lin S, Mao X, et al. Overexpression of foxm1 enhanced the protective effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on lipopolysaccharide-induced acute lung injury through the activation of wnt/ β -catenin signaling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023(2): 8324504. DOI: 10.1155/2023/8324504.
- [16] 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.
- [17] Huang X, Zhang X, Machireddy N, et al. Endothelial FoxM1 reactivates aging-impaired endothelial regeneration for vascular repair and resolution of inflammatory lung injury[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(709): eabm5755. DOI: 10.1126/scitranslmed.abm5755.
- [18] Han Y, Zhu Y, Almontashiri S, et al. Extracellular vesicle-encapsulated CC16 as novel nanotherapeutics for treatment of acute lung injury[J]. *Mol Ther*, 2023, 31(5): 1346-1364. DOI: 10.1016/j.ymthe.2023.01.009.
- [19] Chen M, Xu K, He Y, et al. CC16 as an inflammatory biomarker in induced sputum reflects chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Severity[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2023, 18(4): 705-717. DOI: 10.2147/COPD.S400999.
- [20] 韩镇平, 高石磊, 高娟. AECOPD 患者血清 SFRP1、CC16 水平变化及对预后的预测价值[J]. *中国卫生工程学*, 2025, 24(4): 560-562. DOI: 10.19937/j.issn.1671-4199.2025.04.041.
- [21] Suchitha GP, Devasahayam Arokia Balaya R, Prasad TSK, et al. A signaling network map of lipoxin (LXA4): An anti-inflammatory molecule[J]. *Inflamm Res*, 2024, 73(7): 1099-1106. DOI: 10.1007/s00011-024-01885-6.
- [22] 常秀明, 柴书坤, 沈丽晓. 血清 LXA4、HDAC6 水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能及预后的关系[J]. *检验医学与临床*, 2025, 22(8): 1127-1132. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2025.08.023.
- [23] Li X, Xu H, Liu K, et al. LXA4 alleviates inflammation and ferroptosis in cigarette smoke induced chronic obstructive pulmonary disease via the ALX/FPR2 receptor[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 151(4): 114322. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.114322.

(收稿日期: 2025-12-09)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.012

论著 · 临床

血清 CTRP12、ANGPTL4 对下肢动脉硬化闭塞症患者支架植入术后再狭窄的预测价值

王颖,高可,张艳峰,贾娟娟,杨林



基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划(2025JC-YBQN-1081)

作者单位: 710061 西安,西安交通大学第一附属医院周围血管科(王颖、高可、张艳峰、贾娟娟),血管外科(杨林)

通信作者: 杨林, E-mail: jdvscs@163.com

【摘要】目的 探讨血清补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 12(CTRP12)、血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)水平对下肢动脉硬化闭塞症(LEASO)患者术后支架内再狭窄(ISR)发生的影响,并评估其对 ISR 的预测价值。**方法** 选取 2022 年 9 月—2024 年 9 月西安交通大学第一附属医院周围血管科手术治疗的 LEASO 患者 120 例作为研究对象,根据术后 1 年是否发生 ISR 分为 ISR 组 34 例和非 ISR 组 86 例。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 CTRP12、ANGPTL4 水平;采用 Pearson 相关性分析血清 CTRP12、ANGPTL4 水平与病变长度、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平之间的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 LEASO 患者术后 1 年发生 ISR 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 CTRP12、ANGPTL4 水平对 LEASO 患者术后 1 年发生 ISR 的预测效能。**结果** ISR 组 ANGPTL4 水平高于非 ISR 组,CTRP12 水平低于非 ISR 组($t/P=7.147/<0.001$ 、 $8.821/<0.001$);与非 ISR 组比较,ISR 组 LDL-C、FPG、HbA_{1c}、hs-CRP 水平升高, HDL-C 水平降低($t/P=3.309/0.001$ 、 $3.657/<0.001$ 、 $3.853/<0.001$ 、 $16.724/<0.001$ 、 $2.652/0.009$);血清 CTRP12 水平与病变长度、hs-CRP 呈负相关($r/P=-0.652/<0.001$ 、 $-0.598/<0.001$), ANGPTL4 水平与病变长度、hs-CRP 呈正相关($r/P=0.685/<0.001$ 、 $0.623/<0.001$);病变长度、TASC 分型 C 与 D 型、LDL-C 高、hs-CRP 高、HDL-C 低、ANGPTL4 高是 LEASO 患者术后发生 ISR 的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.330(1.157\sim1.529)$ 、 $1.900(1.087\sim3.322)$ 、 $1.583(1.063\sim2.357)$ 、 $1.486(1.090\sim2.025)$ 、 $1.631(1.037\sim2.565)$ 、 $3.366(2.026\sim5.592)$], CTRP12 高是独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.228(0.119\sim0.436)$];血清 CTRP12、ANGPTL4 水平及二者联合预测 LEASO 患者术后 1 年发生 ISR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.839、0.827、0.953,二者联合优于各自单独预测价值($Z/P=3.477/0.001$ 、 $3.124/0.002$)。**结论** 血清 CTRP12 水平降低与 ANGPTL4 水平升高是 LEASO 患者术后发生 ISR 的独立危险因素,联合检测血清 CTRP12、ANGPTL4 水平对 LEASO 患者术后 1 年发生 ISR 具有良好的预测价值。

【关键词】 下肢动脉硬化闭塞症;术后支架内再狭窄;补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 12;血管生成素样蛋白 4;预测价值

【中图分类号】 R654.4;R543.5

【文献标识码】 A

The predictive value of serum CTRP12 and ANGPTL4 for restenosis after stent implantation in patients with lower extremity arteriosclerosis obliteran Wang Ying*, Gao Ke, Zhang Yanfeng, Jia Juanjuan, Yang Lin.* Department of Per-

ipheral Vascular, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi, Xi'an 710061, China

Funding program: Shaanxi Provincial Basic Research Program of Natural Science (2025JC-YBQN-1081)

Corresponding author: Yang Lin, E-mail: jdvscs@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of serum complement C1q/tumor necrosis factor-related protein 12 (CTRP12) and angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) levels and clinical characteristics on the occurrence of postoperative in-stent restenosis (ISR) in patients with lower extremity arteriosclerosis obliterans (LEASO), and to evaluate their predictive value for ISR. **Methods** From September 2022 to September 2024, 120 patients with LEASO who underwent surgical treatment in our hospital were enrolled as the study subjects. According to whether ISR occurred one year after the operation, patients were divided into an ISR group (34 cases) and a non-ISR group (86 cases). Serum levels of CTRP12 and ANGPTL4 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify independent influencing factors for ISR. Pearson correlation analysis was performed to explore the correlations between serum CTRP12, ANGPTL4 and lesion length, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). The predictive efficacy of serum CTRP12 and ANGPTL4 was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Compared with the non-ISR group, the ISR group had significantly higher levels of ANGPTL4 and significantly lower levels of

CTRP12 ($t=7.147$ and 8.821 ; both $P<0.001$). The ISR group also exhibited significantly higher levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting blood glucose, glycated hemoglobin, hs-CRP, and significantly lower levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($t=3.309, 3.657, 3.853, 16.724, 2.652$; $P=0.001, <0.001, <0.001, <0.001, 0.009$). Serum CTRP12 was negatively correlated with lesion length and hs-CRP ($r=-0.652$ and -0.598 ; both $P<0.001$), while ANGPTL4 was positively correlated with these parameters ($r=0.685$ and 0.623 ; both $P<0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that longer lesion length ($OR=1.330, 95\% CI: 1.157-1.529$), TASC type C/D ($OR=1.900, 95\% CI: 1.087-3.322$), elevated LDL-C ($OR=1.583, 95\% CI: 1.063-2.357$), elevated hs-CRP ($OR=1.486, 95\% CI: 1.090-2.025$), low HDL-C ($OR=1.631, 95\% CI: 1.037-2.565$), and elevated ANGPTL4 ($OR=3.366, 95\% CI: 2.026-5.592$) were independent risk factors for ISR, while elevated CTRP12 ($OR=0.228, 95\% CI: 0.119-0.436$) was an independent protective factor. The area under the curve (AUC) of serum CTRP12 and ANGPTL4 alone for predicting ISR was 0.839 and 0.827 , respectively. The AUC of the combined prediction increased to 0.953 , which was significantly superior to either indicator alone ($Z=3.477$ and 3.124 ; $P=0.001$ and 0.002). **Conclusion** Lesion length, serum CTRP12 and ANGPTL4 levels are independent influencing factors for postoperative ISR in patients with LEASO. Combined detection of serum CTRP12 and ANGPTL4 has good predictive value for ISR and may provide new serological evidence for the early identification of high-risk patients.

【Key words】 Lower extremity arteriosclerosis obliterans; Postoperative in-stent restenosis; Complement C1q/tumor necrosis factor-related protein 12; Angiopoietin-like protein 4; Predictive value

下肢动脉硬化闭塞症(lower extremity arteriosclerosis obliterans, LEASO)是全身性动脉粥样硬化在下肢血管的局部表现,可导致肢体缺血甚至坏疽,与较高的心血管病发病率和病死率密切相关^[1]。目前,血管腔内支架植入术能有效重建血运,但术后支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)发生率较高,严重影响患者远期预后^[2]。因此,探索与ISR发生发展相关的血清学指标,对于预测ISR发生、改善LEASO患者预后具有重要的临床意义。研究指出,LEASO干预后ISR与血管炎性反应、内皮细胞损伤、平滑肌细胞过度增殖和迁移有关^[3]。C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白12(complement C1q/tumor necrosis factor-related protein 12, CTRP12),也被称为脂肪因子补体相关蛋白,可通过调节代谢途径,影响免疫炎症反应和调节心血管功能来影响冠状动脉疾病的发展和进程^[4]。血管生成素样蛋白4(angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4)则主要由肝脏和脂肪组织分泌,可通过影响血管平滑肌细胞功能及脂质代谢,参与动脉粥样硬化斑块的形成^[5]。但目前关于二者在LEASO术后ISR发生方面的研究较为匮乏。因此,本研究检测LEASO患者术后血清CTRP12、ANGPTL4水平,探讨二者单独及联合应用时对ISR的预测价值,以期为实现LEASO患者术后风险分层、早期干预和个体化管理提供新的、有力的实验室依据,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月西安交通大学第一附属医院周围血管科手术治疗的LEASO患者120例作为研究对象,根据术后1年是否发生ISR分为ISR组34例和非ISR组86例。与非

ISR组比较,ISR组病变长度长、TASC分型C型与D型的比例高($P<0.05$),见表1。本研究已获得医院伦理委员会批准(XJTU1AF2022LSYY-066),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LEASO的诊断标准^[8];②首次诊断为LEASO并符合介入治疗指征;③成功实施支架置入术;④临床资料完整。(2)排除标准:①合并严重心、肝、肾功能不全者;②合并恶性肿瘤或免疫系统疾病者;③围手术期发生严重并发症者;④失访或随访资料不完整者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清CTRP12、ANGPTL4水平检测:于术后24 h内采集患者清晨空腹肘静脉血5 ml,离心留取上清液于 -80°C 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清CTRP12、ANGPTL4水平,CTRP12试剂盒购自睿信生物(货号:RX103295H),ANGPTL4试剂盒购自联科生物(货号:EK1292),所有操作严格遵循试剂盒说明书进行。

1.3.2 实验室相关指标检测:使用全自动生化分析仪检测总胆固醇(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)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、血肌酐(SCr)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平。

1.3.3 ISR判定:于术后规律随访患者1年,采用彩色多普勒超声或计算机断层血管造影(CTA)复查。支架内或支架两端5 mm范围内管腔狭窄程度 $\geq 50\%$ 记为ISR,根据术后1年是否发生ISR将患者分为ISR组34例和非ISR组86例。

1.4 统计学方法 采用SPSS 28.0及MedCalc软件统

表 1 非 ISR 组与 ISR 组 LEASO 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between non ISR group and ISR group

项 目	非 ISR 组 (n=86)	ISR 组 (n=34)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男 58(67.44)	25(73.53)	0.423	0.515
	女 28(32.56)	9(26.47)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	65.34±8.21	66.97±7.85	0.992	0.323
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.15±2.86	22.88±3.12	1.228	0.222
吸烟史[例(%)]	45(52.33)	23(67.65)	2.329	0.127
饮酒史[例(%)]	29(33.72)	13(38.24)	0.218	0.640
家族遗传史[例(%)]	11(12.79)	6(17.65)	0.158	0.691
高血压[例(%)]	62(72.09)	28(82.35)	1.368	0.242
糖尿病[例(%)]	38(44.19)	20(58.82)	2.091	0.148
冠心病[例(%)]	31(36.05)	16(47.06)	1.240	0.265
高脂血症[例(%)]	49(56.98)	25(73.53)	2.824	0.093
病程($\bar{x}\pm s$,月)	18.35±6.21	20.12±7.05	1.353	0.179
疾病诱因 [例(%)]	寒冷刺激 42(48.84)	18(52.94)	0.054	0.997
	外伤/手术 20(23.26)	8(23.53)		
	感染 12(13.95)	4(11.76)		
	过度劳累 12(13.95)	4(11.76)		
病变长度($\bar{x}\pm s$,cm)	8.52±2.41	11.89±3.05	6.386	<0.001
完全闭塞[例(%)]	22(25.58)	14(41.18)	2.822	0.093
Rutherford 分级 ^[6] [例(%)]	2 级 20(23.26)	4(11.76)	3.774	0.287
	3 级 45(52.33)	15(44.12)		
	4 级 18(20.93)	11(32.35)		
	5 级 3(3.49)	4(11.76)		
TASC 分型 ^[7] [例(%)]	A 型 18(20.93)	2(5.88)	9.188	0.027
	B 型 35(40.70)	8(23.53)		
	C 型 25(29.07)	15(44.12)		
	D 型 8(9.30)	9(26.47)		

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^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 相关性分析血清 CTRP12、ANGPTL4 水平与病变长度、hs-CRP 水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 LEASO 患者术后 1 年发生 ISR 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 CTRP12、ANGPTL4 水平对 LEASO 患者术后 1 年发生 ISR 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 CTRP12、ANGPTL4 水平比较 ISR 组 CTRP12 水平低于非 ISR 组,ANGPTL4 水平高于非 ISR 组($P<0.01$),见表 2。

2.2 2 组实验室相关指标比较 与非 ISR 组比较,ISR 组 LDL-C、FPG、HbA_{1c}、hs-CRP 水平升高,HDL-C 水平降低($P<0.01$),见表 3。

2.3 血清 CTRP12、ANGPTL4 水平与患者病变长度、hs-CRP 水平的相关性 Pearson 相关性分析显示,血

清 CTRP12 水平与病变长度、hs-CRP 呈负相关,ANGPTL4 水平与病变长度、hs-CRP 呈正相关($P<0.01$),见表 4。

表 2 非 ISR 组与 ISR 组 LEASO 患者血清 CTRP12、ANGPTL4 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Tab.2 Comparison of serum CTRP12 and ANGPTL4 levels in non ISR group and ISR group

组 别	例数	CTRP12	ANGPTL4
非 ISR 组	86	5.36±1.25	5.42±1.15
ISR 组	34	3.25±0.98	7.18±1.37
t 值		8.821	7.147
P 值		<0.001	<0.001

表 3 非 ISR 组与 ISR 组 LEASO 患者实验室指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of laboratory indexes between non ISR group and ISR group

项 目	非 ISR 组 (n=86)	ISR 组 (n=34)	t 值	P 值
TC(mmol/L)	4.21±0.78	4.50±0.82	1.809	0.073
TG(mmol/L)	1.65±0.51	1.82±0.50	1.654	0.101
LDL-C(mmol/L)	2.45±0.63	2.89±0.72	3.309	0.001
HDL-C(mmol/L)	1.08±0.25	0.95±0.22	2.652	0.009
FPG(mmol/L)	6.52±1.45	7.68±1.83	3.657	<0.001
HbA _{1c} (%)	6.58±0.92	7.35±1.14	3.853	<0.001
SCr($\mu\text{mol/L}$)	78.65±16.32	85.43±18.75	1.965	0.052
hs-CRP(mg/L)	3.25±0.68	5.49±0.61	16.724	<0.001

表 4 血清 CTRP12、ANGPTL4 水平与病变长度、hs-CRP 水平的相关性

Tab.4 Correlation of serum CTRP12, ANGPTL4 with lesion length and hs-CRP

指 标	CTRP12		ANGPTL4	
	r 值	P 值	r 值	P 值
病变长度	-0.652	<0.001	0.685	<0.001
hs-CRP	-0.598	<0.001	0.623	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 LEASO 患者术后 1 年发生 ISR 的影响因素 以 LEASO 患者术后发生 ISR 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:病变长度长、TASC 分型 C 与 D 型、LDL-C 高、hs-CRP 高、HDL-C 低、ANGPTL4 高是 LEASO 患者术后发生 ISR 的独立危险因素,CTRP12 高是独立保护因素($P<0.05$),见表 5。

2.5 血清 CTRP12、ANGPTL4 水平对 LEASO 患者术后 1 年发生 ISR 的预测效能 绘制血清 CTRP12、ANGPTL4 水平预测 LEASO 患者术后 1 年发生 ISR 的

ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示:血清 CTRP12、ANGPTL4 水平及二者联合预测 LEASO 患者术后 1 年发生 ISR 的 AUC 分别为 0.839、0.827、0.953,二者联合优于各自单独预测价值($Z/P=3.477/0.001$ 、 $3.124/0.002$),见图 1、表 6。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 LEASO 患者术后 1 年发生 ISR 的影响因素

Tab.5 Influencing factors of postoperative ISR in patients with LEASO analyzed by multivariate Logistic regression model

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-1.687	1.872	0.813	0.367	0.185	-
病变长度长	0.285	0.071	16.133	<0.001	1.330	1.157~1.529
TASC 分型 C 与 D 型	0.642	0.285	5.072	0.024	1.900	1.087~3.322
LDL-C 高	0.459	0.203	5.120	0.024	1.583	1.063~2.357
FPG 高	0.175	0.162	1.164	0.281	1.191	0.867~1.636
HbA _{1c} 高	0.123	0.187	0.433	0.510	1.131	0.784~1.632
hs-CRP 高	0.396	0.158	6.284	0.012	1.486	1.090~2.025
HDL-C 低	0.489	0.231	4.485	0.034	1.631	1.037~2.565
CTRP12 高	-1.478	0.331	19.950	<0.001	0.228	0.119~0.436
ANGPTL4 高	1.214	0.259	21.960	<0.001	3.366	2.026~5.592

表 6 血清 CTRP12、ANGPTL4 水平对 LEASO 患者术后 1 年发生 ISR 的预测效能

Tab.6 Value comparison of serum CTRP12 and ANGPTL4 in predicting ISR in patients with LEASO

指 标	截断值 ($\mu\text{g/L}$)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登 指数
CTRP12	4.03	0.839	0.760~0.899	0.765	0.802	0.567
ANGPTL4	6.50	0.827	0.747~0.890	0.735	0.861	0.596
二者联合		0.953	0.898~0.983	0.941	0.884	0.825

3 讨 论

本研究发现,术后发生 ISR 的 LEASO 患者血清 CTRP12 水平显著降低,ANGPTL4 水平显著升高,二者与病变长度及炎症标志物 hs-CRP 均具有显著相关性,是 ISR 发生的独立影响因素。这一结果提示,CTRP12 和 ANGPTL4 可能通过调控局部炎症反应、影响血管内皮功能及平滑肌细胞增殖等途径,在 ISR 的病理进程中扮演着关键角色。

CTRP12 在 LEASO 并发 ISR 患者血清中降低,CTRP12 高是 LEASO 并发 ISR 的保护因素,可能与其内在的抗炎及血管保护功能密切相关。张友明等^[9]研究指出,CTRP12 与急性心肌梗死患者 ISR 关系密切,是预测该并发症发生的生物标志物。这提示 CTRP12 与 ISR 疾病的发生可能存在某些联系。本研究中相关性分析显示 CTRP12 与 hs-CRP 呈负相关,进一步支持了其抗炎特性。研究发现,在皮下脂肪组织中高表达的 CTRP12 具有抗炎作用,与冠状动脉疾病

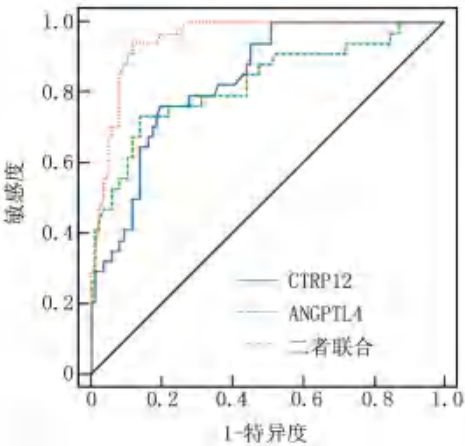


图 1 血清 CTRP12、ANGPTL4 水平预测 LEASO 患者 ISR 价值的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum CTRP12 and ANGPTL4 in predicting ISR in patients with LEASO

患者病情及氧化应激参数呈负相关^[10]。Ogawa 等^[11]进一步揭示,CTRP12 可通过其相关通路抑制 TGF- β 受体 II (TGF- β R II)/Smad2 信号转导,从而减少由血小板衍生生长因子(PDGF)-BB 刺激所致的血管平滑肌细胞(VSMC)增殖,并同时抑制巨噬细胞炎症反应。LEASO 患者术后血管壁因球囊扩张和支架置入而受损,局部 VSMC 的过度增殖和迁移是导致内膜增生和 ISR 的核心环节^[3]。因此推测,生理状态下 CTRP12 可能通过上述机制抑制 VSMC 增殖和炎症反应,发挥血管保护作用。当 CTRP12 水平降低时,这种抑制作用被削弱,VSMC 的增殖失控,炎症反应加剧,最终促进了 ISR 的发生。另外,Wang 等^[12]研究发现,CTRP12 可抑制心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化以及心脏纤维化相关蛋白的转录,提示 CTRP12 可能具有广泛的抗纤维化作用。推测在 LEASO 患者的血管壁中,CTRP12 或许通过抑制血管周围成纤维细胞的活化及细胞外基质的过度沉积,从而减缓术后由纤维化参与的内膜增生进程,需进一步实验证实。

ANGPTL4 高是 LEASO 患者并发 ISR 的独立危险因素,这很可能与其促进炎症反应、调节脂质代谢及内皮细胞功能有关。ANGPTL4 属于血管生成素样蛋白家族,可抑制脂蛋白脂肪酶活性,是一种与炎症反应关系密切的多功能分泌蛋白^[13]。Tang 等^[14]研究发现,抑制 ANGPTL4 蛋白表达可以减少动脉粥样硬化斑块面积,缩小动脉壁厚度,在一定程度上缓解动脉粥样硬化病变症状。在血管损伤背景下,Zhan 等^[15]研究发现,ANGPTL4 通过增加自噬促进血管内皮细胞增殖。推测术后血管损伤时,高水平的 ANGPTL4 可能加剧

局部炎性反应,并过度刺激内皮细胞增殖,导致病理性内膜增生,共同推动了再狭窄的发生与发展。这和本研究 ANGPTL4 与病变长度及 hs-CRP 呈正相关的结果相符。CRP 是由肝脏合成的急性时相反应蛋白,是临床评估全身性炎性反应水平的核心标志物,与 LEASO 并发 ISR 关系密切^[16]。提示 ANGPTL4 不仅是参与 ISR 发生的重要效应分子,更有望成为预测 LEASO 患者术后 ISR 风险的潜在血清学标志物。

进一步 ROC 曲线分析结果显示,血清 CTRP12 和 ANGPTL4 联合检测的预测价值(AUC=0.953)优于单指标预测,与张克等^[17]研究结果一致。CTRP12 的降低代表机体固有的抗炎、抗增殖能力下降,而 ANGPTL4 的升高则代表着促炎、促增殖力量的增强。联合检测能够更全面地捕捉到二者失衡的状态,从而更准确地反映 ISR 的真实风险,其预测效能自然优于反映单一维度的指标,提示联合评估价值比单一指标更全面、更稳定。但鉴于本研究是一项单中心观察性研究,尚不能明确 CTRP12、ANGPTL4 在 ISR 中的因果关系。其具体的信号通路和下游效应分子仍需通过基础实验进一步阐明。未来需要更大规模、多中心的前瞻性队列研究验证本研究结论,并探索针对二者靶点的干预措施是否能够改善患者预后。

4 结 论

综上所述,本研究证实血清 CTRP12 水平降低与 ANGPTL4 水平升高是 LEASO 患者发生 ISR 的独立危险因素,二者可能通过炎性反应及血管内皮细胞功能影响 ISR 发生。且二者联合检测效能显著优于单指标检测,为早期识别 ISR 高危患者提供了潜在的生物标志物,为 LEASO 术后风险分层与个体化防治策略的制定提供了辅助依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王颖:设计试验方案,论文撰写与修改;高可:试验实施,数据统计分析;张艳峰:协助试验实施,数据分析,资料整理;贾娟娟:查阅文献,论文修改;杨林:研究指导,论文终审

参考文献

- [1] Erzinger FL, Polimanti AC, Pinto DM, et al. Brazilian Society of Angiology and Vascular Surgery guidelines on peripheral artery disease [J]. J Vasc Bras, 2024, 23 (1): 1-12. DOI: 10.1590/1677-5449.202300592.
- [2] Bo Y, Zhang X. The clinical significance of serum HMGB1 in patients with lower extremity arteriosclerosis obliterans after interventional vascular restenosis [J]. Front Surg, 2023, 9 (1): 1031108-1031114. DOI: 10.3389/fsurg.2022.1031108.
- [3] Fu W, Yan L, Hou Z, et al. Impact of cerebral small vessel disease on symptomatic in-stent restenosis in intracranial atherosclerosis [J]. J

- Neurosurg, 2022, 138 (3): 750-759. DOI: 10.3171/2022.6.JNS221103.
- [4] Si Y, Fan W, Sun L. A review of the relationship between CTRP family and coronary artery disease [J]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22 (6): 22-26. DOI: 10.1007/s11883-020-00840-0.
- [5] Cho DI, Ahn MJ, Cho HH, et al. ANGPTL4 stabilizes atherosclerotic plaques and modulates the phenotypic transition of vascular smooth muscle cells through KLF4 downregulation [J]. Exp Mol Med, 2023, 55 (2): 426-442. DOI: 10.1038/s12276-023-00937-x.
- [6] 周小巍, 朱敬伟, 李忠. Angiojet 机械性血栓抽吸治疗下肢动脉硬化闭塞症的效果及预后 [J]. 河南医学研究, 2025, 34 (1): 103-107. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2025.01.024.
- [7] Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) [J]. J Vasc Surg, 2000, 31 (2): S1-S296.
- [8] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95 (24): 1883-1896. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2016.01.001.
- [9] 张友明, 龚军辉, 朱红涛. 急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术前后血清 CTRP12 水平变化及其与支架内再狭窄的关系 [J]. 实用医学杂志, 2024, 40 (12): 1671-1676. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2024.12.010.
- [10] Nadimi Shahrahi Z, Azimi H, Ilchi N, et al. Circulating C1q/TNF-related protein-12 levels are associated with the severity of coronary artery disease [J]. Cytokine, 2021, 144 (1): 155545-155549. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155545.
- [11] Ogawa H, Ohashi K, Ito M, et al. Adiponin/CTRP12 protects against pathological vascular remodelling through suppression of smooth muscle cell growth and macrophage inflammatory response [J]. Cardiovasc Res, 2020, 116 (1): 237-249. DOI: 10.1093/cvr/cvz074.
- [12] Wang X, Huang T, Xie H. CTRP12 alleviates isoproterenol induced cardiac fibrosis via inhibiting the activation of P38 pathway [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2021, 69 (2): 178-184. DOI: 10.1248/cpb.c19-01109.
- [13] Zuo Y, He Z, Chen Y, et al. Dual role of ANGPTL4 in inflammation [J]. Inflamm Res, 2023, 72 (6): 1303-1313. DOI: 10.1007/s00011-023-01753-9.
- [14] Tang JJ, Li GX, Liu ZG, et al. Danlou tablet improves chronic intermittent hypoxia-induced dyslipidemia and arteriosclerosis by HIF-1 α -Angptl4 mRNA signaling pathway [J]. Chin J Integr Med, 2022, 28 (6): 509-517. DOI: 10.1007/s11655-020-3255-8.
- [15] Zhan W, Tian W, Zhang W, et al. ANGPTL4 attenuates palmitic acid-induced endothelial cell injury by increasing autophagy [J]. Cell Signal, 2022, 98 (1): 110410-110415. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110410.
- [16] Lian W, Nie H, Yuan Y, et al. Clinical significance of endothelin-1 And C reaction protein in restenosis after the intervention of lower extremity arteriosclerosis obliterans [J]. J Invest Surg, 2021, 34 (7): 765-770. DOI: 10.1080/08941939.2019.1690600.
- [17] 张克, 杨涛, 郝斌. 下肢动脉硬化闭塞症患者支架植入术后血清 miR-140-5p 与 1 年内支架内再狭窄相关性研究 [J]. 介入放射学杂志, 2022, 31 (6): 555-559. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2022.06.007.

(收稿日期: 2026-01-07)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.013

论著 · 临床

超快通道麻醉技术在胸腔镜肺叶切除术中的应用及对循环系统的影响

张衣强, 汤子宜, 王争君, 贺桂文, 姚曙东, 黄巧玲

基金项目: 黄石市卫生健康科研项目 (WJ2024038)

作者单位: 435000 湖北黄石, 湖北理工学院附属医院/黄石市中心医院麻醉科

通信作者: 汤子宜, E-mail: 18872187599@163.com



【摘要】目的 探讨超快通道麻醉 (UFTA) 技术在胸腔镜肺叶切除术中的麻醉效果及对循环系统的影响。**方法** 回顾性选取 2023 年 1 月—2025 年 8 月黄石市中心医院心胸血管外科收治的胸腔镜肺叶切除术患者 594 例为研究对象, 根据麻醉技术分为常规组 (传统麻醉技术, $n=286$) 和 UFTA 组 (超快通道麻醉技术, $n=308$), 比较 2 组麻醉效果、循环系统指标、应激指标、镇静效果、疼痛程度及不良反应。**结果** UFTA 组手术时间、麻醉时间、拔管时间、麻醉复苏室时间、重症监护室时间、术后住院时间短于常规组, 手术室拔管例数高于常规组 ($t/P=4.682/ <0.001$, $3.641/ <0.001$, $62.108/ <0.001$, $28.791/ <0.001$, $58.672/ <0.001$, $29.507/ <0.001$, $\chi^2/P=317.483/ <0.001$); 气管插管即刻 (T2)、气管拔管后 5 min (T3) 时, UFTA 组心率 (HR)、有创动脉压 (IBP)、中心静脉压 (CVP)、肺动脉楔压 (PAWP) 低于常规组 (T2: $t/P=7.093/ <0.001$, $5.026/ <0.001$, $4.545/ <0.001$, $5.966/ <0.001$; T3: $11.219/ <0.001$, $5.491/ <0.001$, $3.939/ <0.001$, $5.541/ <0.001$); 术后, UFTA 组皮质醇 (Cor)、髓过氧化物酶 (MPO) 水平低于常规组, 超氧化物歧化酶 (SOD) 水平高于常规组 ($t/P=8.047/ <0.001$, $9.487/ <0.001$, $15.873/ <0.001$); 术后 2、6、12 h, UFTA 组视觉模拟评分 (VAS) 低于常规组 ($t/P=11.685/ <0.001$, $8.789/ <0.001$, $9.356/ <0.001$), Ramsay 镇静评分高于常规组 ($t/P=4.455/ <0.001$, $7.999/ <0.001$, $2.393/ 0.017$); 2 组不良反应总发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** UFTA 技术可优化胸腔镜肺叶切除术患者的麻醉管理, 维持循环系统稳定, 减轻应激反应, 改善镇静镇痛效果, 促进术后康复, 具有重要临床推广价值。

【关键词】 超快通道麻醉技术; 胸腔镜肺叶切除术; 麻醉效果; 循环系统

【中图分类号】 R614

【文献标识码】 A

Application of ultrafast channel anesthesia technique in thoracoscopic lobectomy and Its Impact on the circulatory system Zhang Yiqiang, Tang Ziyi, Wang Zhengjun, He Guiwen, Yao Shudong, Huang Qiaoling. Department of Anesthesiology, Huangshi Central Hospital, Hubei, Huangshi 435000, China

Funding program: Huangshi Health Science Research Project (WJ2024038)

Corresponding author: Tang Ziyi, E-mail: 18872187599@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the anesthetic efficacy and impact on the circulatory system of ultra-fast-track anesthesia (UFTA) in thoracoscopic lobectomy. **Methods** A total of 594 patients undergoing thoracoscopic lobectomy in the Department of Cardiovascular Surgery, Huangshi Central Hospital from January 2023 to August 2025 were retrospectively selected as the research subjects. They were divided into a conventional group (traditional anesthesia technique, $n=286$) and a UFTA group (ultra-fast-track anesthesia technique, $n=308$) according to the anesthesia technique used. Anesthesia effects, circulatory system indicators, stress indicators, sedative effect, pain degree, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** Operative time, anesthesia time, extubation time, anesthesia recovery room stay, intensive care unit stay, and postoperative hospital stay were significantly shorter in the UFTA group than in the conventional group, and the number of patients extubated in the operating room was significantly higher in the UFTA group than in the conventional group ($t/\chi^2/P=4.682, 3.641, 62.108, 28.791, 58.672, 29.507$; all $P<0.001$). Immediately after tracheal intubation (T2) and 5 minutes after tracheal extubation (T3), heart rate (HR), invasive arterial pressure (IBP), central venous pressure (CVP), and pulmonary artery wedge pressure (PAWP) were significantly lower in the UFTA group than in the conventional group ($t/P=7.093, 11.219, 5.026, 5.491, 4.545, 3.939, 5.966, 5.541$; all $P<0.001$). Cortisol (Cor) and myeloperoxidase (MPO) levels were significantly

lower in the UFTA group than in the conventional group, while superoxide dismutase (SOD) levels were significantly higher ($t/P=8.047, 9.487, 15.873$; all $P<0.001$). At 2, 6, and 12 hours postoperatively, the VAS score was lower in the UFTA group than in the conventional group, and the Ramsay sedation score was higher ($t/P=4.455, 7.999, 2.393 / <0.001, <0.001, 0.017$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$).**Conclusion** UFTA technique can optimize anesthesia management for patients undergoing thoracoscopic lobectomy, maintain circulatory stability, reduce stress responses, enhance sedation and analgesic effects, and promote postoperative recovery, making it highly valuable for clinical promotion.

【Key words】 Ultra-fast-track anesthesia; Thoracoscopic lobectomy; Anesthetic efficacy; Circulatory system

肺叶切除术是治疗肺癌等肺部疾病的常见胸外科手术^[1]。随着加速康复外科理念在胸外科领域的深入推广,胸腔镜手术因其创伤小、恢复快等优势,已成为肺叶切除术的常规术式^[2]。然而,该术式在麻醉管理方面仍面临诸多挑战,尤其在麻醉效果与循环系统稳定性方面。传统麻醉技术虽具备一定的麻醉、镇痛与镇静效果,但常伴随苏醒时间延长、术后镇痛不足及血流动力学波动等问题,从而影响患者恢复并延长住院时间^[3]。超快通道麻醉技术(ultra-fast track anesthesia, UFTA)通过优化麻醉方案,可实现患者术后快速苏醒、早期拔管和良好镇痛,进而加速术后康复进程^[4]。UFTA 强调短效、速效药物的应用,已在多种手术中显示出良好效果^[5]。目前,UFTA 在胸腔镜肺叶切除术中的应用研究仍较为有限,尤其在麻醉效果与循环系统稳定性方面的系统评估尚不充分。因此,本研究通过比较 UFTA 与传统麻醉技术在胸腔镜肺叶切除术中的应用效果,评估其在麻醉效果、循环系统稳定性等方面的差异,旨在为临床优化麻醉方案、提高患者术后恢复质量提供参考依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2023 年 1 月—2025 年 8 月黄石市中心医院心胸血管外科收治的胸腔镜肺叶切除术患者 594 例为研究对象,根据麻醉技术分为常规组(传统麻醉技术, $n=286$)和 UFTA 组(超快通道麻醉技术, $n=308$)。2 组临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究符合《赫尔辛基宣言》基本准则,且已通过医院伦理委员会审核批准(伦快审 2025-135 号),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合《中国胸腔镜肺叶切除临床实践指南》^[6]中胸腔镜肺叶切除术的适应证;②年龄 >18 岁,具有完整的临床资料;③患者对本研究所使用的麻醉药物无过敏反应;④认知功能、精神状态正常。(2)排除标准:①合并严重心律失常、脑卒中等严重心脑血管疾病;②合并慢性阻塞性肺

表 1 常规组与 UFTA 组临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data of patients in the conventional group and UFTA group

项 目		常规组 (<i>n</i> = 286)	UFTA 组 (<i>n</i> = 308)	<i>t</i> /χ ² 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	135(47.20)	141(45.78)	0.121	0.728
	女	151(52.80)	167(54.22)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		61.79±9.84	61.87±10.09	0.098	0.922
身高($\bar{x}\pm s$,cm)		164.57±10.20	165.60±11.48	1.153	0.250
体质量($\bar{x}\pm s$,kg)		59.76±6.82	60.43±7.19	1.163	0.245
吸烟史[例(%)]		112(39.16)	128(41.56)	0.354	0.552
基础疾病	高血压	140(48.95)	159(51.62)	0.424	0.515
	[例(%)] 糖尿病	28(9.79)	33(10.71)		
病因[例(%)]					
非小细胞肺癌		187(65.39)	193(62.66)	1.080	0.782
局限期小细胞肺癌		51(17.83)	64(20.78)		
孤立性肺转移瘤		24(8.39)	23(7.47)		
肺隔离症		24(8.39)	28(9.09)		
左心室射血分数($\bar{x}\pm s$,%)		69.14±4.13	68.75±4.20	0.711	0.255

疾病急性加重期等严重肺功能不全;③合并肝硬化、肾衰竭等肝肾器质性损害;④合并精神疾病、严重血液系统疾病;⑤合并自身免疫性疾病、严重感染性疾病。

1.3 麻醉方法 (1) UFTA 组:采用超快通道麻醉技术。连接监测设备,包括:心电图、无创血压袖带、脉搏血氧饱和度探头,行桡动脉穿刺置管监测有创动脉压,术中持续监测患者血氧饱和度、心电图及有创动脉压等生命体征,同时采用麻醉深度监测仪与肌肉松弛监测仪分别评估麻醉深度及肌松水平。麻醉诱导:静脉注射丙泊酚 1~2 mg/kg 至患者睫毛反射消失,推注顺阿曲库铵 0.15 mg/kg 和舒芬太尼 0.3~0.6 $\mu\text{g/kg}$,待脑电双频指数降至 60 以下,行气管插管,连接麻醉机行机械通气,设置参数(如潮气量 6~8 ml/kg,呼吸频率 12~14 次/min,吸呼比 1:2)。麻醉维持:以 3 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 的速率持续泵注丙泊酚,以 0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速率持续泵注瑞芬太尼,并以 3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速率输注顺阿曲库铵,将七氟醚挥发罐浓度调至 1%~2%,与氧气/空气混合气体一起吸入。于手术切皮前 5 min,静脉追加芬太尼

0.2 μg/kg, 全程舒芬太尼总用量控制在 1~2 μg/kg 范围内。根据肌松监测结果酌情静脉追加顺阿曲库铵 0.02~0.03 mg/kg, 并依据患者循环状态调整血管活性药物。术毕采用 0.375% 罗哌卡因行切口局部阻滞, 术后静脉给予纳布啡 10 mg、氟比洛芬酯 50 mg 用于镇痛。(2) 常规组: 采用传统麻醉技术。麻醉诱导: 舒芬太尼 0.5 μg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg 和罗库溴铵 0.6 mg/kg 静脉注射, 麻醉维持: 丙泊酚 3 mg·kg⁻¹·h⁻¹、芬太尼 0.05~0.10 μg·kg⁻¹·min⁻¹ 持续泵注, 并以顺阿曲库铵 3 μg·kg⁻¹·min⁻¹ 速率输注, 辅以 1%~2% 七氟醚间断吸入。其余操作与 UFTA 组一致。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 麻醉效果: 记录并比较手术时间、麻醉时间、是否手术室拔管、拔管时间、是否重新插管、麻醉复苏室时间、重症监护室时间及术后住院时间等。

1.4.2 循环系统指标: 于麻醉诱导前 5 min (T0)、麻醉诱导后 (T1)、气管插管即刻 (T2)、气管拔管后 5 min (T3) 观察患者心率 (HR)、有创动脉压 (IBP)、中心静脉压 (CVP)、肺动脉楔压 (PAWP) 等。

1.4.3 应激指标检测: 于术前、术后 1 d 采集患者空腹肘静脉血 4 ml, 离心收集上层血清, 通过酶联免疫吸附试验检测皮质醇 (cortisol, Cor) (试剂盒货号 CSB-EQ027342, 武汉华美生物公司)、髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) (试剂盒货号 CSB-E08721h, 武汉华美生物公司) 水平; 采用分光光度计法检测超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 水平。

1.4.4 镇静效果及疼痛程度评估: 术后 2、6、12、24 h, 通过 Ramsay 镇静评分法对患者镇静效果进行评估。患者表现出躁动或焦虑, 评 1 分; 情绪平稳、配合操作, 评 2 分; 呈嗜睡状态但对于指令反应快, 评 3 分; 处于浅睡状态且能被唤醒, 评 4 分; 深度睡眠、呼叫无应答, 评 5 分; 对任何刺激均无反应, 评 6 分。评分 5~6 分提示镇静过深, 2~4 分为理想镇静, <2 分则表示镇静不足^[7]。采用视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 对患者疼痛程度进行评估, 由患者根据主观感受在一把标尺上标记代表其疼痛程度的数值: 0 分表示无痛, 1~3 分表示轻微疼痛, 4~6 分代表明显疼痛, 7~10 分为剧烈疼痛^[8]。

1.4.5 不良反应: 记录患者呼吸抑制、心动过缓、胃肠道反应、低血压、头痛头晕等不良反应。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 23.0 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 χ² 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。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组麻醉效果比较 UFTA 组手术时间、麻醉时间、拔管时间、麻醉复苏室时间、重症监护室时间、术后住院时间短于常规组, 手术室拔管例数高于常规组 (*P*<0.01), 见表 2。

表 2 常规组与 UFTA 组麻醉效果比较

Tab.2 Comparison of anesthesia effects of patients in the conventional group and UFTA group

项 目	常规组 (<i>n</i> = 286)	UFTA 组 (<i>n</i> = 308)	<i>t</i> /χ ² 值	<i>P</i> 值
手术时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	157.83±66.88	130.89±72.91	4.682	<0.001
麻醉时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	227.52±70.19	205.37±77.51	3.641	<0.001
手术室拔管[例(%)]	0	217(70.45)	317.483	<0.001*
拔管时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	75.41±14.26	21.35±5.28	62.108	<0.001
重新插管[例(%)]	15(5.24)	14(4.54)	0.156	0.693
麻醉复苏室时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	66.37±8.21	47.42±7.83	28.791	<0.001
重症监护室时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	26.38±5.17	8.29±1.54	58.672	<0.001
术后住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	12.49±1.65	8.64±1.53	29.507	<0.001

注: * 采用 Fisher 确切概率法。

2.2 2 组循环系统指标比较 不同时间点 2 组内 HR、IBP、CVP、PAWP 比较: T2>T3>T1、T0 (*P*<0.01); T0、T1 时 2 组 HR、IBP、CVP、PAWP 比较差异无统计学意义 (*P*>0.05); T2、T3 时 UFTA 组 HR、IBP、CVP、PAWP 低于常规组 (*P*<0.01), 见表 3。

2.3 2 组应激指标比较 术前 2 组 Cor、SOD、MPO 比较差异无统计学意义 (*P*>0.05); 术后 UFTA 组 Cor、MPO 水平低于常规组, SOD 水平高于常规组, 差异均有统计学意义 (*P*<0.01), 见表 4。

表 4 常规组与 UFTA 组应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of stress indexes of patients in conventional group and UFTA group

组 别	时间	Cor (pg/L)	SOD (U/ml)	MPO (μg/L)
常规组 (<i>n</i> = 286)	术前	280.51±32.62	97.14±5.23	55.12±4.58
	术后	365.72±43.06	81.63±4.78	79.52±4.67
UFTA 组 (<i>n</i> = 308)	术前	282.13±33.10	97.25±5.26	55.30±4.59
	术后	337.84±41.37	85.37±4.82	73.46±4.63
<i>t</i> / <i>P</i> 常规组内值		26.677/<0.001	37.020/<0.001	63.085/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> UFTA 组内值		18.454/<0.001	29.224/<0.001	48.885/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 术后组间值		8.047/<0.001	9.487/<0.001	15.873/<0.001

2.4 2 组镇静效果及疼痛程度比较 不同时间点 2 组内 VAS 评分比较: 术后 6 h>术后 2 h>术后 12 h>术后 24 h, 不同时间点 2 组内 Ramsay 镇静评分: 术后 6 h<术后 2 h<术后 12 h、术后 24 h (*P*<0.05); 术后 2、6、

12 h, UFTA 组 VAS 评分低于常规组, Ramsay 镇静评分高于常规组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 5。

表 5 常规组与 UFTA 组镇静效果及疼痛程度比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)
Tab.5 Comparison of sedation effect and pain degree of patients in routine group UFTA

组 别	时间	VAS 评分	Ramsay 镇静评分
常规组 ($n=286$)	术后 2 h	3.25±0.52	2.62±0.47
	术后 6 h	4.03±0.64 ^a	2.23±0.42 ^a
	术后 12 h	2.57±0.59 ^{ab}	2.86±0.40 ^{ab}
	术后 24 h	1.81±0.48 ^{abc}	2.90±0.33 ^{ab}
UFTA 组 ($n=308$)	术后 2 h	2.78±0.46	2.79±0.44
	术后 6 h	3.59±0.58 ^a	2.48±0.34 ^a
	术后 12 h	2.14±0.53 ^{ab}	2.93±0.31 ^{ab}
	术后 24 h	1.74±0.45 ^{abc}	2.92±0.29 ^{ab}
F/P 常规组内值		813.280/<0.001	335.304/<0.001
F/P UFTA 组内值		838.633/<0.001	282.251/<0.001
t/P 术后 2 h 组间值		11.685/<0.001	4.455/<0.001
t/P 术后 6 h 组间值		8.789/<0.001	7.999/<0.001
t/P 术后 12 h 组间值		9.356/<0.001	2.393/0.017

注: 与同组术后 2 h 比较, ^a $P<0.05$; 与同组术后 6 h 比较, ^b $P<0.05$; 与同组术后 12 h 比较, ^c $P<0.05$ 。

2.5 2 组不良反应发生率比较 2 组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2/P=0.106/0.745$), 见表 6。

3 讨 论

近年来, 胸腔镜手术由于术后疼痛轻、恢复周期短

以及术野显露良好等显著的微创优势, 已成为临床肺部疾病诊疗的核心术式。然而, 胸腔镜肺叶切除术往往操作复杂、耗时较长, 因此对麻醉管理提出了较高要求。理想的麻醉技术需在术中维持患者呼吸与血流动力学稳定, 并能提供适宜的麻醉深度及良好的麻醉效果, 以确保手术顺利进行。超快通道麻醉技术通过优化麻醉药物组合, 因其麻醉深度可控性强、苏醒迅速、拔管时间较短等优势, 不仅能有效提高镇痛、镇静效果, 降低医疗成本, 还在减轻手术所致的应激反应、降低术后并发症风险方面具有一定的临床价值^[9-10]。基于此, 本研究旨在探讨超快通道麻醉与传统麻醉用于胸腔镜肺叶切除术患者的麻醉效果及对循环系统的影响, 以期优化胸外科手术麻醉方案提供可靠的临床证据。

UFTA 组手术时间、麻醉时间、拔管时间、麻醉复苏室时间、重症监护室时间及术后住院时间显著缩短, 且手术室拔管例数更高, 这与 UFTA 核心药物瑞芬太尼的药代动力学特性密切相关。瑞芬太尼作为超短效阿片受体激动剂, 不被肝肾功能代谢, 可被血液和组织中非特异性酯酶迅速水解, 在体内无蓄积^[11]。丙泊酚作为短效镇静催眠药, 亦具有高脂溶性, 能迅速从中央室分布到周边室, 可被肝脏快速代谢^[12]。因此, 超快通道麻醉技术通过系统性使用短效、无蓄积的药物, 可最大限度地减少麻醉药物残留效应, 使患者意识、呼吸和肌力等的生理功能在手术刺激结束后得以迅速、同

表 3 常规组与 UFTA 组循环系统指标比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab.3 Comparison of circulatory system indexes of patients in conventional group and UFTA group

组 别	时间	HR(次/min)	IBP(mmHg)	CVP(mmHg)	PAWP(mmHg)
常规组 ($n=286$)	T0	78.61±5.54	85.71±6.24	5.86±1.39	9.94±2.38
	T1	79.13±5.60	86.09±6.27	5.91±1.42	10.28±2.40
	T2	91.29±8.42 ^a	98.52±7.34 ^a	8.54±1.65 ^a	15.37±3.22 ^a
	T3	85.50±7.83 ^{ab}	93.26±7.16 ^{ab}	8.06±1.57 ^{ab}	13.65±2.81 ^{ab}
UFTA 组 ($n=308$)	T0	78.84±5.56	85.63±6.25	5.82±1.41	9.72±2.37
	T1	78.97±5.63	85.94±6.28	5.87±1.43	10.21±2.43
	T2	86.67±7.45 ^a	95.48±7.39 ^a	7.93±1.62 ^a	13.80±3.19 ^a
	T3	82.12±6.36 ^{ab}	89.15±6.87 ^{ab}	7.54±1.51 ^{ab}	12.46±2.75 ^{ab}
F/P 常规组内值		522.564/<0.001	441.112/<0.001	476.936/<0.001	813.280/<0.001
F/P UFTA 组内值		303.594/<0.001	309.273/<0.001	365.236/<0.001	347.495/<0.001
t/P T2 时组间值		7.093/<0.001	5.026/<0.001	4.545/<0.001	5.966/<0.001
t/P T3 时组间值		11.219/<0.001	5.491/<0.001	3.939/<0.001	5.541/<0.001

注: 与同组 T1 比较, ^a $P<0.05$; 与同组 T2 比较, ^b $P<0.05$ 。

表 6 常规组与 UFTA 组不良反应发生率比较 [例(%)]
Tab.6 Comparison of the incidence of adverse reactions in the conventional group and UFTA group

组 别	例数	呼吸抑制	心动过缓	胃肠道反应	低血压	头痛头晕	总发生率(%)
常规组	286	10(3.50)	11(3.84)	16(5.59)	9(3.15)	14(4.90)	20.98
UFTA 组	308	9(2.92)	13(4.22)	19(6.17)	12(3.90)	15(4.87)	22.08

步恢复,从而缩短拔管时间、麻醉复苏室时间等,提高麻醉效果。相比之下,传统方案中的芬太尼蓄积倾向更为明显,易导致苏醒延迟。

在循环系统稳定性方面,UFTA 组在 T₂、T₃ 时间点的 HR、IBP、CVP、PAWP 升高幅度均较常规组更小,提示血流动力学波动更为平缓。这一优势可能源于超快通道麻醉中的丙泊酚对心肌收缩力的轻度抑制与外周血管的舒张作用,以及瑞芬太尼可通过激活中枢 μ 受体抑制交感神经-肾上腺系统的激活、减少儿茶酚胺的释放的双重机制,因此在维持血流动力学稳定中具有积极作用^[13-14]。与超快通道麻醉比较,传统麻醉中使用芬太尼剂量较高,容易影响患者的通气功能和循环系统功能,进而影响血流动力学,对心率与血压的抑制作用可能掩盖了插管拔管时的交感反应。而 UFTA 通过精确、合理应用短效麻醉药物,降低心率加快、心肌收缩力增强和外周血管收缩导致的血压升高的幅度,更贴合手术刺激的动态变化,有利于维持循环系统的稳定。

在氧化应激调控方面,UFTA 组术后 2、6、12 h VAS 评分、Cor、MPO 水平更低,术后 2、6、12 h, Ramsay 镇静评分、SOD 水平更高,提示该技术能够有效抑制手术应激与氧化损伤。Cor 的生物合成受下丘脑-垂体-肾上腺轴调控,其由前体物质 11-脱氧皮质醇经 11 β -羟化酶催化生成,其血浆浓度能够灵敏地反映机体应激反应的强度^[15]。而瑞芬太尼可通过作用于中枢神经系统,抑制促肾上腺皮质激素释放激素和促肾上腺皮质激素的释放,阻断了 Cor 等应激激素大量合成的信号通路,抑制全身应激反应。MPO 作为重要的过氧化物酶,能催化生成大量氧自由基,其过量产生会引发显著的氧化应激,导致组织损伤加剧^[16]。SOD 是一种抗氧化酶,可以特异性催化并清除超氧阴离子自由基,有效维持机体的氧化还原平衡,其活性水平可评估患者氧化应激状态^[17-18]。UFTA 术后辅用的非甾体抗炎药物氟比洛芬酯能通过抑制环氧化酶,阻断前列腺素等强效炎性介质的合成,发挥镇痛、镇静作用,间接减少 MPO 等的释放,维持体内氧化-抗氧化平衡稳态,这一结果与徐慧等^[19]在应用氟比洛芬酯可减轻宫腔镜手术患者应激反应的结论一致。因此,超快通道麻醉技术通过优化镇痛药物管理及多模式镇痛策略,有利于患者从术中到术后镇痛的平稳过渡,改善氧化应激状态。

4 结 论

本文通过系统比较超快麻醉与传统麻醉用于胸腔镜肺叶切除术的效果,证实 UFTA 技术可优化围手术期管理。该技术显著缩短了麻醉、拔管及术后恢复时间,提高了手术拔管率,在气管插管与拔管阶段更稳定

地维持患者心率、血压及中心静脉压力。术后应激指标显示,UFTA 能有效降低 Cor 与 MPO 水平,提升 SOD 活性,同时提供了更优的镇静与镇痛效果,且未增加不良反应发生风险。但本研究仍存在一定的局限性:本研究为单中心回顾性分析,样本代表性可能存在局限,且不同麻醉医师的操作细节可能存在差异。未来需通过多中心、前瞻性随机对照研究进一步验证结论的可靠性,并探索 UFTA 对患者长期恢复质量、医疗资源消耗等的影响,以推动该技术的规范化应用。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张衣强:提出研究方向,设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;汤子宜:实施研究过程,起草、修订论文;王争君:实施研究过程,资料数据收集;贺桂文、姚曙东:指导研究实施,技术指导;黄巧玲:实施研究过程,资料搜集整理,分析试验数据

参考文献

- [1] Fiorelli A, Forte S, Santini M, et al. Did conversion to thoracotomy during thoracoscopic lobectomy increase post-operative complications and prejudice survival? Results of best evidence topic analysis [J]. Thorac Cancer, 2022, 13 (15): 2085-2099. DOI: 10. 1111/1759-7714.14525.
- [2] Ma JL, Li XY, Zhao SF, et al. Robot-assisted thoracic surgery versus video-assisted thoracic surgery for lung lobectomy or segmentectomy in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis [J]. BMC Cancer, 2021, 21 (1): 498. DOI: 10. 1186/s12885-021-08241-5.
- [3] 邹志瑶, 朱达, 陈一鸣, 等. 经导管二尖瓣缘对缘修复术的超快通道麻醉经验总结 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2024, 32 (05): 250-256. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-8812. 2024. 05. 003.
- [4] Jiang T, Xu L, Zheng Q, et al. Implementing ultra-fast-track cardiac anesthesia in minimally invasive cardiac surgery [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2025, 39 (8): 2031-2039. DOI: 10. 1053/j. jvca. 2025. 04. 009.
- [5] Jiang T, Wang LX, Teng HK, et al. Ultra-fast-track cardiac anesthesia in minimally invasive cardiac surgery: A retrospective observational study [J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2024, 14 (5): 740-752. DOI: 10. 21037/CDT-24-175.
- [6] 中华医学会胸心血管外科学分会胸腔镜外科学组, 中国医师协会胸外科医师分会微创胸外科专家委员会. 中国胸腔镜肺叶切除临床实践指南 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98 (47): 3832-3841. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2018. 47. 005.
- [7] 陈岚, 白毅平, 谢延红, 等. 不同剂量布比卡因脂质体用于后路腰方肌阻滞在剖宫产术后镇痛中的应用效果 [J]. 中国药房, 2025, 36 (18): 2291-2296. DOI: 10. 6039/j. issn. 1001-0408. 2025. 18. 13.
- [8] 李云飞, 陈静, 王艾红. 多发性骨髓瘤伴骨痛患者感知配偶疼痛回应现状及影响因素 [J]. 护理学杂志, 2025, 40 (18): 22-26. DOI: 10. 3870/j. issn. 1001-4152. 2025. 18. 022.
- [9] Jiang T, Xu LT, Wang HZ, et al. A novel nomogram for predicting the implementation of ultra-fast-track cardiac anesthesia for minimally invasive cardiac surgery [J]. Sci Rep, 2025, 15 (1): 23773. DOI: 10. 1038/S41598-025-04374-W. (下转 721 页)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.014

论著 · 临床

血清 FSP1、GPX4 和 GSH/GSSG 比值在子宫内膜异位症中的表达水平及临床意义

徐骊喆, 陆婷, 沈支佳, 赵娜

基金项目: 江苏省卫生健康委科研课题(H2022052)

作者单位: 215500 常熟, 江苏省常熟市中医院妇科

通信作者: 陆婷, E-mail: xiaoluting@126.com



【摘要】目的 探讨血清铁死亡抑制蛋白 1(FSP1)、谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽(GSH/GSSG)比值在子宫内膜异位症(EMT)中的表达水平及临床意义。**方法** 选取 2023 年 9 月—2025 年 9 月江苏省常熟市中医院妇科收治的 EMT 患者 89 例作为 EMT 组,因良性病变手术的非 EMT 患者 89 例作为对照组。采用美国生育协会修正(r-AFS)分期评估病情严重程度,将 EMT 患者分为 I 期($n=29$)、II 期($n=23$)、III 期($n=21$)、IV 期($n=16$)。采用酶联免疫吸附法检测血清 FSP1、GPX4、GSH、GSSG 水平,并计算 GSH/GSSG 比值;Spearman 秩相关分析 FSP1、GPX4、GSH/GSSG 比值与 r-AFS 分期的相关性;多因素 Logistic 回归分析 EMT 发生的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估 FSP1、GPX4、GSH/GSSG 比值对 EMT 的诊断价值。**结果** EMT 组血清 FSP1 高于对照组,GPX4、GSH/GSSG 比值低于对照组($t/P=12.406/<0.001$ 、 $14.182/<0.001$ 、 $7.028/<0.001$);I 期、II 期、III 期、IV 期 EMT 患者的 FSP1 依次升高,GPX4、GSH/GSSG 比值依次降低($F/P=19.869/<0.001$ 、 $35.775/<0.001$ 、 $10.761/<0.001$);EMT 患者血清 FSP1 水平与 r-AFS 分期呈正相关($r_s/P=0.604/0.011$),血清 GPX4 水平、GSH/GSSG 比值与 r-AFS 分期呈负相关($r_s/P=-0.537/0.017$ 、 $-0.592/0.006$);经期天数增加、有痛经史、FSP1 升高是 EMT 的危险因素[$OR(95\%CI)=1.146(1.066\sim1.232)$ 、 $1.171(1.078\sim1.275)$ 、 $1.217(1.050\sim1.409)$],GPX4 升高、GSH/GSSG 比值升高是 EMT 的保护因素[$OR(95\%CI)=0.903(0.853\sim0.956)$ 、 $0.830(0.761\sim0.907)$];FSP1、GPX4、GSH/GSSG 及三者联合诊断 EMT 的曲线下面积(AUC)分别为 0.803、0.798、0.805、0.921,三者联合的诊断价值优于单一指标诊断($Z/P=2.376/0.013$ 、 $2.432/0.011$ 、 $2.336/0.014$)。**结论** EMT 患者血清 FSP1 水平升高,血清 GPX4 水平和 GSH/GSSG 比值降低,并与组织损伤程度密切相关,早期联合检测可作为诊断 EMT 及评估组织损伤程度的生物标志物。

【关键词】 子宫内膜异位症;铁死亡抑制蛋白 1;谷胱甘肽过氧化物酶 4;还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽;诊断

【中图分类号】 R711.71

【文献标识码】 A

The expression levels of serum FSP1, GPX4, and GSH/GSSG ratio in endometriosis and their clinical significance

Xu Lizhe, Lu Ting, Shen Zhijia, Zhao Na. Department of Gynecology, Changshu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu, Changshu 215500, China

Funding program: Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (H2022052)

Corresponding author: Lu Ting, E-mail: xiaoluting@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression levels and clinical significance of serum ferroptosis suppressor protein 1 (FSP1), glutathione peroxidase 4 (GPX4), and reduced glutathione/oxidized glutathione (GSH/GSSG) ratio in endometriosis (EMT). **Methods** From September 2023 to September 2025, 89 patients with EMT admitted to the Department of Gynecology of Changshu Hospital of Traditional Chinese Medicine in Jiangsu Province were selected as the EMT group, and 89 patients with non-EMT who underwent surgery for benign lesions were selected as the control group. The degree of EMT tissue damage was evaluated by the American Fertility Association revised staging (r-AFS), which was divided into stage I ($n=29$), stage II ($n=23$), stage III ($n=21$), and stage IV ($n=16$). Serum levels of FSP1, GPX4, GSH, and GSSG were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the GSH/GSSG ratio was calculated. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between each index and r-AFS stage. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the correlation with EMT and its intensity. The value of differential diagnosis of EMT was evaluated by receiver operating

characteristic (ROC) curve analysis. **Results** Serum FSP1 level in the EMT group was significantly higher than that in the control group, while GPX4 level and GSH/GSSG ratio were significantly lower than those in the control group ($t=12.406, 14.182, 7.028$, all $P<0.001$). FSP1 levels progressively increased from stage I to IV, while GPX4 levels and GSH/GSSG ratio progressively decreased from stage I to IV ($F=19.869, 35.775, 10.761$, all $P<0.001$). FSP1 was positively correlated with r-AFS stage ($r_s=0.604, P=0.011$), while GPX4 and GSH/GSSG ratio were negatively correlated with r-AFS stage ($r_s=-0.537, -0.592, P=0.017, 0.006$). Increased menstrual days, history of dysmenorrhea, and elevated FSP1 were independent risk factors for EMT [$OR(95\% CI)=1.146 (1.066-1.232), 1.171 (1.078-1.275), 1.217 (1.050-1.409)$]. Elevated GPX4 and elevated GSH/GSSG ratio were independent protective factors for EMT [$OR(95\% CI)=0.903 (0.853-0.956), 0.830 (0.761-0.907)$]. The AUCs of FSP1, GPX4, GSH/GSSG ratio, and their combination for diagnosing EMT were 0.803, 0.798, 0.805, and 0.921, respectively. The combined diagnostic value of the three was superior to that of each individual marker ($Z=2.376, 2.432, 2.336; P=0.013, 0.011, 0.014$). **Conclusion** Serum FSP1 is upregulated, while GPX4 and GSH/GSSG ratio are decreased in patients with EMT, which are closely related to the degree of tissue damage. Early combined detection of these three markers can serve as biomarkers for the diagnosis of EMT and evaluation of tissue damage.

【 Key words 】 Endometriosis; Ferroptosis suppressor protein 1; Glutathione peroxidase 4; Reduced glutathione/oxidized glutathione; Diagnosis

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)是由异位生长的子宫内膜样组织所诱发的慢性炎性反应,其临床表现为痛经、慢性盆腔痛及不孕等^[1-2]。我国育龄妇女的 EMT 发病率为 2%~10%,而在不孕症女性中可高达 50%^[3]。腹腔镜下活检为 EMT 诊断的“金标准”,但属于有创操作;影像学检查对早期及轻微病变的敏感性有限^[4]。铁死亡是一种由铁依赖性脂质过氧化驱动的细胞死亡形式,在 EMT 的发病过程中发挥重要作用^[5]。还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)是细胞内最重要的抗氧化剂,在清除自由基和还原过氧化物等有害物质时, GSH 可被氧化为氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG), GSH/GSSG 比值可反映细胞的抗氧化状态^[6]。谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)以 GSH 为底物还原脂质过氧化物,其水平降低可诱发铁死亡^[7]。铁死亡抑制蛋白 1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1)通过非 GPX4 途径产生抗氧化物质,两者协同维持氧化还原稳态^[8]。笔者推测, FSP1、GPX4 及 GSH/GSSG 比值可能参与 EMT 的铁死亡过程,但目前有关报道相对较少。本研究通过检测血清 FSP1、GPX4、GSH/GSSG 比值的表达水平,旨在评估其对 EMT 的诊断价值及其与组织损伤程度的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 9 月—2025 年 9 月江苏省常熟市中医院妇科收治的 EMT 患者 89 例作为 EMT 组,因良性病变手术的非 EMT 患者 89 例作为对照组。EMT 组病程(19.56±5.08)月,有 EMT 家族史 11 例。EMT 组患者经期天数多于对照组,痛经史比例高于对照组($P<0.05$),见表 1。本研究已经获得医院伦理委

员会批准(20230811),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 对照组和 EMT 组临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between control group and EMT group

项 目	对照组 (<i>n</i> = 89)	EMT 组 (<i>n</i> = 89)	<i>t</i> /χ ² 值	<i>P</i> 值
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	31.98±5.03	32.86±5.17	1.153	0.251
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.04±1.59	22.69±1.52	1.502	0.135
孕次[例(%)]	1 次 55(61.80)	49(55.06)	0.833	0.362
	≥2 次 34(38.20)	40(44.94)		
产次[例(%)]	≤1 次 46(51.69)	38(42.70)	1.443	0.230
	≥2 次 43(48.31)	51(57.30)		
初潮年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	13.58±1.75	13.04±1.59	2.034	0.051
月经周期($\bar{x}\pm s$, d)	27.28±2.30	28.01±2.75	1.918	0.056
经期天数($\bar{x}\pm s$, d)	5.79±2.04	8.26±2.41	7.381	<0.001
痛经史[例(%)]	43(48.31)	57(64.04)	4.473	0.034
剖宫产史[例(%)]	26(29.21)	22(24.72)	0.456	0.499
人工流产史[例(%)]	31(34.83)	34(38.20)	0.218	0.641
盆腔手术史[例(%)]	32(35.96)	27(30.34)	0.634	0.426

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合《子宫内膜异位症诊治指南(第三版)》^[9]诊断标准;②年龄 20~50 岁;③双侧输卵管和性激素水平正常;④月经周期规律;⑤临床资料完整。(2)排除标准:①妊娠期及哺乳期患者;②心脏功能不全及肝、肾功能障碍者;③急、慢性炎性反应性疾病及自身免疫性疾病患者;④合并盆腔炎性包块等妇科疾病患者;⑤纳入研究前 6 个月内接受过激素类药物治疗者;⑥恶性肿瘤、精神疾病患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 FSP1、GPX4、GSH、GSSG 水平检测:采集

研究对象清晨空腹肘静脉血 5 ml,其中 EMT 组于入院治疗前采集,对照组于术前采集,血液标本于室温下静置 1 h 后离心分离血清保存在-80℃冰箱中待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 FSP1(杭州安路泽生物技术有限公司试剂盒,货号:ALZ227051)、GPX4(上海酶联生物科技有限公司试剂盒,货号:ML060706)、GSH(上海科澄维生物科技有限公司试剂盒,货号:KCW-1100281)、GSSG(上海酶联生物科技有限公司试剂盒,货号:ML-E12897),并计算 GSH/GSSG 比值。检测仪器为美国赛默飞公司 Varioskan LUX 酶标仪,检测过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.2 病情严重程度评估:采用美国生育协会修正(revised American Fertility Society, r-AFS)分期^[10]评估病情严重程度。评估项目包括腹膜病灶、卵巢病灶、直肠子宫凹陷粘连等,根据评分分为 I~IV 期,其中 I 期 29 例(1~5 分)、II 期 23 例(6~15 分)、III 期 21 例(16~40 分)、IV 期 16 例(>40 分),分期越大,组织损伤程度越严重。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 软件对数据统计分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验并使用 Bonferroni 事后检验;Spearman 秩相关分析血清 FSP1、GPX4、GSH/GSSG 比值与 r-AFS 分期的相关性;多因素 Logistic 回归分析 EMT 发生的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 FSP1、GPX4、GSH/GSSG 比值对 EMT 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 FSP1、GPX4、GSH/GSSG 比值比较 EMT 组血清 FSP1 高于对照组,GPX4、GSH/GSSG 比值低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.01),见表 2。

表 2 对照组和 EMT 组血清 FSP1、GPX4、GSH/GSSG 比值比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum FSP1, GPX, and GSH/GSSG ratio between control group and EMT group

组 别	例数	FSP1(μg/L)	GPX4(μg/L)	GSH/GSSG(%)
对照组	89	2.95±0.83	49.22±6.51	8.37±2.16
EMT 组	89	4.61±0.95	36.04±5.87	6.28±1.79
<i>t</i> 值		12.406	14.182	7.028
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情严重程度 EMT 患者血清 FSP1、GPX4、

GSH/GSSG 比值比较 I 期、II 期、III 期、IV 期 EMT 患者的血清 FSP1 依次升高,GPX4、GSH/GSSG 比值依次降低(*P*<0.01),见表 3。

表 3 不同病情严重程度 EMT 患者血清 FSP1、GPX4、GSH/GSSG 比值比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of serum FSP1, GPX4, and the ratio of GSH/GSSG in EMT patients with different severity levels

分 期	例数	FSP1(μg/L)	GPX4(μg/L)	GSH/GSSG(%)
I 期	29	3.51±0.96	43.53±6.87	7.85±2.34
II 期	23	4.58±1.04	37.85±6.02	6.30±2.05
III 期	21	5.15±1.11	32.96±6.01	5.58±1.98
IV 期	16	5.96±1.32	23.91±5.94	4.34±1.82
<i>F</i> 值		19.869	35.775	10.761
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 FSP1、GPX4、GSH/GSSG 比值与 EMT 患者病情严重程度的相关性分析 EMT 患者血清 FSP1 水平与 r-AFS 分期呈正相关($r_s/P=0.604/0.011$),血清 GPX4 水平、GSH/GSSG 比值与 r-AFS 分期呈负相关($r_s/P=-0.537/0.017$ 、 $-0.592/0.006$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 EMT 发生的影响因素 以研究对象是否发生 EMT 为因变量(1=是,0=否),以上述结果中 *P*<0.05 项目:经期天数(连续变量)、痛经史(分类变量)、FSP1(连续变量)、GPX4(连续变量)、GSH/GSSG(连续变量)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:经期天数增加、有痛经史、FSP1 升高是 EMT 的危险因素,GPX4 升高、GSH/GSSG 比值升高是 EMT 的保护因素(*P*<0.01),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 EMT 的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors for EMT

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
经期天数增加	0.136	0.037	13.511	<0.001	1.146	1.066~1.232
有痛经史	0.158	0.043	13.501	<0.001	1.171	1.078~1.275
FSP1 高	0.196	0.075	6.830	0.001	1.217	1.050~1.409
GPX4 高	-0.102	0.029	12.371	<0.001	0.903	0.853~0.956
GSH/GSSG 高	-0.186	0.045	17.085	<0.001	0.830	0.761~0.907

2.5 血清 FSP1、GPX4、GSH/GSSG 比值对 EMT 的诊断价值 绘制 FSP1、GPX4、GSH/GSSG 比值诊断 EMT 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:FSP1、GPX4、GSH/GSSG 及三者联合诊断 EMT 的 AUC 分别为 0.803、0.798、0.805、0.921,三者联合的诊断价值优于单一指标诊断($Z/P=2.376/0.013$ 、 $2.432/0.011$ 、 $2.336/0.014$),见表 5、图 1。

表 5 血清 FSP1、GPX4、GSH/GSSG 比值对 EMT 的诊断价值

Tab.5 Comparison of the diagnostic value of FSP1, GPX4, and GSH/GSSG ratio for EMT

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
FSP1	3.98 μg/L	0.803	0.736~0.861	0.663	0.795	0.458
GPX4	41.09 μg/L	0.798	0.732~0.859	0.658	0.793	0.451
GSH/GSSG 比值	7.05%	0.805	0.739~0.863	0.697	0.762	0.459
三者联合		0.921	0.877~0.956	0.893	0.786	0.679

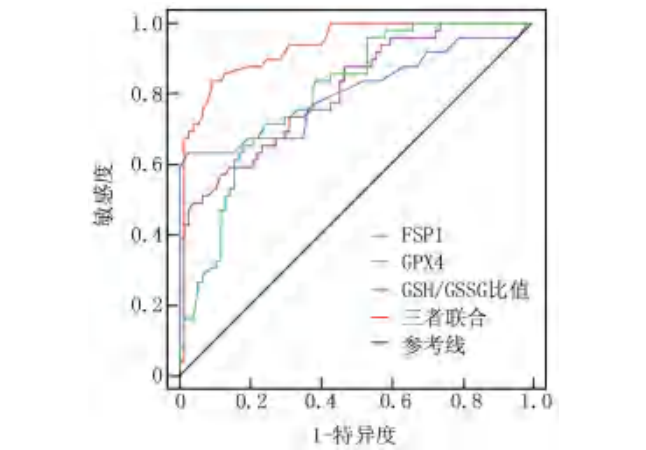


图 1 血清 FSP1、GPX4、GSH/GSSG 比值诊断 EMT 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum FSP1, GPX4, and GSH/GSSG ratio for the diagnosis of EMT

3 讨 论

EMT 长期面临确诊依赖有创手术与早期无创检测敏感度不足双重挑战。腹腔镜手术虽为诊断金标准,但侵入性限制了其在人群筛查、疾病进程动态监测及疗效评估中的广泛应用,尤其对于年轻未育或存在手术禁忌证的患者而言并非理想筛查方案^[11-12]。影像学检查对卵巢子宫内膜异位囊肿诊断价值明确,但对腹膜型、深部浸润型及早期微小病灶的识别能力有限,易致漏诊^[13-14]。因此,迫切需要寻找敏感度高和特异度好的生物标志物构建无创、便捷的临床辅助诊断体系。

FSP1 是关键抗铁死亡蛋白,利用磷酸作辅因子将氧化型辅酶 Q10 还原为具有强效抗氧化活性的氢化辅酶 Q10,中和细胞膜脂质过氧自由基,遏制脂质过氧化链式反应而阻止铁死亡^[15]。研究显示,肿瘤患者化疗可诱导铁死亡,FSP1 表达上调可抑制铁死亡^[16-17];神经退行性疾病患者 FSP1 功能缺失加剧铁死亡,加速神经元变性^[18]。本研究发现,EMT 患者 FSP1 升高,并与组织损伤程度呈正相关。这一现象提示在

EMT 潜在铁过载的病理微环境中,异位内膜细胞及受累组织可能处于持续氧化应激状态,面临铁死亡威胁,机体处于代偿反应启动独立防御通路,异位病灶激活 FSP1 介导的备用抗氧化防御系统维持自身稳态、抵御铁死亡以促进其异位生存与增殖^[19-20]。与此同时,这种细胞自适应机制也会促进异位病灶的持续进展。该结果同时提示 FSP1 可反映机体这一特定促存活通路的激活程度,其水平越高则表明疾病损伤越严重。

GPX4 是调控铁死亡的核心分子和限速酶,以 GSH 为底物,催化细胞膜上磷脂氢过氧化物还原为相应磷脂醇。GPX4 也是连接 GSH 与膜脂质过氧化修复的关键节点,其活性或表达量降低可直接导致毒性脂质过氧化物累积而引发铁死亡^[21]。研究显示,在肾脏缺血再灌注损伤、帕金森病等神经退行性疾病动物模型中,特异性敲除 GPX4 可诱发靶器官细胞的铁死亡,加剧组织损伤^[22-23]。本研究结果显示,EMT 患者 GPX4 表达降低,并与组织损伤程度呈负相关,表明在 EMT 进展过程中,机体 GPX4 介导的核心抗氧化酶防御系统遭到削弱,EMT 病灶的持续炎性反应微环境产生大量活性氧,持续消耗抗氧化资源,导致 GPX4 降低。有研究报道,EMT 患者腹腔液中铁离子浓度升高,并可通过芬顿反应促进脂质过氧化而加重 GPX4 代谢负担,甚至直接导致其酶活性中心失活^[24]。GPX4 的进行性下降意味着细胞修复膜脂质过氧化损伤的能力衰退,不仅使部分细胞更易发生铁死亡,更会加剧局部及全身氧化应激水平,激活更多促炎信号通路,促进细胞外基质过度沉积与纤维化进程,驱动粘连形成与组织破坏^[25-29]。本研究结果也提示 GPX4 可作为评估 EMT 患者抗氧化防御系统储备耗竭程度的重要指标。

GSH/GSSG 比值是定量评估细胞与机体氧化还原平衡最经典且敏感的指标,直接反映抗氧化储备与氧化压力间的博弈状态。正常生理状态下,谷胱甘肽还原酶高效利用磷酸将 GSSG 还原为 GSH,以维持较高的 GSH/GSSG 比值,这也标志着强大的还原储备与抗氧化潜力^[30]。当氧化应激超过机体代偿能力时,GSH 被大量消耗,GSSG 积累而致 GSH/GSSG 比值下降,提示氧化还原稳态向氧化状态偏移。该比值与多种疾病病理过程有关,例如其降低与非酒精性脂肪性肝病的组织学严重程度密切相关^[31]。本研究证实,EMT 患者 GSH/GSSG 比值降低并与组织损伤程度呈负相关,该结果为 EMT 存在系统性氧化还原状态失衡提供了直接证据。EMT 病灶是持续存在的慢性氧化应激源,

慢性炎症反应、反复微量出血导致铁离子释放以及免疫细胞持续激活,导致过量活性氧物质产生,全身性 GSH 储备被动员并大量消耗,致使 GSH 池萎缩,GSSG 相对累积,总体比值降低^[32-34]。这种全身性氧化还原失衡不仅是病理后果,亦可通过激活促炎与促纤维化信号通路,正向反馈加速疾病进程。提示临床监测 GSH/GSSG 比值可从宏观层面评估患者氧化负荷程度与抗氧化储备耗竭状况,为判断疾病状态提供重要信息。

本研究发现,FSP1、GPX4 及 GSH/GSSG 比值对 EMT 均有一定诊断价值,并且联合诊断价值更优。这一优势可能是三项指标从不同层面、互补性刻画了 EMT 状态下抗氧化防御网络的失调特征。FSP1 反映独立旁路防御活性,GPX4 代表核心酶功能状态,GSH/GSSG 比值则量化关键底物储备与整体氧化还原压力。这种机制的互补性使联合检测能提供更全面且稳健的病理生理信息。该结果同时提示,在临床实践中通过联合检测三项指标可以大幅提升对 EMT 的识别能力,从而优化临床决策路径,引导更有针对性有创检查,提高诊断效率。

4 结 论

综上所述,EMT 患者 FSP1 代偿性上调,GPX4 与 GSH/GSSG 比值消耗性下降,各指标与组织损伤程度密切相关,指标联合展现出优异的诊断效能。本研究存在一定局限,首先,作为单中心研究,样本量有限,结论的外推性需更大规模、多中心的前瞻性队列研究验证;其次,仅检测指标循环血清水平,缺乏与局部病灶组织表达的关联分析,机制阐释有待深入。后续研究应致力于在组织与细胞层面深入探索机制,开展纵向动态监测,并尝试将该标志物组合与现有影像学特征或其他血清标志物整合,以构建更强大的诊断模型,最终推动其向临床应用转化。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

徐骊喆:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;陆婷:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;沈支佳:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;赵娜:资料搜集整理,进行统计学分析

参考文献

- [1] Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis [J]. *BMJ*, 2022, 379: e070750. DOI: 10.1136/bmj-2022-070750.
- [2] 何宏月,任小苗,呼红英,等. 血清 ENA-78,EMAb 水平与子宫内膜异位症患者病变特征的相关性[J]. 疑难病杂志,2021,20(7):704-707,711. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.07.013.
- [3] 杨琳. 癌胚抗原、环氧化酶-2 在子宫内膜异位症患者中的表达

- 水平及临床意义[J]. 妇儿健康导刊, 2025, 4(14):43-46. DOI: 10.3969/j.issn.2097-115X.2025.14.007.
- [4] Garvey M. Endometriosis: Future biological perspectives for diagnosis and treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(22):12242. DOI: 10.3390/ijms252212242.
- [5] Lan D, Huang S, Li J, et al. Ferroptosis in endometriosis: Traditional Chinese medicine interventions and mechanistic insights[J]. *Am J Chin Med*, 2025, 53(2):385-408. DOI: 10.1142/S0192415X25500156.
- [6] Zhu W, Wang K, Xing X, et al. Lower serum GPX4 and GSH/GSSG ratio are associated with poor prognosis in severe community-acquired pneumonia[J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1):783. DOI: 10.1186/s40001-025-03038-9.
- [7] Liu S, Wang J. Recent progress of glutathione peroxidase 4 inhibitors in cancer therapy[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2025, 25(1):42-57. DOI: 10.2174/0113895575308546240607073310.
- [8] Cheu JW, Lee D, Li Q, et al. Ferroptosis suppressor protein 1 inhibition promotes tumor ferroptosis and anti-tumor immune responses in liver cancer[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 16(1):133-159. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.03.001.
- [9] 中国医师协会妇产科医师分会, 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(12):812-824. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20211018-00603.
- [10] The American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis;1985[J]. *Fertil Steril*, 1985,43(3):351-352. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)48430-x.
- [11] Saunders PTK, Whitaker LHR, Horne AW. Endometriosis: Improvements and challenges in diagnosis and symptom management [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(6):101596. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101596.
- [12] 刘敏,沈承承. 血清 PDK1、PAX8、DKK1 对子宫内膜异位症的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(1):38-42. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2026.01.007.
- [13] Elizur SE, Mostafa J, Berkowitz E, et al. Endometriosis and infertility: Pathophysiology, treatment strategies, and reproductive outcomes[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2025, 312(4):1037-1048. DOI: 10.1007/s00404-025-08124-1.
- [14] 廖春红,李宁. 子宫内膜异位症发病机制的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2025, 17(10):13-18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4020.2025.10.03.
- [15] Nakamura T, Hipp C, Santos Dias Mourao A, et al. Phase separation of FSP1 promotes ferroptosis [J]. *Nature*, 2023, 619(7969):371-377. DOI: 10.1038/s41586-023-06255-6.
- [16] Jin Z, Zhang Q, Pan Y, et al. Roles and prospective applications of ferroptosis suppressor protein 1 (FSP1) in malignant tumor treatment [J]. *Curr Oncol*, 2025, 32(8):456. DOI: 10.3390/curroncol32080456.
- [17] Roh JL. Targeting ferroptosis suppressor protein 1 in cancer therapy: Implications and perspectives, with emphasis on head and neck cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2024, 202:104440. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104440.
- [18] Peng Z, Ding YN, Yang ZM, et al. Neuron-targeted liposomal coenzyme Q10 attenuates neuronal ferroptosis after subarachnoid hemor-

- rhage by activating the ferroptosis suppressor protein 1/coenzyme Q10 system [J]. *Acta Biomater*, 2024, 179: 325-339. DOI: 10.1016/j.actbio.2024.03.023.
- [19] Yan D, Liu X, Xu H, et al. Platelets induce endothelial-mesenchymal transition and subsequent fibrogenesis in endometriosis [J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 41 (3): 500-517. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.03.020.
- [20] Li W, Liang L, Liu S, et al. FSP1: A key regulator of ferroptosis [J]. *Trends Mol Med*, 2023, 29 (9): 753-764. DOI: 10.1016/j.molmed.2023.05.013.
- [21] Zhang W, Liu Y, Liao Y, et al. GPX4, ferroptosis, and diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 174: 116512. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116512.
- [22] Sun X, Huang N, Li P, et al. TRIM21 ubiquitylates GPX4 and promotes ferroptosis to aggravate ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury [J]. *Life Sci*, 2023, 321: 121608. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121608.
- [23] Sun J, Lin XM, Lu DH, et al. Midbrain dopamine oxidation links ubiquitination of glutathione peroxidase 4 to ferroptosis of dopaminergic neurons [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133 (10): e165228. DOI: 10.1172/JCI165228.
- [24] Nulianti R, Bayuaji H, Ritonga MA, et al. Correlation of ferritin and glutathione peroxidase 4 (GPX4) level as a marker of ferroptosis process in endometrioma [J]. *Sci Rep*, 2025, 15 (1): 4357. DOI: 10.1038/s41598-024-85017-4.
- [25] Huang B, Wang H, Liu S, et al. Palmitoylation-dependent regulation of GPX4 suppresses ferroptosis [J]. *Nat Commun*, 2025, 16 (1): 867. DOI: 10.1038/s41467-025-56344-5.
- [26] Pang C, Zhang H, Liu Y, et al. Glutathione peroxidase 4 restrains temporomandibular joint osteoarthritis progression by inhibiting ferroptosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28 (9): e18377. DOI: 10.1111/jcmm.18377.
- [27] 陈亚娟, 谢津, 赵静, 等. 参芪活血消癥汤联合地诺孕素片治疗子宫内
- 宫内膜异位症的疗效及对妊娠、复发的影响 [J]. *河北中医*, 2023, 45 (9): 1468-1471. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2023.09.014.
- [28] 张婧, 周金婷, 付冰冰. 地诺孕素与炔雌醇环丙孕酮治疗子宫内
- 膜异位症患者的效果及血清可溶性白细胞 2 受体的差异性表达 [J]. *中国临床实用医学*, 2022, 13 (6): 6-10. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20221112-02321.
- [29] 黄莉莉, 张智勤, 杜瑜, 等. 醋酸戈舍瑞林联合安宫黄体酮对子宫
- 内膜异位症患者可溶性人类白细胞抗原-G、E-钙黏附蛋白影响 [J]. *临床军医杂志*, 2023, 51 (3): 315-317, 320. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.03.27.
- [30] Radosinska D, Jasenovec T, Golianova A, et al. Controlled coffee intake enhances erythrocyte deformability, Na, K-ATPase activity, and GSH/GSSG ratio in healthy young adults [J]. *Biomedicines*, 2024, 12 (11): 2570. DOI: 10.3390/biomedicines12112570.
- [31] Liu J, Li F, Zeng Q, et al. Dysregulated bile acid metabolism drives lipid peroxidation and ferroptosis in NAFLD: Therapeutic potential for traditional Chinese medicine [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1669805. DOI: 10.3389/fphar.2025.1669805.
- [32] 采丽, 吴萍, 唐海旭, 等. 巨噬细胞来源 SHP2 通过 PI3K/PTEN 通
- 路促进氧化应激和血管生成对子宫内
- 膜异位症凋亡表型的影响 [J]. *临床误诊误治*, 2024, 37 (16): 80-87. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2024.16.015.
- [33] 雷玉荣, 刘宇, 陈玉花, 等. 辛伐他汀辅助治疗对子宫内
- 膜异位症术后患者氧化应激状态及 IGF-1、VEGF 水平的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (10): 1058-1062. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.011.
- [34] Ding J, Zhao Q, Zhou Z, et al. Huayu jiedu fang protects ovarian function in mouse with endometriosis iron overload by inhibiting ferroptosis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 1406820. DOI: 10.1155/2022/1406820.

(收稿日期: 2026-01-04)

(上接 715 页)

- [10] Fang NN, Ma B, Liu K, et al. Feasibility and safety of ultra-fast track anesthesia for totally thorascopic closure of ventricular septal defect: A randomized controlled trial [J]. *Heliyon*, 2023, 9 (5): e15741. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15741.
- [11] 张瑾瑾, 张达颖. 瑞芬太尼诱发痛觉过敏机制及防治策略的研究新进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30 (9): 697-701. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2024.09.009.
- [12] 吴健, 王波, 皮勇, 等. 丙泊酚联合不同浓度七氟烷维持全麻对老年腹腔镜手术患者苏醒时间及术后认知功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44 (16): 3901-3903. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2024.16.017.
- [13] 张瀛丹, 张杰, 孙悦, 等. 丙泊酚对脓毒症心肌收缩功能障碍的改善作用及机制 [J]. *陆军军医大学学报*, 2023, 45 (22): 2310-2318. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202303171.
- [14] 肖雨珠, 邹小华, 钟涛, 等. 不同靶浓度瑞芬太尼对丙泊酚闭环靶控输注稳定性的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36 (12): 1186-1190. DOI: 10.12089/jca.2020.12.010.
- [15] Prussien KV, Burke MM, Gollomp K, et al. Cortisol in sickle cell disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Blood Adv*, 2025, 9 (16): 4136-4150. DOI: 10.1182/BloodAdvances.2024015425.
- [16] Rivera Antonio AM, Padilla Martínez II, Torres-Ramos MA, et al. Myeloperoxidase as a therapeutic target for oxidative damage in Alzheimer's disease [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2025, 40 (1): 2456282. DOI: 10.1080/14756366.2025.2456282.
- [17] Anwar S, Sarwar T, Khan AA, et al. Therapeutic applications and mechanisms of superoxide dismutase (SOD) in different pathogenesis [J]. *Biomolecules*, 2025, 15 (8): 1130. DOI: 10.3390/biom15081130.
- [18] 张伟, 朱贤林, 吴帮林, 等. 基于 PI3 K/Akt 通路探究丙泊酚对七氟烷诱导大鼠神经细胞凋亡的保护作用 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (1): 80-83, 89. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.01.016.
- [19] 徐慧, 彭慧, 杨婷. 宫腔镜手术超前镇痛中辅助中药穴位贴敷镇痛效果及对术后康复的影响 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2025, 33 (05): 1071-1075. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8189.2025.05.014.

(收稿日期: 2025-12-08)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.015

论著 · 临床

GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 在不同严重程度 1 型糖尿病酮症酸中毒患儿血清中的表达及意义

何东梅, 谭秋月, 李立学, 王凤



基金项目: 2020 年四川省卫生健康科研课题立项项目 (20SYJS13)

作者单位: 641400 四川省简阳市人民医院儿科

通信作者: 何东梅, E-mail: hfvxk6@163.com

【摘要】目的 探讨血清糖化白蛋白/糖化血红蛋白比值(GA/HbA_{1c})、淋巴细胞与 C 反应蛋白比值(LCR)、胆红素与白蛋白比值(BAR)在不同严重程度 1 型糖尿病酮症酸中毒(T1DM-DKA)患儿中的表达及临床意义。方法 选取 2022 年 10 月—2025 年 10 月四川省简阳市人民医院儿科收治的 T1DM-DKA 患儿 84 例作为 DKA 组,单纯 T1DM 患儿 84 例作为 T1DM 组,另选取医院同期健康体检儿童 84 例作为健康对照组。根据不同病情程度,将 T1DM-DKA 患儿分为轻度亚组 29 例、中度亚组 32 例、重度亚组 23 例。采用 Pearson 相关性分析 GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 与 T1DM-DKA 患儿病情严重程度的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 对重度 T1DM-DKA 患儿的诊断价值,通过 DCA 曲线分析 GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 联合对评估重度 T1DM-DKA 的临床净获益。结果 3 组 GA/HbA_{1c}、BAR 比较,DKA 组>T1DM 组>健康对照组,而 LCR 比较,DKA 组<T1DM 组<健康对照组($F/P=262.599/<0.001, 329.842/<0.001, 217.262/<0.001$);3 亚组 GA/HbA_{1c}、BAR 比较,重度亚组>中度亚组>轻度亚组,而 LCR 比较,重度亚组<中度亚组<轻度亚组($F/P=77.044/<0.001, 103.172/<0.001, 24.369/<0.001$);Pearson 相关性分析显示,T1DM-DKA 患儿 GA/HbA_{1c}、BAR 与病情严重程度呈正相关($r=0.625/<0.001, 0.521/<0.001$),LCR 与病情严重程度呈负相关($r/P=-0.595/<0.001$);GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 单独及联合诊断重度 T1DM-DKA 患儿的曲线下面积(AUC)分别为 0.790、0.783、0.747、0.882,三者联合优于各自单独诊断($Z/P=2.102/<0.001, 2.122/<0.001, 2.991/<0.001$);DCA 曲线分析结果表明,当 T1DM-DKA 患儿病情严重程度的风险阈值为 0.08~0.88 时,GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 联合检测的临床净获益大于 3 种指标单独检测。结论 GA/HbA_{1c}、BAR 随 T1DM-DKA 患儿病情加重而升高,LCR 随病情加重而降低,三者联合检测对重度 T1DM-DKA 患儿具有较高诊断价值。

【关键词】 1 型糖尿病;酮症酸中毒;糖化白蛋白/糖化血红蛋白;淋巴细胞与 C 反应蛋白比值;胆红素与白蛋白比值;诊断

【中图分类号】 R725.8

【文献标识码】 A

Expression and significance of GA/HbA_{1c}, LCR and BAR in the serum of children with type 1 diabetic ketoacidosis of different severity He Dongmei, Tan Qiuyue, Li Lixue, Wang Feng. Department of Pediatrics, Jianyang People's Hospital, Sichuan, Jianyang 641400, China

Funding program: 2020 Sichuan Provincial Health Research Project (20SYJS13)

Corresponding author: He Dongmei, E-mail: hfvxk6@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression and clinical significance of serum glycated albumin/glycated hemoglobin ratio (GA/HbA_{1c}), lymphocyte-to-C-reactive protein ratio (LCR), and bilirubin-to-albumin ratio (BAR) in children with type 1 diabetes mellitus complicated by diabetic ketoacidosis (T1DM combined with DKA) of different severities. **Methods** A total of 84 children with T1DM combined with DKA admitted to the Department of Pediatrics, Jianyang People's Hospital of Sichuan Province from October 2022 to October 2025 were enrolled as the DKA group, 84 children with simple T1DM as the T1DM group, and 84 healthy children undergoing physical examination during the same period as the healthy control group. Children with T1DM combined with DKA were further divided into a mild subgroup ($n=29$), a moderate subgroup ($n=32$), and a severe subgroup ($n=23$). Pearson correlation analysis was used to evaluate the correlation between serum GA/HbA_{1c}, LCR, BAR levels and the severity of T1DM-DKA. ROC curve analysis was performed to assess the diagnostic value of each index for severe T1DM-DKA, and decision curve analysis (DCA) was used to evaluate the clinical net benefit of diagnosing severe T1DM-DKA. **Results** Serum GA/HbA_{1c} and BAR levels: DKA group > T1DM group > healthy control group. Serum LCR levels: DKA group < T1DM group < healthy control group ($F/P=262.599/<0.001, 217.262/<0.001,$

329.842/ <0.001). Serum GA/HbA_{1c} and BAR levels: severe subgroup $>$ moderate subgroup $>$ mild subgroup. Serum LCR levels: severe subgroup $<$ moderate subgroup $<$ mild subgroup ($F/P=262.599/ <0.001 , 329.842/ <0.001 , 217.262/ <0.001). Correlation analysis showed that serum GA/HbA_{1c} ($r=0.625$) and BAR ($r=0.521$) levels were positively correlated with the severity of DKA, while LCR level ($r=-0.595$) was negatively correlated with the severity of DKA (all $P<0.001$). The AUCs of serum GA/HbA_{1c}, LCR, BAR, and their combination for diagnosing severe T1DM-DKA in children were 0.790, 0.783, 0.747, and 0.882, respectively. The combined AUC was superior to each individual marker ($Z/P=2.102/ <0.001 , 2.122/ <0.001 , 2.991/ <0.001). DCA curve analysis indicated that when the risk threshold for disease severity in children with T1DM-DKA was 0.08–0.88, the clinical net benefit of combined detection of serum GA/HbA_{1c}, LCR, and BAR was greater than that of each marker alone. **Conclusion** Serum GA/HbA_{1c} and BAR levels increase with the aggravation of T1DM-DKA in children, while LCR level decreases. Combined detection of the three indicators has high diagnostic value for severe T1DM-DKA.$$

【Key words】 Type 1 diabetes mellitus; Ketoacidosis; Glycated albumin/glycated hemoglobin; Lymphocyte to C-reactive protein ratio; Bilirubin to albumin ratio; Diagnosis

1 型糖尿病酮症酸中毒 (type 1 diabetes mellitus complicated with ketoacidosis, T1DM-DKA) 目前仍是最常见且最严重的内分泌急症之一^[1-2]。近年来, T1DM-DKA 患儿因其发病率和病死率不断增加, 已成为一个重大健康问题^[3]。因此, 寻找与 T1DM-DKA 有关的指标具有重要意义。糖化白蛋白 (glycated albumin, GA) 在治疗期间的下降速度显著快于糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA_{1c}), 且患者处于严重高血糖状态时的 GA/HbA_{1c} 比值显著高于血糖控制良好阶段^[4]。淋巴细胞与 C 反应蛋白比值 (lymphocyte to C-reactive protein ratio, LCR) 可作为保护性免疫激活反应强度和全身性炎性级联反应严重程度的指标^[5]。胆红素与白蛋白比值 (bilirubin to albumin ratio, BAR) 高水平时, 对应的血清胆红素每升高 1 个标准差, 2 型糖尿病发病风险可升高 25%^[6]。关于 GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 三者联合用于 T1DM-DKA 严重程度评估的研究尚未见报道。本研究通过检测不同严重程度 T1DM-DKA 患儿血清中 GA/HbA_{1c}、LCR 及 BAR 水平, 探讨其与病情严重程度的相关性, 旨在为 T1DM-DKA 的早期诊断提供新的生物学标志物, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2022 年 10 月—2025 年 10 月四川省简阳市人民医院儿科收治的 T1DM-DKA 患儿 84 例作为 DKA 组, 单纯 T1DM 患儿 84 例作为 T1DM 组, 另选取医院同期健康体检儿童 84 例作为健康对照组。DKA 组: 病程 <6 个月 39 例, $6\sim12$ 个月 25 例, >12 个月 20 例; 呼吸道感染 36 例, 消化道感染 19 例, 胰岛素应用不规范/中断 17 例, 饮食不当 8 例, 无明显诱因 4 例; 合并过敏性疾病 9 例, 先天性疾病 2 例, 无基础病 73 例。T1DM 组: 病程 <6 个月 34 例, $6\sim12$ 个月 29 例, >12 个月 21 例; 呼吸道感染 55 例, 消化道感染 12 例, 胰岛素应用不规范/中断 8 例, 饮食不当 5 例, 无明

显诱因 4 例; 合并过敏性疾病 11 例, 先天性疾病 1 例, 无基础病 72 例。3 组血酮体、FPG、HbA_{1c}、WBC、NEU、BUN 水平比较, DKA 组 $>$ T1DM 组 $>$ 健康对照组; HCO₃⁻ 水平比较, DKA 组 $<$ T1DM 组 $<$ 健康对照组 ($P<0.01$)。本研究经医院伦理委员会审核批准 (2022-034), 受试儿童法定监护人知情同意并签署知情同意书, 见表 1。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ① T1DM 患儿符合《中国儿童 1 型糖尿病标准化诊断与治疗专家共识 (2020 版)》^[7] 的诊断标准, T1DM-DKA 患儿同时符合《中国高血糖危象诊断与治疗指南》^[8] 的诊断标准; ② 年龄 6~15 岁; ③ 资料完整。 (2) 排除标准: ① 其他类型糖尿病; ② T1DM 其他合并症; ③ 严重传染性疾病; ④ 严重肝脏、肾脏疾病; ⑤ 先天性疾病; ⑥ 其他神经性疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 GA、HbA_{1c}、LYM、CRP、TBil、Alb 水平检测: 采集研究对象空腹肘静脉血 2 ml, 离心分离血清。 (1) 以全自动生化分析仪 (型号: GSH-60, 购自深圳市国赛生物技术有限公司) 测定 GA; 高效液相色谱法 (HPLC) 检测 HbA_{1c}, 并计算 GA/HbA_{1c}。 (2) 全自动血细胞分析仪 (型号: BC-6900, 购自深圳迈瑞医疗电子股份有限公司) 检测淋巴细胞计数 (LYM), 严格按照仪器操作说明书进行样本加载、检测, 自动读取 LYM 数值; 免疫比浊法 (货号: CRP-M100, 购自深圳迈瑞医疗电子股份有限公司试剂盒) 检测 C 反应蛋白 (CRP), $LCR = LYM/CRP$ 。 (3) 钼酸盐氧化法检测总胆红素 (TBil), 严格按照试剂盒说明书操作, 读取 TBil 检测数值; 在全自动化学发光免疫分析仪上以溴甲酚绿法检测白蛋白 (Alb), 按照仪器及试剂盒操作规范完成检测, 读取 Alb 数值, $BAR = TBil/Alb$ 。所有检测指标均在样本采集后 24 h 内完成。

1.3.2 病情分组: 根据《儿童糖尿病酮症酸中毒诊疗指南 (2024 年版)》^[9], 将 T1DM-DKA 患儿分为轻度亚

表 1 健康对照组、T1DM 组、DKA 组临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data among the healthy control group, the T1DM group, and the DKA group

项 目	健康对照组(<i>n</i> = 84)	T1DM 组(<i>n</i> = 84)	DKA 组(<i>n</i> = 84)	<i>F</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男[例(%)]	41(48.81)	43(51.19)	45(53.57)	0.381	0.826
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	9.42 $\pm$ 1.43	9.24 $\pm$ 1.51	9.68 $\pm$ 1.35	2.006	0.137
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	17.05 $\pm$ 2.01	17.12 $\pm$ 2.08	16.89 $\pm$ 2.13	0.271	0.762
动脉血 pH($\bar{x}\pm s$)	7.30 $\pm$ 0.45	7.22 $\pm$ 0.48	7.20 $\pm$ 0.40	1.190	0.306
HCO ₃ ⁻ ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	24.52 $\pm$ 3.13	22.35 $\pm$ 3.89	12.85 $\pm$ 2.62	305.353	<0.001
血酮体($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	0.12 $\pm$ 0.02	0.38 $\pm$ 0.05	3.25 $\pm$ 0.88	978.06	<0.001
FPG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	5.32 $\pm$ 0.89	11.28 $\pm$ 3.15	18.65 $\pm$ 2.32	698.028	<0.001
HbA _{1c} ($\bar{x}\pm s$, %)	5.42 $\pm$ 0.66	9.65 $\pm$ 1.87	11.89 $\pm$ 2.45	273.820	<0.001
WBC($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ /L)	7.25 $\pm$ 1.56	8.65 $\pm$ 2.13	12.89 $\pm$ 3.45	115.158	<0.001
NEU($\bar{x}\pm s$, %)	58.42 $\pm$ 6.25	65.32 $\pm$ 7.15	78.65 $\pm$ 8.32	167.189	<0.001
Hb($\bar{x}\pm s$, g/L)	131.42 $\pm$ 14.65	130.25 $\pm$ 18.89	125.68 $\pm$ 15.32	2.876	0.058
PLT($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ /L)	242.35 $\pm$ 35.18	248.65 $\pm$ 38.72	250.89 $\pm$ 32.35	1.306	0.273
SCr($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	42.25 $\pm$ 8.65	43.65 $\pm$ 9.87	44.89 $\pm$ 8.32	1.821	0.164
BUN($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.52 $\pm$ 0.85	6.32 $\pm$ 1.89	8.65 $\pm$ 1.32	178.977	<0.001

组 29 例(静脉血 pH<7.3 或 HCO₃⁻<15 mmol/L)、中度亚组 32 例(pH<7.2 或 HCO₃⁻<10 mmol/L)、重度亚组 23 例(pH<7.1 或 HCO₃⁻<5 mmol/L)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 和 R 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^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;Pearson 相关性分析 GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 与 T1DM-DKA 患儿病情严重程度的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 对重度 T1DM-DKA 的诊断价值,通过 DCA 曲线分析 GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 联合对评估重度 T1DM-DKA 患儿的临床净获益。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组 GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 比较 3 组 GA/HbA_{1c}、BAR 比较,DKA 组>T1DM 组>健康对照组;LCR 比较,DKA 组<T1DM 组<健康对照组(*P*<0.01),见表 2。

表 2 健康对照组、T1DM 组、DKA 组 GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of GA/HbA_{1c}, LCR, and BAR among the healthy control group, T1DM group and DKA group

组 别	例数	GA/HbA _{1c}	LCR	BAR
健康对照组	84	2.15 $\pm$ 0.25	280.65 $\pm$ 30.44	0.20 $\pm$ 0.04
T1DM 组	84	2.42 $\pm$ 0.28	220.58 $\pm$ 30.48	0.45 $\pm$ 0.10
DKA 组	84	3.20 $\pm$ 0.38	183.48 $\pm$ 30.55	0.62 $\pm$ 0.15
<i>F</i> 值		262.599	217.262	329.842
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度 T1DM-DKA 患儿 GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 比较 3 亚组 GA/HbA_{1c}、BAR 比较,重度亚组>

中度亚组>轻度亚组;LCR 比较,重度亚组<中度亚组<轻度亚组(*P*<0.01),见表 3。

表 3 轻度亚组、中度亚组、重度亚组 GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of GA/HbA_{1c}, LCR, and BAR in mild subgroup, moderate subgroup, and severe subgroup

组 别	例数	GA/HbA _{1c}	LCR	BAR
轻度亚组	29	2.65 $\pm$ 0.31	210.65 $\pm$ 30.52	0.45 $\pm$ 0.08
中度亚组	32	3.21 $\pm$ 0.35	182.45 $\pm$ 31.02	0.62 $\pm$ 0.10
重度亚组	23	3.89 $\pm$ 0.42	150.65 $\pm$ 30.84	0.85 $\pm$ 0.12
<i>F</i> 值		77.044	24.369	103.172
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 与 T1DM-DKA 患儿病情严重程度的相关性分析 Pearson 相关性分析显示,T1DM-DKA 患儿 GA/HbA_{1c}、BAR 与病情严重程度呈正相关(*r*=0.625/<0.001、0.521/<0.001),LCR 与病情严重程度呈负相关(*r*/*P*=-0.595/<0.001)。

2.4 GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 对重度 T1DM-DKA 患儿的诊断价值 绘制 GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 诊断重度 T1DM-DKA 患儿的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 单独及三者联合诊断重度 T1DM-DKA 患儿的 AUC 分别为 0.790、0.783、0.747、0.882,三者联合优于各自单独诊断(*Z*/*P*=2.102/<0.001、2.122/<0.001、2.991/<0.001),见表 4、图 1。

2.5 DCA 曲线分析 DCA 曲线分析结果显示,当 T1DM-DKA 患儿病情严重程度的风险阈值为 0.08~0.88 时,GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 联合检测的临床净获益水平大于各指标单独检测,见图 2。

表 4 GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 对重度 T1DM-DKA 患儿的诊断价值

Tab.4 The diagnostic value of GA/HbA_{1c}, LCR, and BAR for children with severe T1DM-DKA

项 目	cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
GA/HbA _{1c}	3.49	0.790	0.688~0.872	0.696	0.770	0.466
LCR	160.04	0.783	0.679~0.865	0.739	0.721	0.460
BAR	0.80	0.747	0.640~0.836	0.703	0.689	0.392
三者联合		0.882	0.794~0.942	0.783	0.836	0.619

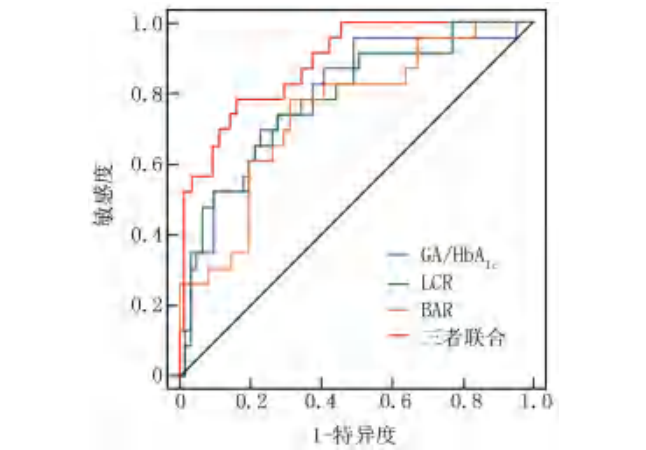


图 1 GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 诊断重度 T1DM-DKA 患儿的 ROC 曲线

Fig.1 The ROC curve for diagnosing severe T1DM-DKA in children using GA/HbA_{1c}, LCR, and BAR

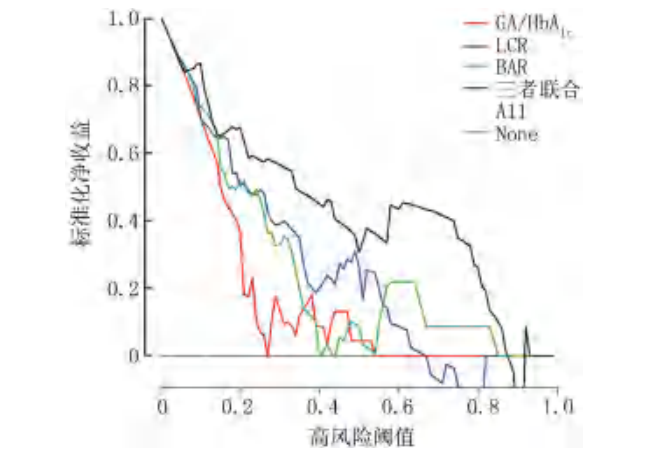


图 2 T1DM-DKA 患儿病情严重程度风险的 DCA 曲线分析

Fig.2 Analysis of the risk of severity of the disease in children with T1DM-DKA using the DCA curve

3 讨 论

据全球糖尿病联盟数据,儿童 T1DM 患者中 DKA 发生率达 20%~40%,其中 T1DM-DKA 患儿因酸碱失衡、电解质紊乱及多器官功能损伤,ICU 转入率与死

亡风险显著升高^[10]。因此早期诊断 T1DM-DKA 病情严重程度具有重要的意义。

在合并晚期慢性肾病(CKD 4~5 期)的糖尿病患者中,GA/HbA_{1c}>2.465 时,患者发生 T1DM-DKA 的风险及病情严重程度会显著升高,可作为 DKA 的预警指标^[11]。对 T1DM-DKA 的研究表明,GA/HbA_{1c} 比值的半衰期仅约 9 d,比 GA 本身更能精准反映极短期血糖变化,适合暴发性 1 型糖尿病(FT1D)这类起病急、血糖波动剧烈的特殊亚型糖尿病的监测^[12]。本研究显示,DKA 组 GA/HbA_{1c} 比值显著高于 T1DM 组与健康对照组,且 T1DM 组高于健康对照组,提示 DKA 发生前患儿已存在短期血糖剧烈波动,DKA 病理进程可进一步放大血糖异常幅度,与既往研究中短期血糖失控驱动 DKA 发生的结论高度一致。

LCR 是淋巴细胞计数与 CRP 的比值,可量化 T1DM-DKA 时炎症反应-免疫失衡状态。在成人 DKA 患者中,严重亚组 LCR 显著低于轻、中度亚组,其机制可能与 T1DM-DKA 时高血糖、酮症诱导的淋巴细胞凋亡及 CRP 代偿性升高有关,而 LCR 下降程度与全身炎症反应综合征(SIRS)评分及器官损伤程度呈正相关^[13]。值得注意的是,儿童与成人 T1DM-DKA 中 LCR 临界值差异显著,提示年龄相关的免疫应答差异可能影响指标效能,入院时 LCR 对患儿病情进展及入住 ICU 具有明确的预测价值^[14]。本研究结果显示,DKA 组 LCR 水平显著低于 T1DM 组和健康对照组,且随着 DKA 病情加重,LCR 水平进一步降低:重度亚组 LCR 显著低于中度亚组和轻度亚组,中度亚组低于轻度亚组,进一步验证 DKA 病理状态下“高应激-高炎症反应-免疫抑制”轴的激活:过量炎症因子释放可抑制淋巴细胞增殖分化,直接导致淋巴细胞计数下降,最终表现为 LCR 降低。

低白蛋白水平已被证明是恶性肿瘤、重症疾病和血栓性疾病患者预后不良的标志^[15]。2 型糖尿病微血管并发症患者长期处于高血糖状态,可引发全身广泛的微血管结构与功能损伤,进而导致微循环障碍、组织缺血缺氧及代谢紊乱,机体酸碱平衡、电解质分布及糖脂代谢均会发生显著改变,可能直接或间接导致 BAR 水平异常^[16]。2 型糖尿病患者的大样本分析则表明,BAR 高表达与肾结石风险呈非线性正相关^[17]。另一项基于 RENAAL 与 IDNT 试验的事后分析指出,BAR 高表达的糖尿病患者,其糖尿病肾病进展风险显著升高,且血清胆红素水平与估算肾小球滤过率升高速度具有相关性,BAR 可作为糖尿病肾病的潜在生物标志物与治疗靶点^[18]。本研究发现,DKA 组 BAR 水平显著高于 T1DM 组和健康对照组,且病情越重,BAR

水平越高,目前关于 BAR 与 DKA 的研究较少,推测其机制可能为:DKA 状态下高血糖、高酮体激活胆汁酸 BAR 信号通路,上调 BAR 表达,而 BAR 升高可进一步加剧肝脏糖异生与脂肪分解紊乱,形成代谢-炎症反应-氧化应激的恶性循环。

本研究相关性分析显示,GA/HbA_{1c}、BAR 与病情严重程度呈正相关,LCR 与病情严重程度呈负相关,进一步表明 GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 与 T1DM-DKA 发生密切相关。ROC 曲线分析结果显示,GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 三者联合诊断重度 T1DM-DKA 的 AUC 高于各自单独检测,提示联合检测对重度 T1DM-DKA 具有更高的诊断效能。进一步 DCA 曲线分析表明,当风险阈值处于 0.08~0.88 时,联合检测重度 T1DM-DKA 的净获益水平显著优于单独检测,这意味着在临床实践中,采用 GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 联合检测的方式,能够在更广泛的风险范围内为临床医生提供更可靠的诊断依据,减少漏诊和误诊率。

4 结 论

综上所述,T1DM-DKA 患儿 GA/HbA_{1c}、BAR 随病情加重而升高,LCR 降低,三者联合检测对重度 T1DM-DKA 具有较高诊断价值。本研究存在一定局限性:其一,为单中心回顾性设计,样本量相对有限,可能存在选择偏倚,结果外推性受限;其二,未进一步分析各指标与患儿远期预后、并发症发生风险的关联;其三,未深入阐明 GA/HbA_{1c}、LCR、BAR 参与调控 T1DM-DKA 病情进展的分子机制。未来可开展多中心、前瞻性研究,扩大样本量并结合基础实验,为其临床应用提供更充分的循证依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

何东梅:提出研究思路,设计研究方案,论文撰写与审核;谭秋月:分析试验数据,资料搜集整理,论文修改;李立学:实施研究过程,进行统计学分析;王凤:实施研究过程,课题设计,论文撰写

参考文献

- [1] Verhoeff NJ, Cheema W, Mojdehi S, et al. Barriers to diabetic ketoacidosis prevention in adults with type 1 diabetes: Implications for education and implementation of new monitoring technologies[J]. *Can J Diabetes*, 2026, 50(2): 72-81.e2. DOI: 10.1016/j.cjcd.2025.11.002.
- [2] Abutaleb R, Yafei S, Hummadi A, et al. Prevalence, clinical, and immunological features of familial type 1 diabetes among children and adolescents: A retrospective study from Saudi Arabia[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2025, 61(11): 2066-2075. DOI: 10.3390/medicina61112066.
- [3] Mudiganti S, Kenkare P, Kerr D. 1514-P: Presentation of diabetic ketoacidosis (DKA) at the time of diagnosis of type 1 diabetes mellitus (T1DM) by race and ethnicity in a large integrated health care system free[J]. *Diabetes*, 2025, 74(1): 11-22. DOI: 10.2337/db25-1514-P.
- [4] 李铭, 吴波. 糖化白蛋白糖化血红蛋白及二者比值与糖尿病微血

- 管病变的研究进展[J]. *当代医学*, 2019, 25(13): 187-191. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2019.13.079.
- [5] 薛斌, 蔡爽, 何永平, 等. 清金化痰汤联合孟鲁司特钠治疗小儿支气管肺炎临床疗效及对淋巴细胞, C 反应蛋白, LCR 的影响[J]. *湖北中医药大学学报*, 2024, 2(6): 36-45. DOI: 10.3969/j.issn.1008-987x.2024.06.04.
- [6] 王欢, 王洪峰, 孙昊月, 等. 血清总胆红素与白蛋白比值对糖尿病腹膜透析患者心血管死亡风险的预测价值[J]. *中国血液净化*, 2025, 24(2): 127-131. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2025.02.006.
- [7] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中国儿童 1 型糖尿病标准化诊断与治疗专家共识(2020 版)[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(6): 447-454. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20191021-00659.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国高血糖危象诊断与治疗指南[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(8): 449-461. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2013.08.001.
- [9] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中国医师协会儿科医师分会内分泌遗传代谢学组, 中国医师协会青春期健康与医学专业委员会, 等. 儿童糖尿病酮症酸中毒诊疗指南(2024 年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2024, 62(12): 1128-1136. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240528-00366.
- [10] Fortunato L, Salzano G. Diabetic ketoacidosis as the onset of type 1 diabetes in children[J]. *Acta Biomed*, 2018, 89(1): 5-6. DOI: 10.23750/abm.v89i1.7199.
- [11] Huang B, Zheng M, Li J, et al. The predictive value of glycated albumin and hemoglobin A1c for all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients[J]. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2026, 18(1): 25-30. DOI: 10.1186/s13098-025-02067-y.
- [12] Wang W, Qiu L, Li T, et al. GA/HbA_{1c} ratio predicts the occurrence of diabetic ketoacidosis and disease severity in children with type 1 diabetes mellitus[J]. *Clin Lab*, 2025, 71(7): 36-45. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2024.241225.
- [13] Zenri M, Higa M, Ikehara K, et al. A case of acute-onset type 1 diabetes mellitus with diabetic ketoacidosis triggered by COVID-19[J]. *Am J Case Rep*, 2023, 17(24): 986-995. DOI: 10.12659/AJCR.940986.
- [14] Li Y, Li M, Lin C, et al. Exploring the clinical value of procalcitonin, C-reactive protein, white blood cell count, and neutrophil-to-lymphocyte ratio in the early diagnosis of bloodstream infections in children[J]. *BMC Pediatr*, 2025, 25(1): 62-70. DOI: 10.1186/s12887-025-05402-4.
- [15] Zhou D, Wang J, Li X. The red blood cell distribution width-albumin ratio was a potential prognostic biomarker for diabetic ketoacidosis[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 7(14): 5375-5380. DOI: 10.2147/IJGM.S327733.
- [16] 宋雯婧, 肖元元, 祝超瑜, 等. 总胆红素与 2 型糖尿病微血管并发症发生风险的相关性分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2024, 16(9): 36-42. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20231228-00388.
- [17] Liang Y, Zhou R, Jin C, et al. Association between blood urea nitrogen/albumin and the incidence as well as progression of type 2 diabetes[J]. *Nutrients*, 2024, 17(1): 113-120. DOI: 10.3390/nu17010113.
- [18] Singhal PC, Skorecki K. APOL1 dynamics in diabetic kidney disease and hypertension[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(2): 205-210. DOI: 10.3390/biom15020205.

(收稿日期: 2026-01-04)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.016

论著 · 基础

三七皂苷 Ft1 通过激活 Nrf2/HO-1/GPX4 通路诱导肝癌细胞铁死亡的作用机制研究

孙嫒, 李芳兰, 商洋洋, 郑百战, 孙英, 王轲

基金项目: 陕西省科学技术研究发展计划 (2022SF-314)

作者单位: 712000 陕西咸阳, 延安大学咸阳医院消化内科一病区

通信作者: 王轲, E-mail: 635292258@qq.com



【摘要】目的 探讨三七皂苷 Ft1 (NFt1) 调控 Nrf2/HO-1/GPX4 通路诱导铁死亡抑制肝细胞癌 (HCC) 进展的可能机制。**方法** 2024 年 8 月—2025 年 8 月于延安大学咸阳医院进行实验, 以人 HCC 细胞系 HepG2 为研究对象, 用不同浓度的 NFt1 (0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$) 处理, CCK-8 法测定细胞活性。将 HepG2 细胞分为空白对照组、NFt1 低、中和高剂量 (2, 4, 6 $\mu\text{mol/L}$) 组, Erastin (10 $\mu\text{mol/L}$) 组和 NFt1 (6 $\mu\text{mol/L}$) + 核因子 E2 相关因子 2 (Fer-1) (1 $\mu\text{mol/L}$) 组, 共 6 组。采用集落形成实验、划痕实验和 Transwell 实验检测细胞增殖、迁移和侵袭能力; FerroOrange 荧光探针检测 Fe^{2+} 含量; DCFH-DA 荧光探针检测氧化应激; 试剂盒检测 MDA 和 GSH 水平; Western-blot 检测铁死亡和 Nrf2/HO-1/GPX4 通路相关蛋白表达; 免疫荧光检测 Nrf2 亚细胞定位和表达情况; JC-1 荧光探针评估线粒体膜电位; 透射电子显微镜检测线粒体超微结构。**结果** NFt1 可显著抑制 HepG2 细胞的存活率, 具有时间和浓度依赖性 ($P < 0.05$)。与空白对照组比较, NFt1 低、中和高剂量组 HepG2 细胞集落形成数、迁移率和侵袭率均降低, 相对 FerroOrange 荧光强度、平均 ROS 荧光强度和 MDA 水平逐渐升高, GSH 水平、Nrf2、HO-1、GPX4 和 xCT 蛋白表达、核 Nrf2 平均荧光强度逐渐降低, 均呈浓度依赖性 ($P < 0.05$); NFt1 高剂量组和 Erastin 组 HepG2 细胞中多聚体 JC-1/单体 JC-1 荧光比值降低, 表现出线粒体体积减小、双层膜密度增加、线粒体嵴减少及线粒体外膜破裂 ($P < 0.05$)。与 NFt1 高剂量组比较, NFt1+Fer-1 组 HepG2 细胞中多聚体 JC-1/单体 JC-1 荧光比值升高, 线粒体损伤特征得到逆转 ($P < 0.05$)。而 NFt1 高剂量组与 Erastin 组 HepG2 细胞之间以上指标比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** NFt1 可能通过抑制 Nrf2/HO-1/GPX4 通路激活, 诱导 HCC 细胞发生铁死亡, 这一过程可能与线粒体结构和功能的损伤密切相关。

【关键词】 肝细胞癌; 三七皂苷 Ft1; Nrf2/HO-1/GPX4 通路; 铁死亡; 线粒体; 作用机制

【中图分类号】 R735.7

【文献标识码】 A

Study on the mechanism of ferroptosis induced by Notoginsenoside Ft1 in hepatoma cells via activation of the Nrf2/HO-1/GPX4 pathway Sun Hua, Li Fanglan, Shang Yangyang, Zheng Baizhan, Sun Ying, Wang Ke. Department of Gastroenterology, Xianyang Hospital of Yan'an University, Shaanxi, Xianyang 712000, China

Funding program: Shaanxi Science and Technology Research and Development Plan (2022SF-314)

Corresponding author: Wang Ke, E-mail: 635292258@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the possible mechanism by which notoginsenoside Ft1 (NFt1) regulates the Nrf2/HO-1/GPX4 pathway to induce ferroptosis and inhibit the progression of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Human HCC cell line HepG2 was treated with different concentrations of NFt1 (0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 20 $\mu\text{mol/L}$), and cell viability was determined by CCK-8 assay. HepG2 cells were divided into six groups: control group; low-, medium-, and high-dose NFt1 groups (2, 4, and 6 $\mu\text{mol/L}$); Erastin group (10 $\mu\text{mol/L}$); and NFt1 (6 $\mu\text{mol/L}$) + Fer-1 (1 $\mu\text{mol/L}$) group. Colony formation assay, scratch assay, and Transwell assay were used to detect cell proliferation, migration, and invasion. A FerroOrange fluorescent probe was used to detect Fe^{2+} content. The dCFH-DA fluorescent probe was used to detect oxidative stress. MDA and GSH levels were detected by commercial kits. Western blot was used to detect ferroptosis-related proteins and Nrf2/HO-1/GPX4 pathway-related protein expression. Subcellular localization and expression of Nrf2 were detected by immunofluorescence. JC-1 fluorescent probe was used to evaluate mitochondrial membrane potential. Mitochondrial ultrastructure was detected by transmission electron microscopy. **Results** NFt1 significantly inhibited the viability of HepG2 cells in a time- and concentration-dependent manner (all $P < 0.05$). Compared with the control group, the number of colonies formed, migration

rate, and invasion rate of HepG2 cells in the NFt1 low-, medium-, and high-dose groups were decreased. Relative FerroOrange fluorescence intensity, average ROS fluorescence intensity, and MDA levels gradually increased, while GSH levels, Nrf2, HO-1, GPX4, and xCT protein expression, and nuclear Nrf2 average fluorescence intensity gradually decreased in a concentration-dependent manner (all $P<0.05$). The fluorescence ratio of JC-1 polymer/monomer in HepG2 cells in the high-dose NFt1 group and Erastin group decreased, showing decreased mitochondrial volume, increased double-layer membrane density, decreased mitochondrial cristae, and mitochondrial outer membrane rupture (all $P<0.05$). Compared with the high-dose NFt1 group, the JC-1 polymer/monomer fluorescence ratio in HepG2 cells in the NFt1 + Fer-1 group increased, and the mitochondrial damage characteristics were reversed ($P<0.05$). There was no significant difference in the above indicators between the high-dose NFt1 group and the Erastin group ($P>0.05$). **Conclusion** NFt1 may induce ferroptosis in HCC cells by inhibiting the activation of the Nrf2/HO-1/GPX4 pathway, which may be closely related to the damage of mitochondrial structure and function.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Notoginsenoside Ft1; Nrf2/HO-1/GPX4 pathway; Ferroptosis; Mitochondria; Mechanism

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球癌症相关死亡的主要原因之一,晚期患者治疗选择有限且预后较差^[1]。尽管近年来 HCC 治疗策略取得一定进展,但仍亟需开发更有效且具有靶向性的治疗方案^[2]。天然产物,尤其是传统中草药提取物,因其多样化的药理作用及潜在的抗癌活性而受到广泛关注^[3]。三七作为传统中药,其主要活性成分之一——三七皂苷 Ft1 (notoginsenoside Ft1, NFt1) 在多种癌症模型中已显示出显著的抗肿瘤活性,但其在 HCC 中的作用尚少有研究报道^[4-6]。铁死亡是一种新近发现的铁依赖性程序性细胞死亡方式,诱导铁死亡为肿瘤治疗提供了新思路^[7]。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 是抗氧化防御系统的核心调控因子,通过激活下游谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)、血红素氧合酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 等基因,参与调控铁稳态、脂质代谢及谷胱甘肽合成,从而在铁死亡过程中发挥重要调节作用^[8]。已有研究提示,三七可通过激活 Nrf2 抑制铁死亡^[9]。然而 NFt1 是否通过调控 Nrf2/HO-1/GPX4 通路介导铁死亡从而抑制 HCC 进展,目前尚未明确。本研究旨在探讨 NFt1 对 HCC 细胞铁死亡的影响及其潜在机制,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 (1) 实验细胞: HepG2 人肝癌细胞购于武汉赛尔生物医疗科技有限公司。(2) 试剂与试剂: NFt1、铁抑素-1 (ferrostatin-1, Fer-1)、爱拉斯汀 (Erastin) 和 Nrf2 抑制剂 ML-385 (美国 MCE 公司, 货号: HY-N10594、HY-100579、HY-15762、HY-100523); GPX4 多克隆抗体、溶质载体家族 7 成员 11/胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白多克隆抗体 (solute carrier family 7 member 11/cystine-glutamate antiporter polyclonal antibody, SLC7A11/xCT) 多克隆抗体、Nrf2 重组抗体、

HO-1 单克隆抗体 (武汉三鹰生物技术有限公司, 货号: 17754-1-AP、26864-1-AP、66535-1-Ig、66741-1-Ig)。(3) 试剂盒: 细胞计数试剂盒-8 (CCK-8)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 检测试剂盒、活性氧检测试剂盒、JC-1 线粒体膜电位检测试剂盒、BCA 蛋白浓度检测试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司, 货号: C0037、S0131、S0033、C2006、P0010); 还原型谷胱甘肽 (reduced glutathione, GSH) 含量检测试剂盒 (北京索莱宝科技有限公司, 货号: BC1175); FerroOrange (Fe^{2+} 荧光探针) (上海懋康生物科技有限公司, 货号: MKB0089)。(4) 仪器设备: CO_2 培养箱 (型号: CLM-170B-8-CN, 新加坡 Esco 公司); 倒置荧光显微镜 (型号: MHIF3000, 广州明慧科技有限公司); 酶标仪 (型号: GEN5 IPRIME, 美国 Agilent 公司); 高速冷冻离心机 (型号: iCEN-24R, 杭州奥盛仪器有限公司)。

1.2 实验方法 于 2024 年 8 月—2025 年 8 月在延安大学咸阳医院进行实验。取对数生长期的 HepG2 细胞均匀接种至细胞培养皿, 细胞复苏后, 接种至添加 10% 胎牛血清 (FBS) 及 1% 双抗 (青霉素/链霉素) 的 RPMI-1640 培养基中, 于 37°C 、5% CO_2 培养箱进行常规培养。待细胞扩增至对数生长期后分组: 空白对照组, NFt1 低、中和高剂量 (2、4 和 6 $\mu\text{mol/L}$) 组, Erastin (10 $\mu\text{mol/L}$) 组和 NFt1 (6 $\mu\text{mol/L}$) + Fer-1 (1 $\mu\text{mol/L}$) 组, 共 6 组。分别给予相应剂量药物和试剂处理 24 h 后进行后续实验。

1.2.1 CCK-8 法测定细胞活性: HepG2 细胞经 0.25% 胰蛋白酶消化后, 收集对数期细胞悬液, 按每孔 5×10^3 个细胞的密度铺板至 96 孔板。细胞完全贴壁后, 分别施加梯度浓度 NFt1 (0、0.5、1、2、4、6、8、10、20 $\mu\text{mol/L}$) 干预, 于 37°C 、5% CO_2 条件下分别培养 24 h、48 h。弃去原培养基, 每孔添加 CCK-8 试剂 10 μL , 维持 37°C 孵育 30 min。使用酶标仪测定 450 nm 波长吸光度值

(OD),按公式计算:细胞存活率(%)=(实验组 OD 值/空白对照组 OD 值)×100%。通过 GraphPad Prism 9.0 软件分析获得药物半数抑制浓度(IC₅₀),其值越低表明抑制效力越强。

1.2.2 集落形成实验检测细胞增殖:将对数生长期的 HepG2 细胞均匀接种于 6 孔板(1×10³ 个/孔),培养 12 h 后,用含 10% FBS 的培养基替换上清液,在 37℃ 细胞培养箱中孵育 1 周。弃去培养基,PBS 清洗,4% 多聚甲醛固定 30 min,0.2% 结晶紫染色 30 min,清洗后光学显微镜下拍照并统计各组集落数。

1.2.3 细胞迁移划痕实验检测细胞迁移:将处理后的 HepG2 细胞接种至 6 孔板,待细胞融合率达 90%时,使用无菌枪头垂直于孔板轻划直线伤口。继续培养 48 h 后,于 0、24、48 h 时间点采用显微成像系统采集划痕区域图像。通过 Image J 软件量化划痕闭合率:迁移率(%)=[(初始划痕面积-终止划痕面积)/初始划痕面积]×100%。

1.2.4 Transwell 实验检测细胞侵袭:采用 Matrigel 基底基质包被的 Transwell 小室评估侵袭能力。将 1.5×10⁴ 个 HepG2 细胞(各组)重悬于无血清培养基,接种至预铺 Matrigel 基质胶(4℃ 预凝)的上室;下室加入 600 μl 含 10% FBS 的完全培养基;培养 48 h 后取出上室,PBS 清洗去除未侵袭细胞,4% 多聚甲醛固定 15 min,结晶紫染色 10 min;光学显微镜下随机选取视野计数穿过基底膜的细胞。

1.2.5 FerroOrange 荧光探针检测 Fe²⁺ 含量:将处于对数生长期的各组 HepG2 细胞以 1×10⁵/ml 个细胞的密度接种于 12 孔板中,培养至约 60% 融合度。随后,处理细胞 24 h。去除原培养基后,用无血清培养基冲洗细胞 2 次。将 1 μmol/L 的 FerroOrange 荧光探针工作液(在无血清培养基中配制)加入细胞。置于 37℃ 黑暗环境中孵育 30 min。观察细胞并使用荧光显微镜获取图像。使用 Image J 软件对 FerroOrange 的荧光强度进行定量。

1.2.6 DCFH-DA 荧光探针检测氧化应激:将各组 HepG2 细胞按 5×10⁴ 个/孔密度铺板于 6 孔板。细胞贴壁后分别加入对应浓度的干预药物处理 24 h,PBS 漂洗 3 次,避光条件下与 10 μmol/L DCFH-DA 探针(37℃)共孵育 20 min。终止染色后,通过荧光显微镜采集细胞内 ROS 荧光信号,采用 Image J 软件定量分析活性氧水平。

1.2.7 MDA 和 GSH 水平测定:将各组 HepG2 细胞以每孔 5×10⁴ 个细胞的密度接种于 6 孔板中,细胞贴壁后,处理 24 h。根据相应检测试剂盒说明书进行 MDA

和 GSH 含量检测。

1.2.8 Western-blot 检测铁死亡和 Nrf2/HO-1/GPX4 通路相关蛋白表达:收集各组 HepG2 细胞,利用含 1% PMSF 的 RIPA 裂解液提取总蛋白。使用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。将样本在 100℃ 的沸水浴中加热 10 min,然后冷却备用。制备 10% 分离胶和 5% 浓缩胶,进行 SDS-PAGE 电泳,采用湿转法将蛋白转至 PVDF 膜上。在室温下用 5% 脱脂奶粉封闭 1 h,然后在 4℃ 下与一抗[抗 xCT(1:5 000)、抗 GPX4(1:5 000)、抗 Nrf2(1:1 000)、抗 HO-1(1:1 000)和抗 β-actin(1:5 000)]孵育过夜。次日,膜用 TBST 洗涤 3 次(每次 10 min),然后与 HRP 标记的二抗(1:5 000)孵育 1 h。之后再用 TBST 洗涤 3 次,并利用 ECL 检测系统通过化学发光进行显色。最后,使用 Image J 软件定量分析相对蛋白表达水平。

1.2.9 免疫荧光检测 Nrf2 亚细胞定位和表达情况:将 HepG2 细胞以每孔 1×10⁴ 个的密度接种于 24 孔板,细胞贴壁后,各组处理 24 h。将含细胞的盖片用 PBS 冲洗 3 次,然后用 4% 多聚甲醛固定 15 min,随后用 0.25% TritonX-100 通透细胞 3 min,再用 PBS 冲洗,室温下用 1% BSA 封闭 30 min,随后在 4℃ 下与抗 Nrf2(1:200)一抗共孵育过夜。用 PBST 缓冲液冲洗后,次日,在室温下与二抗共孵育 1 h。PBS 冲洗 3 次,加入 DAPI 染色细胞核。在室温下避光孵育 3~5 min 后,取出盖片,用荧光淬灭封片剂封片,使用荧光显微镜拍摄图像。

1.2.10 JC-1 荧光探针评估线粒体膜电位:取对数期 HepG2 细胞经 24 h 处理后,收集培养上清,PBS 清洗细胞 2 次。加入 1 mg JC-1 染色工作液重悬细胞,37℃ 避光孵育 20 min。JC-1 缓冲液洗涤 2 次,新鲜培养基重悬细胞,荧光显微镜下进行线粒体膜电位成像分析。

1.2.11 透射电子显微镜检测线粒体超微结构:将各组 HepG2 细胞用 0.25% 胰蛋白酶消化,并在 2.5% 戊二醛溶液中固定 12 h。固定后,样本用 1% 水溶性四氧化锇后固定,依次用 30%~100% 的乙醇溶液和丙酮脱水,环氧树脂包埋,在 60℃ 下孵育 48 h,以形成树脂块。使用超薄切片机进行 60~80 nm 切片,安装在 150 目铜网格上,使用透射电子显微镜观察和捕获图像。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;多组间比较采用单因素方差分析(one-way,ANOVA)。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NF1 对 HepG2 细胞活性的影响 以 0、0.5、1、2、

4、6、8、10 和 20 $\mu\text{mol/L}$ 的 NFt1 分别处理 HepG2 细胞 24 或 48 h 后,细胞存活率均明显被抑制,呈时间和浓度依赖性,差异有统计学意义 ($F/P=136.825/<0.001$, $168.357/<0.001$), 半数抑制率 IC_{50} 值分别为 $6.22\text{ }\mu\text{mol/L}$ 和 $2.91\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。因此,使用浓度为 2、4 和 $6\text{ }\mu\text{mol/L}$ 的 NFt1 进行后续研究,见表 1。

2.2 NFt1 对 HepG2 细胞增殖、迁移和侵袭的影响

与空白对照组比较,NFt1 低、中和高剂量组 HepG2 细胞集落形成数、迁移率和侵袭率均降低,呈浓度依赖性

($t/P_{\text{集落形成数}}=8.144/0.001$, $17.439/<0.001$, $29.863/<0.001$; $t/P_{24\text{ h 迁移率}}=8.097/0.001$, $10.516/<0.001$, $21.367/<0.001$; $t/P_{48\text{ h 迁移率}}=7.399/0.002$, $10.917/<0.001$, $14.697/<0.001$; $t/P_{\text{侵袭率}}=23.205/<0.001$, $30.302/<0.001$, $32.402/<0.001$)。而 NFt1 高剂量组与 Erastin 组 HepG2 细胞之间集落形成数、迁移率和侵袭率比较,差异无统计学意义 ($t/P_{\text{集落形成数}}=1.201/0.296$; $t/P_{24\text{ h 迁移率}}=2.237/0.089$; $t/P_{48\text{ h 迁移率}}=1.551/0.196$; $t/P_{\text{侵袭率}}=0.585/0.590$), 见图 1、表 2。

表 1 不同浓度和时间的 NFt1 处理后 HepG2 细胞存活率 ($\bar{x}\pm s, \%$)

Tab.1 Survival rate of HepG2 cells treated with different concentrations of NFt1 for different times

时间	NFt1 浓度 ($\mu\text{mol/L}$)									F 值	P 值
	0	0.5	1	2	4	6	8	10	20		
24 h	99.28 $\pm$ 1.62	88.36 $\pm$ 1.11	75.33 $\pm$ 1.17	62.18 $\pm$ 1.33	44.65 $\pm$ 1.48	35.47 $\pm$ 1.48	31.44 $\pm$ 0.97	30.23 $\pm$ 0.78	17.83 $\pm$ 0.98	136.825	<0.001
48 h	100.37 $\pm$ 1.52	77.35 $\pm$ 1.78 ^a	66.87 $\pm$ 1.94 ^a	48.74 $\pm$ 1.21 ^a	38.76 $\pm$ 1.45 ^a	31.29 $\pm$ 1.23 ^a	27.36 $\pm$ 0.94 ^a	18.36 $\pm$ 1.11 ^a	14.35 $\pm$ 0.67 ^a	168.357	<0.001
t 值	1.262	9.531	6.667	12.922	6.083	4.831	5.893	9.793	6.037		
P 值	0.366	0.008	0.011	0.005	0.033	0.042	0.020	0.008	0.019		

注:与 24 h 比较,^a $P<0.05$ 。

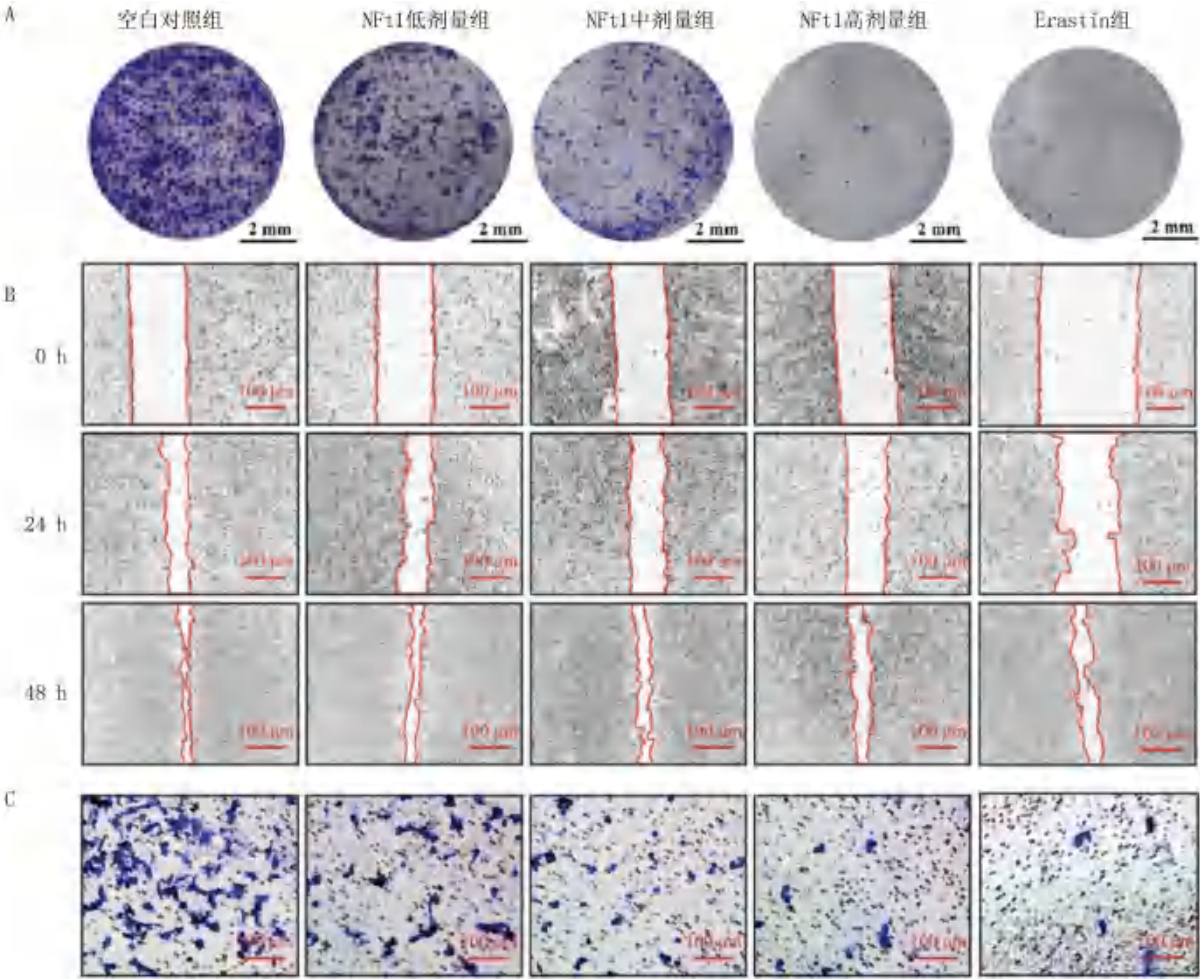


图 1 集落形成实验(A,×10)、划痕实验(B,×200)和 Transwell 实验(C,×200)检测各组细胞增殖、迁移和侵袭

Fig.1 Colony formation assay (A,×10), scratch assay (B, ×200), and Transwell assay (C, ×200) were used to detect the proliferation, migration and invasion of cells in each group

表 2 各组 HepG2 细胞增殖、迁移和侵袭水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of proliferation, migration and invasion levels of HepG2 cells in each group

组 别	集落形成数 (个)	迁移率(%)		侵袭率 (%)
		24 h	48 h	
空白对照组	513.26±27.36	100.06±3.17	100.35±2.53	100.36±3.42
NFt1 低剂量组	372.35±12.23 ^a	81.36±2.44 ^a	88.12±1.34 ^a	46.38±2.13 ^a
NFt1 中剂量组	192.35±16.35 ^a	68.45±4.13 ^a	83.36±0.93 ^a	33.62±1.69 ^a
NFt1 高剂量组	38.26±3.23 ^a	48.93±2.67 ^a	78.12±0.68 ^a	21.44±2.47 ^a
Erastin 组	35.26±2.88 ^a	44.37±2.31 ^a	77.38±0.47 ^a	20.37±1.98 ^a
F 值	296.352	178.453	126.385	215.647
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与空白对照组比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 NFt1 对 HepG2 细胞 Fe²⁺ 含量的影响 与空白对照组比较,NFt1 低、中和高剂量组 HepG2 细胞的相对 FerroOrange 荧光强度逐渐升高,呈浓度依赖性($t/P=5.587/0.005,7.941/0.001,14.411/<0.001$)。而 NFt1 高剂量组与 Erastin 组 HepG2 细胞之间相对 FerroOrange 荧光强度比较,差异无统计学意义($t/P=1.659/0.172$),见图 2、表 3。

2.4 NFt1 对 HepG2 细胞氧化应激的影响 与空白对照组比较,NFt1 低、中和高剂量组 HepG2 细胞的平均 ROS 荧光强度和 MDA 水平逐渐升高,GSH 水平逐渐降低,呈浓度依赖性($t/P_{\text{平均ROS荧光强度}}=9.007/0.001,21.804/<0.001,32.666/<0.001,t/P_{\text{MDA}}=7.730/0.002,16.268/<0.001,21.424/<0.001;t/P_{\text{GSH}}=11.824/<$

$0.001,13.506/<0.001,18.001/<0.001$)。而 NFt1 高剂量组与 Erastin 组 HepG2 细胞之间平均 ROS 荧光强度、MDA 和 GSH 水平比较,差异无统计学意义($t/P_{\text{平均ROS荧光强度}}=0.173/0.871;t/P_{\text{MDA}}=2.204/0.092;t/P_{\text{GSH}}=0.792/0.473$),见图 3、表 3。

表 3 各组 HepG2 细胞 Fe²⁺ 含量和 ROS、MDA、GSH 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of Fe²⁺ content, ROS, MDA and GSH levels of HepG2 cells in each group

组 别	相对 FerroOrange 荧光强度	平均 ROS 荧光强度	MDA ($\mu\text{mol}/\text{mg}$)	GSH ($\mu\text{mol}/\text{g}$)
空白对照组	1.02±0.13	0.73±0.04	2.13±0.32	148.73±5.33
NFt1 低剂量组	1.53±0.09 ^a	0.99±0.03 ^a	3.97±0.26 ^a	111.34±1.26 ^a
NFt1 中剂量组	1.93±0.15 ^a	1.61±0.05 ^a	7.24±0.44 ^a	100.05±3.25 ^a
NFt1 高剂量组	2.29±0.08 ^a	2.09±0.06 ^a	8.37±0.39 ^a	77.36±4.33 ^a
Erastin 组	2.11±0.17 ^a	2.08±0.08 ^a	9.09±0.41 ^a	74.29±5.13 ^a
F 值	189.643	203.576	246.832	198.745
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与空白对照组比较,^a $P<0.05$ 。

2.5 NFt1 对 HepG2 细胞铁死亡和 Nrf2/HO-1/GPX4 通路相关蛋白的影响 与空白对照组比较,NFt1 低、中和高剂量组 HepG2 细胞的 Nrf2、HO-1、GPX4 和 xCT 蛋白表达逐渐降低,呈浓度依赖性($t/P_{\text{Nrf2}}=3.146/0.035,7.709/<0.002,16.267/<0.001;t/P_{\text{HO-1}}=3.674/0.021,5.628/0.005,12.031/<0.001;t/P_{\text{GPX4}}=13.880/<$

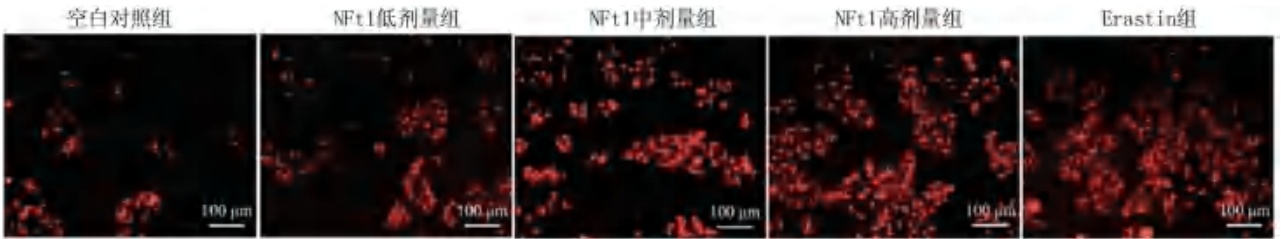


图 2 FerroOrange 荧光染色检测各组细胞 Fe²⁺ 含量(×200)

Fig.2 Detection of Fe²⁺ content in cells of each group by FerroOrange fluorescence staining

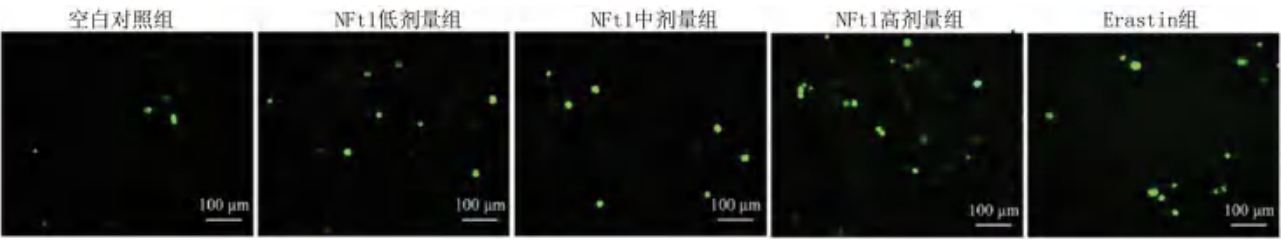


图 3 DCFH-DA 染色检测各组细胞 ROS 水平(×200)

Fig.3 Detection of ROS levels in cells of each group by DCFH-DA staining(×200)

0.001, 19.053/ <0.001 , 40.352/ <0.001 ; $t/P_{\text{xCT}} = 9.738/0.001, 13.166/ <0.001 , 12.031/ <0.001 。而 NFt1 高剂量组与 Erastin 组 HepG2 细胞之间 Nrf2、HO-1、GPX4 和 xCT 蛋白表达水平比较,差异无统计学意义($t/P_{\text{Nrf2}} = 1.331/0.254$; $t/P_{\text{HO-1}} = 0.188/0.860$; $t/P_{\text{GPX4}} = 1.608/0.183$; $t/P_{\text{xCT}} = 1.504/0.207$),见图 4、表 4。$

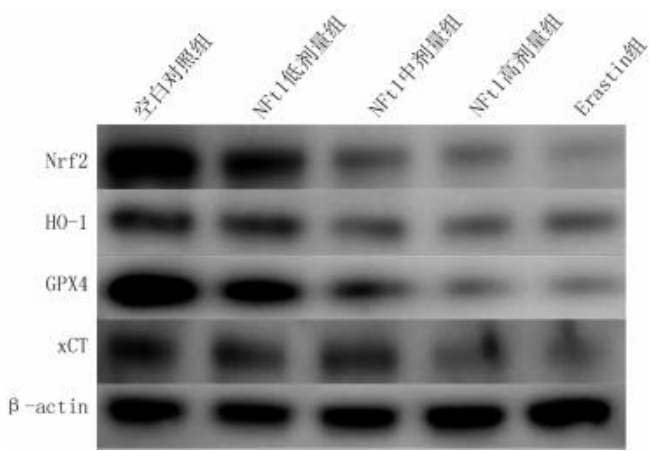


图 4 Western-blot 检测各组 HepG2 细胞铁死亡和 Nrf2/HO-1/GPX4 通路相关蛋白

Fig.4 Western-blot detection of ferroptosis and Nrf2/HO-1/GPX4 pathway-related proteins in HepG2 cells of each group

表 4 各组 HepG2 细胞铁死亡和 Nrf2/HO-1/GPX4 通路相关蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of ferroptosis and Nrf2/HO-1/GPX4 pathway-related protein expression levels of HepG2 cells in each group

组 别	Nrf2	HO-1	GPX4	xCT
空白对照组	1.62±0.10	0.79±0.04	1.16±0.03	1.14±0.04
NFt1 低剂量组	1.35±0.11 ^a	0.67±0.04 ^a	0.82±0.03 ^a	0.78±0.05 ^a
NFt1 中剂量组	0.89±0.13 ^a	0.47±0.09 ^a	0.61±0.04 ^a	0.71±0.04 ^a
NFt1 高剂量组	0.57±0.05 ^a	0.23±0.07 ^a	0.32±0.02 ^a	0.58±0.07 ^a
Erastin 组	0.51±0.06 ^a	0.24±0.06 ^a	0.27±0.05 ^a	0.51±0.04 ^a
F 值	176.352	158.473	196.582	142.635
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与空白对照组比较,^a $P<0.05$ 。

2.6 NFt1 对 HepG2 细胞 Nrf2 核转位的影响 与空白对照组[(71.35±1.72) AU]比较,NFt1 低、中和高剂量组 HepG2 细胞 Nrf2 平均荧光强度[(65.17±1.25) AU、(58.16±1.31) AU、(48.57±2.35) AU]逐渐降低,呈浓度依赖性($t/P = 5.034/0.007, 10.567/ $<0.001, 13.549/ <0.001 。而 NFt1 高剂量组与 Erastin 组[(45.37±2.53) AU]HepG2 细胞之间 Nrf2 平均荧光强度比较,差异无统计学意义($t/P = 1.605/0.184$),见图 5。$$

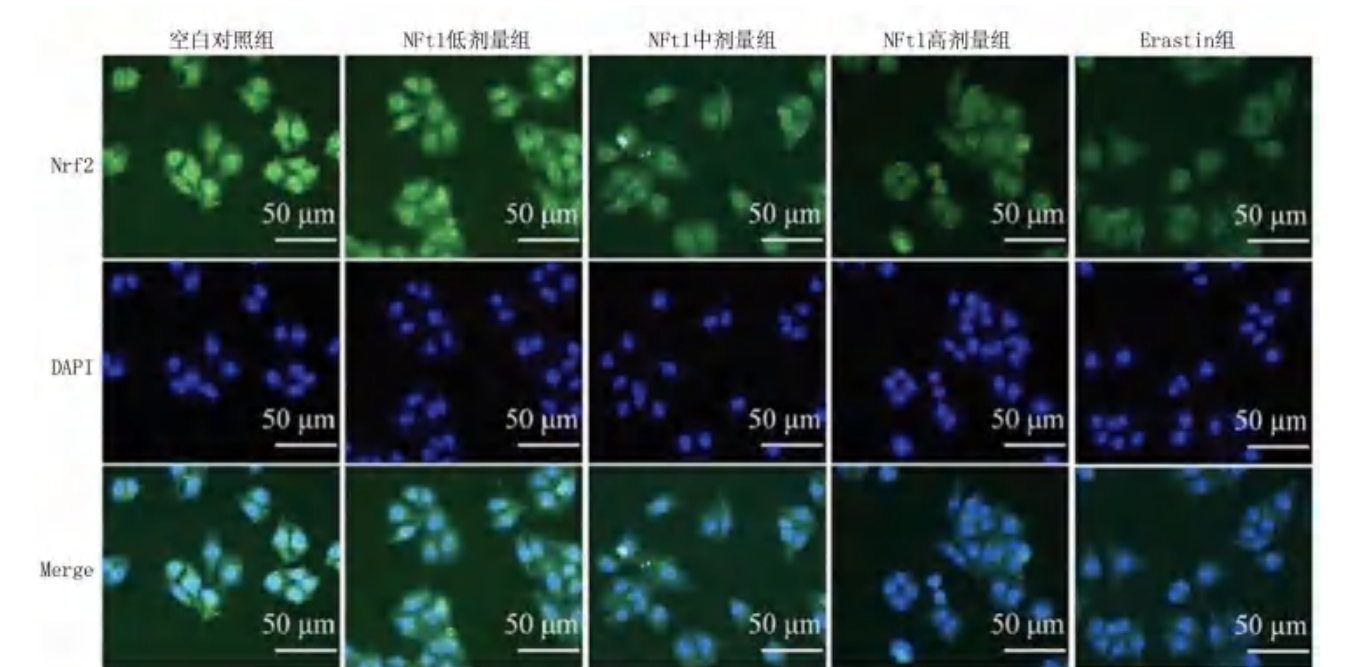


图 5 免疫荧光染色检测各组 HepG2 细胞 Nrf2 核转位情况($\times 100$)

Fig.5 Detection of Nrf2 nuclear translocation in HepG2 cells of each group by immunofluorescence staining($\times 100$)

2.7 NFt1 对 HepG2 细胞线粒体膜电位的影响 与空白对照组 (1.02 ± 0.07) 比较, NFt1 高剂量组 (0.42 ± 0.08) 和 Erastin 组 HepG2 细胞 (0.45 ± 0.04) 中多聚体 JC-1/单体 JC-1 荧光比值降低 ($t/P = 9.776/0.001$, $12.246/<0.001$)。与 NFt1 高剂量组比较, NFt1 + Fer-1 组 (0.79 ± 0.04) HepG2 细胞中多聚体 JC-1/单体 JC-1 荧光比值升高 ($t/P = 7.165/0.002$)。NFt1 高剂量组和 Erastin 组 HepG2 细胞之间多聚体 JC-1/单体 JC-1 荧光比值比较差异无统计学意义 ($t/P = 0.581/0.592$), 见图 6。

2.8 NFt1 对 HepG2 细胞线粒体超微结构的影响 空白对照组 HepG2 细胞线粒体形态正常。与空白对照组比较, NFt1 高剂量组和 Erastin 组 HepG2 细胞均表现出线粒体体积减小、双层膜密度增加、线粒体嵴减少及线粒体外膜破裂。与 NFt1 高剂量组比较, NFt1 + Fer-1 组 HepG2 细胞上述线粒体损伤特征得到逆转, 见图 7。

3 讨 论

作为最常见的原发性肝癌, HCC 以其高发病率、高病死率以及仅约 18% 的 5 年生存率, 持续严重威胁全球健康^[1]。手术是 HCC 根治性治疗的主要手段, 然而多数患者在确诊时已处于中晚期, 从而失去手术机

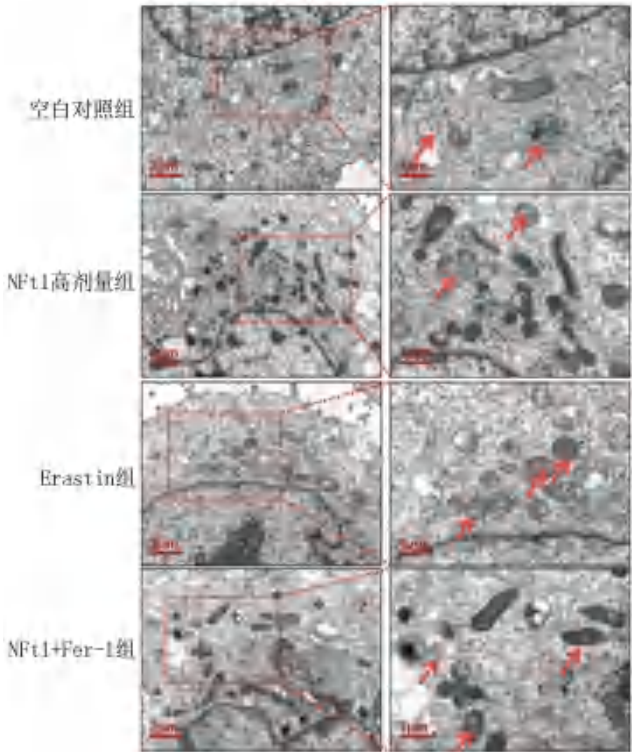


图 7 各组 HepG2 细胞线粒体超微结构(×10 000)
Fig.7 Ultrastructure of mitochondria in HepG2 cells of each group (×10 000)

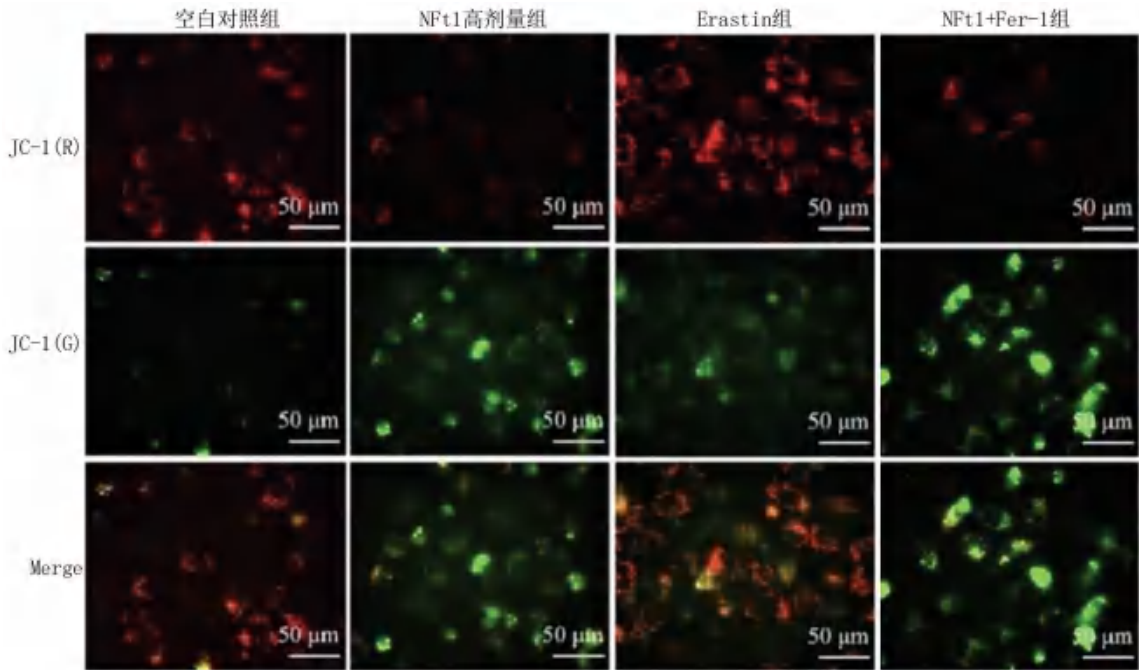


图 6 JC-1 荧光探针检测各组 HepG2 细胞线粒体膜电位 (R.红色;G.绿色;×100)
Fig.6 Detection of mitochondrial membrane potential in HepG2 cells of each group by JC-1 fluorescence probe(×100)

会,且术后 2 年内复发率高达 50%;对于晚期患者,尽管可采用 FDA 批准的一线药物索拉非尼以延长生存期,但耐药性问题严重限制了其疗效^[10]。因此,寻找新的治疗药物与策略以提高 HCC 的药物敏感性,仍是当前亟待解决的关键临床问题。

传统中药凭借其低毒性和多靶点的药理特征,已成为 HCC 药物研发的重要方向^[3]。NFt1 作为中药三七的核心活性成分,逐渐受到关注,并已在多种癌症模型中展现出明确的抗肿瘤作用^[4]。陈思颖等^[5]研究发现,NFt1 可通过调控 Bax/Bcl-2/Caspase3 信号通路,抑制宫颈癌细胞迁移与侵袭并促进其凋亡。Feng 等^[6]的研究则表明,NFt1 能够通过调控 USP9X 信号通路,增加荷瘤小鼠体内 CD8⁺T 细胞比例,从而抑制结直肠癌生长。然而,NFt1 在 HCC 中的作用及其机制尚未明确。本研究发现,NFt1 能够有效抑制 HepG2 细胞的增殖、侵袭和迁移,且该抑制作用呈现显著的时间-浓度依赖性。其 24 h 和 48 h 的 IC₅₀ 值分别为 6.22 μmol/L 和 2.91 μmol/L,该浓度远低于多数中药活性成分的有效作用浓度,提示 NFt1 对 HCC 细胞可能具有更强的靶向抑制潜力^[4-5]。这为应对 HCC 治疗中药物敏感性不足的挑战,提供了一个新的候选研究方向。

铁死亡是一种以脂质过氧化和铁积累为核心生物学特征的程序性细胞死亡形式,其机制不同于凋亡^[7]。近年来研究发现,HCC 的发生发展与铁死亡密切相关,该过程的关键调控节点包括系统 XC⁻ 亚基 xCT 和 GPX4,其中脂质过氧化发挥着关键作用;ROS 与铁积累相互促进,加剧氧化应激并最终破坏细胞膜结构^[11]。目前常用的铁死亡诱导剂(如厄拉司汀、索拉非尼)主要通过靶向 xCT 或 GPX4 发挥作用,而使用 DCFH-DA 荧光探针结合 MDA 检测可全面评估细胞内的脂质过氧化水平^[12-13]。以往关于 NFt1 抗肿瘤作用的研究多集中于其促进凋亡或抗化疗特性,但 NFt1 是否通过诱导铁死亡来抑制 HCC 细胞的增殖、侵袭和迁移,目前尚缺乏证据,其相关机制亦不明确^[5-6]。本研究显示,NFt1 引起的 Fe²⁺ 水平升高、GSH 耗竭及 ROS/MDA 积累,本质上是对该调控轴系的靶向破坏;xCT 作为胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白,其表达下调直接导致胱氨酸摄取减少,从而引起 GSH 合成原料不足;而 GPX4 作为清除脂质过氧化物的关键酶,其表达降低进一步阻断了脂质过氧化物的代谢通路,最终形成“铁积累-氧化应激”恶性循环,引发铁死亡。

铁死亡受多种转录因子和信号通路调控,是一个复杂的生物学过程,进一步的机制研究表明,NFt1 对

铁死亡的诱导作用依赖于对 Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路的抑制^[14]。Nrf2 作为抗氧化应激的核心转录因子,其核转位能力下降直接导致下游 HO-1、GPX4 等靶基因的转录受阻;HO-1 表达下调削弱了其分解血红素、减少游离铁释放的功能,从而加剧细胞内铁超载;而 GPX4 的转录抑制则直接切断了脂质过氧化物的清除途径,二者协同作用,显著增强了氧化损伤^[15-18]。在 NCC 肿瘤组织中,Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路呈现异常激活状态,且与铁死亡水平呈负相关,抑制该通路活性可显著升高肿瘤细胞的铁死亡水平,说明 Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路是促进 NSCLC 铁死亡的关键调控靶点^[19-20]。此外,线粒体作为铁死亡的关键效应器官,其膜电位下降、结构损伤(体积缩小、嵴减少、外膜破裂)并非单纯的伴随现象,而是 NFt1 抑制 Nrf2 通路后引发的下游关键事件——Nrf2 通路受损导致线粒体抗氧化能力下降,进而诱发线粒体膜脂质过氧化,最终破坏线粒体结构与功能,形成“通路抑制-线粒体损伤-铁死亡”的级联反应^[21]。铁死亡抑制剂 Fer-1 能够逆转上述过程,进一步证实线粒体损伤是 NFt1 诱导铁死亡的核心环节,而不是非特异性的细胞毒性作用。

与经典铁死亡诱导剂 Erastin 相比,NFt1 表现出以下显著特征:(1)作用多效性:Erastin 主要通过抑制 xCT 功能诱发铁死亡,而 NFt1 可同时靶向 xCT 表达与 Nrf2 通路,形成“直接抑制转运蛋白功能+间接阻断转录调控”的双重作用模式,其调控更为全面^[11];(2)机制特异性:NFt1 所诱导的铁死亡可被 Fer-1 完全逆转,提示铁死亡是其抗 HCC 作用的核心机制,而非次要或伴随途径;(3)潜在安全性优势:NFt1 作为中药活性成分,其有效浓度范围(2~6 μmol/L)远低于已知毒性阈值,且三七提取物在临床应用中已表现出良好的低毒特性,这为后续体内试验及临床转化提供了重要基础^[4,6,16]。

本研究的局限性在于仅基于 HepG2 细胞系验证了 NFt1 的作用,尚未在其他 HCC 细胞系及体内动物模型中进行验证,后续需补充相关实验以进一步明确 NFt1 作用的普遍性;此外,本研究未考察 NFt1 与索拉非尼等临床常用药物的协同效应,未来可进一步探索 NFt1 在逆转 HCC 耐药方面的潜在价值。

4 结 论

本研究证实,NFt1 对人肝癌 HepG2 细胞的增殖、迁移及侵袭具有显著抑制作用,且该效应呈现明确的时间-浓度依赖性。其核心作用机制为 NFt1 通过靶向抑制 Nrf2/HO-1/GPX4 通路激活,下调 xCT、GPX4 等关键蛋白表达,破坏 xCT/GSH/GPX4 轴的稳态平

衡,进而引发细胞内 Fe^{2+} 超载、ROS 与 MDA 积累及 GSH 耗竭,最终诱导 HepG2 细胞发生铁死亡。同时, Nf1 可导致线粒体膜电位下降、结构损伤(体积缩小、嵴减少、外膜破裂),而铁死亡抑制剂 Fer-1 能逆转上述线粒体损伤及铁死亡过程,证实线粒体功能障碍是其关键介导环节。与经典铁死亡诱导剂 Erastin 相比, Nf1 作用更全面且具有潜在低毒优势。本研究为 HCC 治疗提供了新的候选药物与特异性作用靶点,丰富了中药活性成分抗 HCC 的分子机制研究,为后续体内试验及临床转化奠定了重要基础。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

孙嫣:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李芳兰:实施研究过程,分析实验数据;高洋洋:实施研究过程,资料搜集整理;郑百战:论文修改;孙英:文献调研与整理,论文审核;王轲:实施研究过程,资料搜集整理,分析实验数据

参考文献

- [1] Ganesan P, Kulik LM. Hepatocellular carcinoma: New developments [J]. Clin Liver Dis, 2023, 27(1): 85-102. DOI:10.1016/j.cld.2022.08.005.
- [2] 岳新雨,程思漠,史园荣,等. 三氧化二砷经纳米载药应用于肝细胞癌研究进展[J]. 疑难病杂志,2025,24(8):1016-1020. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.08.024.
- [3] Naeem A, Hu P, Yang M, et al. Natural products as anticancer agents: Current status and future perspectives [J]. Molecules, 2022, 27(23):629-652. DOI:10.3390/molecules27238961.
- [4] 晏丽缘,曹昱,彭莉芳,等. 三七皂苷的主要药理活性及其作用机制研究进展[J]. 人参研究,2025,37(2):81-88. DOI:10.3969/j.issn.1671-1521.2025.02.015.
- [5] 陈思颖,李瑜,唐小雨,等. 三七皂苷 Ft1 对宫颈癌 Siha 细胞迁移、侵袭及凋亡的影响及其机制研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(12): 2154-2160. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2024.12.002.
- [6] Feng Y, Li Y, Ma F, et al. Notoginsenoside Ft1 inhibits colorectal cancer growth by increasing CD8(+) T cell proportion in tumor-bearing mice through the USP9X signaling pathway [J]. Chin J Nat Med, 2024, 22(4): 329-340. DOI:10.1016/S1001-604X(24)60045-8.
- [7] Zhao L, Zhou X, Xie F, et al. Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy [J]. Cancer Commun (Lond), 2022, 42(2): 88-116. DOI:10.1002/cac2.12184.
- [8] 赵印生,鲍龙,孙铁霖,等. 银杏素通过抑制 Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路诱导神经胶质瘤细胞铁死亡 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(18): 3366-3370. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2023.18.008.
- [9] Wang LL, Kang ML, Liu CW, et al. Panax notoginseng saponins activate nuclear factor erythroid 2-related factor 2 to inhibit ferroptosis and attenuate inflammatory injury in cerebral ischemia-reperfusion

- [J]. Am J Chin Med, 2024, 52(3): 821-839. DOI:10.1142/S0192415X24500455.
- [10] Tang W, Chen Z, Zhang W, et al. The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: Theoretical basis and therapeutic aspects [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 87. DOI:10.1038/s41392-020-00276-0.
- [11] Ajoolabady A, Tang D, Kroemer G, et al. Ferroptosis in hepatocellular carcinoma: Mechanisms and targeted therapy [J]. Br J Cancer, 2023, 128(2): 190-205. DOI:10.1038/s41416-022-01871-8.
- [12] Zhang X, Sui S, Wang L, et al. Inhibition of tumor propellant glutathione peroxidase 4 induces ferroptosis in cancer cells and enhances anticancer effect of cisplatin [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(4): 3425-3437. DOI:10.1002/jcp.29491.
- [13] Xie Q, Sun Y, Xu H, et al. Ferrostatin-1 improves BMSC survival by inhibiting ferroptosis [J]. Arch Biochem Biophys, 2023, 736(1): 109535. DOI:10.1016/j.abb.2023.109535.
- [14] Shan Y, Yang G, Huang H, et al. Ubiquitin-like modifier activating enzyme 1 as a novel diagnostic and prognostic indicator that correlates with ferroptosis and the malignant phenotypes of liver cancer cells [J]. Front Oncol, 2020, 10(3): 592413. DOI:10.3389/fonc.2020.592413.
- [15] Yang W, Wang Y, Zhang C, et al. Maresin1 protect against ferroptosis-induced liver injury through ROS inhibition and Nrf2/HO-1/GPX4 activation [J]. Front Pharmacol, 2022, 13(4): 865689. DOI:10.3389/fphar.2022.865689.
- [16] Yang R, Gao W, Wang Z, et al. Polyphyllin I induced ferroptosis to suppress the progression of hepatocellular carcinoma through activation of the mitochondrial dysfunction via Nrf2/HO-1/GPX4 axis [J]. Phytomedicine, 2024, 122(6): 155135. DOI:10.1016/j.phymed.2024.155135.
- [17] 唐佳欣,方成志,张丙宏.核因子 E2 相关因子 2 介导铁死亡在新生儿缺氧缺血性脑病中的研究进展[J]. 疑难病杂志,2025,24(1):112-116.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.01.022.
- [18] 周凡,高扬,胡艳平,等.吴茱萸碱通过调节核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1/核因子- κ B 信号通路对白细胞介素 1β 诱导的软骨细胞炎性损伤的影响[J].河北中医,2024,46(12):2029-2034.DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2024.12.019.
- [19] 周坛雷,张淑平,赵振翔,等.非小细胞肺癌脑转移患者肺癌组织 Nrf2 基因和蛋白表达及对脑转移预测价值[J].临床误诊误治, 2022,35(8):52-56.DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2022.08.013.
- [20] Shi B, Li YP, Gan Z, et al. Monotropine induced ferroptosis to alleviate the progression of hepatocellular carcinoma via regulating Nrf2/HO-1/GPX4 axis [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2025, 41(8): e70034.DOI:10.1002/kjm2.12897.
- [21] Li J, Jia YC, Ding YX, et al. The crosstalk between ferroptosis and mitochondrial dynamic regulatory networks [J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(9): 2756-2771. DOI:10.7150/ijbs.85642.

(收稿日期:2025-10-02)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.017

肺络病论坛

基于“肺络病证治”探讨急性呼吸窘迫综合征早期诊疗

刘玉金, 王志勇

基金项目: 国家中医药管理局中医药多学科交叉创新团队项目(ZYYCXTD-D-202206)

作者单位: 050091 石家庄, 河北以岭医院重症医学科

通信作者: 王志勇, E-mail: ymiyanguang@163.com



【摘要】近年来,由于现代医学保护性肺通气策略的实施,急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的生存时间与生存率有所改善,但病死率仍然很高,是难治性危重症,尽早中西医结合治疗 ARDS 具有很好的优势,文章基于肺络病证治理论,提出 ARDS 早期的中医药诊疗思路,即早期诊断与辨别病因;把握主要病机,尽早应用通络治法,以突出肺络病证治理论在 ARDS 诊疗中的临床与科研指导价值,拓展 ARDS 中医药治疗与研究思路。

【关键词】急性呼吸窘迫综合征;肺络病;肺水;通络疗法

【中图分类号】R563.8;R278

【文献标识码】A

Explore the early diagnosis and treatment of ARDS based on the syndrome differentiation and treatment of pulmonary collateral diseases Liu Yujin, Wang Zhiyong. Department of Critical Care Medicine, Yiling Hospital of Hebei, Hebei, Shijiazhuang 050091, China

Funding program: Innovation Team and Talents Cultivation Program of National Administration of Traditional Chinese Medicine (ZYYCXTD-D-202206)

Corresponding author: Wang Zhiyong, E-mail: ymiyanguang@163.com

【Abstract】In recent years, due to the implementation of protective lung ventilation strategies, the time and rate of survival of acute respiratory distress syndrome (ARDS) have improved, but the mortality remains relatively high. It is a refractory critical illness. Early integrated treatment of ARDS with traditional Chinese and Western medicine has many advantages. Based on the theory of syndrome differentiation and treatment of pulmonary collateral diseases, this article proposes the ideas of diagnosis and treatment with traditional Chinese medicine (TCM) for the early stage of ARDS, that is, early diagnosis and identification of the cause. Grasp the main pathogenesis and apply the dredging collaterals therapy as early as possible to demonstrate the clinical and scientific research guidance of the system for syndrome differentiation and treatment of pulmonary collateral diseases in the diagnosis and treatment of ARDS, and expand the treatment and research ideas with TCM for ARDS.

【Key words】Acute respiratory distress syndrome; Pulmonary collateral diseases; Lung water; Dredging collaterals therapy

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 以胸憋、喘促、呼吸窘迫为主要表现,是一种由感染、创伤、输血、烧伤、误吸或休克等易感因素引起的急性、弥漫性、肺部炎症反应性水肿,且伴有肺血管通透性增加,甚至出现肺泡出血^[1]。其病死率高达 40% 左右,是目前重症医学所关注的重要课题之一。ARDS 归属于中医“暴喘”或“喘脱”范畴^[2],是重症肺系疾病,发展快,治疗难度大,病死率高,因早期以胸闷、喘憋为主证,故属于肺络病范畴^[3]。笔者团队根据吴以岭院士络病理论,中西医结合诊治 ARDS 取

得了一定疗效,现基于“肺络病证治”探讨 ARDS 的早期诊疗,以拓展 ARDS 的中医药治疗与研究思路。

1 早期诊断与辨别病因

1.1 早期诊断 中医药不仅在慢性病的调理上具有显著优势,在急危重症的临床诊疗中同样大有可为,如 ARDS 早期给予中医药辅助治疗,可以缓解症状,减轻炎症反应,改善肺通气功能,缩短机械通气时间^[2]。中医将 ARDS 诊断为“暴喘”或“喘脱”,即预示其危重性,需要尽早确立诊断,这是及时并有效干预的前提。经过 20 年来我国危重症事业的快速发展,急重症专业

医务工作者对于 ARDS 等危重症的诊疗水平有很大提高。但重症监护室(ICU)大部分患者是从内、外、妇、儿等其他科室转来,而非重症医生,对 ARDS 危重性的认识与识别能力尚有待提高。2023 年 ARDS 全球新定义增加了经鼻高流量给氧或无创机械通气患者的诊断标准及资源有限情况下以 $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$, 且 $\text{SpO}_2 \leq 97\%$ 作为诊断标准^[1]。新定义的目的不仅是为了方便临床实践,更是为了早期诊断以便早期干预。只要近 1 周内患者存在感染、创伤、输血、烧伤、误吸或休克等危险因素,新发胸憋、喘促,或原呼吸道症状加重,就应考虑 ARDS 可能,邀请重症医生会诊,行肺部影像、超声等检查以明确诊断。中西医结合重症工作者不仅要详细了解相关辅助检查及实验室指标,还要仔细观察患者呼吸形态、痰液性状、寒热与否、腹部形态、二便性状、意识状态及舌脉等表现,并要详细向患者家属了解发病经过,这不仅有助于尽早确立诊断,更是临床辨证与审因的重要依据。

1.2 辨别病因 由于多种肺内或肺外疾病与创伤等因素可以引发急性肺损伤而表现为 ARDS,及时辨别病因可以尽早确立治疗的主方向。如肺内或肺外感染性疾病所致者,尽早明确病原体,有助于选用合适而有效的抗微生物药物;若为创伤所致者,应及时手术处理损伤部位,减少出血与继发损害;误吸所致者,应及早引流呕吐物,并应用糖皮质激素以减轻肺内化学性损伤。识别病因也是中医辨证与施治的前提,如外感疾病所致者,应根据患者有无恶寒、发热、头身疼痛、汗出与否及舌脉表现等辨别是否还存留表邪;如有表邪,还应辨别风寒、风热、夹湿、夹燥,以便采用不同的表散方法;出现 ARDS 表现,病邪大多已入里化热,当辨别热毒之轻重。误吸所致者,其中医当为浊毒袭肺;重症急性胰腺炎引发 ARDS 当分别是酒毒、脂浊与胆热所致;若为休克引发者,当辨别气脱、血脱、阴脱与阳脱。

2 把握主要病机

肺主气,司呼吸,通调水道,朝百脉,换气转血,辅心行血等功能的实现,需要肺之气络、脉络与气道(肺泡)保持通畅,升降出入有度,肺中元、宗、营、卫之气的充足^[3]。各脏腑的严重疾病或创伤所引发的气血紊乱与阴阳失衡,波及到肺,可以导致肺之气络、脉络与气道(肺泡)功能失司而表现为 ARDS。现代医学认为炎症反应是导致 ARDS 的重要机制,适度的炎症反应有助于损伤的修复与病原体清除,但炎症反应失调则会对机体产生损害。由于病原体或创伤等应激导致炎症反应失控,会损伤肺泡及肺血管内皮细胞,导致血浆成分外渗,肺泡水肿,临床表现为 ARDS。根据

ARDS 的发展过程与病理生理机制将其分为渗出期、增殖期和纤维化期,在 ICU 干预的患者主要处于渗出期与增殖期,而发病 1 周内的渗出期是判断预后与治疗能否取得较好疗效的关键时期。中医药治疗 ARDS 能否取得疗效,识准病机至关重要。由于患者早期以胸闷、喘憋、泡沫痰、乏力、口唇紫绀、舌黯,脉滑数或虚数为主证,故本文提出通过这些主证,归纳其主要病机为肺之气络郁闭、脉络瘀阻、水饮停蓄、肺气虚脱。

2.1 气络郁闭 现代医学认为由于病原微生物感染或严重创伤产生全身炎症反应失调,大量炎症因子与介质释放入血,引发肺泡及血管内皮细胞损伤,导致大量炎性细胞、水液、蛋白甚至红细胞渗出到肺间质与肺泡,引发小气道与肺泡陷闭与肺水肿^[4]。《中藏经》提出:“三焦壅塞,荣卫闭格,血气不从,虚实交变,水随气流,故为水病。”由此可见,三焦气机壅滞可引发水气病,而 ARDS 主要表现为肺水肿,故而上焦壅滞是主要病机。从中医络病理论分析,机体感受邪毒或遭受创伤后,引起气化紊乱,正化不及,邪化太过,阳化太过可产生热毒,邪毒扰乱人体气机,出现气机紊乱,玄府开合失司,导致痰饮停蓄于肺,阻碍肺之气络运行元气、宗气与卫气,使肺之气络郁闭,气滞则津凝,加重痰饮壅阻于肺,肺失宣发肃降、换气转血之职,则喘憋、气促。肺之气络郁闭是早期肺气升降出入紊乱所致的突出矛盾,会进一步影响肺气的宣降,是 ARDS 的启动病机。

2.2 脉络瘀阻 正常的肺脏通过肺泡上皮屏障、血管与间质间的胶体渗透压梯度、外周血管与中心静脉之间的静水压力梯度、淋巴回流以及胸膜和纵隔的调节,可以使从肺微血管滤入间质的液体在很大程度上被重新吸收到循环血中。病原微生物及其代谢产物及循环血中的促炎细胞因子、活性氧簇等皆可引发肺血管内皮细胞的损伤。血管内皮损伤后会导致内皮细胞释放促凝与抗凝物质从而引发微血管血栓。由于肺微血管内皮细胞损伤,细胞间分离形成裂隙,通透性增加,导致血浆成分外渗,形成毛细血管渗漏,肺血管外水液积聚,从而引发 ARDS^[5]。这一病理生理过程符合中医外感邪毒或严重创伤后,机体气机气化紊乱,导致营卫气血的损伤与运行障碍,“荣卫不通,则血凝不流,”从而出现脉络瘀阻;内生热毒煎熬血液,损伤营气,亦可引发脉络瘀阻。脉络瘀阻则气、血、津液代谢与转化异常,进而导致痰饮停蓄于肺,即张仲景所谓“血不利则为水”。这表明肺之脉络瘀阻是 ARDS 发病与否的关键病机。

2.3 水饮停蓄 如上所述,ARDS 是由于过度的炎症反应与肺泡、血管内皮细胞损伤导致的非心源性肺水肿,患者表现出严重的呼吸窘迫,端坐体位,口唇紫绀,

心动过速,甚至咯粉红色泡沫样清稀痰液,血压下降,四肢紫绀,胸部影像学可显示双肺弥漫性浸润阴影。中医学早在《黄帝内经》时代就已经认识到是水饮停蓄于肺所致,如《素问·逆调论》所言:“卧则喘者,是水气之客也。”东汉张仲景则名之为“肺水”,并提出“水在肺,吐涎沫。”由此可见,各种外感病邪内陷于肺,或其他脏腑的严重病变波及肺脏,使肺失宣发肃降、通调水道与辅心行血之职,导致津液溢于脉外而成水饮停蓄于肺。咯粉红色血水是重度 ARDS 患者肺泡出血的特征性表现,对此症状早在清代吴鞠通即已判为死候,其在《温病条辨·上焦篇》曰:“粉红外非血非液,实血与液交迫而出,有燎原之势,化源速绝。”肺泡内液体清除功能障碍,即水饮停蓄乃肺中气络郁滞与脉络瘀阻的后果,水饮形成后又加重肺络的闭阻,是 ARDS 患者肺泡与肺间质渗出形成的核心病机。肺水肿的形成会进一步激活促凝血途径,导致肺微血管床损伤,微血栓形成,肺动脉高压,甚至急性肺心病^[6],这一病理生理过程又与水饮积聚后引起血脉瘀阻的水气病水分病机是相符的^[6]。

2.4 肺气虚脱 ARDS 近 7 d 窗口期的主要危险因素是严重的肺内与肺外感染、误吸、大量静脉补液、严重创伤、重症急性胰腺炎等^[5]。患者出现严重感染表明存在免疫防御功能低下,发生 ARDS 之后会进一步导致免疫抑制;误吸往往发生在大手术后拔管过早患者;大量静脉补液也往往发生在严重感染或休克患者身上,严重创伤和急性重症胰腺炎也同样严重影响患者的免疫防御功能;并且调查研究显示,发生 ARDS 的患者存在糖尿病、慢性阻塞性肺疾病或心力衰竭等慢性基础疾病的概率明显上升。从中医理论分析患者在慢性消渴或心肺疾病的基础上,肺气日损,卫外能力下降,易于感受邪毒而内陷入里,闭阻肺络,并加重了肺气的耗损,导致水饮停肺。而大手术或创伤,则直接损伤气血,导致气机逆乱,肺络闭阻,水饮停肺。肺气亏虚是 ARDS 的发病基础,且在发病过程中肺气进行性损耗,导致络虚失荣,肺功能下降;而重症 ARDS 则是致死性危候,出现正气外脱而亡的可能性高达 50% 左右,由此表明正气亏虚或外脱是 ARDS 发病的基础与结局病机,尤其是在休克引发 ARDS 的背景下^[7-8]。

上述 ARDS 早期 4 种病机的概括并非依次按阶段出现,往往是 4 种病机同时存在,但以某一种为主,所以在临床诊治过程中,要根据患者的临床表现全面分析,综合判断,以免失偏。

3 尽早应用通络治法

由于 ARDS 是快速进展的急性呼吸衰竭,属于中

医喘脱危候,应在充分评估病情轻重的基础上,尽早给予中医药干预,能够有效改善患者临床症状,改善炎症反应指标,减少机械通气时间,降低病死率^[9]。根据上述 ARDS 发病早期病机的论述,属于典型的“新病入络”^[10],笔者团队结合肺络病证治理论与临床实践经验提出 ARDS 的中医治疗原则为疏通肺络,驱除病邪;具体治法则为宣闭通络化饮法、化痰通络行水法、益气通络行水法、温阳通络行水法。

3.1 宣闭通络化饮法 由于肺之气络郁闭是 ARDS 的启动病机,所以宣闭通络化饮法是缓解症状、逆转病势的关键措施。临床上多采用越婢加半夏汤、麻杏石甘汤、麻杏薏甘汤等经典方药宣开肺气之郁闭,以促进痰饮之邪的清除。临床研究显示,宣肺利水方药能够缓解 ARDS 患者临床症状,改善氧合,降低血管外肺水指数、肺血管通透指数及血清炎症因子水平^[11-12];实验研究也发现,宣肺化饮方小青龙汤能够通过调节细胞外组蛋白乙酰转移酶和组蛋白去乙酰化酶平衡减轻脓毒症肺损伤^[13]。由于肺与大肠相表里,肺络郁闭往往伴有阳明腹气不通,往往加用大黄以通腹泻热,如宣白承气汤、升降散等;以大黄为主要成分的通腑泻热方药可以阻断 NF- κ B 炎症反应通路,从而阻止 ARDS 加重^[14]。肺络郁闭又往往内生热毒,或外感热毒内陷于肺,阻于肺络,皆可引发 ARDS,所以往往加入清热解毒药物以化解内热;实验研究也证实清热解毒类中药如忍冬、黄芩、黄连、金荞麦、清瘟败毒饮等皆对 ARDS 小鼠具有保护作用^[14]。

3.2 化痰通络行水法 脉络瘀阻是 ARDS 发病的核心病机,当尽早应用活血通络利水法以改善微循环,促进水液回流与运行,临床可以选择血府逐瘀汤加减。陈海燕等^[15]研究显示,血府逐瘀汤能够降低中重度 ARDS 患者血清肿瘤坏死因子、血管内皮生长因子、超敏 C 反应蛋白水平,改善氧合指数,缩短住院时间并降低病死率;而目前临床上经常应用的血必净注射液即是根据血府逐瘀汤研制而成,不仅能够改善凝血功能,并且能减轻炎症反应,改善免疫功能,缩短 ICU 住院时间^[16]。实验研究发现,丹参、川芎、虎杖等活血化痰药的主要成分能够抑制 ARDS 小鼠肺部炎症反应,减轻肺水肿及肺纤维化。

3.3 益气通络行水法 肺气亏虚存在于 ARDS 的整个病程当中,补益肺气则恢复肺气行津、摄津、通调水道及行血的功能,气足则肺络易通,水饮易消,故而益气通络行水法也是有效治疗 ARDS 的重要方法^[8],并应早期应用,全程应用,促进肺脏恢复,以防厥脱之变^[17]。应用益气药物可助于活血行津,减轻炎症反

应,促进肺血管修复,减少血管内液体外渗。实验研究证实,益气中药人参、黄芪等能够改善 ARDS 大鼠肺组织损伤,促进肺组织修复,减少炎性因子表达,并抑制 TLR4/NF- κ B/MAPK 等信号通路的激活^[18-20]。益气通络复方制剂同样能够减轻炎性反应与肺损伤,并能改善肺功能^[21-23]。

3.4 温阳通络行水法 人体内的津液属于阴精,需要依赖阳气的温化、推动方能正常地运行、布散与排泄。如果因为外感或内伤导致阳气虚损或阻滞,水液的运化与排泄障碍便能产生水气、痰饮等病变。ARDS 多因感受邪毒或严重创伤所致,既可阻滞阳气的运行,亦可快速损耗人体阳气,导致气化失司,水饮蓄肺。故而温补阳气是通畅肺络、行水化饮的重要方法,更是喘脱危候时配合现代医学机械通气与应用血管活性药物后,中医回阳固脱的唯一措施,临床上多采用参附注射液或参附汤、芪附汤、茯苓四逆汤等加味。临床研究证实,参附注射液能够改善 ARDS 患者氧合指数与肺动力学指标,并能降低血管外肺水指数,减轻炎性反应与氧化应激^[24-25]。

在临床实践当中,由于 ARDS 病情的复杂性,病情进展的快速性,上述 4 种治法可以单独应用,也可能数法并用以应对复杂证候,总体应用原则是早期中医药干预,截断病势,防止传变。

4 小结与展望

由于现代医学保护性肺通气策略的实施,ARDS 的生存时间与生存率有所改善,但病死率仍然较高,是难治性危重症,中西医结合治疗 ARDS 具有很好的优势^[26-28],本文基于肺络病证治理论,提出 ARDS 为感染邪毒或严重创伤等因素引发肺络闭阻,水饮停蓄,其治疗应以益气宣闭、通络行水为法,尤其强调早期中西医结合诊断与治疗的重要性。目前中医药诊疗 ARDS 的研究虽然取得了一定成就,但存在中医病机认识各异,临床证候诊断标准及疗效判定标准不统一,样本量较少,缺乏多中心循证研究等方面的不足,使得研究证据级别不高,今后还需要进一步提高临床研究质量,统一证候诊断与疗效判定标准,以方便临床与实验研究,并提高中西医结合诊治 ARDS 的临床疗效,使广大患者受益。

参考文献

- [1] Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2024, 209(1): 37-47. DOI: 10.1164/rccm.202303-0558WS.
- [2] 王德祥,原佳雯,程璐.急性呼吸窘迫综合征的中医病机及中医药治疗研究进展[J].四川中医,2024,42(6): 80-83.
- [3] 贾振华.肺络病证治体系构建的理论及临床价值[J].疑难病杂

- 志, 2025, 24(12): 1510-1515. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.12.019.
- [4] Ramji HF, Hafiz M, Altaq HH, et al. Acute respiratory distress syndrome: A review of recent updates and a glance into the future[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(9): 1528. DOI: 10.3390/diagnostics13091528.
- [5] Wick KD, Ware LB, Matthay MA. Acute respiratory distress syndrome [J]. BMJ, 2024, 387: e076612. DOI: 10.1136/bmj-2023-076612.
- [6] 刘玉金,吴艳松.基于“气分、血分、水分”探讨脓毒症中西医结合诊疗思路[J].疑难病杂志,2025,24(11): 1399-1403. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.11.023.
- [7] 黄坡,胡晓,方晓磊,等.基于“虚气流滞”中医病机和微血管屏障破坏探讨脓毒性休克的病理机制[J].中华中医药杂志,2025,40(9): 4699-4701.
- [8] 郭怡鲲,程森,晏军,等.从“状态辨治”探析中西医结合治疗急性呼吸窘迫综合征[J].中医杂志,2024,65(6): 577-581. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2024.06.006.
- [9] 李含,倪琦,王光耀,等.中医药治疗脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征的研究进展[J].中国医药导报,2024,21(34): 51-54, 64. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.
- [10] 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.
- [11] 施保柱,许梅,观云,等.宣肺化浊方对浊毒内蕴证脓毒症肺损伤患者肺泡灌洗液中 CD86、CD206 表达的影响[J].中华中医药学刊,2025,43(8): 189-193. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2025.08.036.
- [12] 胡孝刚,吴晗,魏燕斌,等.宣肺调肠方联合西药治疗老年脓毒症致急性呼吸窘迫综合征临床研究[J].新中医,2024,56(6): 68-72. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.06.013.
- [13] 杨洞洞,张青,蒋轸.小青龙汤通过调节细胞外组蛋白 HATs/HDACs 平衡减轻脓毒症所致急性呼吸窘迫综合征[J].中国现代应用药学,2025,42(3): 333-340. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.
- [14] 孟佳磊,马宇慧,李芸峰,等.中医药干预核因子- κ B 信号通路治疗急性肺损伤的研究进展[J].中国中医急症,2023,32(5): 925-928. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2023.05.044.
- [15] 陈海燕,李凤玲,景瑶,等.血府逐瘀汤联合血液净化对中重度 ARDS 患者血气指标及炎症因子影响[J].中国中医急症,2024,33(7): 1260-1262. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2024.07.034.
- [16] 丁伟超,陈娟,叶英,等.血必净注射液治疗脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征肺热血瘀证患者的临床疗效[J].中草药,2024,55(19): 6645-6654. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.19.018.
- [17] 陈国聪,陈瑞,杨苏仪,等.李俊教授从“全程扶正”论治成人特发性肺含铁血黄素沉着症致急性呼吸窘迫综合征的经验[J].中国中医急症,2023,32(9): 1649-1652. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2023.09.038.
- [18] 伍芯瑶.人参皂苷 Rg1 对 LPS 诱导的 ARDS 保护作用机制研究[D].南京:南京中医药大学,2025.
- [19] 钱佳燕,史广林,冒昕欣,等.人参皂苷 Rg1 通过抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路减轻脓毒症大鼠急性呼吸窘迫综合征[J].南通大学学报: 医学版,2025,45(2): 151-155. DOI: 10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.018

罕见病病例

Shwachman-Diamond 综合征并骨髓增生异常综合征 1 例并文献复习

陈云,周洁,曾杰,董云春



基金项目: 云南省科技厅 昆明医科大学基础研究联合专项(202501AY070001-057)

作者单位: 653100 云南玉溪,昆明医科大学第六附属医院重症医学科

通信作者: 董云春, E-mail: 1902360766@qq.com

【摘要】 报道 1 例 Shwachman-Diamond 综合征(SDS)合并骨髓增生异常综合征(MDS)的产后患者,并进行文献复习。

【关键词】 Shwachman-Diamond 综合征;骨髓增生异常综合征;常染色体隐性遗传病;诊断;治疗

【中图分类号】 R596.1;R551.3

【文献标识码】 B

Shwachman-Diamond syndrome complicated by myelodysplastic syndrome: A case report and literature review

Chen Yun, Zhou Jie, Zeng Jie, Dong Yunchun. Department of Critical Care Medicine, The Sixth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan, Yuxi 653100, China

Funding program: Yunnan Provincial Department of Science and Technology, Kunming Medical University Basic Research Joint Special Project (202501AY070001-057)

Corresponding author: Dong Yunchun, E-mail: 1902360766@qq.com

【Abstract】 A case report of a postpartum patient with Shwachman-Diamond syndrome (SDS) complicated by myelodysplastic syndrome (MDS), and a literature review.

【Key words】 Shwachman-Diamond syndrome; Myelodysplastic syndrome; Autosomal recessive genetic disease; Diagnosis; Treatment

患者,女,28岁,因“孕32周胎死宫内,剖宫产后大出血20h”于2024年6月16日入院。既往G3P2,正常顺产1女,自然流产1次,本次剖宫产1死婴,无其他特殊病史。本次孕期多次产检均发现轻度贫血及血小板下降,未予关注及诊治。孕32⁺6周突发腹痛,经B型超声证实胎盘早剥、胎死宫内,外院急诊全麻行剖宫产、子宫动脉结扎术,术中因大出血出现一过性血压下降,经输血、抗休克治疗术后即循环平稳,术后次日转入我院,入院时测身高152cm,体质量45kg,查体除有贫血貌外,未发现特殊异常。多次查血常规提示WBC(2.44~6.14)×10⁹/L, Hb(53~95)g/L, PLT(21~43)×10⁹/L, NEU(1.80~5.51)×10⁹/L。血涂片偶见破碎红细胞。CT检查示:双肺炎性反应并少量胸腔积液;胰腺缩小并密度降低,胰腺脂肪化。多次输注悬浮红细胞及血小板但Hb及PLT仍不稳定。进一步完善检查,Coombs试验阴性,血管性血友病裂解因子裂解蛋白酶(ADAMTS13)活性77%。骨髓穿刺检查:骨髓象示有核细胞增生明显活跃,粒系有明显成熟障碍表现伴退行性改变,红系增生明显,巨核系列血小板生成差。为除外补体调节途径基因突变导致的妊娠相关的溶血尿毒症综合征,送检血液行全外显子基因检测,同时经验性予血浆置换及激素1mg·kg⁻¹·d⁻¹治疗;经过6次血浆置换并间断输血治疗后,患者红细胞及血小板仍未见提升,治疗第30天再次行骨髓穿刺检查提示:粒细胞系统增生,分类以中性粒细胞为主,部分晚幼粒细胞伴核浆发育不平衡及巨幼样变,可见假性派胡氏核异常(Pelger-Huet anomaly);

红细胞系统增生,分类以中、晚幼红细胞为主;巨核细胞系统增生,以颗粒型为主,血小板少见,原始细胞可见,占有核细胞的3%。同期基因检测回报,患者存在SBDS基因的2个致病性突变位点,分别为c.183_184TA>CT和c.258+2T>C。其中,c.183_184TA>CT为父系遗传,c.258+2T>C为母系遗传(图1),同时存在TP53基因剪切点位突变,c.376-2A>C及c.259-2A>C,突变均来自于患者自身。基于基因检测及骨髓穿刺结果和临床表现,明确诊断为Shwachman-Diamond综合征合并骨髓增生异常综合征(MDS)。患者最终因多器官衰竭、重症感染临床死亡。

讨论 Shwachman-Diamond综合征(Shwachman-Diamond syndrome, SDS)是一种罕见的多系统受累的常染色体隐性遗传病,其在人群中的发病率约为1/76 000^[1]。Wang等^[2]研究显示,其发病人群主要集中在10岁以内的婴幼儿或儿童,成人中无确切数据。目前报道的SDS约90%的突变类型为定位于7号染色体长臂(7q11)上SBDS基因的双等位基因突变,常见的突变类型包括183_184TA>CT及258+2T>C双等位基因的杂合突变;除了SBDS基因突变外,还有DNAJC21、EFL1、SRP54的基因突变可引起核糖体生物合成及蛋白质的翻译调控异常,造成与SDS相似的临床表型^[3]。SBDS基因突变可对核糖体功能产生显著影响,主要体现在核糖体亚基的成熟障碍,蛋白质合成异常、效率降低及细胞应激反应的增强^[4]。

SDS典型的临床特征是以骨骼发育异常、胰腺外分泌功能不全及骨髓造血功能障碍为主的多器官功能异常。但文献实

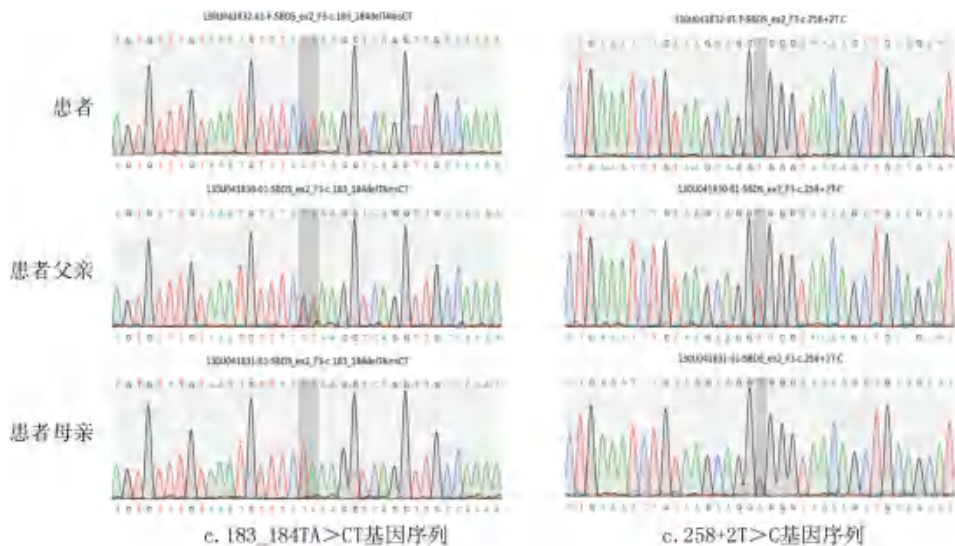


图1 患者及其父母 SBDS 部分基因测序图

际报道的临床表现存在显著差异,消化系统症状可能随年龄增长而逐渐减轻甚至消失^[5]。血液系统表现以中性粒细胞减少、贫血及血小板下降为主,亦可能仅表现为单一的血细胞减少,10%~30%患者随着年龄增加可能进展为 MDS 及急性髓系白血病(AML)等血液系统恶性肿瘤,是 SDS 患者预后不良的主要原因^[6]。TP53 基因突变是 SDS 患者进展为 MDS 及 AML 的重要原因,由于 SBDS 基因突变导致核糖体生物合成障碍及核糖体应激反应,进而激活 P53 通路诱导的造血干细胞凋亡及骨髓衰竭,从而显著增加 MDS/AML 转化风险及不良预后^[7]。约 60% 的患者存在身材矮小、干骺端骨骼发育异常、骨质疏松甚至病理性骨折,部分患者存在神经系统认知功能障碍、皮肤疾病或肝损伤^[8]。本例患者无典型的 SDS 临床表现及家族史,生长发育正常,以孕期血小板及血红蛋白下降为主要表现,通过骨髓穿刺及全外显子基因检测确诊 SDS 并 MDS,全外显子基因检测还发现其自身的 TP53 基因剪切点位突变是导致患者血液系统病变恶性转化的重要因素。SDS 的诊断主要依赖基因检测找到 SBDS 或相关的基因突变,但仍有 10% 患者无法通过基因检查明确诊断,需根据典型临床表现及对家族史的追踪,在排除其他诊断的可能性后综合考虑而完成临床诊断^[9]。

SDS 患者目前主要以对症支持治疗为主,包括胰腺外分泌功能不全时胰酶补充、监测出凝血指标并按需成分输血,以改善生活质量及预防并发症。因存在血液系统病变恶性转化风险,骨髓情况需密切进行监测。异基因造血干细胞移植治疗能使部分 SDS 患者血液系统完全稳定,但 5 年总生存率也仅维持在 63.3%~72.0%^[10],且一旦存在 MDS/AML 转化,会因化疗反应差及移植相关高毒性而导致生存率骤降。

综上,SDS 是一种罕见且在成人中诊断相对困难的遗传性疾病,病情表现复杂、呈现多样性,容易漏诊误诊。通过对本例 SDS 患者的诊疗经过报道及文献复习,希望提高临床医生对该病的认识及警惕性,以期改善此类患者的预后。

参考文献

[1] Capasso L, Borrelli AC, Cerullo J, et al. Thoracic hypoplasia at birth as presenting feature of Shwachman-Diamond syndrome in twins [J]. Journal of Pediatric Genetics, 2016, 5 (3): 158-160. DOI: 10.1055/s-

0036-1584307.
[2] Wang L, Jin Y, Chen Y, et al. Clinical and genetic characteristics of chinese patients with Shwachman Diamond syndrome; A literature review of chinese publication [J]. Experimental Biology and Medicine, 2024, 249: 10035. DOI: 10.3389/ebm.2024.10035.
[3] Kawashima N, Oyarbide U, Cipolli M, et al. Shwachman-Diamond syndromes; Clinical, genetic, and biochemical insights from the rare variants [J]. Haematologica, 2023, 108 (10): 2594-2605. DOI: 10.3324/haematol.2023.282949.
[4] Sera Y, Yamamoto S, Mutou A, et al. SBDS gene mutation increases ROS production and causes DNA damage as well as oxidation of mitochondrial membranes in the murine myeloid cell line 32Dcl3 [J]. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2024, 47 (7): 1376-1382. DOI: 10.1248/bpb.b24-00088.
[5] 谭丽群, 傅晓燕, 谢晓恬. 中国儿童 Shwachman-Diamond 综合征的表现特征与诊治研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22 (5): 505-511. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.1911111.
[6] 李建平, 赵馨, 周康, 等. 伴有遗传易感的髓系肿瘤; Shwachman-Diamond 综合征并骨髓增生异常综合征二例 [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42 (6): 508-510. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.06.011.
[7] Bezzerri V, Cipolli M. Shwachman-Diamond syndrome; Molecular mechanisms and current perspectives [J]. Molecular Diagnosis & Therapy, 2018, 23 (2): 281-290. DOI: 10.1007/s40291-018-0368-2.
[8] Kaufman O, Donnelly C, Cork E, et al. Shwachman-Diamond syndrome mimicking mitochondrial hepatopathy [J]. JPGN Reports, 2024, 5 (2): 213-217. DOI: 10.1002/jpr3.12064.
[9] Nelson AS, Myers KC. Diagnosis, treatment, and molecular pathology of Shwachman-Diamond syndrome [J]. Hematology/Oncology Clinics of North America, 2018, 32 (4): 687-700. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.04.006.
[10] Cesaro S, Pillon M, Sauer M, et al. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond syndrome; A retrospective analysis and a review of the literature by the severe aplastic anemia working party of the european society for blood and marrow transplantation (SAAWP-EBMT) [J]. Bone Marrow Transplantation, 2020, 55 (9): 1796-1809. DOI: 10.1038/s41409-020-0863-z.

(收稿日期: 2025-09-04)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.019

罕见病病例

胎盘间叶发育不良 1 例报道及文献复习

梁文洋, 邹晶晶, 陈水燕, 王家琦, 陈妙榕, 叶蔚

作者单位: 524000 广东湛江, 广东医科大学附属医院妇产科

通信作者: 叶蔚, E-mail: gdzjyw@126.com



【摘要】 报道 1 例胎盘间叶发育不良(PMD)患者的临床资料,并进行文献复习。

【关键词】 胎盘间叶发育不良;部分性葡萄胎;胎盘疾病;诊断;治疗

【中图分类号】 R714.56

【文献标识码】 B

A rare case of placental mesenchymal dysplasia with accompanying literature review Liang Wenyang, Zou Jingjing, Chen Shuiyan, Wang Jiaqi, Chen Miaorong, Ye Wei. Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Guangdong, Zhanjiang 524000, China

Corresponding author: Ye Wei, E-mail: gdzjyw@126.com

【Abstract】 This article reports a rare case of placental mesenchymal dysplasia (PMD) with clinical data and conducts a literature review.

【Key words】 Placental mesenchymal dysplasia; Partial mole; Placental diseases; Diagnosis; Treatment

患者,女,24岁,因“停经 21⁺周,B 型超声提示部分性葡萄胎 12 d”于 2025 年 4 月 14 日入院。患者平素月经规律,末次月经为 2024 年 11 月 14 日,预产期为 2025 年 8 月 21 日。生育史:G3P1,2023 年顺产 1 子,体质量 3.55 kg,现体健。2024 年 6 月因“孕 6⁺周稽留流产”行药物流产,未送染色体检查。患者既往史、家族史无特殊。患者本次妊娠为自然受孕,孕早期因“孕酮数值低”外院予口服黄体酮胶囊 2 周保胎治疗,孕早期其余产检资料未见明显异常。2025 年 4 月 3 日患者于外院行产检彩色超声提示:部分胎盘呈水泡样改变,胎盘部位妊娠滋养细胞疾病未排,建议追踪复查。患者为进一步就诊,于 4 月 9 日在我院行三维彩色超声提示:宫内妊娠,单活胎,胎儿大小相当于 19 周 6 天。腹围第 3 百分位数、体质量低于第 3 百分位数。胎盘声像图改变:考虑部分型葡萄胎可能;羊水范围正常(见图 1A、1B)。患者无特殊不适,门诊医师建议严密随诊,但患者因个人因素要求终止妊娠,遂拟诊“部分性葡萄胎”入院。入院后予利凡诺羊膜腔穿刺术引产,同时抽取羊水送检。患者于 4 月 17 日排胎,死胎为女性,外观未见明显畸形,体质量 0.37 kg,胎盘大小 16 cm×14 cm×1.5 cm,检查胎盘可见散在水泡样组织,胎盘胎膜全送检(见图 2A、2B)。患者排胎后于 4 月 18 日复查血常规、C 反应蛋白、D 二聚体未见明显异常,血 HCG 2 628 IU/L。送检胎盘病理提示:送检孕 22 周单胎胎盘,固定后重 200 g,镜下部分绒毛间质水肿明显伴中央池形成,绒毛内间质增生,间质内可见厚壁血管,诊断为胎盘间叶发育不良;脐带近边缘位,可见 2A1V(见图 3A、3B)。羊水染色体核型分析:46,XN,inv(9)(p12q13)。一条染色体发生臂间倒位,胎儿羊水细胞染色体 G 显带 320 条带水平。羊水 QF-PCR 快速诊断:未见

21 号、18 号、13 号及性染色体数目异常。胎儿及胎盘送染色体拷贝数变异检测(CNV-seq)结果提示,胎儿、胎盘样本在低深度全基因组高通量测序检测范围内,未检出染色体非整倍体或 100 kb 以上已知的、明确致病的基因组拷贝数变异(CNVs)。患者出院后恢复良好,定期随访示血 HCG 降至正常水平,复查妇科 B 型超声未提示明显妊娠组织物残留。



注:A.胎盘下部可见多发囊样无回声区,较大范围 80 mm×28 mm;
B.彩色多普勒血流图(CDFI):多发囊样无回声区内未见明显血流信号。

图 1 胎盘超声图像

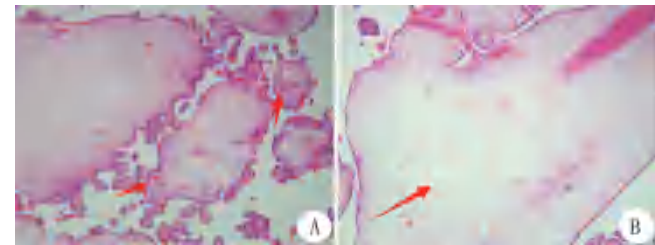
讨论 胎盘间叶发育不良(placental mesenchymal dysplasia, PMD)是一种以胎盘增大、胎盘水泡样变和绒毛膜血管扩张为特征的罕见疾病。该疾病最早于 1991 年由 Moscoso 等^[1]提出,其发病率为 0.002%~0.02%^[2-3]。

胎盘间叶发育不良的发生机制尚未阐明,目前主要存在 3 种假说。首先,雄激素/双亲嵌合体假说是相对主流的解释。该假说认为,受精卵在早期分裂时发生异常,产生一个包含父母双方遗传物质的正常二倍体细胞,及一个仅携带父源基因组的异常细胞系。后者选择性定植于绒毛膜板及胎盘血管中,与



注:A.胎盘母体面;B.胎盘胎儿面,胎盘可见散在水泡样组织。

图2 胎盘肉眼观



注:A.镜下见绒毛内间质增生,间质内可见厚壁血管($\times 100$);B.镜下绒毛间质水肿明显伴中央池形成($\times 200$)。

图3 胎盘镜下观(HE染色)

正常细胞形成嵌合体,导致胎盘过度增生和结构异常^[4]。近年来,Xunclà 等^[5]进一步提出,该嵌合体可能源自一个卵子和两个精子结合形成的三细胞系复合物,为理解其起源提供了新的视角。其次,贝克威斯-维德曼综合征(Beckwith-Wiedemann syndrome, BWS)相关假说也备受关注。BWS 是一种与 11p15.5 染色体区域印记基因表达失调相关的过度生长综合征,临床常表现为巨舌症、内脏肥大、脐膨出等^[6]。该区域的基因异常表达不仅与 BWS 有关,也可能诱发 PMD,这解释了为何约 20% 的 PMD 胎儿同时合并 BWS^[7-9]。此外,部分学者提出中胚层发育不良假说。Gerli 等^[10]发现, PMD 患者病变组织中的间叶细胞与正常绒毛膜中胚层细胞相似,推测 PMD 可能与胎盘间叶组织的原发性发育障碍有关。

PMD 与多种母胎并发症相关。胎儿并发症主要以胎儿生长受限(发生率 33%~72%)、早产(发生率 53%~64%)和胎死宫内(发生率 13%~18%)最为常见^[11]。其发生多与胎盘内弥漫性血管异常有关,血管内的血液分流及血栓形成可导致胎儿血流灌注不足及慢性缺氧^[12]。此外,部分 PMD 病例可出现胎儿贫血和血小板减少,偶见胎儿肝间充质错构瘤等良性肿瘤,后者若生长迅速可能会影响胎儿循环导致预后不良^[13]。母体并发症以妊娠期高血压疾病为主,发生率约为 12.8%^[11]。此外,因胎盘体积增大及血管异常,患者发生产后出血、前置胎盘乃至羊水栓塞的风险也较普通孕妇高^[14-15]。

PMD 的诊断需综合影像学、实验室及病理检查,并与葡萄胎及其他胎盘疾病鉴别。超声检查是首要筛查手段,其特征主要包括胎盘异常增大、多发性囊状无回声区以及迂曲扩张的绒毛膜血管。具有鉴别意义的是其血流动力学特点, PMD 病灶在孕 24 周前常呈现持续性静脉低灌注的表现,与葡萄胎的滋养

层高速血流、绒毛膜血管瘤的丰富高灌注以及胎盘血肿的无血流状态均不相同,为鉴别提供了重要依据^[16]。

实验室检查也具有辅助诊断价值。PMD 患者血清人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)水平通常与孕周相符,而血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)常升高,因此,可与葡萄胎(HCG 显著升高, AFP 通常正常)形成鲜明对比^[1]。此外,行介入性产前诊断明确胎儿胎盘染色体核型也是鉴别的关键, PMD 几乎均为正常的二倍体核型,而部分性葡萄胎多为三倍体。

胎盘病理检查是诊断的金标准^[17]。大体观可见胎盘显著增大,并常伴有异常血管(如卷状绒毛膜扩张血管)和脐带异常(如脐带过长、插入点异常等)。镜下虽可见类似葡萄胎的水肿绒毛与中央池形成,但 PMD 的根本鉴别点在于其缺乏滋养细胞间质包涵体及滋养细胞增生。

总体而言, PMD 患者的预后优于葡萄胎^[18]。有学者认为,孕 20 周前若出现胎儿生长受限或羊水过少,常提示不良妊娠结局风险增加^[19]。因此,当超声提示 PMD 可能时,需完善血清 AFP、HCG 检测、胎儿染色体核型分析等检查与葡萄胎鉴别;在明确诊断后,需制定个体化诊疗方案,重点监测胎儿发育、羊水量及母体并发症,以避免误诊导致的不必要妊娠终止,并通过系统性管理以改善围产结局。

综上, PMD 是一种涉及多机制的罕见疾病,其临床处理关键在于精准鉴别、动态评估与审慎干预。

参考文献

- [1] Moscoso G, Jauniaux E, Hustin J. Placental vascular anomaly with diffuse mesenchymal stem villous hyperplasia: A new clinico-pathological entity? [J]. *Pathol Res Pract*, 1991, 187(2-3): 324-328. DOI: 10.1016/s0344-0338(11)80791-0.
- [2] Arizawa M, Nakayama M. Suspected involvement of the X chromosome in placental mesenchymal dysplasia[J]. *Congenital Anomalies*, 2002, 42(4): 309-317. DOI: 10.1111/j.1741-4520.2002.tb00897.x.
- [3] Zeng X, Chen MF, Bureau YA, et al. Placental mesenchymal dysplasia and an estimation of the population incidence[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012, 91(6): 754-757. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2012.01397.x.
- [4] Adams HP, Malloy J. Cystic placentomegaly on a second-trimester ultrasound[J]. *JAAPA*, 2018, 31(1): 36-40. DOI: 10.1097/01.JAA.0000527704.93074.1a.
- [5] Xunclà M, Sánchez-Durán MA, Rey N, et al. Case report: Androgenetic/biparental chimera with two biparental cell lines leading to placental mesenchymal dysplasia: A possible novel mechanism of formation[J]. *Hum Reprod*, 2025, 40(5): 962-970. DOI: 10.1093/humrep/deaf038.
- [6] Li T, Zhang W, Wang X, et al. Placental mesenchymal dysplasia: A rare case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2025, 104(23): e42663. DOI: 10.1097/MD.00000000000042663.
- [7] Aoki S, Higashimoto K, Hidaka H, et al. Aberrant hypomethylation at imprinted differentially methylated regions is involved in biparental placental mesenchymal dysplasia[J]. *Clin Epigenetics*, 2022, 14(1): 64. DOI: 10.1186/s13148-022-01280-0.

- [8] Mehedintu C, Frincu F, Ionescu OM, et al. A challenging diagnosis: Placental mesenchymal dysplasia—literature review and case report [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(2): 293. DOI: 10.3390/diagnostics12020293.
- [9] Soejima H, Hara S, Ohba T, et al. Placental mesenchymal dysplasia and Beckwith-Wiedemann syndrome [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(22): 5563. DOI: 10.3390/cancers14225563.
- [10] Gerli S, Giordano C, Del Sordo R, et al. Early ultrasonographic diagnosis of placental mesenchymal dysplasia [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(17): 2419-2423. DOI: 10.26355/eurev_201409_15826.
- [11] Kodera C, Aoki S, Ohba T, et al. Clinical manifestations of placental mesenchymal dysplasia in Japan: A multicenter case series [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(3): 1118-1125. DOI: 10.1111/jog.14647.
- [12] 玄英华, 张娜, 吴青青, 等. 超声诊断胎儿生长受限相关胎盘疾病的研究进展 [J]. *临床超声医学杂志*, 2023, 25(5): 405-410. DOI: 10.16245/j.cnki.issn1008-6978.2023.05.004.
- [13] Jimbo T, Fujita Y, Yumoto Y, et al. Rare fetal complications associated with placental mesenchymal dysplasia: A report of two cases [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(2): 304-308. DOI: 10.1111/jog.12518.
- [14] Wang SJ, Lin LL, Chen WC. Placental mesenchymal dysplasia complicated with sudden fetal demise and amniotic fluid embolism: A case report [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1): 927. DOI: 10.1186/s12884-022-05261-2.
- [15] Sharma A, Gupta T, Rathore R, et al. Placental mesenchymal disease masquerading as molar pregnancy with a favourable maternal and fetal outcome [J]. *BMJ Case Rep*, 2024, 17(5): e258296. DOI: 10.1136/bcr-2023-258296.
- [16] 于冬, 周一敏. 胎盘间叶发育不良超声图像及临床特征分析 [J]. *中国超声医学杂志*, 2023, 39(11): 1304-1306. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2023.11.034.
- [17] 詹阳, 郑兴征, 阴赅宏, 等. 胎盘间叶发育不良 5 例临床病理分析 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(1): 55-59. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2018.01.013.
- [18] 魏小英, 包婧, 杨琼. 胎盘间叶发育不良伴活产的病例报告及系统回顾 [J]. *生殖医学杂志*, 2025, 34(8): 1050-1055. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2025.08.006.
- [19] Chadwick T, Davis J, Bitar W, et al. Placental mesenchymal dysplasia: A rare case associated with second trimester fetal growth restriction [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2024, 24(1): 786. DOI: 10.1186/s12884-024-06960-8.

(收稿日期: 2025-09-18)

(上接 739 页)

- [20] 沈桢巍, 石怡, 吴珊珊, 等. 黄芪丹参提取物改善急性呼吸窘迫综合征大鼠肺损伤的作用和机制研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(2): 240-246. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.
- [21] 郭世勋, 郭卫东, 石庆玲, 等. 益气通腑方联合血必净注射液治疗急性呼吸窘迫综合征的疗效及对炎症因子水平的影响 [J]. *中医研究*, 2023, 36(2): 47-52. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6910.2023.02.13.
- [22] 曾燕鹏, 刘通, 李雁. 基于转录组学探讨益气化瘀解毒法干预大鼠急性呼吸窘迫综合征的机制 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2025, 34(22): 3087-3093. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2025.22.004.
- [23] 陈波, 林恩珍, 张玲梅, 等. 补中益气汤通过 ALS、UPS 蛋白质降解途径治疗急性呼吸窘迫综合征大鼠膈肌功能障碍的机制研究 [J]. *实用中医内科杂志*, 2025, 39(5): 62-65, 156-157. DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20241583.
- [24] 赵英君, 闫飞燕, 汪泉. 参附注射液联合血必净注射液治疗急性呼吸窘迫综合征效果观察 [J]. *中医药临床杂志*, 2025, 37(9): 1807-1812. DOI: 10.16448/j.cjctm.2025.0925.
- [25] 薛正彪, 郭宗文, 吴超瑜, 等. 参附注射液对肺保护通气策略实施下急性呼吸窘迫综合征患者临床疗效观察及呼吸力学影响研究 [J]. *中国当代医药*, 2024, 31(23): 36-40. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.23.009.
- [26] 徐爱平, 贺贤丽, 游莎. 清瘟败毒饮治疗脓毒症相关性急性呼吸窘迫综合征临床观察 [J]. *河北中医*, 2024, 46(6): 932-935. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2024.06.011.
- [27] 魏瑶娜, 段炜, 梁磊, 等. 血清表面活性剂蛋白 D、甘露糖对急性呼吸窘迫综合征患者预后预测的临床意义 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(8): 924-928. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.006.
- [28] 刘源, 张晓琪, 董妍, 等. 急性呼吸窘迫综合征中医药治疗研究进展 [J]. *河北医药*, 2020, 42(2): 298-302. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.02.036.

(收稿日期: 2026-01-17)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.020

罕见病病例

非 WHSCR 区域缺失的 Wolf-Hirschhorn 综合征 1 例并文献复习

鹿艳超, 高莹, 张晶晶

基金项目: 国家自然科学基金项目(82160320); 内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金项目(2023GLLH0309)

作者单位: 024000 赤峰, 内蒙古医科大学赤峰临床医学院(鹿艳超、高莹、张晶晶); 024000 赤峰市医院神经内科(张晶晶)

通信作者: 张晶晶, E-mail: 45590877@qq.com



【摘要】 报道 1 例非 WHSCR 区域缺失的 Wolf-Hirschhorn 综合征患儿的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 Wolf-Hirschhorn 综合征; 癫痫; 发育迟缓; 智力障碍; 颅面部畸形; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R725.9

【文献标识码】 B

A case of Wolf-Hirschhorn syndrome without deletion in the WHSCR region and literature review Lu Yanchao, Gao Ying, Zhang Jingjing. Chifeng Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia, Chifeng 024000, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82160320); Science and Technology Program of the Joint Fund of Scientific Research for the Public Hospitals of Inner Mongolia Academy of Medical Sciences (2023GLLH0309)

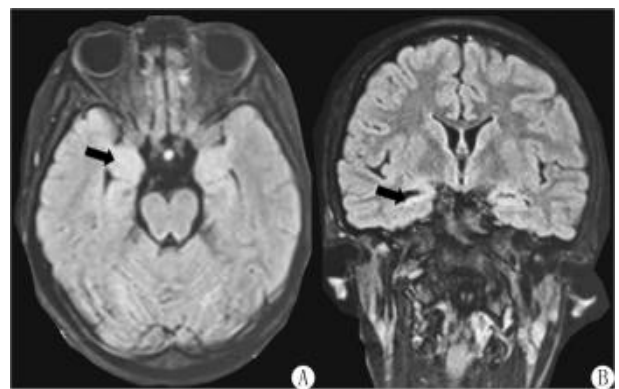
Corresponding author: Zhang Jingjing, E-mail: 45590877@qq.com

【Abstract】 This article reports the case of a patient with Wolf-Hirschhorn syndrome without WHSCR region deletion and reviews the literature.

【Key words】 Wolf-Hirschhorn syndrome; Epilepsy; Developmental delay; Intellectual disability; Craniofacial malformation; Diagnosis; Treatment

患儿, 女, 14 岁, 主因“发育迟缓 14 年, 智力低下伴间断抽搐 14 年”于 2024 年 10 月 22 日入院。患儿于 2010 年 1 月 29 日足月顺产, 母亲孕期羊水少, 出生时体质量 1.4 kg, 体温低, 母乳喂养, 3 月 5 日因急性重症支气管炎、重度蛋白质营养不良、腭裂、先天性房间隔缺损在外院就诊, 染色体核型分析未见明显异常。2011 年因发热出现抽搐症状, 表现为意识不清、四肢抽动, 此后间断发作, 每年次数不详, 生长及智力发育迟缓。2012 年于外院复查, 先天性房间隔缺损已自行愈合, 腭裂经手术治疗后成功修复。2015 年 5 月 12 日(5 岁)外院检测左腕骨骨龄提示骨龄相当于 3 岁。长程脑电图示: 睡眠期全导联较多阵发性中-高波幅棘慢波、多棘慢波、慢波活动; 在双侧额、中央区导联可见少量 3 Hz 单发低-中波幅棘慢波、慢波。头部 MR 示: 右侧海马硬化(图 1)。患儿精神行为异常, 食量少、睡眠可, 大小便正常, 无月经初潮。家中无类似患者, 弟弟(12 岁)体健。查体: 身高 145 cm, 体质量 30.5 kg, 消瘦体型, 言语欠清, 对答不完全准确, 理解力一般, 记忆力、计算力差。前额突出, 眼距宽, 四肢肌力 5 级, 肌张力正常, 腱反射活跃。双侧巴氏征(-), 心肺听诊未闻及明显异常, 脊柱侧凸, 高弓足, 双足内翻。取静脉血进行高通量基因检测, 在 4p16.3 区段检出约 4.34 Mb 的基因缺失。结合病史、查体及相关辅助检查, 诊断为 Wolf-Hirschhorn 综合征。给予拉库沙胺抗癫痫治疗, 经治疗后患儿癫痫症状较前好转。随访 1 年, 癫痫发作次数及时间较前明显

减少, 身高、体质量及智力较前无明显变化。



注: A. 横断位; B. 冠状位。

图 1 患儿头颅 MR 示右侧海马硬化

讨 论 Wolf-Hirschhorn 综合征 (Wolf-Hirschhorn syndrome, WHS) 又称 4p 综合征, 是一种先天性畸形综合征, 患病率为 1/(20 000~50 000), 以女性患者更为多见, 男女比例约为 1:2^[1]。其病因主要是染色体 4p16.3 关键区域——WHSCR 区域基因缺失, 该病患者通常以发育迟缓、颅面畸形、智力障碍和癫痫发作为主要临床表现^[2]。本例患儿 14 岁, 身高 145 cm,

体质量 30.5 kg, 远低于正常 14 岁的标准身高 (159.8 cm)、体质量 (47.83 kg), 考虑其存在严重的发育迟缓, 同时根据其智力低下伴间断抽搐 14 年, 结合头颅 MR、脑电图及高通量测序等辅助检查结果, 诊断为 Wolf-Hirschhorn 综合征。Wolf-Hirschhorn 综合征是由 4p16.3 区域多个基因的缺失引起的, 并且基因缺失的数量决定了疾病的严重程度。其典型的基因有 WHSC1 (NSD2)、WHSC2 (NELFA)、SLBP、LETM1、CPLX1、CTBP1、FGFR1^[1, 3], 其中 WHSC1、WHSC2 的缺失一直以来被认为是引起患儿发育迟缓、智力障碍、颅面部畸形的关键基因^[4], LETM1、CPLX1、CTBP1、FGFR1 的缺失被认为是引起癫痫相关的关键基因^[5]。本例患儿高通量基因测序结果显示 4p16.3 区域共有 14 个基因的缺失, 但并不存在 WHSC1、WHSC2 关键基因的缺失。而患儿却存在严重的发育迟缓、智力低下及颅面部畸形等表现, 结合现有研究报道, 考虑引起这样结果的原因有 2 种可能, 一是虽然患儿不存在 WHSC1 和 WHSC2 的缺失, 但其他基因的缺失可能会影响 WHSC1 和 WHSC2 的表达, 导致出现典型的发育迟缓特征^[6]; 二是患儿缺失的基因不影响 WHSC1 和 WHSC2 的表达, 但由于缺失的基因太多也可能引起这些症状^[7]。同时患儿还存在癫痫症状, 这可能与存在 LETM1、CPLX1、CTBP1 等基因的缺失密切相关。

Wolf-Hirschhorn 综合征患者的生存率低且生存期较短, 大约 1/3 患病的新生儿会在出生后的第一年内死亡^[8], 其余患者根据缺失范围的大小, 生存时间长短不一^[9], 目前报道生存期最长的 1 例患者为 39 岁男性^[10]。本例患儿就诊时已经 14 岁, 除发育迟缓、智力低下及癫痫等症状外, 无其他异常。因此笔者认为, 该患儿生存期长且健康状况较好的原因可能主要有 2 个, 一是患儿 4p16.3 区域缺失范围相对较小, 二是患儿并不存在 WHS 关键基因的缺失。

关于 Wolf-Hirschhorn 综合征的检查, 传统上采用染色体核型分析, 阳性率为 50%~60%^[3]。但其对于缺失范围不同的 Wolf-Hirschhorn 综合征患者具有不同的敏感性, 缺失范围小于 3.5 Mb 的患者, 传统的高分辨率染色体核型分析局限且易被漏诊, 染色体缺失片段在 5~18 Mb 之间, WHS 表型具有典型性而易被发现, 染色体缺失片段>22 Mb, 通常表现为严重畸形^[11]。本例患儿缺失片段大小为 4.34 Mb, 缺失范围较小, 在早期的染色体分析中诊断结果为阴性, 最后通过基因测序被确诊为 Wolf-Hirschhorn 综合征。基因测序是通过实验室技术来确定 DNA 核苷酸组成序列的一种基因检测技术^[12], 可精确地检测到单个碱基水平, 检查快速且价格低廉, 被部分学者称为神经发育障碍遗传评估的第一级测试^[13]。

Wolf-Hirschhorn 综合征目前尚无有效的治疗手段, 主要根据患者的不同症状进行对症支持治疗, 但并不能彻底治愈疾病, 所以严格的产前检查对于 Wolf-Hirschhorn 综合征的预防极为重要。

参考文献

- [1] Mekawaty MK, Kamel AK, Thomas MM, et al. Clinical and genetic characterization of ten Egyptian patients with Wolf-Hirschhorn syndrome and review of literature[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2021, 9 (2): e1546. DOI: 10.1002/mgg3.1546.
- [2] Gavril EC, Luca AC, Curpan AS, et al. Wolf-Hirschhorn syndrome: Clinical and genetic study of 7 new cases, and mini review[J]. *Children (Basel)*, 2021, 8 (9): 751. DOI: 10.3390/children8090751.
- [3] Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2015, 169 (3): 216-223. DOI: 10.1002/ajmg.c.31449.
- [4] Boczek NJ, Lahner CA, Nguyen TM, et al. Developmental delay and failure to thrive associated with a loss-of-function variant in WHSC1 (NSD2) [J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176 (12): 2798-2802. DOI: 10.1002/ajmg.a.40498.
- [5] Corrêa T, Mayndra M, Santos-Reboucas CB. Distinct epileptogenic mechanisms associated with seizures in Wolf-Hirschhorn syndrome [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59 (5): 3159-3169. DOI: 10.1007/s12035-022-02792-9.
- [6] Hannes F, Hammond P, Quarrell O, et al. A microdeletion proximal of the critical deletion region is associated with mild Wolf-Hirschhorn syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A (5): 996-1004. DOI: 10.1002/ajmg.a.35299.
- [7] 王瑞松, 尹婵, 周启昌, 等. 2 例 Wolf-Hirschhorn 综合征产前超声与遗传学分析及文献复习[J]. *中国超声医学杂志*, 2022, 38 (10): 1194-1198. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2022.10.034.
- [8] Friebe-Hoffmann U, Reister F, Gaspar H, et al. The Wolf-Hirschhorn Syndrome [J]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2016, 220 (5): 195-199. DOI: 10.1055/s-0042-107084.
- [9] Shannon NL, Maltby EL, Rigby AS, et al. An epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: Life expectancy and cause of mortality [J]. *J Med Genet*, 2001, 38 (10): 674-679. DOI: 10.1136/jmg.38.10.674.
- [10] Lopes O, Barton G, Morgan J. Wolf-Hirschhorn syndrome--two case-study reports focusing particularly on long-term survival [J]. *J Intellect Disabil Res*, 2005, 49 (Pt 3): 228-230. DOI: 10.1111/j.1365-2788.2005.00639.x.
- [11] 张雅冰, 刘娇, 毛斌, 等. 1 例隐性平衡易位导致的家系性 Wolf-Hirschhorn 综合征 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2024, 32 (10): 2129-2133. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbh.2024.10.023.
- [12] Georget M, Pisan E. Next generation sequencing (NGS) for beginners[J]. *Rev Mal Respir*, 2023, 40 (4): 345-358. DOI: 10.1016/j.rmr.2023.01.026.
- [13] Battaglia A, Carey JC. The delineation of the Wolf-Hirschhorn syndrome over six decades: Illustration of the ongoing advances in phenotype analysis and cytogenomic technology[J]. *Am J Med Genet A*, 2021, 185 (9): 2748-2755. DOI: 10.1002/ajmg.a.62341.

(收稿日期: 2025-11-11)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.021

综 述

幽门螺杆菌不同根除治疗方案及影响因素研究进展

谢文丽综述 杨杰,武胜审校



基金项目: 贵阳市科技计划项目(筑科合同[2018]1-85 号)

作者单位: 550004 贵阳,贵州医科大学临床医学院(谢文丽、武胜); 贵州医科大学附属医院消化内科(杨杰);

553000 贵州六盘水,六盘水市人民医院(武胜)

通信作者: 武胜, E-mail: www5454sss@ 163.com

【摘 要】 幽门螺杆菌(Hp)是一种革兰阴性、可传播的人胃内疾病病原体,全球约半数人口为 Hp 感染者,根除 Hp 可有效降低胃癌的发生风险。然而,由于 Hp 现有治疗方案的局限性以及影响根除疗效的多重因素,导致我国根除 Hp 面临诸多挑战。文章系统梳理了 Hp 根除治疗方案的一线方案、二线补救治疗及非抗生素替代疗法的研究进展,分析抗生素耐药、CYP2C19 基因多态性、患者依从性等影响根除疗效的关键因素。旨在为临床优化 Hp 根除策略提供参考。

【关键词】 幽门螺杆菌;根除治疗;影响因素

【中图分类号】 R573;R453 **【文献标识码】** A

Research progress on different eradication treatment regimens for Helicobacter pylori and their influencing factors

Xie Wenli*, Yang Jie, Wu Sheng.* The Clinical Medical College, Guizhou Medical University, Guizhou, Guiyang 550004, China

Funding program: Guiyang Science and Technology Program Project (Zhuke Contract[2018]1-85)

Corresponding author: Wu Sheng, E-mail: www5454sss@ 163.com

【Abstract】 Helicobacter pylori (Hp) is a Gram-negative, transmissible pathogen responsible for human gastric diseases, with approximately half of the global population infected. Eradication of Hp has been proven to effectively reduce the risk of gastric cancer. In China, however, the limitations of current therapeutic regimens and multiple factors influencing treatment outcomes have rendered Hp eradication substantially challenging. This review systematically summarizes the progress of first-line therapy, second-line rescue therapy and non-antibiotic alternative strategies for Hp eradication, and discusses key determinants of treatment efficacy, including antibiotic resistance, CYP2C19 gene polymorphisms, and patient compliance, with the aim of providing clinical references for optimizing Hp eradication strategies.

【Key words】 Helicobacter pylori; Eradication therapy; Influencing factors

幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)是一种定植于人胃肠道黏膜的革兰阴性微需氧杆菌,1994 年被国际癌症研究机构(IARC)列为 I 类致癌物^[1-2]。全球约 50% 人口存在幽门螺杆菌感染^[3]。Hp 感染通常发生于儿童时期,主要通过胃-口途径、口-口途径、粪-口途径传播,此外,接触被 Hp 患者污染的水源和食物亦可成为传播途径。世界范围内, Hp 感染率呈现显著的地域差异^[4]。国内外多项指南及共识均推荐根除 Hp,有助于降低胃癌发生率^[5-7]。胃癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一,提高 Hp 根除率有助于解决我国面临的严重公共卫生负担,改善国民生活质量^[8]。

尽管 Hp 根除方案已从标准三联疗法逐步演变为序贯疗法、伴随疗法、混合疗法、含铋剂四联疗法、高剂量二联疗法以及联合益生菌或中药的辅助疗法等,但在全球抗生素耐药日益严峻的背景下,根除治疗的成功率不断下降,即使给予补救治疗,成功根除 Hp 仍面临巨大挑战^[9]。临床上, Hp 根除治疗失

败的影响因素是多方面的,主要包括宿主因素、细菌因素及患者依从性差(如未进行完整疗程、漏服药物、未行根除后复查)等。文章就 Hp 的根除治疗方案及影响根除率的关键因素进行综述。

1 幽门螺杆菌根除治疗主要方案

1.1 一线疗法

1.1.1 铋剂四联疗法:随着传统三联疗法根除率降至不可接受水平(<80%),四联疗法已逐渐成为国内外一线治疗方案^[5,10]。四联疗法主要包括铋剂四联疗法(Bismuth-containing quadruple therapy, BQT)与非铋剂四联疗法,后者根据给药方式的不同可进一步分为伴同疗法、序贯疗法和混合疗法。BQT 通常由质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)、铋剂及 2 种抗生素组合而成。非铋剂四联疗法为 1 种 PPI 联合 3 种抗生素。伴同疗法为 PPI 联合阿莫西林、克拉霉素及甲硝唑,治疗疗程为 10~14 d。序贯疗法序分为 2 个阶段:前 5~7 d 予 PPI+阿莫西林;

后 5~7 d 予 PPI+克拉霉素+甲硝唑^[5]。在全球克拉霉素耐药率持续升高背景下,非铋剂四联疗法、序贯疗法及混合疗法已在全球范围内被证实具有较满意的根除率^[11]。此外,上述治疗方案所包含的药物种类较多,不良反应事件的发生率亦相应增高^[12-13]。我国幽门螺杆菌根除指南推荐将 BQT 作为初次及再次根除治疗的首选^[5],后续研究也证实了该方案在临床实践中的优势^[14]。在 BQT 的具体药物选择上,钾离子竞争性酸阻滞剂(potassium-competitive acid block, P-CAB)可替代传统 PPI 用于优化治疗方案,相关指南及全国性医生调研结果均支持含 P-CAB 的 BQT 方案作为一线及补救治疗的选择^[5,15]。在克拉霉素或甲硝唑高耐药地区,含四环素+甲硝唑的 BQT 是一线治疗方案,在克拉霉素耐药性低的地区,该方案是含克拉霉素标准治疗的替代方案^[16]。此外,三合一单胶囊 BQT(含铋剂、甲硝唑、四环素)的出现有效简化了给药方案,欧洲真实世界研究显示其 10 d 疗程、每日 3 次(每次 4 粒)方案的根除率达 94%^[17],克服了部分地区铋剂及四环素可及性受限对 BQT 推广的制约^[18]。值得关注的是,四联疗法中所包含药物的种类增加,影响 Hp 根除疗效的影响因素也相应增加,包括不同抗生素组合导致的耐药性问题、患者依从性差(未完成用药疗程、自主就诊断意愿低等)以及 CYP2C19 快速代谢基因型均有一定影响。

1.1.2 二联疗法:在抗生素耐药性挑战日益增加的时代下,二联疗法因涉及药物种类减少、低耐药风险且较高安全性逐渐成为 Hp 根除疗法的新方向。由 PPI 和阿莫西林组成的二联疗法是幽门螺杆菌治疗最简单的疗法,且由于单一抗生素的应用,减少了抗生素的耐药性。Mei 等^[19]在我国开展的一项多中心随机对照试验显示,艾司奥美拉唑 20 mg(每日 4 次)+阿莫西林 750 mg(每日 4 次)组成 14 d 双联方案根除率与 BQT 相当,且药物不良事件发生率低于 BQT。但该方案的给药频率较高(每日 4 次),对患者服药依从性有影响,提示探索更高效抑酸剂的必要。Bi 等^[20]在我国开展的另一项多中心、随机对照临床试验表明,高剂量二联疗法(艾司奥美拉唑 40 mg 联合阿莫西林 1 000 mg,每日 3 次)的根除率在意向性分析(ITT)中为 75.4%,符合方案分析(PP)中为 81.3%,非劣效于四联疗法(ITT 为 78.1%,PP 为 85.1%),且不良反应更少,依从性较好。由于 Hp 在 pH>6 时才能进入增殖期从而对阿莫西林敏感,传统 PPI 难以维持 24 h 胃内 pH>6,由此比 PPI 更强、更持久地减少胃酸分泌的新型 P-CAB(伏诺拉生等)被运用于新二联治疗^[21-22]。Furuta 等^[23]在一项回顾性研究中比较了伏诺拉生双联疗法(伏诺拉生 20 mg,每日 2 次+阿莫西林 500 mg,每日 3 次,疗程 1 周)根除率不劣于三联疗法(伏诺拉生 20 mg,每日 2 次+阿莫西林 750 mg,每日 2 次+克拉霉素 200 mg,每日 2 次),该研究提示,在伏诺拉生提供的强效酸抑制条件下,阿莫西林每日 3 次给药即可有效根除 Hp,无需使用第 2 种抗菌药物(如克拉霉素)。Chey 等^[24]在美国和欧洲开展的Ⅲ期临床试验研究,支持了既往日本 Suzuki 等^[21]提出的伏诺拉生二联疗法根除率不劣于标准三联疗法,且不良事件发生率更低;该研究同时指出,需进一步优化二联方案,以评估更频繁或更高剂量阿莫西林的双联方案是否可以提供更高的根除率。Qian 等^[25]研究表明,在

伏诺拉生新二联疗法中,采用较高频率的阿莫西林给药(每次 750 mg,每日 4 次),以维持一定的血药浓度对于提升二联治疗的根除疗效至关重要。二联疗法不仅简化给药方案,减少抗生素的不合理使用,还可降低治疗期间的不良反应,对肠道菌群的改变较其他根除治疗方案亦有改善^[26]。未来研究应着重于以下方面:优化 P-CAB 与阿莫西林的最佳剂量组合;探索新型药物(如新型 PPI 或抗生素)在二联疗法中的应用;评估二联疗法对肠道菌群的远期影响。

1.1.3 标准三联疗法:标准三联疗法是早期国内外指南推荐的一线根除方案,由 1 种 PPI 联合 2 种抗生素(如阿莫西林、克拉霉素或甲硝唑)组成,标准疗程为 7~14 d。随着克拉霉素、左氧氟沙星耐药率的增加,标准三联疗法的根除率呈现显著下降趋势,提示该方案在 Hp 根除中面临失效风险^[27]。在克拉霉素原发耐药率 15%~20%的地区,含克拉霉素的三联疗法根除率已普遍低至 80%以下,部分地区根除率已下降至<70%,这一现状使得其在大多数国家已不再被推荐作为一线根除方案,除非经药敏试验证实为克拉霉素敏感菌株^[28-29]。P-CAB 的出现为三联疗法带来新的可能性。与 PPI 相比,P-CAB 通过可逆性地竞争性抑制 H⁺,K⁺-ATP 酶中的 K⁺结合位点,具有起效迅速、抑酸作用强且持久、不受进食及 CYP2C19 基因多态性影响等药理特性,可为酸敏感性抗生素(克拉霉素、阿莫西林)提供更稳定、更高的胃内 pH 环境,从而增强抗 Hp 活性^[30]。2015 年日本将伏诺拉生引入三联疗法后,含伏诺拉生的三联方案(伏诺拉生联合阿莫西林及克拉霉素)的幽门螺杆菌根除率可达约 90%,显著高于传统 PPI 三联方案,尤其在克拉霉素耐药菌株中,伏诺拉生方案的优势更为突出^[31-32]。表明基于伏诺拉生的三联方案带来更高的疗效有助于改善当前耐药率高带来的治疗困局^[33-35]。

1.2 二线疗法 一线根除治疗结束后针对 Hp 根除失败者,应避免重复使用已证实疗效欠佳的抗生素,二线治疗方案的选择需基于一线方案的用药史。马斯特里赫特 VI/佛罗伦萨共识报告对二线治疗作出如下推荐:一线 PPI+克拉霉素+阿莫西林三联疗法失败后,二线治疗推荐铋剂四联疗法、含氟喹诺酮类药物的四联(或三联)方案或 PPI-阿莫西林高剂量二联疗法;一线含铋剂四联疗法失败后,推荐含氟喹诺酮类药物的四联(或三联)方案或高剂量二联方案;一线含铋剂四联及二线含氟喹诺酮方案均失败后,若当地克拉霉素耐药率<15%可考虑克拉霉素为基础的三联或四联方案,否则推荐高剂量二联、利福布汀方案或铋剂联合其他抗生素^[7]。Shih 等^[36]的综述回顾了当前主要二线疗法根除率:其中疗效较高的铋剂四联疗法(PPI+铋剂+四环素+甲硝唑,10~14 d)的 PP 根除率约为 89%;四环素+左氧氟沙星四联方案(PPI+铋剂+四环素+左氧氟沙星,10 d)的 PP 根除率可达 87%~98%(ITT 79%~98%),是目前二线方案中疗效较高的选择之一;以左氧氟沙星为基础的序贯四联疗法(前 7 d 艾司奥美拉唑+阿莫西林,后 7 d 艾司奥美拉唑+甲硝唑+左氧氟沙星)PP 根除率为 86%~93%;阿莫西林+左氧氟沙星四联方案(PPI+铋剂+阿莫西林+左氧氟沙星,14 d)PP 根除率为 85%,ITT 根除率为 83%,相比之下,左氧氟沙星+阿莫西林三联疗法根除率仅为 77%,对左氧氟沙星耐药菌株根除率

明显降至 36%,故不再推荐作为经验性二线治疗。此外,Liou 等^[37]在一项多中心、开放、随机对照研究中报道,14 d 左氧氟沙星序贯四联疗法的 ITT 和 PP 根除率分别为 88%和 90%,与铋剂四联方案疗效相当,但不良反应发生率更低。综上,铋剂四联疗法、含左氧氟沙星四联方案及高剂量二联方案是目前 Hp 二线治疗的三大支柱方案。在 Hp 二线治疗方案选择上需综合考虑一线用药史、当地耐药率、患者用药过敏史及药物可获得性。

1.3 非抗生素疗法 尽管抗生素疗法仍是国内外指南推荐的 Hp 首要根除方案。但日益增加的抗生素耐药性及治疗相关不良反应促使替代疗法的探索成为新的研究方向。近年,国内外均提出应用非抗生素来源的抗菌活性物质,如草药植物及其提取物、抗菌肽、糖脂、白酒等,研究证明这些替代疗法是通过减少 Hp 在胃黏膜的定植、降解细菌关键蛋白(如脲酶)、破坏细胞膜结构、抑制和调节炎症细胞因子及活性氧等实现作用^[38-41]。此外,草药或植物与合成抗生素的联合应用可能通过协同效应延缓耐药性的产生,并增强抗生素的疗效^[42]。不同种类药物抑制 Hp 的作用机制差异较大,目前针对植物提取物、天然化合物等非抗生素疗法的研究有限,其具体作用机制有待进一步深入探索及验证。《2022 中国幽门螺杆菌根除治疗临床实践指南》推荐在铋剂四联方案基础上联合应用中草药或中药复方制剂,但证据质量较低^[5]。刘大智等^[43]系统回顾了中西医结合疗法在 Hp 根除中的研究,结果显示,在铋剂四联基础上联用中药复方制剂(胃复春胶囊等)、中成药或中医技术(如艾灸、穴位贴敷)可较单纯四联方案根除率提升 10%~20%,且临床症状改善良好,但研究样本量小、设计不严谨,其结果有待进一步验证。张毓芹等^[44]则从机制角度指出中药抑制外排泵及生物膜的潜力,但目前中草药干预 Hp 耐药性的研究多集中于体外实验。综上,中西医结合疗法的有效性和安全性仍有待高质量临床研究和体内机制研究进一步验证。

2 影响幽门螺杆菌根除治疗的因素

2.1 细菌因素 抗生素的原发耐药性在全球范围内上升是决定幽门螺杆菌根除治疗的重要因素之一^[45]。Hong 等^[27]研究发现,在亚太地区,Hp 原发性抗生素耐药率总体为克拉霉素 22%,甲硝唑 52%,左氧氟沙星 26%,且呈现逐年上升的趋势,而阿莫西林和四环素的原发耐药率保持较稳定低水平。抗生素的耐药率表现出区域差异。我国范围内幽门螺杆菌对克拉霉素及甲硝唑的高耐药率导致细菌的根除治疗变得困难。同样,在全球范围内,幽门螺杆菌的耐药率不仅涉及克拉霉素和甲硝唑,常被视为替代治疗药物的左氧氟沙星,目前耐药率达 22.5%^[46]。除此之外,幽门螺杆菌感染外疾病中抗生素过度使用亦加剧 Hp 对左氧氟沙星耐药的严峻形势,喹诺酮类药物消耗量的增加与 Hp 对左氧氟沙星耐药率的上升呈正相关,在我国,左氧氟沙星耐药率已从 1999 年的 47.8%上升至 2017 年的 81.5%^[47]。Hp 的耐药机制涉及遗传与分子层面改变,目前已提出的包括:利用药物靶基因的染色体点突变、细胞内外排泵的表达水平上调、细菌生物膜通过胞外基质物理性阻碍抗生素的渗透,以及保护球形菌等代谢不活跃状态菌株以规避抗生素的杀伤^[48-49]。不同耐药机制之间可能相互协同,从而增加根除治疗的困难程度。

2.2 宿主因素

2.2.1 CYP2C19 基因多态性 PPI 主要作用机制是抑制胃酸分泌,提高胃内 pH 值,从而减少抗生素的降解,提高抗生素在胃微环境中的浓度和抗菌活性。PPI 在体内主要经肝脏细胞色素 P450 2C19(CYP2C19)和 CYP3A4 代谢酶代谢,其中 CYP2C19 是其主要代谢酶,存在高度多态性,根据等位基因功能差异,可将人群分为快代谢型(EM)、中间代谢型(IM)和慢代谢型(PM)。由于 CYP2C19 基因多态性的种族差异,亚洲人群 CYP2C19 功能缺失等位基因频率显著高于欧洲人群,这将导致 PPI 代谢清除减慢,其在亚洲个体中的生物利用度可能更高,血药浓度相应升高^[50]。因此,在应用 PPI 进行幽门螺杆菌根除治疗时,CYP2C19 的遗传多态性是影响疗效的关键宿主因素。不同 PPI 对 CYP2C19 的依赖程度存在差异。第一代 PPI 如奥美拉唑和兰索拉唑主要经 CYP2C19 代谢(约占 80%),CYP3A4 酶的贡献相对较小。相较于第一代,第二代 PPI 中艾司奥美拉唑和雷贝拉唑在代谢过程中对 CYP2C19 的依赖性较低,提示其受 CYP2C19 遗传变异的影响可能较小^[51-52]。因此通过检测 CYP2C19 基因型可预测 PPI 药代动力学特征,进而指导个体化给药方案或剂量调整以提高 Hp 根除率^[53]。

2.2.2 患者依从性 患者依从性是影响 Hp 根除成功率的关键因素之一。一项针对发展中国家的 Meta 分析显示,通过强化用药指导(如电话随访、短信提醒或微信教育)可显著提高依从性,从而使根除率提升 10%以上^[54]。此外,医师在用药过程中的管理(如监测药物分发、不良反应监测)已被随机对照试验证实能减少治疗中断率。依从性不足常与治疗方案的不良反应相关。由于抗 Hp 治疗的疗程及药物方案种类增加,可能导致患者治疗依从性下降。不完全依从治疗会使体内药物浓度维持在亚抑菌水平,无法抑制细菌生长,但细菌仍然暴露在药物环境中,进一步刺激耐药突变体的选择^[55]。在铋剂四联疗法 14 d 疗程中,因较高的胃肠道不良反应(如恶心、腹泻)发生率,导致患者依从性显著低于 10 d 疗程,相较之下,二联疗法(如 PPI-阿莫西林)因不良事件发生率低,患者完成率更高,根除效果得到改善,这一对比进一步证实良好的依从性是提高根除率的关键因素^[56-57]。

3 小结与展望

Hp 是一种革兰阴性微需氧菌,可在胃黏膜长期定植,并通过口-口或粪-口途径等传播,大规模的队列研究证实根除幽门螺杆菌可降低胃癌的发生风险,尤其在癌前病变阶段干预效果更显著。然而全球 Hp 耐药率的上升正在降低其传统经验性治疗成功率,并使得治疗更复杂化。现有的不同治疗方案之间疗效各不相同,且大部分疗法都应假设存在抗微生物药物耐药性的可能性。不同治疗方案的剂量、给药频次、疗程及辅助药物的添加均对根除疗效有影响。另外,在实践中未告知患者幽门螺杆菌根除治疗的必要性,鼓励和实施适当的患者教育迫在眉睫,可通过提高其依从性进而提高治疗效果。未来的研究应聚焦幽门螺杆菌的规范化管理及加强临床医生指导患者规范治疗后的复查及教育,通过全程的规范化管理及治疗旨在尽可能提高根除率,以进一步突破当前治疗的短板。

参考文献

- [1] Yamaoka Y. How to eliminate gastric cancer-related death worldwide? [J]. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 2018, 15(7): 407-408. DOI: 10.1038/s41571-018-0029-8.
- [2] Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance: From biology to clinical implications [J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2021, 18(9): 613-629. DOI: 10.1038/s41575-021-00449-x.
- [3] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report [J]. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- [4] Li Y, Choi H, Leung K, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection between 1980 and 2022: A systematic review and meta-analysis [J]. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 2023, 8(6): 553-564. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00070-5.
- [5] Zhou L, Lu H, Song Z, et al. 2022 Chinese national clinical practice guideline on Helicobacter pylori eradication treatment [J]. *Chinese Medical Journal*, 2022, 135(24): 2899-2910. DOI: 10.1097/cm9.0000000000002546.
- [6] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis [J]. *Gut*, 2015, 64(9): 1353-1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- [7] Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht VI/Florence consensus report [J]. *Gut*, 2022, 71(9): 1724-1762. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
- [8] Du Y, Zhu H, Liu J, et al. Consensus on eradication of Helicobacter pylori and prevention and control of gastric cancer in China (2019, Shanghai) [J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2020, 35(4): 624-629. DOI: 10.1111/jgh.14947.
- [9] Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: A systematic review and Meta-analysis in World Health Organization Regions [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(5): 1372-1382. e17. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.007.
- [10] Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, et al. ACG clinical guideline: Treatment of Helicobacter pylori infection [J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2017, 112(2): 212-239. DOI: 10.1038/ajg.2016.563.
- [11] Tai WC, Liang CM, Kuo CM, et al. A 14 day esomeprazole- and amoxicillin-containing high-dose dual therapy regimen achieves a high eradication rate as first-line anti-Helicobacter pylori treatment in Taiwan: A prospective randomized trial [J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2019, 74(6): 1718-1724. DOI: 10.1093/jac/dkz046.
- [12] Zerihou M, Elmekkaoui A, Bouqfar M, et al. Non-Bismuth quadruple therapy, sequential therapy or high-dose esomeprazole and amoxicillin dual therapy for first-line Helicobacter pylori eradication: A prospective randomized study [J]. *Cureus*, 12(12): e11837. DOI: 10.7759/cureus.11837.
- [13] Sohail M, Fahim M, Khan FU, et al. Comparison of efficacy of conventional triple therapy and non bismuth quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication [J]. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 2022, 16(7): 894-896. DOI: 10.53350/pjmh-22167894.
- [14] Wu X, Duan M, Kong Q, et al. Clarifying varied Helicobacter pylori eradication therapies: A comprehensive review [J]. *Helicobacter*, 2024, 29(1): e13048. DOI: 10.1111/hel.13048.
- [15] Song Z, Chen Y, Lu H, et al. Diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection by physicians in China: A nationwide cross-sectional study [J]. *Helicobacter*, 2022, 27(3): e12889. DOI: 10.1111/hel.12889.
- [16] Rocha GR, Lemos FFB, de Oliveira Silva LG, et al. Overcoming antibiotic-resistant Helicobacter pylori infection: Current challenges and emerging approaches [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2025, 31(10): 102289. DOI: 10.3748/wjg.v31.i10.102289.
- [17] Pérez-Aisa A, Nyssen OP, Keco-Huerga A, et al. Bismuth quadruple three-in-one single capsule three times a day increases effectiveness compared with the usual four times a day schedule: Results from the European Registry on Helicobacter pylori Management (Hp-EuReg) [J]. *Gut*, 2023, 72(11): 2031-2038. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-329259.
- [18] Nyssen OP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M, et al. European registry on Helicobacter pylori management: Single-capsule bismuth quadruple therapy is effective in real-world clinical practice [J]. *United European Gastroenterology Journal*, 2021, 9(1): 38-46. DOI: 10.1177/2050640620972615.
- [19] Mei H, Guo Y, Zhao JT, et al. Efficacy and safety of high-dose esomeprazole and amoxicillin dual therapy versus bismuth-containing quadruple therapy for Helicobacter pylori infection: A multicenter, randomized controlled clinical trial [J]. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2022, 15: 17562848221142925. DOI: 10.1177/17562848221142925.
- [20] Bi H, Chen X, Chen Y, et al. Efficacy and safety of high-dose esomeprazole-amoxicillin dual therapy for Helicobacter pylori rescue treatment: A multicenter, prospective, randomized, controlled trial [J]. *Chinese Medical Journal*, 2022, 135(14): 1707-1715. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002289.
- [21] Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, et al. Seven-day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line Helicobacter pylori treatment: A multicentre randomised trial in Japan [J]. *Gut*, 2020, 69(6): 1019-1026. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319954.
- [22] Sugimoto M, Yamaoka Y. Role of Vonoprazan in Helicobacter pylori eradication therapy in Japan [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 9: 1560. DOI: 10.3389/fphar.2018.01560.
- [23] Furuta T, Yamade M, Kagami T, et al. Dual therapy with vonoprazan and amoxicillin is as effective as triple therapy with vonoprazan, amoxicillin and clarithromycin for eradication of Helicobacter pylori [J]. *Digestion*, 2020, 101(6): 743-751. DOI: 10.1159/000502287.
- [24] Chey WD, Megraud F, Laine L, et al. Vonoprazan triple and dual therapy for Helicobacter pylori infection in the United States and Europe: Randomized Clinical Trial [J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(3): 608-619. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.05.055.
- [25] Qian HS, Li WJ, Dang YN, et al. Ten-day vonoprazan-amoxicillin dual therapy as a first-line treatment of Helicobacter pylori infection

- compared with bismuth-containing quadruple therapy [J]. Official Journal of the American College of Gastroenterology, 2023, 118(4): 627. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002086.
- [26] Horii T, Suzuki S, Takano C, et al. Lower impact of vonoprazan-amoxicillin dual therapy on gut microbiota for Helicobacter pylori eradication[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2021, 36(12): 3314-3321. DOI: 10.1111/jgh.15572.
- [27] Hong TC, El-Omar EM, Kuo YT, et al. Primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori in the Asia-Pacific region between 1990 and 2022: An updated systematic review and Meta-analysis [J]. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2024, 9(1): 56-67. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00281-9.
- [28] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report[J]. Gut, 2012, 61(5): 646-664. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084.
- [29] Bang CS, Kang SJ, Nam SY, et al. Treatment of Helicobacter pylori infection in Korea; An evidence-based analysis of the upcoming 2025 guideline[J]. The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research, 2026, 26(1): 23-36. DOI: 10.7704/kjhugr.2025.0085.
- [30] Echizen H. The first-in-class potassium-competitive acid blocker, vonoprazan fumarate; Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations [J]. Clinical Pharmacokinetics, 2016, 55(4): 409-418. DOI: 10.1007/s40262-015-0326-7.
- [31] Cho JH, Jin SY. Current guidelines for Helicobacter pylori treatment in East Asia 2022: Differences among China, Japan, and South Korea[J]. World Journal of Clinical Cases, 2022, 10(19): 6349-6359. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i19.6349.
- [32] Kiyotoki S, Nishikawa J, Sakaida I. Efficacy of Vonoprazan for Helicobacter pylori Eradication [J]. Internal Medicine, 2020, 59(2): 153-161. DOI: 10.2169/internalmedicine.2521-18.
- [33] Hu Y, Zhang ZY, Wang F, et al. Effects of amoxicillin dosage on cure rate, gut microbiota, and antibiotic resistance in vonoprazan and amoxicillin dual therapy for Helicobacter pylori: A multicentre, open-label, non-inferiority randomised controlled trial [J]. The Lancet Microbe, 2025, 6(3): 100975. DOI: 10.1016/j.lanmic.2024.100975.
- [34] Malfertheiner P, Moss SF, Daniele P, et al. Potassium-competitive acid blocker and proton pump inhibitor-based regimens for first-line Helicobacter pylori eradication: A network Meta-analysis [J]. Gastro Hep Advances, 2022, 1(5): 824-834. DOI: 10.1016/j.gastha.2022.06.009.
- [35] Sun Y, Yue L, Hu W. Effectiveness and safety of vonoprazan-based regimens compared with those of proton pump inhibitor (PPI)-based regimens as first-line agents for Helicobacter pylori: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. European Journal of Clinical Pharmacology, 2023, 79(2): 279-288. DOI: 10.1007/s00228-022-03430-y.
- [36] Shih CA, Shie CB, Tai WC, et al. Update on the second-line treatment of Helicobacter pylori infection: a narrative review [J]. Therapeutic Advances in Gastroenterology, 2023, 16: 17562848231192750. DOI: 10.1177/17562848231192750.
- [37] Liou JM, Jiang XT, Chen CC, et al. Second-line levofloxacin-based quadruple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication and long-term changes to the gut microbiota and antibiotic resistance: A multicentre, open-label, randomised controlled trial [J]. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2023, 8(3): 228-241. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00384-3.
- [38] Salinas Ibáñez AG, Vallés D, Adaro M, et al. Antimicrobial effect of a proteolytic enzyme from the fruits of Solanum granuloso-leprosum (dunal) against Helicobacter pylori [J]. Frontiers in Nutrition, 2021, 8: 699955. DOI: 10.3389/fnut.2021.699955.
- [39] 刘晓黎, 童真艺, 赵亮, 等. 非抗生素类活性物质抗幽门螺杆菌研究进展 [J]. 生物技术通报, 2022, 38(9): 96-105. DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2022-0089.
- [40] 常韶娜, 罗强, 刘杰, 等. 酱香型白酒中有机酸类成分抗幽门螺杆菌活性及机制研究 [J]. 酿酒科技, 2021(7): 29-35. DOI: 10.13746/j.njkj.2020272.
- [41] Cardos IA, Zaha DC, Sindhu RK, et al. Revisiting therapeutic strategies for Hp treatment in the context of antibiotic resistance: Focus on alternative and complementary therapies [J]. Molecules, 2021, 26(19): 6078. DOI: 10.3390/molecules26196078.
- [42] Ayaz M, Ullah F, Sadiq A, et al. Synergistic interactions of phytochemicals with antimicrobial agents: Potential strategy to counteract drug resistance [J]. Chemico-Biological Interactions, 2019, 308: 294-303. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.05.050.
- [43] 刘大智, 陆敏. 中西医结合联合疗法在幽门螺杆菌根除治疗中的研究进展 [J]. 中外医学研究, 2025, 23(5): 159-162. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2025.05.043.
- [44] 张毓芹, 黄秋月, 贾晓芬, 等. 幽门螺杆菌非特异性耐药与中药抗耐药机制的研究进展 [J/OL]. 中华中医药学刊, 1-15 [2025-04-12]. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2025.11.026.
- [45] Yu Y, Xue J, Lin F, et al. Global primary antibiotic resistance rate of Helicobacter pylori in recent 10 years: A systematic review and Meta-analysis [J]. Helicobacter, 2024, 29(3): e13103. DOI: 10.1111/hel.13103.
- [46] Kasahun GG, Demoz GT, Desta DM. Primary resistance pattern of Helicobacter pylori to antibiotics in adult population: A systematic review [J]. Infection and Drug Resistance, 2020, 13: 1567-1573. DOI: 10.2147/IDR.S250200.
- [47] Boyanova L, Hadzhiyski P, Gergova R, et al. Evolution of Helicobacter pylori resistance to antibiotics: A topic of increasing concern [J]. Antibiotics, 2023, 12(2): 332. DOI: 10.3390/antibiotics12020332.
- [48] Krzyzek P. Helicobacter pylori efflux pumps: A double-edged sword in antibiotic resistance and biofilm formation [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(22): 12222. DOI: 10.3390/ijms252212222.
- [49] Tshibangu-Kabamba E, Yamaoka Y. Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance—from biology to clinical implications [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(9): 613-629. DOI: 10.1038/s41575-021-00449-x.
- [50] Nieh HEV, Roman YM. Major allele frequencies in CYP2C9 and CYP2C19 in Asian and European populations: A case study to disaggregate data among large racial categories [J]. Journal of Personalized Medicine, 2025, 15(7): 274. DOI: 10.3390/jpm15070274.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.022

综 述

食管癌放疗敏感性相关生物标志物的研究进展

何乐然综述 程玉峰审校



基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82172664)

作者单位: 250012 济南, 山东大学(何乐然、程玉峰); 山东大学齐鲁医院肿瘤放疗科(程玉峰)

通信作者: 程玉峰, E-mail: qlcyf@163.com

【摘要】 食管癌是全球高发的消化道恶性肿瘤, 放疗作为其综合治疗的核心手段之一, 在局部晚期患者根治、术后辅助治疗及姑息治疗中发挥关键作用。但临床中食管癌患者放疗敏感性存在显著个体差异, 部分患者因放疗抵抗导致治疗失败、肿瘤复发及转移, 严重影响预后。生物标志物作为反映肿瘤细胞生物学行为、预测治疗反应的关键指标, 为食管癌放疗个体化方案制定、疗效评估及预后判断提供了重要参考。文章按功能性将生物标志物分为接触(暴露)标志物、效应标志物、敏感性标志物 3 类进行综述, 并重点阐述这些标志物在食管癌诊断初期、治疗过程中及治疗结束后 3 个阶段的变化特点及临床应用价值。系统梳理其作用机制与临床研究进展, 探讨当前挑战与未来方向, 为食管癌放疗个体化策略提供理论依据。

【关键词】 食管癌; 放疗; 敏感性; 生物标志物**【中图分类号】** R735.1 **【文献标识码】** A**Research progress on biomarkers related to radiotherapy sensitivity in esophageal cancer** He Leran*, Cheng Yufeng.

*Shandong University, Shandong, Jinan 250012, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China-General Project (82172664)

Corresponding author: Cheng Yufeng, E-mail: qlcyf@163.com

【Abstract】 Esophageal cancer is a highly prevalent malignant tumor of the digestive tract worldwide. Radiotherapy, as one of the core methods of comprehensive treatment, plays a key role in the radical treatment, postoperative adjuvant therapy, and palliative care of locally advanced patients. However, there are significant individual differences in radiotherapy sensitivity among esophageal cancer patients in clinical practice. Some patients may experience treatment failure, tumor recurrence, and metastasis due to radiotherapy resistance, which seriously affects prognosis. Biomarkers, as key indicators reflecting the biological behavior of tumor cells and predicting treatment response, provide important references for the development of individualized radiotherapy plans, efficacy evaluation, and prognosis judgment for esophageal cancer. This article categorizes biomarkers by function into three types: exposure (contact) biomarkers, effect biomarkers, and sensitivity biomarkers. It provides a comprehensive review of these biomarkers, focusing on their characteristics and clinical application value during the initial diagnosis, treatment process, and post-treatment stages of esophageal cancer. It systematically summarizes their mechanism of action and clinical research progress, explores current challenges and future directions, and provides a theoretical basis for individualized radiotherapy strategies for esophageal cancer.

【Key words】 Esophageal cancer; Radiotherapy; Sensitivity; Biomarker

食管癌是全球常见的消化道恶性肿瘤, 新发病例和死亡病例分别居恶性肿瘤第七位和第六位^[1]。放疗作为局部晚期食管癌核心治疗手段, 在新辅助、根治性及姑息治疗中发挥关键作用, 可显著提高 5 年生存率^[2]。同时, 调强放疗、图像引导放疗等精准技术的应用, 使靶区剂量更精确, 正常组织损伤有效降低^[3]。然而, 临床分期、肿瘤位置及病理类型相似的患者接受相同放疗后疗效差异显著, 部分患者反应不佳^[4]。这种放疗敏感性个体差异与肿瘤细胞生物学特性、微环境及宿主因素相关, 放疗抵抗不仅导致局部控制失败, 还可能通过诱导上皮-间

质转化增加远处转移风险, 是制约患者预后改善的关键瓶颈。在此背景下, 生物标志物作为可客观测量和评价的生物学指标, 为食管癌放疗敏感性预测和个体化治疗提供了重要工具。根据功能特点可分为反映致癌因素暴露或肿瘤负荷的接触(暴露)标志物、体现放疗引起的生物学效应的效应标志物、决定肿瘤内在放射敏感性的敏感性标志物^[5-6]。同时, 这些标志物在食管癌不同阶段展现出不同的变化特点和应用价值。本文系统综述近年来食管癌放疗敏感性相关生物标志物的研究进展、作用机制及临床意义, 并探讨该领域面临的挑战与未来发展

方向。

1 接触(暴露)标志物

1.1 循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA) ctDNA 是肿瘤细胞凋亡、坏死或分泌释放入血的片段化 DNA,携带肿瘤特异性基因突变和甲基化修饰信息,是理想的暴露生物标志物。在诊断初期,ctDNA 突变谱可全面反映肿瘤基因组负荷及克隆演化特征。Liu 等^[7]对 132 例局部晚期食管癌患者的前瞻性队列研究显示,个性化 ctDNA 检测联合临床评估预测非病理完全缓解的敏感性达 92.0%~93.2%。在治疗过程中,ctDNA 动态变化可实时评估放疗应答。Tatalovic 等^[8]发现治疗 2 周后 ctDNA 下降>57.1%的患者中位总生存期(overall survival, OS)显著延长(13.6 个月 vs 4.1 个月, $P<0.001$)。在疗效及预后阶段, Yue 等^[9]发现放疗后 ctDNA 持续存在或再次出现可提前数月预测复发风险。此外,ctDNA 甲基化谱分析为放疗敏感性预测提供新维度,如 ZNF569、HOXA9 等甲基化位点水平变化可反映放疗过程中肿瘤克隆演化^[10-11]。ctDNA 作为暴露标志物,贯穿食管癌诊治全程,但标准化和假阳性问题仍需解决。

1.2 代谢组学标志物 肿瘤代谢重编程是重要的暴露特征。王华光等^[12]综述了食管癌代谢组学研究进展,指出特定代谢物可作为敏感性预测指标。在诊断初期,磷脂酰胆碱、溶血磷脂酸等血清脂质代谢物及谷氨酰胺等氨基酸代谢物可区分放疗敏感与抵抗人群。在治疗过程中,正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)-CT 检测的葡萄糖代谢参数动态变化可实时评估代谢反应。Shen 等^[13]强调,代谢物反映肿瘤微环境及宿主状态,其作为非侵入性暴露标志物具有独特优势。在预后阶段,已有研究证实,放疗后代代谢谱恢复正常的速度与远期生存显著相关,靶向代谢通路联合放疗成为克服抵抗的新策略^[14]。

2 效应标志物

2.1 缺氧相关效应标志物 肿瘤组织缺氧是实体瘤的普遍特征,也是放疗抵抗的关键微环境因素。诊断初期,缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)过表达即预示放疗抵抗。于芹等^[15]研究显示,食管癌中 HIF-1 α 过表达与放疗抵抗相关,HIF-1 α 表达下调的食管癌细胞放疗敏感性增强,其机制涉及上皮间质转化与肿瘤血管生成抑制。治疗过程中,碳酸酐酶 IX(carbonic anhydrase IX, CAIX)作为 HIF-1 α 下游靶基因,其表达变化反映缺氧程度动态演变。研究发现,免疫组化显示 CAIX 高表达与食管癌放疗后局部复发风险增加相关,其通过维持细胞内 pH 稳态抑制凋亡,并通过细胞外酸化形成免疫抑制微环境^[16]。在预后阶段,治疗前 HIF-1 α 或 CAIX 高表达患者 OS 显著缩短,靶向缺氧联合放疗正在临床探索中^[17]。

2.2 免疫微环境相关效应标志物 肿瘤免疫微环境对放疗疗效具有双重调控作用,放疗既可激活免疫也可诱导免疫抑制,相应的免疫细胞及分子是关键效应标志物。Liu 等^[18]研究发现,诊断初期,CD8⁺细胞毒性 T 细胞密度与食管癌放疗敏感性呈正相关,治疗前高 CD8⁺T 细胞患者新辅助放疗后病理完全缓解率显著提高。程序性死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)作为关键免疫检查点分子,其表达与放疗反应关系复杂。研究显示,在具有放疗抵抗特性的食管鳞癌细胞

中,PD-L1 的蛋白水平显著升高,其主要机制为 JunD-miR494-CUL3 的分子通路通过抑制 PD-L1 的降解,使其在细胞内累积,直接导致了肿瘤细胞对放疗产生抵抗,并同时促进了肿瘤的转移^[19]。治疗过程中,放疗可诱导免疫原性细胞死亡,表现为 CD8⁺T 细胞浸润增加和细胞因子谱改变。研究显示,放疗后血清白介素-6(IL-6)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)水平变化可反映免疫效应状态^[20-21]。在预后阶段, Habu 等^[22]研究发现,治疗前叉头框蛋白 P3(forkhead box P3, FoxP3⁺)调节性 T 细胞高浸润通常与放疗抵抗相关,而放疗后出现 T 细胞炎性微环境预示良好预后。且已有研究指出,IL-1、IL-10、肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)等亦参与了调控,多细胞因子联合检测可构建免疫评分系统以预测放疗疗效^[23-24]。

2.3 血管生成与乏氧调节相关效应标志物 异常血管生成是肿瘤微环境紊乱的核心,会导致乏氧和酸性环境,是重要的效应环节。在诊断初期,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)高表达与放疗抵抗及不良预后相关。陈美玲等^[25]研究显示,血清 VEGF 水平与放疗敏感性呈负相关,高 VEGF 患者新辅助放疗后病理完全缓解率显著降低。在治疗过程中,抗 VEGF 药物联合放疗可尝试改善血管正常化,但与临床研究结果不一致,可能与患者选择、联合方案及毒性管理有关^[26-27]。在预后阶段,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在食管鳞癌中过表达率达 50%~70%,主要通过激活 MAPK/ERK 和 PI3K/AKT 通路促进增殖、抑制凋亡并增强 DNA 修复,其高表达与新辅助放疗后病理完全缓解率低相关^[28-29]。

3 敏感性标志物

3.1 自噬与代谢相关敏感性标志物 自噬在放疗抵抗中发挥双重作用,适度自噬清除受损成分促进存活,而过度自噬则会导致细胞死亡。代谢重编程作为肿瘤细胞适应应激的核心特征,同样与放疗敏感性密切相关。脯氨酰 4-羟化酶 α 多肽 II(prolyl 4-hydroxylase subunit alpha-2, P4HA2)是脯氨酸羟化酶家族成员,可通过催化胶原脯氨酸残基羟化参与胶原合成。近年研究发现,在诊断初期,其在食管癌中过表达且与放疗抵抗相关,P4HA2 高表达组新辅助放疗后病理完全缓解率显著低于低表达组^[30]。机制上,P4HA2 通过胶原重塑激活整合素/FAK/YAP 信号,并通过调节 HIF-1 α 稳定性影响代谢,同时,P4HA2 参与线粒体自噬,自噬抑制剂氯喹可逆转其诱导的抵抗^[31]。在治疗过程中,代谢重编程标志物如 M2 型丙酮酸激酶(pyruvate kinase M2, PKM2)作为糖酵解关键酶,研究证实其在食管癌组织中呈高表达且与放疗抵抗相关^[32]。Zhang 等^[33]体外实验表明,PKM2 可通过调控含血小板白细胞 C 激酶底物和 Sec7 域 3 来调节上皮间质转化进程,促进食管鳞状细胞的生长和转移。

3.2 新型细胞死亡调节相关敏感性标志物 细胞死亡调控异常是肿瘤放疗抵抗的核心机制,除凋亡外,铁死亡、焦亡、坏死性凋亡等细胞死亡方式也参与了放疗反应。在诊断初期,研究发现,含 pleckstrin 同源结构域家族 A 成员 7(pleckstrin homology domain containing A7, PLEKHA7)作为新发现的细胞死亡调节分子,其低表达与放疗抵抗及不良预后相关。孟凡伟

等^[34]构建的食管癌预后模型中发现,包含 PLEKHA7 在内的 6 个铜死亡相关基因构建的风险模型,可较好地预测食管癌的预后。另外,一项功能实验证实,敲低 PLEKHA7 可增加食管癌细胞放射抵抗性,过表达则增强放射敏感性^[35]。在预后阶段,PLEKHA7 作为多细胞死亡方式调节节点,展现出作为放疗敏感性标志物和治疗靶点的潜力。此外,研究发现,焦亡效应分子和坏死性凋亡分子的表达水平也与放疗后细胞死亡方式及预后相关^[36]。

3.3 其他组织敏感性标志物 G 蛋白偶联受体 56(G protein-coupled receptor 56,GPR56)是黏附 G 蛋白偶联受体家族成员,参与细胞黏附和治疗抵抗。诊断初期,GPR56 高表达通常与放疗抵抗及不良预后相关^[37]。Chen 等^[38]开展的一项回顾性分析中,纳入了 60 例食管癌患者,发现 GPR56 高表达患者新辅助放疗后 OS 显著缩短。在食管癌治疗过程中及预后阶段,GPR56 则可能通过激活 TGF- β 信号通路促进抵抗,但功能实验尚缺乏,具体机制待深入研究,进一步解析 GPR56 的功能及其与其他分子标志物的交互作用,将有助于完善食管癌放疗敏感性的预测体系。

4 小结与展望

近年来,食管癌放疗敏感性生物标志物研究取得显著进展,从功能性分类和时间阶段两个维度,逐步揭示了放疗抵抗的复杂网络。然而,当前研究仍面临挑战,大部分研究多为单中心小样本回顾性分析,缺乏统一标准和大规模前瞻性验证,且单一标志物预测效能有限,难以捕捉肿瘤时空异质性,临床转化障碍突出。

未来研究亟须从以下方向突破:首先,需推动多组学整合与人工智能的深度融合,通过联合基因组学、影像组学等多维度数据构建高精度预测模型,显著提升个体化疗效评估能力。其次,需发展液体活检动态监测技术,借助 ctDNA 甲基化、外泌体 miRNA 等连续采样,实现治疗过程中的实时疗效评估与耐药人群早期识别。同时,应深入探索放疗联合免疫及靶向治疗的协同机制,挖掘指导联合方案优化的关键生物标志物。此外,建立标准化体系和开展多中心前瞻性临床试验是临床转化的基石,需通过国际协作统一检测与质控标准,以大型随机对照试验验证标志物的实用价值。

随着精准医学理念的深入与技术手段的进步,食管癌放疗有望突破当前瓶颈,从“经验化”迈向“精准化”,最终实现真正意义上的个体化治疗,改善患者预后。

参考文献

- [1] Xia C,Dong X,Li H,et al. Cancer statistics in China and United States,2022:Profiles,trends,and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135 (5): 584-590. DOI: 10. 1097/CM9.0000000000002108.
- [2] Hoepfner J,Brunner T,Schmoor C,et al. Perioperative chemotherapy or preoperative chemoradiotherapy in esophageal cancer[J]. N Engl J Med,2025,392(4):323-335. DOI:10.1056/NEJMoa2409408.
- [3] 李倩,许妍,张智慧. 全程同步加量调强放疗与后程缩野加量调强放疗在食管癌治疗中的价值对比分析[J]. 实用癌症杂志,2023,38(1):139-141. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2023.01.040.
- [4] 张萌,李振江,尹勇. 食管癌新辅助放疗预后影响因素和复发模式预测研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志,2022,29(20):1508-1516. DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2022.20.10.
- [5] Tankel J,Ferri LE. Circulating DNA in esophageal cancer-Utility beyond the prognostic application[J]. JAMA Surg,2023,158(11):1150-1151. DOI:10.1001/jamasurg.2023.4405.
- [6] 孟俊杰,武晋荣,程冬明,等. 食管癌患者血清肿瘤标志物的表达及其与病理特征的关系[J]. 宁夏医科大学学报,2023,45(8):809-813. DOI:10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2023.08.009.
- [7] Liu Z,Wang G,Yang Y,et al. ctDNA detects residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy and guides adjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cell Rep Med,2025,16(9):102334. DOI:10.1016/j.xcrm.2025.102334.
- [8] Tatalovic S,Doleschal B,Kupferthaler A,et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) dynamics predict early response to treatment in metastasized gastroesophageal cancer (mGEC) after 2 weeks of systemic treatment[J]. Cancers (Basel), 2024, 16 (23): 3960. DOI: 10.3390/cancers16233960.
- [9] Yue P,Bie F,Zhu J,et al. Minimal residual disease profiling predicts pathological complete response in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Mol Cancer,2024,23(1):96. DOI:10.1186/s12943-024-02006-x.
- [10] Macedo-Silva C,Constancio V,Miranda-Goncalves V,et al. DNA methylation biomarkers accurately detect esophageal cancer prior and post neoadjuvant chemoradiation[J]. Cancer Med,2023,12(7):8777-8788. DOI:10.1002/cam4.5623.
- [11] Kalra A,Ma K,Cheng Y,et al. Discovery of methylated DNA biomarkers for potential nonendoscopic detection of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma[J]. Am J Gastroenterol,2025,120(10):2268-2279. DOI:10.14309/ajg.0000000000003323.
- [12] 王华光,刘心娟,雷圆圆,等. 食管癌相关生物标志物的代谢组学研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志,2022,29(14):1080-1086. DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2022.14.10.
- [13] Shen X,Zhang Y,Wang Q,et al. Comprehensive metabolic profiling uncovers early variation and biomarkers of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Sci China Life Sci,2026,69(3):881-895. DOI:10.1007/s11427-025-3082-9.
- [14] Prerna K,Dubey VK. Repurposing of FDA-approved drugs as autophagy inhibitors in tumor cells[J]. J Biomol Struct Dyn,2022,40(13):5815-5826. DOI:10.1080/07391102.2021.1873862.
- [15] 于芹,玉荣. HIF-1 α 表达下调的食管癌细胞放疗敏感性观察及其机制探讨[J]. 山东医药,2024,64(29):6-9. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2024.29.002.
- [16] Nortunen M,Vakiparta N,Parkkila S,et al. Carbonic anhydrases II, IX, and XII in reflux esophagitis[J]. Dig Dis Sci,2022,67(5):1761-1772. DOI:10.1007/s10620-021-06985-5.
- [17] Wu H,Guo C,Wang C,et al. Single-cell RNA sequencing reveals tumor heterogeneity, microenvironment, and drug-resistance mechanisms of recurrent glioblastoma[J]. Cancer Sci,2023,114(6):2609-2621. DOI:10.1111/cas.15773.
- [18] Liu Z,Zhang Y,Ma N,et al. Progenitor-like exhausted SPY1+CD8⁺ T cells potentiate responsiveness to neoadjuvant PD-1 blockade in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Cell,2023,41(11):1852-1870.e9. DOI:10.1016/j.ccell.2023.09.011.
- [19] Li X,Cong J,Zhou X,et al. JunD-miR494-CUL3 axis promotes ra-

- dioreistance and metastasis by facilitating EMT and restraining PD-L1 degradation in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2024, 587: 216731. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216731.
- [20] Liu D, van der Zalm AP, Koster J, et al. Predictive biomarkers for response to TGF- β inhibition in resensitizing chemo(radiated) esophageal adenocarcinoma[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 207: 107315. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107315.
- [21] Chen T, Xu B, Chen H, et al. Transcription factor NFE2L3 promotes the proliferation of esophageal squamous cell carcinoma cells and causes radiotherapy resistance by regulating IL-6[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2022, 226(1): 107102. DOI: 10.1016/j.cmpb.2022.107102.
- [22] Habu T, Kumagai S, Bando H, et al. Definitive chemoradiotherapy induces T-cell-inflamed tumor microenvironment in unresectable locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Gastroenterol*, 2024, 59(9): 798-811. DOI: 10.1007/s00535-024-02120-z.
- [23] Chen B, Chen J, Wang S, et al. Serum cytokines predict response and survival in esophageal squamous cell carcinoma receiving chemoradiotherapy combined with anti-PD-1 antibody: Analyses of two phase II clinical trials[J]. *J Immunother Cancer*, 2026, 14(1): e013065. DOI: 10.1136/jitc-2025-013065.
- [24] 侯鹏, 朱小娟, 韩亚龙. 食管癌调强适行放疗疗效及安全性的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2025, 30(12): 1199-1203. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2025.12.009.
- [25] 陈美玲, 刘儒鹏, 杨军, 等. 食管癌患者血清中 VEGF、Bcl-2 表达及与放疗敏感性的相关性[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(7): 1147-1149, 1160. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2022.07.025.
- [26] Fan C, Liu F, He C, et al. Radiotherapy combined with anlotinib in locoregional recurrent esophageal squamous cell carcinoma after radical surgery: A prospective, phase II clinical trial[J]. *Br J Cancer*, 2025, 133(6): 823-830. DOI: 10.1038/s41416-025-03101-6.
- [27] Li N, Wu T, Hong YG, et al. A multi-center, single-arm, phase II study of anlotinib plus paclitaxel and cisplatin as the first-line therapy of recurrent/advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 472. DOI: 10.1186/s12916-022-02649-x.
- [28] Takagi-Maeda S, Yajima S, Suzuki T, et al. Novel cancer-specific epidermal growth factor receptor antibody obtained from the serum of esophageal cancer patients with long-term survival[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(6): 2118-2128. DOI: 10.1111/cas.15350.
- [29] 刘艳春, 贾滢洲, 樊志慧, 等. 表皮生长因子受体在食管鳞状细胞癌组织中的表达及其临床意义[J]. *临床误诊误治*, 2024, 37(10): 35-38, 43. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2024.10.007.
- [30] Yao X, Feng C, Huang X, et al. P4HA2 interacted with ATAD3A to modulate PINK1/parkin-dependent mitophagy and 125I brachytherapy sensitization in esophageal carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 685. DOI: 10.1038/s41419-025-07864-x.
- [31] Li H, Liu J, Jiao Y, et al. Single-cell and spatial transcriptomics reveal P4HA2-mediated radiotherapy resistance mechanisms in breast cancer[J]. *Theranostics*, 2026, 16(5): 2192-2220. DOI: 10.7150/thno.121257.
- [32] 黄丛改, 刘清, 郑树涛, 等. 微小 RNA-133b 和 M2 型丙酮酸激酶在食管鳞癌组织中的表达及临床意义[J]. *中国医刊*, 2023, 58(4): 425-429. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2023.04.021.
- [33] Zhang Q, Liu Q, Zheng S, et al. PSD3, regulated by PKM2, endows growth and metastasis advantages in esophageal squamous cell carcinoma by modulating EMT progression[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 23212. DOI: 10.1038/s41598-025-05649-y.
- [34] 孟凡伟, 宗丹, 葛宜枝, 等. 基于转录组数据食管癌铜死亡相关基因筛选及预后模型的构建[J]. *肿瘤学杂志*, 2023, 29(7): 592-605. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.07.B008.
- [35] Zou G, Cao X, Meng F, et al. Role of PLEKHA7 in promoting radioresistance in esophageal cancer cells via the inhibition of cuproptosis[J]. *J Thorac Dis*, 2025, 17(6): 4219-4237. DOI: 10.21037/jtd-2025-858.
- [36] Luo Z, Ding E, Yu L, et al. Identification of hub necroptosis-related lncRNAs for prognosis prediction of esophageal carcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(11): 4794-4819. DOI: 10.18632/aging.204763.
- [37] Luo Y, Lu J, Lei Z, et al. GPR56 facilitates hepatocellular carcinoma metastasis by promoting the TGF- β signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(10): 715. DOI: 10.1038/s41419-024-07095-6.
- [38] Chen Z, Wang Y, Chen J, et al. Identification of biomarkers for tumor regression grade in esophageal squamous cell carcinoma patients after neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. *Front Oncol*, 2025, 14(1): 1426592. DOI: 10.3389/fonc.2024.1426592.

(收稿日期: 2026-04-07)

(上接 751 页)

- [51] Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2021, 109(6): 1417-1423. DOI: 10.1002/cpt.2015.
- [52] Zhao X, Zhang Z, Lu F, et al. Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on the cures of Hp in patients treated with the proton pump inhibitors: An updated meta-analysis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 938419. DOI: 10.3389/fphar.2022.938419.
- [53] Kuo CH, Lu CY, Shih HY, et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication[J]. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2014, 20(43): 16029-16036. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16029.
- [54] Zha J, Li Y, Qu J, et al. Effects of enhanced education for patients with the *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis[J]. *Helicobacter*, 2022, 27(2): e12880. DOI: 10.1111/hel.12880.
- [55] Celiberto F, Losurdo G, Pricci M, et al. The state of the art of molecular fecal investigations for *Helicobacter pylori* (Hp) antibiotic resistances[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(5): 4361. DOI: 10.3390/ijms24054361.
- [56] Ding YM, Li YY, Liu J, et al. The cure rate of 10-day bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication is equivalent to 14-day: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clinical and Experimental Medicine*, 2023, 23(4): 1033-1043. DOI: 10.1007/s10238-022-00953-7.
- [57] Duan M, Liu J, Zuo X. Dual therapy for *Helicobacter pylori* infection[J]. *Chinese Medical Journal*, 2023, 136(1): 13. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002565.

(收稿日期: 2026-02-06)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.023

综 述

炎症反应-代谢标志物在糖尿病肾病进展中的研究现状

黄欣欣综述 李智明,蒙绪标审校



基金项目: 2022 年海南省自然科学基金立项项目(822MS201)

作者单位: 570100 海南海口,中南大学湘雅医学院附属海口医院内分泌科

通信作者: 蒙绪标, E-mail: mxb1660@163.com

【摘 要】 糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见的微血管并发症,也是终末期肾病(ESRD)的首要病因,严重影响患者生存质量。代谢紊乱与慢性炎症反应的交互串扰是驱动 DN 进展的核心病理机制,二者形成“代谢异常-炎症反应放大-肾损伤加重”的恶性循环,参与肾小球硬化、肾小管间质纤维化等关键病理过程。炎症反应-代谢标志物可同时反映机体代谢失衡与炎症反应激活状态,涵盖经典炎症因子、炎症小体、急性期反应蛋白、糖脂代谢产物、氧化应激标志物及脂肪因子等多个类别,能弥补单一标志物敏感度不足、特异性欠佳的缺陷,在 DN 早期预警、病情分层、预后评估及疗效监测中具有重要价值。因此,系统阐明炎症反应-代谢标志物的作用机制、检测价值及临床应用,可为 DN 早期诊断、精准干预及新型靶点开发提供重要依据。文章就炎症反应-代谢标志物的分类、在 DN 进展中的作用机制、临床应用价值及研究展望进行综述。

【关键词】 糖尿病肾病;炎症反应;代谢;生物标志物;疾病进展

【中图分类号】 R587.2 【文献标识码】 A

Research status of inflammatory metabolic markers in the progress of diabetic nephropathy Huang Xinxin, Li Zhiming, Meng Xubiao. Haikou Hospital Affiliated to Xiangya Medical College of Central South University, Hainan, Haikou 570100, China

Funding program: 2022 Hainan Provincial Natural Science Foundation Project (822MS201)

Corresponding author: Meng Xubiao, E-mail: mxb1660@163.com

【Abstract】 diabetic nephropathy (DN) is the most common microvascular complication of diabetic and the primary cause of end stage renal disease (ESRD), which seriously threatens the quality of life of patients. The interaction and crosstalk between metabolic disorders and chronic inflammation are the core pathological mechanisms driving the progression of diabetic nephropathy, forming a vicious cycle of “metabolic abnormalities inflammation amplification renal injury aggravation”, and participating in key pathological processes such as glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. Inflammation metabolic markers can simultaneously reflect the metabolic imbalance and inflammatory activation status of the body, covering multiple categories such as classical inflammatory factors, inflammasomes, acute phase response proteins, glucose and lipid metabolites, oxidative stress, and adipokines. They can compensate for the lack of sensitivity and specificity of a single marker and have important value in early warning, disease stratification, prognosis evaluation, and efficacy monitoring of diabetic nephropathy. Therefore, elucidating the mechanism of action, detection value, and clinical application of inflammation metabolic markers in the system can provide important basis for early diagnosis, precise intervention, and development of new targets for DN. This article reviews the classification of inflammation metabolic markers, their mechanisms of action in the progression of diabetic nephropathy, their clinical application value, and research prospects.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Inflammation; Metabolism; Biomarkers; Disease progression

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)作为糖尿病最常见的微血管并发症之一,已成为全球终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的首要病因,也是导致糖尿病患者病死率攀升的关键危险因素^[1-2]。目前控糖、降压、调脂等常规手段难以遏制病情恶化,核心症结在于发病机制未完全阐明,无法实现精准分层干预。近年研究证实,慢性炎症反应与代谢紊乱的交互串

扰是驱动 DN 病理进程的关键轴^[3]。高血糖引发代谢异常既直接损伤肾组织,又激活炎症反应通路;反之,持续炎症反应加剧胰岛素抵抗与脂代谢紊乱,形成“代谢-炎症反应-肾损伤”恶性循环,推动肾小球硬化与纤维化^[4]。因此,炎症反应与代谢标志物是评估 DN 进展的重要靶点,剖析其协同机制与联合检测价值,对完善早期预警、开发新干预靶点具有重要意义。

1 炎症反应-代谢标志物概述

炎症反应-代谢标志物是一类能够同时反映机体代谢紊乱状态与慢性炎症反应激活水平的生物分子,涵盖经典炎症因子、新型炎症介质、糖脂代谢产物、氧化应激标志物、脂肪因子等多个类别,其表达水平的动态变化与 DN 肾组织损伤、病情进展密切相关^[5-6]。从生物学特性来看,此类标志物并非独立发挥作用,而是通过复杂的信号通路形成交互调控网络,其中代谢异常是炎症反应启动的诱因,而炎症反应是代谢紊乱加剧的推手,二者共同参与肾小球内皮细胞损伤、足细胞凋亡、系膜基质增生及肾小管间质纤维化等病理过程^[7]。如高血糖诱导的脂质代谢异常可通过激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体引发细胞焦亡,而炎症反应释放的促炎因子又会进一步加重胰岛素抵抗与脂质蓄积,形成恶性循环^[8]。相较于单一生物标志物,炎症反应-代谢标志物能够更全面地映射 DN “代谢-炎症反应”双核心病理特征,克服单一指标敏感度低、特异性不足的缺陷,是 DN 早期筛查、病情分期、疗效监测及预后判断的理想候选指标。

2 DN 相关炎症标志物研究进展

炎症标志物可分为血液学基础指标、细胞因子、急性时相蛋白、非特异性炎症指标等几大类,分别反映炎症反应不同阶段:血液学指标反映急性炎症反应、感染性炎症反应;急性时相蛋白反映全身慢性低度炎症反应、急性期炎症反应;细胞因子反映肾脏局部炎症反应激活;非特异性炎症指标则涵盖红细胞沉降率、降钙素原 (procalcitonin, PCT) 等,参与肾脏炎症反应的持续进展。这些炎症标志物的动态变化不仅能反映 DN 的炎症反应进展阶段,还为后续炎症反应-代谢标志物的联合应用提供了理论依据。

2.1 血液学基础指标 白细胞、中性粒细胞计数/比例、淋巴细胞计数、单核细胞计数/比例等是反映 DN 患者全身炎症反应状态的基础指标。研究表明, DN 患者外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 常显著升高,其水平与尿白蛋白排泄率 (UAER)、估算肾小球滤过率 (eGFR) 等肾功能指标密切相关,可作为评估 DN 进展风险的简易指标^[9]。单核细胞作为重要的炎症效应细胞,其计数增加不仅提示全身慢性低度炎症反应的存在,还可通过分泌趋化因子招募更多炎症细胞浸润肾脏间质,加速肾小管纤维化进程^[10]。此外,血小板计数及血小板与淋巴细胞比值 (platelet to lymphocyte ratio, PLR) 也是评估 DN 炎症反应状态的重要补充指标。研究发现, DN 患者 PLR 水平显著高于健康人群及无并发症的糖尿病患者,且与肾小球滤过率下降速度、尿蛋白定量呈正相关,提示其可作为预测 DN 进展的潜在生物标志物^[11]。临床实践中,联合检测这些血液学基础指标可更全面地评估 DN 患者的炎症反应活动度,为疾病分层管理提供依据。

2.2 经典细胞因子 经典促炎细胞因子是介导 DN 肾脏局部炎症反应的核心介质,主要包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、IL-1 β 等。TNF- α 主要由活化的单核巨噬细胞分泌,可直接损伤肾小球足细胞、破坏滤过屏障完整性,同时激活

下游核因子- κ B (NF- κ B) 炎症信号通路,放大炎症级联反应;且临床研究显示, DN 患者的血清及尿液 TNF- α 水平均显著高于无肾脏并发症的 2 型糖尿病患者及健康对照者, TNF- α 水平与 eGFR 呈负相关,与尿白蛋白/肌酐比值 (urine albumin-to-creatinine ratio, ACR) 呈正相关^[12]。IL-6 作为多功能炎症因子,不仅参与炎症细胞募集,还可诱导肝细胞合成急性期反应蛋白,加剧全身低度炎症反应状态,其水平升高可作为 DN 早期肾损伤的预警信号^[13]。而 IL-1 β 则通过激活 NLRP3 炎症小体通路,介导肾组织炎症反应浸润与纤维化进程, Huang 等^[14] 研究显示, DN 患者肾组织中 IL-1 β 表达水平明显上调,且与肾小管损伤标志物及肾间质炎症反应程度显著相关。

2.3 趋化因子 趋化因子主要负责调控炎症细胞向肾组织浸润,其中单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、C-X-C 趋化因子配体 1 (C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL1) 与 DN 进展关联最为密切。其中 MCP-1 可特异性招募单核巨噬细胞迁移至肾小球和肾小管间质,促使炎症细胞大量浸润并释放炎症介质,进一步加重肾组织损伤。研究已证实, DN 患者尿液中 MCP-1 水平升高早于微量白蛋白尿出现,可作为早期肾损伤的无创检测指标,且其水平越高,患者肾功能恶化速度越快^[15]。CXCL1 作为 CXC 趋化因子家族的重要成员,主要通过结合其受体 CXCR2 发挥生物学效应,特异性招募中性粒细胞向肾损伤部位迁移聚集,而中性粒细胞浸润后可释放大量活性氧自由基、弹性蛋白酶等炎症介质,直接损伤肾小球内皮细胞和肾小管上皮细胞,加剧肾组织的炎症反应和纤维化进程^[16]。临床研究表明, DN 患者肾组织中 CXCL1 及其受体 CXCR2 的表达水平显著升高,且 CXCL1/CXCR2 轴通过磷酸化 NF- κ B 并进一步激活 NLRP3 炎症小体,介导肾小管炎症反应损伤^[17]。此外,还有临床研究数据显示, CXCL1 水平持续升高的 DN 患者,其进展至 ESRD 的风险显著增加,提示 CXCL1 可作为评估 DN 病情进展和预后的潜在生物标志物^[18]。同时,针对 CXCL1/CXCR2 信号通路的靶向干预,如使用拮抗剂抑制其活性,在动物实验中已显示出减轻肾脏炎症反应损伤、延缓 DN 进展的效果,为 DN 的治疗提供了新的思路^[19]。因此,趋化因子不仅是评估 DN 疾病进展和预后的重要生物标志物,其对应的信号通路也为开发抗炎、延缓 DN 进展的新型靶向治疗提供了潜在方向。

2.4 急性时相蛋白 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是临床最常用的全身性炎症标志物,尤其是高敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP), 可灵敏反映机体慢性低度炎症反应状态。相关研究显示,长期高血糖诱导的炎症反应可刺激肝脏合成大量 CRP, DN 患者血清 CRP 水平持续升高,不仅与胰岛素抵抗程度相关,还可独立预测 DN 进展为 ESRD 的风险^[20]。此外,血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 作为另一类急性期反应蛋白,在 DN 患者体内表达异常升高,并在 DN 中同时扮演生物标志物和主动炎症介质的双重角色,逐渐成为 DN 炎症反应评估的新兴指标^[21]。而纤维蛋白原 (fibrinogen, Fib) 作为重要的急性期反应蛋白之一,其在 DN 患者中的表达水平亦显著升高。研究发现,高血糖条件下,还原糖可与纤维

蛋白原的氨基发生非酶促反应,形成晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs),进而可改变 Fib 的空间构象与生物学活性,增强其促凝活性及与血小板的结合能力,对肾脏局部微环境产生多重不良影响^[22]。目前,针对急性期反应蛋白的靶向干预策略也在探索中,动物实验显示,通过抑制 Fib 的糖基化修饰或下调 SAA 基因表达,可有效减轻 DN 模型小鼠的肾脏炎症反应损伤及纤维化程度,为 DN 的治疗提供了新的思路^[23-24]。针对急性期反应蛋白的研究较为广泛,并显示出良好的应用前景,有望成为治疗 DN 的潜在高效手段。

2.5 非特异性炎症指标 非特异性炎症指标虽不直接靶向肾脏局部炎症反应,但可通过反映全身炎症反应状态间接关联 DN 的进展,其检测便捷、成本较低,在临床实践中具有较高的可及性。红细胞沉降率是传统的非特异性炎症指标,主要通过红细胞沉降速度间接体现机体炎症反应活动度。研究显示, DN 患者的红细胞沉降率水平常随肾功能恶化呈梯度升高,与 UAER、eGFR 下降速度呈正相关;尤其在 DN 合并感染时,红细胞沉降率可快速显著升高,有助于临床鉴别炎症反应加重的原因(感染性/非感染性)^[25]。然而,红细胞沉降率易受年龄、贫血、高脂血症等因素干扰,单独使用时特异性有限,需结合其他炎症标志物综合判断。PCT 原本是细菌感染的特异性标志物,但近年研究发现其在 DN 非感染性慢性炎症反应中也具有一定意义。DN 患者长期慢性炎症反应状态可导致 PCT 轻度升高,且其水平与肾间质纤维化程度显著相关;当 DN 患者合并尿路感染或败血症时,PCT 会出现显著升高,可作为早期识别感染并发症的重要指标,指导临床合理使用抗生素^[26]。此外,动态监测 PCT 变化还能评估糖尿病相关并发症患者炎症反应控制效果及预后,若治疗后 PCT 持续不降,提示炎症反应未得到有效控制,需及时调整治疗方案^[27]。除上述指标外,血清铁蛋白也被认为是 DN 非特异性炎症反应的潜在辅助标志物。高血糖诱导的氧化应激可促进铁蛋白合成, DN 患者血清铁蛋白水平升高与全身炎症反应及肾功能损伤程度密切相关,可作为评估患者炎症反应负荷和预后的补充指标^[28]。因此,非特异性炎症指标虽缺乏肾脏特异性,但因其检测便捷、快速,可作为 DN 炎症反应状态的初步筛查工具;与特异性炎症标志物联合应用,能更全面地评估患者病情,为临床分层管理和治疗决策提供参考。

2.6 炎症小体及细胞焦亡相关标志物

2.6.1 NLRP3 炎症小体 NLRP3 炎症小体是近年来研究最深入的炎症小体,由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和半胱天冬氨酸蛋白酶-1(cysteine-aspartate protease-1, caspase-1)组成,其异常活化与 DN 进展呈正相关^[29]。在 DN 中,高血糖、氧化应激及脂质代谢异常引起的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)可激活 NLRP3 炎症小体,通过 NACHT 结构域寡聚化招募 ASC,形成 NLRP3-ASC-caspase-1 复合物,激活后的 caspase-1 可裂解生成成熟的 IL-1 β 和 IL-18,同时裂解气体孔道形成蛋白(gasdermin D, GSDMD),产生具有膜结合和孔形成能力的 GSDMD-N 端片段,破坏细胞膜完整

性^[30]。研究显示, DN 患者外周血 NLRP3 炎症小体的表达与蛋白尿严重程度呈正相关,而联合常规炎症指标 IL-1 β 、IL-18 预测 2 型糖尿病患者发生 DN 的曲线下面积、敏感度及特异性可达 0.918、0.934、0.901^[31]。未来研究可深入探索 NLRP3 炎症小体作为 DN 治疗新靶点的潜力,开发其特异性抑制剂,进一步验证以其为核心的炎症因子在 DN 早期诊断与预后评估中的临床应用价值,推动其从机制研究向临床转化。

2.6.2 细胞焦亡相关标志物 细胞焦亡是一种程序性炎症细胞死亡方式,依赖于 caspase 家族和 GSDMD 蛋白,其相关分子在 DN 中扮演重要角色。caspase 家族中的 caspase-1 介导经典焦亡途径, caspase-4、5、11 介导非经典焦亡途径,均能通过裂解 GSDMD 引发炎症因子释放。2022 年 Wen 等^[32]在糖尿病小鼠肾皮质中检测到 caspase-1、GSDMD、IL-1 β 表达显著升高,为 caspase-1 在 DN 中的异常激活提供了直接证据,而使用 caspase-1 特异性抑制剂 VX-765 治疗后糖尿病小鼠肾功能指标得到改善。GSDMD 作为细胞焦亡的关键执行者,其 N 端片段可在细胞膜上形成孔隙,促进 IL-1 β 、IL-18 等促炎因子的释放,加剧肾脏局部炎症反应,临床研究通过对 DN 患者肾组织转录组数据集分析,发现 GSDMD 表达显著升高,且与尿蛋白肌酐比值(urine albumin creatinine ratio, UACR)呈显著正相关,与 eGFR 呈显著负相关^[33]。此外,非经典焦亡途径中的 caspase-4、5、11 在 DN 患者血清及肾组织中亦呈高表达状态,其通过识别代谢紊乱产生的 DAMPs 或内毒素等分子,激活 GSDMD 介导细胞焦亡,进一步加重肾脏损伤^[34]。这些细胞焦亡相关标志物不仅能反映 DN 的炎症反应活动程度,还为 DN 的靶向治疗提供了新的潜在靶点,例如针对 GSDMD 的抑制剂或 caspase 家族的调节剂,有望通过抑制细胞焦亡通路延缓 DN 的进展。

2.7 其他炎症相关信号分子 NF- κ B 作为炎症信号通路核心枢纽,在 DN 患者肾脏组织中活化水平明显增高,可促进炎症细胞因子产生和炎症细胞浸润,足细胞中 NF- κ B 激活剂 NF- κ B 受体活化因子过表达会加重 DN 病情,而增强沉默信息调节蛋白 1(sirtuin 1, SIRT1)表达可抑制 NF- κ B 活性,发挥肾脏保护作用^[35]。除 NF- κ B 外,Janus 激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导子和转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路在 DN 的炎症反应与纤维化进程中也扮演关键角色,临床研究显示,在高糖诱导的系膜细胞及糖尿病小鼠肾组织中, p-JAK2 和 p-STAT3 表达显著上调,而当 JAK2/STAT3 信号通路激活后,可促进系膜细胞中炎症因子释放及细胞外基质沉积,导致肾损伤^[36]。而动物实验中, JAK 抑制剂可有效降低糖尿病小鼠的尿蛋白水平,减轻肾组织炎症反应浸润及纤维化程度,提示该通路可能成为 DN 治疗的潜在靶点^[37]。临床应深化对 NF- κ B 与 JAK/STAT 等关键炎症反应通路在 DN 中相互作用机制的探索,并重点推动其特异性抑制剂的临床转化研究,以开发出精准靶向肾脏炎症反应、兼具肾脏保护作用的新型治疗策略。

3 DN 相关代谢标志物研究进展

代谢标志物涵盖糖代谢、脂代谢、能量代谢、脂肪因子等多个维度,其中糖代谢指标可反映长期血糖控制及肾脏损伤程

度;脂代谢指标中异常脂质谱则可通过促进肾小球内皮细胞损伤、系膜细胞增殖及脂质沉积,加速肾脏纤维化进程;能量代谢标志物反映肾脏细胞能量代谢失衡,进一步加重肾组织氧化应激与炎性反应;脂肪因子如脂联素、瘦素、抵抗素等,通过调控炎性反应、胰岛素抵抗及肾脏血流动力学等多种途径参与 DN 的发生发展。这些代谢标志物不仅能反映 DN 的代谢紊乱状态,还与炎性反应通路相互作用,共同推动疾病进展。深入解析代谢标志物与炎性标志物的关联机制,有助于构建更全面的 DN 诊断及预后评估体系,为精准靶向治疗提供新的思路与依据。

3.1 糖代谢相关标志物 糖代谢紊乱是 DN 启动的始动因素,相关标志物主要包括糖化血红蛋白(HbA_{1c})、AGEs、血糖波动参数等。 HbA_{1c} 可反映近 2~3 个月平均血糖水平,是临床评估血糖控制情况的金标准,长期 HbA_{1c} 达标能显著降低 DN 发病风险,但单一 HbA_{1c} 无法反映血糖波动带来的肾损伤。AGEs 是高血糖环境下蛋白质与糖发生非酶促反应的产物,可通过结合晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)激活氧化应激与炎性反应通路,直接损伤肾血管内皮细胞, DN 患者体内 AGEs 蓄积量与肾组织纤维化程度、肾功能衰退速率呈显著正相关^[38]。研究显示,即使在基线肾功能正常的糖尿病患者中,较高的 AGE 仍可预测肾功能下降($HR = 1.42, 95\%CI\ 1.13 \sim 1.78$),将 AGE 加入常规危险因素后,肾功能下降的净重新分类指数提高 23%,综合判别改善指数提高 7% ($P = 0.020, 0.009$),这一研究数据进一步支持了 AGEs 在糖尿病肾病中发挥的重要作用,而这一作用并不依赖于血糖控制情况,并表明复合 AGE 检测工具在预测肾功能长期下降方面具有实用价值^[39]。血糖波动参数如日内血糖变异系数、最大血糖波动幅度等,虽未被纳入常规临床监测指标,但近年研究表明其对 DN 进展的预测价值不亚于 HbA_{1c} ^[40]。此外,果糖代谢异常相关标志物如血清果糖胺(fructosamine, FA)也逐渐受到关注,FA 可反映近 2~3 周的平均血糖水平,与 DN 患者的肾小球系膜细胞增殖及基质沉积密切相关,联合检测 HbA_{1c} 与 FA 能更全面评估血糖控制质量及肾损伤风险^[41]。但目前针对各指标的治疗靶点的研究仍较少,需探讨并研发针对血糖波动、果糖代谢异常等环节的特异性干预手段,以突破当前以血糖控制为中心的防治局限。

3.2 脂代谢相关标志物 糖尿病患者常合并脂质代谢异常,脂代谢标志物异常可通过脂质过氧化、炎性反应激活等途径加剧肾损伤。传统脂代谢指标中,甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇升高及高密度脂蛋白胆固醇降低与 DN 进展相关,游离脂肪酸可诱导胰岛素抵抗、加重线粒体氧化应激,损伤足细胞与肾小管细胞。脂蛋白相关磷脂酶 A2 作为新型脂代谢炎性标志物,兼具脂代谢与炎性反应双重特性,可精准预测 DN 患者心血管并发症与肾功能恶化风险^[42]。

基于脂质组学研究,多种特异性脂质分子被证实为 DN 潜在标志物。磷脂类中,溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)和溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)可在肾脏中积聚,诱导肾脏炎性反应和肾小管间质纤维化,人体尿液中总

LPC 和 LPA 与尿白蛋白水平极显著相关。鞘脂类中的鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)通过调控肾小球内皮细胞通透性及系膜细胞增殖,参与 DN 肾小球硬化进程,一项纳入 104 例 DN 患者的前瞻性队列研究显示,血清 S1P 载体蛋白水平与 eGFR 下降速率显著相关,且在为期 5 年的观察期内,血清 S1P 载体蛋白水较低的人群中 eGFR 的下降速度更为迅速,其或许可作为有用的生物标志物预测 DN 的进展^[43]。此外,神经酰胺作为鞘脂代谢的核心中间产物,可通过激活 NF- κ B 通路加剧肾脏炎性反应,尿中神经酰胺亚型 Cer(Cer16:0/Cer24:0、Cer18:0/Cer24:0、Cer24:1/Cer24:0)水平与 DN 患者 eGFR 下降显著相关,提示其可作为肾功能损伤的潜在指标^[44]。这些新型脂代谢标志物的发现,不仅丰富了 DN 脂代谢紊乱的分子机制,也为临床早期识别高风险患者、制定个体化干预方案提供了重要依据。

3.3 氧化应激与能量代谢标志物 高血糖介导的氧化应激失衡是 DN 病理机制的重要环节,丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)是常用的氧化应激标志物。MDA 为脂质过氧化终产物,其水平升高提示氧化应激损伤加重;SOD、GSH-Px 作为抗氧化酶,在 DN 患者体内活性降低,无法及时清除氧自由基,进一步放大炎性反应与肾损伤。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)是调控细胞抗氧化防御系统的核心转录因子,其通过与抗氧化反应元件结合,启动血红素氧合酶-1、醌氧化还原酶 1 等下游抗氧化基因的表达,维持细胞氧化还原稳态^[45]。临床研究显示, DN 大鼠肾组织中 Nrf2 及其靶基因水平均低于健康大鼠,且与肾间质纤维化程度呈负相关^[46]。

能量代谢紊乱同样是 DN 病理进程的重要驱动因素,腺苷酸活化蛋白激酶(AMP activated protein kinase, AMPK)作为细胞能量状态的关键传感器,在维持能量代谢平衡中发挥核心作用。DN 患者肾脏组织中 AMPK 活性降低,导致糖酵解增强、线粒体功能障碍及脂肪酸氧化受阻,进而促进肾小管上皮细胞凋亡与肾纤维化^[47]。此外,丙酮酸脱氢酶激酶 4(pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4)作为能量代谢调控的关键酶,其在 DN 患者肾组织中的表达显著升高,通过抑制丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)活性,阻断葡萄糖进入三羧酸循环,加剧能量代谢失衡^[48]。研究表明, PDK4 的高表达与 DN 患者肾小球基底膜发育及肾脏发育过程密切相关,可作为评估 DN 能量代谢紊乱的潜在标志物^[49]。氧化应激与能量代谢标志物的联合检测,不仅有助于早期识别 DN 的发生风险,还能为靶向干预提供理论依据,如通过激活 Nrf2 通路或上调 AMPK 活性的药物,有望改善 DN 患者的氧化应激状态与能量代谢紊乱,延缓肾脏功能恶化。因此,深入研究氧化应激与能量代谢标志物的动态变化及调控机制,对 DN 的精准诊断与治疗具有重要临床价值。

3.4 脂肪因子 脂肪组织分泌的脂联素、瘦素、抵抗素等脂肪因子,参与代谢与炎性反应双重调控。脂联素具有抗炎、改善胰岛素抵抗、保护肾血管的作用, DN 患者血清脂联素水平显著

降低,且与肾功能损伤相关。瘦素作为促炎脂肪因子,其血清水平在 DN 患者中显著升高,通过激活肾组织局部炎症反应通路、促进肾小球系膜细胞增殖及细胞外基质积聚,加速肾脏纤维化发展^[50]。同时瘦素还可干扰胰岛素信号转导,加剧胰岛素抵抗,间接加重肾脏代谢负担。抵抗素则通过诱导氧化应激反应、上调炎症因子(如 TNF- α 、IL-6)表达,损伤肾脏内皮细胞功能,且与 DN 患者尿蛋白排泄量及肾小球滤过率下降呈正相关^[51-52]。此外,临床研究表明,脂肪因子谱的动态监测(如脂联素/瘦素比值)能更精准地评估 DN 的炎症反应-代谢紊乱程度,为疾病分期及预后判断提供参考^[53]。针对脂肪因子失衡的干预策略,如补充脂联素类似物、抑制瘦素信号传导等,已在动物实验中显示出改善肾脏损伤的潜力,为 DN 的靶向治疗提供了新方向。

4 炎症反应-代谢标志物在 DN 中的临床应用价值

4.1 DN 早期诊断价值 临床常规 DN 诊断依赖 UACR、eGFR、肌酐等指标,但此类指标仅能反映肾功能失代偿期改变,无法预警早期微观肾损伤。多项研究显示,炎症反应-代谢联合标志物可在肾功能尚未出现明显异常时,捕捉代谢紊乱与炎症反应激活的早期信号,实现 DN 早筛早诊,如 2025 年一项综述系统分析了临床研究数据,指出联合检测炎症反应指标、氧化应激及细胞外基质等指标的组合,对 DN 进展预测价值显著优于传统指标^[54]。而另一项综述也指出, DN 发病机制涉及炎症反应、氧化应激、代谢紊乱、细胞外基质重塑等多条通路,单一标志物难以全面反映疾病状态,而多标志物组合可捕获不同的病理生理维度,提高诊断准确性^[55]。此外,部分新型炎症反应-代谢标志物如趋化因子 CXCL10 与 RAGE 的协同作用,可更早反映肾小球内皮细胞损伤及炎症反应微环境变化,为临床提供更精准的早期预警依据^[56]。这些研究均表明,炎症反应-代谢标志物的联合应用能有效弥补传统指标的滞后性,助力 DN 的早期干预与延缓病情进展。目前,基于多维度炎症反应-代谢标志物的联合检测模型已在临床初步应用,通过整合血清、尿液中的标志物数据,可实现 DN 早期的无创、快速筛查,为及时干预和延缓疾病进展提供重要依据。

4.2 DN 病情分层与进展监测 DN 病程分为正常白蛋白尿期、微量白蛋白尿期、大量白蛋白尿期及肾功能衰竭期,不同阶段炎症反应-代谢标志物表达水平存在显著差异。通过动态监测联合标志物水平变化,可精准评估病情分期、判断进展风险。张皓等^[31]对 208 例 2 型糖尿病患者的临床研究显示,微量蛋白尿组患者外周血 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 水平显著升高,大量蛋白尿组上述指标进一步升高,呈现蛋白尿依赖性的递增趋势,且 Pearson 相关分析显示, NLRP3、IL-1 β 水平与 UACR 呈显著正相关。而联合检测多种炎症反应-代谢标志物可显著提升对 DN 病情分层的精准度,相较于单一标志物检测,能更全面反映疾病的炎症反应激活与代谢紊乱状态。如 Altman 等^[57]通过 8 种尿液蛋白构建的联合模型,区分 DN 与非 DN 的曲线下面积达 0.959~0.995,成功将微量白蛋白尿期患者重新分类,其中 80% 可明确归为 DN 或非 DN,诊断效能显著优于单一 ACR。此外, Wu 等^[58]通过多组学整合分析鉴定的血清标志物组合(炎症指

标、代谢指标及免疫指标)在 DN 患者中呈分期依赖性升高,为病情分层提供了有效工具。这些研究均证实,炎症反应-代谢标志物的联合应用能更精准地实现 DN 病情的分层与进展监测,为个体化治疗策略的制定提供重要参考。未来,随着多组学技术的发展,整合炎症反应-代谢标志物的动态监测模型有望成为 DN 个体化管理的重要工具,为患者提供更精准的病情评估与治疗指导。

4.3 预后评估与疗效评价 炎症反应-代谢联合标志物水平可独立预测 DN 患者预后,标志物持续异常升高提示肾功能恶化风险高、预后较差。如 Vlad 等^[59]研究显示,hs-CRP 联合脂代谢指标与 DN 患者进展至 ESRD 的风险相关,为联合检测预测患者不良预后提供了直接证据。在疗效评价方面,经降糖、抗炎、调脂等干预后,联合标志物水平显著下降提示治疗有效。Wei 等^[60]研究显示, SGLT-2 抑制剂可通过抑制 NF- κ B 信号通路和 NLRP3 炎性小体活化,降低炎性细胞因子产生,其治疗效果可通过监测炎症指标变化来评估。而 Meta 分析显示,经 GLP-1 受体激动剂治疗后, DN 患者 UACR 显著下降,主要肾脏不良事件风险降低 18%^[61]。临床评价中,结合尿白蛋白、炎症标志物及脂代谢标志物的变化,可更全面评估干预效果^[62-63]。因此,炎症反应-代谢联合标志物不仅可作为 DN 患者预后判断的可靠依据,也为临床疗效评价提供了客观、动态的监测指标,通过持续追踪这些标志物的变化趋势,临床医生能够及时调整治疗策略,优化个体化干预方案,从而延缓 DN 进展、改善患者长期预后。这一联合监测体系的完善,将进一步推动 DN 精准医疗的发展,为提升患者生存质量提供有力支持。

5 现存问题与研究展望

5.1 现存研究局限性 目前炎症反应-代谢标志物在 DN 中的研究仍存在诸多不足:(1)多数研究样本量较小、研究人群单一,缺乏多中心、大样本的前瞻性队列研究验证,不同研究中标志物检测方法不统一、临界值未标准化,难以实现临床推广;(2)部分新型标志物(如 GSDMD、特定脂质分子)的机制研究多停留在基础实验或小样本临床研究阶段,其在不同亚型糖尿病患者中的表达差异及种族异质性尚未明确,临床转化滞后;(3)联合标志物的最佳组合模式尚未确定,缺乏统一的评估体系,现有研究多聚焦于有限标志物组合,未充分利用组学技术进行全景式筛选;(4)脂质组学研究中,脂质分子结构复杂,检测覆盖率和定量准确性有待提升,外泌体及单细胞水平的脂质标志物研究尚处于起步阶段。

5.2 未来研究方向 未来应聚焦以下方向推进研究:(1)开展多中心、大样本、长期随访的临床研究,结合脂质组学、炎症反应组学等技术筛选敏感度高、特异性强的炎症反应-代谢联合标志物组合,建立标准化检测流程与不同人群的临界值标准;(2)深入挖掘标志物间的交互调控机制,明确 NLRP3 炎性小体与脂质代谢紊乱、细胞焦亡与糖代谢异常等的分子对话机制,探索标志物在 DN 不同阶段的作用靶点,为开发新型治疗药物提供方向;(3)推动多组学技术的整合应用,将脂质组学与转录组学、蛋白质组学等结合,绘制全面的脂质-炎症信号通路图谱,提升 DN 预警与诊疗精度;(4)研发无创检测技术,实现尿

液、唾液等体液中标志物的快速检测,同时开展外泌体及单细胞水平的标志物研究,揭示 DN 复杂病理生理机制,为精准靶向干预提供新策略。

6 小 结

DN 的发生发展是代谢紊乱与慢性炎症反应交互作用的复杂过程,单一炎症反应或代谢标志物难以全面反映病情本质。炎症反应-代谢联合标志物凭借双重病理信息整合优势,在 DN 早期诊断、病情监测、预后评估中展现出巨大应用潜力。随着 NLRP3 炎症小体、细胞焦亡相关分子等新型炎症标志物及脂质组学发现的特异性代谢标志物的深入研究,联合检测体系不断完善,为 DN 精准诊疗提供了新的突破口。尽管当前研究仍面临样本异质性、检测标准化、临床转化等瓶颈,但随着多中心研究的开展、组学技术的进步及机制研究的深入,炎症反应-代谢联合标志物有望成为 DN 临床实践中的重要工具,为降低 DN 发病率、延缓 ESRD 进展、改善糖尿病患者生存质量提供有力支撑。

参考文献

- [1] Darenskaya M, Kolesnikov S, Semenova N, et al. Diabetic nephropathy: Significance of determining oxidative stress and opportunities for antioxidant therapies [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (15): 12378. DOI: 10.3390/ijms241512378.
- [2] 中国研究型医院学会肾脏病学专业委员会专家组. 基层糖尿病肾脏疾病中西医结合治疗和随访管理专家共识 [J]. *中国研究型医院*, 2024, 11 (5): 1-15. DOI: 10.19450/j.cnki.jcrh.2024.05.001.
- [3] Hu X, Chen W, Yang M, et al. IGFBP5 promotes EndoMT and renal fibrosis through H3K18 lactylation in diabetic nephropathy [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2025, 82 (1): 215. DOI: 10.1007/s00018-025-05718-5.
- [4] Rayego-Mateos S, Rodrigues-Diez RR, Fernandez-Fernandez B, et al. Targeting inflammation to treat diabetic kidney disease: The road to 2030 [J]. *Kidney Int*, 2023, 103 (2): 282-296. DOI: 10.1016/j.kint.2022.10.030.
- [5] Zhang L, Li S, Liu D, et al. The relationship between C-reactive protein-triglyceride-glucose index and cardiovascular disease: Insights from the China health and retirement longitudinal study (CHARLS) [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2025, 24 (1): 410. DOI: 10.1186/s12933-025-02960-w.
- [6] Fan Z, Feng C, Li X, et al. Association between uric acid to high-density lipoprotein cholesterol ratio and chronic kidney disease in middle-aged and older adults: Results from two nationally representative population-based study [J]. *Ren Fail*, 2025, 47 (1): 2575920. DOI: 10.1080/0886022X.2025.2575920.
- [7] 李玉婷, 米娜瓦尔·胡加艾合买提. 炎症和代谢相关标志物在 2 型糖尿病及其微血管并发症中的研究进展 [J]. *现代医药卫生*, 2026, 42 (3): 568-571, 578. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2026.03.018.
- [8] 雷震云, 薛国忠, 刘臻华, 等. NLRP3 炎症小体与细胞焦亡在糖尿病肾病中的作用机制研究进展 [J]. *协和医学杂志*, 2025, 16 (3): 722-729. DOI: 10.12290/xhyxzz.2024-0543.
- [9] 刘谊蓉, 田得宽, 王婷婷, 等. 血小板参数联合中性粒细胞与淋巴细胞比值在糖尿病肾病腹膜透析患者中的表达及临床意义 [J]. *中国血液净化*, 2025, 24 (2): 118-121. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2025.02.004.
- [10] 李江雁, 孔亚坤, 赵建林, 等. 白细胞介素-36 在糖尿病肾病患者中的表达及其对单核细胞功能的调控作用 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2024, 40 (1): 30-36. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20221224-00710.
- [11] 李春燕, 毛蓁. 基于炎症指数构建糖尿病肾病诊断预测模型 [J]. *北华大学学报: 自然科学版*, 2025, 26 (5): 621-625. DOI: 10.11713/j.issn.1009-4822.2025.05.009.
- [12] Flake CC, Aguas IS, Policarpio A, et al. Serum and urinary levels of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in diabetic nephropathy patients: A systematic review [J]. *Int J Diabetic Dev Ctries*, 2024, 44 (1): 644-651. DOI: 10.1007/s13410-023-01280-7.
- [13] Zhang L, Xu F, Hou L. IL-6 and diabetic kidney disease [J]. *Front Immunol*, 2024, 15 (1): 1465625. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1465625.
- [14] Huang Y, Li S, Li W, et al. HPGDS promotes tubular injury and interstitial inflammation in diabetic nephropathy by activating canonical pyroptosis pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2026, 168 (Pt 2): 115911. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.115911.
- [15] 王龙龙, 赵鹏. MCP-1、SFRP-4、SAA 在糖尿病肾病中的表达及其与糖脂代谢的相关性分析 [J]. *临床医学研究与实践*, 2024, 9 (36): 110-113. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202436028.
- [16] Sonmezoz GB, Yilmaz M. Association of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and monocyte-to-high-density lipoprotein ratio with diabetic nephropathy [J]. *Ther Apher Dial*, 2025, 29 (3): 428-436. DOI: 10.1111/1744-9987.70008.
- [17] Cui S, Chen X, Li J, et al. Endothelial CXCR2 deficiency attenuates renal inflammation and glycocalyx shedding through NF- κ B signaling in diabetic kidney disease [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22 (1): 191. DOI: 10.1186/s12964-024-01565-2.
- [18] Chen G, Zhang L, Wang Y, et al. The NEAT1/miR-124-3p/CCL2 axis in chronic kidney disease progression: Integrated bioinformatics analysis and experimental validation [J]. *Epigenomics*, 2025, 17 (14): 935-952. DOI: 10.1080/17501911.2025.2548762.
- [19] Fang H, Sun X, Ding Y, et al. Loureirin B analogs mitigate oxidative stress and confer renal protection [J]. *Cell Signal*, 2025, 132 (1): 111787. DOI: 10.1016/j.cellsig.2025.111787.
- [20] 万昊昕. 早期生化检验对糖尿病肾病的诊断效果分析 [J]. *中国实用医药*, 2024, 9 (1): 86-88. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2024.01.023.
- [21] Lang Y, Wang Q, Sheng Q, et al. FTO-mediated m6A modification of serum amyloid A2 mRNA promotes podocyte injury and inflammation by activating the NF- κ B signaling pathway [J]. *FASEB J*, 2024, 38 (2): e23409. DOI: 10.1096/fj.202301419RR.
- [22] Borghi S, Nencini F, Giuranna E, et al. Fibrinogen glycosylation and glycation: Molecular insights into thrombosis and vascular disease [J]. *Front Mol Biosci*, 2025, 12: 1680332. DOI: 10.3389/fmolb.2025.1680332.
- [23] Stavrou A, Kousparou CA, Tsakalis A. The inflammatory role of serum amyloid A in the pathogenesis and progression of diabetic nephropathy [J]. *J Clin Med*, 2025, 14 (23): 8427. DOI: 10.3390/jcm14238427.
- [24] Wei X, Feng L, Yuan Y, et al. Role of SAA1 in mediating renal

- fibrosis through TLR4-dependent NF- κ B activation [J]. BMC Nephrol, 2025, 26 (1): 518. DOI: 10.1186/s12882-025-04438-z.
- [25] 崔博坤, 刘静芹, 冯然, 等. 血清 CHI3L1、NLR 联合检测对糖尿病肾病的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2024, 21 (10): 1401-1405. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.10.012.
 - [26] 邓爱华, 林华铿. SAA、CRP 及 PCT 检验对糖尿病肾病感染患者的诊断效果分析[J]. 糖尿病新世界, 2023, 26 (24): 38-40, 44. DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2023.24.038.
 - [27] 谷巍, 耿建林, 张雪坤, 等. 血清超敏 CRP、PCT 动态变化可预测糖尿病酮症酸中毒合并感染[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29 (3): 232-235. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20230314.
 - [28] 邵紫欣, 汪何, 莫伟, 等. 基于 MIMIC-IV 数据库分析血清铁蛋白与重症糖尿病肾病患者预后的关系[J]. 医学研究杂志, 2024, 53 (4): 57-61. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.04.012.
 - [29] Li X, Liu S, Huangfu J, et al. Clinical significance of NLRP3 inflammasome and related cell molecules in early diabetic kidney disease in elderly population[J]. J Med Biochem, 2024, 43 (6): 828-834. DOI: 10.5937/jomb0-45950.
 - [30] 苏珊珊, 郭兆安, 杨欢, 等. 芪蛭降糖胶囊调控 NLRP3/caspase-1/GSDMD 通路抑制足细胞焦亡改善糖尿病肾损伤的机制研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2025, 41 (3): 204-210. DOI: 10.13423/j.cnki.cjcmi.009926.
 - [31] 张皓, 倪敏, 张慧, 等. 糖尿病肾病患者外周血 NOD 样受体蛋白 3 炎症小体变化及其临床意义[J]. 中华内分泌外科杂志, 2022, 16 (4): 479-484. DOI: 10.3760/cma.j.cn.115807-20210918-00286.
 - [32] Wen S, Deng F, Li L, et al. VX-765 ameliorates renal injury and fibrosis in diabetic by regulating caspase-1-mediated pyroptosis and inflammation[J]. J Diabetic Investig, 2022, 13 (1): 22-33. DOI: 10.1111/jdi.13660.
 - [33] Ding N, Wei C, Liu Q, et al. Pyroptosis-mediator gasdermin D in serum: A potential biomarker in diabetic kidney disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2026, 17: 1734036. DOI: 10.3389/fendo.2026.1734036.
 - [34] Chen Y, Chen R, Ji X, et al. NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy: Pathogenic mechanisms and therapeutic targets[J]. J Inflamm Res, 2025, 18 (Issue 1): 8399-8418. DOI: 10.2147/JIR.S524246.
 - [35] Ansari Z, Chaurasia A, Neha, et al. Exploring inflammatory and fibrotic mechanisms driving diabetic nephropathy progression[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2025, 84 (1): 120-134. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2025.05.007.
 - [36] Huang Q, Zhong W, Chen R, et al. SETD7 exacerbates diabetic nephropathy through activating A2B receptor-JAK2/STAT3 pathway[J]. Cell Biosci, 2025, 15 (1): 153. DOI: 10.1186/s13578-025-01488-6.
 - [37] 黄蓉双, 李鑫睿, 郭帆, 等. 靶向递送雷公藤甲素通过抑制 JAK2-STAT1 信号通路改善糖尿病肾病[J]. 四川大学学报: 医学版, 2025, 56 (4): 907-919. DOI: 10.12182/20250760503.
 - [38] Li X, Mei J. Advances in targeting the AGEs-RAGE pathway for the treatment of diabetic kidney disease[J]. Drug Des Devel Ther, 2026, 20 (1): 1-17. DOI: 10.2147/DDDT.S586198.
 - [39] Koska J, Gerstein HC, Beisswenger PJ, et al. Advanced glycation end products predict loss of renal function and high-risk chronic kidney disease in type 2 diabetic[J]. Diabetic Care, 2022, 45 (3): 684-691. DOI: 10.2337/dc21-2196.
 - [40] Zhang Q, Xiao S, Zou F, et al. Continuous glucose monitoring-derived time in range and CV are associated with elevated risk of adverse kidney outcomes for patients with type 2 diabetic[J]. Diabetic Metab, 2025, 51 (2): 101616. DOI: 10.1016/j.diabet.2025.101616.
 - [41] Adeshara K, Gordin D, Antikainen AA, et al. Protein glycation products associate with progression of kidney disease and incident cardiovascular events in individuals with type 1 diabetic [J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23 (1): 235. DOI: 10.1186/s12933-024-02316-w.
 - [42] Zhai Y, Cao X, Liu S, et al. The diagnostic value of lipoprotein-associated phospholipase A2 in early diabetic nephropathy[J]. Ann Med, 2023, 55 (2): 2230446. DOI: 10.1080/07853890.2023.2230446.
 - [43] Kurano M, Amoto K, Shimizu T, et al. Apolipoprotein M/sphingosine 1-phosphate protects against diabetic nephropathy[J]. Transl Res, 2023, 258: 16-34. DOI: 10.1016/j.trsl.2023.02.004.
 - [44] Gurung RL, MY, Tham WK, et al. Association of plasma ceramide with decline in kidney function in patients with type 2 diabetic[J]. J Lipid Res, 2024, 65 (6): 100552. DOI: 10.1016/j.jlr.2024.100552.
 - [45] Yang X, Liu Y, Cao J, et al. Targeting epigenetic and post-translational modifications of NRF2: Key regulatory factors in disease treatment[J]. Cell Death Discov, 2025, 11 (1): 189. DOI: 10.1038/s41420-025-02491-z.
 - [46] Kim SK, Bae GS, Bae T, et al. Renal microRNA-144-3p is associated with transforming growth factor- β 1-induced oxidative stress and fibrosis by suppressing the NRF2 pathway in hypertensive diabetic kidney disease[J]. Free Radic Biol Med, 2024, 225 (1): 546-559. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.10.286.
 - [47] 温青青, 王志刚, 杨霞, 等. 中药基于 AMPK/SLC7A11/GPX4 通路调控自噬依赖性铁死亡治疗糖尿病肾病间质纤维化作用机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27 (11): 175-181. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.11.030.
 - [48] Tian S, Yang X, Lin Y, et al. PDK4-mediated Nrf2 inactivation contributes to oxidative stress and diabetic kidney injury[J]. Cell Signal, 2024, 121 (1): 111282. DOI: 10.1016/j.cellsig.2024.111282.
 - [49] Han Y, Jin L, Wang L, et al. Identification of PDK4 as Hub gene for diabetic nephropathy using co-expression network analysis[J]. Kidney Blood Press Res, 2023, 48 (1): 522-534. DOI: 10.1159/000531288.
 - [50] 冯明, 陈素芳, 李天艺. 脂联素、瘦素、Pref-1 与胰岛素抵抗关系及联合检测预测糖尿病前期病情进展风险的效能[J]. 海南医学, 2024, 35 (16): 2295-2300. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2024.16.003.
 - [51] Yang K, Fang Y, He J, et al. Adipokine networks in diabetic kidney disease: Mechanistic insights and therapeutic implications[J]. Lipids Health Dis, 2026, 25 (1): 43. DOI: 10.1186/s12944-025-02851-9.
 - [52] Reynoso-Roa AS, Gutiérrez-Rubio SA, Magallón-Gastélum E, et al. The role of resistin in macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetic [J]. Life (Basel), 2025, 15 (4): 585. DOI: 10.3390/life15040585.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.024

综 述

儿童先天性心脏病诊断相关生物标志物研究进展

李方舟综述 沙珀平,吕琳审校

基金项目:北京市自然科学基金-昌平创新联合基金项目(L234067)

作者单位:100055 北京,首都医科大学第二临床医学院(李方舟、沙珀平);100020 北京,北京朝阳中西医结合急诊抢救医院检验科(吕琳)

通信作者:吕琳,E-mail:mystic0329@163.com



【摘 要】 先天性心脏病(CHD)为儿童常见的先天性缺陷,在早产新生儿中发病率较高,早期诊断与治疗可有效缓解疾病。目前 CHD 的诊治已取得巨大进展,但我国的 CHD 筛查体系并未构建完善,部分患儿未能得到及时诊断,进而错过最佳治疗时间,对新生儿健康造成严重影响。近年来,生物标志物检测不断发展,许多生物标志物被应用于临床诊断、治疗及预后的判定,具有简单、有效、快捷、可重复性高等优势。为明确现阶段 CHD 患儿的诊断相关生物标志物应用及发展情况,文章对儿童 CHD 诊断相关生物标志物的研究进展作一综述。

【关键词】 先天性心脏病;生物标志物;诊断;研究进展;儿童

【中图分类号】 R541.1 **【文献标识码】** A

Research progress on biomarkers for diagnosing congenital heart disease in children Li Fangzhou, Sha Poping, Lyu Lin. The Second Clinical Medical College, Capital Medical University, Beijing 100055, China

Funding program: Beijing Natural Science Foundation - Changping Innovation Joint Fund Project (L234067)

Corresponding author: Lyu Lin, E-mail: mystic0329@163.com

【Abstract】 Congenital heart disease (CHD) is a common congenital defect in children, with a higher incidence in pre-term neonates. Early diagnosis and treatment can effectively alleviate the disease, and significant progress has been made in the diagnosis and management of CHD. However, the current screening system for CHD in China is not yet completely established, leading to delayed diagnosis in some children and consequently missing the optimal treatment time. All these cause severe impact on neonatal health. In recent years, with continuous development of biomarker detection, many biomarkers have been applied in clinical diagnosis, treatment, and prognostic assessment. These biomarkers demonstrate advantages such as simplicity, effectiveness, rapidity, and high reproducibility. Herein, research progress on biomarkers for diagnosing CHD in children was reviewed, aiming to clarify the application and development status of biomarkers for diagnosing CHD in children.

【Key words】 Congenital heart disease; Biomarkers; Diagnosis; Research progress; Children

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)也称先心病,指在婴儿胚胎发育期,受到各种因素的影响,心脏及大血管发育异常,最终导致心脏解剖结构异常的疾病^[1]。CHD 在我国新生儿出生缺陷发病率中占比最高,在所有出生的婴儿中发病率约 0.8%^[2-3]。我国另一项调查报告显示,CHD 自 2005 年后一直为出生缺陷中发生率最高的疾病,且 2020 年新生儿 CHD 发生率为 0.17%^[4]。CHD 的发生对患儿发育、生命健康均造成严重影响,及时诊断并采取有效措施进行干预对于提高患儿生存质量、降低新生儿死亡率以及减轻家庭及社会经济负担具有至关重要的意义。经皮脉搏血氧饱和度检测(pulse oximetry, POX)为产前诊断 CHD 的方式之一,该检查手段在 CHD 的筛选中已被心血管与心脏外科委员会、胎儿与新生儿委员会等推荐^[5]。但有研究发现 POX 仅对右向左分流心脏病变的诊断率较高,对于无明显低氧、合并有原发性肺部疾病的 CHD 易出现

漏诊或误诊的情况,临床应用存在一定局限性^[4]。选择合理的生物标志物作为 CHD 的辅助检查方式,有利于临床及时发现与治疗 CHD,进而提升 CHD 患儿生存率。文章从 CHD 流行现状、传统生物标志物、表观遗传学中的生物标志物、蛋白组学中的生物标志物等方面对儿童 CHD 诊断相关标志物的研究进展作一综述。

1 CHD 流行现状及亚型分析

CHD 在先天畸形中占比将近 1/3,为新生儿死亡的主要原因。受婴儿存活率、医保情况、诊疗技术等多种因素的影响,CHD 患病率的准确计算较为困难。不同国家不同地区 CHD 的患病率存在较大差异,北美及亚洲地区的数据显示,在不包含死胎和流产的情况下,CHD 的患病率及患病情况分别为 6.7%、9.3/1 000 例。我国为 CHD 发生率最高的国家之一,每年 CHD 患儿人数超过 30 万。国家出生缺陷报告显示,围产期 CHD 发

生率在出生缺陷中居首位且呈逐年上升趋势^[6]。CHD 患儿若未得到及时诊断,将大大增加循环衰竭风险,引发酸中毒与休克,最终导致死亡。研究调查显示,20%~30%的 CHD 患者在婴儿期死亡,2020 年我国城镇及农村的 CHD 病死率分别为 0.61/10 万、0.76/10 万,农村与城镇的 CHD 病死率存在显著差异^[7-8]。上述数据显示目前儿童 CHD 发生率仍处于较高水平,临床应对其重视。

CHD 常见的亚型包括房间隔缺损(atrial septal defects, ASD)、法洛四联症(tetralogy of Fallot, TOF)、室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)等,其中 PDA 占比最高,其次为 VSD、ASD^[9]。另有研究对温州市的 CHD 患者亚型进行调查,结果同样显示 PDA 占比最高,为 47.98%^[10]。但不同地区的 CHD 亚型可能存在差异,临床应结合地区特点与患儿实际情况实施针对性治疗。

2 儿童 CHD 的传统诊断方式

影像学检查为儿童 CHD 传统且重要的诊断方式,包括心脏超声、心血管造影(coronary angiography, CAG)等。1972 年有学者首次应用胎儿超声心动图,随着影像学技术的不断发展,目前其已成为胎儿 CHD 诊断最主要的非侵入性检查方式。CAG 为术前诊断的金标准,具有良好的诊断效能,但因其具有放射性损伤且为有创操作,临床应用相对局限。影像学检查包括机器学习方法与人工诊断分类两种方式。机器学习方法主要通过机器学习算法、输入数据信息、构建模型、特征统计分类等流程实现对疾病的预测。但这种方式需要进行手动调整以实现数据的转换,且在上述流程中,对心脏进行建模并非一件简单的事,需要医师具有完备的知识储备与经验。人工诊断则是影像科医师采用仪器对患者进行检查,将得到的图像信息与数据交给专业医师进行诊断。这种方式大多依靠医师的肉眼观察,同样对于医生的基础知识及专业素养要求较高。因此,寻求一种高效、可靠且简单快捷的方式对儿童 CHD 诊断具有至关重要的意义。

3 儿童 CHD 诊断相关生物标志物分类及应用情况

3.1 传统生物标志物

3.1.1 BNP 与 NT-proBNP 的生物学特性:脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)为一个多肽类神经激素,由 32 个氨基酸组成。前原 BNP(pre-probrain natriuretic peptide, pre-proBNP)为 BNP 的 mRNA 表达产物,裂解后成为 BNP 前体(pro brain natriuretic peptide, pro-BNP)和信号肽。在释放入血之前,pro-BNP 被相关酶水解成为 N 末端 pro-BNP(N-terminal probrain natriuretic peptide, NT-proBNP)和 BNP^[11]。BNP 在成年心血管疾病患者中的应用较为广泛,主要通过诱导液体进入细胞间隙,发挥降低心脏前后负荷、舒张血管、改善心肌重构等作用。当心脏室壁张力与心脏负荷增加时,心肌细胞会释放 BNP,常作为慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)与急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)的诊断生物标志物,后续逐渐将其作为一种补充手段应用于儿童 CHD 的筛选与诊断^[12]。作为 pro-BNP 分解产物的 NT-proBNP,其含有 76 个氨基酸 N 端片段(无生物活性),与 BNP 以 1:1 比例在血浆中存在,具有个体差异

小、稳定性高(稳定超过 72 h)、半衰期长(1.0~1.5 h)、清除慢等优势,为临床诊断心力衰竭及评估心功能的有效生物标志物^[13]。

3.1.2 BNP 与 NT-proBNP 在儿童 CHD 诊断中的应用:国外一项研究对 BNP 在 CHD 中的诊断价值进行分析,结果显示 BNP 联合其他指标诊断 CHD 患儿术后心力衰竭的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.883^[14]。有研究采用 NT-proBNP 对 CHD 患儿术后不良事件进行评估,结果显示 NT-proBNP 的效能较佳(年龄≤1 岁的患儿:AUC 为 0.771, 95%CI 0.693~0.850;年龄>1 岁的患儿:AUC 为 0.839, 95%CI 0.757~0.922)^[15]。由此可见,BNP 与 NT-proBNP 在儿童 CHD 中均具有良好的诊断价值。周雅娟等^[16]探究 NT-proBNP 及另外 2 种指标对 CHD 合并肺炎患儿心力衰竭的诊断价值,结果显示以 2 929.5 μg/L 为临界值,NT-proBNP 在 CHD 患儿心力衰竭中具有良好的诊断效能,且 NT-proBNP 水平升高提示 CHD 患儿术后并发症发生风险高,预后情况差。表明除诊断 CHD 之外,NT-proBNP 在 CHD 患儿合并其他疾病以及预后的评估中具有良好的效能。

3.2 表观遗传学中的生物标志物

3.2.1 微小 RNA(microRNA, miRNA)的生物学特性:miRNA 为一种长度 18~25 个核苷酸的非编码单链小分子 RNA,广泛存在于真核生物中^[17]。miRNA 通过与特定靶 mRNA 结合对基因转录进行调控,发挥降解或抑制 mRNA 翻译的作用(由靶 mRNA 的互补程度决定)^[18]。近年来,研究发现 CHD 与 miRNA 有着密切关联,miRNA 参与心脏形态变化、发育及心肌细胞的生长与分化,其调控的靶基因可能参与 CHD 的发生发展^[19-20]。

3.2.2 miRNA 在儿童 CHD 诊断中的应用:与其他脏器及组织相比,心脏对于基因病变具有更高的敏感性,任何细小的基因改变均有可能导致心脏发育异常。在心脏瓣膜与间隔形成、血管生成、心脏发育等过程的基因表达调控中,均有 miRNA 的参与。多项研究显示,miRNA 可通过介导心脏发育相关通路对多基因时空进行调控,从而导致 CHD^[21-22]。miRNA 的深入研究为儿童 CHD 的产前及产后诊断提供了新途径,2024 年的一项研究对几种特定 miRNA 与 CHD 严重程度的关系进行分析,结果显示,与正常儿童比较,CHD 患儿 miRNA 表达改变更为显著,miR-21-5p 水平升高,miR-155-5p 水平降低^[23]。杨微微等^[24]利用基因表达谱对胎儿 CHD 进行诊断,共发现 138 个差异表达的 miRNA。顾卉等^[25]进一步筛选发现,羊水与外周血表达调控方向一致的 miRNA 分别为 miR-189-5p[测序结果:差异倍数(fold change, FC)=7.07, $P<0.05$; RT-qPCR 结果:FC=6.49, $P<0.05$]与 miR-222-3p(测序结果:FC=8.38, $P<0.05$; RT-qPCR 结果:FC=5.15, $P<0.05$),在 CHD 胎儿母血中的表达量显著升高。有研究筛选可用于产前无创诊断胎儿 CHD 的母体血清 miRNA 候选标志物,结果显示鉴定出 11 个在 2 组母体血清中存在显著差异表达的 miRNAs。其中,5 个 miRNAs 显著上调,6 个显著下调。进一步分析发现,miR-1323 和 miR-122-3p 是诊断效果最佳的单个 miRNA。此外,由 mRNA let-7b-5p、miR-1273g-3p 和 miR-1323 构成的联合诊断组合,其诊断效能(AUC 为 0.897)高于任何单一 miRNA^[26]。另有研究将 miRNA 与超声

联合对胎儿 CHD 进行诊断,结果显示超声联合血清 miRNA 在胎儿 CHD 中具有良好的诊断效能^[27]。根据上述结果可认为母血中的 miRNA 可作为一种血清学标志物对胎儿 CHD 进行初步筛查,具有潜在应用价值,且联合其他血清指标或影像学检查可进一步提升诊断效能。母体循环中绒毛滋养细胞产生胎盘 miRNA,含有 miRNA 的囊泡或微泡被释放进入血流^[28]。当胎儿出现异常,胎盘 miRNA 则会异常表达,进入孕妇血液循环中并被检出,因此可作为检测潜在妊娠相关疾病的生物标志物。

3.2.3 DNA 甲基化: DNA 序列上以 S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体,在相关酶的催化作用下,特定碱基通过共价键结合获得甲基基团修饰的过程即为 DNA 甲基化。作为 T-box 转录因子家族的主要成员, T-box 转录因子 5 (T-box transcription factor 5, TBX5) 在心脏发育的各个阶段发挥不同作用,与心肌细胞成熟相关基因转录,维持心肌细胞成熟、心脏传导系统形成密切相关^[29]。Kathiriyi 等^[30]通过网络分析发现, TBX5 蛋白是心房和心室细胞中一个普遍的基因调控网络 (GRN) 组分,成功揭示了 TBX5 基因是连接 ASD 与心房颤动 (AF) 的关键分子环节,并证明其作用机制与维持心房心肌细胞的正常发育密切相关。但目前关于其在儿童 CHD 中的作用仍有待进一步验证。

Notch4 是 Notch 信号通路的受体之一,在心内膜垫发育中发挥重要作用。有研究结果显示 TOF 亚型患者的 Notch4 启动子中 CpG 位点 2 甲基化水平显著升高,且高甲基化状态对该基因的转录可产生抑制作用^[31]。因此,可将该启动子 CpG 位点 2 的甲基化水平作为检测 CHD 的辅助指标。载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 与心钠素 (atrial natriuretic factor, ANF) 基因的启动子区可被 NR2F2 基因激活,还可与 GATA4 基因作用对心血管系统的发育造成影响^[32]。有研究对患有 CHD 的新生儿进行甲基化分析,结果显示患儿相关基因的启动子区为高甲基化状态^[33]。张乐乐等^[34]的研究对血清中 3'端 2'-O-甲基化 (2'-O-methylation, 2'Ome) 修饰的微小 RNA-486-5p (miR-486-5p) 水平与 CHD 的关系进行分析,结果显示 CHD 患者血清 2'Ome-miR-486-5p 水平较高,可作为 CHD 患者辅助诊断的生物标志物。再次证明 DNA 的甲基化与 CHD 存在密切关联,或可作为新兴的诊断生物标志物应用于临床。但目前关于 DNA 甲基化在 CHD 患儿诊断中的相关研究仍处于起步阶段,后续有望进一步开展研究进行深入分析。

3.3 蛋白组学中的生物标志物 探究一种细胞或一种生物表达所有蛋白质 (蛋白质结构、蛋白质之间相互作用、蛋白质表达数量等) 的科学即为蛋白组学。

3.3.1 血管生成素样蛋白 8 (angiopoietin-like protein 8, ANGPTL8): ANGPTL8 为一种由脂肪组织与肝脏产生与分泌的分泌性蛋白,介导多种生物学进程,且在心血管疾病中发挥重要作用^[35]。目前关于 ANGPTL8 的研究主要集中于脓毒症、肝细胞癌等疾病的研究中,关于其与儿童 CHD 关系的研究较少^[36-37]。2024 年宋筱玉等^[38]首次对 CHD 胎儿血清中的 ANGPTL8 表达进行检测,结果表明 ANGPTL8 可能通过介导脂代谢、炎性反应等过程对胎儿 CHD 的发生产生促进作用,进

一步对 ANGPTL8 在胎儿 CHD 中的诊断效能进行分析,结果显示其诊断胎儿 CHD 的 AUC 为 0.835 (95% CI 0.756~0.897),表明 ANGPTL8 在胎儿 CHD 中具有较好的诊断潜能。但由于该研究为小样本研究,样本来源较为单一,且未对 ANGPTL8 在胎儿 CHD 中的具体作用机制进行分析,仍有待进一步探究。后续有望通过增加样本量、采用多中心研究等方式及对 ANGPTL8 在胎儿 CHD 中的作用机制做进一步分析。

3.3.2 心肌肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTn): cTn 为心肌特异性结构蛋白,包括 cTnT 与 cTnI 两种类型。cTnT 为判断心肌损伤的指标之一,在多种心血管疾病的诊断中具有良好的应用价值^[39]。有研究对其诊断儿童 CHD 的效能进行分析,结果显示 AUC 为 0.745 (95% CI 0.564~0.914),敏感度、特异度分别为 0.900、0.733,表明其在儿童 CHD 中具有较好的诊断效能,进一步联合影像学检查及其他血清指标后,诊断效能提升^[40]。另有研究将其与 BNP 联合对儿童 CHD 合并肺炎心力衰竭进行诊断,结果显示联合后的诊断效能获得显著提升,表明 cTnT 在 CHD 合并其他疾病中同样具有较好的诊断效能。当 CHD 发生后,心脏容量过载导致大量 cTn 释放入血, cTnT、cTnI 水平上升。但有研究发现, cTn 水平变化受到肾功能 (肾功能不全对 cTn 的清除速度造成影响)、心肌损伤 (心肌损伤诱导免疫系统产生抗体) 的干扰进而导致检测的 cTn 水平比实际更低,因此单一使用 cTn 进行诊断存在一定局限性^[41-42]。

3.3.3 乳铁蛋白 (lactoferrin, LF): LF 为转铁蛋白家族成员,是一种多功能糖蛋白。有研究采用蛋白印迹法和串联质谱标签 (tandem mass tags, TMT) 蛋白定量法对 VSD 患者中的蛋白质表达进行检测,结果显示与健康人群比较, VSD 患者的 LF 水平显著下降,分析可能与 VSD 的发生相关^[43]。LF 通过对相关级联途径产生刺激作用,调节血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2) 与前列环素 (prostaglandin I2, PGI2) 的表达,诱导内皮细胞迁移、活化与增殖,对心血管内皮细胞产生保护作用^[44]。但其作用机制仍有待进一步分析。

4 多谱系儿童心脏病的诊断生物标志物

4.1 心肌炎 暴发性心肌炎 (fulminant myocarditis, FM) 为心肌炎中的独特类型,特别在新型冠状病毒感染疫情暴发后的一段时间相关急性心肌炎患儿会出现 FM^[45]。FM 发生后患儿临床表现为恶性心律失常、血流动力学障碍、心力衰竭等。对 FM 进行早期诊断有利于疗效的提升以及预后情况的改善。

4.1.1 常规血液指标: 当 FM 患儿处于急性反应期时, C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 及红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 水平升高,且存在更严重的循环功能恶化,但当两者水平正常时也不能排除心肌炎的可能。既往有研究显示,在嗜酸性心肌炎患儿中,外周嗜酸性粒细胞计数升高且与预后存在密切关联^[46]。

4.1.2 心肌标志物: cTnT、cTnI 均为常见的心肌标志物,有研究结果显示患者出院 30 d 后 cTnI 的正常化延迟,可能预示着 FM 患者长期的心脏功能恶化和结构重塑^[47]。但相关研究指出, cTnT、cTnI 水平的升高无法完全排除心肌炎,因此现阶段临床仍需探究更为有效可靠的标志物对 FM 进行诊断^[48]。另有研

究对淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA)、cTnI 及正五聚体蛋白-3 (pentraxin-3, PTX-3) 在病毒性心肌炎患儿中的诊断效能进行分析, 结果显示 3 项指标中以 cTnI 的诊断效能最佳 (AUC 为 0.864, 95% CI 0.800~0.928), 且联合后诊断效能得到进一步提升 (AUC 为 0.948, 95% CI 0.908~0.987), 表明 cTnI 联合其他指标可有效提升对心肌炎的诊断效能^[49]。

4.2 心律失常 心律失常在儿童中的发病率虽然不如 CHD 及心肌炎, 但其潜在的心源性猝死风险仍需予以重视。成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor 23, FGF23) 为成纤维细胞生长因子家族成员, 由破骨细胞及成骨细胞分泌并进入血液中。既往多将其应用于慢性肾脏疾病的评估中, 后续有研究逐渐发现其通过介导血管功能障碍、钙磷代谢等对心血管疾病的发生发展起到促进作用^[50]。心房颤动为临床最常见的心律失常类型, 一项研究对 FGF23 在心房颤动中的作用机制进行分析, 结果显示 FGF23 通过 mTOR 通路对心肌细胞的凋亡产生促进作用进而导致心房颤动的发生^[51]。但目前关于该指标在儿童心律失常中的相关研究较少, 后续仍需大量研究进行分析与验证。

4.3 心力衰竭 心力衰竭是因多种原因导致的心脏结构异常, 引起心室功能障碍, 心输出量未能满足机体需求, 对患儿循环系统及心脏造成不良影响。

4.3.1 传统标志物: BNP、NT-proBNP、cTn 为诊断心力衰竭的传统标志物, 既往有研究将 NT-proBNP 与 cTnT 联合对心力衰竭患儿进行诊断, 结果显示两种指标联合的效能 (敏感度、特异度分别为 0.818、0.946) 显著优于单一 cTnT 的诊断效能^[52]。

4.3.2 新型标志物: 半乳糖凝集素 3 具有诱导胶原沉淀以及成纤维细胞增殖的作用, 可对心脏功能造成影响。既往有研究对该指标在心力衰竭中的诊断效能进行分析, 结果显示当半乳糖凝集素 3 > 10.4 $\mu\text{g/L}$ 时, 其对于 CHD 患儿心力衰竭具有良好的诊断效能^[53]。国外一项研究也证实半乳糖凝集素 3 在预测 CHD 患者心力衰竭中具有潜在价值^[54]。但其效能仍有待进一步探究。

5 总结与展望

目前儿童 CHD 的诊断生物标志物已经从单一指标逐渐向多组学、多维度整合的方向发展。除传统的影像学检查及生物标志物外, 多种新型标志物在心力衰竭、心肌重构等方面的价值日渐显现, 表观遗传学、蛋白组学从基因与蛋白表达方面也提供了全新的视角。但目前该领域的研究仍面临许多挑战, 如相关研究较少、样本量小, 缺乏大量的多中心前瞻性研究对结果进行分析与验证; 其次, 目前相关标志物的检测并未达到统一标准, 多项指标的联合检测仍有待进一步考察; 最后, 对于儿童 CHD 年龄特异性参考区间未得到统一。未来有望通过开展前瞻性、大样本、多中心队列研究, 将新型采样技术与现有技术相结合制定统一的指标检测标准等方式对相关生物标志物在儿童 CHD 诊断中的应用做进一步分析。

参考文献

- [1] Zhao L, Chen L, Yang T, et al. Birth prevalence of congenital heart disease in China, 1980-2019: A systematic review and meta-analysis

of 617 studies [J]. Eur J Epidemiol, 2020, 35 (7): 631-642. DOI: 10.1007/s10654-020-00653-0.

- [2] 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 2024 概要 [J]. 中国循环杂志, 2025, 40 (6): 521-559. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2025.06.001.
- [3] Zhao QM, Liu F, Wu L, et al. Prevalence of congenital heart disease at live birth in China [J]. J Pediatr, 2019, 204: 53-58. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.08.040.
- [4] Zhang Y, Wang J, Zhao J, et al. Current status and challenges in prenatal and neonatal screening, diagnosis, and management of congenital heart disease in China [J]. Lancet Child Adolesc Health, 2023, 7 (7): 479-489. DOI: 10.1016/S2352-4642(23)00051-2.
- [5] Oster ME, Pinto NM, Pramanik AK, et al. Newborn screening for critical congenital heart disease: A new algorithm and other updated recommendations: Clinical report [J]. Pediatrics, 2025, 155 (1): e2024069667. DOI: 10.1542/peds.2024-069667.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 中国出生缺陷防治报告 (2012) [EB/OL] (2012-09-12) [2025-02-19]. http://www.gov.cn/gzdt/2012-09/12/content_2223373.htm.
- [7] 胡晓静, 王春宇. 新生儿先天性心脏病筛查技术的现状及智能化发展趋势 [J]. 复旦学报: 医学版, 2022, 49 (1): 107-113. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2022.01.015.
- [8] 国家卫生健康委员会. 中国卫生健康统计年鉴-2024 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2025: 151.
- [9] Sherzad AG, Zalmi AS, Zafarza I, et al. Assessing the frequency of congenital heart diseases among children in Eastern Afghanistan [J]. Pediatric Health Med Ther, 2024, 15: 299-309. DOI: 10.2147/PHMT.S481934.
- [10] 潘璐璐, 叶炯, 周玉润, 等. 2020 年至 2024 年温州市新生儿先天性心脏病筛查及随访情况分析 [J]. 温州医科大学学报, 2025, 55 (10): 826-831. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2025.10.007.
- [11] Ammar LA, Massoud GP, Chidiac C, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic biomarkers for the prediction of adverse outcomes in HFpEF patients: A systematic review and meta-analysis [J]. Heart Fail Rev, 2025, 30 (1): 45-54. DOI: 10.1007/s10741-024-10442-6.
- [12] Xu W, Tao H, Hu D, et al. Serum BNP level expression in pediatric patients with ventricular septal defects and its relation with cardiac function and heart failure [J]. Minerva Pediatr (Torino), 2022, 74 (2): 132-135. DOI: 10.23736/S2724-5276.16.04786-1.
- [13] 刘一炫, 赵雅红, 谢富兰, 等. 先天性心脏病患儿 N 末端前脑利钠肽的变化及临床意义 [J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37 (12): 1070-1073. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2018.12.009.
- [14] Yin J, Wang Q, Xu S, et al. The clinical value of α -hydroxybutyrate dehydrogenase, cardiac troponin I, and B-type natriuretic peptide in perioperative diagnosis of heart failure in children with congenital heart disease [J]. Front Pediatr, 2025, 13: 1502439. DOI: 10.3389/fped.2025.1502439.
- [15] Shen H, He Q, Shao X, et al. Predictive value of NT-proBNP and hs-TnT for outcomes after pediatric congenital cardiac surgery [J]. Int J Surg, 2024, 110 (6): 3365-3372. DOI: 10.1097/JS9.0000000000001311.
- [16] 周雅娟, 殷勇, 纪凤娟, 等. NT-proBNP、CK-MB、cTNI 对先天性心脏病合并肺炎患儿心力衰竭的诊断界值及心脏手术后结局的

- 预测价值[J]. 医学综述, 2018, 24(11): 2264-2269. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.11.037.
- [17] Mannarino S, Calcaterra V, Puricelli F, et al. The role of miRNA expression in congenital heart disease: Insights into the mechanisms and biomarker potential[J]. Children (Basel), 2025, 12(5): 611. DOI: 10.3390/children12050611.
- [18] Siregar FM, Hartopo AB, Haryana SM. Recent progress in the roles of microRNAs in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. Narra J, 2024, 4(1): e579. DOI: 10.52225/narra.v4i1.579.
- [19] Tabrizi F, Khatami M, Heidari MM, et al. Novel and deleterious nucleotide variations in the HAND1 gene probably affect miRNA target sites and protein function in pediatric patients with congenital heart disease[J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1): 468. DOI: 10.1007/s11033-024-09410-y.
- [20] 杨微微, 任晨春, 常颖, 等. miRNA 表达谱在产前诊断胎儿先天性心脏病中的研究[J]. 国际妇产科学杂志, 2024, 51(3): 342-346. DOI: 10.12280/gjfcx.20230802.
- [21] Collado A, Jin H, Pernow J, et al. MicroRNA: A mediator of diet-induced cardiovascular protection[J]. Curr Opin Pharmacol, 2021, 60: 183-192. DOI: 10.1016/j.coph.2021.07.022.
- [22] Wronska A. The role of microRNA in the development, diagnosis, and treatment of cardiovascular disease: Recent developments[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2023, 384(1): 123-132. DOI: 10.1124/jpet.121.001152.
- [23] González-Moyotl N, Huesca-Gómez C, Torres-Paz YE, et al. Paediatric congenital heart disease is associated with plasma miRNAs[J]. Pediatr Res, 2024, 96(5): 1220-1227. DOI: 10.1038/s41390-024-03230-3.
- [24] 杨微微, 任晨春, 常颖, 等. miRNA 表达谱在产前诊断胎儿先天性心脏病中的研究[J]. 国际妇产科学杂志, 2024, 51(3): 342-346. DOI: 10.12280/gjfcx.20230802.
- [25] 顾卉, 陈骊珠, 薛佳, 等. 先天性心脏病胎儿母体血清中的 microRNA 表达谱及其诊断意义[J]. 发育医学电子杂志, 2019, 7(1): 32-37. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5340.2019.01.008.
- [26] Xi Y, Lu E, Ruan X, et al. Potential candidate maternal serum miRNAs for the diagnosis of fetal congenital heart disease[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2024, 70(8): 121-128. DOI: 10.14715/cmb/2024.70.8.16.
- [27] 白子彤, 朱毓. 产前超声联合血清 miR-148b、miR-375 检测在胎儿先天性心脏病诊断中的应用价值[J]. 河北医药, 2024, 46(15): 2308-2311. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.15.014.
- [28] Hu L, Wei J, Zhang Y, et al. ANGPTL8 is a negative regulator in pathological cardiac hypertrophy[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(7): 621. DOI: 10.1038/s41419-022-05029-8.
- [29] Rivera-Madera A, Pena-Martínez EG, Messon-Bird JL, et al. Congenital heart disease missense mutations in the TBX5 DNA-binding domain alter thermal stability and DNA-binding affinity[J]. G3 (Bethesda), 2025, 15(10): jkaf174. DOI: 10.1093/g3journal/jkaf174.
- [30] Kathiriyi IS, Rao KS, Clark AP, et al. Reduced TBX5 dosage undermines developmental control of atrial cardiomyocyte identity in a model of human atrial disease[J]. Development, 2026, 153(2): dev205173. DOI: 10.1242/dev.205173.
- [31] Zhu Y, Ye M, Xu H, et al. Methylation status of CpG sites in the NOTCH4 promoter region regulates NOTCH4 expression in patients with tetralogy of Fallot[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(5): 4412-4422. DOI: 10.3892/mmr.2020.11535.
- [32] Wang J, Abhinav P, Xu YJ, et al. NR2F2 loss of function mutation is responsible for congenital bicuspid aortic valve[J]. Int J Mol Med, 2019, 43(4): 1839-1846. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4087.
- [33] Lyu G, Zhang C, Ling T, et al. Genome and epigenome analysis of monozygotic twins discordant for congenital heart disease[J]. BMC Genomics, 2018, 19(1): 428. DOI: 10.1186/s12864-018-4814-7.
- [34] 张乐乐, 吴嘉, 王成, 等. 血清 3'端 2'-O-甲基化修饰的 miR-486-5p 诊断冠心病的临床价值[J]. 中华检验医学杂志, 2024, 47(7): 798-805. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20231009-00192.
- [35] 于艳华, 谢文瑞. 冠心病患者 NLR 及 BMP4、ANGPTL8 水平检测的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(14): 1961-1965. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.14.021.
- [36] Zheng J, Liu J, Hong BS, et al. Circulating betatrophin/ANGPTL8 levels correlate with body fat distribution in individuals with normal glucose tolerance but not those with glucose disorders[J]. BMC Endocr Disord, 2020, 20(1): 51. DOI: 10.1186/s12902-020-0531-8.
- [37] Xu J, Li L, Shi P, et al. The crucial roles of Bmi-1 in cancer: Implications in pathogenesis, metastasis, drug resistance, and targeted therapies[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15): 8231. DOI: 10.3390/ijms23158231.
- [38] 宋筱玉, 颜丽, 唐中锋, 等. 母体血清 GDF-15、ANGPTL8 对胎儿先天性心脏病产前诊断的临床意义[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(8): 967-970, 975. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.014.
- [39] 王栋, 秦艳妮, 景芳丽. cTnT、cTnI、BNP 及 LVEF 联合检测对先天性心脏病并发肺炎心力衰竭患儿的诊疗价值[J]. 海南医学, 2019, 30(15): 1972-1974. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2019.15.021.
- [40] 陈烨昕, 高慧, 孟晴晴. 多层螺旋 CT、心脏超声联合血清 DGCR8、cTnT 在诊断患儿先天性心脏病中的应用[J]. 影像科学与光化学, 2022, 40(4): 937-941. DOI: 10.7517/issn.1674-0475.220311.
- [41] Christmann M, Wipf A, Ave H, et al. Risk factor analysis for a complicated postoperative course after neonatal arterial switch operation: The role of troponin T[J]. Congenit Heart Dis, 2018, 13(4): 594-601. DOI: 10.1111/chd.12615.
- [42] Christmann M, Valsangiacomo Buchel ER, Dave H, et al. Prognostic value of troponin in infants with hypoplastic left heart syndrome between Stage I and II of palliation[J]. Ann Pediatr Cardiol, 2018, 11(1): 56-59. DOI: 10.4103/apc.APC_113_17.
- [43] Li S, Jin Y, Tang P, et al. Maternal serum-derived exosomal lactoferrin as a marker in detecting and predicting ventricular septal defect in fetuses[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2022, 247(6): 488-497. DOI: 10.1177/15353702211060517.
- [44] Li H, Wang Y, Yang H, et al. Lactoferrin induces the synthesis of vitamin B6 and protects HUVEC functions by activating PDXP and the PI3K/AKT/ERK1/2 pathway[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3): 587. DOI: 10.3390/ijms20030587.
- [45] Ammirati E, Cipriani M, Moro C, et al. Clinical presentation and

- outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis: Multicenter lombardy registry [J]. *Circulation*, 2018, 138 (11) : 1088-1099. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319.
- [46] Ammirati E, Conti N, Palazzini M, et al. Fulminant myocarditis temporally associated with COVID-19 vaccination[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2024, 26(3) :97-112. DOI: 10.1007/s11886-024-02021-w.
- [47] Cui G, Nie J, Li H, et al. The clinicopathologic features of fulminant myocarditis[J]. *J Adv Res*, 2026, 81 :945-953. DOI: 10.1016/j.jare.2025.06.040.
- [48] Ji M, Jiang L, Zhang Z, et al. Novel insights into short-term troponin remeasurement and long-term cardiac function and structure following fulminant myocarditis [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2025, 60 : 101759. DOI: 10.1016/j.ijcha.2025.101759.
- [49] 李涛,黄宗宣,张娣,等. 血清 SAA 及 PTX-3 和肌钙蛋白在儿童病毒性心肌炎诊断及预后评估中的价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(18) :2860-2864. DOI:10.11816/cn.ni.2022-212844.
- [50] 陈晶晶,冯高科,易欣,等. 成纤维细胞生长因子 FGF23 与心房颤动[J]. *中国心血管病研究*, 2018, 16(7) :577-580. DOI:10.3969/j.issn.1672-5301.2018.07.001.
- [51] 秦桃. FGF23 通过 mTOR 信号通路促进心房颤动易感性的机制研究[D]. 南昌:南昌大学医学部,2021.
- [52] 孟斌,王炜,杨晨. 氨基末端脑钠肽前体和心肌钙蛋白 T 联合检测诊断小儿肺炎合并心力衰竭的应用价值[J]. *中国实用医药*, 2021, 16 (29) : 89-91. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2021.29.033.
- [53] Salen N, Khatab A, Rizk M, et al. Value of Galectin-3 assay in children with heart failure secondary to congenital heart diseases: A prospective study[J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1) :537. DOI: 10.1186/s12887-020-02427-9.
- [54] Fagarasan A, Sasaran M, Gozar L, et al. The role of galectin-3 in predicting congenital heart disease outcome: A review of the literature [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (13) : 10511. DOI: 10.3390/ijms241310511.
- (收稿日期:2026-03-25)
-
- (上接 762 页)
- [53] Bui TV, You A, Kalantar SS, et al. Leptin and adiponectin as uremic adipokines: Associations with survival in a prospective hemodialysis cohort[J]. *Toxins (Basel)*, 2025, 17 (11) : 525. DOI: 10.3390/toxins17110525.
- [54] Wani ZA, Ahmed S, Saleh A, et al. Biomarkers in diabetic nephropathy: A comprehensive review of their role in early detection and disease progression monitoring[J]. *Diabetic Res Clin Pract*, 2025, 226 : 112292. DOI: 10.1016/j.diabres.2025.112292.
- [55] Song Y, Ye L, Zhou H, et al. Macrophages at the core: Metabolic shifts and renal cell cross-talk as key mediators in diabetic nephropathy[J]. *Biochem Pharmacol*, 2026, 7 (1) : 41802681. DOI: 10.1016/j.bcp.2026.117869.
- [56] Martín-Carro B, Martín-Vírgala J, Fernández-Villabrille S, et al. Role of Klotho and AGE/RAGE-Wnt/ β -catenin signalling pathway on the development of cardiac and renal fibrosis in diabetic [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6) :5241. DOI: 10.3390/ijms24065241.
- [57] Altman J, Bai S, Purohit S, et al. A candidate panel of eight urinary proteins shows potential of early diagnosis and risk assessment for diabetic kidney disease in type 1 diabetic[J]. *J Proteomics*, 2024, 300 (Suppl. 5) : 105167. DOI: 10.1016/j.jprot.2024.105167.
- [58] Wu J, Yin T, Zhang Z, et al. Multi-Omics discovery and clinical validation of IGFBP2, B2M, and CST3 as a serum biomarker panel for diabetic kidney disease progression [J]. *Gene*, 2026, 978 : 149858. DOI: 10.1016/j.gene.2025.149858.
- [59] Vlad CE, Foia L, Pavel-Tanasa M, et al. Evaluation of cardiovascular events and progression to end-stage renal disease in patients with dyslipidemia and chronic kidney disease from the North-Eastern area of Romania [J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54 (3) : 647-659. DOI: 10.1007/s11255-021-02919-2.
- [60] Wei J, Zeng X, Ji K, et al. Empagliflozin alleviates renal inflammation in Sprague Dawley diabetic rats by inhibiting TLR4/NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome activation[J]. *Springer Science and Business Media LLC*, 2024, 13 (1) : 1-20. DOI: 10.21203/rs.3.rs-4749865/v1.
- [61] Felix N, Gauza MM, Bittar V, et al. Cardiovascular and kidney outcomes of glucagon-like peptide 1 receptor agonist therapy in type 2 diabetic mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Cardiorenal Med*, 2025, 15(1) :98-107. DOI: 10.1159/000543149.
- [62] 邢建东,姚艳琴,王静茹,等. 度拉糖肽联合达格列净对早期糖尿病肾病尿蛋白排泄率及血清炎症因子的影响[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (11) : 1158-1162, 1168. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.008.
- [63] 李坤,赵维丽,张培,等. 尿 KIM-1、TG/Cys C 和尿 ACR 在糖尿病早期肾损伤诊断中的应用价值[J]. *临床误诊误治*, 2024, 37 (21) : 28-34. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2024.21.007.
- (收稿日期:2026-03-27)