



**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

### 脓毒症专题

- 基于血清炎症因子动态变化构建脓毒症患者 28 d 生存预后  
预测模型 ..... 何娇 毛骏 毛瑞臣 丁俊华 王力军 袁晓宇 1025
- 脓毒症相关心肌损伤患者血清 BMAL1、sCR1 水平  
与心肌损伤的相关性及对预后的评估价值  
..... 任继轩 顾畅 廖小胖 王奕莹 王冰 1032
- 烧伤后并发脓毒症患者血清 miR-181c、miR-663b 表达水平  
变化及临床价值 ..... 李维珊 齐德丽 刘坡 刘月明 徐石 林子哲 1038
- 血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 在创伤合并脓毒症患者  
早期诊断和预后评估中的价值 ..... 郝琳 李敏玲 周铜 孙阿巧 1043
- 血清代谢-能量双轴标志对脓毒性休克患者病情程度  
及临床结局的预测价值 ..... 潘天孟 曾馨晔 黄勇嘉 沈鹏程 1049

### 消化系统疾病专题

- 基于血清标志物动态变化的幽门螺杆菌阴性慢性胃炎  
疾病进展预测模型构建 ..... 张春风 张苗 刘峥璐 1055
- PSPC1、TGF- $\beta_1$  基因表达与胃癌临床病理特征的  
相关性及其临床价值 ..... 陈小银 孔繁静 敖先伟 李晶晶 颜悦蓉 1062
- 血清 TRAF6、FGF21 表达与肝硬化合并上消化道出血患者  
病情程度及预后的关系 ..... 何荣荣 江勇 齐向娟 金玉青 张颖 1069
- MUC5B、MMP-9 在胆管癌中的表达及临床价值分析  
..... 张伍杰 李红磊 谢亚玎 张会娟 谭诚 1075
- 重症急性胰腺炎早期炎性介质清除率与可溶性  
血栓调节蛋白对临床转归的预测价值  
..... 谢于祥 黎金国 潘宇翔 吴维雄 许慧慧 1081

### 论著·临床

- 基于主动脉 CTA 的机器学习预测升主动脉置换术后残余  
主动脉夹层再扩张 ..... 张洪博 赵蕾 薛源 张臣 李海洋 马晓海 1088

|                                                               |     |     |     |     |     |     |      |      |      |                     |
|---------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|---------------------|
| 血清 ADAR1、TMTC1、Hcy 水平与脑梗死患者颈动脉狭窄程度的关系及对抗凝后发生血管性事件的预测价值 .....  | 王雯  | 俞明明 | 辛家厚 | 黄海滨 | 刘红娟 | 刘学春 | 1094 |      |      |                     |
| 自拟醒脑复元汤联合吡拉西坦治疗脑梗死后血管性痴呆患者的疗效及对血清 NRG-1、ANGPTL4 水平的影响 .....   | 严明炎 | 齐智勇 | 夏北平 | 刘文武 | 程麒麟 | 梁杰  | 叶正洪  | 1100 |      |                     |
| 血清 iNOS、KLF5、Prdx6 对急性呼吸衰竭患者机械通气撤机失败的预测价值 .....               |     |     |     |     | 韩旭  | 沈涛  | 柳青   | 李子广  | 1105 |                     |
| 肺癌化疗合并肺部感染患者血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 水平变化及其临床意义 ..... |     |     |     |     | 胡志萍 | 胡齐欣 | 付皓云  | 王奥维  | 1110 |                     |
| 论著·基础                                                         |     |     |     |     |     |     |      |      |      |                     |
| WTAP 通过 m6A 甲基化修饰 STMN1 调控子痫前期滋养细胞增殖、迁移侵袭及铁死亡 .....           |     |     |     |     | 孙文萍 | 海舒婷 | 王樛华  | 邱海英  | 萨日胡  | 1116                |
| 荟萃分析                                                          |     |     |     |     |     |     |      |      |      |                     |
| 收缩压参数对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者神经功能预后预测价值的 Meta 分析 .....                  |     |     |     |     | 邓旭长 | 文立  | 陈茂强  | 邓祖宏  | 张其祥  | 1124                |
| 罕见病例                                                          |     |     |     |     |     |     |      |      |      |                     |
| 青少年型囊性子宫腺肌病破裂 2 例及文献复习 .....                                  |     |     |     |     | 常证渊 | 任雪英 | 梁玲玲  | 栗青桃  |      | 1131                |
| 综 述                                                           |     |     |     |     |     |     |      |      |      |                     |
| 基于“气络学说”论治糖尿病性周围神经病变的探讨 .....                                 |     |     |     |     | 周吉  | 王海燕 |      |      |      | 1134                |
| 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂在 B 细胞恶性肿瘤中的治疗进展 .....                             |     |     |     |     | 曾梅梅 | 熊杰  | 张燕   |      |      | 1138                |
| 扶正祛邪法治疗胃癌的机制及研究进展 .....                                       |     |     |     |     | 穆鸿飞 | 杨阳  | 谭亚芹  |      |      | 1143                |
| 巨噬细胞 M1/M2 型极化在结直肠癌肝转移中的作用机制与研究进展 .....                       |     |     |     |     |     | 黄梅  | 袁继行  |      |      | 1148                |
| 作者·编者·读者 .....                                                |     |     |     |     |     |     |      |      |      | 1042、1068、1074、1087 |

期刊基本参数: CN13-1316/R \* 2002 \* m \* A4 \* 128 \* zh \* P \* ¥20.00 \* 1 500 \* 22 \* 2026-09

本期责任编辑: 马智      英文编辑: 马晓海

# CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT AND COMPLICATED CASES

Monthly      Established in June 2002      Volume 25, Number 9      18 September, 2026

**Responsible Institution**  
National Health Commission of  
the People's Republic of China

**Sponsor**  
Chinese Medical Doctor Association

**Editing**  
Editorial Board of Chinese Journal of Difficult  
and Complicated Cases

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

**Honorary Editor-in-Chief**  
Wu Yiling

**Editor-in-Chief**  
Jia Zhenhua

**Managing Director**  
Ma Zhi

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

**Printing**  
Shijiazhuang Dewenlin Printing House

**Overseas Distributor**  
China International Book  
Trading Corporation  
Code No.M6888

**Overseas Price**  
\$ 20.00 per issue; \$ 240.00 a year

**CSSN**  
ISSN 1671-6450    CN 13-1316/R

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

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

## CONTENTS

### Sepsis

|                                                                                                                                                           |                                                       |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------|
| <b>Constructing a 28-day survival prognosis prediction model for sepsis patients based on dynamic changes in serum inflammatory factors</b>               | <i>He Jiao, Mao Jun, Mao Ruichen, et al</i>           | 1025 |
| <b>Correlation between serum BMAL1 and sCR1 levels and myocardial injury and their prognostic value in patients with sepsis-related myocardial injury</b> | <i>Ren Jixuan, Gu Chang, Liao Xiaopang, et al</i>     | 1032 |
| <b>Changes and clinical value of serum miR-181c and miR-663b levels in patients with sepsis after burns</b>                                               | <i>Li Weishan, Qi Deli, Liu Po, et al</i>             | 1038 |
| <b>Analysis of the value of serum ACSL4, sLOX-1, and RETN as potential biomarkers for early diagnosis and prognosis of trauma complicated with sepsis</b> | <i>Hao Lin, Li Minling, Zhou Tong, et al</i>          | 1043 |
| <b>Predictive value of serum metabolism-energy dual-axis biomarkers for disease severity and clinical outcomes in patients with septic shock</b>          | <i>Pan Tianmeng, Zeng Xinye, Huang Yongjia, et al</i> | 1049 |

### Digestive System Disease

|                                                                                                                                                                                      |                                                      |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------|
| <b>Construction of a predictive model for the progression of Helicobacter pylori negative chronic gastritis based on dynamic changes in serum biomarkers</b>                         | <i>Zhang Chunfeng, Zhang Miao, Liu Zhenglu</i>       | 1055 |
| <b>Correlation and clinical value of PSPC1, TGF-β<sub>1</sub> and clinicopathological features of gastric cancer</b>                                                                 | <i>Chen Xiaoyin, Kong Fanjing, Ao Xianwei, et al</i> | 1062 |
| <b>The relationship between the expression of serum TRAF6 and FGF21 and the disease severity and prognosis in patients with liver cirrhosis with upper gastrointestinal bleeding</b> | <i>He Rongrong, Jiang Yong, Qi Xiangjuan, et al</i>  | 1069 |
| <b>Expression and clinical value analysis of MUC5B and MMP-9 in cholangiocarcinoma</b>                                                                                               | <i>Zhang Wujie, Li Honglei, Xie Yading, et al</i>    | 1075 |
| <b>Predictive value of early inflammatory clearance rate and soluble thrombomodulin levels for clinical outcomes in severe acute pancreatitis</b>                                    | <i>Xie Yuxiang, Li Jinguo, Pan Yuxiang, et al</i>    | 1081 |

Original Artical: Clinical Research

Machine learning-based prediction of re-dilation of residual aortic dissection after ascending aortic replacement using aortic CTA ..... Zhang Hongbo, Zhao Lei, Xue Yuan,et al 1088

The relationship between serum ADAR1, TMTC1 and Hcy levels and the degree of carotid artery stenosis in patients with cerebral infarction and their predictive value for the occurrence of vascular events after anticoagulation ..... Wang Wen, Yu Mingming, Xin Jiahou,et al 1094

Efficacy of self-designed Xingnao Fuyuan Decoction combined with piracetam in the treatment of vascular dementia after cerebral infarction and its influence on serum levels of NRG-1 and ANGPTL4 levels ..... Yan Mingyan, Qi Zhiyong, Xia Beiping,et al 1100

The predictive value of serum iNOS, KLF5 and Prdx6 for the failure of mechanical ventilation weaning in patients with acute respiratory failure ..... Han Xu, Shen Tao, Liu Qing,et al 1105

Changes in serum levels of miR-146a, TLR2 mRNA, and NF-κB mRNA in lung cancer patients with chemotherapy-associated pulmonary infection and their clinical significance ..... Hu Zhiping, Hu Qixin, Fu Haoyun,et al 1110

Original Article: Basic Research

WTAP regulates proliferation, migration, invasion and ferroptosis of trophoblast cells in preeclampsia via m6A methylation modification of STMN1 ..... Sun Wenping, Hai Yuting, Wang Pinhua,et al 1116

Meta Analysis

The predictive value of different blood pressure variability parameters during the acute stage of aneurysmal subarachnoid hemorrhage for neurological prognosis: A Meta-analysis ..... Deng Xuchang, Wen Li, Chen Maoqiang,et al 1124

Rare Case Report

Two cases of ruptured juvenile cystic adenomyoma: A report and literature review ..... Chang Zhengyuan, Ren Xueying, Liang Lingling,et al 1131

Review

Based on the "Qi Collaterals Theory" on the treatment of diabetic peripheral neuropathy ..... Zhou Ji, Wang Haiyan 1134

BTK inhibitors in the treatment of B-cell malignancies: recent advances ..... Zeng Meimei, Xiong Jie, Zhang Yan 1138

Mechanism and research progress of Fuzheng Quxie method in the treatment of gastric cancer ..... Mu Hongfei, Yang Yang, Tan Yaqin 1143

Role mechanism and research progress of macrophage M1/M2 polarization in liver metastasis of colorectal cancer ..... Huang Mei, Yuan Jihang 1148

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.001

脓毒症专题

# 基于血清炎症因子动态变化构建脓毒症患者 28 d 生存预后预测模型

何娇,毛骏,毛瑞臣,丁俊华,王力军,袁晓宇



基金项目: 天津市卫生健康科技项目 (TJWJ2025XK001); 南通市市级基础科学研究和社会民生科技项目 (MS2025057)

作者单位: 226000 江苏南通, 南通大学附属医院急诊医学中心 (何娇、毛骏、丁俊华、袁晓宇); 300000 天津医科大学

(何娇、毛瑞臣、王力军)

通信作者: 袁晓宇, E-mail: yyx11238@163.com

**【摘要】目的** 基于血清炎症因子动态变化构建脓毒症患者 28 d 生存预后预测模型, 并验证模型的预测效能。**方法** 回顾性选取 2022 年 11 月—2025 年 11 月南通大学附属医院急诊医学中心收治的脓毒症患者 187 例的临床资料, 根据 28 d 生存情况分为生存组 169 例与病死组 18 例。于患者入院即刻 (T0)、入院 48 h (T1)、入院 72 h (T2)、入院 7 d (T3) 共 4 个时间点检测血清降钙素原 (PCT)、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平; Cox 回归分析脓毒症患者 28 d 生存预后不良的独立危险因素, 并据此构建列线图预测模型; ROC 曲线、校准曲线及决策曲线分析评估模型的预测效能、校准度及临床实用性。**结果** 病死组患者年龄  $\geq 60$  岁比例、序贯器官衰竭评估 (SOFA) 评分高于生存组 ( $\chi^2/P=8.393/0.004$ ,  $t/P=4.259/<0.001$ ); T1、T2、T3 时病死组血清 PCT、hs-CRP 水平高于生存组 ( $t/P=19.908/<0.001$ ,  $65.848/<0.001$ ,  $60.545/<0.001$ ,  $79.925/<0.001$ ,  $29.775/<0.001$ ,  $332.407/<0.001$ ); 病死组  $\Delta$ PCT、 $\Delta$ hs-CRP 均高于生存组 ( $t/P=5.411/<0.001$ ,  $7.529/<0.001$ )。年龄  $\geq 60$  岁、SOFA 评分高、 $\Delta$ PCT 高、 $\Delta$ hs-CRP 水平高是脓毒症患者 28 d 生存预后不良的独立危险因素 [ $HR(95\%CI)=4.632(1.405\sim15.275)$ 、 $1.263(1.040\sim1.533)$ 、 $1.350(1.204\sim1.513)$ 、 $4.632(1.405\sim15.275)$ ]; 基于上述独立危险因素构建列线图预测模型, ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.949, 敏感度为 0.793, 特异度为 0.944, 约登指数为 0.737, 预测效能良好; 校准曲线显示, 模型预测值与实际 28 d 病死率一致性良好; 决策曲线提示, 模型在 0.01~0.99 阈值范围内具有良好的临床净获益。**结论** 基于血清 PCT、hs-CRP 动态变化量 ( $\Delta$ PCT、 $\Delta$ hs-CRP) 与年龄  $\geq 60$  岁、SOFA 评分构建的列线图模型对脓毒症患者 28 d 生存预后具有良好的预测效能, 且模型校准度及临床实用性均较佳。

**【关键词】** 脓毒症; 降钙素原; C 反应蛋白; 生存预后; 预测模型

**【中图分类号】** R631 **【文献标识码】** A

**Constructing a 28-day survival prognosis prediction model for sepsis patients based on dynamic changes in serum inflammatory factors** He Jiao\*, Mao Jun, Mao Ruichen, Ding Junhua, Wang Lijun, Yuan Xiaoyu. \* Emergency Medicine Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu, Nantong 226000, China

**Funding program:** Tianjin Municipal Health Science and Technology Project (TJWJ2025XK001); Nantong City's Municipal Basic Scientific Research and Social Livelihood Technology Project (MS2025057)

**Corresponding author:** Yuan Xiaoyu, E-mail: yyx11238@163.com

**【Abstract】Objective** To construct a 28-day survival prognosis prediction model for sepsis patients based on the dynamic changes of serum inflammatory factors and to verify the predictive effectiveness of the model. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the medical records of 187 sepsis patients admitted to the general ward and Intensive Care Unit (ICU) of the Emergency Medicine Department at the Emergency Medicine Center of Nantong University Affiliated Hospital between November 2022 and November 2025. They were divided into a survival group and a mortality group based on their 28-day survival status. Serum procalcitonin (PCT) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels were measured immediately upon admission (T0), 48 hours after admission (T1), 72 hours after admission (T2), and 7 days after admission (T3), and baseline data of the patients were collected. Independent risk factors for poor 28-day survival prognosis were identified through Cox regression analysis, and a nomogram prediction model was constructed based on these factors. The predictive efficacy, calibration degree, and clinical practicability of the model were evaluated through receiver operating characteristic

(ROC) curve analysis, calibration curve analysis, and decision curve analysis. **Results** Of the 187 patients, 169 survived and 18 died, with a 28-day all-cause mortality rate of 9.63%. The proportion of patients aged  $\geq 60$  years and the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score were significantly higher in the mortality group than in the survival group ( $\chi^2/P=8.393/0.004$ ,  $t/P=4.259/<0.001$ ). Serum PCT and hs-CRP levels in the survival group showed a gradually decreasing trend at T1, T2, and T3 compared to T0 ( $F/P=222.729/<0.001$ ,  $287.902/<0.001$ ). In the mortality group, serum PCT and hs-CRP levels showed a gradually increasing trend at T1 and T2 compared to T0, and decreased at T3 ( $F/P=39.319/<0.001$ ,  $56.831/<0.001$ ). The levels of PCT and hs-CRP in the mortality group at T1 - T3 were significantly higher than those in the survival group ( $t/P=19.908/<0.001$ ,  $65.848/<0.001$ ,  $60.545/<0.001$ ,  $79.925/<0.001$ ,  $29.775/<0.001$ ,  $332.407/<0.001$ ). Compared with the survival group, the mortality group showed significantly higher  $\Delta$ PCT and  $\Delta$ hs-CRP ( $t/P=5.411/<0.001$ ,  $7.529/<0.001$ ). Age  $\geq 60$  years, high SOFA score, and high levels of  $\Delta$ PCT and  $\Delta$ hs-CRP were independent risk factors for poor 28-day survival prognosis in sepsis patients [ $HR(95\% CI)=4.632 (1.405-15.275)$ ,  $1.263 (1.040-1.533)$ ,  $1.350 (1.204-1.513)$ ,  $4.632 (1.405-15.275)$ ]. Based on the independent risk factors mentioned above, a nomogram prediction model was constructed, with an area under the ROC curve (AUC) of 0.949, sensitivity of 0.793, specificity of 0.944, and Youden index of 0.737, indicating good predictive performance. The calibration curve showed good consistency between the predicted values of the model and the actual 28-day mortality rate. The decision curve suggested that the model had a good clinical net benefit within the threshold range of 0.01–0.99. **Conclusion** The nomogram model based on dynamic changes in serum PCT and hs-CRP ( $\Delta$ PCT,  $\Delta$ hs-CRP), age  $\geq 60$  years, and SOFA score has good predictive power for the 28-day survival prognosis of sepsis patients, and the model calibration and clinical practicality are both good.

**【Key words】** Sepsis; Procalcitonin; C-reactive protein; Survival prognosis; Prediction model

脓毒症病情进展迅猛,并发症复杂,全球病死率达 15%~40%,其 28 d 生存预后评估对临床决策至关重要<sup>[1]</sup>。目前,临床常用急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 和序贯器官衰竭评估 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分来评估脓毒症患者的生存预后,但上述方法多依赖静态生理指标,难以捕捉病程中炎症反应的动态演变,对早期轻症患者预后判断的区分能力有限<sup>[2-3]</sup>。血清降钙素原 (procalcitonin, PCT) 和高敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 是脓毒症炎症反应的核心生物标志物,其水平变化与病情严重程度、治疗应答及预后密切相关<sup>[4-5]</sup>。然而,现有研究多聚焦于单一时间点的炎症因子检测,忽视了炎症因子“激活-峰值-消退”的动态变化特征,无法全面反映免疫失衡与病情进展的关联,导致预测模型的时效性和准确性欠佳。鉴于此,本研究旨在分析血清炎症因子动态变化与脓毒症患者 28 d 生存结局的关系,筛选独立预测指标并构建预后模型,以期为临床早期识别高危人群、制定个体化干预策略提供生物学依据,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2022 年 11 月—2025 年 11 月南通大学附属医院急诊医学中心收治的 187 例脓毒症患者的临床资料,其中男 98 例,女 89 例,年龄 32~68 (56.74 $\pm$ 5.58) 岁。本研究已获得医院医学伦理委员会批准 (2024-k045-01),因本研究为回顾性研究,

故豁免患者签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 患者参照《中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识》<sup>[6]</sup> 诊断为脓毒症,即存在明确或可疑感染,且 SOFA 评分  $\geq 2$  分。(1) 纳入标准:①年龄  $\geq 18$  岁,性别不限;②入院后在规定时间内完成血清炎症因子检测。(2) 排除标准:①合并活动性肺结核、自身免疫性疾病、慢性炎症肠病等其他可能影响血清炎症因子水平的疾病;②合并晚期恶性肿瘤、终末期肝硬化、终末期肾病等严重疾病,可能影响生存状况;③入院时已处于脑死亡状态、自主呼吸停止,短时间内可能死亡的患者;④长期使用免疫抑制剂、糖皮质激素或生物制剂治疗;⑤规定时间内未完成炎症因子检测,或检测标本存在溶血、污染等情况;⑥病历资料缺失。

## 1.3 观察指标与方法

1.3.1 临床资料收集:(1) 人口学特征,包括性别、年龄、体质量指数 (BMI)、吸烟史、饮酒史;(2) 临床特征,包括基础疾病、感染类型、感染部位、感染病原体、入院时生命体征 (心率、呼吸频率)、格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma scale, GCS)<sup>[7]</sup>、SOFA 评分<sup>[8]</sup>;(3) 治疗情况,包括抗生素使用时间、抗菌用药种类、血管活性药物使用情况、机械通气时间、肾脏替代治疗、24 h 液体复苏量。

1.3.2 实验室指标检测:(1) 血清炎症因子水平检测。于患者入院即刻 (T0)、入院 48 h (T1)、入院 72 h (T2)、入院 7 d (T3) 共 4 个时间点采集外周静脉血 5 ml,置于无抗凝剂真空采血管中,室温静置 30 min

后,离心留取血清-80℃冰箱冻存待测。采用磁微粒化学发光法检测 PCT 水平(试剂盒购自浙江普施康生物科技有限公司,货号:6013);胶乳增强免疫散射比浊法检测 hs-CRP 水平(试剂盒购自深圳市帝迈生物技术有限公司,货号:6104);计算血清 PCT、hs-CRP 变化量(ΔPCT、Δhs-CRP), $\Delta PCT/hs-CRP = (T2 \text{ 时 } PCT/hs-CRP \text{ 水平}-T0 \text{ 时 } PCT/hs-CRP \text{ 水平})$ ,因入院 72 h 血清 PCT、hs-CRP 水平达到峰值,本研究将 T2 时的检测值作为主要观察点。(2)血常规和凝血功能检测。患者入院即刻,分别采集外周静脉血于 EDTA 抗凝管和枸橼酸钠抗凝管中。EDTA 抗凝全血采用 PE-7000 血细胞分析仪(深圳市普康电子有限公司)检测白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(NEU)、淋巴细胞计数(LYM);枸橼酸钠抗凝血经离心分离血浆后,采用 GW-6000 凝血分析仪(山东艾科达生物科技有限公司)检测 D-二聚体(D-D)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)。(3)肝、肾功能检测。于患者入院即刻取血清,采用 SK6000 生化分析仪(深圳市盛信康科技有限公司)检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)水平。

1.3.3 生存预后判定:以患者入院时间为随访起点,住院期间每日通过电子病历系统记录患者生命体征、器官功能状态、治疗方案调整及病情变化;出院患者分别于出院后 7 d、14 d、21 d、28 d 进行电话随访,详细记录生存状态及再入院情况。本研究设定 28 d 全因死亡率为主要结局指标,即患者入院后 28 d 内因感染、器官功能衰竭、并发症等任何原因导致的病死,均判定为终点事件;随访满 28 d 仍存活者,判定为非终点事件。根据 28 d 生存情况分为生存组 169 例与病死组 18 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件分析统计数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或 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;Cox 回归分析脓毒症患者 28 d 生存预后不良的独立危险因素,并据此构建列线图预测模型;ROC 曲线、校准曲线及决策曲线分析评估模型的预测效能、校准度及临床实用性。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床资料比较 脓毒症患者 187 例的 28 d 全因死亡率为 9.63%(18/187)。病死组患者年龄≥60 岁比例、SOFA 评分高于生存组(*P*均<0.01),见表 1。

表 1 病死组和生存组脓毒症患者临床资料比较  
Tab.1 Comparison of clinical data between septic patients in the death group and survival group

| 项 目                                        | 生存组<br>( <i>n</i> = 169) | 病死组<br>( <i>n</i> = 18) | $\chi^2/t$ 值 | <i>P</i> 值 |
|--------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------|------------|
| 性别[例(%)]                                   |                          |                         | 0.605        | 0.437      |
| 男                                          | 87(51.48)                | 11(61.11)               |              |            |
| 女                                          | 82(48.52)                | 7(38.89)                |              |            |
| 年龄[例(%)]                                   |                          |                         | 8.393        | 0.004      |
| <60 岁                                      | 98(57.99)                | 4(22.22)                |              |            |
| ≥60 岁                                      | 71(42.01)                | 14(77.78)               |              |            |
| 体质指数( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) | 24.86±3.21               | 25.10±3.37              | 0.299        | 0.765      |
| 吸烟史[例(%)]                                  | 75(44.38)                | 6(33.33)                | 0.808        | 0.369      |
| 饮酒史[例(%)]                                  | 55(32.54)                | 7(38.89)                | 0.295        | 0.587      |
| 基础疾病[例(%)]                                 |                          |                         |              |            |
| 高血压                                        | 62(36.69)                | 10(55.56)               | 2.446        | 0.118      |
| 糖尿病                                        | 45(26.63)                | 8(44.44)                | 2.543        | 0.111      |
| 冠心病                                        | 30(17.75)                | 6(33.33)                | 1.637        | 0.201      |
| 感染类型[例(%)]                                 |                          |                         | 0.355        | 0.551      |
| 社区获得性感染                                    | 106(62.72)               | 10(55.56)               |              |            |
| 院内感染                                       | 63(37.28)                | 8(44.44)                |              |            |
| 感染部位[例(%)]                                 |                          |                         | -            | 0.967*     |
| 肺部                                         | 98(58.00)                | 12(66.67)               |              |            |
| 泌尿系统                                       | 28(16.57)                | 2(11.11)                |              |            |
| 腹腔                                         | 31(18.34)                | 3(16.67)                |              |            |
| 血流                                         | 8(4.73)                  | 1(5.56)                 |              |            |
| 其他                                         | 4(2.37)                  | 0                       |              |            |
| 感染病原体[例(%)]                                |                          |                         | -            | 0.998*     |
| 大肠埃希菌                                      | 30(17.75)                | 3(16.67)                |              |            |
| 肺炎克雷伯杆菌                                    | 35(20.71)                | 4(22.22)                |              |            |
| 铜绿假单胞菌                                     | 20(11.83)                | 2(11.11)                |              |            |
| 鲍曼不动杆菌                                     | 22(13.02)                | 2(11.11)                |              |            |
| 金黄色葡萄球菌                                    | 20(11.83)                | 3(16.67)                |              |            |
| 肺炎链球菌                                      | 33(19.53)                | 3(16.67)                |              |            |
| 其他                                         | 9(5.33)                  | 1(5.56)                 |              |            |
| 心率( $\bar{x}\pm s$ , 次/min)                | 97.80±16.91              | 98.50±17.23             | 0.166        | 0.869      |
| 呼吸频率( $\bar{x}\pm s$ , 次/min)              | 21.74±4.50               | 22.17±4.76              | 0.381        | 0.704      |
| GCS 评分( $\bar{x}\pm s$ , 分)                | 8.07±2.40                | 8.39±2.59               | 0.539        | 0.590      |
| SOFA 评分( $\bar{x}\pm s$ , 分)               | 6.05±2.03                | 8.22±2.34               | 4.259        | <0.001     |
| 抗生素使用时间( $\bar{x}\pm s$ , d)               | 8.80±3.23                | 9.17±3.52               | 0.448        | 0.655      |
| 抗生素使用种类[例(%)]                              |                          |                         | 0.355        | 0.552      |
| ≥2 种                                       | 106(62.72)               | 10(55.56)               |              |            |
| <2 种                                       | 63(37.28)                | 8(44.44)                |              |            |
| 血管活性药物使用[例(%)]                             | 78(46.15)                | 12(66.67)               | 2.742        | 0.098      |
| 机械通气时间( $\bar{x}\pm s$ , d)                | 4.95±1.25                | 5.28±1.41               | 1.038        | 0.301      |
| 肾脏替代治疗[例(%)]                               | 18(10.65)                | 4(22.22)                | 1.132        | 0.287      |
| 24 h 液体复苏量( $\bar{x}\pm s$ , L)            | 2.78±0.22                | 2.84±0.22               | 0.509        | 0.611      |
| WBC( $\bar{x}\pm s$ , ×10 <sup>9</sup> /L) | 14.45±4.10               | 14.82±4.26              | 0.363        | 0.717      |
| NEU( $\bar{x}\pm s$ , %)                   | 83.24±8.24               | 85.36±8.42              | 1.036        | 0.030      |
| LYM( $\bar{x}\pm s$ , ×10 <sup>9</sup> /L) | 0.92±0.35                | 0.88±0.38               | 0.457        | 0.648      |
| D-D( $\bar{x}\pm s$ , mg/L)                | 3.46±0.72                | 3.52±0.75               | 0.335        | 0.738      |
| PT( $\bar{x}\pm s$ , s)                    | 14.65±2.23               | 15.24±2.30              | 1.064        | 0.289      |
| APTT( $\bar{x}\pm s$ , s)                  | 36.18±6.20               | 38.54±6.42              | 1.530        | 0.128      |
| ALT( $\bar{x}\pm s$ , U/L)                 | 59.12±5.62               | 58.32±5.46              | 0.576        | 0.566      |
| AST( $\bar{x}\pm s$ , U/L)                 | 62.08±6.89               | 60.16±7.24              | 1.119        | 0.265      |
| SCr( $\bar{x}\pm s$ , μmol/L)              | 113.10±17.24             | 115.42±15.36            | 0.548        | 0.584      |
| BUN( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)              | 9.23±3.56                | 9.82±3.64               | 0.667        | 0.506      |

注: \* 采用 Fisher 确切概率法。

2.2 2 组不同时间点血清炎性因子水平比较 T0、T1、T2、T3 时生存组血清 PCT、hs-CRP 水平呈逐渐下降趋势 ( $P<0.01$ ), T0、T1、T2 时病死组血清 PCT、hs-CRP 水平呈逐渐升高趋势, T3 时下降 ( $P<0.01$ ); 组间比较显示, T0 时 2 组血清 PCT、hs-CRP 水平差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), T1~T3 时病死组血清 PCT、hs-CRP 水平高于生存组 ( $P<0.01$ ), 见表 2; 病死组  $\Delta$ PCT、 $\Delta$ hs-CRP [ $(3.87\pm5.10)$ 、 $(26.82\pm31.67)$ ] 均高于生存组 [ $(-2.70\pm2.16)$ 、 $(-30.88\pm22.48)$ ], 差异有统计学意义 ( $t/P=5.411/ <0.001$ 、 $7.529/ <0.001$ )。

表 2 生存组与病死组脓毒症患者不同时间点血清炎性因子水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.2 Comparison of serum inflammatory factor levels at different time points between septic patients in the death group and survival group

| 组 别                | 时间 | PCT( $\mu$ g/L) | hs-CRP( mg/L)     |
|--------------------|----|-----------------|-------------------|
| 生存组<br>( $n=169$ ) | T0 | 4.81 $\pm$ 1.98 | 62.45 $\pm$ 20.00 |
|                    | T1 | 2.50 $\pm$ 1.49 | 34.16 $\pm$ 16.33 |
|                    | T2 | 2.11 $\pm$ 0.88 | 31.58 $\pm$ 10.08 |
|                    | T3 | 1.20 $\pm$ 0.50 | 18.20 $\pm$ 6.64  |
| 病死组<br>( $n=18$ )  | T0 | 4.90 $\pm$ 2.20 | 63.10 $\pm$ 21.10 |
|                    | T1 | 5.80 $\pm$ 3.10 | 72.64 $\pm$ 19.40 |
|                    | T2 | 8.77 $\pm$ 3.62 | 89.92 $\pm$ 27.49 |
|                    | T3 | 7.12 $\pm$ 4.60 | 86.18 $\pm$ 15.67 |
| F/P 生存组内值          |    | 222.729/ <0.001 | 287.902/ <0.001   |
| F/P 病死组内值          |    | 39.319/ <0.001  | 56.831/ <0.001    |
| t/P T1 时组间值        |    | 19.908/ <0.001  | 65.848/ <0.001    |
| t/P T2 时组间值        |    | 60.545/ <0.001  | 79.925/ <0.001    |
| t/P T3 时组间值        |    | 29.775/ <0.001  | 332.407/ <0.001   |

2.3 Cox 回归分析脓毒症患者 28 d 生存预后不良的独立危险因素 以脓毒症患者 28 d 生存预后不良为因变量 (1 = 病死, 0 = 生存), 以年龄、SOFA 评分、 $\Delta$ PCT、 $\Delta$ hs-CRP 为自变量进行 Cox 回归分析, 结果显示: 年龄  $\geq 60$  岁、SOFA 评分高、 $\Delta$ PCT 高、 $\Delta$ hs-CRP 水平高是脓毒症患者 28 d 生存预后不良的独立危险因素 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), 见表 3。

表 3 Cox 回归分析脓毒症患者 28 d 生存预后不良的独立危险因素

Tab.3 Multivariate Cox regression analysis of factors influencing poor 28-day survival prognosis in sepsis patients

| 自变量               | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值    | HR 值  | 95%CI       |
|-------------------|-----------|-------|--------|--------|-------|-------------|
| 年龄 $\geq 60$ 岁    | 1.533     | 0.609 | 6.341  | 0.012  | 1.632 | 1.274~1.675 |
| SOFA 评分高          | 0.233     | 0.099 | 5.539  | 0.019  | 1.263 | 1.040~1.533 |
| $\Delta$ PCT 高    | 0.300     | 0.058 | 26.491 | <0.001 | 1.350 | 1.204~1.513 |
| $\Delta$ hs-CRP 高 | 0.026     | 0.006 | 21.600 | <0.001 | 1.528 | 1.305~1.595 |

2.4 脓毒症患者 28 d 生存预后不良的列线图预测模型构建 基于脓毒症患者 28 d 生存预后的独立危险因素, 使用 R 软件构建列线图预测模型, 根据各变量的不同结果取相应分数值, 将所有分值相加获得总分, 判断对应患者的病死风险, 见图 1。

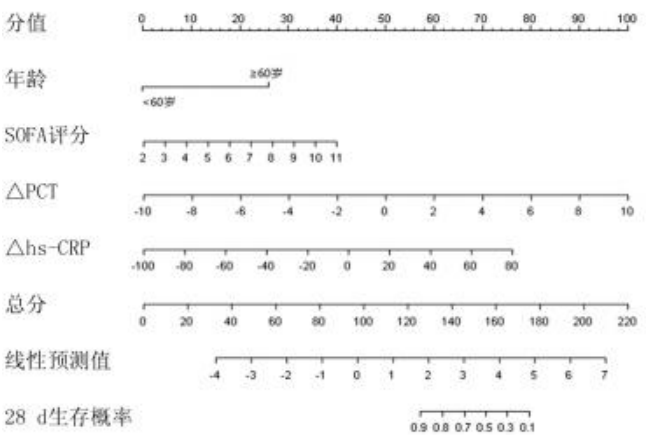


图 1 脓毒症患者 28 d 生存预后的列线图预测模型

Fig.1 Nomogram predictive model for 28-day survival prognosis in sepsis patients

2.5 脓毒症患者 28 d 生存预后不良的列线图预测模型的内部验证 经 Bootstrap (B = 1000) 法进行内部验证, 结果显示, 列线图模型的内部校正曲线与理想曲线的拟合反映良好, 呈高度重合, 见图 2。C-index 为 0.952; ROC 曲线显示, 脓毒症患者 28 d 生存预后不良的列线图模型预测效能较好, 曲线下面积 (AUC) 为 0.949, 敏感度为 0.793, 特异度为 0.944, 约登指数为 0.737, 见图 3。决策曲线显示, 在 0.01~0.99 阈值范围内, 净收益率  $>0$ , 提示模型具有较好的临床净效益, 见图 4。

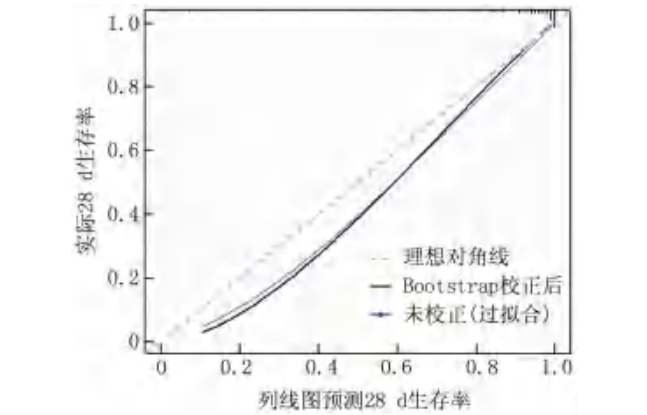


图 2 脓毒症患者 28 d 生存预后不良的列线图模型的校正曲线

Fig.2 Calibration curve of the Nomogram model predicting poor 28-day survival prognosis in sepsis patients

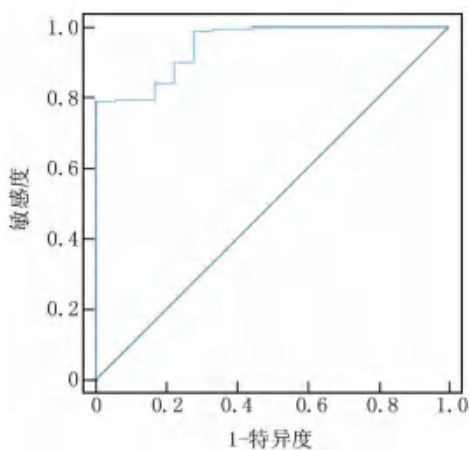


图 3 脓毒症患者 28 d 生存预后不良列线图模型的 ROC 曲线  
Fig.3 ROC curve of the Nomogram model predicting poor 28-day survival prognosis in sepsis patients

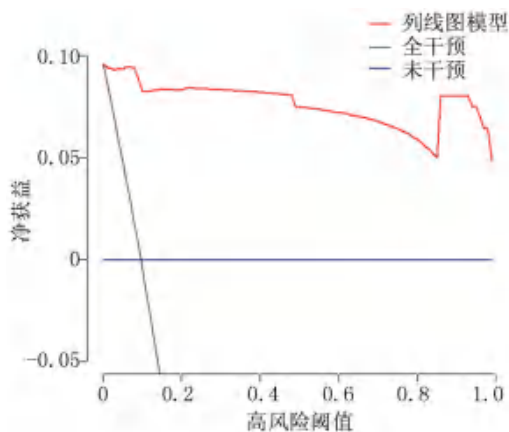


图 4 脓毒症患者 28 d 生存预后不良列线图模型的决策曲线  
Fig.4 Decision curve of the Nomogram model predicting poor 28-day survival prognosis in sepsis patients

### 3 讨论

脓毒症的核心特征是感染诱发的全身炎症反应失控,血清炎症因子作为关键介质,其水平动态变化直接反映病情进展及器官损伤程度,是临床评估患者预后的核心靶点<sup>[9]</sup>。本研究聚焦血清 PCT、hs-CRP 动态变化规律,结果显示,上述指标在生存组与病死组间存在显著差异,且其动态变化量( $\Delta$ PCT、 $\Delta$ hs-CRP)是影响患者 28 d 生存预后的独立危险因素,为完善脓毒症预后评估体系提供了关键依据。

从病理生理机制来看,脓毒症发生后,病原体及其毒素可激活单核-巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞,触发炎症瀑布效应,促使 PCT、hs-CRP 等炎症因子大量释放<sup>[10]</sup>。PCT 是细菌感染特异性标志物,与细菌毒素直接关联,感染后 2~3 h 即显著升高,且表达不受

非感染性炎症因素干扰,可直接反映感染控制效果与组织损伤进展<sup>[11]</sup>。本研究中,生存组 T1、T2、T3 时血清 PCT 水平较 T0 逐渐下降,提示早期抗感染治疗有效,细菌毒素得以清除,全身炎症反应得以控制;而病死组 PCT 水平进行性升高,提示感染未被遏制,毒素持续刺激机体,引发全身炎症反应失控,最终导致多器官功能损伤<sup>[12-13]</sup>。hs-CRP 作为经典急性时相反应蛋白,于机体感染后 6~8 h 开始升高;若脓毒症病情进展或加重,其血清水平可在 24~72 h 达到峰值<sup>[14]</sup>。生存组 T1、T2、T3 时血清 hs-CRP 水平呈动态下降趋势,反映机体炎症反应状态逐渐缓解、组织修复进程启动;而病死组血清 hs-CRP 持续升高,提示炎症反应未被控制,毛细血管渗漏、组织水肿等病理改变加重,最终对患者预后产生不良影响<sup>[15]</sup>。 $\Delta$ PCT、 $\Delta$ hs-CRP 作为炎症因子动态变化的指标,可直接反映炎症因子升降幅度,其数值越高,提示炎症反应失控越严重、患者病死风险越高,这也阐明了二者变化量作为患者 28 d 生存预后不良独立危险因素的内在机制。

本研究基于脓毒症的病程特点、炎症反应时程及临床实践需求综合考量,选择入院 72 h 作为炎症因子动态变化的主要观察点。从炎症反应的时间规律来看,入院 48 h 内,患者接受初始抗感染、液体复苏等治疗,炎症因子水平受治疗干预的瞬时影响较大,波动较为剧烈,难以客观反映病情真实变化趋势。而入院 72 h 时,短期治疗干扰逐渐减弱,炎症反应进入相对稳定阶段,此时炎症因子水平变化可精准体现感染控制效果与机体炎症反应应答的平衡状态。同时,入院 72 h 是脓毒症治疗效果评估的关键时间窗口,符合国际脓毒症指南中“72 h 治疗反应评估”的临床实践原则<sup>[16]</sup>。若此时炎症因子呈下降趋势,提示治疗方案有效,可维持原策略;若指标持续升高,则需及时调整抗感染方案或强化器官功能支持,对临床决策具有直接指导价值。此外,入院 72 h 时,PCT、hs-CRP 等炎症因子变化趋势已明确,相较于早期时间点的不确定性和晚期滞后性,该时间点指标更具预测时效性,可早期识别预后不良的高危患者。国内研究显示,脓毒症患者入院 72 h 炎症因子水平动态变化与预后密切相关<sup>[17-18]</sup>。国外相关研究亦证实,脓毒症患者发病 72 h 的 PCT、CRP 预测病死风险的 AUC 分别为 0.82 和 0.78,显示出良好的预测效能。上述研究进一步佐证了本研究将 72 h 作为炎症因子动态变化关键观察时间点的合理性<sup>[19]</sup>。

除血清炎症因子动态变化外,年龄 $\geq 60$ 岁、SOFA 评分高亦是脓毒症患者 28 d 生存预后的独立危险因

素,与既往研究结论相符<sup>[20]</sup>。但相较于炎症因子的动态预测价值,其作用更侧重于反映患者基础状态与初始病情严重程度。老年患者( $\geq 60$ 岁)由于免疫功能生理性衰退,淋巴细胞增殖能力下降、抗体产生不足,对病原体的清除能力减弱,感染后易引发炎症反应失控<sup>[21]</sup>。同时,老年患者常合并高血压、糖尿病、慢性心肺疾病等基础疾病,器官储备功能降低,更易出现多器官功能障碍综合征,进一步增加病死风险。SOFA 评分主要聚焦于多器官功能障碍的评估,其分值升高意味着多器官功能受累且损伤程度加重,直接影响患者预后转归<sup>[22-26]</sup>。本研究中,病死组年龄 $\geq 60$ 岁占比、SOFA 评分显著高于生存组,进一步证实上述指标在脓毒症 28 d 生存预后评估中的重要价值。但需明确的是,此类静态指标难以反映治疗过程中的病情动态变化,需与炎症因子动态指标结合,才能实现更精准的预后评估。

基于血清炎症因子动态变化( $\Delta$ PCT、 $\Delta$ hs-CRP)及年龄、SOFA 评分等独立危险因素,本研究构建了脓毒症患者 28 d 生存预后的列线图预测模型。模型验证结果显示,AUC 为 0.949,敏感度(0.793)和特异度(0.944)处于较高水平,提示模型具有较好的区分能力;校准曲线显示预测值与实际 28 d 病死率一致性良好,表明模型拟合度佳;决策曲线分析提示,模型在 0.01~0.99 阈值范围内具有良好的临床净获益,证实其具备实际应用价值。与传统预后评估方法相比,本模型的核心优势在于整合了动态指标与静态指标,其中动态炎症因子变化量反映病情变化趋势,静态指标反映基础状态与初始病情严重程度,二者互补使评估维度更全面。此外,列线图通过直观的分值计算方式量化患者病死风险,操作简便,无需复杂计算,便于临床医生快速应用,尤其适用于重症医学科繁忙的临床场景,该模型可帮助临床医生早期识别高危患者,针对高风险人群制定个体化治疗方案,从而实现精准医疗,改善患者预后<sup>[27-29]</sup>。

本研究仍存在一定局限性:其一,本研究为单中心研究,样本量相对有限,可能存在选择偏倚;其二,仅检测了血清 PCT、hs-CRP 2 种常见炎症因子,未纳入新型炎症相关生物标志物,可能遗漏部分高价值的预后预测指标;其三,虽明确入院 72 h 为核心观察点的合理性,但未深入探讨不同监测间隔对预测效能的影响,监测方案仍有进一步优化空间。未来研究可开展多中心研究,扩大样本量,以提高模型的普适性与预测精度;其次,探索新型炎症相关标志物,丰富脓毒症预后评估维度,进一步提升预测效能;最后,基于本研究构

建的列线图模型开展临床干预性研究,验证针对高危人群的强化治疗策略是否能降低患者病死率,为临床实践提供更可靠的循证医学证据。

#### 4 结 论

血清 PCT、hs-CRP 动态变化与脓毒症患者 28 d 生存预后存在密切关联,生存组患者血清 PCT、hs-CRP 随病程进展呈逐步下降态势,反映机体炎症反应及感染状态逐渐得到控制;而病死组 2 项炎症标志物则呈现持续性升高,并在入院 72 h 达到峰值,提示病情不断恶化、全身炎症反应难以逆转。同时,血清 PCT、hs-CRP 变化量( $\Delta$ PCT、 $\Delta$ hs-CRP)、年龄 $\geq 60$ 岁及高 SOFA 评分均为影响脓毒症患者 28 d 生存预后的独立危险因素。基于上述独立危险因素构建的列线图预测模型,具备理想的预测效能、拟合校准度与临床适用价值,能够精准评估患者预后风险,可为临床早期筛查脓毒症高危人群、预判病死风险以及制定个体化干预治疗方案,提供可靠的循证医学参考依据。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

何娇、毛俊:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;毛瑞臣、丁俊华:提出研究思路,实施研究过程,分析试验数据;王力军:统计学分析;袁晓宇:修订论文、论文终审

**参考文献**

- [1] La Via L, Sangiorgio G, Stefani S, et al. The global burden of sepsis and septic shock [J]. *Epidemiologia (Basel)*, 2024, 5(3): 456-478. DOI: 10.3390/epidemiologia5030032.
- [2] Sethi SM, Ahmed AS, Iqbal M, et al. Acute physiology and chronic health evaluation score and mortality of patients admitted to intermediate care units of a hospital in a low- and middle-income country: A cross-sectional study from Pakistan [J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2023, 13(3): 97-103. DOI: 10.4103/ijciis.ijciis\_83\_22.
- [3] Pölkki A, Pekkarinen PT, Takala J, et al. Association of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) components with mortality [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2022, 66(6): 731-741. DOI: 10.1111/aas.14067.
- [4] 王历, 彭适, 蔡馨, 等. 血清 PKM2 与 PCT 联合对脓毒症患者的诊断价值研究 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(12): 1233-1237. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.12.001.
- [5] 脓毒症相关炎症标志物急诊应用共识专家组. 脓毒症相关炎症标志物急诊应用专家共识 [J]. *临床急诊杂志*, 2025, 26(5): 293-301. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2025.05.001.
- [6] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识 [J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(7): 517-529. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2020.07.001.
- [7] Enriquez CM, Chisholm KH, Madden LK, et al. Glasgow coma scale: Generating clinical standards [J]. *J Neurosci Nurs*, 2019, 51(3): 142-146. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000448.

- [ 8 ] Lambden S, Laterre PF, Levy MM, et al. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials[J]. Crit Care, 2019, 23 ( 1 ) : 374. DOI: 10.1186/s13054-019-2663-7.
- [ 9 ] Gallenstein N, Tichy L, Weigand MA, et al. Notch signaling in acute inflammation and sepsis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 ( 4 ) : 3458. DOI: 10.3390/ijms24043458.
- [ 10 ] Hua T, Yao F, Wang H, et al. Megakaryocyte in sepsis: The trinity of coagulation, inflammation and immunity[J]. Crit Care, 2024, 28 ( 1 ) : 442. DOI: 10.1186/s13054-024-05221-6.
- [ 11 ] Huang YH, Chen CJ, Shao SC, et al. Comparison of the diagnostic accuracies of monocyte distribution width, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care Med, 2023, 51 ( 5 ) : 106-114. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005820.
- [ 12 ] 聂炳荣, 陈宇彬, 刘玉荣, 等. 基于智能决策系统与白细胞, 降钙素原, 超敏 C 反应蛋白水平建立脓毒症预后模型效能分析[J]. 广东医学, 2025, 46 ( 6 ) : 919-924. DOI: 10.13820/j.cnki.gdylx.20250187.
- [ 13 ] 江仁, 欧阳招兰, 易思奇. 脓毒症血清降钙素原清除与 28 d 院内死亡风险的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2025, 35 ( 21 ) : 3254-3259. DOI: 10.11816/cn.ni.2025-250872.
- [ 14 ] 房启文, 李海新, 许娜娜, 等. PCT, hs-CRP 及 sPLA2-II A 检测在脓毒症临床评价中的应用价值[J]. 河北医科大学学报, 2023, 44 ( 10 ) : 1157-1161, 1184. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2023.10.008.
- [ 15 ] Song W, Tian F, Wang Y, et al. Predictive value of C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 on 30-day mortality in patients with bloodstream infections[J]. Med Clin ( Barcelona ), 2023, 160 ( 12 ) : 540-546. DOI: 10.1016/j.medcli.2023.01.022.
- [ 16 ] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021[J]. Crit Care Med, 2021, 49 ( 11 ) : 1063-1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.
- [ 17 ] Varga NI, Benea AT, Suba MI, et al. Predicting mortality in sepsis: The role of dynamic biomarker changes and clinical scores: A retrospective cohort study[J]. Diagnostics ( Basel ), 2024, 14 ( 17 ) : 1973. DOI: 10.3390/diagnostics14171973.
- [ 18 ] 王晓林, 李静, 黄艳丽. ICU 脓毒症患者入院 72h 内肝素结合蛋白、降钙素原和白细胞计数的临床价值研究[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24 ( 4 ) : 624-626. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2020.04.026.
- [ 19 ] Daud M, Khan MB, Qudrat QU, et al. Role of C-reactive protein and procalcitonin in early diagnostic accuracy and their prognostic significance in sepsis[J]. Cureus, 2024, 16 ( 9 ) : e70358. DOI: 10.7759/cureus.70358.
- [ 20 ] 刘林, 汤家才, 刘杰, 等. 安徽省 ICU 脓毒症流行病学特点及预后影响因素[J]. 中国急救医学, 2024, 44 ( 12 ) : 1092-1098. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2024.12.012.
- [ 21 ] 路朋宇, 韦玉山, 黄伟. 细菌性血行性感染的脓毒症患者预后影响因素分析及预测模型建立[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2023, 22 ( 7 ) : 470-475. DOI: 10.7507/1671-6205.202305005.
- [ 22 ] Hwang SY, Kim IK, Jeong D, et al. Korean Shock Society ( KoSS ) investigators. Prognostic performance of sequential organ failure assessment, acute physiology and chronic health evaluation III, and simplified acute physiology score II scores in patients with suspected infection according to intensive care unit type[J]. J Clin Med, 2023, 12 ( 19 ) : 6402. DOI: 10.3390/jcm12196402.
- [ 23 ] 邢俊, 石佳, 李杰. 清瘟败毒饮对脓毒症毒热证患者凝血功能和炎症指标的影响[J]. 河北中医, 2022, 44 ( 3 ) : 402-405, 455. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2022.03.012.
- [ 24 ] 许晓函, 胡威龙, 王润珠, 等. 西维来司他钠治疗时机对脓毒症急性呼吸窘迫综合征患者的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2025, 33 ( 1 ) : 94-97. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.287.
- [ 25 ] 胡海强, 江怡, 谢勇. 血必净注射液对脓毒症患者炎症因子水平及序贯器官功能衰竭评分的影响[J]. 中国当代医药, 2024, 31 ( 24 ) : 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.24.007.
- [ 26 ] 郑派, 黎百强, 黄彪. 血清细胞因子信号转导负调控因子、GATA 结合蛋白与脓毒症患者临床预后相关性[J]. 临床军医杂志, 2025, 53 ( 3 ) : 265-269. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2025.03.10.
- [ 27 ] 巴提马汗·苏来曼, 雷婷茹, 毛雨婷, 等. 基于 NPR、PLR、SII 构建脓毒症患者弥散性血管内凝血发生风险列线图模型[J]. 疑难病杂志, 2025, 24 ( 11 ) : 1347-1352. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.11.013.
- [ 28 ] 崔春霞, 朱网明, 田荣华. 脓毒症合并结核感染 T-SPOT 阳性患者预后影响因素分析及预测模型构建[J]. 临床误诊误治, 2025, 38 ( 16 ) : 20-24. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2025.16.005.
- [ 29 ] 王文工, 张平伟, 杨天宇, 等. 凝血功能相关指标对脓毒症患者近期预后的预测价值[J]. 河北医药, 2025, 47 ( 10 ) : 1680-1683, 1688. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2025.10.019.

( 收稿日期: 2026-02-05 )

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.002

脓毒症专题

# 脓毒症相关心肌损伤患者血清 BMAL1、sCR1 水平与心肌损伤的相关性及对预后的评估价值

任继轩, 顾畅, 廖小胖, 王奕萱, 王冰



基金项目: 江苏省开放课题项目 (JSHD2021089)

作者单位: 210002 南京, 东部战区总医院检验科 (任继轩、顾畅、王奕萱、王冰), 急诊医学科 (廖小胖)

通信作者: 王冰, E-mail: wb800225@163.com

**【摘要】目的** 探讨脓毒症相关心肌损伤 (SRMI) 患者血清基本螺旋-环-螺旋 ARNT 样蛋白 1 (BMAL1)、可溶性补体受体 1 (sCR1) 水平与心肌损伤的相关性及对预后的评估价值。**方法** 选取 2023 年 1 月—2025 年 6 月东部战区总医院急诊医学科收治的 SRMI 患者 155 例为 SRMI 组, 另按照 1:1 比例选取同期收治的单纯脓毒症患者 155 例为单纯脓毒症组。检测血清 BMAL1、sCR1 和心肌损伤指标 [肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、肌红蛋白 (Mb)、脑钠肽 (BNP)] 水平; Pearson 法分析血清 BMAL1、sCR1 水平与心肌损伤指标的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 SRMI 患者预后不良的影响因素; ROC 曲线分析血清 BMAL1、sCR1 水平对 SRMI 患者预后不良的预测效能。**结果** 与单纯脓毒症组比较, SRMI 组血清 BMAL1 水平降低, sCR1、CK-MB、cTnI、Mb、BNP 水平升高 ( $t/P=16.536/<0.001$ 、 $14.962/<0.001$ 、 $17.631/<0.001$ 、 $30.884/<0.001$ 、 $20.173/<0.001$ 、 $21.827/<0.001$ ); SRMI 患者血清 BMAL1 与 CK-MB、cTnI、Mb、BNP 水平呈负相关 ( $r/P=-0.605/<0.001$ 、 $-0.612/<0.001$ 、 $-0.552/<0.001$ 、 $-0.565/<0.001$ ), sCR1 与 CK-MB、cTnI、Mb、BNP 水平呈正相关 ( $r/P=0.518/<0.001$ 、 $0.618/<0.001$ 、 $0.589/<0.001$ 、 $0.581/<0.001$ ); 死亡亚组 SOFA 评分、乳酸 (Lac)、CK-MB、cTnI、Mb、BNP、sCR1 水平高于存活亚组, BMAL1 水平低于存活亚组 ( $t/P=7.124/<0.001$ 、 $6.337/<0.001$ 、 $4.956/<0.001$ 、 $2.900/<0.001$ 、 $4.522/<0.001$ 、 $5.950/<0.001$ 、 $7.187/<0.001$ 、 $7.681/<0.001$ ); SOFA 评分高、Lac 高、cTnI 高、BNP 高、sCR1 高为 SRMI 患者死亡的独立危险因素 [ $OR(95\%CI)=1.251(1.078\sim1.451)$ 、 $4.594(2.027\sim10.414)$ 、 $1.318(1.113\sim1.560)$ 、 $1.011(1.004\sim1.018)$ 、 $1.202(1.082\sim1.335)$ ], BMAL1 高为独立保护因素 [ $OR(95\%CI)=0.301(0.157\sim0.576)$ ]; 血清 BMAL1、sCR1 水平及二者联合预测 SRMI 患者预后不良的 AUC 分别为 0.808、0.795、0.904, 二者联合预测的 AUC 大于血清 BMAL1、sCR1 水平单独预测 ( $Z/P=3.612/<0.001$ 、 $3.574/<0.001$ )。**结论** SRMI 患者血清 BMAL1 水平降低、sCR1 水平升高, 与心肌损伤加重及预后不良有关, 血清 BMAL1、sCR1 水平联合检测对预后有较高的评估价值。

**【关键词】** 脓毒症相关心肌损伤; 基本螺旋-环-螺旋 ARNT 样蛋白 1; 可溶性补体受体 1; 心肌损伤; 预后

**【中图分类号】** R631; R542.2

**【文献标识码】** A

**Correlation between serum BMAL1 and sCR1 levels and myocardial injury and their prognostic value in patients with sepsis-related myocardial injury** Ren Jixuan\*, Gu Chang, Liao Xiaopang, Wang Yixuan, Wang Bing. \*Laboratory Department, Eastern Theater Command General Hospital, Jiangsu, Nanjing 210002, China

Funding program: Jiangsu Province Open Project (JSHD2021089)

Corresponding author: Wang Bing, E-mail: wb800225@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the correlation between serum basic helix-loop-helix ARNT like 1 (BMAL1) and soluble complement receptor 1 (sCR1) levels and myocardial injury in patients with sepsis-related myocardial injury (SRMI) and their prognostic value. **Methods** A total of 155 patients with SRMI admitted to the Department of Emergency Medicine, General Hospital of Eastern Theater Commander from January 2023 to June 2025 were selected as the SRMI group, and 155 patients with simple sepsis admitted in the same period were selected as the simple sepsis group at a 1:1 ratio. Serum levels of BMAL1, sCR1 and myocardial injury markers [creatinine kinase isoenzyme (CK-MB), cardiac troponin I (cTnI), myoglobin (Mb), brain natriuretic peptide (BNP)] were measured. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum BMAL1, sCR1 and myocardial injury markers in patients with SRMI. Based on 28-day outcomes, SRMI patients were divided into a death subgroup and a survival subgroup. Factors influencing poor prognosis and the predictive effi-

cacy of serum BMAL1 and sCR1 levels were analyzed. **Results** Compared with the simple sepsis group, serum BMAL1 levels were significantly decreased, while levels of sCR1, CK-MB, cTnI, Mb, and BNP were significantly increased in the SRMI group ( $t/P=16.536/<0.001$ ,  $14.962/<0.001$ ,  $17.631/<0.001$ ,  $30.884/<0.001$ ,  $20.173/<0.001$ ,  $21.827/<0.001$ ). Serum BMAL1 was negatively correlated with CK-MB, cTnI, Mb, and BNP levels in SRMI patients ( $r/P=-0.605/<0.001$ ,  $-0.612/<0.001$ ,  $-0.552/<0.001$ ,  $-0.565/<0.001$ ), while sCR1 was positively correlated with these markers ( $r/P=0.518/<0.001$ ,  $0.618/<0.001$ ,  $0.589/<0.001$ ,  $0.581/<0.001$ ). The 28-day mortality rate of the 155 SRMI patients was 40.00% (62/155). The death subgroup had significantly higher SOFA score, lactic acid, CK-MB, cTnI, Mb, BNP, and sCR1 levels, and significantly lower BMAL1 levels compared with the survival subgroup ( $t/P=7.124/<0.001$ ,  $6.337/<0.001$ ,  $4.956/<0.001$ ,  $2.900/<0.001$ ,  $4.522/<0.001$ ,  $5.950/<0.001$ ,  $7.187/<0.001$ ,  $7.681/<0.001$ ). Increased SOFA score, increased lactic acid, increased cTnI, increased BNP, and increased sCR1 were independent risk factors for death in SRMI patients, while increased BMAL1 was an independent protective factor [ $OR(95\% CI)=1.251 (1.078-1.451)$ ,  $4.594 (2.027-10.414)$ ,  $1.318 (1.113-1.560)$ ,  $1.011 (1.004-1.018)$ ,  $1.202 (1.082-1.335)$ ,  $0.301 (0.157-0.576)$ ]. The AUCs of serum BMAL1, sCR1, and their combination for predicting poor prognosis were 0.808, 0.795, and 0.904, respectively. The combined prediction showed significantly better performance than either marker alone ( $Z/P=3.612/<0.001$ ,  $3.574/<0.001$ ). **Conclusion** Decreased serum BMAL1 and increased sCR1 levels in SRMI patients are associated with aggravated myocardial injury and poor prognosis. The combination of serum BMAL1 and sCR1 levels has high predictive value for prognosis.

**【Key words】** Sepsis-related myocardial injury; Basic helix-loop-helix ARNT like 1; Soluble complement receptor 1; Myocardial injury; Prognosis

脓毒症相关心肌损伤(sepsis-related myocardial injury, SRMI)是脓毒症最严重的并发症及主要死亡原因之一,病死率可达 70%<sup>[1-3]</sup>。自噬、炎症反应和氧化应激是 SRMI 发生发展的重要机制<sup>[4]</sup>。螺旋-环-螺旋 ARNT 样蛋白 1(basic helix-loop-helix ARNT like 1, BMAL1)是一种与生物钟相关的转录因子,参与调控自噬和抑制炎症反应、氧化应激<sup>[5]</sup>。实验报道, BMAL1 在脓毒症小鼠心肌损伤中低表达,且与线粒体自噬相关<sup>[6]</sup>。补体受体 1(complement receptor 1, CR1)/CD35 是重要的补体分子,可溶性 CR1(soluble CR1, sCR1)是 CR1 的可溶性形式,参与抑制 CR1 介导的过度炎症反应<sup>[7]</sup>。王宾等<sup>[8]</sup>报道,CR1 可作为脓毒症的辅助诊断指标。但关于血清 BMAL1、sCR1 水平与心肌损伤的相关性及对预后的评估价值尚缺乏研究,鉴于此本研究拟分析如下,以期改善 SRMI 患者预后提供更多依据。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2023 年 1 月—2025 年 6 月东部战区总医院急诊医学科收治的 SRMI 患者 155 例为 SRMI 组,男 108 例,女 47 例,年龄 30~84 (56.15±10.57)岁;感染部位:呼吸系统 45 例,血液系统 50 例,消化系统 10 例,神经系统 25 例,泌尿系统 12 例,其他 13 例。另按照 1:1 比例选取同期收治的单纯脓毒症患者 155 例为单纯脓毒症组,男 105 例,女 50 例,年龄 24~82 (56.24±9.66)岁;感染部位:呼吸系统 47 例,血液系统 51 例,消化系统 13 例,神经系统 22 例,泌尿系统 11 例,其他 11 例。2 组性别、年龄和感染部位具有

可比性( $P>0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准(DZ0H-KYLL-23-09),患者或家属知情同意并自愿签署知情同意书。

**1.2 病例选择标准** (1)纳入标准:①年龄>18 岁;②入住监护室时间≥24 h;③符合脓毒症 3.0 诊断标准<sup>[9]</sup>;④SRMI 符合《脓毒性心肌病中西医结合诊治专家共识》<sup>[10]</sup>诊断标准;⑤有完整的临床资料。(2)排除标准:①24 h 内死亡或住院期间放弃治疗者;②恶性肿瘤患者;③既往心肌损伤者,如心力衰竭、肺心病、近 3 个月内心肌梗死等;④原发性肝、肾、脑等重要器官功能不全者;⑤血液系统或自身免疫系统疾病者;⑥妊娠及哺乳期妇女;⑦近 1 个月使用免疫抑制剂。

## 1.3 观测指标与方法

**1.3.1 临床资料收集:**收集性别、年龄、烟酒嗜好、基础疾病、感染部位、病原菌类型、生命体征、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、乳酸(Lac)等资料。

**1.3.2 血清 BMAL1、sCR1 和心肌损伤指标检测:**采集患者入院时肘静脉血 6 ml,4℃下离心提取血清,采用酶联免疫吸附法检测 BMAL1(上海科艾博生物技术有限公司试剂盒,货号 BMAL1)、sCR1(泉州市睿信生物科技有限公司试剂盒,货号 RX105584H)水平。采用化学发光法检测肌酸激酶同工酶(CK-MB)(上海烜雅生物科技有限公司试剂盒,货号 XY1128A)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)(深圳市科润达生物工程有限公司试剂盒,货号 1105Z)、肌红蛋白(Mb)(武汉优尔生商贸有限公司试剂盒,货号 USCA480Hu)、脑钠肽(BNP)(武

汉云克隆科技股份有限公司试剂盒,货号USCA541Hu)水平。

1.4 预后及分组 根据入院后 28 d 预后将 SRMI 患者分为死亡亚组和存活亚组。

1.5 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;Pearson 法分析血清 BMAL1、sCR1 水平与心肌损伤指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析 SRMI 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 BMAL1、sCR1 水平对 SRMI 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 BMAL1、sCR1 和心肌损伤指标水平比较 与单纯脓毒症组比较,SRMI 组血清 BMAL1 水平降低,sCR1、CK-MB、cTnI、Mb、BNP 水平升高( $P<0.01$ ),见表 1。

表 1 SRMI 组与单纯脓毒症组血清 BMAL1、sCR1 和心肌损伤指标水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.1 Comparison of serum BMAL1, sCR1, and myocardial injury markers between the SRMI group and the control group

| 项 目         | 单纯脓毒症组<br>( <i>n</i> = 155) | SRMI 组<br>( <i>n</i> = 155) | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|------------|------------|
| BMAL1(μg/L) | 7.58±2.06                   | 4.26±1.42                   | 16.536     | <0.001     |
| sCR1(μg/L)  | 28.92±7.07                  | 42.99±9.34                  | 14.962     | <0.001     |
| CK-MB(U/L)  | 12.87±4.00                  | 24.24±6.96                  | 17.631     | <0.001     |
| cTnI(μg/L)  | 0.03±0.01                   | 0.23±0.08                   | 30.884     | <0.001     |
| Mb(μg/L)    | 52.64±18.47                 | 102.93±24.94                | 20.173     | <0.001     |
| BNP(ng/L)   | 92.30±26.14                 | 302.61±117.07               | 21.827     | <0.001     |

2.2 血清 BMAL1、sCR1 水平与心肌损伤指标的相关性 Pearson 相关分析显示,SRMI 患者血清 BMAL1 与 CK-MB、cTnI、Mb、BNP 水平呈负相关,sCR1 与 CK-MB、cTnI、Mb、BNP 水平呈正相关( $P<0.01$ ),见表 2。

表 2 SRMI 患者血清 BMAL1、sCR1 与心肌损伤指标的相关性

Tab.2 Correlations between serum BMAL1, sCR1 levels and myocardial injury markers in patients with SRMI

| 指标    | BMAL1      |            | sCR1       |            |
|-------|------------|------------|------------|------------|
|       | <i>r</i> 值 | <i>P</i> 值 | <i>r</i> 值 | <i>P</i> 值 |
| CK-MB | -0.605     | <0.001     | 0.518      | <0.001     |
| cTnI  | -0.612     | <0.001     | 0.618      | <0.001     |
| Mb    | -0.552     | <0.001     | 0.589      | <0.001     |
| BNP   | -0.565     | <0.001     | 0.581      | <0.001     |

2.3 不同预后 SRMI 患者临床资料比较 155 例 SRMI 患者 28 d 死亡率为 40.00%(62/155)。与存活亚组比较,死亡亚组 SOFA 评分、Lac、CK-MB、cTnI、Mb、BNP、sCR1 水平升高,BMAL1 水平降低( $P<0.01$ );2 亚组其他资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

表 3 存活亚组与死亡亚组 SRMI 患者临床资料比较  
Tab.3 Comparison of clinical characteristics between the survival subgroup and the death subgroup in patients with SRMI

| 项 目                          | 存活亚组<br>( <i>n</i> = 93) | 死亡亚组<br>( <i>n</i> = 62) | $\chi^2/t$ 值 | <i>P</i> 值 |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|------------|
| 性别[例(%)]                     |                          |                          | 0.005        | 0.943      |
| 男                            | 65(69.89)                | 43(69.35)                |              |            |
| 女                            | 28(30.11)                | 19(30.65)                |              |            |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)       | 54.89±8.91               | 58.03±12.50              | 1.710        | 0.090      |
| 吸烟史[例(%)]                    | 31(33.33)                | 24(38.71)                | 0.470        | 0.493      |
| 饮酒史[例(%)]                    | 37(39.78)                | 31(50.00)                | 1.576        | 0.209      |
| 基础疾病[例(%)]                   |                          |                          |              |            |
| 冠心病                          | 11(11.83)                | 9(14.52)                 | 0.239        | 0.625      |
| 高血压                          | 31(33.33)                | 24(38.71)                | 0.470        | 0.493      |
| 糖尿病                          | 16(17.20)                | 17(27.42)                | 2.316        | 0.128      |
| 感染部位[例(%)]                   |                          |                          | 10.217       | 0.069      |
| 呼吸系统                         | 31(33.33)                | 14(22.58)                |              |            |
| 血液系统                         | 32(34.41)                | 18(29.03)                |              |            |
| 消化系统                         | 6(6.45)                  | 4(6.45)                  |              |            |
| 神经系统                         | 8(8.60)                  | 17(27.42)                |              |            |
| 泌尿系统                         | 8(8.60)                  | 4(6.45)                  |              |            |
| 其他                           | 8(8.60)                  | 5(8.06)                  |              |            |
| 病原菌类型[例(%)]                  |                          |                          | 0.023        | 0.989      |
| 革兰阳性菌                        | 46(49.46)                | 31(50.00)                |              |            |
| 革兰阴性菌                        | 37(39.78)                | 24(38.71)                |              |            |
| 真菌                           | 10(10.75)                | 7(11.29)                 |              |            |
| 体温( $\bar{x}\pm s$ ,℃)       | 36.25±0.57               | 36.15±0.72               | 0.870        | 0.386      |
| 平均动脉压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg) | 76.12±28.79              | 73.55±29.29              | 0.541        | 0.590      |
| 心率( $\bar{x}\pm s$ ,次/min)   | 72.52±25.44              | 72.89±25.29              | 0.089        | 0.929      |
| 呼吸频率( $\bar{x}\pm s$ ,次/min) | 12.33±4.88               | 13.52±4.92               | 1.482        | 0.140      |
| SOFA 评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)  | 7.60±2.71                | 11.61±4.30               | 7.124        | <0.001     |
| CRP( $\bar{x}\pm s$ ,mg/L)   | 101.54±34.82             | 109.99±37.68             | 1.432        | 0.154      |
| PCT( $\bar{x}\pm s$ ,μg/L)   | 11.87±4.12               | 13.06±4.49               | 1.699        | 0.091      |
| Lac( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L) | 2.17±0.92                | 3.20±1.09                | 6.337        | <0.001     |
| CK-MB( $\bar{x}\pm s$ ,U/L)  | 22.13±6.57               | 27.40±6.35               | 4.956        | <0.001     |
| cTnI( $\bar{x}\pm s$ ,μg/L)  | 0.21±0.08                | 0.25±0.09                | 2.900        | 0.004      |
| Mb( $\bar{x}\pm s$ ,μg/L)    | 95.96±25.27              | 113.38±20.55             | 4.522        | <0.001     |
| BNP( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)   | 261.30±109.55            | 364.56±99.99             | 5.950        | <0.001     |
| BMAL1( $\bar{x}\pm s$ ,μg/L) | 4.87±1.14                | 3.35±1.30                | 7.681        | <0.001     |
| sCR1( $\bar{x}\pm s$ ,μg/L)  | 39.18±8.47               | 48.72±7.51               | 7.187        | <0.001     |

2.4 多因素 Logistic 回归分析 SRMI 患者 28 d 死亡的影响因素 以 SRMI 患者是否死亡为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中  $P<0.05$  项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,SOFA 评分高、Lac 高、cTnI 高、BNP

高、sCR1 高为 SRMI 患者死亡的独立危险因素, BMAL1 高为独立保护因素( $P<0.05$  或  $0.01$ ), 见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 SRMI 患者 28 d 死亡的影响因素

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

| 变量       | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值    | OR 值   | 95%CI        |
|----------|-----------|-------|--------|--------|--------|--------------|
| 常量       | -19.368   | 4.514 | 18.410 | <0.001 | <0.001 | -            |
| SOFA 评分高 | 0.224     | 0.076 | 8.693  | 0.003  | 1.251  | 1.078~1.451  |
| Lac 高    | 1.525     | 0.418 | 13.338 | <0.001 | 4.594  | 2.027~10.414 |
| CK-MB 高  | 0.521     | 0.355 | 2.154  | 0.142  | 1.684  | 0.840~3.376  |
| cTnI 高   | 0.276     | 0.086 | 10.306 | 0.001  | 1.318  | 1.113~1.560  |
| Mb 高     | 0.231     | 0.168 | 1.891  | 0.169  | 1.260  | 0.906~1.751  |
| BNP 高    | 0.011     | 0.004 | 9.345  | 0.002  | 1.011  | 1.004~1.018  |
| BMAL1 高  | -1.200    | 0.331 | 13.151 | <0.001 | 0.301  | 0.157~0.576  |
| sCR1 高   | 0.184     | 0.054 | 11.684 | <0.001 | 1.202  | 1.082~1.335  |

2.5 血清 BMAL1、sCR1 水平对 SRMI 患者 28 d 死亡的预测效能 绘制血清 BMAL1、sCR1 水平预测 SRMI 患者 28 d 死亡的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示: 血清 BMAL1、sCR1 水平及二者联合预测 SRMI 患者 28 d 死亡的 AUC 分别为 0.808、0.795、0.904, 二者联合预测的 AUC 大于血清 BMAL1、sCR1 水平单独预测 ( $Z/P = 3.612 / <0.001$ 、 $3.574 / <0.001$ ), 见表 5 和图 1。

表 5 血清 BMAL1、sCR1 水平对 SRMI 患者 28 d 死亡的预测效能比较

Tab.5 Comparison of the predictive performance of serum BMAL1 and sCR1 levels for poor prognosis in patients with SRMI

| 指 标   | 截断值 ( $\mu\text{g/L}$ ) | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|-------|-------------------------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| BMAL1 | 4.08                    | 0.808 | 0.737~0.867 | 0.661 | 0.785 | 0.446 |
| sCR1  | 44.18                   | 0.795 | 0.722~0.855 | 0.934 | 0.521 | 0.455 |
| 二者联合  |                         | 0.904 | 0.846~0.945 | 0.915 | 0.753 | 0.668 |

3 讨 论

SRMI 是脓毒症过程中常见的心功能障碍, 以器官低灌注、体循环淤血、肺循环淤血等为主要临床表现, 严重者还可出现心源性休克<sup>[11]</sup>。目前临床针对 SRMI 主要以抗感染、容量复苏、血流动力学支持、改善微循环以及器官功能保护等综合措施为主, 缺乏特异性治疗手段, 因此预后不理想<sup>[12]</sup>。本研究中 SRMI 患者 28 d 病死率为 40.00%, 与潘展群<sup>[13]</sup>报道的 43.08% 相近, 也反映 SRMI 患者预后较差。尽管 CK-MB、cTnI、Mb、BNP 等经典心肌损伤指标有助于预测 SRMI 患者预后, 但其主要反映心肌细胞损伤结果, 而非 SRMI

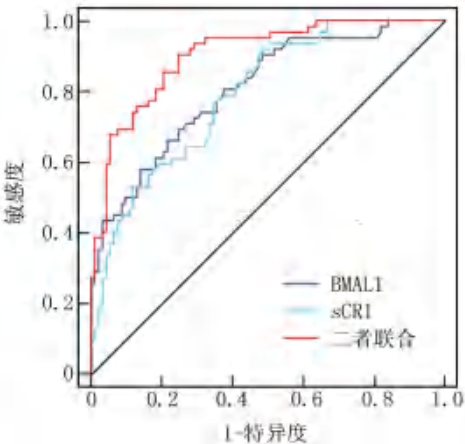


图 1 血清 BMAL1、sCR1 水平预测 SRMI 患者 28 d 死亡的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum BMAL1 and sCR1 levels for predicting poor prognosis in patients with SRMI

分子调控或病理过程, 预后预测效能有限<sup>[14]</sup>。因此, 亟须探索能够反映 SRMI 发生发展的新型生物标志物, 对于辅助风险分层和改善预后具有重要意义。

脓毒症诱发的全身炎症反应可大量释放炎症介质及活性氧自由基, 破坏心肌细胞膜结构、线粒体功能并诱导心肌能量代谢障碍; 而自噬作为维持细胞稳态和清除受损细胞器的重要保护机制, 在脓毒症条件下常出现自噬激活不足或自噬流受阻, 可进一步增强炎症反应和氧化应激, 加速心肌细胞凋亡及坏死, 共同推动 SRMI 的发生发展<sup>[15]</sup>。BMAL1 是由多种组织细胞表达的一种昼夜节律核心调控基因, 不仅能调控自噬起始基因表达促进自噬, 还能调节相关信号通路发挥重要的抗炎、抗氧化作用<sup>[5]</sup>。实验发现, BMAL1 在脂多糖诱导的小鼠脓毒症模型中低表达, 上调 BMAL1 可减轻全身炎症反应, 并改善肝、肾等多个器官功能损伤<sup>[16-17]</sup>。在心肌损伤模型中, BMAL1 上调能激活沉默信息调控因子 1, 促进自噬以抑制心肌炎症反应、氧化应激, 改善心肌损伤<sup>[18]</sup>。尽管有学者报道 BMAL1 过表达能减轻脓毒症小鼠心肌损伤<sup>[6]</sup>, 但尚无研究报道血清 BMAL1 水平对 SRMI 患者的临床意义。与上述研究报道相符, 本研究发现 SRMI 患者血清 BMAL1 水平降低。进一步分析显示, SRMI 患者血清 BMAL1 水平与 CK-MB、cTnI、Mb、BNP 水平呈负相关, BMAL1 水平升高为 SRMI 患者死亡独立保护因素。其原因可能为, BMAL1 升高能通过抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3、核因子- $\kappa$ B 等炎症信号通路, 减少促炎介质产生, 减轻脓毒症诱导的心肌细胞炎症损伤, 从而改善预后<sup>[19]</sup>。其次, BMAL1 升高能激活核因子 E2 相

关因子 2 和蛋白激酶 B/p53 信号通路,增强抗氧化酶表达,提高心肌细胞清除活性氧和抑制脂质过氧化的能力,减轻心肌细胞氧化损伤和铁死亡,降低 SRMI 患者死亡风险<sup>[19-20]</sup>。同时,BMAL1 升高能维持沉默信息调控因子 1 表达与活性,促进线粒体自噬,避免线粒体活性氧聚集和减轻炎症反应,进一步减轻心肌损伤并降低 SRMI 患者死亡风险<sup>[21]</sup>。

CR1 是由多种免疫细胞释放的一种膜结合型补体受体,能结合补体 C3b、C4b 等补体片段加速 C3/C5 转化酶的形成,促进 C5a、C3a 等炎性介质产生,从而促进炎症反应;sCR1 是 CR1 在补体过度激活过程中经蛋白酶切割并脱落的可溶形式,可竞争性结合 C3/C5 转化酶以抑制 CR1 介导的过度炎症反应<sup>[7]</sup>。既往研究表明,CR1 升高与扩张型心肌病模型心肌炎性细胞浸润和免疫细胞激活相关<sup>[22]</sup>。尽管已有研究指出,sCR1 升高有助于诊断脓毒症和脓毒症相关急性肾损伤<sup>[8,23]</sup>,但尚无研究报道血清 sCR1 水平对 SRMI 患者的临床意义。本研究首次发现,SRMI 患者血清 sCR1 水平升高,且与 CK-MB、cTnI、Mb、BNP 水平呈正相关,sCR1 水平升高为 SRMI 患者死亡独立危险因素。其原因可能与 SRMI 患者血清 sCR1 水平升高是机体对全身炎症反应和补体过度活化的代偿性保护反应有关。在脓毒症过程中,感染及炎症反应可激活经典和旁路补体途径,产生大量 C3b/C4b 等活化产物,这些产物不仅参与免疫清除,也可直接损伤心肌细胞,促进 SRMI 的发生发展<sup>[24]</sup>。CR1 作为关键补体受体在此过程中大量表达,同时通过蛋白酶切割释放出大量 sCR1,虽然 sCR1 可结合 C3b/C4b 抑制补体级联反应,但其升高也反映患者体内补体系统处于持续过度激活状态,可加剧心肌损伤导致死亡风险增加。

本研究还发现,SOFA 评分高和 Lac 升高为 SRMI 患者死亡的独立危险因素,这与既往报道相符<sup>[25-26]</sup>。SOFA 评分反映了多器官功能受损的程度,其升高提示 SRMI 患者存在多器官功能损害,导致预后不良<sup>[27-31]</sup>;Lac 升高则提示 SRMI 患者组织缺氧和微循环灌注不足,可加重心肌损伤及多器官功能损害,增加死亡风险<sup>[32-34]</sup>。本研究 ROC 曲线显示,血清 BMAL1、sCR1 水平及二者联合预测 SRMI 患者预后的 AUC 分别为 0.808、0.795、0.904,二者联合预测的 AUC 大于血清 BMAL1、sCR1 水平单独预测。这提示血清 BMAL1、sCR1 水平有助于预测 SRMI 患者预后,且二者联合具备更高的预测效能。

#### 4 结 论

综上所述,血清 BMAL1 水平降低、sCR1 水平升高

与 SRMI 患者心肌损伤加重及预后不良有关,二者联合评估预后的价值较高。但本研究为单中心和小样本临床研究,可能存在选择偏倚;其次,本研究仅检测了入院时血清 BMAL1、sCR1 水平,无法明确 BMAL1、sCR1 在 SRMI 发生发展中的因果关系及其具体机制。未来可通过多中心、大样本前瞻性研究进一步验证结果的可靠性,并结合动物模型与细胞实验探讨 BMAL1、sCR1 调控心肌损伤的分子机制。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

任继轩:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;顾畅:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;廖小胖:实施研究过程,资料搜集整理;王奕萱:进行统计学分析;王冰:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

**参考文献**

- [1] GBD 2021 Global Sepsis Collaborators. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990—2021: A systematic analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2025, 21: 1-10. DOI: 10.1016/S2214-109X(25)00356-0.
- [2] 武冬,郭筱王,贾佳,等.血清 Tenascin-C、Midkine 在脓毒症并发心肌损伤患者中的表达及临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(7): 775-779, 791. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.07.002.
- [3] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会,中华医学会急诊医学分会,国家老年医学中心(北京医院),等.成人脓毒症相关心肌损伤和(或)心功能障碍:急诊专家共识[J]. *中国急救医学*, 2025, 45(9): 737-747. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2025.09.001.
- [4] Liu H, Xu C, Hu Q, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy: Understanding pathophysiology and clinical implications[J]. *Arch Toxicol*, 2025, 99(2): 467-480. DOI: 10.1007/s00204-024-03916-x.
- [5] Tomatsu S, Abbott SM, Attarian H. Clinical chronobiology: Circadian rhythms in health and disease[J]. *Semin Neurol*, 2025, 45(3): 317-332. DOI: 10.1055/a-2538-3259.
- [6] 唐雯,王志高,郭仁楠,等.过表达 BMAL1 对脓毒症小鼠心肌损伤的保护作用及机制研究[J]. *东南大学学报:医学版*, 2024, 43(1): 40-46. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2024.01.007.
- [7] Hardy MP, Mansour M, Rowe T, et al. The molecular mechanisms of complement receptor 1-it is complicated[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(10): 1522. DOI: 10.3390/biom13101522.
- [8] 王宾,王红.C 反应蛋白、降钙素原、中性粒细胞表面 CD35 和 CD64 诊断脓毒症的临床价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(8): 752-755. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.08.009.
- [9] 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.
- [10] 中国中西医结合学会重症医学专业委员会,中国医师协会中西医结合医师分会心脏介入专业委员会.脓毒性心肌病中西医结合诊治专家共识[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2022, 29(1): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.01.001.

- [ 11 ] Tescione M, Piccolo A, Vadalà EG, et al. How to do echo in septic cardiomyopathy: A consensus statement of the Italian Society of Echocardiography and Cardiovascular Imaging[J]. J Cardiovasc Echogr, 2025, 35(3):307-313. DOI:10.4103/jeecho.jeecho\_127\_25.
- [ 12 ] Sato R, Sanfilippo F, Lanspa M, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy: Mechanism, prevalence, assessment, prognosis, and management[J]. Chest, 2025, 168(6):1383-1394. DOI:10.1016/j.chest.2025.08.013.
- [ 13 ] 潘展群.脓毒症心肌损伤患者血清 PDK4、NLRP3、PTEN 水平与预后的相关性分析[J].东南大学学报:医学版,2025,44(3):473-479. DOI:10.3969/j.issn.1671-6264.2025.03.018.
- [ 14 ] Guarino M, Luppi F, Maroncelli G, et al. From cardiac injury to omics signatures: A narrative review on biomarkers in septic cardiomyopathy[J]. Clin Exp Med, 2025, 25(1):298. DOI:10.1007/s10238-025-01842-5.
- [ 15 ] Xue J, Zhou N, Li Q, et al. Exploring the pathogenesis of sepsis-induced cardiomyopathy: Multilayered mechanisms and clinical responses[J]. Sci Prog, 2025, 108(1):368504251329190. DOI:10.1177/00368504251329190.
- [ 16 ] Li X, Qi F, Yao B, et al. BMAL1 deficiency in macrophages exacerbates sepsis-induced inflammatory response and organ damage by regulating PGC-1 $\alpha$ [J]. Am J Clin Exp Immunol, 2025, 14(2):86-95. DOI:10.62347/QCMB2857.
- [ 17 ] Chen Z, Chen G, Shi J, et al. BMAL1 alleviates sepsis-induced acute kidney injury by inhibiting apoptosis, ferroptosis and inflammation[J]. Hereditas, 2025, 162(1):208. DOI:10.1186/s41065-025-00583-5.
- [ 18 ] Qiu Z, Ming H, Zhang Y, et al. The protective role of BMAL1-regulated autophagy mediated by HDAC3/SIRT1 pathway in myocardial ischemia/reperfusion injury of diabetic rats[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2022, 36(2):229-243. DOI:10.1007/s10557-021-07159-1.
- [ 19 ] Yang J, Zhao J, Chen Z, et al. BMAL1 in ischemic heart disease: A narrative review from molecular clock to myocardial pathology[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(10):4626. DOI:10.3390/ijms26104626.
- [ 20 ] Lin H, Ji F, Lin KQ, et al. LPS-aggravated ferroptosis via disrupting circadian rhythm by BMAL1/AKT/p53 in sepsis-induced myocardial injury[J]. Inflammation, 2023, 46(4):1133-1143. DOI:10.1007/s10753-023-01804-7.
- [ 21 ] Tang W, Guo R, Hu C, et al. BMAL1 alleviates myocardial damage in sepsis by activating SIRT1 signaling and promoting mitochondrial autophagy[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 133:112111. DOI:10.1016/j.intimp.2024.112111.
- [ 22 ] Jeyalan V, Austin D, Loh SX, et al. Fractalkine/CX3CR1 in dilated cardiomyopathy: A potential future target for immunomodulatory therapy? [J]. Cells, 2023, 12(19):2377. DOI:10.3390/cells12192377.
- [ 23 ] Li N, Tang TT, Gu M, et al. Single urinary extracellular vesicle proteomics identifies complement receptor CD35 as a biomarker for sepsis-associated acute kidney injury[J]. Nat Commun, 2025, 16(1):6960. DOI:10.1038/s41467-025-62229-4.
- [ 24 ] Jayaraman A, Walachowski S, Bosmann M. The complement system: A key player in the host response to infections[J]. Eur J Immunol, 2024, 54(11):e2350814. DOI:10.1002/eji.202350814.
- [ 25 ] 甘元秀,陶杨,刘斌,等.脓毒症合并心肌梗死患者死亡风险个体化预测模型列线图的建立及验证[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2025,20(4):489-493. DOI:10.3969/j.issn.1673-6966.2025.04.015.
- [ 26 ] 李鹏飞,林家福,袁舜,等.脓毒性心脏病患者预后影响因素分析及预测模型构建[J].川北医学院学报,2025,40(6):764-769. DOI:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.06.018.
- [ 27 ] 邹佳俊,郭健,夏一春,等.血清 SGK1、Metrl 水平评估脓毒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.
- [ 28 ] 石佳,邢俊,施榷榷.益气解毒方治疗脓毒症热毒炽盛证的临床疗效观察及分析[J].河北中医,2022,44(11):1795-1798,1803. DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2022.11.008.
- [ 29 ] 胡海强,江怡,谢勇.血必净注射液对脓毒症患者炎症因子水平及序贯器官功能衰竭评分的影响[J].中国当代医药,2024,31(24):23-26. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2024.24.007.
- [ 30 ] 田广,钱少兵,沙艳萍,等.白介素-6、降钙素原和血清淀粉样蛋白 A 联合检测在脓毒症患者中的应用价值[J].河北医药,2024,46(2):250-253. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2024.02.020.
- [ 31 ] 郑黎,黎百强,黄彪.血清细胞因子信号转导负调控因子、GATA 结合蛋白与脓毒症患者临床预后相关性[J].临床军医杂志,2025,53(3):265-269. DOI:10.16680/j.1671-3826.2025.03.10.
- [ 32 ] 庄燕,张海东,戴林峰,等.脓毒症心肌功能障碍及其预后影响因素研究[J].实用心脑血管病杂志,2022,30(11):47-52,56. DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.291.
- [ 33 ] 王婷婷,孙毅,赵艳军,等.纤维蛋白原/白蛋白预测老年脓毒症患者预后的价值分析[J].河北医药,2025,47(7):1093-1098. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2025.07.007.
- [ 34 ] 郭翠翠,杨学峰,高海波,等.血乳酸联合营养风险筛查评分对脓毒症急性肾损伤患者生存状况的预测效果[J].中国临床实用医学,2023,14(4):63-68. DOI:10.3760/cma.j.cn115570-20230610-00897.

(收稿日期:2026-01-05)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.003

脓毒症专题

# 烧伤后并发脓毒症患者血清 miR-181c、miR-663b 表达水平变化及临床价值

李维珊, 齐德丽, 刘坡, 刘月明, 徐石, 林子哲



基金项目: 2025 年度广东省中医药局科研项目立项项目 (20251329)

作者单位: 518110 广东省深圳市龙华区中心医院烧伤整形外科

通信作者: 刘坡, E-mail: 1051006078@ qq.com

【摘要】目的 探究烧伤后并发脓毒症患者血清微小 RNA-181c (miR-181c) 和 miR-663b 水平变化及临床价值。方法 选取 2019 年 1 月—2024 年 4 月深圳市龙华区中心医院烧伤整形外科就诊的烧伤后并发脓毒症患者 80 例为脓毒症组,另选取烧伤后未并发脓毒症患者 80 例为非脓毒症组。从烧伤患者创面分泌物中培养检测病原菌,采用实时荧光定量 PCR 法检测血清 miR-181c、miR-663b 表达水平;多因素 Logistic 回归分析血清 miR-181c、miR-663b 表达水平对烧伤患者并发脓毒症的影响;受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 miR-181c、miR-663b 表达水平对烧伤患者并发脓毒症的诊断价值。结果 烧伤后并发脓毒症患者 80 例标本中,创面分泌物共分离出 94 株病原菌,其中革兰阳性菌 40 株 (42.55%)、革兰阴性菌 51 株 (54.26%)、真菌 3 株 (3.19%);脓毒症组血清 miR-181c、miR-663b 表达水平高于非脓毒症组 ( $t/P=9.476/<0.001$ ,  $7.132/<0.001$ );多因素 Logistic 回归分析显示,miR-181c 高、miR-663b 高为烧伤患者并发脓毒症的独立危险因素 [ $OR(95\%CI)=2.867(1.377\sim5.967)$ 、 $3.152(1.422\sim6.985)$ ];血清 miR-181c、miR-663b 表达水平单独及二者联合预测烧伤患者并发脓毒症的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.858、0.811、0.938,二者联合优于各自单独预测价值 ( $Z/P=2.531/0.018$ ,  $2.486/0.019$ )。结论 烧伤后并发脓毒症患者血清 miR-181c、miR-663b 表达水平升高,两者联合检测对烧伤患者并发脓毒症的诊断价值较好。

【关键词】 烧伤;脓毒症;微小 RNA-181c;微小 RNA-663b;临床价值

【中图分类号】 R644;R631

【文献标识码】 A

**Changes and clinical value of serum miR-181c and miR-663b levels in patients with sepsis after burns** Li Weishan, Qi Deli, Liu Po, Liu Yueming, Xu Shi, Lin Zizhe. Department of Burn and Plastic Surgery, Shenzhen Longhua District Central Hospital, Guangdong, Shenzhen 518110, China

**Funding program:** 2025 Guangdong Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine Research Project Approval (20251329)

**Corresponding author:** Liu Po, E-mail: 1051006078@ qq.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the changes and clinical value of serum microRNA-181c (miR-181c) and miR-663b levels in patients with sepsis after burns. **Methods** From January 2019 to April 2024, 80 burn patients who developed sepsis after admission to the Department of Burn and Plastic Surgery of Longhua District Central Hospital in Shenzhen were selected as the observation group, and another 80 burn patients who did not develop sepsis were selected as the control group. Pathogenic bacteria were cultured and detected from wound secretions of burn patients. Serum levels of miR-181c and miR-663b were measured using quantitative real-time PCR. Logistic regression was used to analyze the influencing factors for sepsis in burn patients, and ROC curves were drawn to evaluate the diagnostic value of serum miR-181c and miR-663b for sepsis in burn patients. **Results** Among 80 specimens from patients with sepsis following burns, a total of 94 pathogenic strains were isolated, including 40 strains of Gram-positive bacteria (mainly *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*) (42.55%), 51 strains of Gram-negative bacteria and 3 strains of fungi (3.19%). Serum levels of miR-181c and miR-663b in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $t=9.476$ ,  $7.132$ ; both  $P<0.001$ ). High serum miR-181c and high serum miR-663b levels were independent risk factors for sepsis in patients after burns [ $OR(95\%CI)=2.867(1.377\sim5.967)$ ,  $3.152(1.422\sim6.985)$ ]. The AUC for predicting sepsis in burn patients was 0.858 for serum miR-181c, 0.811 for miR-663b, and 0.938 for the combination of both, with the combined prediction being significantly supe-

rior to either alone ( $Z=2.531, 2.486; P=0.018, 0.019$ ). **Conclusion** Serum levels of miR-181c and miR-663b are elevated in patients with sepsis after burns. Combined detection of these two biomarkers has good diagnostic value for sepsis after burns.

**【Key words】** Burns; Sepsis; MicroRNA-181c; MicroRNA-663b; Clinical value

烧伤患者皮肤大面积受损,导致皮肤屏障功能受损,影响其抵御微生物的能力,创面易发生炎症反应和感染,加剧全身炎症反应,进一步损伤器官功能和机体微循环<sup>[1-2]</sup>。严重烧伤患者易并发脓毒症,其发生机制包括机体多脏器损伤、免疫应答紊乱等。脓毒症所导致的感染性休克、器官衰竭等疾病的病死率较高<sup>[3-4]</sup>。因此,寻找可用于烧伤后并发脓毒症诊断的生物学指标,对于及时救治患者、改善患者预后具有重要意义<sup>[5]</sup>。微小 RNA(miRNAs)在细胞通讯中具有重要作用,其可通过缺血再灌注损伤、炎症反应等参与脓毒症的发生发展<sup>[6]</sup>。微小 RNA-181c(miR-181c)高表达会引起线粒体重构而影响线粒体功能,秦树巧等<sup>[7]</sup>的研究显示,急性脑梗死患者血清 miR-181c 表达升高,且治疗后其水平降低,这可能与 miR-181c 影响线粒体功能、损伤神经元有关。miR-663b 在炎症疾病和肿瘤中的研究较多,有研究表明,miR-663b 在缺氧导致的心肌细胞炎症反应的调控中具有重要作用<sup>[8]</sup>。推测二者与烧伤后并发脓毒症的发生发展有关,因此本研究旨在探讨烧伤后并发脓毒症患者血清 miR-181c、miR-663b 表达水平变化及临床价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2024 年 4 月深圳市龙华区中心医院烧伤整形外科就诊的烧伤后并发脓毒症患者 80 例为脓毒症组,另选取烧伤后未并发脓毒症患者 80 例为非脓毒症组。与非脓毒症组比较,脓毒症组体温高,心率快,白细胞计数、中性粒细胞计数高,二氧化碳分压低( $P<0.05$ ),见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准(SZ2019-10),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烧伤类型不限但程度为中重度;②烧伤前无脓毒症;③年龄 $\geq 18$ 岁;④符合脓毒症的诊断标准<sup>[9]</sup>;⑤临床资料完整。(2)排除标准:①合并肝脏、肾脏功能障碍者;②合并恶性肿瘤者;③合并精神类疾病者;④6 个月内有免疫抑制剂、抗炎类药物使用史;⑤免疫缺陷者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 病原菌检测:于烧伤后并发脓毒症患者入院当天采集其创面分泌物,在显微镜(奥林巴斯公司,型号 CX23)下筛选后进行革兰染色,低倍显微镜观察:单视野下,白细胞 $>25$ 个且上皮细胞 $<10$ 个为合格样本。

表 1 非脓毒症组与脓毒症组临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data of burn patients between the sepsis group and the non-sepsis group

| 项 目                                        | 非脓毒症组<br>( <i>n</i> =80)   | 脓毒症组<br>( <i>n</i> =80) | <i>t</i> / $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 |
|--------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------------|------------|
| 性别[例(%)]                                   | 男 47(58.75)<br>女 33(41.25) | 51(63.75)<br>29(36.25)  | 0.421                 | 0.516      |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)                     | 42.49 $\pm$ 9.14           | 43.36 $\pm$ 8.73        | 0.616                 | 0.539      |
| 体质量指数( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) | 24.07 $\pm$ 2.25           | 23.89 $\pm$ 2.42        | 0.487                 | 0.627      |
| 烧伤到就诊时间( $\bar{x}\pm s$ ,h)                | 1.82 $\pm$ 0.41            | 1.87 $\pm$ 0.56         | 0.644                 | 0.520      |
| 烧伤面积( $\bar{x}\pm s$ ,%)                   | 20.46 $\pm$ 4.53           | 21.17 $\pm$ 6.24        | 0.824                 | 0.411      |
| 烧伤深度( $\bar{x}\pm s$ ,分)                   | 2.43 $\pm$ 0.45            | 2.56 $\pm$ 0.52         | 1.691                 | 0.093      |
| 吸入性损伤[例(%)]                                | 26(32.50)                  | 28(35.00)               | 0.112                 | 0.738      |
| 体温( $\bar{x}\pm s$ ,℃)                     | 36.89 $\pm$ 0.28           | 38.45 $\pm$ 0.32        | 32.815                | <0.001     |
| 心率( $\bar{x}\pm s$ ,次/min)                 | 86.15 $\pm$ 3.12           | 95.16 $\pm$ 4.65        | 14.391                | <0.001     |
| 糖尿病[例(%)]                                  | 32(40.00)                  | 34(42.50)               | 0.103                 | 0.748      |
| 高血压[例(%)]                                  | 38(47.50)                  | 42(52.50)               | 0.400                 | 0.527      |
| 冠心病[例(%)]                                  | 3(3.75)                    | 6(7.50)                 | 1.060                 | 0.303      |
| 吸烟史[例(%)]                                  | 26(32.50)                  | 30(37.50)               | 0.400                 | 0.507      |
| 饮酒史[例(%)]                                  | 21(26.25)                  | 26(32.50)               | 0.753                 | 0.385      |
| 烧伤类型                                       | 火焰烧伤 20(25.00)             | 18(22.50)               | 0.450                 | 0.930      |
| [例(%)]                                     | 热压伤 15(18.75)              | 16(20.00)               |                       |            |
|                                            | 电损伤 33(41.25)              | 36(45.00)               |                       |            |
|                                            | 化学烧伤 12(15.00)             | 10(12.50)               |                       |            |
| 烧伤部位                                       | 躯干 25(31.25)               | 22(27.50)               | 2.367                 | 0.306      |
| [例(%)]                                     | 四肢 37(46.25)               | 46(57.50)               |                       |            |
|                                            | 头面部 18(22.50)              | 12(15.00)               |                       |            |
| 白细胞计数( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/L$ )  | 5.31 $\pm$ 1.46            | 10.32 $\pm$ 1.51        | 21.334                | <0.001     |
| 中性粒细胞百分比( $\bar{x}\pm s$ ,%)               | 63.76 $\pm$ 8.74           | 68.52 $\pm$ 8.59        | 3.474                 | 0.001      |
| 血小板计数( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/L$ )  | 97.43 $\pm$ 13.42          | 95.89 $\pm$ 12.24       | 0.758                 | 0.449      |
| 二氧化碳分压( $\bar{x}\pm s$ ,kPa)               | 4.36 $\pm$ 0.74            | 3.15 $\pm$ 0.62         | 11.210                | <0.001     |

将合格样本接种在血琼脂板上,在 35℃ 和 5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中连续培养 24 h,采用微生物分析仪(VITEK-2 Compact,法国梅里埃公司)对标本中的菌种进行鉴定。

1.3.2 实时荧光定量 PCR 法检测血清 miR-181c、miR-663b 表达水平:于 2 组患者入院次日采集空腹外周静脉血 5 ml,离心后取血清备用,提取总 RNA(天根生化科技公司,DP419),评估总 RNA 浓度和纯度(美国 Thermo 公司,超微量分光光度计),反转录为 cDNA,以 cDNA 为模板,采用 qRT-PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司)检测样本中血清 miR-181c、miR-663b 表达水平,以 U6 为内参,引物序列见表 2。qRT-PCR 反应体系共 20  $\mu$ l,采用 2<sup>- $\Delta\Delta C_t$</sup>  方法计算血清 miR-181c、miR-663b 表达水平。

表 2 miR-181c 和 miR-663b 引物序列

Tab.2 The primer sequence of miR-181c and miR-663b

| 基因       | 上游引物                          | 下游引物                         |
|----------|-------------------------------|------------------------------|
| miR-181c | 5'-AACAUUCAACCUGUC-GGUGAGU-3' | 5'-UCACCGACAGGUUGA-AUGUUU-3' |
| miR-663b | 5'-TATTATGCTGGCCCG-GCCGT-3'   | 5'-CAGTGCAGGCTCCGA-GGTAT-3'  |
| U6       | 5'-CTCGCTTCGGCAGCA-CA-3'      | 5'-AACGCTTCACGAATT-TGCGT-3'  |

1.3.3 脓毒症判定标准:患者出现 2 条以上症状即可确诊为脓毒症:高热(>38℃)或低体温(<36℃);心率加快(>90 次/min);呼吸急促(>20 次/min);白细胞计数 $\geq 10\times 10^9/L$ 或 $\leq 4\times 10^9/L$ <sup>[9]</sup>。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;多因素 Logistic 回归分析血清 miR-181c、miR-663b 表达水平对烧伤患者并发脓毒症的影响;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-181c、miR-663b 表达水平对烧伤患者并发脓毒症的诊断价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 病原菌分布 烧伤后并发脓毒症患者 80 例标本中,创面分泌物共分离出 94 株病原菌:(1)革兰阳性菌 40 株(42.55%);金黄色葡萄球菌 25 株(26.60%)、表皮葡萄球菌 8 株(8.51%)、其他 7 株(7.45%);(2)革兰阴性菌 51 株(54.26%);铜绿假单胞菌 23 株(24.47%)、大肠埃希菌 19 株(20.21%)、其他 9 株(9.57%);(3)真菌 3 株(3.19%);白色念珠菌 2 株(2.13%)、其他 1 株(1.06%)。

2.2 2 组血清 miR-181c、miR-663b 表达水平比较 脓毒症组血清 miR-181c、miR-663b 表达水平高于非脓毒症组,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 3。

表 3 非脓毒症组与脓毒症组血清 miR-181c、miR-663b 表达水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.3 Comparison of serum miR-181c and miR-663b levels in burn patients between the sepsis group and the non-sepsis group

| 组 别        | 例数 | miR-181c  | miR-663b  |
|------------|----|-----------|-----------|
| 非脓毒症组      | 80 | 0.99±0.27 | 1.01±0.28 |
| 脓毒症组       | 80 | 1.45±0.34 | 1.38±0.37 |
| <i>t</i> 值 |    | 9.476     | 7.132     |
| <i>P</i> 值 |    | <0.001    | <0.001    |

2.3 多因素 Logistic 回归分析血清 miR-181c、

miR-663b 表达水平对烧伤患者并发脓毒症的影响 以烧伤患者并发脓毒症为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以血清 miR-181c、miR-663b 表达水平(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:miR-181c 高、miR-663b 高为烧伤患者并发脓毒症的独立危险因素(*P*<0.01),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析血清 miR-181c、miR-663b 表达水平对烧伤患者并发脓毒症的影响

Tab.4 Multifactorial Logistic regression analysis of the impact of serum miR-181c and miR-663b levels on post-burn sepsis

| 指 标        | $\beta$ 值 | <i>SE</i> 值 | Wald 值 | <i>P</i> 值 | <i>OR</i> 值 | 95% <i>CI</i> |
|------------|-----------|-------------|--------|------------|-------------|---------------|
| miR-181c 高 | 1.053     | 0.374       | 7.931  | <0.001     | 2.867       | 1.377~5.967   |
| miR-663b 高 | 1.148     | 0.406       | 7.995  | <0.001     | 3.152       | 1.422~6.985   |

2.4 血清 miR-181c、miR-663b 表达水平对烧伤患者并发脓毒症的诊断价值 绘制血清 miR-181c、miR-663b 表达水平对烧伤患者并发脓毒症诊断的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 miR-181c、miR-663b 表达水平单独及二者联合预测烧伤患者并发脓毒症的 AUC 分别为 0.858、0.811、0.938,二者联合优于各自单独诊断价值(*Z/P*=2.531/0.018、2.486/0.019),见表 5、图 1。

表 5 血清 miR-181c、miR-663b 表达水平对烧伤患者并发脓毒症的诊断价值

Tab.5 Diagnostic value of serum miR-181c and miR-663b levels for sepsis following burn injury

| 指 标      | 截断值  | <i>AUC</i> | 95% <i>CI</i> | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|----------|------|------------|---------------|-------|-------|-------|
| miR-181c | 1.36 | 0.858      | 0.802~0.914   | 0.799 | 0.814 | 0.613 |
| miR-663b | 1.28 | 0.811      | 0.745~0.877   | 0.786 | 0.831 | 0.617 |
| 二者联合     |      | 0.938      | 0.900~0.975   | 0.938 | 0.793 | 0.731 |

## 3 讨 论

烧伤为常见皮肤损伤的一种,烧伤严重者会继发感染,导致炎性反应和脓毒症的发生,脓毒症具有较多的诱发因素,由遗传、免疫异常、组织损伤、炎性反应等多种原因导致,其中组织损伤是导致脓毒症发生的主要原因。患者烧伤后,机体释放大量的炎性因子、趋化因子、细胞因子等并进入血液中,作用于巨噬细胞,从而影响机体的免疫功能,导致脓毒症的发生<sup>[10-11]</sup>。烧伤患者一旦并发脓毒症,病情会迅速进展,如果处理不当,会发展为脓毒性休克,影响患者的预后<sup>[12]</sup>。因此,寻找烧伤后并发脓毒症的标志物,及时对疾病和病情进行有效诊断评估,对改善患者预后具有重要意义。

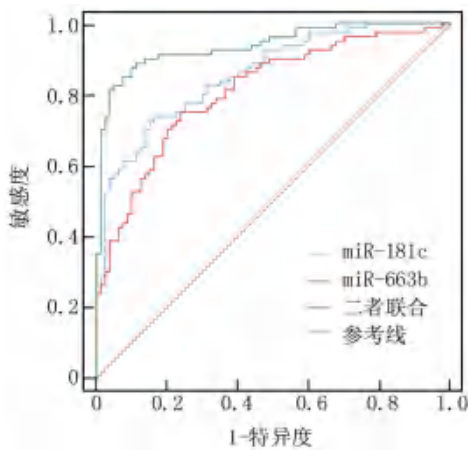


图 1 血清 miR-181c、miR-663b 表达水平诊断烧伤患者并发脓毒症的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum miR-181c and miR-663b levels for diagnosing post-burn sepsis

本研究分析 80 例烧伤后并发脓毒症患者标本,革兰阳性菌占 42.55%,主要为金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌,革兰阴性菌占 54.26%,主要为铜绿假单胞菌和大肠埃希菌,与唐颖等<sup>[13]</sup>研究结果一致。

miRNAs 在人体多环节基因调控中发挥作用,与多种疾病的状态紧密相关,在体液和多种组织中均能检测到 miRNAs,因此 miRNAs 在多种疾病中的潜在机制成为研究的热点<sup>[14]</sup>。miR-181c 在神经元损伤和线粒体功能中具有重要作用,其表达水平升高,会影响线粒体的功能,线粒体不能为神经元提供能量,从而对神经元造成损伤<sup>[15]</sup>。张宇峰等<sup>[16]</sup>研究发现,急性脑梗死患者血清 miR-181c 表达升高,且与患者神经的缺损程度呈正相关。还有研究发现,miR-181c 可以与 3'-UTR 相结合,抑制细胞周期蛋白 B1 的翻译,引起成骨细胞异常增殖,且在免疫和炎症反应中发挥作用,造成骨质流失<sup>[17]</sup>。宋飞等<sup>[18]</sup>研究表明,脓毒症肾损伤患者血清 miR-181c 表达升高,提示其可能通过对下游基因表达的介导,对炎症因子、细胞生物学行为造成影响,且其对脓毒症患者并发肾损伤的诊断价值较高。本研究结果显示,脓毒症组血清 miR-181c 表达较高,且为影响烧伤后并发脓毒症的危险因素,说明其可在烧伤患者发生脓毒症中发挥重要作用,分析原因,当其升高时可结合 3'-UTR,促进促炎因子释放,导致机体出现过度炎症反应,从而参与脓毒症的进展<sup>[17]</sup>。

miR-663 家族为灵长类动物所特有的 miRNA,但目前关于 miR-663b 的研究多为肿瘤方面,其在不同肿瘤中发挥不同的作用<sup>[19]</sup>。miR-663b 高表达会引发内皮细胞发生一系列生理病理改变,内皮细胞迁移在血

管新生和损伤修复中具有重要作用,其水平升高可导致心血管等疾病的发生<sup>[20]</sup>。有研究发现,患儿烧伤后血清 miR-663b 表达升高,且经过时间的推移而降低,本研究结果显示,脓毒症组血清 miR-663b 表达较高,且其为影响烧伤后并发脓毒症的危险因素,说明其可能参与患者烧伤后脓毒症的进展,分析原因,其升高时可靶向调控炎症因子,参与免疫失衡与凝血功能异常,加重脓毒症时的微循环障碍<sup>[21-23]</sup>。进一步研究发现,二者联合诊断烧伤后并发脓毒症的 AUC 为 0.938,优于各自单独诊断,表明联合检测可提高烧伤后并发脓毒症的诊断价值,可为临床医师早期诊治提供参考。

#### 4 结 论

综上所述,烧伤后并发脓毒症患者血清 miR-181c、miR-663b 表达水平升高,两者联合检测对烧伤后并发脓毒症的诊断价值较高,能为临床医师早期识别脓毒症提供较为准确的信息。本研究存在不足,作为单中心研究,样本来源单一,且样本量较少,可能引起结果偏倚,未来可扩大样本量、行多中心研究,提高结果的代表性。其次本研究仅分析对烧伤后并发脓毒症的诊断价值,对其机制尚未阐明,未来可进行基础实验探讨其相关机制进一步验证,而且未能完全纳入可影响患者并发脓毒症的潜在因素,后续需整合多维度进行验证。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

李维珊:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写和修改;齐德丽:提出研究思路,资料搜集整理;刘坡:实施研究过程,分析试验数据,论文审核;刘月明、徐石:临床病例收集;林子哲:数据统计分析,文献整理,论文审核修订

#### 参考文献

- [1] Ladhani HA, Yowler CJ, Claridge JA. Burn wound colonization, infection, and sepsis[J]. Surg Infect (Larchmt), 2021, 22(1):44-48.DOI: 10.1089/sur.2020.346.
- [2] Gonuguntla K, Patil S, Gadela NV, et al. Trends, outcomes, and predictors of sepsis and severe sepsis in patients with left ventricular assist devices[J]. Cureus, 2020, 12(4):e7523.DOI: 10.7759/cureus.7523.
- [3] 朱奕,罗斌杰. BTLA 基因 rs1982809 多态性与重度烧伤患者并发脓毒症及其预后的关联[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(8):1212-1215. DOI:10.11816/cn.ni.2023-221330.
- [4] 杨建华,李雪,刘浩.血清 sTREM-1 联合 SIRS 评分对烧伤患者并发脓毒症的诊断效能[J].中华全科医学, 2023, 21(2):234-237.DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002853.
- [5] 肖宏涛,李晓亮,李琰光,等.危重烧伤合并脓毒症相关性脑病患者血清 IL-6、Chrelin、NSE 水平及临床价值[J].中华医院感染学杂志, 2022, 32(7):1055-1060. DOI: 10.11816/cn.ni.2022-210920.

[ 6 ] Meng Q, Ye C, Lu Y. miR-181c regulates ischemia/reperfusion injury-induced neuronal cell death by regulating c-Fos signaling[ J ]. Pharmazie, 2020, 75 ( 2 ) : 90-93. DOI: 10.1691/ph.2020.9856.

[ 7 ] 秦树巧, 黑丹丹.  $\beta$ -七叶皂苷钠辅助溶栓治疗对急性脑梗死病人血清 miR-155 与 miR-181c 表达的影响[ J ]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20 ( 16 ) : 3042-3044. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2022.16.036.

[ 8 ] Yu F, Zhang X, Sun C, et al. Downregulation of miRNA-663b protects against hypoxia-induced injury in cardiomyocytes by targeting BCL2L1[ J ]. Exp Ther Med, 2020, 19 ( 6 ) : 3581-3588. DOI: 10.3892/etm.2020.8644.

[ 9 ] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[ J ]. 中华内科杂志, 2015, 54 ( 6 ) : 557-581. DOI: 10.3760/j.issn.2095-4352.2015.06.001.

[ 10 ] 姜文娟, 任阳, 李百远, 等. 脓毒症患者血清 miR-106a-5p、PFKFB3 水平与病情及预后的关系[ J ]. 疑难病杂志, 2025, 24 ( 9 ) : 1086-1091. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.09.012.

[ 11 ] Vatne A, Klingenberg C, Oymar K, et al. Reduced antibiotic exposure by serial physical examinations in term neonates at risk of early-onset sepsis[ J ]. Pediatr Infect Dis J, 2020, 39 ( 5 ) : 438-443. DOI: 10.1097/INF.0000000000002590.

[ 12 ] 曾苗, 袁志强. 烧伤后脓毒症的发病机制及诊断[ J ]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39 ( 7 ) : 670. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2097-1109.2023.07.104.

[ 13 ] 唐颖, 覃风均, 朱思前, 等. 重症监护室烧伤感染患者脓毒症的病原菌分布及影响因素研究[ J ]. 现代生物医学进展, 2021, 12 ( 1 ) : 62-65. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.01.012.

[ 14 ] 陈发超, 徐银川, 张召才. 新型生化标志物在脓毒症心肌损伤中的诊断价值研究进展[ J ]. 中国全科医学, 2020, 24 ( 5 ) : 533-538, 545. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.566.

[ 15 ] 王志, 金庙通, 杨建邦. 脑梗死患者血清 miR-181c、miR-128b 表达水平及其与 90 天预后的相关性[ J ]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27 ( 6 ) : 517-521. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2019.06.011.

[ 16 ] 张宇峰, 刘艳武. 急性脑梗死患者的磁共振弥散峰度成像参数变化及与血清 miR-181c、miR-210 水平变化的相关性分析[ J ]. 影像科学与光化学, 2021, 39 ( 5 ) : 754-759. DOI: 10.7517/issn.1674-0475.201205.

[ 17 ] Sun Z, Li Y, Wang H, et al. miR-181c-5p mediates simulated microgravity-induced impaired osteoblast proliferation by promoting cell cycle arrested in the G2 phase[ J ]. J Cell Mol Med, 2019, 23 ( 5 ) : 3302-3316. DOI: 10.1111/jcmm.14220.

[ 18 ] 宋飞, 李丹, 余梦, 等. 脓毒症并发急性肾损伤患者血清 miR-181c 和 miR-578 水平表达及临床意义[ J ]. 现代检验医学杂志, 2024, 39 ( 1 ) : 49-54. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.009.

[ 19 ] 蔡如玉, 叶超然, 朱妍慧, 等. miR-663b 在恶性肿瘤中的研究进展[ J ]. 中国肿瘤外科杂志, 2021, 13 ( 3 ) : 301-304. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4136.2021.03.021.

[ 20 ] Jin H, Liu Y, Lei Y, et al. Hsa\_circ\_0004214 involved in the epithelial-mesenchymal transition induced by beryllium sulfate through modulating JAK-STAT signaling pathway[ J ]. Toxicol Res ( Camb ), 2024, 13 ( 3 ) : tfae067. DOI: 10.1093/toxres/tfae067.

[ 21 ] 巴提马汗·苏来曼, 雷婷茹, 毛雨婷, 等. 基于 NPR、PLR、SII 构建脓毒症患者弥散性血管内凝血发生风险列线图模型[ J ]. 疑难病杂志, 2025, 24 ( 11 ) : 1347-1352. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.11.013.

[ 22 ] 邢俊, 石佳, 李杰. 清瘟败毒饮对脓毒症毒热证患者凝血功能和炎症指标的影响[ J ]. 河北中医, 2022, 44 ( 3 ) : 402-405, 455. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2022.03.012.

[ 23 ] Liu Y, Qi X, Zhou Y. Long non-coding RNA HULC regulates TLR4 expression by acting as ceRNA to attract miR-663b in skin fibroblasts of pediatric burns[ J ]. Am J Transl Res, 2021, 13 ( 4 ) : 2499-2510. ( 收稿日期: 2025-12-05 )

作者 · 编者 · 读者

## 关于不法人员冒充《疑难病杂志》编辑部进行论文核查的紧急声明

近日, 接到不少作者来电来信, 反映有人借落实《学术出版规范 期刊学术不端行为界定》标准、规范期刊管理之机, 以《疑难病杂志》编辑部之名, 冒充我刊人员联系近期在本刊刊载过论文的作者, 限期提交论文基础研究支撑材料, 含原始数据、研究概况说明与合规等相关文件材料。此为虚假信息, 希望广大作者提高警惕, 严防上当受骗。为此, 疑难病杂志社紧急声明如下:

1. 本刊从未设置备用联系邮箱, 也无任何工作微信号, 也未委托任何个人、机构进行上述相关工作。
2. 本刊对论文在审稿时发现缺少伦理证明或质疑研究数据时, 即在审稿期间以退修形式要求作者完善数据和补充伦理证明, 出版后不再索要。
3. 如发现有人向作者限期索要相关材料, 千万不要提供, 应及时与编辑部联系, 唯一电话: 0311-85901735, 唯一邮箱: ynbzz@163.com。
4. 本刊对欺骗作者的事件, 一经发现即报案处理。

疑难病杂志社

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.004

脓毒症专题

# 血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 在创伤合并脓毒症患者早期诊断和预后评估中的价值

郝琳, 李敏玲, 周铜, 孙阿巧



基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2022ZDZM-SF-001)

作者单位: 710061 西安, 西安交通大学第一附属医院急诊科 (郝琳、李敏玲、孙阿巧); 710077 西安, 西电集团医院急诊科 (周铜)

通信作者: 周铜, E-mail: zhoutong20265@163.com

**【摘要】目的** 探讨血清长链酰基辅酶 A 合成酶 4 (ACSL4)、可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1 (sLOX-1)、抵抗素 (RETN) 作为创伤合并脓毒症 (TS) 早期诊断和预后潜在生物标志物的价值分析。**方法** 选取 2023 年 2 月—2026 年 2 月西安交通大学第一附属医院急诊科诊治的 TS 患者 138 例作为 TS 组, 单纯创伤患者 120 例为 Con 组, 根据随访 28 d 预后生存状况将 TS 组分为死亡亚组 45 例和存活亚组 93 例。采用 ELISA 法检测血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平; 多因素 Logistic 回归分析 TS 患者预后死亡的影响因素; ROC 曲线分析血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平对 TS 患者预后不良的预测效能; 采用 Bootstrap 自举法系统校验模型内在稳定性。**结果** TS 组血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平高于 Con 组 ( $t/P=7.758/<0.001$ 、 $7.945/<0.001$ 、 $9.750/<0.001$ ); 与存活亚组比较, 死亡亚组患者休克占比及血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平升高 ( $\chi^2/P=8.474/0.004$ 、 $t/P=7.504/<0.001$ 、 $7.350/<0.001$ 、 $7.149/<0.001$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 休克、ACSL4 高、sLOX-1 高、RETN 高为 TS 患者预后死亡的危险因素 [ $OR(95\%CI)=3.286(1.426\sim7.573)$ 、 $3.575(1.891\sim6.760)$ 、 $2.983(1.647\sim5.402)$ 、 $6.883(3.052\sim15.525)$ ]; 血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平单独及三者联合预测 TS 患者预后不良的 AUC 分别为 0.801、0.763、0.869、0.935, 三者联合优于各自单独预测效能 ( $Z/P=3.144/0.002$ 、 $4.128/<0.001$ 、 $2.360/0.018$ ); H-L 拟合优度检验评估模型校准度显示, 模型预测曲线与实际数据点一致性较高 ( $\chi^2/P=8.206/0.414$ )。**结论** TS 患者血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平均升高, 三者联合检测对 TS 患者预后不良的预测效能较好。

**【关键词】** 创伤; 脓毒症; 长链酰基辅酶 A 合成酶 4; 可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1; 抵抗素; 诊断; 预后

【中图分类号】 R631; R641

【文献标识码】 A

**Analysis of the value of serum ACSL4, sLOX-1, and RETN as potential biomarkers for early diagnosis and prognosis of trauma complicated with sepsis** Hao Lin\*, Li Minling, Zhou Tong, Sun Aqiao.\* Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi, Xi'an 710061, China

Funding program: Key Research and Development Project of Shaanxi Province (2022ZDZM-SF-001)

Corresponding author: Zhou Tong, E-mail: zhoutong20265@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the value of serum long-chain acyl-CoA synthetase 4 (ACSL4), soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 (sLOX-1), and resistin (RETN) as potential biomarkers for the early diagnosis and prognosis of trauma complicated with sepsis (TS). **Methods** A total of 138 patients with TS treated in the Emergency Department of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from February 2023 to February 2026 were selected as the TS group, and 120 patients with isolated trauma were selected as the control group. The TS group was further divided into a death subgroup ( $n=45$ ) and a survival subgroup ( $n=93$ ) based on 28-day follow-up outcomes. Serum levels of ACSL4, sLOX-1, and RETN were detected by ELISA. Factors influencing the prognosis of TS patients were analyzed. ROC curve analysis was used to evaluate the early diagnostic value of serum ACSL4, sLOX-1, and RETN for TS and their predictive efficiency for prognosis. In addition, the Bootstrap resampling method was employed to systematically validate the internal stability of the model. **Results** Compared with the control group, serum levels of ACSL4, sLOX-1, and RETN were significantly higher in the TS group ( $t=7.758, 7.945, 9.750$ ; all  $P<0.001$ ). Compared with the survival subgroup, the death subgroup had a significantly higher shock rate and significantly elevated serum levels of ACSL4, sLOX-1, and RETN ( $\chi^2/t=8.474, 7.504,$

7.350, 7.149;  $P=0.004$ ,  $<0.001$ ,  $<0.001$ ,  $<0.001$ ). Shock, high serum ACSL4, high sLOX-1, and high RETN were independent prognostic factors for TS patients [  $OR(95\% CI)=3.286 (1.426-7.573)$ ,  $3.575 (1.891-6.760)$ ,  $2.983 (1.647-5.402)$ ,  $6.883 (3.052-15.525)$  ]. The AUCs of serum ACSL4, sLOX-1, RETN, and their combination for predicting poor prognosis in TS patients were 0.801, 0.763, 0.869, and 0.935, respectively. The combined use of these three markers significantly outperformed individual predictions ( $Z=3.144$ ,  $4.128$ ,  $2.360$ ;  $P=0.002$ ,  $<0.001$ ,  $0.018$ ). Internal validation showed that the model's prediction curve was highly consistent with the actual observed data. **Conclusion** Serum levels of ACSL4, sLOX-1, and RETN are elevated in patients with TS. Combined detection of these three markers demonstrates superior diagnostic and prognostic efficiency for TS.

**【Key words】** Trauma; Sepsis; Long-chain acyl-CoA synthetase 4; Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1; Resistin; Diagnosis; Prognosis

严重组织创伤可引发剧烈的免疫病理生理反应,累及多个器官系统,常诱发多器官功能衰竭及脓毒症等致死性并发症<sup>[1]</sup>。创伤合并脓毒症(trauma complicated with sepsis, TS)作为创伤后最为凶险的并发症之一,其早期识别与及时干预对改善预后至关重要,但目前临床缺乏高敏感度、高特异度的客观诊断指标,诊疗多依赖医师经验,存在滞后性与主观性<sup>[2-3]</sup>。因此,探寻 TS 早期敏感的生物标志物,建立精准客观的预警诊断体系意义重大。长链酰基辅酶 A 合成酶 4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)是介导多器官功能障碍的核心促损伤分子,在脓毒症发病中不可或缺<sup>[4]</sup>。可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1(soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1, sLOX-1)参与炎症反应相关性疾病的发生与发展过程,可能与 TS 的发生有关<sup>[5]</sup>。抵抗素(resistin, RETN)广泛参与炎症反应和免疫反应,且在脓毒症中表达较高,可能成为脓毒症的潜在研究靶点<sup>[6]</sup>。然而,上述 3 项指标单独或联合应用于 TS 早期诊断及预后评估的系统性研究尚属空白。本研究首次聚焦三者联合检测的临床效能,全面评估其对 TS 病情诊断及远期预后评估的价值,旨在为早期高危筛查及个体化诊疗提供新的实验室参考依据与分子靶点,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2023 年 2 月—2026 年 2 月西安交通大学第一附属医院急诊科诊治的 TS 患者 138 例作为 TS 组,单纯创伤患者 120 例为 Con 组。TS 组:男 80 例,女 58 例,年龄  $35 \sim 55 (46.22 \pm 7.03)$  岁, BMI  $18 \sim 25 (22.38 \pm 2.45) \text{ kg/m}^2$ ; Con 组:男 68 例,女 52 例,年龄  $35 \sim 55 (45.38 \pm 6.96)$  岁, BMI  $18 \sim 25 (22.23 \pm 2.31) \text{ kg/m}^2$ 。2 组基线资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究已通过医院伦理委员会审核批准[XJKY2022(伦)01091],患者家属均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有明确外伤史;②TS 组符合脓毒症的诊断标准<sup>[7]</sup>。(2)排除标准:①血液系统及恶性肿瘤者;②住院时间 $\leq 48 \text{ h}$ ;③重要器官(肝、肾等)功能异常者;④免疫系统异常及认知障碍者;⑤精神障碍及沟通困难者。(3)剔除标准:①研究期间拒绝配合临床资料采集、检查,导致核心研究数据缺失,无法完成统计学分析者;②因误诊、漏诊导致研究对象分组错误,影响研究结果准确性者。(4)脱落标准:①入组后因患者及家属自愿提出退出研究,且签署自愿退出声明者;②研究期间患者病情急剧恶化、死亡,或因其他疾病需转院治疗,无法继续参与研究及随访者;③随访过程中失联超过 2 周,且无法获取后续研究数据者;④因不可抗力因素(如突发意外、自然灾害等),导致患者无法继续完成研究。

## 1.3 观测指标与方法

**1.3.1 血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平检测:**采集患者入院 24 h 内空腹肘静脉血 5 ml,离心留取血清,于  $-80^\circ\text{C}$  保存待测。ELISA 法测定血清 ACSL4(武汉菲恩生物科技有限公司试剂盒,货号:EH6089)、sLOX-1(武汉研升生物科技有限公司试剂盒,货号:CSB-E13567h)、RETN(武汉科鹿生物科技有限责任公司试剂盒,货号:ELK1225)水平,均按照试剂盒说明书操作。

**1.3.2 预后评估:**于所有 TS 患者自入组之日(入院 24 h 内)起开始随访,随访截止时间为入组后第 28 d 或患者发生全因死亡。通过电子病历系统查询与电话随访相结合的方式生存状态追踪,前 14 d 每 3 d 记录 1 次生存情况,后 14 d 每 7 d 记录 1 次,若期间发生死亡则立即记录并确认终点事件。根据随访 28 d 预后生存状况将 TS 组分为死亡亚组 45 例和存活亚组 93 例。

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

采用独立样本 *t* 检验;多因素 Logistic 回归分析 TS 患者预后死亡的影响因素;ROC 曲线分析血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平对 TS 患者预后不良的预测效能;采用 Bootstrap 自举法系统校验模型内在稳定性,并通过 Hosmer-Lemeshow (H-L) 检验评估模型的拟合效果。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平比较 TS 组血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平高于 Con 组,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 1。

表 1 Con 组、TS 组患者血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.1 Comparison of serum ACSL4, sLOX-1 and RETN levels between the Con group and the TS group

| 组 别        | 例数  | ACSL4 (ng/L) | sLOX-1 (ng/L) | RETN (μg/L) |
|------------|-----|--------------|---------------|-------------|
| Con 组      | 120 | 85.48±12.56  | 61.45±10.23   | 5.98±0.87   |
| TS 组       | 138 | 105.44±25.63 | 76.69±18.72   | 7.24±1.16   |
| <i>t</i> 值 |     | 7.758        | 7.945         | 9.750       |
| <i>P</i> 值 |     | <0.001       | <0.001        | <0.001      |

2.2 2 亚组临床资料及血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平比较 与存活亚组比较,死亡亚组患者休克占比以及血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平升高 (*P*<0.05 或 0.01);2 亚组其他资料比较,差异无统计学意义 (*P*>0.05),见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 TS 患者预后死亡的影响因素 以 TS 患者预后死亡为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以表 2 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:休克、ACSL4 高、sLOX-1 高、RETN 高为 TS 患者预后死亡的危险因素(*P*<0.01),见表 3。

2.4 血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平对 TS 患者预后不良的预测效能 绘制血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平预测 TS 患者预后不良的 ROC 曲线,并计算 AUC,结果显示:血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平单独及三者联合预测 TS 患者预后不良的 AUC 分别为 0.801、0.763、0.869、0.935,三者联合优于各自单独预测效能 (*Z*/*P* = 3.144/0.002、4.128/<0.001、2.360/0.018),见表 4、图 1。

2.5 血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平预测 TS 患者预后不良的内部验证 采用 Bootstrap 法(重复抽样1 000 次)对包含 ACSL4、sLOX-1、RETN 的联合预测模型进行内部验证,并通过 H-L 拟合优度检验评估模型校准度。结果显示,H-L 检验  $\chi^2 = 8.206, P = 0.414$ ,表明模

型预测的结局风险与实际观测结果之间无显著差异,即校准曲线与理想对角线吻合良好,证实该联合模型具有较好的内部一致性和预测可靠性,见图 2。

表 2 存活亚组、死亡亚组 TS 患者临床资料及血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平比较

Tab.2 Comparison of clinical data and serum levels of ACSL4, sLOX-1, and RETN between the survival subgroup and the death subgroup of TS patients

| 项 目                                       | 存活亚组<br>( <i>n</i> = 93) | 死亡亚组<br>( <i>n</i> = 45) | $\chi^2/t$ 值 | <i>P</i> 值 |
|-------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|------------|
| 性别[例( % )]                                |                          |                          | 1.148        | 0.284      |
| 男                                         | 51( 54.84)               | 29( 64.44)               |              |            |
| 女                                         | 42( 45.16)               | 16( 35.56)               |              |            |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)                    | 45.92±6.78               | 46.85±6.49               | 0.766        | 0.445      |
| BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )  | 22.37±2.43               | 22.41±2.36               | 0.091        | 0.927      |
| 吸烟史[例( % )]                               | 39( 41.94)               | 21( 46.67)               | 0.276        | 0.599      |
| 饮酒史[例( % )]                               | 34( 36.56)               | 18( 40.00)               | 0.153        | 0.696      |
| 高血压史[例( % )]                              | 17( 18.28)               | 6( 13.33)                | 0.534        | 0.465      |
| 糖尿病史[例( % )]                              | 8( 8.60)                 | 9( 20.00)                | 3.647        | 0.056      |
| 受伤至入院时间( $\bar{x}\pm s$ ,h)               | 7.93±1.28                | 8.21±1.32                | 1.192        | 0.235      |
| ICU 住院时间( $\bar{x}\pm s$ ,d)              | 17.62±4.96               | 18.76±5.13               | 1.252        | 0.213      |
| 创伤诱因[例( % )]                              |                          |                          | 0.029        | 0.999      |
| 交通事故                                      | 42( 45.16)               | 21( 46.67)               |              |            |
| 高处坠落                                      | 26( 27.96)               | 13( 28.89)               |              |            |
| 钝器伤                                       | 16( 17.20)               | 7( 15.56)                |              |            |
| 其他                                        | 9( 9.68)                 | 4( 8.89)                 |              |            |
| 创伤类型[例( % )]                              |                          |                          | 3.922        | 0.270      |
| 骨裂                                        | 45( 48.39)               | 15( 33.33)               |              |            |
| 多发伤                                       | 6( 6.45)                 | 3( 6.67)                 |              |            |
| 颅脑外伤                                      | 28( 30.11)               | 22( 48.89)               |              |            |
| 其他                                        | 14( 15.05)               | 5( 11.11)                |              |            |
| 慢性心肺疾病史[例( % )]                           | 10( 10.75)               | 8( 17.78)                | 1.320        | 0.251      |
| 慢性肝腎疾病史[例( % )]                           | 7( 7.53)                 | 5( 11.11)                | 0.491        | 0.484      |
| 机械通气[例( % )]                              | 58( 62.37)               | 31( 68.89)               | 0.564        | 0.453      |
| 休克[例( % )]                                | 46( 49.46)               | 34( 75.56)               | 8.474        | 0.004      |
| BUN( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)              | 6.75±1.83                | 6.83±1.91                | 0.237        | 0.813      |
| WBC( $\bar{x}\pm s$ ,×10 <sup>9</sup> /L) | 9.46±2.23                | 9.53±2.16                | 0.175        | 0.862      |
| PLT( $\bar{x}\pm s$ ,×10 <sup>9</sup> /L) | 263.59±42.37             | 267.81±43.21             | 0.545        | 0.587      |
| Hb( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)                  | 104.25±21.26             | 105.84±24.43             | 0.392        | 0.696      |
| ACSL4( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)              | 98.57±12.33              | 119.65±20.54             | 7.504        | <0.001     |
| sLOX-1( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)             | 72.51±9.28               | 85.32±10.23              | 7.350        | <0.001     |
| RETN( $\bar{x}\pm s$ ,μg/L)               | 6.75±1.05                | 8.26±1.37                | 7.149        | <0.001     |

表 3 多因素 Logistic 回归分析 TS 患者预后死亡的影响因素

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors for poor prognosis in patients with TS

| 影响因素     | $\beta$ 值 | <i>SE</i> 值 | <i>Wald</i> 值 | <i>P</i> 值 | <i>OR</i> 值 | 95% <i>CI</i> |
|----------|-----------|-------------|---------------|------------|-------------|---------------|
| 休克       | 1.190     | 0.426       | 7.799         | 0.005      | 3.286       | 1.426~7.573   |
| ACSL4 高  | 1.274     | 0.325       | 15.366        | <0.001     | 3.575       | 1.891~6.760   |
| sLOX-1 高 | 1.093     | 0.303       | 13.010        | <0.001     | 2.983       | 1.647~5.402   |
| RETN 高   | 1.929     | 0.415       | 21.607        | <0.001     | 6.883       | 3.052~15.525  |

表 4 血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平对 TS 患者预后不良的预测效能

Tab.4 Comparison of the efficacy of serum ACSL4, sLOX-1, and RETN levels in predicting poor prognosis in patients with TS

| 变 量    | 截断值         | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | Youden 指数 |
|--------|-------------|-------|-------------|-------|-------|-----------|
| ACSL4  | 106.94 ng/L | 0.801 | 0.724~0.864 | 0.756 | 0.763 | 0.519     |
| sLOX-1 | 78.63 ng/L  | 0.763 | 0.683~0.831 | 0.689 | 0.731 | 0.420     |
| RETN   | 7.36 μg/L   | 0.869 | 0.801~0.920 | 0.844 | 0.742 | 0.586     |
| 三者联合   |             | 0.935 | 0.880~0.970 | 0.822 | 0.925 | 0.747     |

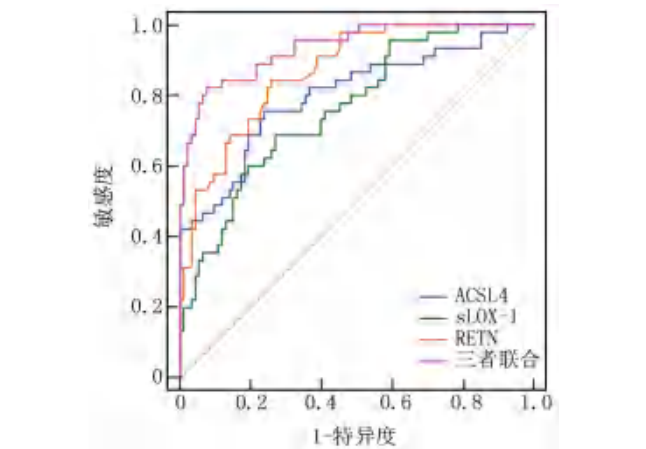


图 1 血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平预测 TS 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for serum ACSL4, sLOX-1, RETN levels predicting poor prognosis in TS patients

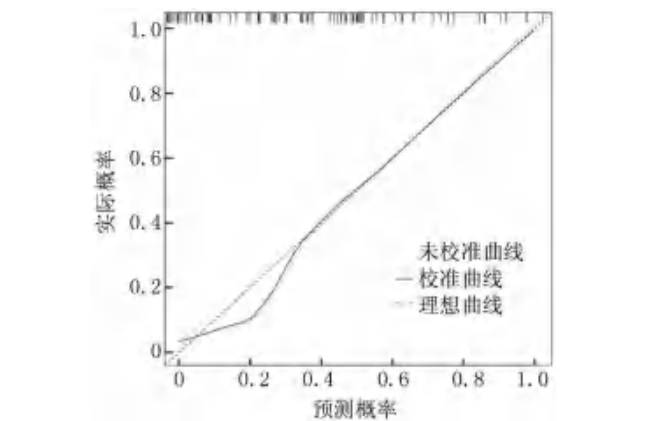


图 2 血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平预测 TS 患者预后的内部验证校准曲线

Fig.2 Internal validation calibration curve for predicting the prognosis of TS patients based on serum ACSL4, sLOX-1 and RETN levels

3 讨论

TS 是一种危及生命的疾病,常发生在 ICU,其病死率可高达 25%,给全球医疗系统带来了巨大负担<sup>[8-9]</sup>。创伤作为脓毒症的始动诱因,其核心作用在于破坏机体天然防御屏障并启动无菌性炎性反应,皮肤、黏膜等物理屏障的破裂直接为病原体入侵创造条件,而创伤后坏死组织、血肿及异物的残留,进一步形成了细菌定植与繁殖的微环境,为后续脓毒症的发生奠定基础,从而促使病情加重<sup>[10-11]</sup>。因此,早期识别并准确评估 TS 患者预后,对降低病死率有重大意义。

ACSL4 是一种将 CoA 酯化为特定多不饱和脂肪酸的酶,可促进铁死亡与脂肪酸代谢的交叉作用,在代谢性及炎症性疾病中发挥十分重要的作用<sup>[12]</sup>。本研究表明,TS 组 ACSL4 水平较单纯创伤组明显升高,且死亡亚组高于存活亚组,与 Xiao 等<sup>[13]</sup>在脓毒症肾损伤模型中的观察结果一致。这一变化可能源于 TS 状态下损伤相关分子模式(DAMPs)与病原体相关分子模式(PAMPs)的双重刺激,通过激活 NF-κB、STAT3 等转录因子,直接上调 ACSL4 基因转录;同时炎症因子与活性氧进一步稳定 ACSL4 mRNA 并增强其蛋白表达,形成炎症反应与 ACSL4 介导铁死亡的正反馈循环,最终导致 ACSL4 水平显著升高<sup>[14]</sup>。Zeng 等<sup>[15]</sup>也证实,血清 ACSL4 水平在脓毒症患者中显著升高,其异常升高与较短的生存时间相关,并与 GCS 评分呈负相关,提示 ACSL4 在脓毒症中具有优异的诊断效能,并对患者预后有良好的预测价值,可能成为脓毒症诊断和评估预后死亡的新血清标志物。本研究进一步证明,血清 ACSL4 水平升高与 TS 患者预后死亡密切相关,且可作为独立预测因子。以 106.94 ng/L 为截断值,ACSL4 预测 TS 预后的 AUC 达 0.801,具有良好的敏感度(0.756)与特异度(0.763)。这一结果表明,ACSL4 不仅是评估 TS 预后的有效辅助指标,更可作为创伤合并脓毒症早期危险分层的重要分子标志物,支持临床实现高危人群精准识别与干预时机前移,以期改善重症患者远期预后。

sLOX-1 是内皮细胞氧化低密度脂蛋白的主要受体,可存在于炎症反应激活的平滑肌细胞、血小板和巨噬细胞上,也是反映血管内皮损伤、氧化应激与动脉粥样硬化斑块不稳定的核心生物标志物<sup>[16]</sup>。研究报道,在高炎症反应银屑病患者中,sLOX1 升高与冠状动脉高风险斑块及进展密切相关,提示炎症反应驱动的 LOX1 通路可能是脓毒症等炎症反应向血管并发症转化的共同机制<sup>[17]</sup>。本研究中 TS 组 sLOX-1 显著高于

Con 组,且死亡亚组高于存活亚组。这一结果的病理生理基础在于:TS 机体遭受创伤与感染双重打击后,大量促炎因子(如  $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ )诱导血管内皮细胞、巨噬细胞及血小板表面 LOX-1 表达显著上调,随后在基质金属蛋白酶(如 ADAM17/10)作用下水解脱落形成 sLOX-1 并释放到血液中,导致血清 sLOX1 水平急剧升高<sup>[14]</sup>。本研究中 sLOX-1 预测 TS 预后的 AUC 为 0.763,略低于 Mester 等<sup>[18]</sup>报道的 0.810,推测可能与研究人群差异有关,后者的队列以脓毒症为主(约 70%为肺部感染),炎性反应驱动相对单一且持续;而本研究 TS 人群为创伤后继发脓毒症,发病时间窗不确定,部分患者入院时已处于炎性反应的平台期或下降期,可能使 sLOX-1 峰值的捕捉不够充分。此外,本研究中 sLOX-1 的单指标预测效能虽然相对偏低,但其在联合模型中有一定的参考价值,提示 sLOX-1 反映的是血管内皮损伤这一独立病理维度,与 ACSL4(铁死亡)、RETN(巨噬细胞炎性反应)形成功能互补。从机制角度而言,sLOX-1 升高直接反映了血管内皮损伤与氧化应激的严重程度,而内皮损伤是 TS 进展为多器官功能障碍的核心环节,这解释了 sLOX-1 为何能够独立预测不良预后。然而,sLOX-1 作为单一指标的敏感度(0.689)和特异度(0.731)均不够理想,临床使用时应与其他指标联合,不宜单独作为预后判断依据。

RETN 主要由巨噬细胞分泌,可通过激活核因子- $\kappa\text{B}$  信号传导及 Toll 样受体 4 促进白介素-6 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  的产生,增强炎性反应,对脓毒症诊断有良好的准确性<sup>[19]</sup>。Chen 等<sup>[20]</sup>研究发现,RETN 在脓毒症患者中显著上调,与促炎细胞因子及疾病严重程度呈显著正相关。进一步体内试验显示,RETN 敲低可显著下调 GBP5 的表达,抑制 NLRP3 的激活,减轻巨噬细胞的焦亡,表明 RETN 为脓毒症致病机制研究和临床治疗提供新的潜在靶点和理论支持。本研究也证实,TS 患者血清 RETN 水平升高,表明 RETN 可作为反映 TS 早期炎性反应应激与代谢紊乱的重要血清学指标,其异常升高与疾病发生发展密切相关。Li 等<sup>[21]</sup>研究报道,RETN 对脓毒症具有优异的诊断效能,且 RETN 表达水平较高与死亡风险增加相关,提示 RETN 与脓毒症的发生及其预后发展有着紧密联系。本研究也证实,血清 RETN 预测患者预后的 AUC 高达 0.869,是影响 TS 患者预后的关键因子,提示 RETN 对 TS 患者预后具有良好的区分能力与临床参考价值。本研究结果的 AUC 略高于 Li 等<sup>[21]</sup>报道的 AUC,这可能与本研究的结局定义更明确(28 d 全因死亡)及 TS

患者创伤应激促使巨噬细胞大量活化、RETN 分泌增加有关。TS 中组织损伤与感染双重刺激使单核-巨噬细胞系统被最大程度激活,RETN 分泌的驱动力更强,使其在 TS 人群中的预后区分度较普通脓毒症更为突出。

本研究进一步通过联合 ROC 曲线分析显示,血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 三项指标联合预测 TS 患者预后生存的 AUC 为 0.935,开展内部验证分析显示,模型预测曲线与实际数据点一致性较高,提示该联合模型对 TS 患者预后具有极高的区分能力与可靠的一致性,可作为临床风险分层与个体化预后评估的有效工具。三项指标分别从不同病理维度刻画 TS 的严重程度:ACSL4 代表铁死亡-脂肪酸代谢交叉通路,sLOX-1 反映血管内皮损伤-氧化应激状态,RETN 则是巨噬细胞源性炎性反应强度的标志<sup>[10,14,17,22]</sup>。三者联合覆盖了 TS 致病网络中相对独立的三个关键环节,这可能是联合模型效能显著提升的根本原因。此外,休克是 TS 患者预后的独立影响因素,其评分升高提示患者预后风险增加,可作为临床预后评估的重要参考依据<sup>[23-26]</sup>。

#### 4 结 论

综上所述,TS 患者血清 ACSL4、sLOX-1、RETN 水平平均升高,联合检测对 TS 及其预后生存有更优的诊断效能和预测效能。本研究不足之处:仅进行内部验证,未设置独立的外部验证队列对联合预测模型进行检验,模型的泛化能力与稳定性仍需进一步评估,且未深入阐明 ACSL4、sLOX-1、RETN 在 TS 发生发展及预后转归中的具体分子机制与信号通路。后续将会进一步深入探究。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

郝琳:提出研究思路,设计研究方案,实施研究过程,采集整理数据,论文撰写;李敏玲:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;周铜:提出研究思路,设计研究方案,论文审核,经费支持;孙阿巧:实施研究过程,数据整理,进行统计学分析,论文修改

#### 参考文献

- [1] Schult L, Halbgebauer R, Karasu E, et al. Glomerular injury after trauma, burn, and sepsis[J]. J Nephrol, 2023, 36(9):2417-2429. DOI: 10.1007/S40620-023-01718-5.
- [2] Mas-Celis F, Olea-López J, Parroquin-Maldonado JA. Sepsis in trauma: A deadly complication[J]. Arch Med Res, 2021, 52(8): 808-816. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.10.007.
- [3] Gou Y, Liu JJ, Zhang JF, et al. Identifying biomarkers distinguishing sepsis after trauma from trauma-induced SIRS based on metabolomics data: A retrospective study[J]. Sci Rep, 2025, 15

- (1):13748. DOI: 10.1038/S41598-025-94701-Y.
- [4] Liu Y, Bao D, She H, et al. Role of Hippo/ACSL4 axis in ferroptosis-induced pericyte loss and vascular dysfunction in sepsis [J]. Redox Biol, 2024, 78 (1): 103353. DOI: 10.1016/J.Redox.2024.103353.
  - [5] Stinson SE, Jonsson AE, Andersen MK, et al. High plasma levels of soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-I are associated with inflammation and cardiometabolic risk profiles in pediatric overweight and obesity [J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(3): e8145. DOI: 10.1161/JAHA.122.027042.
  - [6] Wang C, Li Y, Li S, et al. Proteomics combined with RNA sequencing to screen biomarkers of sepsis [J]. Infect Drug Resist, 2022, 15 (1):5575-5587. DOI: 10.2147/IDR.S380137.
  - [7] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/JAMA.2016.0287.
  - [8] Zhu J, Jin Z, Wang J, et al. FGF21 ameliorates septic liver injury by restraining proinflammatory macrophages activation through the autophagy/HIF-1 $\alpha$  axis [J]. J Adv Res, 2025, 69 (1): 477-494. DOI: 10.1016/j.jare.2024.04.004.
  - [9] 宋丹, 徐海婷, 虞大为. 血清 IPF、LAR、BMP9 水平联合 APACHE II 评分对严重创伤合并脓毒症患者预后的预测价值 [J]. 广西医学, 2025, 47 (12): 1750-1755. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2025.12.08.
  - [10] Dickmann P, Claus RA, Bauer M. Sepsis after trauma-evolving paradigms in stress biology and host response failure [J]. Burns Trauma, 2025, 13(1): tkaf014. DOI: 10.1093/burnst/tkaf014.
  - [11] 蔡诗婕, 李霄, 高珣. 脓毒症诱导的免疫抑制研究进展与展望 [J]. 中国免疫学杂志, 2026, 42(6): 1530-1537. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2026.06.039.
  - [12] Ding K, Liu C, Li L, et al. Acyl-CoA synthase ACSL4: An essential target in ferroptosis and fatty acid metabolism [J]. Chin Med J (Engl), 2023, 136 (21): 2521-2537. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002533.
  - [13] Xiao Z, Zhang J, Qiu Z, et al. Ferroptosis and inflammation are modulated by the NFIL3-ACSL4 axis in sepsis associated-acute kidney injury [J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 349. DOI: 10.1038/S41420-024-02113-0.
  - [14] Bao D, Shao S, Wang Y, et al. Parishin protects against sepsis-induced intestinal injury by modulating the ACSL4/p-Smad3/PGC-1 $\alpha$  pathway: An integrated approach of bioinformatics and experimental validation [J]. J Inflamm Res, 2025, 18(1): 14283-14305. DOI: 10.2147/JIR.S546492.
  - [15] Zeng Z, Deng J, Wang G, et al. Ferroptosis-related protein biomarkers for diagnosis, differential diagnosis, and short-term mortality in patients with sepsis in the intensive care unit [J]. Front Immunol, 2025, 16(1): 1528986.
  - [16] Kraler S, Wenzl FA, Georgiopoulos G, et al. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-I predicts premature death in acute coronary syndromes [J]. Eur Heart J, 2022, 43 (19): 1849-1860. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1528986.
  - [17] Florida EM, Li H, Hong CG, et al. Relationship of soluble lectin-like low-density lipoprotein receptor-I (sLOX-1) with inflammation and coronary plaque progression in psoriasis [J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(22): e031227. DOI: 10.1161/JAHA.123.031227.
  - [18] Mester P, Birmer C, Schmid S, et al. Elevated plasma soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 as an independent prognostic biomarker in sepsis [J]. Lipids Health Dis, 2025, 24(1): 47. DOI: 10.1186/s12944-025-02462-4.
  - [19] Xu F, Luo J, Li W. Comparison of the diagnostic accuracy of resistin and CRP levels for sepsis in neonates and children: A systematic review and Meta-analysis [J]. Front Pediatr, 2025, 13(1): 1555671. DOI: 10.3389/fped.2025.1555671.
  - [20] Chen Z, Su Y, Liu G, et al. RETN exacerbates sepsis by GBP5/NLRP3 signaling pathway-mediated pyroptosis of macrophage [J]. Genes Immun, 2026, 28 (1): 1-12. DOI: 10.1038/s41435-026-00387-1.
  - [21] Li H, Jiang S, Chen Z, et al. Identification and validation of core biomarkers for sepsis: A comprehensive analysis using bioinformatics and machine learning [J]. Front Immunol, 2025, 16(1): 1700704. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1700704.
  - [22] 张庆龙, 何婷, 杨琦, 等. 血清 ACSL4、S II 水平对急性 ST 段抬高型心肌梗死合并 HFpEF 患者 PCI 术中无复流的预测价值 [J]. 疑难病杂志, 2025, 24 (4): 428-433. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.04.009.
  - [23] 宋涛, 瞿盼盼, 王遣. 严重多发伤患者手术治疗后继发脓毒症的影响因素分析 [J]. 中国临床实用医学, 2023, 14(5): 45-49. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20230815-01273.
  - [24] 李兴华, 陆卫华, 李稳, 等. 血清 PCSK9、Syndecan-1、sST2 与创伤性休克伴感染患者病情的关系及对预后的影响 [J]. 疑难病杂志, 2025, 24 (7): 832-837. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.07.012.
  - [25] 董俊婵, 何宾, 王梅英, 等. 创伤性休克患者并发凝血功能异常风险模型的构建 [J]. 河北医药, 2024, 46(20): 3112-3115. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.20.016.
  - [26] 李海勇, 王海燕, 刘丽静, 等. 血必净注射液联合乌司他丁治疗创伤性脓毒症临床效果及对炎性因子、肝功能影响 [J]. 临床误诊误治, 2021, 34 (7): 24-28. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2021.07.006.

(收稿日期: 2026-05-14)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.005

脓毒症专题

# 血清代谢-能量双轴标志对脓毒性休克患者病情程度及临床结局的预测价值

潘天孟, 曾馨晔, 黄勇嘉, 沈鹏程

基金项目: 四川省卫生健康委员会科技项目 (24RKX10)

作者单位: 644000 四川省宜宾市第一人民医院重症医学科 (潘天孟、沈鹏程), 检验科 (曾馨晔), 超声科 (黄勇嘉)

通信作者: 沈鹏程, E-mail: 616612971@ qq.com



**【摘要】目的** 探讨血清代谢-能量双轴标志对脓毒性休克 (SS) 患者病情程度及临床结局的预测价值。**方法** 选取 2022 年 1 月—2025 年 1 月四川省宜宾市第一人民医院重症医学科收治的 SS 患者 108 例为脓毒性休克组, 将 SS 患者根据病情程度分为轻度 SS 亚组 29 例、中度 SS 亚组 36 例、重度 SS 亚组 43 例, 根据入院后 28 d 临床结局分为死亡亚组 41 例和存活亚组 67 例, 另按照 1:1 比例选取医院同期收治的单纯脓毒症组和健康体检者 108 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清丙酮酸激酶 M2 (PKM2)、沉默信息调节因子 3 (SIRT3) 水平; 采用 Spearman 法分析血清 PKM2、SIRT3 水平与 SS 患者病情程度的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 SS 患者临床不良结局的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 PKM2、SIRT3 水平预测 SS 患者临床不良结局的价值。**结果** 血清 PKM2 水平比较, 脓毒性休克组 > 脓毒症组 > 健康对照组 ( $F/P=457.295 / <0.001$ ), 血清 SIRT3 水平比较, 脓毒性休克组 < 脓毒症组 < 健康对照组 ( $F/P=191.296 / <0.001$ ); 血清 PKM2 水平比较, 重度 SS 亚组 > 中度 SS 亚组 > 轻度 SS 亚组 ( $F/P=38.370 / <0.001$ ), 血清 SIRT3 水平比较, 重度 SS 亚组 < 中度 SS 亚组 < 轻度 SS 亚组 ( $F/P=25.819 / <0.001$ ); SS 患者病情程度与血清 PKM2 水平呈正相关, 与血清 SIRT3 水平呈负相关 ( $r_s/P=0.606 / <0.001$ 、 $-0.645 / <0.001$ ); 与存活亚组比较, 死亡亚组患者病情程度重, 机械通气时间  $\geq 3$  d 比例、序贯器官衰竭评估 (SOFA) 评分高, 血清 PKM2 水平高, 血清 SIRT3 水平低 ( $\chi^2/t/P=3.630 / <0.001$ 、 $8.669 / 0.003$ 、 $3.917 / <0.001$ 、 $7.930 / <0.001$ 、 $7.100 / <0.001$ ); 病情程度重、机械通气时间  $\geq 3$  d、SOFA 评分高、PKM2 升高为 SS 患者临床不良结局的独立危险因素 [ $OR(95\%CI)=4.773(2.075 \sim 10.979)$ 、 $4.877(1.056 \sim 22.511)$ 、 $2.122(1.367 \sim 3.295)$ 、 $1.119(1.052 \sim 1.189)$ ], SIRT3 高为独立保护因素 [ $OR(95\%CI)=0.614(0.476 \sim 0.791)$ ]; 血清 PKM2、SIRT3 水平单独及二者联合预测 SS 患者临床不良结局的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.812、0.827、0.924, 二者联合预测的价值大于 PKM2、SIRT3 单独预测 ( $Z/P=3.110 / 0.002$ 、 $2.744 / 0.006$ )。**结论** SS 患者血清 PKM2 水平升高、SIRT3 水平降低, 二者联合检测对 SS 患者临床不良结局的预测效能较好。

**【关键词】** 脓毒性休克; 丙酮酸激酶 M2; 沉默信息调节因子 3; 病情程度; 临床结局; 预测价值

**【中图分类号】** R631 **【文献标识码】** A

**Predictive value of serum metabolism-energy dual-axis biomarkers for disease severity and clinical outcomes in patients with septic shock** Pan Tianmeng\*, Zeng Xinye, Huang Yongjia, Shen Pengcheng. \*Department of Critical Care Medicine, Yibin First People's Hospital, Sichuan, Yibin 644000, China

**Funding program:** Sichuan Provincial Health Commission Science and Technology Project (24RKX10)

**Corresponding author:** Shen Pengcheng, E-mail: 616612971@ qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the predictive value of serum metabolism-energy dual-axis biomarkers for the severity and clinical outcomes of patients with septic shock (SS). **Methods** A total of 108 patients with SS admitted to the Department of Critical Care Medicine, Yibin First People's Hospital, Sichuan Province from January 2022 to January 2025 were selected as the SS group. In addition, 108 patients with simple sepsis admitted during the same period were selected as the sepsis group, and 108 healthy subjects were selected as the healthy control group at a 1:1 ratio. Based on disease severity, SS patients were divided into a mild SS subgroup (29 cases), a moderate SS subgroup (36 cases), and a severe SS subgroup (43 cases). According to clinical outcomes at 28 days after admission, SS patients were divided into a death subgroup and a survival subgroup. Serum levels of pyruvate kinase M2 (PKM2) and sirtuin 3 (SIRT3) were measured by ELISA. The correla-

tion between serum PKM2 and SIRT3 levels and disease severity was analyzed. Factors influencing clinical outcomes and the predictive efficacy of serum PKM2 and SIRT3 levels for adverse clinical outcomes in SS patients were analyzed. **Results** Serum PKM2 levels were progressively higher in the healthy control, sepsis, and SS groups, while SIRT3 levels were progressively lower ( $F/P = 457.295 / <0.001$ ,  $191.296 / <0.001$ ). Serum PKM2 levels were progressively higher across the mild, moderate, and severe SS subgroups, while SIRT3 levels were progressively lower ( $F/P = 38.370 / <0.001$ ,  $25.819 / <0.001$ ). Disease severity in SS patients was positively correlated with serum PKM2 levels and negatively correlated with SIRT3 levels ( $r_s / P = 0.606 / <0.001$ ,  $-0.645 / <0.001$ ). The 28-day mortality rate among the 108 SS patients was 37.96% (41/108). Compared with the survival subgroup, the death subgroup had significantly higher serum PKM2 levels and significantly lower SIRT3 levels ( $t/P = 7.930 / <0.001$ ,  $-7.100 / <0.001$ ). Disease severity, mechanical ventilation duration  $\geq 3$  days, elevated sequential organ failure assessment (SOFA) score, and elevated PKM2 were independent risk factors for adverse clinical outcomes in SS patients, while elevated SIRT3 was an independent protective factor [ $OR(95\% CI) = 4.773 (2.075 - 10.979)$ ,  $4.877 (1.056 - 22.511)$ ,  $2.122 (1.367 - 3.295)$ ,  $1.119 (1.052 - 1.189)$ ,  $0.614 (0.476 - 0.791)$ ]. The AUCs of serum PKM2, SIRT3, and their combination for predicting adverse clinical outcomes were 0.812, 0.827, and 0.924, respectively. The combined prediction showed significantly greater AUC than either marker alone ( $Z/P = 3.110 / 0.002$ ,  $2.744 / 0.006$ ). **Conclusion** Elevated serum PKM2 and decreased SIRT3 levels are associated with disease severity and are independent predictors of mortality. The combination of these two markers provides high predictive value for clinical outcomes in SS patients.

**【Key words】** Septic shock; Pyruvate kinase M2; Sirtuin 3; Disease severity; Clinical outcomes; Prediction

脓毒性休克(septic shock, SS)是脓毒症进展的最严重阶段,常迅速导致多器官功能衰竭,病死率居高不下<sup>[1-3]</sup>。研究表明,炎症反应、氧化应激、代谢重编程与线粒体功能障碍在 SS 的病理过程中发挥重要作用<sup>[4-5]</sup>。丙酮酸激酶 M2(pyruvate kinase M2, PKM2)是一种糖酵解酶,可通过代谢重编程促进炎症反应<sup>[6]</sup>。王历等<sup>[7]</sup>报道,血清 PKM2 水平升高是脓毒症的独立诊断因子。沉默信息调节因子 3(sirtuin 3, SIRT3)是一种去乙酰化酶,具有抗炎、抗氧化及保护线粒体功能等作用<sup>[8]</sup>。实验显示,SIRT3 在脓毒症小鼠模型中呈低表达,上调 SIRT3 可减轻肾脏炎症反应及细胞凋亡<sup>[9]</sup>。然而,关于血清 PKM2、SIRT3 水平对 SS 患者临床价值的研究尚缺乏报道。本研究拟从“代谢-能量”双轴角度探讨二者对 SS 患者病情严重程度及临床结局的预测价值,以期为准治疗提供新的依据,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 月四川省宜宾市第一人民医院重症医学科收治的 SS 患者 108 例为脓毒性休克组,男 66 例,女 42 例,年龄 39~81( $58.39 \pm 8.45$ )岁。根据病情程度(急性生理和慢性健康评估 II 评分)将 SS 患者分为轻度 SS 亚组(<21 分,29 例)、中度 SS 亚组(21~30 分,36 例)、重度 SS 亚组(>30 分,43 例)<sup>[10]</sup>。按照 1:1 比例选取同期收治的单纯脓毒症患者 108 例为脓毒症组,男 63 例,女 45 例,年龄 31~81( $58.25 \pm 8.30$ )岁。另按照 1:1 比例选取医院同期健康体检者 108 例为健康对照组,男 66

例,女 42 例,年龄 24~78( $58.17 \pm 8.19$ )岁。脓毒性休克组、脓毒症组、健康对照组的性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(20210096),受试者或/和家属均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 $\geq 18$ 岁;②入住重症监护室时间 $\geq 24$ h;③符合脓毒症和 SS 诊断标准<sup>[11]</sup>;④临床资料完整。(2)排除标准:①24 h 内死亡或住院期间放弃治疗者;②先天性免疫缺陷者;③急性失血等其他原因所致休克者;④遗传代谢性疾病者;⑤恶性肿瘤者;⑥合并血小板减少症、再生障碍性贫血等血液系统疾病者;⑦妊娠及哺乳期妇女;⑧近期使用免疫抑制剂者。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 PKM2、SIRT3 水平检测:于患者入院时/健康对照组体检时采集肘静脉血 4 ml,离心提取血清,采用酶联免疫吸附法检测 PKM2(武汉菲恩生物科技有限公司,货号 EH0971)、SIRT3(武汉科鹿生物科技有限责任公司,货号,ELK4118)水平,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.2 临床结局及分组:根据入院后 28 d 临床结局将 SS 患者分为死亡亚组 41 例和存活亚组 67 例。比较 2 亚组性别、年龄、烟酒嗜好、基础疾病、病情程度、感染部位、病原菌类型、机械通气时间、体温、平均动脉压(MABP)、心率、呼吸频率、白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、序贯器官衰竭(SOFA)评分等资料。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,等级资料采用  $U$  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 Spearman 法分析血清 PKM2、SIRT3 水平与 SS 患者病情程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析 SS 患者临床不良结局的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 PKM2、SIRT3 水平预测 SS 患者临床不良结局的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 PKM2、SIRT3 水平比较 血清 PKM2 水平比较,脓毒性休克组>脓毒症组>健康对照组;血清 SIRT3 水平比较,脓毒性休克组<脓毒症组<健康对照组( $P<0.01$ ),见表 1。

表 1 健康对照组、脓毒症组、脓毒性休克组血清 PKM2、SIRT3 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.1 Comparison of serum PKM2 and SIRT3 levels among the three groups

| 组 别    | 例数  | PKM2( $\mu\text{g/L}$ ) | SIRT3( $\text{ng/L}$ ) |
|--------|-----|-------------------------|------------------------|
| 健康对照组  | 108 | 1.02±0.43               | 38.15±14.79            |
| 脓毒症组   | 108 | 5.44±1.96               | 19.22±8.88             |
| 脓毒性休克组 | 108 | 26.39±11.23             | 11.19±5.19             |
| $F$ 值  |     | 457.295                 | 191.296                |
| $P$ 值  |     | <0.001                  | <0.001                 |

2.2 不同病情程度 SS 患者血清 PKM2、SIRT3 水平比较 血清 PKM2 水平比较,重度 SS 亚组>中度 SS 亚组>轻度 SS 亚组( $P<0.01$ );血清 SIRT3 水平比较,重度 SS 亚组<中度 SS 亚组<轻度 SS 亚组 ( $P<0.01$ ),见表 2。Spearman 相关分析显示,SS 患者病情程度与血清 PKM2 水平呈正相关,与血清 SIRT3 水平呈负相关( $r_s/P=0.606/<0.001$ 、 $-0.645/<0.001$ )。

表 2 不同病情程度 SS 患者血清 PKM2、SIRT3 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.2 Comparison of serum PKM2 and SIRT3 levels in SS patients with different disease severity

| 组 别      | 例数 | PKM2( $\mu\text{g/L}$ ) | SIRT3( $\text{ng/L}$ ) |
|----------|----|-------------------------|------------------------|
| 轻度 SS 亚组 | 29 | 10.51±4.81              | 16.22±6.41             |
| 中度 SS 亚组 | 36 | 26.11±12.08             | 11.28±4.84             |
| 重度 SS 亚组 | 43 | 37.33±16.40             | 7.72±3.70              |
| $F$ 值    |    | 38.370                  | 25.819                 |
| $P$ 值    |    | <0.001                  | <0.001                 |

2.3 不同临床结局 SS 患者临床资料比较 108 例 SS

患者 28 d 死亡率为 37.96%(41/108)。与存活亚组比较,死亡亚组患者病情程度重、机械通气时间 $\geq 3$  d 比例高、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分高、血清 PKM2 水平高、血清 SIRT3 水平低( $P<0.01$ ),见表 3。

表 3 存活亚组与死亡亚组 SS 患者临床资料比较  
Tab.3 Comparison of clinical data between the survival subgroup and the death subgroup of SS patients

| 项 目                                            | 存活亚组<br>( $n=67$ ) | 死亡亚组<br>( $n=41$ ) | $\chi^2/t$<br>/ $Z$ 值 | $P$ 值  |
|------------------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|--------|
| 男[例(%)]                                        | 40(59.70)          | 26(63.41)          | 0.148                 | 0.701  |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)                         | 57.36±8.45         | 60.07±8.27         | 1.633                 | 0.105  |
| 烟酒嗜好[例(%)]                                     |                    |                    |                       |        |
| 吸烟史                                            | 22(32.84)          | 16(39.02)          | 0.427                 | 0.513  |
| 饮酒史                                            | 27(40.30)          | 20(48.78)          | 0.744                 | 0.388  |
| 基础疾病[例(%)]                                     |                    |                    |                       |        |
| 冠心病                                            | 8(11.94)           | 5(12.20)           | 0.000                 | 1.000  |
| 高血压                                            | 26(38.81)          | 16(39.02)          | 0.001                 | 0.982  |
| 糖尿病                                            | 12(17.91)          | 11(26.83)          | 1.207                 | 0.272  |
| 慢性肾功能不全                                        | 7(10.45)           | 5(12.20)           | 0.000                 | 1.000  |
| 慢性阻塞性肺疾病                                       | 5(7.46)            | 3(7.32)            | 0.000                 | 1.000  |
| 慢性肝功能不全                                        | 13(19.40)          | 10(24.39)          | 0.377                 | 0.539  |
| 病情程度[例(%)]                                     |                    |                    | 3.630                 | <0.001 |
| 轻度                                             | 24(35.82)          | 5(12.20)           |                       |        |
| 中度                                             | 25(37.31)          | 11(26.83)          |                       |        |
| 重度                                             | 18(26.87)          | 25(60.98)          |                       |        |
| 感染部位[例(%)]                                     |                    |                    | 8.272                 | 0.142  |
| 呼吸系统                                           | 22(32.84)          | 9(21.95)           |                       |        |
| 血液系统                                           | 23(34.33)          | 12(29.27)          |                       |        |
| 消化系统                                           | 4(5.97)            | 3(7.32)            |                       |        |
| 神经系统                                           | 6(8.96)            | 12(29.27)          |                       |        |
| 泌尿系统                                           | 6(8.96)            | 2(4.88)            |                       |        |
| 皮肤                                             | 6(8.96)            | 3(7.32)            |                       |        |
| 病原菌类型[例(%)]                                    |                    |                    | 0.042                 | 0.979  |
| 革兰氏阳性菌                                         | 33(49.25)          | 21(51.22)          |                       |        |
| 革兰氏阴性菌                                         | 27(40.30)          | 16(39.02)          |                       |        |
| 真菌                                             | 7(10.45)           | 4(9.76)            |                       |        |
| 机械通气时间[例(%)]                                   |                    |                    | 8.669                 | 0.003  |
| $\geq 3$ d                                     | 20(29.85)          | 24(58.54)          |                       |        |
| <3 d                                           | 47(70.15)          | 17(41.46)          |                       |        |
| 体温( $\bar{x}\pm s$ , $^{\circ}\text{C}$ )      | 38.44±1.29         | 38.62±1.06         | 0.753                 | 0.453  |
| MABP( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg)                    | 73.72±5.77         | 71.78±6.39         | 1.625                 | 0.107  |
| 心率( $\bar{x}\pm s$ ,次/min)                     | 108.84±6.13        | 111.32±7.30        | 1.898                 | 0.060  |
| 呼吸频率( $\bar{x}\pm s$ ,次/min)                   | 27.06±5.42         | 28.61±4.91         | 1.494                 | 0.138  |
| WBC( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/\text{L}$ ) | 12.98±4.60         | 13.86±4.80         | 0.949                 | 0.345  |
| CRP( $\bar{x}\pm s$ ,mg/L)                     | 106.57±37.99       | 117.32±40.01       | 1.399                 | 0.165  |
| PCT( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )        | 9.74±3.79          | 10.06±4.27         | 0.406                 | 0.686  |
| SOFA 评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)                    | 5.97±2.44          | 8.07±3.09          | 3.917                 | <0.001 |
| PKM2( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )       | 18.50±6.66         | 39.29±19.75        | 7.930                 | <0.001 |
| SIRT3( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)                   | 13.39±4.57         | 7.60±3.22          | 7.100                 | <0.001 |

2.4 多因素 Logistic 回归分析 SS 患者临床不良结局的影响因素 以 SS 患者临床不良结局为因变量(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:病情程度重、机械通气时间 $\geq 3$  d、SOFA 评分高、PKM2 高为 SS 患者临床不良结局的独立危险因素,SIRT3 高为独立保护因素( $P<0.05$  或  $0.01$ ),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 SS 患者临床不良结局的影响因素

Tab. 4 Multivariate Logistic regression analysis of factors associated with adverse clinical outcomes in SS patients

| 变 量               | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值    | OR 值  | 95%CI        |
|-------------------|-----------|-------|--------|--------|-------|--------------|
| 病情程度重             | 1.563     | 0.425 | 13.525 | <0.001 | 4.773 | 2.075~10.979 |
| 机械通气时间 $\geq 3$ d | 1.584     | 0.780 | 4.122  | 0.042  | 4.877 | 1.056~22.511 |
| SOFA 评分高          | 0.753     | 0.224 | 11.247 | <0.001 | 2.122 | 1.367~3.295  |
| PKM2 高            | 0.112     | 0.031 | 12.940 | <0.001 | 1.119 | 1.052~1.189  |
| SIRT3 高           | -0.488    | 0.130 | 14.191 | <0.001 | 0.614 | 0.476~0.791  |

2.5 血清 PKM2、SIRT3 水平预测 SS 患者临床不良结局的价值 绘制血清 PKM2、SIRT3 水平预测 SS 患者临床不良结局的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示:血清 PKM2、SIRT3 水平单独及二者联合预测 SS 患者临床不良结局的 AUC 分别为 0.812、0.827、0.924,二者联合预测的价值大于单独预测( $Z/P=3.110/0.002$ 、 $2.744/0.006$ ),见表 5、图 1。

表 5 血清 PKM2、SIRT3 水平预测 SS 患者临床不良结局的价值

Tab.5 Comparison of the predictive value of serum PKM2 and SIRT3 levels for adverse clinical outcomes in SS patients

| 指 标   | 截断值                   | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|-------|-----------------------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| PKM2  | 33.68 $\mu\text{g/L}$ | 0.812 | 0.726~0.881 | 0.659 | 0.910 | 0.569 |
| SIRT3 | 8.57 $\text{ng/L}$    | 0.827 | 0.743~0.893 | 0.610 | 0.866 | 0.476 |
| 二者联合  |                       | 0.924 | 0.857~0.966 | 0.829 | 0.866 | 0.695 |

3 讨 论

SS 是脓毒症进展至严重阶段的危重临床综合征。尽管近年来抗感染、液体复苏、血管活性药物及器官功能支持等综合措施取得重大进展,但 SS 极易引发急性呼吸窘迫综合征、急性肾损伤、肝功能衰竭等多器官功能障碍,患者预后仍不理想<sup>[12-14]</sup>。SOFA 评分虽有助于预测预后,但计算相对复杂,且难以实现早期精准风险分层,有必要寻找其他可靠的生物标志物。

脓毒症过程中,感染和炎症反应刺激可促使免疫细胞由线粒体氧化磷酸化转向糖酵解代谢,这种代谢重编程能维持免疫细胞的炎症反应,从而促进 SS 的发生发展<sup>[4]</sup>。PKM2 是一种糖酵解关键限速酶,由免疫

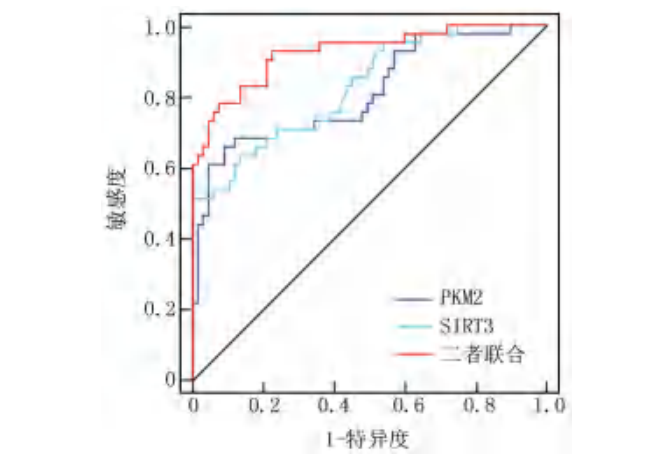


图 1 血清 PKM2、SIRT3 水平预测 SS 患者临床不良结局的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum PKM2 and SIRT3 levels for predicting adverse clinical outcomes in SS patients

细胞、内皮细胞等在感染、炎症反应或缺氧等应激状态下表达。它通过上调糖酵解相关基因表达增强糖酵解,在代谢重编程中发挥重要作用<sup>[15]</sup>。PKM2 在脓毒症小鼠中高表达,可通过诱导巨噬细胞代谢重编程,激活信号转导和转录激活因子 3 及 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 信号通路,从而增强炎症反应对肝细胞的损伤<sup>[16]</sup>。而抑制 PKM2 表达能抑制“Warburg 样效应”,阻止脓毒症小鼠巨噬细胞 M1 极化,下调促炎细胞因子释放和免疫细胞浸润,从而减轻脓毒症相关急性肺损伤、心肌损伤<sup>[17-18]</sup>。尽管有研究指出,血清 PKM2 水平有助于脓毒症诊断<sup>[7]</sup>,但既往研究 PKM2 多集中于基础实验和脓毒症,较少涉及 SS。本研究发现,SS 患者血清 PKM2 水平进一步升高,且随着病情加重而升高,其升高是患者死亡的独立危险因素。SS 患者常伴持续性低灌注、组织缺氧和循环衰竭,这些病理状态可诱导免疫细胞、内皮细胞释放大量 PKM2,导致血清 PKM2 水平升高。PKM2 升高可降低磷酸烯醇式丙酮酸向丙酮酸的转化效率,增加糖酵解中间产物积累,通过“Warburg 样效应”为炎症细胞增殖、活化和炎症因子合成提供代谢支持,从而放大炎症瀑布反应,加重组织器官损害,促进病情进展并导致不良临床结局<sup>[19]</sup>。同时,PKM2 介导的糖酵解过度激活可导致乳酸大量积聚,加重代谢性酸中毒和微循环障碍,进一步损害器官功能,从而增加 SS 患者死亡风险<sup>[20]</sup>。

脓毒症过程中缺氧、炎症因子风暴、氧化应激可直接损伤线粒体结构和呼吸链功能,导致三磷酸腺苷生成障碍和能量供应不足,诱导细胞凋亡,从而促进 SS

的发生发展<sup>[5]</sup>。SIRT3 是表达于线粒体内的一种去乙酰化酶,不仅能通过去乙酰化作用保护线粒体功能,还具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等多重保护作用<sup>[21]</sup>。SIRT3 在脓毒症细胞模型中低表达,能通过损害线粒体功能和增强 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎性小体信号,促进脓毒症相关急性肺损伤<sup>[22]</sup>。而上调 SIRT3 能保护线粒体功能、抑制炎症反应、细胞凋亡等,从而减轻脓毒症相关心肌损伤和肠道损伤<sup>[23-24]</sup>。有研究指出,脓症患者血清 SIRT3 水平降低,与 SOFA 评分增加和炎症因子水平升高相关<sup>[25]</sup>。但既往研究 SIRT3 多集中于基础实验和脓毒症,较少涉及 SS。本研究发现,SS 患者血清 SIRT3 水平进一步降低,且随着病情加重而降低,其升高为死亡的独立保护因素。SS 患者炎症反应更剧烈、组织缺氧和氧化应激显著增强,可破坏线粒体导致 SIRT3 表达下调,使血清 SIRT3 水平降低。SIRT3 通过去乙酰化并激活多种线粒体代谢酶和抗氧化酶,改善线粒体呼吸功能和三磷酸腺苷生成,维持细胞能量供应,减轻器官功能障碍,从而抑制 SS 患者病情进展和改善预后<sup>[22-24]</sup>。其次, SIRT3 能抑制核因子- $\kappa$ B 等炎性信号通路,增强超氧化物歧化酶 2 等抗氧化系统活性,减轻炎症反应和氧化应激对组织器官的损害;同时, SIRT3 能稳定线粒体膜电位,抑制线粒体途径介导的细胞凋亡,从而改善 SS 患者病情和临床结局<sup>[26-30]</sup>。

本研究还发现,除 SOFA 外,机械通气时间 $\geq 3$  d 为 SS 患者死亡的独立危险因素,这与既往报道一致<sup>[31-36]</sup>。本研究 ROC 曲线显示,血清 PKM2、SIRT3 水平预测 SS 患者临床结局的 ROC 曲线下面积分别为 0.812、0.827,二者联合时 AUC 则显著增加至 0.924。大于祝勇军等<sup>[31]</sup>报道血清 sCD73、微小 RNA-124a 表达联合预测的 0.916,也大于王桐等<sup>[37]</sup>构建列线图预测模型的 0.907。这提示血清 PKM2、SIRT3 水平可能作为 SS 患者临床结局的辅助预测指标,且血清 PKM2、SIRT3 水平联合检测具备更高的预测价值。

#### 4 结 论

综上所述,血清 PKM2 水平升高、SIRT3 水平降低与 SS 患者病情加重及死亡风险增加有关,二者联合对临床结局的预测价值较高。本研究存在一定局限性:首先,本研究为单中心小样本研究,可能存在选择偏倚;其次,本研究仅在入院时检测血清 PKM2、SIRT3 水平,未进行动态监测,难以全面反映其随病程变化的趋势及与预后的时序关系;此外,本研究未深入开展机制性实验,尚不能明确 PKM2、SIRT3 参与 SS 发生发展的机制。未来可通过多中心大样本研究,结合动态监测

及基础实验验证,以进一步明确其临床应用价值及作用机制。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

潘天孟:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;曾馨晔:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;黄勇嘉:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;沈鹏程:实施研究过程,资料搜集整理

#### 参考文献

- [1] Brunkhorst FM, Adamzik M, Axer H, et al. S3 guideline on sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and follow-up care-update 2025[J]. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2025, 120(Suppl2):163-231. DOI: 10.1007/s00063-025-01317-1.
- [2] Weng L, Xu Y, Yin P, et al. National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China[J]. Crit Care, 2023, 27(1):84. DOI: 10.1186/s13054-023-04385-x.
- [3] Chen L, Lin X, Yu X, et al. Decoy receptor 3 as a prognostic biomarker for sepsis and septic shock according to the sepsis-3 definitions[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15:1529917. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1529917.
- [4] Willmann K, Moita LF. Physiologic disruption and metabolic reprogramming in infection and sepsis[J]. Cell Metab, 2024, 36(5):927-946. DOI:10.1016/j.cmet.2024.02.013.
- [5] Hu D, Sheeja Prabhakaran H, Zhang YY, et al. Mitochondrial dysfunction in sepsis: Mechanisms and therapeutic perspectives[J]. Crit Care, 2024, 28(1):292. DOI:10.1186/s13054-024-05069-w.
- [6] Cheng Z, Li H, Wu D, et al. The role of pyruvate metabolism in cardiovascular diseases[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2025, 392(7):103619. DOI:10.1016/j.jpvet.2025.103619.
- [7] 王历,彭适,蔡馨,等.血清 PKM2 与 PCT 联合对脓毒症患者的诊断价值研究[J].疑难病杂志,2023,22(12):1233-1237. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.12.001.
- [8] Cheng Y, Zhao A, Li Y, et al. Roles of SIRT3 in cardiovascular and neurodegenerative diseases[J]. Ageing Res Rev, 2025, 104:102654. DOI:10.1016/j.arr.2024.102654.
- [9] Sun C, Xiong H, Guo T.  $\beta$ -nicotinamide mononucleotide alleviates sepsis-associated acute kidney injury by activating NAD<sup>+</sup>/SIRT3 signaling[J]. Cell Biochem Biophys, 2025, 83(2):2089-2099. DOI: 10.1007/s12013-024-01619-9.
- [10] 伯东,付敏.感染性休克患者血清 PAD2 表达水平与 APACHE II 评分的相关性分析[J].现代检验医学杂志,2024,39(2):140-145. DOI:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.02.026.
- [11] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].中国急救医学,2018,38(9):741-756. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2018.09.001.
- [12] Liu G, Zheng S, He J, et al. An easy and quick risk-stratified early forewarning model for septic shock in the intensive care unit: Development, validation, and interpretation study[J]. J Med Internet Res, 2025, 27:e58779. DOI:10.2196/58779.
- [13] Long B, Gottlieb M. Emergency medicine updates: Management of

- sepsis and septic shock [J]. *Am J Emerg Med*, 2025, 90: 179-191. DOI: 10.1016/j.ajem.2025.01.054.
- [14] 赵婕, 梁继芳, 武卫东. 血清 CD71 联合 PCT 水平对脓毒性休克患者短期预后的预测价值 [J]. *川北医学院学报*, 2025, 40(8): 997-1000. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2025.08.008.
- [15] Chen TJ, Wu CH, Hung MC, et al. Nuclear PKM2: A signal receiver, a gene programmer, and a metabolic modulator [J]. *J Biomed Sci*, 2025, 32(1): 75. DOI: 10.1186/s12929-025-01170-6.
- [16] Wu B, Yu X, Li Y, et al. Forsythoside E alleviates liver injury by targeting PKM2 tetramerization to promote macrophage M2 polarization [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 14: e14514. DOI: 10.1002/advs.202514514.
- [17] He Y, Xie W, Zhou H, et al. Dexmedetomidine alleviates sepsis-induced acute lung injury by inhibiting M1 macrophage polarization via inhibition of PKM2-mediated Warburg effect [J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 241: 117130. DOI: 10.1016/j.bcp.2025.117130.
- [18] Du Y, Li J, Dai Z, et al. Pyruvate kinase M2 sustains cardiac mitochondrial quality surveillance in septic cardiomyopathy by regulating prohibitin 2 abundance via S91 phosphorylation [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 254. DOI: 10.1007/s00018-024-05253-9.
- [19] Yu D, Huang W, Sheng M, et al. Angiotensin-(1-7) modulates the Warburg effect to alleviate inflammation in LPS-induced macrophages and septic mice [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 469-485. DOI: 10.2147/JIR.S446013.
- [20] Hu Y, Tang J, Xu Q, et al. Role of pyruvate kinase M2 in regulating sepsis (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2024, 30(4): 185. DOI: 10.3892/mmr.2024.13309.
- [21] Ji Z, Liu GH, Qu J. Mitochondrial sirtuins, key regulators of aging [J]. *Life Med*, 2025, 4(4): lnaf019. DOI: 10.1093/lifemedi/lnaf019.
- [22] Yan C, Lin X, Guan J, et al. SIRT3 deficiency promotes lung endothelial pyroptosis through impairing mitophagy to activate NLRP3 inflammasome during sepsis-induced acute lung injury [J]. *Mol Cell Biol*, 2025, 45(1): 1-16. DOI: 10.1080/10985549.2024.2426282.
- [23] Liu P, Xu T, Luo Y, et al. SIRT3 attenuates sepsis-induced EndMT and cardiac remodeling by facilitating mitophagy process via PINK1/Parkin signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 164: 115377. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.115377.
- [24] Gu H, Xu L, Yu X, et al. Dexmedetomidine regulates the SIRT3-mediated JAK2/STAT3 signaling pathway to protect against sepsis-induced intestinal injury [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 33699. DOI: 10.1038/s41598-025-18938-3.
- [25] Liu J, Zhou G, Chen R, et al. Mitochondrial Sirt3 serves as a biomarker for sepsis diagnosis and mortality prediction [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 10414. DOI: 10.1038/s41598-022-14365-w.
- [26] 李俊杰, 梅鸿, 刘鑫鑫, 等. 去乙酰化酶 3 在脓毒症相关疾病中的功能和调控作用研究进展 [J]. *中国医学科学院学报*, 2025, 47(4): 601-610. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.16371.
- [27] 王静云, 郑玮, 王亚男, 等. 自发性脑出血患者血清 SIRT3、Apo-J 水平及与早期神经功能恶化的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(4): 439-444. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.04.011.
- [28] 王永贤, 刘军利, 高景峰, 等. 羟基红花黄色素调节 Sirt 3 改善心脏缺血再灌注损伤中线粒体功能障碍 [J]. *河北医药*, 2024, 46(18): 2737-2741. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.18.003.
- [29] 马亚静, 李亚静. 重症肺炎患儿 C 反应蛋白/前白蛋白、颗粒蛋白前体、沉默信息调节因子相关酶 3 的表达及其预后价值 [J]. *中国临床实用医学*, 2023, 14(6): 33-39. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20231006-01337.
- [30] 程菁苇, 沈倩, 封华, 等. 冠心病合并心肌肥厚患者沉默信息调节因子 3 与心功能指标相关性及其预后影响因素分析 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(9): 32-36. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.225.
- [31] 祝勇军, 邓小军. 急性脓毒性休克患者血清 sCD73 和 miR-124a 表达水平及与 28 天预后的预测价值研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2025, 40(1): 94-98. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.01.018.
- [32] 姜少雄, 夏义琴, 刘立鹏, 等. 血清 eNAMPT、sDR5 在脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者中的表达及临床意义 [J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(4): 391-396. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.04.002.
- [33] 韩文君, 李晓凡, 李欣, 等. 血必净联合乌司他丁对老年脓毒症患者多器官保护作用 [J]. *临床误诊误治*, 2025, 38(22): 83-89. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2025.22.014.
- [34] 左艳艳, 李云伟. 重症监护病房脓症患者早期血糖指标对生存预后的影响探讨 [J]. *中国临床新医学*, 2024, 17(10): 1153-1156. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2024.10.15.
- [35] 邝小忠, 高敏, 张劲夫, 等. 细菌性肝脓肿并发脓毒症进展为脓毒性休克相关危险因素及预后分析 [J]. *中国医药*, 2023, 18(10): 1505-1508. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2023.10.014.
- [36] 韩玉, 贾娜, 唐莲, 等. 重症监护室脓毒性休克患者血清可溶性白细胞分化抗原 14 亚型、白细胞介素 10、内毒素变化与急性生理学和慢性健康状况 II 评分及预后关系 [J]. *临床军医杂志*, 2024, 52(12): 1289-1291, 1295. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.12.21.
- [37] 王桐, 李军, 郝迪, 等. 预测急诊脓毒性休克患者预后的列线图构建与验证 [J]. *中华危重病急救医学*, 2024, 36(6): 578-584. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230703-00486.

(收稿日期: 2026-03-17)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.006

消化系统疾病专题

# 基于血清标志物动态变化的幽门螺杆菌阴性慢性胃炎疾病进展预测模型构建

张春风, 张苗, 刘峥璐



基金项目: 内蒙古自治区科技计划项目(2022YFSH0014)

作者单位: 010017 呼和浩特, 内蒙古自治区人民医院消化内科(张春风、张苗), 病理科(刘峥璐)

通信作者: 张苗, E-mail: 18047192738@163.com

**【摘要】目的** 基于血清标志物动态变化, 构建幽门螺杆菌(Hp)阴性慢性胃炎疾病进展的预测模型, 为临床早期识别高风险患者、制定个体化干预策略提供依据。**方法** 回顾性选取 2021 年 1 月—2024 年 12 月内蒙古自治区人民医院消化内科收治的 Hp 阴性慢性胃炎患者 128 例, 按疾病进展情况将患者分为疾病稳定组 96 例和疾病进展组 32 例。于入组时(T0)及随访 3 个月(T1)、6 个月(T2)、12 个月(T3)时检测胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II)、胃泌素-17(G-17)、白介素-6(IL-6)水平, 计算各指标的变化差值及 12 个月变化率; 经 LASSO 回归筛选 Hp 阴性慢性胃炎疾病进展核心预测因子, 多因素 Logistic 回归分析 Hp 阴性慢性胃炎疾病进展的影响因素并构建模型; 采用受试者工作特征(ROC)曲线与校准曲线评估模型效能。**结果** 随访 12 个月, 128 例患者疾病进展率为 25.00% (32/128)。与疾病稳定组比较, 疾病进展组年龄  $\geq 60$  岁比例更高、病程更长 ( $\chi^2/P = 7.686/0.006$ ,  $t/P = 5.243/<0.001$ ); T1~T3 时, 疾病进展组血清 PG I 水平显著低于疾病稳定组, PG II、G-17、IL-6 水平显著高于疾病稳定组 ( $F/P = 21.853/<0.001$ ,  $43.573/<0.001$ ,  $34.068/<0.001$ ,  $42.497/<0.001$ ); 疾病进展组  $\Delta$ PG I、 $\Delta$ PG II、 $\Delta$ G-17、 $\Delta$ IL-6 及 PG I、PG II、G-17、IL-6 变化率均高于疾病稳定组 ( $t/P = 3.109/0.004$ ,  $5.077/<0.001$ ,  $6.179/<0.001$ ,  $5.455/<0.001$ ,  $3.132/0.003$ ,  $5.538/<0.001$ ,  $5.437/<0.001$ ,  $6.445/<0.001$ ); 多因素 Logistic 回归分析显示, PG I 变化率高、PG II 变化率高、G-17 变化率高、IL-6 变化率高为 Hp 阴性慢性胃炎疾病进展的独立危险因素 [ $OR(95\%CI) = 1.213(1.031 \sim 1.426)$ 、 $1.128(1.026 \sim 1.240)$ 、 $1.074(1.005 \sim 1.148)$ 、 $1.313(1.133 \sim 1.521)$ ]; ROC 曲线显示, 模型曲线下面积为 0.934 (95%CI 0.871~0.997), 敏感度为 0.875, 特异度为 0.958, 预测概率与实际结局高度拟合。**结论** 基于血清 PG I、PG II、G-17、IL-6 动态变化率构建的预测模型, 可预测 Hp 阴性慢性胃炎患者疾病进展风险。

**【关键词】** 慢性胃炎; 幽门螺杆菌阴性; 血清标志物; 动态变化; 预测模型; 列线图

**【中图分类号】** R573.3

**【文献标识码】** A

**Construction of a predictive model for the progression of Helicobacter pylori negative chronic gastritis based on dynamic changes in serum biomarkers** Zhang Chunfeng\*, Zhang Miao, Liu Zhenglu.\* Department of Gastroenterology, Inner Mongolia People's Hospital, Inner Mongolia, Hohhot 010017, China

Funding program: Inner Mongolia Autonomous Region Science and Technology Program Project (2022YFSH0014)

Corresponding author: Zhang Miao, E-mail: 18047192738@163.com

**【Abstract】Objective** To construct a predictive model for disease progression in patients with Helicobacter pylori (Hp)-negative chronic gastritis based on dynamic changes in serum biomarkers, so as to provide evidence for early identification of high-risk patients and individualized intervention strategies. **Methods** A total of 128 patients with Hp-negative chronic gastritis admitted to the Department of Gastroenterology, Inner Mongolia People's Hospital from January 2021 to December 2024 were enrolled. According to disease progression status, the patients were divided into a disease-stable group and a disease-progression group. Serum levels of pepsinogen I (PG I), pepsinogen II (PG II), gastrin-17 (G-17), and interleukin-6 (IL-6) were measured at enrollment (T0) and at 3, 6, and 12 months of follow-up (T1 - T3). The absolute changes and 12-month change rates of these indicators were calculated. Lasso regression was used to screen core predictors of disease progression in Hp-negative chronic gastritis, and multivariate logistic regression was performed to identify independent influencing factors and construct the predictive model. Receiver operating characteristic (ROC) curves and calibration curves were used to evaluate model performance. **Results** Compared with the disease-stable group, the disease-progression group had a higher

proportion of patients aged  $\geq 60$  years and a longer disease course ( $\chi^2/P=7.686/0.006$ ,  $t/P=5.243/<0.001$ ). At T1 - T3, serum PG I levels were significantly lower, while PG II, G-17, and IL-6 levels were significantly higher in the disease-progression group than in the disease-stable group ( $F/P=21.853/<0.001$ ,  $43.573/<0.001$ ,  $34.068/<0.001$ , and  $42.497/<0.001$ ). The  $\Delta$ PG I,  $\Delta$ PG II,  $\Delta$ G-17,  $\Delta$ IL-6 values and their corresponding change rates were all significantly higher in the disease-progression group than in the disease-stable group ( $t/P=3.109/0.004$ ,  $5.077/<0.001$ ,  $6.179/<0.001$ ,  $5.455/<0.001$ ,  $3.132/0.003$ ,  $5.538/<0.001$ ,  $5.437/<0.001$ , and  $6.445/<0.001$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that the change rates of PG I, PG II, G-17, and IL-6 were independent risk factors for disease progression in Hp-negative chronic gastritis [ $OR(95\% CI)=1.213 (1.031-1.426)$ ,  $1.128 (1.026-1.240)$ ,  $1.074 (1.005-1.148)$ , and  $1.313 (1.133-1.521)$ , respectively]. ROC curve analysis showed that the area under the curve of the model was 0.934 (95% CI: 0.871-0.997), with a sensitivity of 87.50% and a specificity of 95.83%. The predicted probabilities were highly consistent with the actual outcomes. During 12 months of follow-up, the disease progression rate among the 128 patients was 25.00% (32/128). **Conclusion** The predictive model constructed based on the dynamic change rates of serum PG I, PG II, G-17, and IL-6 can predict the risk of disease progression in patients with Hp-negative chronic gastritis.

**【Key words】** Chronic gastritis; Helicobacter pylori negative; Serum biomarkers; Dynamic changes; Predictive model; Nomogram

慢性胃炎全球发病率高且随年龄增长而升高,严重影响患者生活质量<sup>[1]</sup>。幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)感染虽是主要致病因素,但临床中 30% 以上的慢性胃炎患者为 Hp 阴性,其病因复杂,疾病进展规律及临床管理与 Hp 阳性者存在显著差异<sup>[2]</sup>。Hp 阴性慢性胃炎病情迁延反复,部分可进展为胃黏膜萎缩、肠上皮化生等癌前病变甚至胃癌,早期识别高风险患者并及时干预是改善预后的关键<sup>[3]</sup>。目前,胃镜检查及病理活检是监测疾病进展的主要手段,但其侵入性较强、患者接受度低,且频繁检查会增加医疗负担,难以作为常规动态监测手段。血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG) I、PG II、胃泌素-17(gastrin-17, G-17)及白介素-6(interleukin-6, IL-6)等标志物虽便捷无创,但单一时点的检测结果仅能反映瞬时水平,难以捕捉胃黏膜损伤与炎性反应的持续波动,亦难以精准预测疾病进展<sup>[4-5]</sup>。基于此,本研究旨在分析 Hp 阴性慢性胃炎患者上述血清标志物的动态变化特征,并构建疾病进展预测模型,为临床早期识别高风险患者、制定个体化干预策略提供科学依据,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 12 月内蒙古自治区人民医院消化内科收治 Hp 阴性慢性胃炎患者 128 例,根据随访 12 个月时胃镜及病理活检结果将患者分为疾病稳定组 96 例和疾病进展组 32 例。与疾病稳定组比较,疾病进展组患者年龄  $\geq 60$  岁比例更高、病程更长( $P<0.05$ );2 组其他资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(202607706L),患者和/或家属均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:①参照《慢性胃炎基层诊疗指南(2019 年)》<sup>[6]</sup>诊断为慢性胃炎,且经胃镜及病理活检确诊;②年龄 18~70 岁,性别不限;③经  $^{13}C/^{14}C$  尿素呼气试验确认 Hp 阴性;④认知功能正常,可配合完成随访及相关指标检测。(2)排除标准:①合并消化性溃疡、胃食管反流病、胃癌、胃息肉、胃黏膜脱垂、功能性消化不良等其他胃部疾病;②入组前 3 个月内服用质子泵抑制剂、H<sub>2</sub> 受体拮抗剂、非甾体抗炎药、糖皮质激素等可能影响炎性反应及胃分泌功能的药物;③合并严重心、肝、肾、造血及免疫系统疾病或恶性肿瘤;④既往有胃部分切除史、胃镜下黏膜切除史;⑤妊娠及哺乳期女性;⑥合并严重精神疾病,无法配合随访;⑦随访期间出现严重不良事件、中途退出研究或失访。

## 1.3 观测指标与方法

**1.3.1 血清 PG I、PG II、G-17、IL-6 检测:**分别于入组时(T<sub>0</sub>)、随访 3 个月时(T<sub>1</sub>)、6 个月时(T<sub>2</sub>)、12 个月时(T<sub>3</sub>)采集患者清晨空腹肘静脉血 5 ml,经处理后采用高速冷冻离心机(动力科技有限公司,型号 V18R)离心留取血清,置于-80℃超低温冰箱(法国法莱宝公司,型号 BMEV05158)中保存待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 PG I、PG II、G-17、IL-6 浓度,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司(货号:ml037658、ml037635、ml037633、ml058097),所有检测均严格按照试剂盒说明书操作。

**1.3.2 血清 PG I、PG II、G-17、IL-6 动态变化指标计算:**根据各血清标志物在 T<sub>0</sub> 及 T<sub>3</sub> 时的检测结果,计算以下动态变化指标:(1)差值( $\Delta$ ): $\Delta=(T_3 \text{ 时检测值}-T_0 \text{ 时检测值})$ 的绝对值,分别计算 PG I、PG II、G-17、

表 1 疾病进展组与疾病稳定组临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between patients in the disease progression group and the disease stability group

| 项 目                                        | 疾病稳定组<br>(n=96) | 疾病进展组<br>(n=32) | t/χ <sup>2</sup> 值 | P 值    |
|--------------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|--------|
| 性别[例(%)]                                   |                 |                 | 0.261              | 0.609  |
| 男                                          | 49(51.04)       | 18(56.25)       |                    |        |
| 女                                          | 47(48.96)       | 14(43.75)       |                    |        |
| 年龄[例(%)]                                   |                 |                 | 7.686              | 0.006  |
| ≥60 岁                                      | 36(37.50)       | 21(65.62)       |                    |        |
| <60 岁                                      | 60(62.50)       | 11(34.38)       |                    |        |
| 体质量指数( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) | 23.63±2.38      | 23.26±2.45      | 0.760              | 0.449  |
| 病程( $\bar{x}\pm s$ ,年)                     | 6.13±2.58       | 8.97±2.87       | 5.243              | <0.001 |
| 吸烟史[例(%)]                                  | 28(29.17)       | 10(31.25)       | 0.050              | 0.823  |
| 饮酒史[例(%)]                                  | 22(22.92)       | 9(28.12)        | 0.355              | 0.552  |
| 饮食习惯[例(%)]                                 |                 |                 |                    |        |
| 浓茶                                         | 27(28.12)       | 11(34.38)       | 0.449              | 0.503  |
| 咖啡                                         | 15(15.62)       | 6(18.75)        | 0.171              | 0.679  |
| 甜食                                         | 32(33.33)       | 9(28.12)        | 0.299              | 0.585  |
| 油炸食品                                       | 38(39.58)       | 14(43.75)       | 0.173              | 0.678  |
| 基础疾病[例(%)]                                 |                 |                 |                    |        |
| 高血压                                        | 26(27.08)       | 6(18.75)        | 0.889              | 0.346  |
| 糖尿病                                        | 17(17.71)       | 5(15.62)        | 0.073              | 0.787  |
| 高血脂                                        | 14(14.58)       | 8(25.00)        | 1.830              | 0.176  |
| 胃癌家族史[例(%)]                                | 15(15.62)       | 3(9.38)         | 0.345              | 0.557  |
| 临床症状[例(%)]                                 |                 |                 |                    |        |
| 食欲不振                                       | 74(77.08)       | 22(68.75)       | 0.889              | 0.346  |
| 烧心                                         | 68(70.83)       | 18(56.25)       | 2.315              | 0.128  |
| 腹痛腹胀                                       | 90(93.75)       | 26(81.25)       | 3.065              | 0.080  |
| 恶心呕吐                                       | 72(75.00)       | 20(62.50)       | 1.855              | 0.173  |
| 疾病诱因[例(%)]                                 |                 |                 | 0.563              | 0.967  |
| 饮食不规律                                      | 28(29.17)       | 11(34.38)       |                    |        |
| 长期精神应激                                     | 20(20.83)       | 6(18.75)        |                    |        |
| 药物刺激                                       | 23(23.96)       | 7(21.88)        |                    |        |
| 胆汁反流                                       | 15(15.63)       | 4(12.50)        |                    |        |
| 其他                                         | 10(10.42)       | 4(12.50)        |                    |        |
| OLGA 分期[例(%)]                              |                 |                 | 0.578              | 0.447  |
| 0~Ⅱ期                                       | 90(93.75)       | 28(87.50)       |                    |        |
| Ⅲ~Ⅳ期                                       | 6(6.25)         | 4(12.50)        |                    |        |
| 内镜下表现[例(%)]                                |                 |                 | 0.206              | 0.650  |
| 非萎缩性黏膜                                     | 68(70.83)       | 24(75.00)       |                    |        |
| 萎缩性黏膜                                      | 28(29.17)       | 8(25.00)        |                    |        |

IL-6 的差值;(2)12 个月变化率:变化率=(T3 时检测值-T0 时检测值)的绝对值/T0 时检测值×100%,分别计算 PG I、PG II、G-17、IL-6 的 12 个月变化率。

1.3.3 Hp 阴性慢性胃炎胃镜检查及病理活检:(1)胃镜检查:患者均于入院时及随访 12 个月时进行胃镜检查及胃黏膜多点病理活检。参照新悉尼系统<sup>[7]</sup>要求,对胃内各部位进行全面观察,重点观察胃窦、胃角、胃体等区域的黏膜形态、色泽、充血水肿情况,有无糜烂、萎缩、肠上皮化生等病变;于电子胃镜下在胃窦或胃角取胃黏膜活检。(2)病理评估标准:参照新悉尼系

统<sup>[7]</sup>及可操作的胃炎评价系统(operative link on gastritis assessment,OLGA)<sup>[8]</sup>进行病理评估:①炎症反应程度:0 分(无)、1 分(轻度,炎性细胞浸润局限于黏膜浅层,占黏膜层厚度<1/3)、2 分(中度,炎性细胞浸润达黏膜中层,占黏膜层厚度 1/3~2/3)、3 分(重度,炎性细胞浸润达黏膜深层,占黏膜层厚度>2/3);②活动性:0 分(无活动性,无中性粒细胞浸润)、1 分(轻度活动性,黏膜浅层可见少量中性粒细胞浸润)、2 分(中度活动性,中性粒细胞浸润累及黏膜中层)、3 分(重度活动性,中性粒细胞广泛浸润至黏膜深层甚至腺管内);③萎缩程度:0 分(无萎缩)、1 分(轻度萎缩,萎缩范围<30%)、2 分(中度萎缩,萎缩范围 30%~60%)、3 分(重度萎缩,萎缩范围>60%);④肠上皮化生:0 分(无肠化)、1 分(轻度肠化,肠化范围<30%)、2 分(中度肠化,肠化范围 30%~60%)、3 分(重度肠化,肠化范围>60%)。OLGA 分期:根据胃窦与胃体各自的萎缩程度评分(0~3 分),通过矩阵交叉法确定分期,分为 0 期(0 分)、I 期(1~2 分)、Ⅱ期(3~4 分)、Ⅲ期(5~6 分)、Ⅳ期(7~8 分);其中 0~Ⅱ期提示胃癌低风险,Ⅲ~Ⅳ期提示胃癌高风险。

1.3.4 慢性胃炎病情变化判定:所有患者入院后均接受规范化治疗,包括胃黏膜保护、对症支持及生活方式干预等。治疗 8~12 周后复查胃镜及病理活检,以复查结果作为本研究基线,纳入基线 OLGA 分期 0~Ⅱ期者进入随访。疾病稳定是指随访 12 个月时胃黏膜炎性反应及活动度无加重、无新增萎缩及肠上皮化生等病变,或原有萎缩、肠上皮化生程度无进展,且 OLGA 分期 0~Ⅱ期;疾病进展是指随访期间胃黏膜炎性反应及活动度较基线加重,或出现新增的萎缩、肠上皮化生等癌前病变,或原有萎缩、肠上皮化生程度进一步进展,OLGA 分期Ⅲ~Ⅳ期。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 和 R 4.0.4 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用χ<sup>2</sup> 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;经 LASSO 回归筛选 Hp 阴性慢性胃炎疾病进展核心预测因子,多因素 Logistic 回归分析 Hp 阴性慢性胃炎疾病进展的影响因素并构建模型;采用受试者工作特征(ROC)曲线与校准曲线评估模型效能。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组不同时间点血清 PG I、PG II、G-17、IL-6 水平比较 疾病稳定组 T1~T3 时血清 PG I 水平较 T0 时呈逐渐上升趋势,血清 PG II、G-17、IL-6 水平较 T0 时呈逐渐下降趋势(*P*<0.01);疾病进展组 T1~T3 时

血清 PG I 水平较 T0 时呈逐渐降低趋势,血清 PG II、G-17、IL-6 水平较 T0 时呈逐渐升高趋势( $P<0.01$ )。2 组 T0 时血清 PG I、PG II、G-17、IL-6 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );T1~T3 时,疾病进展组血清 PG I 水平显著低于疾病稳定组,PG II、G-17、IL-6 水平显著高于疾病稳定组( $P<0.01$ ),见表 2。

2.2 2 组血清 PG I、PG II、G-17、IL-6 动态变化比较  
疾病进展组  $\Delta$ PG I、 $\Delta$ PG II、 $\Delta$ G-17、 $\Delta$ IL-6 及 PG I、PG II、G-17、IL-6 变化率均高于疾病稳定组( $P<0.01$ ),见表 3。

表 3 疾病进展组与疾病稳定组血清 PG I、PG II、G-17、IL-6 动态变化指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.3 Comparison of dynamic change indicators of serum markers between the disease progression group and the disease stability group of patients

| 指 标                                | 疾病稳定组<br>( <i>n</i> =96) | 疾病进展组<br>( <i>n</i> =32) | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|------------|
| $\Delta$ PG I ( $\mu\text{g/L}$ )  | 20.11 $\pm$ 4.62         | 24.56 $\pm$ 7.64         | 3.109      | 0.004      |
| $\Delta$ PG II ( $\mu\text{g/L}$ ) | 6.38 $\pm$ 1.43          | 7.99 $\pm$ 1.90          | 5.077      | <0.001     |
| $\Delta$ G-17 (pmol/L)             | 1.76 $\pm$ 0.45          | 2.39 $\pm$ 0.64          | 6.179      | <0.001     |
| $\Delta$ IL-6 (ng/L)               | 4.11 $\pm$ 1.06          | 5.43 $\pm$ 1.52          | 5.455      | <0.001     |
| PG I 变化率 (%)                       | 15.83 $\pm$ 3.00         | 19.29 $\pm$ 5.99         | 3.132      | 0.003      |
| PG II 变化率 (%)                      | 22.70 $\pm$ 5.62         | 29.18 $\pm$ 6.06         | 5.538      | <0.001     |
| G-17 变化率 (%)                       | 31.08 $\pm$ 7.96         | 43.48 $\pm$ 12.06        | 5.437      | <0.001     |
| IL-6 变化率 (%)                       | 33.66 $\pm$ 4.20         | 46.38 $\pm$ 10.90        | 6.445      | <0.001     |

2.3 LASSO 回归筛选 Hp 阴性慢性胃炎疾病进展的危险因素 将年龄、病程及血清标志物动态变化指标( $\Delta$ PG I、 $\Delta$ PG II、 $\Delta$ G-17、 $\Delta$ IL-6 及 PG I、PG II、G-17、IL-6 变化率)作为候选变量纳入 LASSO 回归分析。采用交叉验证法确定惩罚参数  $\lambda$ 。随着  $\lambda$  增大,各候选变量的回归系数逐渐压缩至 0,见图 1;交叉验证结果

显示,采用 1 个标准误原则选取  $\lambda=0.063$ ,此时模型中保留 4 个非零系数变量,见图 2。年龄、病程、 $\Delta$ PG I、 $\Delta$ PG II、 $\Delta$ G-17 和  $\Delta$ IL-6 的回归系数被压缩至 0,最终筛选出 PG I 变化率、PG II 变化率、G-17 变化率和 IL-6 变化率 4 项指标,纳入后续多因素分析。

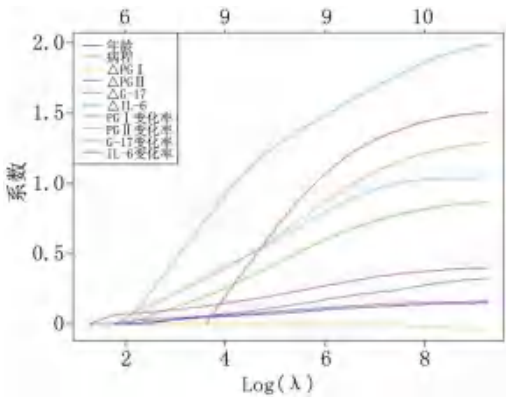


图 1 LASSO 回归系数变化图

Fig.1 Change plot of LASSO regression coefficients

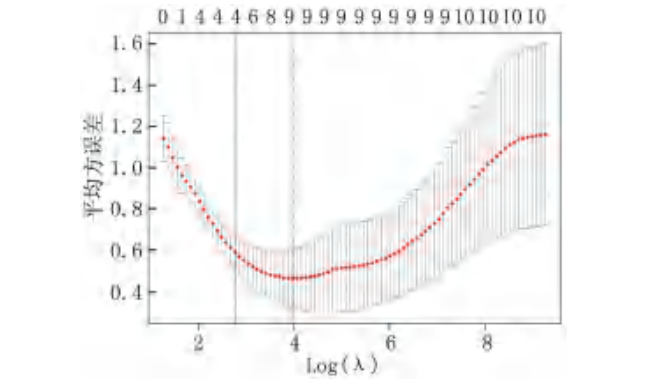
2.4 多因素 Logistic 回归分析 Hp 阴性慢性胃炎疾病进展的危险因素 以 Hp 阴性慢性胃炎疾病进展(是=1,否=0)为因变量,将 LASSO 回归筛选出的 4 项核心预测因子为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:PG I 变化率高、PG II 变化率高、G-17 变化率高、IL-6 变化率高为 Hp 阴性慢性胃炎疾病进展的独立危险因素( $P<0.01$ ),见表 4。

2.5 Hp 阴性慢性胃炎疾病进展的预测模型构建及验证 基于多因素 Logistic 回归分析结果,将 PG I 变化率、PG II 变化率、G-17 变化率、IL-6 变化率 4 个独立影响因素纳入模型,构建 Hp 阴性慢性胃炎疾病进展风

表 2 疾病进展组与疾病稳定组不同时间点血清 PG I、PG II、G-17、IL-6 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.2 Comparison of serum marker levels at different time points between the disease progression group and the disease stability group of patients

| 组 别                      | 时点 | PG I ( $\mu\text{g/L}$ ) | PG II ( $\mu\text{g/L}$ ) | G-17 (pmol/L)    | IL-6 (ng/L)      |
|--------------------------|----|--------------------------|---------------------------|------------------|------------------|
| 疾病稳定组<br>( <i>n</i> =96) | T0 | 128.56 $\pm$ 25.32       | 28.56 $\pm$ 6.32          | 5.89 $\pm$ 1.78  | 12.34 $\pm$ 3.56 |
|                          | T1 | 132.89 $\pm$ 26.15       | 26.15 $\pm$ 5.89          | 5.23 $\pm$ 1.65  | 10.89 $\pm$ 3.21 |
|                          | T2 | 140.23 $\pm$ 27.48       | 24.32 $\pm$ 5.67          | 4.67 $\pm$ 1.52  | 9.56 $\pm$ 2.89  |
|                          | T3 | 148.67 $\pm$ 28.56       | 22.18 $\pm$ 5.34          | 4.12 $\pm$ 1.43  | 8.23 $\pm$ 2.56  |
| 疾病进展组<br>( <i>n</i> =32) | T0 | 126.89 $\pm$ 24.78       | 27.89 $\pm$ 6.15          | 5.76 $\pm$ 1.72  | 12.15 $\pm$ 3.48 |
|                          | T1 | 118.76 $\pm$ 23.56       | 30.23 $\pm$ 6.54          | 6.54 $\pm$ 1.89  | 14.23 $\pm$ 3.76 |
|                          | T2 | 109.54 $\pm$ 22.89       | 33.56 $\pm$ 7.12          | 7.32 $\pm$ 2.01  | 16.56 $\pm$ 4.12 |
|                          | T3 | 102.34 $\pm$ 21.78       | 35.89 $\pm$ 7.56          | 8.15 $\pm$ 2.16  | 17.59 $\pm$ 4.56 |
| F/P 疾病稳定组内值              |    | 9.504/ $<0.001$          | 18.149/ $<0.001$          | 8.704/ $<0.001$  | 12.359/ $<0.001$ |
| F/P 疾病进展组内值              |    | 8.980/ $<0.001$          | 9.313/ $<0.001$           | 9.996/ $<0.001$  | 12.069/ $<0.001$ |
| F/P 不同时段组间值              |    | 21.853/ $<0.001$         | 43.573/ $<0.001$          | 34.068/ $<0.001$ | 42.497/ $<0.001$ |



注:横坐标为  $\text{Log}(\lambda)$ , 纵坐标为交叉验证平均方误差;红色点表示不同  $\lambda$  取值对应的平均交叉验证误差,灰色误差线表示  $\pm 1$  个标准误;2 条竖直虚线分别表示交叉验证误差最小时对应的  $\lambda$  值 ( $\lambda_{\min}$ ) 及其 1 个标准误范围内的最大  $\lambda$  值 ( $\lambda_{1\text{se}}$ );图上方数字表示相应  $\lambda$  取值下非零回归系数的数量。

图 2 LASSO 回归模型惩罚参数  $\lambda$  的交叉验证结果

Fig.2 Cross-validation for selecting the penalty parameter  $\lambda$  in the LASSO regression model

表 4 多因素 Logistic 回归分析 Hp 阴性慢性胃炎疾病进展的危险因素

| 因素         | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值    | OR 值  | 95%CI       |
|------------|-----------|-------|--------|--------|-------|-------------|
| PG I 变化率高  | 0.193     | 0.083 | 5.439  | 0.020  | 1.213 | 1.031~1.426 |
| PG II 变化率高 | 0.121     | 0.048 | 6.204  | 0.013  | 1.128 | 1.026~1.240 |
| G-17 变化率高  | 0.072     | 0.034 | 4.467  | 0.035  | 1.074 | 1.005~1.148 |
| IL-6 变化率高  | 0.272     | 0.075 | 13.139 | <0.001 | 1.313 | 1.133~1.521 |

险预测模型。模型回归方程为:  $\text{logit}(P) = -20.262 + 0.193 \times \text{PG I 变化率} + 0.121 \times \text{PG II 变化率} + 0.072 \times \text{G-17 变化率} + 0.272 \times \text{IL-6 变化率}$ 。其中,  $P$  表示患者发生疾病进展的预测概率,  $\text{logit}(P) = \ln[P/(1-P)]$ ; PG I、PG II、G-17、IL-6 变化率越高,模型预测的疾病进展风险越高,见图 3。为评价模型预测结果与实际结局的一致性,绘制校准曲线。结果显示,预测曲线与理想曲线接近,提示模型预测概率与实际疾病进展发生率一致性较好; Hosmer-Lemeshow 检验结果显示  $\chi^2 = 5.359$ ,  $P = 0.719$ ,进一步提示模型拟合度良好,未见明显校准偏倚,见图 4。为评价模型区分疾病进展与未进展患者的能力,绘制 ROC 曲线。结果显示,该模型预测 Hp 阴性慢性胃炎疾病进展的 AUC 为 0.934 (95% CI 0.871~0.997), 敏感度为 0.875, 特异度为 0.958, 约登指数为 0.833, 提示模型具有较好的判别效能,见图 5。

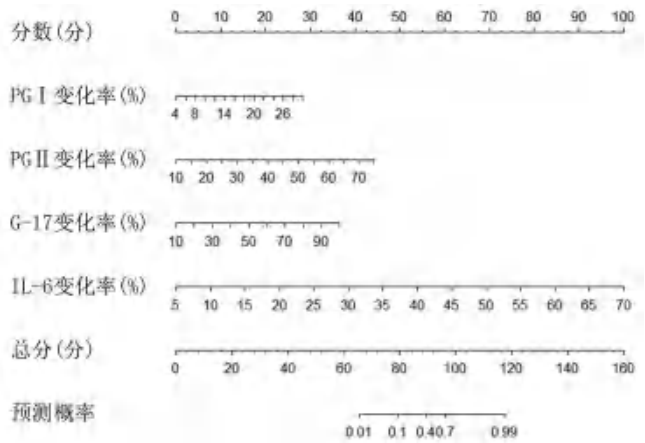


图 3 Hp 阴性慢性胃炎疾病进展的列线图预测模型

Fig.3 Nomogram predictive model for disease progression in Hp-negative chronic gastritis

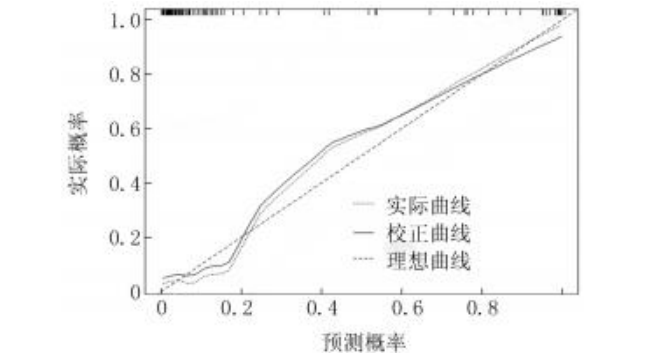


图 4 Hp 阴性慢性胃炎疾病进展列线图预测模型的校准曲线

Fig.4 Calibration curve of the Nomogram prediction model for disease progression in Hp-negative chronic gastritis

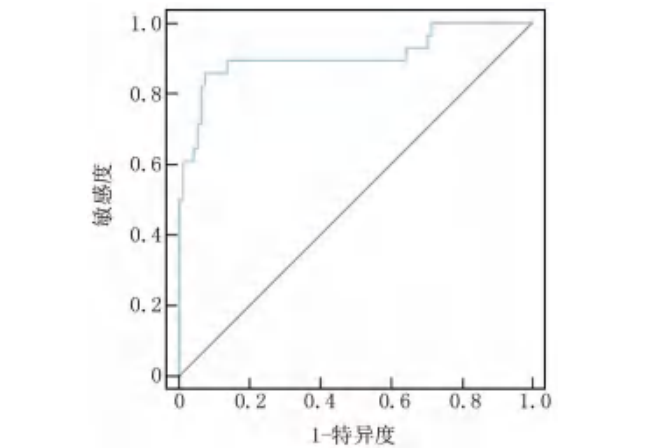


图 5 Hp 阴性慢性胃炎疾病进展列线图预测模型的 ROC 曲线

Fig.5 ROC curve of the Nomogram model for predicting disease progression in Hp-negative chronic gastritis

2.6 随访结局 Hp 阴性慢性胃炎患者 128 例均完成 12 个月随访,无失访、退出情况。根据胃镜及病理活检结果,发生疾病进展患者 32 例,其中胃黏膜炎性反应及活动度加重 16 例,新增萎缩 10 例,肠上皮化生 6 例;未发生疾病进展患者 96 例。

### 3 讨论

Hp 阴性慢性胃炎病因复杂,且疾病进展较为隐匿。早期识别疾病进展风险,对于延缓胃黏膜萎缩、肠上皮化生及癌前病变的发生发展具有重要意义<sup>[9]</sup>。目前,已有研究采用血清标志物预测慢性胃炎患者的疾病进展,但多基于单一时间点的静态检测,缺乏对标志物动态变化的观察,因而难以充分反映疾病演变趋势,预测效能仍有一定局限性<sup>[10-11]</sup>。本研究通过动态监测血清 PG I、PG II、G-17 和 IL-6 水平,采用 LASSO 回归筛选相关指标,并构建疾病进展预测模型,旨在为 Hp 阴性慢性胃炎患者的风险评估提供参考。

胃蛋白酶原包括 PG I 和 PG II 2 种亚型,二者水平变化能够在一定程度上反映胃黏膜的功能状态及损伤程度。本研究中 PG I 的动态下降提示, Hp 阴性慢性胃炎进展过程中可能存在胃底腺功能持续减退。尽管此类患者不存在 Hp 感染相关损伤,但自身免疫异常、胆汁反流、不良饮食习惯及慢性非感染性炎性反应刺激等因素仍可能造成胃黏膜持续损害,并进一步导致胃底腺萎缩<sup>[12]</sup>。PG I 主要由胃底腺主细胞和颈黏液细胞分泌,当胃底腺萎缩加重、主细胞数量减少时,其分泌水平可随之下降。既往研究表明,PG I 降低与胃黏膜萎缩密切相关<sup>[13]</sup>。本研究进一步从动态监测角度提示,PG I 的变化不仅能够反映胃黏膜萎缩状态,还可能反映腺体功能损伤的进展程度。

与 PG I 不同,PG II 水平动态升高可能更多地反映胃黏膜炎性反应活动增强。PG II 的分泌来源较广,除胃底腺外,胃窦黏膜及十二指肠腺体亦可分泌。当胃黏膜处于持续炎性反应状态时,黏膜充血、水肿、糜烂及上皮修复反应均可能促进 PG II 释放<sup>[14]</sup>。当病变进一步进展至肠上皮化生时,化生上皮的异常分泌也可能与 PG II 水平升高有关<sup>[15]</sup>。因此,PG I 下降和 PG II 升高分别反映胃底腺萎缩与黏膜炎性反应活动 2 个病理环节,二者动态变化共同提示胃黏膜由单纯炎性反应向萎缩、肠上皮化生等进展性病变演变的风险增加。

G-17 水平动态升高提示 Hp 阴性慢性胃炎进展过程中,可能伴有胃酸调节异常及胃窦 G 细胞功能改变。G-17 主要由胃窦 G 细胞分泌,其水平受胃窦炎性反应、胃酸分泌状态及负反馈机制调控<sup>[16]</sup>。当胃窦黏

膜发生慢性炎性反应时,炎性刺激可促进 G 细胞分泌 G-17;当胃体或胃底腺萎缩导致胃酸分泌减少时,低胃酸状态亦可通过负反馈机制促进 G-17 释放<sup>[17]</sup>。G-17 具有促进胃黏膜修复的作用,但在慢性炎性反应背景下,长期升高也可能增强上皮细胞增殖活性,进而增加异常增生及发生肠上皮化生的风险<sup>[18]</sup>。因此,G-17 的动态变化可能从胃酸分泌调节和黏膜增殖 2 个方面反映疾病进展。

IL-6 水平动态升高则提示,炎性反应持续激活可能是 Hp 阴性慢性胃炎进展的重要机制。IL-6 是重要的炎性细胞因子,参与炎性细胞募集、免疫调节以及组织损伤修复等过程<sup>[19]</sup>。即使不存在 Hp 感染,自身免疫异常、胆汁反流、药物刺激及饮食因素等仍可能维持胃黏膜的低度慢性炎性反应状态。持续升高的 IL-6 可通过 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子及核因子  $\kappa$ B 等信号通路,加重炎性细胞浸润和氧化应激,削弱胃黏膜屏障的修复能力,并促进上皮细胞异常增殖<sup>[20-21]</sup>。这一结果与既往关于 IL-6 参与胃黏膜炎性反应损伤及癌前病变形成的研究结论基本一致,同时提示动态监测炎性因子可能比单次检测更有利于反映疾病活动状态。

本研究经 LASSO 回归筛选出 PG I 变化率、PG II 变化率、G-17 变化率和 IL-6 变化率 4 项指标,分别反映胃底腺萎缩、黏膜炎性反应活动、胃酸反馈调节及炎性因子激活等病理过程。基于上述指标构建的预测模型,校准曲线显示模型预测概率与实际发生概率具有较好的一致性,ROC 曲线下面积为 0.934,表明模型具有较好的区分度。相较于单一时间点的静态检测,动态监测血清标志物并计算其变化率,能够更全面地反映疾病演变趋势,并有助于减少单次检测结果波动造成的影响。该模型有望辅助临床早期识别疾病进展高风险患者,为加强随访、适时复查胃镜及制定个体化干预方案提供参考。

本研究仍存在一定局限性。首先,本研究为单中心、小样本前瞻性研究,可能存在选择偏倚,研究结论的外推性有限。其次,随访时间仅为 12 个月,模型的长期预测效能及稳定性尚需进一步评估。再次,本研究尚未在独立外部人群中对模型进行验证,其泛化能力仍有待明确。此外,本研究纳入的候选指标相对有限,未联合 C 反应蛋白、胃动素等其他潜在生物标志物进行分析。未来应开展多中心、大样本的前瞻性研究,延长随访时间,并在独立人群中进行外部验证;同时可纳入更多血清标志物及临床指标,以进一步优化模型并提高预测效能。

## 4 结 论

血清 PG I、PG II、G-17 和 IL-6 的动态变化与 Hp 阴性慢性胃炎疾病进展密切相关。基于上述指标变化率构建的预测模型具有较好的区分度和校准度,可为临床早期识别疾病进展高风险患者以及制定动态监测和个体化管理方案提供参考。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

张春风:研究构思与设计,数据整理与分析,论文撰写;张苗:审阅并修改论文、收集数据,绘制图表;刘峥璐:进行统计学分析,把控研究方向,提供技术支持,论文终审

## 参考文献

- [1] Wang L, Jiang W, Li H. Global, regional, and national burden of gastritis and duodenitis from 1990 to 2021 with projections to 2050: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Int J Med Sci*, 2025, 22 ( 11 ): 2570-2582. DOI: 10. 7150/ijms.109762.
- [2] 粟全球, 时牛, 杨婷, 等. 慢性胃炎患者血清 MIC-1、CGRP 与幽门螺杆菌感染之间的关系及其临床意义 [J]. *疑难病杂志*, 2025, 24 ( 8 ): 949-953. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.08.011.
- [3] Delgado-Guillena P, Velamazán-Sandalinas R, Jiménez Sánchez J, et al. History and clinical guidelines for chronic atrophic gastritis and the assessment of gastric cancer risk [J]. *Gastroenterol Hepatol (Engl Ed)*, 2023, 46(9): 727-731. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2023.09.001.
- [4] 郭建堂, 刘明贺, 莫晨, 等. 老年慢性胃炎患者 Hp 感染与血清 NF- $\kappa$ B、G-17、IGF-1 的关系研究 [J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(10): 1200-1204. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.10.009.
- [5] 李飞飞, 杨金艳, 韩瑞瑞, 等. 萎缩性胃炎患者外周血 TLR4 MyD88 NF- $\kappa$ B 及 PG 水平变化与 Hp 感染病变进程及炎症反应的关系 [J]. *河北医学*, 2023, 29(10): 1629-1634. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2023.10.008.
- [6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 慢性胃炎基层诊疗指南 (2019 年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19 ( 9 ): 768-775. DOI: 10. 3760/cma. j. cn114798-20200706-00785.
- [7] Misiewicz JJ. The Sydney System; A new classification of gastritis. Introduction [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1991, 6(3): 207-208. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb01467.x.
- [8] Rugge M, Genta RM. Staging gastritis: An international proposal [J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(5): 1807-1808. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.09.056.
- [9] Yao H, Liu T, Chen Y, et al. Dysregulated gastric microbial communities and functional shifts in chronic atrophic versus non-atrophic gastritis: A *Helicobacter pylori*-Negative observational study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25 ( 1 ): 304. DOI: 10. 1186/s12876-025-

- 03900-4.
- [10] 黄婷婷, 谢桂丹, 蔡潇阳. 血清 CD47 水平与幽门螺杆菌感染及慢性萎缩性胃炎进展的关系 [J]. *国际消化病杂志*, 2022, 42(4): 237-242. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2022.04.008.
- [11] 陈树添, 黄泽洧, 林明河, 等. PGR、G-17、miR-27b-3p 对慢性胃炎患者预后不良和癌变的预测价值 [J]. *山东医药*, 2022, 62(25): 73-76. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.25.018.
- [12] Rugge M, Bricca L, Guzzinati S, et al. Autoimmune gastritis: Long-term natural history in naive *Helicobacter pylori*-negative patients [J]. *Gut*, 2023, 72(1): 30-38. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327827.
- [13] Zhao J, Tian W, Zhang X, et al. The diagnostic value of serum trefoil factor 3 and pepsinogen combination in chronic atrophic gastritis: A retrospective study based on a gastric cancer screening cohort in the community population [J]. *Biomarkers*, 2024, 29(6): 384-392. DOI: 10.1080/1354750X.2024.2400927.
- [14] Lin XK, Wang WL. Analysis of high risk factors for chronic atrophic gastritis [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2023, 29(2): 127-134. DOI: 10.4103/sjg.sjg\_383\_22.
- [15] Xue P. Serum level of ( interleukin ( IL ) -2, IL-10, tumor necrosis factor ( TNF ) - $\alpha$ , motilin ( MTL ), gastrin ( GAS ), pepsinogen ( PG ), after adjunctive treatment in patients with chronic atrophic gastritis [J]. *J Med Biochem*, 2025, 44 ( 7 ): 1505-1514. DOI: 10.5937/jomb0-56027.
- [16] Zhang T, Zhou X, Meng X, et al. The potential value of serum pepsinogen and gastrin-17 for the diagnosis of chronic atrophic gastritis at different stages of severity: A clinical diagnostic study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1): 428. DOI: 10.1186/s12876-025-03996-8.
- [17] Sivandzadeh GR, Zadeh Fard SA, Zahmatkesh A, et al. Value of serological biomarker panel in diagnosis of atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection [J]. *Middle East J Dig Dis*, 2023, 15(1): 37-44. DOI: 10.34172/mejdd.2023.318.
- [18] Xu J, Li SX, Liu D, et al. Diagnostic value of serum pepsinogen, gastrin, and carbohydrate antigens in gastric ulcer and gastric cancer [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2025, 17(6): 105931. DOI: 10.4251/wjgo.v17.i6.105931.
- [19] Kirkik D, Uygün Kızılaz Y, Kalkanlı Tas S. Advancing early detection of gastric cancer through serum cytokine profiling [J]. *World J Clin Oncol*, 2025, 16(10): 109736. DOI: 10.5306/wjco.v16.i10.109736.
- [20] Li M, Shang H, Liu Q. Icariside II suppresses NF- $\kappa$ B/STAT3 signaling to prevent the progression of chronic atrophic gastritis toward gastric cancer [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2026, 78(2): 158-167. DOI: 10.3164/jcbn.25-203.
- [21] Geng Z, Wang L, Yan X, et al. Qingxie Fuzheng granules attenuate cancer cachexia by restoring gut microbiota homeostasis and suppressing IL-6/NF- $\kappa$ B signaling in colorectal adenocarcinoma [J]. *Hereditas*, 2025, 162(1): 178. DOI: 10.1186/s41065-025-00577-3.

(收稿日期: 2026-04-17)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.007

消化系统疾病专题

# PSPC1、TGF- $\beta_1$ 基因表达与胃癌临床病理特征的相关性及临床价值

陈小银, 孔繁静, 敖先伟, 李晶晶, 颜悦蓉



基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目(2024HBA208)

作者单位: 434000 湖北荆州, 荆州市第二人民医院消化内科(陈小银、孔繁静、敖先伟); 430022 武汉, 华中科技大学同济

医学院附属协和医院肿瘤科(李晶晶); 441021 湖北襄阳, 湖北文理学院附属襄阳市中心医院消化内科(颜悦蓉)

通信作者: 颜悦蓉, E-mail: 547742681@qq.com

**【摘要】目的** 分析胃癌肿瘤组织 paraspeckle 组分 1 (PSPC1)、转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) 表达与临床病理特征的相关性, 并研究其临床价值。**方法** 选取 2022 年 1 月—2025 年 1 月荆州市第二人民医院与湖北文理学院附属襄阳市中心医院诊疗的胃癌患者 98 例作为胃癌组, 胃良性疾病患者 53 例为良性对照组。采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测 PSPC1、TGF- $\beta_1$  表达; 采用 Spearman 秩相关或 Pearson 相关分析 PSPC1、TGF- $\beta_1$  表达与胃癌临床病理特征的相关性; 采用 ROC 曲线评价肿瘤组织 PSPC1、TGF- $\beta_1$  表达预测胃癌患者预后不良的价值; 采用 Cox 回归分析和 Kaplan-Meier 曲线分析胃癌患者预后的影响因素。**结果** PSPC1、TGF- $\beta_1$  表达比较, 胃癌组肿瘤组织大于胃癌组癌旁组织和良性对照组 ( $F/P=597.699/<0.001$ ,  $231.568/<0.001$ ); 胃癌组微卫星高度不稳定 (MSI 状态 MSI-H)、肿瘤突变负荷 (tTMB) $>10$  突变/兆碱基、循环肿瘤 DNA (ctDNA) 阳性、循环肿瘤细胞 (CTC) 总数 $>5$  个/7.5 ml 比例显著高于良性对照组 ( $\chi^2/P=4.013/0.045$ ,  $17.565/<0.001$ ,  $50.933/<0.001$ ,  $26.508/<0.001$ ); 胃癌组预后不良亚组肿瘤组织 PSPC1、TGF- $\beta_1$  表达均显著高于预后良好亚组 ( $t/P=7.156/<0.001$ ,  $8.037/<0.001$ )。胃癌组肿瘤组织 PSPC1、TGF- $\beta_1$  表达与病理高分化、微卫星高度不稳定 (MSI 状态 MSI-H) 呈负相关 (PSPC1:  $r/P=-0.726/0.021$ ,  $-0.208/0.040$ ; TGF- $\beta_1$ :  $r/P=-0.649/0.027$ ,  $-0.247/0.014$ ), 与 tTMB、ctDNA、CTC 总数、TNM 分期呈正相关 (PSPC1:  $r/P=0.709/0.016$ ,  $0.618/0.034$ ,  $0.651/0.041$ ,  $0.722/0.028$ ; TGF- $\beta_1$ :  $r/P=0.574/0.005$ ,  $0.629/0.019$ ,  $0.633/0.018$ ,  $0.615/0.002$ )。PSPC1、TGF- $\beta_1$  单独及二者预测胃癌患者预后不良的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.631、0.615、0.844, 联合预测优于各自单独预测价值 ( $Z/P=7.137/<0.001$ ,  $6.902/<0.001$ ); 病理低~中分化、MSI 状态 MSS、tTMB $>10$  突变/兆碱基、ctDNA 阳性、CTC 总数 $>5$  个/7.5 ml、TNM III-IV 期、PSPC1 高表达、TGF- $\beta_1$  高表达为胃癌预后不良的独立危险因素 [ $HR(95\% CI)=2.841(1.875\sim4.304)$ ,  $4.586(2.351\sim8.947)$ ,  $3.487(2.018\sim6.025)$ ,  $3.174(1.933\sim5.212)$ ,  $4.289(2.546\sim7.224)$ ,  $4.660(2.593\sim8.373)$ ,  $3.959(2.464\sim6.362)$ ,  $4.267(2.200\sim8.277)$ ]; PSPC1 $\geq 0.86$  且 TGF- $\beta_1\geq 0.94$  胃癌患者中位生存期低于 PSPC1 $<0.86$  或 TGF- $\beta_1<0.94$  的胃癌患者 (Log Rank  $\chi^2=9.265$ ,  $P<0.001$ )。**结论** 胃癌组织 PSPC1、TGF- $\beta_1$  表达与临床病理特征、靶向免疫治疗及预后不良事件密切相关, 两者协同检测在胃癌预后评估、诊疗方案制定中具有更高的临床价值。

**【关键词】** 胃癌; paraspeckle 组分 1; 转化生长因子- $\beta_1$ ; 临床病理特征; 预后**【中图分类号】** R735.2**【文献标识码】** A

**Correlation and clinical value of PSPC1, TGF- $\beta_1$  and clinicopathological features of gastric cancer** Chen Xiaoyin\*, Kong Fanjing, Ao Xianwei, Li Jingjing, Yan Yuerong. \* Department of Gastroenterology, The Second People's Hospital of Jingzhou, Hubei, Jingzhou 434000, China

Funding program: Hubei Provincial Natural Science Foundation (2024HBA208)

Corresponding author: Yan Yuerong, E-mail: 547742681@qq.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the correlation between PSPC1 and TGF- $\beta_1$  expression in tumor tissues and clinicopathological features of gastric cancer and to study their clinical value. **Methods** From January 2022 to January 2025, 98 patients with gastric cancer treated at the Second People's Hospital of Jingzhou City and the Central Hospital of Xiangyang Affiliated to Hubei University of Arts and Sciences were selected as the gastric cancer group (GCC group), and 53 patients with benign gastric diseases were selected as the control group. PSPC1 and TGF- $\beta_1$  expression were detected by quantitative real-time PCR. Spearman's rank correlation was used for correlation analysis. ROC curves and DeLong's method were used

to compare the predictive value for poor prognosis. Multivariate Cox regression analysis was used to analyze the risk factors for poor prognosis. Kaplan-Meier method and Log-rank test were used for survival analysis. **Results** The expression of PSPC1 and TGF- $\beta_1$  in tumor tissues of the GCC group was significantly higher than that in adjacent normal tissues and the control group ( $F/P=597.699/<0.001$ ,  $231.568/<0.001$ ). The proportion of patients with MSI-H status, ctDNA positivity, tTMB  $>10$  mutations/Mb, and total CTC  $>5/7.5$  ml in the GCC group was significantly higher than that in the control group ( $\chi^2/P=4.013/0.045$ ,  $17.565/<0.001$ ,  $50.933/<0.001$ ,  $26.508/<0.001$ ). Patients with poor to moderate differentiation, MSS status, tTMB  $>10$  mutations/Mb, ctDNA positivity, total CTC  $>5/7.5$  ml, and TNM stage III - IV showed significantly higher PSPC1 and TGF- $\beta_1$  expression compared to those with well-differentiated tumors, MSI-H status, tTMB  $\leq 10$  mutations/Mb, ctDNA negativity, total CTC  $\leq 5/7.5$  ml, and TNM stage I - II ( $t/P=6.075/<0.001$ ,  $2.086/0.040$ ,  $4.308/<0.001$ ,  $3.247/0.002$ ,  $3.227/0.003$ ,  $3.638/<0.001$ ,  $2.529/0.013$ ,  $2.502/0.014$ ,  $2.453/0.016$ ,  $3.895/<0.001$ ,  $2.240/0.027$ ,  $3.273/0.001$ ). PSPC1 and TGF- $\beta_1$  expression in tumor tissues was significantly correlated with pathological differentiation grade, MSI status, tTMB, ctDNA, and total CTC count ( $r/P=-0.726/0.021$ ,  $-0.208/0.040$ ,  $0.709/0.016$ ,  $0.618/0.034$ ,  $0.651/0.041$ ,  $0.722/0.028$ ,  $-0.649/0.027$ ,  $-0.247/0.014$ ,  $0.574/0.005$ ,  $0.629/0.019$ ,  $0.633/0.018$ ,  $0.615/0.002$ ). The AUCs for predicting poor prognosis in gastric cancer patients using PSPC1, TGF- $\beta_1$ , and their combination were 0.693, 0.678, and 0.895, respectively. The combined predictive value was superior to either marker alone (DeLong method:  $Z/P=7.137/<0.001$ ,  $6.902/<0.001$ ). Poor to moderate differentiation, MSS status, tTMB  $>10$  mutations/Mb, ctDNA positivity, total CTC  $>5/7.5$  ml, TNM stage III - IV, high PSPC1, and high TGF- $\beta_1$  were independent risk factors for poor prognosis [ $HR(95\% CI)=2.841 (1.875-4.304)$ ,  $4.586 (2.351-8.947)$ ,  $3.487 (2.018-6.025)$ ,  $3.174 (1.933-5.212)$ ,  $4.289 (2.546-7.224)$ ,  $4.660 (2.593-8.373)$ ,  $3.959 (2.464-6.362)$ ,  $4.267 (2.200-8.277)$ ]. At the follow-up endpoint, 63 gastric cancer patients survived and 35 died. The median survival of gastric cancer patients with PSPC1  $\geq 0.86$  and TGF- $\beta_1 \geq 0.94$  was 26.45 months, which was significantly lower than the median survival of 31.19 months for patients with PSPC1  $<0.86$  or TGF- $\beta_1 <0.94$  (Log-rank  $\chi^2=9.265$ ,  $P<0.001$ ). **Conclusion** PSPC1 and TGF- $\beta_1$  expression in tumor tissue is closely related to clinicopathological features, targeted immunotherapy response, and adverse prognostic events in gastric cancer. Combined detection of both markers provides higher clinical value in prognostic assessment and treatment planning for gastric cancer.

**【Key words】** Gastric cancer; Paraspeckle component 1; Transforming growth factor- $\beta_1$ ; Clinicopathological features; Prognosis

胃癌(gastric cancer, GC)的预后评估、诊疗方案制定及调整缺乏高临床价值的指标,因此探索新型标志物以改善胃癌的诊疗现状极其重要<sup>[1]</sup>。随着医疗理念的更新,以个体遗传特征和分子生物学信息为基础的基因检测在胃癌诊疗中展现出重要的临床价值<sup>[2]</sup>。paraspeckle 组分 1 (paraspeckle component 1, PSPC1) 可通过调控肿瘤干细胞特性、恶性生物学行为等多种机制,参与恶性肿瘤的整个病程<sup>[3-4]</sup>。转化生长因子- $\beta_1$  (transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ ) 在胃癌中具有双重作用:早期通过抑制癌细胞增殖并促进凋亡发挥抑癌效应,晚期则通过促进上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT) 及免疫逃逸推动胃癌进展,因此可作为胃癌的预后标志物和治疗靶点<sup>[5]</sup>。研究发现, PSPC1 可促进 TGF- $\beta_1$  的表达,参与 TGF- $\beta_1$  的激活及其依赖性的 EMT 和转移过程<sup>[6-7]</sup>。目前, PSPC1、TGF- $\beta_1$  与胃癌发病机制的相关性及其临床应用价值尚不明确。本研究旨在分析胃癌组织中 PSPC1、TGF- $\beta_1$  表达与临床病理特征的相关性及其临床价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2025 年 1 月荆州市第二人民医院与湖北文理学院附属襄阳市中心医院诊疗的胃癌患者 98 例作为胃癌组,另选择同期诊疗的胃良性疾病(胃腺瘤、息肉等可取得明确病理组织)患者 53 例为良性对照组,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。本研究经医院医学伦理委员会审核批准(JZEY-057),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初诊患者且病理检查确诊为胃癌;②既往未行手术、靶向免疫及放疗等相关治疗;③临床资料完整,有明确的 pTNM 或 cTNM 分期;④可取得明确病理组织(胃镜活检、术后病理标本)。(2)排除标准:①随访脱访者;②消化道梗阻或穿孔;③胃良性疾病或继发转移瘤。

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 PSPC1、TGF- $\beta_1$  mRNA 表达检测:取胃癌患者液氮保存的手术切除的癌组织、癌旁组织及良性对照组病变胃镜活检组织,提取总核糖核酸(RNA)后检测

表 1 良性对照组及胃癌组临床资料比较

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

| 项 目                                       |    | 良性对照组<br>(n=53) | 胃癌组<br>(n=98) | t/χ <sup>2</sup> 值 | P 值   |
|-------------------------------------------|----|-----------------|---------------|--------------------|-------|
| 性别[ 例(%) ]                                | 男  | 33(62.26)       | 58(59.18)     | 0.136              | 0.712 |
|                                           | 女  | 20(37.74)       | 40(40.82)     |                    |       |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)                    |    | 60.79±8.16      | 61.45±8.37    | 0.467              | 0.642 |
| BMI( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) |    | 23.46±3.15      | 23.19±3.24    | 0.493              | 0.622 |
| 烟酒嗜好[ 例(%) ]                              |    | 26(49.06)       | 45(45.92)     | 0.136              | 0.712 |
| 家族史[ 例(%) ]                               |    | 7(13.21)        | 10(10.20)     | 0.311              | 0.577 |
| 病程( $\bar{x}\pm s$ ,年)                    |    | 1.71±0.45       | 1.67±0.53     | 0.466              | 0.642 |
| 病变位置[ 例(%) ]                              | 胃窦 | 16(30.19)       | 30(30.61)     | 0.071              | 0.965 |
|                                           | 胃体 | 26(49.06)       | 48(48.98)     |                    |       |
|                                           | 贲门 | 11(20.75)       | 20(20.41)     |                    |       |
| HP 感染[ 例(%) ]                             |    | 32(60.38)       | 60(61.22)     | 0.017              | 0.918 |
| 代谢综合征[ 例(%) ]                             |    | 21(39.62)       | 36(36.73)     | 0.122              | 0.727 |

PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> mRNA 表达,实时荧光定量聚合酶链反应体系为 25 μl,扩增反应程序:50℃ 持续活化 1 min、95℃ 持续预浸泡 8 min、95℃ 持续变性 10 s、60℃ 持续退火 45 s、95℃ 持续熔化 10 s、60℃ 持续 10 s、95℃ 持续12 s。引物序列见表 2,以 β-actin 为内参,采用 2<sup>-ΔΔct</sup>计算 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 相对表达量,比值越高表示 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 基因 mRNA 表达越高。

表 2 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 及内参基因引物序列

Tab.2 Primer sequences for real-time quantitative polymerase chain reaction ( qPCR ) expression of PSPC1 and TGF-β<sub>1</sub>

| 基因                 | 上游引物                           | 下游引物                          |
|--------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| PSPC1              | 5'-CTTGCCAGAGAAGCT-GATGCAG-3'  | 5'-CAAGAGCCTTCCATC-GAGATGC-3' |
| TGF-β <sub>1</sub> | 5'-TACCTGAACCCGTGT-TGCTCTC-3'  | 5'-GTTGCTGAGGTATCG-CCAGGAA-3' |
| β-actin            | 5'-CACCATTTGGCAATG-AGCGGTTC-3' | 5'-AGGTCTTTGCGGATG-TCCACGT-3' |

1.3.2 tTMB、ctDNA、CTC 及 MSI 状态等靶向免疫治疗相关指标:肿瘤组织肿瘤突变负荷(tTMB)采用 Kottecha 等<sup>[8]</sup> panel 靶向测序法检测,检测标本为活检组织或肿瘤病理组织,检测试剂盒为美国 Foundation medicine 公司 foundation One cdx (f1cdx),结果分为≤ 10 突变/兆碱基和>10 突变/兆碱基;循环肿瘤 DNA(ctDNA)采用 Gale 等<sup>[9]</sup> panel 靶向测序法检测,检测标本为静脉血 10 ml,检测试剂盒为美国 Foundation medicine 公司 foundation One liquid cdx,结果分为阴性和阳性;循环肿瘤细胞(CTC)采用 Dirix 等<sup>[10]</sup> 免疫富

集+免疫荧光/免疫组化法检测,检测试剂盒为美国 Menarini silicon biosystems 公司的 Cell search circulating tumor cell kit,检测标本为静脉血 10 ml,结果分为≤5 个/7.5 ml 和>5 个/7.5 ml。微卫星不稳定性(MSI)采用 Amato 等<sup>[11]</sup>全基因组/PANEL 测序法检测,检测标本为活检组织或肿瘤病理组织,检测试剂盒为中国燃石医学的 Oncoscreen plus,结果分为微卫星高度不稳定(MSI 状态 MSI-H)和微卫星稳定(MSI 状态 MSS)。

1.3.3 随访复查、生存统计及预后亚组划分:胃癌组患者每 6 个月复查 1 次,随访终点为 2025 年 12 月。统计生存期及预后不良事件。预后不良事件定义为随访期间发生胃癌进展、复发或死亡;未发生上述事件者定义为预后良好。根据随访结局将胃癌患者分为预后良好亚组 56 例和预后不良亚组 42 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用χ<sup>2</sup> 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用 F 检验;采用 Spearman 秩相关或 Pearson 相关分析 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达与胃癌临床病理特征的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价肿瘤组织 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达预测胃癌患者预后不良的价值;采用 Cox 回归分析和 Kaplan-Meier 曲线分析胃癌患者预后的影响因素。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达比较 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达比较,胃癌组肿瘤组织大于胃癌组癌旁组织和良性对照组(P<0.01),癌旁组织和良性对照组比较差异无统计学意义(P>0.05),见表 3。

表 3 良性对照组和胃癌组 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab. 3 Comparison of PSPC1 and TGF-β<sub>1</sub> expression in pathological tissues of the control group and GC group

| 组 别     | 例数 | PSPC1                   | TGF-β <sub>1</sub>      |
|---------|----|-------------------------|-------------------------|
| 良性对照组   | 53 | 0.42±0.09               | 0.56±0.12               |
| 胃癌组癌旁组织 | 98 | 0.41±0.08               | 0.57±0.11               |
| 胃癌组肿瘤组织 | 98 | 0.86±0.12 <sup>ab</sup> | 0.94±0.16 <sup>ab</sup> |
| F 值     |    | 597.699                 | 231.568                 |
| P 值     |    | <0.001                  | <0.001                  |

注:与良性对照组比较,<sup>a</sup>P<0.05;与胃癌组癌旁组织比较,<sup>b</sup>P<0.05。

2.2 2 组 tTMB、ctDNA、CTC、MSI 状态比较 胃癌组 MSI 状态 MSI-H、tTMB>10 突变/兆碱基、ctDNA 阳性、

CTC 总数>5 个/7.5 ml 比例显著高于良性对照组(均  $P<0.05$ ),见表 4。

表 4 良性对照组和胃癌组 tTMB、ctDNA、CTC、MSI 状态比较 [例(%)]

Tab.4 Comparison of tTMB, ctDNA, CTC, and MSI status between the control group and the GC group

| 项 目         | 良性对照组<br>( <i>n</i> = 53) | 胃癌组<br>( <i>n</i> = 98) | $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 |
|-------------|---------------------------|-------------------------|------------|------------|
| MSI 状态      |                           |                         | 4.013      | 0.045      |
| MSI-H       | 2 (3.77)                  | 14 (14.29)              |            |            |
| MSS         | 51 (96.23)                | 84 (85.71)              |            |            |
| tTMB        |                           |                         | 17.565     | <0.001     |
| ≤10 突变/兆碱基  | 49 (92.45)                | 59 (60.20)              |            |            |
| >10 突变/兆碱基  | 4 (7.55)                  | 39 (39.80)              |            |            |
| ctDNA       |                           |                         | 50.933     | <0.001     |
| 阴性          | 53 (100.00)               | 40 (40.82)              |            |            |
| 阳性          | 0                         | 58 (59.18)              |            |            |
| CTC 总数      |                           |                         | 26.508     | <0.001     |
| ≤5 个/7.5 ml | 53 (100.00)               | 61 (62.24)              |            |            |
| >5 个/7.5 ml | 0                         | 37 (37.76)              |            |            |

2.3 2 亚组 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达比较 随访结束时,胃癌患者 98 例中预后不良 42 例,其中胃癌相关死亡 35 例,进展或复发 7 例。预后不良亚组肿瘤组织 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达水平均显著高于预后良好亚组

(均  $P<0.01$ ),见表 5。

表 5 预后良好亚组与预后不良亚组 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.5 Comparison of PSPC1 and TGF-β<sub>1</sub> expression between favorable and poor prognosis subgroups

| 组 别        | 例数 | PSPC1     | TGF-β <sub>1</sub> |
|------------|----|-----------|--------------------|
| 预后良好亚组     | 56 | 0.80±0.09 | 0.85±0.11          |
| 预后不良亚组     | 42 | 0.94±0.10 | 1.06±0.14          |
| <i>t</i> 值 |    | 7.156     | 8.037              |
| <i>P</i> 值 |    | <0.001    | <0.001             |

2.4 肿瘤组织 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达在不同临床/病理特征中差异比较 病理分化低~中分化、MSI 状态 MSS、tTMB>10 突变/兆碱基、ctDNA 阳性、CTC 总数>5 个/7.5 ml、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期的胃癌患者肿瘤组织 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达显著高于高分化、MSI 状态 MSI-H、tTMB≤10 突变/兆碱基、ctDNA 阴性、CTC 总数≤5 个/7.5 ml、TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期的胃癌患者( $P<0.05$ ),见表 6。

2.5 肿瘤组织 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达与胃癌临床病理特征的相关性 胃癌组肿瘤组织 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达与病理高分化、MSI 状态 MSI-H 呈负相关,与 tTMB>10 突变/兆碱基、ctDNA 阳性、CTC 总数>5 个/7.5 ml、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期呈正相关( $P<0.05$ ),见表 7。

表 6 肿瘤组织 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达在不同临床/病理特征中差异比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.6 Comparison of PSPC1 and TGF-β<sub>1</sub> expression differences in tumor tissues across different clinicopathological features

| 项 目    | 例数          | PSPC1 | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 | TGF-β <sub>1</sub> | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|--------|-------------|-------|------------|------------|--------------------|------------|------------|
| 性别     | 男           | 58    | 0.87±0.13  | 0.796      | 0.428              | 0.95±0.18  | 0.903      |
|        | 女           | 40    | 0.85±0.11  |            |                    | 0.92±0.13  |            |
| 年龄(岁)  | ≥60         | 53    | 0.88±0.12  | 1.583      | 0.117              | 0.96±0.16  | 1.269      |
|        | <60         | 45    | 0.84±0.13  |            |                    | 0.92±0.15  |            |
| 病理类型   | 腺癌          | 79    | 0.87±0.11  | 1.03       | 0.306              | 0.93±0.12  | 0.598      |
|        | 其他          | 19    | 0.84±0.13  |            |                    | 0.95±0.17  |            |
| HP 感染  | 无           | 38    | 0.84±0.11  | 1.119      | 0.266              | 0.92±0.12  | 0.948      |
|        | 有           | 60    | 0.87±0.14  |            |                    | 0.95±0.17  |            |
| 病理分化程度 | 低~中分化       | 37    | 0.94±0.11  | 6.075      | <0.001             | 0.97±0.12  | 2.529      |
|        | 高分化         | 61    | 0.81±0.09  |            |                    | 0.91±0.11  |            |
| MSI 状态 | MSI-H       | 14    | 0.82±0.13  | 2.086      | 0.040              | 0.87±0.13  | 2.502      |
|        | MSS         | 84    | 0.89±0.11  |            |                    | 0.98±0.15  |            |
| tTMB   | ≤10 突变/兆碱基  | 59    | 0.81±0.09  | 4.308      | <0.001             | 0.91±0.13  | 2.453      |
|        | >10 突变/兆碱基  | 39    | 0.91±0.14  |            |                    | 0.98±0.15  |            |
| ctDNA  | 阴性          | 40    | 0.82±0.11  | 3.247      | 0.002              | 0.87±0.09  | 3.895      |
|        | 阳性          | 58    | 0.91±0.15  |            |                    | 0.99±0.18  |            |
| CTC 总数 | ≤5 个/7.5 ml | 61    | 0.81±0.13  | 3.227      | 0.002              | 0.85±0.12  | 2.240      |
|        | >5 个/7.5 ml | 37    | 0.90±0.14  |            |                    | 0.92±0.19  |            |
| TNM 分期 | Ⅰ~Ⅱ期        | 38    | 0.82±0.10  | 3.638      | <0.001             | 0.88±0.12  | 3.273      |
|        | Ⅲ~Ⅳ期        | 60    | 0.91±0.13  |            |                    | 0.97±0.14  |            |

表 7 肿瘤组织 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达与胃癌临床病理特征相关分析

Tab. 7 Correlation analysis between PSPC1 and TGF-β<sub>1</sub> expression in tumor tissue and clinicopathological features of gastric cancer

| 项 目               | PSPC1  |       | TGF-β <sub>1</sub> |       |
|-------------------|--------|-------|--------------------|-------|
|                   | r 值    | P 值   | r 值                | P 值   |
| 病理高分化             | -0.726 | 0.021 | -0.649             | 0.027 |
| MSI 状态 MSI-H      | -0.208 | 0.040 | -0.247             | 0.014 |
| tTMB>10 突变/兆碱基    | 0.709  | 0.016 | 0.574              | 0.005 |
| ctDNA 阳性          | 0.618  | 0.034 | 0.629              | 0.019 |
| CTC 总数>5 个/7.5 ml | 0.651  | 0.041 | 0.633              | 0.018 |
| TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期        | 0.722  | 0.028 | 0.615              | 0.002 |

2.6 肿瘤组织 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达预测胃癌患者预后不良的价值 绘制肿瘤组织 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达预测胃癌患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示:PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 单独及二者预测胃癌患者预后不良的 AUC 分别为 0.631、0.615、0.844,联合预测优于各自单独预测价值 (Z/P=7.137/<0.001、6.902/<0.001),见表 8、图 1。

表 8 肿瘤组织 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达预测胃癌患者预后不良的价值

Tab.8 Comparison of the predictive efficacy of poor prognosis in gastric cancer

| 指 标                | 截断值  | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|--------------------|------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| PSPC1              | 0.89 | 0.693 | 0.544~0.842 | 0.631 | 0.645 | 0.276 |
| TGF-β <sub>1</sub> | 0.97 | 0.678 | 0.544~0.812 | 0.615 | 0.637 | 0.252 |
| 二者联合               |      | 0.895 | 0.821~0.969 | 0.844 | 0.868 | 0.712 |

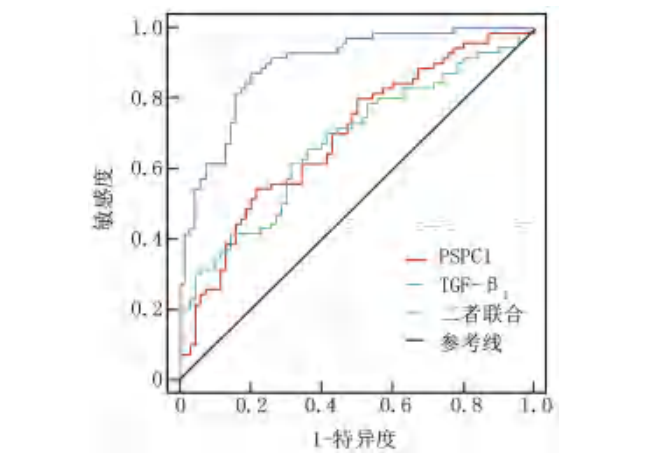


图 1 肿瘤组织 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达预测胃癌患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 Comparison of ROC curve for predicting poor prognosis in gastric cancer patients by PSPC1 and TGF-β<sub>1</sub> expression in tumor tissues

2.7 多因素 Cox 回归分析胃癌患者预后不良的危险因素 以胃癌患者预后不良为因变量 (赋值: 是为“1”;否为“0”), 以上述结果中 P<0.05 项目 (连续变量,原值代入) 为自变量,进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:病理低~中分化、MSI 状态 MSS、tTMB>10 突变/兆碱基、ctDNA 阳性、CTC 总数>5 个/7.5 ml、TNM Ⅲ~Ⅳ期、PSPC1 高表达、TGF-β<sub>1</sub> 高表达为胃癌预后不良的独立危险因素 (P 均<0.01),见表 9。

表 9 多因素 Cox 回归分析胃癌患者预后不良的危险因素

Tab.9 Cox regression analysis of risk factors for poor prognosis in gastric cancer patients

| 自变量                    | β 值   | SE 值  | Wald 值 | P 值    | HR 值  | 95%CI       |
|------------------------|-------|-------|--------|--------|-------|-------------|
| 病理低~中分化                | 1.044 | 0.212 | 24.251 | <0.001 | 2.841 | 1.875~4.304 |
| MSI 状态 MSS             | 1.523 | 0.341 | 19.948 | <0.001 | 4.586 | 2.351~8.947 |
| tTMB>10 突变/兆碱基         | 1.249 | 0.279 | 20.041 | <0.001 | 3.487 | 2.018~6.025 |
| ctDNA 阳性               | 1.155 | 0.253 | 20.841 | <0.001 | 3.174 | 1.933~5.212 |
| CTC 总数>5 个/7.5 ml      | 1.456 | 0.266 | 29.961 | <0.001 | 4.289 | 2.546~7.224 |
| TNM Ⅲ~Ⅳ期               | 1.539 | 0.299 | 26.493 | <0.001 | 4.660 | 2.593~8.373 |
| PSPC1 高表达              | 1.376 | 0.242 | 32.330 | <0.001 | 3.959 | 2.464~6.362 |
| TGF-β <sub>1</sub> 高表达 | 1.451 | 0.338 | 18.429 | <0.001 | 4.267 | 2.200~8.277 |

2.8 肿瘤组织 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达与胃癌患者生存期的关系分析 随访结束时,胃癌患者 98 例中存活 63 例,死亡 35 例。PSPC1≥0.86 且 TGF-β<sub>1</sub>≥0.94 的胃癌患者中位生存期为 26.45 个月,低于 PSPC1<0.86 或 TGF-β<sub>1</sub><0.94 的胃癌患者的 31.19 个月 (Log Rank  $\chi^2=9.265$ ,P<0.001)。

3 讨 论

有关 PSPC1 基因调控网络、信号传导通路及分子机制的研究极少,已成为癌症诊断和治疗研究的重要靶点<sup>[4,12-13]</sup>。TGF-β<sub>1</sub> 在癌症进展不同阶段中发挥不同的作用,早期可通过诱导细胞分化和凋亡抑制肿瘤生长,肿瘤晚期可促进 EMT 及肿瘤干性,导致肿瘤转移并加速肿瘤进展<sup>[14-15]</sup>。PSPC1 与活化的核 Smad2/3 相互作用,以自分泌方式增强 TGF-β<sub>1</sub> 表达和 TGF-β<sub>1</sub>-Smad 通路,通过与 Smad2/3 相互作用靶向 TGF-β<sub>1</sub>、EMT 转录因子和干细胞转录因子的启动子促进肿瘤发生及进展<sup>[16-17]</sup>。此外,PSPC1 可通过上调胰岛素样生长因子 1 受体的表达来增强细胞黏附和迁移能力<sup>[18]</sup>。研究发现间歇性缺氧诱导 PSPC1 上调,同时促进 TGF-β 信号传导增加<sup>[19]</sup>。本研究发现肿瘤组织 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 表达与胃癌 TNM 分期、预后不良事件及生存期密切相关,证实 PSPC1、TGF-β<sub>1</sub> 在胃癌发病机制中具有重要作用,其表达增高为胃癌预后不良的危险因素。

目前在胃癌的精准诊疗中,多种生物标志物发挥着关键的预测与指导作用。tTMB 通过量化基因组编码区的体细胞突变,直接揭示肿瘤产生新抗原的潜能,是评估肿瘤靶向及免疫治疗疗效、衡量肿瘤负荷的最核心指标<sup>[20]</sup>。ctDNA 及 CTC 为临床应用中监测胃癌侵袭、远处转移与复发风险的高敏感度“液态窗口”<sup>[21]</sup>。MSI 在免疫检查点抑制剂和新辅助治疗领域展现出极强的疗效预测价值,研究证实 MSI-H 的胃癌患者其预后及免疫治疗应答率优于 MSS 人群<sup>[22]</sup>。尽管 MSI、tTMB、ctDNA 和 CTC 已成为当前指导胃癌靶向与免疫治疗的前沿焦点,但高昂的检测成本、繁琐的实验流程以及偏低的结果可重复性限制其在临床上的广泛应用。本研究发现,肿瘤组织 PSPC1、TGF- $\beta_1$  表达与 MSI 状态、tTMB、ctDNA、CTC 显著相关,提示 PSPC1、TGF- $\beta_1$  表达检测可能在胃癌靶向免疫治疗中具有一定预测价值,PSPC1、TGF- $\beta_1$  高表达患者可能对免疫治疗及靶向治疗不敏感。

胃癌的诊疗决策与预后评价高度依赖于影像学手段及术后病理 TNM 分期,但存在检测严重滞后、普适性差以及经济效益不理想等多种局限性,无法满足现代精准医学的需求,尤其不适用于新兴的靶向及免疫治疗<sup>[23]</sup>。随着精准医疗理念的深化及人工智能技术的临床转化,个体化基因筛查在优化胃癌诊疗策略中展现出极高的预测价值,成功驱动胃癌诊疗模式从宏观的影像病理层面跨越至微观的分子靶向时代<sup>[24-27]</sup>。研究证实多靶点联合检测能大幅提升评估的准确率与特异性,其中双基因联合模式因兼顾极佳的费效比,被认为是最适合临床常规开展的检验策略<sup>[28-29]</sup>。本研究发现,肿瘤组织 PSPC1、TGF- $\beta_1$  表达协同检测在胃癌预后不良预测中的敏感度及特异度显著增高,双靶标协同机制显著增加单一指标的预测效能,具有更高的实际临床应用与转化价值。

#### 4 结 论

本研究揭示 PSPC1、TGF- $\beta_1$  与胃癌发病机制密切相关,与靶向免疫疗效及不良生存结局存在显著的内在关联,PSPC1 与 TGF- $\beta_1$  高表达的胃癌患者病情更严重,预后较差且不良事件发生率高,可能对靶向治疗及免疫治疗存在原发性耐受,两者联合检测可为胃癌患者的危险分层和个体化治疗策略的优化提供基因水平的高精度证据。值得注意的是,本研究存在样本量不足等多种局限性,肿瘤组织 PSPC1、TGF- $\beta_1$  表达与胃癌临床病理特征的相关性及其临床价值有待于进一步大规模、多中心的研究加以证实。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

#### 作者贡献声明

陈小银、颜悦蓉:研究方案设计、论文撰写、数据收集;孔繁静:统计学分析,研究实施、标本收集及检测;敖先伟:数据收集及分析;李晶晶:论文修改、统计学分析

#### 参考文献

- [1] Zhang F, Okazaki U, Nakayama I, et al. CLDN18.2 in gastric cancer: Current therapeutic landscape and future perspectives[J]. *J Gastric Cancer*, 2026, 26(1): 127-145. DOI: 10.5230/jgc.2026.26.e10.
- [2] Hokazono Y, Saito-Adachi M, Hama N, et al. Clinicopathological and genomic features of extrachromosomal DNA in gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2026, 29(1): 27-38. DOI: 10.1007/s10120-025-01666-y.
- [3] Hao M, Wijaya CS, Lu L, et al. Paraspeckle component 1: A multi-functional RNA binding protein[J]. *Am J Cancer Res*, 2025, 15(5): 2338-2352. DOI: 10.62347/RIWH3000.
- [4] 严梦, 吕永利, 刘进, 等. 口腔鳞癌患者癌组织 miR-34a、PSPC1 表达与临床病理特征的相关性及其临床价值[J]. *疑难病杂志*, 2026, 25(3): 335-340. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2026.03.014.
- [5] Yang S, Xi H, Yu M, et al. Prosaposin orchestrates a TGF $\beta$ 1-driven paracrine loop between Schwann cells and gastric cancer to accelerate perineural invasion[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2026, 45(1): 56. DOI: 10.1186/s13046-026-03652-3.
- [6] Huang HN, Lee LW, Kuo CH, et al. Regulation of the mechanoresponsive Neat1 and PSPC1 by substrate stiffness in TGF- $\beta_1$ -induced renal progenitor cell fate[J]. *J Biomed Sci*, 2025, 32(1): 99. DOI: 10.1186/s12929-025-01196-w.
- [7] Cubillos-Zapata C, Troncoso-Acevedo F, Díaz-García E, et al. Sleep apnoea increases biomarkers of immune evasion, lymphangiogenesis and tumour cell aggressiveness in high-risk patients and those with established lung cancer[J]. *ERJ Open Res*, 2024, 10(1): 00777-2023. DOI: 10.1183/23120541.00777-2023.
- [8] Kotecha RR, Gedvilaite E, Ptashkin R, et al. Matched molecular profiling of Cell-Free DNA and tumor tissue in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma[J]. *JCO Precis Oncol*, 2022, 6:e2200012. DOI: 10.1200/PO.22.00012.
- [9] Gale D, Heider K, Ruiz-Valdepenas A, et al. Residual ctDNA after treatment predicts early relapse in patients with early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(5): 500-510. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.02.007.
- [10] Dirix L, Buys A, Oeyen S, et al. Circulating tumor cell detection: A prospective comparison between CellSearch<sup>®</sup> and RareCyte<sup>®</sup> platforms in patients with progressive metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 193(2): 437-444. DOI: 10.1007/s10549-022-06585-5.
- [11] Amato M, Franco R, Facchini G, et al. Microsatellite instability: From the implementation of the detection to a prognostic and predictive role in cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8726. DOI: 10.3390/ijms23158726.
- [12] 杨松, 张静雅, 候悦, 等. miR-101-3p 联合 PSPC1 检测在乳腺癌病情及预后评估中的临床价值[J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(8):

967-972, 990. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.08.014.

[13] 格日丽, 张江, 杨曦, 等. PSpC1 通过 TGF-β/Smad3 信号通路调控乳腺癌他莫昔芬耐药的机制研究[J]. 中国医药导报, 2024, 21(29):1-5. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2024.29.01.

[14] Zhang F, Yan Y, Cao X, et al. TGF-β-driven LIF expression influences neutrophil extracellular traps (NETs) and contributes to peritoneal metastasis in gastric cancer[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(3):218. DOI: 10.1038/s41419-024-06594-w.

[15] 张灿若, 杜金凤, 黄芳芳, 等. 埃索美拉唑抑制 TGF-β<sub>1</sub> 诱导的胃癌细胞迁移、侵袭及上皮-间质转化[J]. 现代肿瘤医学, 2026, 34(3):338-349. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2026.03.003.

[16] 罗锋珩, 吴敏, 周珊, 等. DUSP26 通过抑制 TGF-β<sub>1</sub>/SMAD 信号通路抑制肺腺癌 A549 细胞增殖、迁移和侵袭[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2025, 32(7):738-745. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.07.009.

[17] 单彪, 卞良, 李书君, 等. miR-19a 调控 TGF-β<sub>1</sub>/Smad 信号通路对胃癌细胞增殖、侵袭及糖酵解的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(22):4278-4284. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2024.22.010.

[18] He H, Huang Z, Wen F, et al. PSpC1 knockout promotes radiosensitivity, inhibits EMT, and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Exp Cell Res, 2025, 452(2):114755. DOI: 10.1016/j.yexcr.2025.114755.

[19] Cubillos-Zapata C, Martínez-García M, Díaz-García E, et al. Obstructive sleep apnoea is related to melanoma aggressiveness through paraspeckle protein-1 upregulation[J]. Eur Respir J, 2023, 61(2):2200707. DOI: 10.1183/13993003.00707-2022.

[20] Duan XP, Liu K, Jiao XD, et al. Prognostic value of tumor mutation burden in patients with advanced gastric cancer receiving first-line chemotherapy[J]. Front Oncol, 2022, 12:1007146. DOI: 10.3389/fonc.2022.1007146.

[21] Gasparello J, Ceccon C, Angerilli V, et al. Liquid biopsy in gastric cancer: A snapshot of the current state of the art[J]. J Liq Biopsy, 2025, 7:100288. DOI: 10.1016/j.jlb.2025.100288.

[22] Schwengber WK, Pereira RA, Leite da Silva LF, et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibitors for localized dMMR/MSI-H gastric cancer: A meta-analysis[J]. ESMO Open, 2026, 11(3):106066. DOI: 10.1016/j.esmoop.2026.106066.

[23] Yun JH. Integrating ctDNA and tumor tissue analysis in gastric cancer: A synergistic approach unveils prognostic insights[J]. Korean J Clin Oncol, 2023, 19(2):43-44. DOI: 10.14216/kjco.23008.

[24] Ratti M, Orlandi E, Toscani I, et al. Emerging therapeutic targets and future directions in advanced gastric cancer: A comprehensive review[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(15):2692. DOI: 10.3390/cancers16152692.

[25] 付立平, 赵江桥, 杨龙, 等. 胃癌组织缺氧诱导因子 1α、异分支酸酶包含域 1、细胞周期依赖性激酶 4 表达与预后相关性[J]. 临床军医杂志, 2025, 53(5):529-532, 536. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2025.05.23.

[26] 刘颖, 兰永臻, 张盼盼, 等. 血清 c-Myc、PD-L1 与胃癌 TN 分期的关系及联合超声内镜对术前 TN 分期的诊断价值[J]. 临床误诊误治, 2025, 38(12):27-31. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2025.12.006.

[27] 张荣光, 彭波, 彭允中, 等. 胃癌组织中 CCT5、OMA1 表达与上皮间质转化的相关性及其预后价值分析[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(12):1466-1471, 1477. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.011.

[28] He M, Ji C, Li Z, et al. Circulating tumor DNA predicts clinical benefits of immune checkpoint blockade in HER2-negative patients with advanced gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2025, 28(5):872-885. DOI: 10.1007/s10120-025-01621-x.

[29] Zhang Z, Wu H, Chong W, et al. Liquid biopsy in gastric cancer: Predictive and prognostic biomarkers[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(10):903. DOI: 10.1038/s41419-022-05350-2.

(收稿日期:2026-02-21)

作者 · 编者 · 读者

## “诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

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

投稿邮箱:ynbzz@163.com      投稿系统:https://ynbz.cbpt.cnki.net  
联系电话:(0311)85901735

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.008

消化系统疾病专题

# 血清 TRAF6、FGF21 表达与肝硬化合并上消化道出血患者病情程度及预后的关系

何荣荣, 江勇, 齐向娟, 金玉青, 张颖

基金项目: 天津市科技计划项目 (25JCLMJ00340)

作者单位: 300211 天津医科大学第二医院消化内科

通信作者: 江勇, E-mail: jiangyong-612@ 163.com



**【摘要】目的** 探究血清肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6)、成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 表达与肝硬化 (LC) 合并上消化道出血 (UGIB) 患者病情程度及预后的关系。**方法** 前瞻性连续纳入 2022 年 6 月—2025 年 6 月天津医科大学第二医院消化内科确诊的 LC 合并 UGIB 患者 85 例作为 UGIB 组, 根据病情程度分为轻度亚组 28 例、中度亚组 39 例、重度亚组 18 例, 根据随访 6 个月预后分为良好亚组 62 例和不良亚组 23 例; 另选取同时期医院健康体检者 85 例作为 NC 组。采用 ELISA 法检测血清 TRAF6、FGF21 水平; Spearman 秩相关分析法评估血清 TRAF6、FGF21 水平与 LC 合并 UGIB 患者病情严重程度的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 LC 合并 UGIB 患者预后不良的影响因素; ROC 曲线分析血清 TRAF6、FGF21 水平对 LC 合并 UGIB 患者预后的预测效能; 采用 DCA 评估模型的临床实用性, 并通过 CIC 曲线评价预测模型的临床净收益。**结果** UGIB 组血清 TRAF6、FGF21 水平高于 NC 组 ( $t/P=11.557/<0.001$ 、 $14.069/<0.001$ ); 不同病情程度 UGIB 患者血清 TRAF6、FGF21 水平比较, 重度亚组>中度亚组>轻度亚组 ( $F/P=18.291/<0.001$ 、 $21.998/<0.001$ ); LC 合并 UGIB 患者血清 TRAF6、FGF21 水平分别与其病情程度呈正相关 ( $r/P=0.402/<0.001$ 、 $0.413/<0.001$ ); 与良好亚组比较, 不良亚组肝功能 Child-Pugh 分级 C 级、病情程度 C 级、24 h 内再出血占比以及血清 TRAF6、FGF21 水平均升高 ( $\chi^2/P=8.136/0.017$ 、 $7.360/0.025$ 、 $4.413/0.036$ 、 $t/P=7.610/<0.001$ 、 $7.661/<0.001$ ); 病情重度及 TRAF6 高、FGF21 高为 LC 合并 UGIB 患者预后不良的独立危险因素 [ $OR(95\%CI)=2.634(1.246\sim5.569)$ 、 $2.749(1.313\sim5.756)$ 、 $2.347(1.239\sim4.446)$ ]; 血清 TRAF6、FGF21 水平单独及二者联合预测 LC 合并 UGIB 患者预后不良的 AUC 分别为 0.863、0.852、0.944, 二者联合优于其各自单独预测价值 ( $Z/P=2.671/<0.001$ 、 $2.142/<0.001$ ); DCA 曲线表明, 在 0.09~0.89 阈值范围内联合模型临床净收益优于单项指标; CIC 曲线显示, 风险概率在 0~0.78 时模型识别的高危人群完全覆盖实际不良结局患者。**结论** LC 合并 UGIB 患者血清 TRAF6、FGF21 水平升高, 且与病情程度及预后密切相关, 二者可能是该疾病潜在治疗靶点。

**【关键词】** 肝硬化; 上消化道出血; 肿瘤坏死因子受体相关因子 6; 成纤维细胞生长因子 21; 病情程度; 预后

**【中图分类号】** R575.2; R573.2

**【文献标识码】** A

**The relationship between the expression of serum TRAF6 and FGF21 and the disease severity and prognosis in patients with liver cirrhosis with upper gastrointestinal bleeding** He Rongrong, Jiang Yong, Qi Xiangjuan, Jin Yuqing, Zhang Ying. Department of Gastroenterology, Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

*Funding program: Tianjin Science and Technology Plan Project (25JCLMJ00340)*

*Corresponding author: Jiang Yong, E-mail: jiangyong-612@ 163.com*

**【Abstract】Objective** To investigate the relationship between serum tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) and fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels and disease severity and prognosis in patients with liver cirrhosis complicated by upper gastrointestinal bleeding (UGIB). **Methods** A total of 85 patients with liver cirrhosis and UGIB were prospectively enrolled as the UGIB group, with further subgrouping based on disease severity and prognosis. Additionally, 85 healthy individuals who underwent physical examinations at our hospital during the same period were included as the normal control (NC) group. Spearman rank correlation analysis was used to evaluate the association between serum TRAF6 and FGF21 levels and disease severity. A multivariate logistic regression model was applied to identify factors affecting patient prognosis. ROC curves were used to assess the predictive performance of individual markers and their combination. The clinical utility of the combined model was further evaluated using decision curve analysis (DCA), and the clinical net benefit was

assessed via the clinical impact curve (CIC). **Results** Serum TRAF6 and FGF21 levels were significantly higher in the UGIB group than in the NC group ( $t=11.557, 14.069$ ; both  $P<0.001$ ), and showed an increasing trend with disease severity ( $F=18.291, 21.998$ ; both  $P<0.001$ ). Serum TRAF6 and FGF21 levels were positively correlated with the severity of UGIB in patients with liver cirrhosis ( $r=0.402, 0.413$ ; both  $P<0.001$ ). In the poor prognosis subgroup, patients with Child-Pugh class C, severe disease, and rebleeding within 24 hours had significantly higher serum TRAF6 and FGF21 levels compared to those with good prognosis ( $\chi^2/t=8.136, 7.360, 4.413, 7.610, 7.661$ ; all  $P<0.05$ ). Disease severity and elevated serum TRAF6 and FGF21 levels were independent risk factors for poor prognosis [ $OR(95\% CI)=2.634 (1.246-5.569), 2.749 (1.313-5.756), 2.347 (1.239-4.446)$ ]. The AUCs of serum TRAF6, FGF21, and their combination for predicting poor prognosis were 0.863, 0.852, and 0.944, respectively, with the combined model showing superior predictive value ( $Z=2.671, 2.142$ ; both  $P<0.001$ ). DCA indicated that the combined model provided better clinical net benefit than individual markers within the threshold range of 0.09 - 0.89. The CIC curve showed that when the risk probability ranged from 0 to 0.78, the high-risk population identified by the model fully covered the actual patients with poor outcomes. **Conclusion** Serum TRAF6 and FGF21 levels in patients with liver cirrhosis and UGIB are associated with disease severity and prognosis. These two factors may serve as potential therapeutic targets for this disease.

**【Key words】** Liver cirrhosis ;Upper gastrointestinal bleeding; Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6; Fibroblast growth factor 21; Disease severity; Prognosis

肝硬化(liver cirrhosis, LC)是慢性肝病的终末阶段,病死率高,上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)是其常见的危重并发症,多由食管胃底静脉曲张破裂所致,病情进展迅速、预后差<sup>[1-3]</sup>。因此,寻找能够有效评估病情严重程度及预测临床结局的生物标志物,具有重要的临床价值。肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)是一种炎性信号转导蛋白,在多种炎症反应应答及免疫调节过程中发挥核心作用,在 LC 患者血清中显著升高<sup>[4-5]</sup>。成纤维细胞生长因子 21(fibroblast growth factor 21, FGF21)是一种以内分泌方式发挥作用的代谢调节激素,主要由肝脏合成,在维持机体能量代谢及代谢稳态中发挥重要作用,UGIB 患者血清 FGF21 水平明显上调<sup>[6-7]</sup>。现有研究提示,TRAF6、FGF21 在 LC 的发生与进展中扮演重要角色,然而二者在 UGIB 中的作用尚不明确,本研究旨在探讨上述问题,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 前瞻性连续纳入 2022 年 6 月—2025 年 6 月天津医科大学第二医院消化内科确诊的 LC 合并 UGIB 患者 85 例作为 UGIB 组,男 45 例,女 40 例,年龄 47~78(62.49±7.85)岁。另选取同时期医院健康体检者 85 例作为 NC 组,男 42 例,女 43 例,年龄 47~80(63.22±8.26)岁。2 组基线资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究已得到医院伦理委员会批准(伦 KY2022-027),受试者和家属均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 LC 的相

关诊断标准<sup>[8]</sup>;②有呕血、黑便及大便隐血试验阳性等表现,且胃镜证实为 UGIB。(2)排除标准:①其他原因所致上消化道出血,如消化性溃疡、胃癌等;②严重并发症,如合并严重感染(自发性细菌性腹膜炎、败血症等);③合并恶性肿瘤;④有脾切除、肝移植、门体分流术等影响门脉压力的手术史。

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 TRAF6、FGF21 水平检测:于患者入组次日/NC 组体检当日采集空腹静脉血 5 ml,离心留取血清置于-80℃冰箱保存待测。采用 ELISA 法检测血清 TRAF6、FGF21 水平(上海昂科生物技术有限公司试剂盒,货号:BKE9342、BKE15452),实验过程严格遵循说明书进行。

1.3.2 病情程度判定:根据出血量及临床表现,评估 LC 合并 UGIB 患者病情程度并分组。(1)轻度亚组 28 例:出血量<500 ml,血压、心率及血红蛋白(Hb)水平基本正常,仅表现为头晕,休克指数为 0.5;(2)中度亚组 39 例:出血量 500~1 000 ml,血压下降、心率>100~120 次/min、Hb 70~100 g/L,伴有晕厥、口渴等症状,休克指数为 1.0;(3)重度亚组 18 例:出血量>1 000 ml,收缩压<80 mmHg、心率>120 次/min、Hb<70 g/L,出现四肢湿冷、意识模糊等表现,休克指数为 1.5<sup>[9]</sup>。

1.3.3 预后判定:患者均于治疗后接受为期 6 个月的随访,截止时间为 2025 年 12 月,复查频次为每 3 个月 1 次。将随访期间发生反复出血、肝性脑病、肝肾综合征、严重感染等并发症或因出血相关原因死亡者定义为预后不良(不良亚组,23 例),其余患者则归为预后

良好(良好亚组,62 例)<sup>[9]</sup>。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件进行数据统计分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验,多组间比较采用  $F$  检验,进一步两两比较采用 SNK- $q$  法;Spearman 秩相关分析法评估血清 TRAF6、FGF21 水平与 LC 合并 UGIB 患者病情严重程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析 LC 合并 UGIB 患者预后不良的影响因素;ROC 曲线分析血清 TRAF6、FGF21 水平对 LC 合并 UGIB 患者预后的预测效能;采用 DCA 评估模型的临床实用性,并通过 CIC 曲线评价预测模型的临床净收益。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 TRAF6、FGF21 水平比较 UGIB 组血清 TRAF6、FGF21 水平高于 NC 组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 1。

表 1 NC 组与 UGIB 组血清 TRAF6、FGF21 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )  
Tab.1 Comparison of serum TRAF6 and FGF21 levels between the NC group and the UGIB group

| 组 别    | 例数 | TRAF6( $\mu\text{g/L}$ ) | FGF21( $\text{ng/L}$ ) |
|--------|----|--------------------------|------------------------|
| NC 组   | 85 | 102.95 $\pm$ 21.24       | 320.44 $\pm$ 36.89     |
| UGIB 组 | 85 | 145.60 $\pm$ 26.58       | 410.74 $\pm$ 46.27     |
| $t$ 值  |    | 11.557                   | 14.069                 |
| $P$ 值  |    | <0.001                   | <0.001                 |

2.2 不同病情程度血清 TRAF6、FGF21 水平比较 不同病情程度 UGIB 患者血清 TRAF6、FGF21 水平比较,重度亚组>中度亚组>轻度亚组,差异均有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 2。

表 2 轻度亚组、中度亚组、重度亚组 UGIB 患者血清 TRAF6、FGF21 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )  
Tab.2 Comparison of serum TRAF6 and FGF21 levels in patients of mild subgroup, moderate subgroup, and severe subgroup

| 组 别   | 例数 | TRAF6( $\mu\text{g/L}$ ) | FGF21( $\text{ng/L}$ ) |
|-------|----|--------------------------|------------------------|
| 轻度亚组  | 28 | 126.23 $\pm$ 18.63       | 370.28 $\pm$ 40.02     |
| 中度亚组  | 39 | 148.31 $\pm$ 24.57       | 418.73 $\pm$ 44.53     |
| 重度亚组  | 18 | 169.84 $\pm$ 30.28       | 456.35 $\pm$ 49.27     |
| $F$ 值 |    | 18.291                   | 21.998                 |
| $P$ 值 |    | <0.001                   | <0.001                 |

2.3 血清 TRAF6、FGF21 水平与疾病严重程度的相关性分析 Spearman 相关分析显示,LC 合并 UGIB 患者

血清 TRAF6、FGF21 水平分别与其病情程度呈正相关( $r/P=0.402/<0.001$ 、 $0.413/<0.001$ )。

2.4 不同预后 LC 合并 UGIB 患者血清 TRAF6、FGF21 水平及临床资料比较 与良好亚组比较,不良亚组肝功能 Child-Pugh 分级 C 级占比、病情程度 C 级占比、24 h 内再出血占比以及血清 TRAF6、FGF21 水平均升高( $P<0.05$  或  $0.01$ ),见表 3。

表 3 不良亚组及良好亚组 UGIB 患者血清 TRAF6、FGF21 水平及临床资料比较

Tab.3 Comparison of serum TRAF6 and FGF21 levels and clinical data between patients in the poor subgroup and the good subgroup

| 项 目                                        | 良好亚组<br>( $n=62$ ) | 不良亚组<br>( $n=23$ ) | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值  |
|--------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------|--------|
| 性别[例(%)]                                   |                    |                    | 0.162        | 0.687  |
| 男                                          | 32(51.61)          | 13(56.52)          |              |        |
| 女                                          | 30(48.39)          | 10(43.48)          |              |        |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)                     | 62.29 $\pm$ 7.66   | 63.02 $\pm$ 7.98   | 0.386        | 0.700  |
| 高血压[例(%)]                                  | 10(16.13)          | 4(17.39)           | 0.036        | 0.850  |
| 糖尿病[例(%)]                                  | 7(11.29)           | 3(13.04)           | 0.024        | 0.876  |
| LC 病程( $\bar{x}\pm s$ ,年)                  | 5.78 $\pm$ 1.02    | 6.11 $\pm$ 1.35    | 1.210        | 0.230  |
| 病因[例(%)]                                   |                    |                    | 0.460        | 0.794  |
| 病毒性肝炎                                      | 26(41.94)          | 7(30.44)           |              |        |
| 酒精性肝硬化                                     | 29(46.77)          | 12(52.17)          |              |        |
| 其他                                         | 7(11.29)           | 4(17.39)           |              |        |
| 肝功能 Child-Pugh 分级[例(%)]                    |                    |                    | 8.136        | 0.017  |
| A 级                                        | 26(41.93)          | 6(26.09)           |              |        |
| B 级                                        | 27(43.55)          | 7(30.43)           |              |        |
| C 级                                        | 9(14.52)           | 10(43.48)          |              |        |
| 病情程度[例(%)]                                 |                    |                    | 7.360        | 0.025  |
| 轻度                                         | 23(37.10)          | 5(21.74)           |              |        |
| 中度                                         | 31(50.00)          | 8(34.78)           |              |        |
| 重度                                         | 8(12.90)           | 10(43.48)          |              |        |
| 胃镜检查结果[例(%)]                               |                    |                    | 2.328        | 0.127  |
| 静脉曲张破裂                                     | 14(22.58)          | 9(39.13)           |              |        |
| 非静脉曲张破裂                                    | 48(77.42)          | 14(60.87)          |              |        |
| 失血性休克[例(%)]                                | 9(14.52)           | 8(34.78)           | 3.133        | 0.077  |
| 腹水[例(%)]                                   | 12(19.35)          | 6(26.09)           | 0.141        | 0.707  |
| 肝肾综合征[例(%)]                                | 12(19.35)          | 9(39.13)           | 3.527        | 0.060  |
| 24 h 内再出血[例(%)]                            | 15(24.19)          | 11(47.83)          | 4.413        | 0.036  |
| 既往出血史[例(%)]                                | 14(22.58)          | 7(30.43)           | 0.556        | 0.456  |
| 手术治疗[例(%)]                                 | 33(53.23)          | 15(65.22)          | 0.981        | 0.322  |
| Hb( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)                   | 93.41 $\pm$ 8.67   | 92.03 $\pm$ 8.24   | 0.660        | 0.511  |
| Alb( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)                  | 28.73 $\pm$ 6.07   | 28.14 $\pm$ 5.64   | 0.406        | 0.686  |
| TBil( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ ) | 93.65 $\pm$ 10.66  | 95.83 $\pm$ 11.24  | 0.825        | 0.411  |
| PLT( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9$ )      | 61.02 $\pm$ 7.86   | 59.74 $\pm$ 7.68   | 0.671        | 0.504  |
| TRAF6( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )  | 132.97 $\pm$ 22.54 | 179.65 $\pm$ 31.19 | 7.610        | <0.001 |
| FGF21( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)               | 387.65 $\pm$ 44.62 | 472.97 $\pm$ 48.28 | 7.661        | <0.001 |

2.5 多因素 Logistic 回归分析 LC 合并 UGIB 患者预后不良的影响因素 以 LC 合并 UGIB 患者预后不良为因变量(赋值:良好为 0,不良为 1),以表 3 中  $P<$

0.05项目为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:病情重度及 TRAF6、FGF21 高为 LC 合并 UGIB 患者预后不良的独立危险因素( $P<0.05$  或  $0.01$ ),见表 4。

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

Tab.4 Analysis of factors influencing poor prognosis in UGIB patients using a multivariate Logistic regression model

| 影响因素           | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值   | OR 值  | 95%CI        |
|----------------|-----------|-------|--------|-------|-------|--------------|
| Child-Pugh C 级 | 0.896     | 0.493 | 3.301  | 0.069 | 2.449 | 0.932~6.436  |
| 24 h 内再出血      | 1.148     | 0.613 | 3.507  | 0.061 | 3.152 | 0.948~10.481 |
| 病情重度           | 0.969     | 0.382 | 6.428  | 0.011 | 2.634 | 1.246~5.569  |
| TRAF6 高        | 1.011     | 0.377 | 7.195  | 0.007 | 2.749 | 1.313~5.756  |
| FGF21 高        | 0.853     | 0.326 | 6.849  | 0.009 | 2.347 | 1.239~4.446  |

2.6 血清 TRAF6、FGF21 水平对 LC 合并 UGIB 患者预后的预测效能 绘制血清 TRAF6、FGF21 水平预测 LC 合并 UGIB 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 TRAF6、FGF21 水平单独及二者联合预测 LC 合并 UGIB 患者预后不良的 AUC 分别为 0.863、0.852、0.944,二者联合优于其各自单独预测价值( $Z/P=2.671/<0.001$ 、 $2.142/<0.001$ ),见表 5,图 1。

表 5 血清 TRAF6、FGF21 水平对 LC 合并 UGIB 患者预后的预测效能

Tab.5 Comparison of the value of serum TRAF6 and FGF21 levels in predicting poor prognosis in patients with LC combined with UGIB

| 指 标   | 截断值                    | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|-------|------------------------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| TRAF6 | 141.62 $\mu\text{g/L}$ | 0.863 | 0.772~0.928 | 0.913 | 0.710 | 0.623 |
| FGF21 | 434.27 $\text{ng/L}$   | 0.852 | 0.758~0.920 | 0.783 | 0.839 | 0.622 |
| 二者联合  |                        | 0.944 | 0.872~0.982 | 0.957 | 0.823 | 0.779 |

2.7 血清 TRAF6、FGF21 水平预测 LC 合并 UGIB 患者预后不良的预测模型临床价值评估 DCA 曲线表明,在 0.09~0.89 的高风险阈值区间内,血清 TRAF6、FGF21 的联合模型预测 LC 合并 UGIB 患者预后的临床净收益率优于任一单项指标。CIC 曲线进一步显示,当预测风险概率介于 0~0.78 时,模型识别的高危人群数量完全覆盖且超过实际发生不良结局的患者例数,见图 2、图 3。

3 讨 论

LC 是慢性肝病发展的终末阶段,以弥漫性纤维化和再生结节形成为特征,可致肝脏结构破坏<sup>[10]</sup>。失代

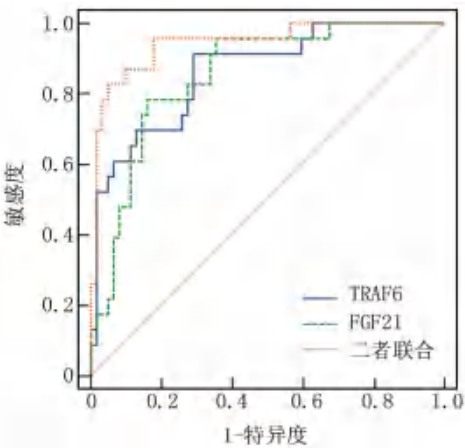


图 1 血清 TRAF6、FGF21 水平预测 LC 合并 UGIB 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum TRAF6 and FGF21 levels in predicting poor prognosis in patients with LC combined with UGIB

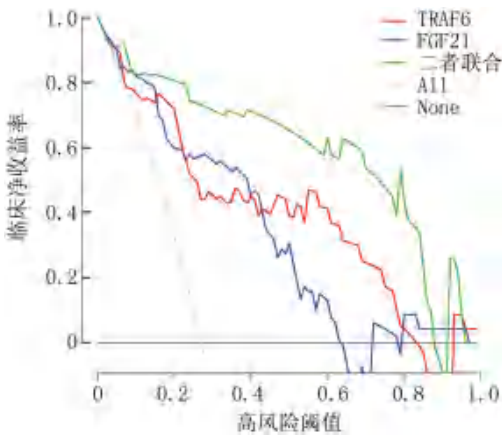


图 2 血清 TRAF6、FGF21 水平预测 LC 合并 UGIB 患者预后不良的 DCA 曲线

Fig.2 DCA curve of serum TRAF6 and FGF21 levels in predicting poor prognosis in patients with LC combined with UGIB

偿期常表现为肝功能障碍及门静脉高压,后者易引发 UGIB 等严重并发症<sup>[11]</sup>。该病致死率高,是慢性肝病 患者死亡的重要原因之一。其中,上消化道出血起病 急、病情凶险,可导致失血性休克甚至死亡,临床危害 显著<sup>[12-13]</sup>。因此,探寻能够准确评估 LC 合并 UGIB 患 者病情严重程度并有效预测其临床预后的生物标志 物,对指导临床治疗、改善患者结局具有重要价值。

TRAF6 是一种 E3 泛素连接酶,通过催化 K63 连 接的多聚泛素链,激活 NF- $\kappa$ B、MAPK 及 PI3K/AKT 等 信号通路,广泛参与免疫应答、炎性反应调控、骨代谢 及巨噬细胞极化等生理过程<sup>[14]</sup>。在本研究中,TRAF6 在 LC 合并 UGIB 患者血清中显著升高,且其水平随病

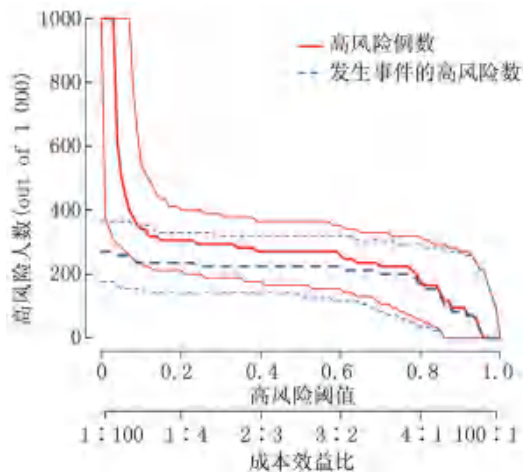


图3 血清 TRAF6、FGF21 水平预测 LC 合并 UGIB 患者预后不良的 CIC 曲线

Fig.3 CIC curve of serum TRAF6 and FGF21 levels for predicting poor prognosis in patients with LC combined with UGIB

情程度加重逐渐升高,提示 TRAF6 可能通过激活炎性信号通路参与 UGIB 后的全身炎症反应及病情进展。肝脏通过门静脉系统持续暴露于肠道来源的细菌内毒素。内毒素(LPS)可刺激 TRAF6 发生自身泛素化,进而与 TAK1 结合形成 TRAF6-TAK1 信号轴,激活 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 等转录因子,促进 TNF- $\alpha$  等促炎细胞因子的产生。LC 患者常伴有肠道屏障功能障碍和细菌易位,UGIB 时肠道内血液分解及肠道屏障受损,大量内毒素进入门脉系统,通过 TLR4 直接激活 Kupffer 细胞中的 TRAF6,放大全身及局部炎症反应<sup>[15]</sup>。同时,UGIB 预后不良患者血清中 TRAF6 水平明显上调,且其血清水平升高是影响 LC 合并 UGIB 患者预后不良的危险因素,提示 TRAF6 可能是通过促进炎症级联反应、加重组织损伤及影响凝血-纤溶系统平衡,影响预后发展。TRAF6 可直接参与肝细胞凋亡的调控。研究表明,TRAF6 通过促进 ASK1 的 K6 连接多聚泛素化,激活 ASK1 及其下游信号通路,触发肝细胞释放促炎和促纤维化因子,驱动肝星状细胞活化和肝纤维化;在脓毒症模型中,TRAF6 过表达可逆转药物对器官损伤、细胞凋亡和炎症反应的保护作用,表明 TRAF6 是器官损伤的关键驱动因子<sup>[16]</sup>。在本研究中,TRAF6 可能通过以上机制增加患者预后不良风险。

FGF21 是一种由肝脏合成分泌的代谢调节激素,通过激活特异性受体复合物,参与调控糖脂代谢、增强胰岛素敏感性并诱导应激状态下的酮体生成<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,LC 合并 UGIB 患者血清中 FGF21 水平随病情程度加重逐渐升高,提示 FGF21 可能是机体在

应激状态下为维持能量代谢平衡而产生的代偿性反应因子。FGF21 通过激活 FGFR1-ERK1/2 信号途径,减少内质网应激诱导的细胞凋亡;此外,FGF21 可通过促进 HO-1 泛素化降解和激活 NRF2,抑制铁死亡,减轻肝损伤和纤维化;这些保护作用形成负反馈调节,FGF21 升高既是应激标志,也是机体的主动防御反应<sup>[18]</sup>。同时,FGF21 在 UGIB 预后不良患者血清中显著升高,且其高表达是影响患者预后的危险因素,提示 FGF21 水平持续升高预示着机体代谢失衡加重,从而与患者不良预后密切相关。FGF21 的急性升高是机体应对缺血-再灌注损伤的内源性保护反应,通过激活 Nrf2 抗氧化通路、抑制细胞凋亡来减轻肝损伤。然而,在 LC 失代偿患者中,持续的过度表达可能标志保护机制已进入“耗竭期”或“失效状态”。动物实验证实,FGF21 敲除小鼠对肝毒性物质的损伤更敏感,而外源性补充 FGF21 可逆转损伤,提示内源性 FGF21 升高是机体试图代偿的信号<sup>[19]</sup>。

基于以上结果,本研究进一步通过 ROC 曲线分析血清因子对 LC 合并 UGIB 患者预后的预测价值,结果显示,二者联合预测效能显著优于单独预测。DCA 和 CIC 分析证实,在广泛阈值范围内,TRAF6 与 FGF21 联合模型预测 LC 合并 UGIB 患者预后的临床净收益率优于单项指标,且风险概率在 0~0.78 时,模型识别的高危人群完全覆盖实际不良结局患者。上述结果表明,该预测模型有助于更精准地识别高危个体,为临床制定个体化治疗方案提供可靠依据,进而优化患者临床结局。

#### 4 结 论

综上所述,TRAF6、FGF21 在 LC 合并 UGIB 患者血清中明显上升,且二者水平与患者病情程度与预后相关。二者联合检测对患者预后具有一定预测价值,提示其可能是 UGIB 临床治疗潜在靶点。本研究为 UGIB 的临床预后评估提供了新的血清学标志物,但受限于样本来源单一及样本量偏小,研究结论可能存在一定偏倚。后续仍需开展多中心、大样本研究进一步验证。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

何荣荣:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;江勇:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;齐向娟:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;金玉青:进行统计学分析;张颖:课题设计,论文撰写

#### 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 ] Dong Y, Chen PY, You C, et al. Research progress on nutritional support for patients with liver cirrhosis complicated by upper gastro-intestinal bleeding[ J ]. Front Nutr, 2025, 12:1727092. DOI: 10.3389/fnut.2025.1727092.

[ 3 ] Wang Z, Hu HS, Zhao LM, et al. Effectiveness of prophylactic antibac-terial drugs for patients with liver cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and Meta-analysis [ J ]. Front Pharmacol, 2024, 15:1324848. DOI: 10.3389/fphar.2024.1324848.

[ 4 ] Levi-D’Ancona E, Walker EM, Zhu J, et al. TRAF6 integrates in-nate immune signals to regulate glucose homeostasis via Parkin-de-pendent and Parkin-independent mitophagy[ J ]. Sci Adv, 2025, 11( 41 ):eadw4153. DOI: 10.1126/sciadv.adw4153.

[ 5 ] Naidu C, Cox AJ, Lewohl JM. Influence of sex and liver cirrhosis on the expression of miR-146a-5p and its target genes, IRAK1 and TRAF6[ J ]. Brain Res, 2024, 1827:148763. DOI: 10.1016/j.brainres.2024.148763.

[ 6 ] Yang X, Chen H, Shen W, et al. FGF21 modulates immunometab-olic homeostasis via the ALOX15/15-HETE axis in early liver graft injury[ J ]. Nat Commun, 2024, 15( 1 ): 8578. DOI: 10.1038/s41467-024-52379-2.

[ 7 ] Zhou D, Shi Y, Zhang D, et al. Liver-secreted FGF21 induces sar-copenia by inhibiting satellite cell myogenesis via klotho beta in de-compensated cirrhosis[ J ]. Redox Biol, 2024, 76:103333. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103333.

[ 8 ] 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.

[ 9 ] 谈理, 杨洪光, 郑波, 等. 肝硬化上消化道出血患者血清 miR-130a 表达情况及与病情严重程度和预后的相关性[ J ]. 临床误诊误治, 2021, 34( 10 ):88-93. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2021.10.020.

[ 10 ] Wang Y, Wang M, Liu C, et al. Global burden of liver cirrhosis 1990-2019 and 20 years forecast: Results from the global burden of disease study 2019[ J ]. Ann Med, 2024, 56( 1 ):2328521. DOI: 10.1080/07853890.2024.2328521.

[ 11 ] 陈茂慧, 李怀阳, 汪蕾. 肝硬化上消化道出血患者血清 IL-33、GDF-15 水平与病情严重程度及预后的关系[ J ]. 中西医结合肝病杂志, 2026, 36( 5 ):579-582. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2026.005.010.

[ 12 ] Fadlallah H, El Masri D, Bahmad HF, et al. Update on the compli-cations and management of liver cirrhosis[ J ]. Med Sci ( Basel ), 2025, 13( 1 ):13. DOI: 10.3390/medsci13010013.

[ 13 ] Li Z, He Q, Yang X, et al. A clinical-radiomics nomogram for the prediction of the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients with decompensated cirrhosis[ J ]. Front Med ( Lausanne ), 2024, 11:1308435. DOI: 10.3389/fmed.2024.1308435.

[ 14 ] Li J, Feng H, Liu K, et al. UBE2S inhibits colorectal cancer prolif-eration by regulating the PI3K/AKT and MAPK/ERK pathways via TRAF6[ J ]. Sci Rep, 2025, 15( 1 ):35610. DOI: 10.1038/s41598-025-18637-z.

[ 15 ] Kim SH, Baek SI, Jung J, et al. Chemical inhibition of TRAF6-TAK1 axis as therapeutic strategy of endotoxin-induced liver disease [ J ]. Biomed Pharmacother, 2022, 155:113688. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113688.

[ 16 ] Feng D, Guo R, Liao W, et al. Plantamajoside alleviates acute sep-sis-induced organ dysfunction through inhibiting the TRAF6/NF-κB axis[ J ]. Pharm Biol, 2023, 61( 1 ): 897-906. DOI: 10.1080/13880209.2023.2215849.

[ 17 ] Shao W, Jin T. Hepatic hormone FGF21 and its analogues in clinical trials[ J ]. Chronic Dis Transl Med, 2022, 8( 1 ):19-25. DOI: 10.1016/j.cdtm.2021.08.005.

[ 18 ] Wu A, Feng B, Yu J, et al. Fibroblast growth factor 21 attenuates iron overload-induced liver injury and fibrosis by inhibiting ferroptosis[ J ]. Redox Biol, 2021, 46:102131. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102131.

[ 19 ] Thepbunchonchai A, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Exploring the potential role of fibroblast growth factors in alleviating hepatic is-chemia-reperfusion injury: From in vitro insights to clinical investiga-tions[ J ]. Eur J Pharmacol, 2025, 1005:178089. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.178089.

( 收稿日期:2026-04-24 )

作者 · 编者 · 读者

## 《疑难病杂志》关于论文医学伦理证明的要求

根据 2023 年国家卫生健康委员会等四部门颁布新版《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》的规定:“学术期刊在刊发涉及人的生命科学和医学研究成果时,应当确认该研究经过伦理审查委员会的批准,研究者应当提供相关证明。”

我刊最近发现,同一单位不同作者提供的医学伦理审查证明大相径庭,有的在研究开始后补批伦理证明,针对伦理证明不规范的现象,我刊要求:

1. 凡是涉及人的生命科学和医学研究的临床研究、实验研究类论文,必须在投稿时提供完整的伦理审查委员会证明。
2. 医学伦理审查证明应是规范制式的,不接受非制式证明。
3. 医学伦理审查证明应包括论文题目、作者、审查编号、审查结论、伦理审查委员会盖章、负责人签字等主要项目。
4. 医学伦理审查必须在研究试验开始前申报,不接受在研究开始后或研究结束后补批的证明。回顾性研究不受时间限制。

疑难病杂志社

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.009

消化系统疾病专题

# MUC5B、MMP-9 在胆管癌中的表达及临床价值分析

张伍杰, 李红磊, 谢亚玓, 张会娟, 谭诚



基金项目: 河北省医学科学研究课题计划资助项目 (20220483)

作者单位: 056002 河北邯郸, 邯郸市第一医院肝胆外科

通信作者: 李红磊, E-mail: 15233808587@163.com

**【摘要】目的** 探讨黏蛋白 5B (MUC5B)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 在胆管癌患者中的表达水平及其与患者临床特征、预后的关系, 并分析其临床应用价值。**方法** 回顾性收集 2022 年 3 月—2023 年 10 月于邯郸市第一医院诊治且完成随访的胆管癌患者 160 例临床资料, 根据随访是否出现终点事件分为预后良好组 ( $n=59$ ) 与预后不良组 ( $n=101$ )。比较癌组织与癌旁组织 MUC5B、MMP-9 表达水平差异, 以及不同临床特征胆管癌患者癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平差异。采用 COX 回归模型分析胆管癌患者预后情况的影响因素。建立 ROC 曲线分析 MUC5B、MMP-9 表达对胆管癌患者预后的预测价值。**结果** 胆管癌癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平均高于癌旁组织 ( $t/P=26.193/<0.001$ ,  $24.772/<0.001$ )。有胆管癌家族史、分化程度低、浸润深度在黏膜下层、肿瘤直径  $>3$  cm、病理分期 III ~ IV 期、淋巴结转移的胆管癌患者癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平高于无胆管癌家族史、分化程度中高、浸润深度在黏膜层、肿瘤直径  $\leq 3$  cm、病理分期 I ~ II 期、无淋巴结转移患者 (MUC5B:  $t/P=3.946/<0.001$ ,  $2.924/0.004$ ,  $3.203/0.002$ ,  $5.155/<0.001$ ,  $2.816/0.005$ ,  $4.576/<0.001$ ; MMP-9:  $t/P=3.348/<0.001$ ,  $2.865/<0.001$ ,  $4.642/<0.001$ ,  $6.069/<0.001$ ,  $3.062/0.003$ ,  $4.365/<0.001$ )。Spearson 相关分析显示, MUC5B、MMP-9 与胆管癌家族史、浸润深度、肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移呈正相关 (MUC5B:  $r_s/P=0.282/<0.001$ ,  $0.241/0.002$ ,  $0.374/<0.001$ ,  $0.216/0.006$ ,  $0.340/<0.001$ ; MMP-9:  $r_s/P=0.241/0.002$ ,  $0.329/<0.001$ ,  $0.434/<0.001$ ,  $0.218/0.006$ ,  $0.324/<0.001$ ), 与分化程度呈负相关 ( $r_s/P=-0.227/0.004$ ,  $-0.200/0.011$ )。160 例胆管癌患者中出现终点事件 101 例 (63.13%)。多因素 COX 回归分析显示, 肿瘤直径  $>3$  cm、病理分期 III ~ IV 期、MUC5B 升高、MMP-9 升高为胆管癌患者预后不良的独立危险因素 [ $HR(95\%CI)=2.099(1.298\sim3.395)$ ,  $1.771(1.113\sim2.819)$ ,  $1.041(1.014\sim1.068)$ ,  $1.037(1.009\sim1.066)$ ,  $P<0.05$ ]。MUC5B、MMP-9 及二者联合的 AUC 分别为 0.879、0.886、0.922, 敏感度分别为 0.772、0.752、0.881, 特异度分别为 0.831、0.898、0.797。**结论** MUC5B、MMP-9 在胆管癌患者中均呈高表达, 与胆管癌家族史、分化程度、浸润深度、肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移等存在关联。MUC5B 升高、MMP-9 升高为胆管癌患者预后不良的独立危险因素, 二者联合对胆管癌患者预后较好预测价值。

**【关键词】** 胆管癌; 黏蛋白 5B; 基质金属蛋白酶-9; 病理特征; 预后预测

**【中图分类号】** R735.8 **【文献标识码】** A

**Expression and clinical value analysis of MUC5B and MMP-9 in cholangiocarcinoma** Zhang Wujie, Li Honglei, Xie Yading, Zhang Huijuan, Tan Cheng. Department of Hepatobiliary Surgery, First Hospital of Handan, Hebei, Handan 056002, China

**Funding program:** Medical Research Project Plan of Hebei Province (20220483)

**Corresponding author:** Li Honglei, E-mail: 15233808587@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the expression levels of mucin 5B (MUC5B) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in patients with cholangiocarcinoma, analyze their relationship with the clinical characteristics and prognosis of the patients, and explore their clinical application value. **Methods** The clinical data of 160 patients with cholangiocarcinoma who were diagnosed and treated in our hospital and completed follow-up from March 2022 to October 2023 were retrospectively collected. The expression levels of MUC5B and MMP-9 were compared between cancer tissues and adjacent tissues, and were also compared among patients with different clinical characteristics. The COX regression model was used to analyze the factors influencing the prognosis of cholangiocarcinoma patients. The ROC curve was established to analyze the predictive value of MUC5B and MMP-9 expression for the prognosis of cholangiocarcinoma patients. **Results** The expression levels of MUC5B and MMP-9 in cancer tissues were significantly higher than those in adjacent tissues ( $t/P=26.193/<0.001$ ,  $24.772/<$

0.001). The expression levels of MUC5B and MMP-9 in cancer tissues were significantly higher in patients with a family history, low differentiation, submucosal infiltration, tumor diameter >3 cm, pathological stage III - IV, and lymph node metastasis than in those without a family history, with moderate to high differentiation, mucosal infiltration, tumor diameter ≤3 cm, pathological stage I - II, and without lymph node metastasis (MUC5B:  $t/P=3.946/<0.001$ ,  $2.924/0.004$ ,  $3.203/0.002$ ,  $5.155/<0.001$ ,  $2.816/0.005$ ,  $4.576/<0.001$ ; MMP-9:  $t/P=3.348/<0.001$ ,  $2.865/<0.001$ ,  $4.642/<0.001$ ,  $6.069/<0.001$ ,  $3.062/0.003$ ,  $4.365/<0.001$ ). Spearman correlation analysis showed that MUC5B and MMP-9 were significantly positively correlated with family history, infiltration depth, tumor diameter, pathological stage, and lymph node metastasis (MUC5B:  $r_s/P=0.282/<0.001$ ,  $0.241/0.002$ ,  $0.374/<0.001$ ,  $0.216/0.006$ ,  $0.340/<0.001$ ; MMP-9:  $r_s/P=0.241/0.002$ ,  $0.329/<0.001$ ,  $0.434/<0.001$ ,  $0.218/0.006$ ,  $0.324/<0.001$ ), and significantly negatively correlated with differentiation degree ( $P<0.01$ ). Follow-up results showed that 101 out of 160 cholangiocarcinoma patients had endpoint events, with an incidence rate of 63.13%. Based on the occurrence of endpoint events, patients were divided into a favorable prognosis group ( $n=59$ ) and an unfavorable prognosis group ( $n=101$ ). Multivariate COX regression analysis showed that tumor diameter >3 cm, pathological stage III - IV, elevated MUC5B, and elevated MMP-9 were independent risk factors for poor prognosis in cholangiocarcinoma patients (all  $P<0.05$ ). Using the Cut-off value as the standard, the AUCs of MUC5B, MMP-9, and their combination were 0.879, 0.886, and 0.922, respectively. At the Cut-off value, the sensitivities of MUC5B, MMP-9, and their combination were 0.772, 0.752, and 0.881, respectively; the specificities were 0.831, 0.898, and 0.797, respectively. **Conclusion** Both MUC5B and MMP-9 are highly expressed in patients with cholangiocarcinoma, and are associated with family history, differentiation degree, infiltration depth, tumor diameter, pathological stage, and lymph node metastasis. Tumor diameter >3 cm, pathological stage III - IV, elevated MUC5B, and elevated MMP-9 are independent risk factors for poor prognosis. MUC5B and MMP-9 demonstrate good predictive value for the prognosis of cholangiocarcinoma patients, and their combined use can improve the sensitivity of auxiliary diagnosis.

【Key words】 Cholangiocarcinoma; Mucin 5B; Matrix metalloproteinase-9; Pathological features; Prognosis prediction

胆管癌是临床罕见的消化道恶性肿瘤,其发生发展与肝内胆管结石联系密切。结石机械刺激及相关局部炎症反应长期存在,对胆管壁上皮细胞产生作用,胆管壁局部增厚,引发黏膜上皮异型增生,甚至进一步演变发生上皮内瘤变及癌变<sup>[1-2]</sup>。流行病学调查发现,肝内胆管癌在东亚地区及我国东南地区发病率为3%~28%,并且近些年呈上升趋势<sup>[3]</sup>。胆管癌早期症状隐匿,诊断难度高,易发生侵袭,单纯手术治疗效果不甚理想,患者预后往往较差<sup>[4]</sup>。因此了解该疾病转移机制,找寻发病早期与发展相关的危险细胞因子,明确其靶向治疗点位对提高疗效、改善患者预后至关重要。黏蛋白为胆汁促成核因子,在原发性肝内胆管结石形成过程中发挥着重要作用<sup>[5]</sup>。然而目前黏蛋白5 (mucin5B, MUC5B) 与胆管癌的关系研究鲜有报道。基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 在多种恶性肿瘤中呈高表达状态,与肿瘤发生、浸润及转移密切相关<sup>[6-7]</sup>。鉴于此,本研究探讨 MUC5B、MMP-9 在胆管癌中表达情况,分析其与患者临床特征及预后的关系,并明确其临床应用价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性收集 2022 年 3 月—2023 年 10 月于邯郸市第一医院手术治疗且完成随访的胆管癌患者 160 例临床资料。其中男 66 例,女 94 例,年龄

31~80(52.37±7.52)岁;吸烟史 31 例,饮酒史 37 例;胆管癌家族史 43 例。本研究经医院伦理委员会批准 (HDYY-LW-25097),患者和/或家属均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符合临床相关诊断标准<sup>[8]</sup>;②首次明确诊断;③入组前 3 个月未接受免疫抑制剂药物治疗。(2) 排除标准:①胆道发育畸形;②伴有其他恶性肿瘤;③因胆道损伤等其他因素引发的肝内胆管癌;④临床资料缺失。

### 1.3 观察指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集所有研究对象性别、年龄、家族史等基线资料及临床相关资料(分化程度、浸润深度、肿瘤大小、病理分期、淋巴结转移情况等)。

1.3.2 组织 MUC5B、MMP-9 表达测定:(1) 标本获取。术中切除病变组织后,于距癌变组织大于 5 cm 处即刻切取配对正常组织,同时留取同样大小的癌组织样本,大小约 0.6 cm,快速放置于 RNase 冷存管液氮中,保存待测。样本获取过程中,需要注意避免交叉污染情况出现。(2) 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定组织中 MUC5B、MMP-9 表达水平。取癌组织与癌旁组织,将其制备成组织匀浆,于 450 nm 波长处检测 MUC5B、MMP-9 表达水平。

1.3.3 随访:所有研究对象均通过电话或者门诊方式

进行定期随访 24 个月,截止日期为 2025 年 10 月 31 日。随访截止为出现复发转移或者出现死亡等终点事件。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件行统计分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验;采用 Spearman 相关分析组织 MUC5B、MMP-9 表达与患者临床病理特征的关系;采用 Kaplan-Meier 生存函数分析组织 MUC5B、MMP-9 表达对患者预后的影响;采用 COX 回归模型分析胆管癌患者预后的影响因素;建立 ROC 曲线分析组织 MUC5B、MMP-9 表达对胆管癌患者预后的预测价值。 $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 胆管癌患者癌组织与癌旁组织 MUC5B、MMP-9 表达水平比较 胆管癌患者癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平均高于癌旁组织( $P<0.01$ ),见表 1、图 1。

表 1 胆管癌患者癌组织与癌旁组织 MUC5B、MMP-9 表达水平比较 ( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$ )

Tab.1 Comparison of MUC5B and MMP-9 expression levels in cancerous tissues and adjacent non-cancerous tissues

| 组 织   | 例数  | MUC5B       | MMP-9       |
|-------|-----|-------------|-------------|
| 癌旁组织  | 160 | 45.67±4.93  | 49.53±5.26  |
| 癌组织   | 160 | 69.85±10.58 | 73.82±11.23 |
| $t$ 值 |     | 26.193      | 24.772      |
| $P$ 值 |     | <0.001      | <0.001      |

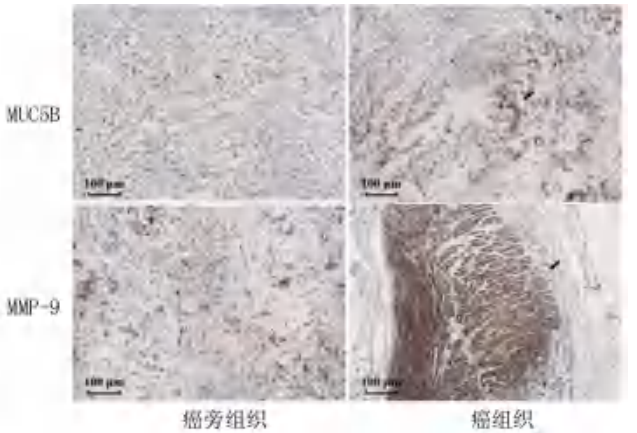


图 1 胆管癌患者癌组织与癌旁组织 MUC5B、MMP-9 表达情况 (免疫组织化学染色,×200)

Fig. 1 Comparison of MUC5B and MMP-9 expression levels between cancerous tissues and adjacent non-cancerous tissues

2.2 不同临床特征胆管癌患者癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平比较 不同性别、年龄的胆管癌患者癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );有胆管癌家族史、分化程度低、浸润深度在黏膜下层、肿瘤直径>3 cm、病理分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移的胆管癌患者癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平高于无家族史、分化程度中高、浸润深度在黏膜层、肿瘤直径 $\leq 3$  cm、病理分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移患者,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 2。

表 2 不同临床特征胆管癌患者癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平比较 ( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$ )

Tab.2 Comparison of MUC5B and MMP-9 expression levels in tissues of patients with cholangiocarcinoma with different clinical characteristics

| 项 目    |             | $n$ | MUC5B       | $t$ 值 | $P$ 值  | MMP-9       | $t$ 值 | $P$ 值  |
|--------|-------------|-----|-------------|-------|--------|-------------|-------|--------|
| 性别     | 男           | 66  | 70.79±10.12 | 0.942 | 0.348  | 73.73±11.00 | 0.084 | 0.934  |
|        | 女           | 94  | 69.19±10.91 |       |        | 73.88±11.44 |       |        |
| 年龄     | <50 岁       | 51  | 69.55±11.29 | 0.245 | 0.806  | 73.61±11.19 | 0.160 | 0.873  |
|        | $\geq 50$ 岁 | 109 | 69.99±10.29 |       |        | 73.92±11.29 |       |        |
| 胆管癌家族史 | 无           | 117 | 67.93±10.22 | 3.946 | <0.001 | 72.07±10.65 | 3.348 | <0.001 |
|        | 有           | 43  | 75.06±9.87  |       |        | 78.57±11.50 |       |        |
| 分化程度   | 中高          | 109 | 68.21±9.62  | 2.924 | 0.004  | 72.12±9.90  | 2.865 | <0.001 |
|        | 低           | 51  | 73.34±11.74 |       |        | 77.45±13.02 |       |        |
| 浸润深度   | 黏膜层         | 98  | 67.78±10.00 | 3.203 | 0.002  | 70.73±10.34 | 4.642 | <0.001 |
|        | 黏膜下层        | 62  | 73.12±10.73 |       |        | 78.69±10.92 |       |        |
| 肿瘤直径   | $\leq 3$ cm | 105 | 66.95±10.38 | 5.155 | <0.001 | 70.30±10.04 | 6.069 | <0.001 |
|        | >3 cm       | 55  | 75.38±8.66  |       |        | 80.54±10.34 |       |        |
| 病理分期   | Ⅰ~Ⅱ期        | 101 | 68.09±10.68 | 2.816 | 0.005  | 71.79±10.17 | 3.062 | 0.003  |
|        | Ⅲ~Ⅳ期        | 59  | 72.87±9.79  |       |        | 77.28±12.16 |       |        |
| 淋巴结转移  | 无           | 55  | 64.86±10.09 | 4.576 | <0.001 | 68.75±9.76  | 4.365 | <0.001 |
|        | 有           | 105 | 72.46±9.92  |       |        | 76.47±11.07 |       |        |

2.3 癌组织 MUC5B、MMP-9 表达与胆管癌患者临床特征相关性分析 Spearson 相关分析显示, MUC5B、MMP-9 表达水平与胆管癌家族史、浸润深度、肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移呈正相关( $P<0.01$ ), 与分化程度呈负相关( $P<0.01$ ), 见表 3。

表 3 胆管癌患者癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平与不同临床特征的相关性分析

Tab.3 Correlation analysis of MUC5B and MMP-9 expression levels in cancerous tissues of patients with cholangiocarcinoma and their association with different clinical characteristics

| 指 标    | MUC5B   |        | MMP-9   |        |
|--------|---------|--------|---------|--------|
|        | $r_s$ 值 | $P$ 值  | $r_s$ 值 | $P$ 值  |
| 胆管癌家族史 | 0.282   | <0.001 | 0.241   | 0.002  |
| 分化程度   | -0.227  | 0.004  | -0.200  | 0.011  |
| 浸润深度   | 0.241   | 0.002  | 0.329   | <0.001 |
| 肿瘤直径   | 0.374   | <0.001 | 0.434   | <0.001 |
| 病理分期   | 0.216   | 0.006  | 0.218   | 0.006  |
| 淋巴结转移  | 0.340   | <0.001 | 0.324   | <0.001 |

2.4 胆管癌患者预后的单因素分析 随访结果显示, 160 例胆管癌患者中出现终点事件有 101 例, 发生率为 63.13%。根据是否出现终点事件划分预后良好组( $n=59$ )与预后不良组( $n=101$ )。2 组性别、年龄、家族史情况比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 而分化程度、浸润深度、肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移、MUC5B、MMP-9 比较, 差异有统计学意义( $P<0.01$ ), 见表 4。

表 4 胆管癌患者预后的单因素分析

Tab.4 Univariate analysis of prognosis in patients with cholangiocarcinoma

| 项 目                                       | 预后良好组<br>( $n=59$ ) | 预后不良组<br>( $n=101$ ) | $\chi^2/t$ 值 | $P$ 值  |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------|--------------|--------|
| 性别[例(%)]                                  | 男                   | 22(37.29)            | 0.605        | 0.437  |
|                                           | 女                   | 37(62.71)            |              |        |
| 年龄[例(%)]                                  | <50 岁               | 23(38.98)            | 2.175        | 0.140  |
|                                           | ≥50 岁               | 36(61.02)            |              |        |
| 胆管癌家族史<br>[例(%)]                          | 无                   | 48(81.36)            | 3.222        | 0.073  |
|                                           | 有                   | 11(18.64)            |              |        |
| 分化程度<br>[例(%)]                            | 中高                  | 48(81.36)            | 7.535        | 0.006  |
|                                           | 低                   | 11(18.64)            |              |        |
| 浸润深度<br>[例(%)]                            | 黏膜层                 | 45(76.27)            | 8.885        | 0.003  |
|                                           | 黏膜下层                | 14(23.73)            |              |        |
| 肿瘤直径<br>[例(%)]                            | ≤3 cm               | 54(91.53)            | 27.794       | <0.001 |
|                                           | >3 cm               | 5(8.47)              |              |        |
| 病理分期<br>[例(%)]                            | I ~ II 期            | 48(81.36)            | 13.346       | <0.001 |
|                                           | III ~ IV 期          | 11(18.64)            |              |        |
| 淋巴结转移<br>[例(%)]                           | 无                   | 32(54.24)            | 16.345       | <0.001 |
|                                           | 有                   | 27(45.76)            |              |        |
| MUC5B( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{g/L}$ ) | 61.08±8.31          | 74.97±8.14           | 10.341       | <0.001 |
| MMP-9( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{g/L}$ ) | 64.68±7.36          | 79.16±9.53           | 10.045       | <0.001 |

2.5 胆管癌患者预后的多因素分析 将单因素分析中差异有统计学意义的指标(分化程度、浸润深度、肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移、MUC5B、MMP-9)作为自变量, 将患者预后情况(1=预后不良组, 0=预后良好组)作为因变量, 纳入多元 COX 回归模型, 结果显示: 肿瘤直径>3 cm、病理分期 III ~ IV 期、MUC5B 升高、MMP-9 升高为胆管癌患者预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ ), 见表 5。

表 5 COX 回归分析胆管癌预后的影响因素

Tab.5 COX regression analysis of prognostic factors in cholangiocarcinoma

| 变 量             | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | $P$ 值 | HR 值  | 95%CI       |
|-----------------|-----------|-------|--------|-------|-------|-------------|
| 分化程度低           | 0.386     | 0.215 | 3.202  | 0.074 | 1.470 | 0.964~2.243 |
| 浸润黏膜下层          | 0.364     | 0.218 | 2.798  | 0.094 | 1.439 | 0.939~2.205 |
| 肿瘤直径>3 cm       | 0.742     | 0.245 | 9.134  | 0.003 | 2.099 | 1.298~3.395 |
| 病理分期 III ~ IV 期 | 0.572     | 0.237 | 5.819  | 0.016 | 1.771 | 1.113~2.819 |
| 淋巴结转移           | 0.366     | 0.247 | 2.199  | 0.138 | 1.442 | 0.889~2.337 |
| MUC5B 高         | 0.040     | 0.013 | 9.202  | 0.002 | 1.041 | 1.014~1.068 |
| MMP-9 高         | 0.036     | 0.014 | 6.617  | 0.010 | 1.037 | 1.009~1.066 |

2.6 MUC5B、MMP-9 对胆管癌患者预后不良的预测价值 建立 ROC 曲线分析 MUC5B、MMP-9 及二者联合对胆管癌患者预后不良的预测价值, MUC5B、MMP-9 及二者联合的 AUC 分别为 0.879、0.886、0.922, 均对胆管癌患者预后有较好预测价值, 二者联合预测的 AUC 与单独预测差异无统计学意义( $Z/P=1.250/0.211$ , 1.125/0.261), 见表 6、图 2。

表 6 MUC5B、MMP-9 及二者联合预测胆管癌患者预后的 ROC 曲线分析

Tab.6 ROC curve analysis of MUC5B, MMP-9, and their combined use in predicting the prognosis of patients with cholangiocarcinoma

| 指 标   | cut-off 值<br>( $\mu\text{g/L}$ ) | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登<br>指数 |
|-------|----------------------------------|-------|-------------|-------|-------|----------|
| MUC5B | 69.095                           | 0.879 | 0.825~0.933 | 0.772 | 0.831 | 0.603    |
| MMP-9 | 73.345                           | 0.886 | 0.836~0.936 | 0.752 | 0.898 | 0.650    |
| 二者联合  |                                  | 0.922 | 0.883~0.962 | 0.881 | 0.797 | 0.678    |

3 讨 论

当前胆管癌发病机制尚未明晰, 肝内胆管结石病是胆管癌发生的关键诱因, 我国癌变发生率约为 10%<sup>[9]</sup>。肝内胆管癌预后较差, 特异细胞因子相关靶向治疗位点缺乏为其主要原因。肝内胆管癌发生是由胆管细胞慢性炎性反应向不典型性增生, 再向癌变的连续变化过程。临床研究证实, 胆管上皮细胞在结石刺激下的癌变过程是由多种细胞因子综合作用导致。

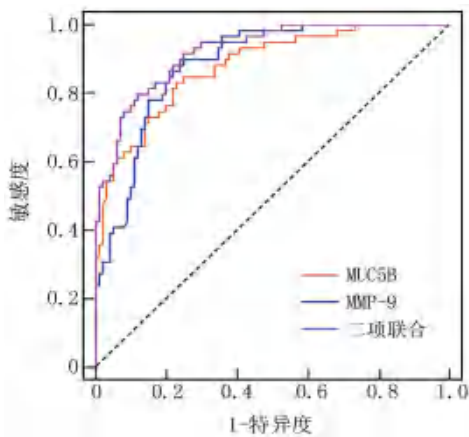


图 2 MUC5B、MMP-9 及二者联合预测胆管癌患者预后的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve for predicting the prognosis of patients with cholangiocarcinoma using MUC5B, MMP-9 and their combination

因此,探寻胆管癌发病相关的细胞因子,明确其发病机制及靶向位点,是临床防治、诊疗的重要内容<sup>[10]</sup>。

MUC5B 是一种黏液蛋白,主要存在于呼吸道和消化道的上皮细胞表面。它是一种高度糖基化的大分子蛋白,负责保护上皮组织,帮助阻止细菌、病毒和其他微生物入侵。有研究表明,MUC5B 高表达可改变肿瘤微环境,使肿瘤细胞更易逃避免疫监视<sup>[11]</sup>。MMP-9 是一种重要的胶原酶家族成员。其主要功能是降解细胞外基质(ECM)组分,如胶原、纤维蛋白等,参与 ECM 降解与重塑过程。在恶性肿瘤的发生和发展中,MMP-9 扮演着重要的角色。研究显示,恶性肿瘤细胞可释放大量的 MMP-9,将其激活并释放到肿瘤周围的组织中<sup>[12]</sup>。这种活性的 MMP-9 可促进 ECM 溶解,促使肿瘤细胞迁移、侵袭和转移。研究发现,MMP-9 高表达与肿瘤的侵袭性和转移能力增强相关<sup>[13]</sup>。因此,MMP-9 被认为是恶性肿瘤的一个重要预测指标与治疗靶点。进一步探索 MMP-9 调控机制有助于更好地认识恶性肿瘤发生和发展过程,为临床肿瘤防治提供新思路。本研究中,癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平均高于癌旁组织,提示 MUC5B、MMP-9 在胆管癌中呈高表达状态。同时分析癌组织 MUC5B、MMP-9 表达与胆管癌患者临床特征的关系发现,不同胆管癌家族史、分化程度、浸润深度、肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移的胆管癌患者癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平存在差异,进一步的相关性分析发现,MUC5B、MMP-9 与胆管癌家族史、浸润深度、肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移呈正相关,与分化程度呈负相关。由此提示 MUC5B、MMP-9 可能参与肝内胆管癌发生发展过程。

MUC5B 过度表达在多种恶性肿瘤中是普遍存在的现象。这种现象与肿瘤细胞增殖、迁移和浸润的过程密切相关。另外还可以干扰正常细胞间相互通讯,抑制免疫反应与抗肿瘤应答,这可能会导致肿瘤细胞对化疗和免疫疗法的耐药性,从而影响患者预后。李金海等<sup>[14]</sup>对原发性肝内胆管结石患者肝切除术后 MUC5B 表达与预后的关系发现,MUC5B 过表达与预后不良密切相关。MMP-9 过表达与恶性肿瘤患者的预后较差相关。研究表明,MMP-9 能够降解基质,促进恶性肿瘤细胞的侵袭和转移到周边组织及远处器官,MMP-9 高表达可能会导致肿瘤的危险状况加剧,增加疾病复发和远处转移风险,最终导致预后不良<sup>[15]</sup>。本研究通过单因素、多因素分析胆管癌患者预后不良的危险因素发现,肿瘤直径>3 cm、病理分期Ⅲ~Ⅳ期、MUC5B 升高、MMP-9 升高为胆管癌患者预后不良的独立危险因素。肿瘤直径>3 cm 表明肿瘤负荷增加,使肿瘤细胞数量增加、代谢产物积累,导致免疫逃逸和免疫应答抑制;较大肿瘤体积还会导致血液供应与营养不足,增加肿瘤坏死及未分化风险,此外,大型肿瘤更容易发生淋巴结转移,使肿瘤扩散和远处转移风险明显增加,并且也会增加手术难度,最终影响患者预后<sup>[16]</sup>。Ⅲ~Ⅳ期胆管癌往往已经发展到了淋巴结、肝脏、胆囊等邻近器官,肿瘤的扩散和转移变得明显,同时也伴随着深层组织和器官的侵犯,手术难度增加,手术并发症发生风险增高,也可能导致手术切除不完全,影响患者预后<sup>[17]</sup>。MUC5B 高表达可能促进胆管癌细胞增殖和侵袭。MUC5B 高表达与胆管癌肿瘤大小和淋巴结转移呈正相关,暗示其参与肿瘤恶性程度增加过程,其可能通过与 ECM 结合,增加肿瘤细胞对基质的附着能力,从而促进肿瘤的生长和扩散。血管新生是肿瘤发展过程中的重要环节,为肿瘤提供充足的营养和氧气。MUC5B 高表达可能会增加胆管癌的血液供应,促进肿瘤生长与转移。此外,MUC5B 的升高与胆管癌对化疗药物的抵抗性相关。MUC5B 高表达可能导致肿瘤细胞对化疗药物的敏感性降低,使治疗效果减弱,预后恶化<sup>[18]</sup>。在胆管癌中,ECM 的降解和改变使癌细胞能够穿过基底膜和周围组织,从而促进肿瘤的侵袭和转移。高水平的 MMP-9 可能导致 ECM 降解的增加,使癌细胞更容易通过组织屏障,进一步侵袭和转移。MMP-9 通过降解 ECM 和释放血管生成相关的因子,如血管内皮生长因子(VEGF),可以改变血管内皮细胞的功能,促进新血管的形成。高水平的 MMP-9 可能增加了血管生成的程度,为肿瘤提供了更多的营养和氧气,从而促进其生长和转移。并

且,MMP-9 可以降解和改变细胞因子、趋化因子和免疫细胞的表面受体,从而干扰免疫细胞的功能和活性。这可能导致肿瘤细胞能够逃避免疫监视和攻击,免疫系统无法有效清除肿瘤。MMP-9 高表达可通过促进肿瘤侵袭和转移、促进血管生成以及抑制免疫反应等机制,对胆管癌患者预后产生不利影响。这些机制相互作用,促使肿瘤进展和转移,并降低患者对治疗的反应和生存率<sup>[19-20]</sup>。本研究进一步建立 ROC 曲线分析 MUC5B、MMP-9 及二者联合对胆管癌患者预后不良的预测价值,发现 MUC5B、MMP-9 及二者联合的 AUC 分别为 0.8796、0.886、0.922,均对胆管癌患者预后良好有较好预测价值。MUC5B、MMP-9 或可作为评估胆管癌患者预后的生物标志物,评估患者预后不良风险,尽早采取更积极有效治疗方案。

4 结 论

综上所述,MUC5B、MMP-9 在胆管癌患者中均呈高表达,与患者临床病理特征存在关联。肿瘤直径>3 cm、病理分期Ⅲ~Ⅳ期、MUC5B 升高、MMP-9 升高为胆管癌患者预后不良的独立危险因素。MUC5B、MMP-9 对胆管癌患者预后良好有较好预测价值,二者联合可提高辅助诊断敏感度,临床或可联合评估胆管癌患者预后不良风险、指导临床决策。但是后续还需要进一步深入研究加以验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张伍杰:实施研究过程,分析试验数据;李红磊:提出研究思路,论文审核;谢亚玓:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张会娟:实施研究过程,进行统计学分析;谭诚:资料搜集整理,论文修改

参考文献

[1] Shi A, Liu Z, Fan Z, et al. Function of mast cell and bile-choleangi carcinoma interplay in cholangiocarcinoma microenvironment[J]. Gut, 2024, 73(8):1350-1363.DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331715.

[2] Argani P, Oshima K, Anders RA, et al. Cholangioblastic Cholangiocarcinoma ( NIPBL :: NACC1 Cholangiocarcinoma ): Expanded Morphologic Spectrum and Further Genetic Characterization[J]. Am J Surg Pathol, 2025, 49 ( 4 ): 303-314. DOI: 10.1097/PAS.0000000000002365.

[3] Liu B,Cao PK,Wang YZ,et al. Modified percutaneous transhepatic papillary balloon dilation for patients with refractory hepatolithiasis [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26 ( 27 ): 3929-3937. DOI: 10.3748/wjg.v26.i27.3929.

[4] Tavolari S, Brandi G. Mutational landscape of cholangiocarcinoma according to different etiologies: A review[J]. Cells,2023,12(9): 1216. DOI: 10.3390/cells12091216.

[5] 李宗龙,陈家璐,唐玥,等. 基于中介分析预测术前血清学肿瘤标志物阳性数对肝内胆管癌患者手术方式及预后的影响[J]. 中华外科杂志, 2024, 62 ( 7 ): 685-696. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20231215-00275.

[6] Dobra G, Gyukity-Sebestyén E, Bukva M, et al. MMP-9 as prognostic marker for brain tumours: A comparative study on serum-derived small extracellular vesicles[J]. Cancers ( Basel ),2023,15(3):712. DOI:10.3390/cancers15030712.

[7] Han L, Chen Y, Huang N, et al. Cancer-educated neutrophils promote lung cancer progression via PARP-1-ALOX5-mediated MMP-9 expression[J]. Cancer Biol Med,2024, 21(2):175-192. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.

[8] 科技部传染病防治重大专项课题“病毒性肝炎相关肝癌外科综合治疗的个体化和新策略研究”专家组. 肝内胆管癌外科治疗中国专家共识(2020 版)[J]. 中华消化外科杂志,2021,20(1): 1-15. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20201211-00777.

[9] Fu J, Chen Q, Lai Z, et al. A novel preoperative inflammation score system established for postoperative prognosis predicting of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 188. DOI: 10.1186/s12885-023-10668-x.

[10] Ellis H, Braconi C, Valle JW, et al. Cholangiocarcinoma targeted therapies: Mechanisms of action and resistance[J]. Am J Pathol, 2025, 195(3):437-452. DOI: 10.1016/j.ajpath.2024.11.005.

[11] 杨庆婵,李宽,王咏梅. 黏蛋白 5AC 和黏蛋白 5B 在相关肺疾病发生发展中的作用机制研究进展[J]. 山东医药,2023,63(18): 107-111.DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2023.18.027.

[12] 李志强,高红强,李镜锋,等. ICAM-1、MMP-9 及 NF-κB 在胆管癌中的表达及与外周血免疫抑制细胞的关系[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42 ( 11 ): 93-98. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20211117.

[13] Cavalcanti L, Francati S, Ferraguti G, et al. Lipocalin-2, matrix metalloproteinase-9, and MMP-9/NGAL complex in upper aerodigestive tract carcinomas: A pilot study[J].Cells,2025,14(7):506. DOI: 10.3390/cells14070506.

[14] 李金海,张海峰,徐雪珑,等. 肝内胆管结石患者肝切除术后黏蛋白 5B 表达及其临床意义[J]. 中华肝胆外科杂志,2020,26(8): 590-594.DOI:10.3760/cma.j.cn113884-20190920-00306.

[15] 冯为. 高迁移率族蛋白 B1、基质金属蛋白酶-9 及血管内皮生长因子在肺癌患者组织中的表达及临床意义研究[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25 ( 2 ): 185-187. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2021.02.009.

[16] 苏敬博,张景玮,陈晨,等. 辅助化疗对肝内胆管癌根治性切除术后患者预后的影响[J]. 中华外科杂志,2022,60(4):356-362. DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20220110-00021.

[17] Kim DH, Choi SH, Kim S, et al. Validation of prognostic models for predicting postsurgical outcomes in intrahepatic cholangiocarcinoma patients using a multicenter cohort[J]. Int J Surg. 2025, 111(10): 7032-7040. DOI: 10.1097/JS9.0000000000002810.

[18] 李金海,蔡福景,翟华伟,等. MUC5B 与 PDCD4 蛋白在肝内胆管细胞癌中表达的临床意义[J]. 中华肝胆外科杂志, 2024, 30 ( 10 ):755-760.DOI:10.3760/cma.j.cn113884-20240601-00169.

[19] 田玉伟,姜青峰,王要轩,等. 巨噬细胞迁移抑制因子、基质金属蛋白酶-9 在胆管癌组织的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38 ( 5 ): 911-914. DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20200925-01332.

[20] 郑张军,张金星,张鑫. ICAM-1、MMP-9 及 NF-κB 在胆管癌中的表达及与外周血免疫抑制细胞的关系[J]. 河北医药,2022,44 (18):2729-2733.DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2022.18.002.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.010

消化系统疾病专题

# 重症急性胰腺炎早期炎性介质清除率与可溶性血栓调节蛋白对临床转归的预测价值

谢于祥,黎金国,潘宇翔,吴维雄,许慧慧

基金项目: 海南省卫生健康行业科研课题(24A200076)

作者单位: 570311 海口,海南医科大学第二附属医院重症医学科一区

通信作者: 许慧慧, E-mail: 55051948@ qq.com



**【摘要】目的** 探讨重症急性胰腺炎(SAP)患者早期炎性介质清除率与可溶性血栓调节蛋白(sTM)水平对临床转归的预测价值,构建联合预测模型并评价其效能。**方法** 回顾性选取2022年6月—2025年6月海南医科大学第二附属医院重症医学科一区收治的SAP患者110例,根据发病28 d内的临床转归分为预后良好组72例与预后不良组38例。采用多因素 Logistic 回归分析 SAP 患者预后不良的影响因素;Pearson 相关性分析早期炎性介质清除率、sTM 与病情严重程度的相关性;受试者工作特征(ROC)曲线评估各指标及联合模型预测 SAP 患者预后不良的价值,并构建列线图风险预测模型;采用校准曲线及决策曲线(DCA)验证模型的可靠性与临床实用性。**结果** 预后不良组早期炎性介质清除率低于预后良好组,sTM 水平高于预后良好组( $t/P=6.981/<0.001$ 、 $5.709/<0.001$ );SAP 患者早期炎性介质清除率与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈显著负相关( $r/P=-0.725/<0.001$ 、 $-0.763/<0.001$ ),sTM 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈显著正相关( $r/P=0.682/<0.001$ 、 $0.716/<0.001$ );PCT 高、APACHE II 评分高、SOFA 评分高、MODS 发生率 $\geq 1$ 种,sTM 高为 SAP 患者 28 d 不良预后的独立危险因素[ $OR(95\%CI)=3.400(2.138\sim 5.406)$ 、 $1.423(1.242\sim 1.631)$ 、 $3.519(2.161\sim 5.730)$ 、 $13.125(5.038\sim 34.195)$ 、 $3.268(2.062\sim 5.180)$ ],早期炎性介质清除率、sTM 联合早期炎性介质清除率的预测模型 1。**结论** 早期炎性介质清除率、sTM 水平联合 PCT 水平、APACHE II 评分、SOFA 评分、MODS 发生情况构建的预测模型,可精准预测 SAP 患者 28 d 不良预后,列线图为临床早期风险分层及个体化治疗提供可靠参考。

**【关键词】** 重症急性胰腺炎;早期炎性介质清除率;可溶性血栓调节蛋白;临床转归;预测价值

**【中图分类号】** R576

**【文献标识码】** A

**Predictive value of early inflammatory clearance rate and soluble thrombomodulin levels for clinical outcomes in severe acute pancreatitis** Xie Yuxiang, Li Jinguo, Pan Yuxiang, Wu Weixiong, Xu Huihui. Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Hainan, Haikou 570311, China

**Funding program:** Scientific Research Project in the Health Industry of Hainan Province (24A200076)

**Corresponding author:** Xu Huihui, E-mail: 55051948@ qq.com

**Corresponding author:** Xu Huihui, E-mail: 55051948@ qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the predictive value of early inflammatory clearance rate and soluble thrombomodulin (sTM) levels for clinical outcomes in patients with severe acute pancreatitis (SAP), construct a combined predictive model, and evaluate its efficacy. **Methods** We retrospectively analyzed clinical data from 110 SAP patients admitted to our hospital between June 2022 and June 2025. Patients were categorized into a favorable prognosis group ( $n=72$ ) and an unfavorable prognosis group ( $n=38$ ) based on clinical outcomes within 28 days of onset. Clinical baseline characteristics, laboratory parameters, early inflammatory clearance rate, and sTM levels were compared between groups. Multivariate logistic regression identified independent prognostic risk factors. Receiver operating characteristic (ROC) curves assessed the predictive value of individual markers and the combined model, leading to the development of a nomogram-based risk prediction model. **Results**

The unfavorable prognosis group exhibited significantly higher sTM levels and significantly lower early inflammatory clearance rate compared with the favorable prognosis group ( $t/P=5.709/<0.001$ ;  $6.981/<0.001$ ). The unfavorable prognosis group also showed significantly higher APACHE II scores, SOFA scores, and PCT levels than the favorable prognosis group ( $t/P=$

7.299/<0.001; 10.433/<0.001; 7.445/<0.001), as well as a significantly higher incidence of MODS ( $\chi^2/P=32.894/<0.001$ ). Elevated PCT levels, high APACHE II scores, high SOFA scores, high MODS incidence, and elevated sTM were all independent risk factors for poor 28-day outcomes in SAP patients, while a high early inflammatory clearance rate was an independent protective factor (all  $P<0.001$ ). ROC curve analysis revealed that the predictive model combining these six indicators ( $AUC=0.999$ ; 95%  $CI$ : 0.996–1.000) demonstrated optimal predictive performance, with a sensitivity of 100.00% and a specificity of 97.22%, surpassing both individual indicator models and the model combining sTM with early inflammatory clearance rate ( $AUC=0.888$ ). Bootstrap validation of the nomogram confirmed good consistency between predicted and observed probabilities, and the DCA curve indicated significant clinical applicability. **Conclusion** The predictive model combining early inflammatory clearance rate, sTM levels, APACHE II score, SOFA score, PCT levels, and MODS occurrence accurately predicts 28-day adverse outcomes in SAP patients. The nomogram provides reliable guidance for early clinical risk stratification and individualized treatment.

**【Key words】** Severe acute pancreatitis; Early clearance rate of inflammatory mediators; Soluble thrombomodulin; Clinical outcome; Predictive value

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是临床常见危重疾病,以胰腺急性炎性反应、出血、坏死为核心病理改变,常伴全身炎性反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 与多器官功能损伤,病死率达 15%~30%<sup>[1]</sup>。SAP 病情进展迅猛,早期精准识别高危患者是改善预后的关键。当前临床常用急性生理学及慢性健康状况评估 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分和序贯器官衰竭评估 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分,但循证研究表明,两类评分在疾病早期阶段的预测敏感度与特异度存在明显不足,单独用于早期预后判断的临床价值有限<sup>[2]</sup>。炎症反应失衡是 SAP 的核心病理环节,早期炎性介质清除率直接影响疾病进程<sup>[3]</sup>。可溶性血栓调节蛋白 (soluble thrombomodulin, sTM) 是反映血管内皮损伤的特异性标志物,血浆 sTM 水平的动态变化可有效评估 SAP 病情严重程度,其异常升高与患者不良临床预后显著相关<sup>[4]</sup>。但单一指标预测效能有限,难以覆盖 SAP 复杂的病理生理过程。本研究回顾性分析 110 例 SAP 患者的临床资料,探讨早期炎性介质清除率、sTM 及相关指标对 28 d 临床转归的预测价值,筛选独立危险因素并构建联合预测模型,以期为临床早期风险分层、优化治疗策略及改善预后提供依据,报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2022 年 6 月—2025 年 6 月海南医科大学第二附属医院重症医学科一区收治的 SAP 患者 110 例,根据发病 28 d 内的临床转归分为预后良好组 72 例与预后不良组 38 例。预后不良组降钙素原 (PCT) 水平、APACHE II 评分、SOFA 评分高于预后良好组 ( $P<0.01$ ); 2 组其他临床资料比较,差异均无

统计学意义 ( $P>0.05$ ),见表 1。本研究已通过医院伦理委员会审批 (2025070106),患者和/或家属均知情同意并签署知情同意书。

表 1 预后良好组与预后不良组 SAP 患者临床资料比较  
**Tab.1** Comparison of patient characteristics between the favorable prognosis group and the unfavorable prognosis group

| 项 目                                      | 预后良好组<br>( $n=72$ )        | 预后不良组<br>( $n=38$ )    | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值  |
|------------------------------------------|----------------------------|------------------------|--------------|--------|
| 性别[例(%)]                                 | 男 43(59.72)<br>女 29(40.28) | 23(60.53)<br>15(39.47) | 0.007        | 0.935  |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)                   | 54.76 $\pm$ 11.38          | 56.29 $\pm$ 10.85      | 0.681        | 0.497  |
| BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) | 24.36 $\pm$ 3.81           | 25.12 $\pm$ 3.57       | 1.016        | 0.312  |
| 吸烟史[例(%)]                                | 26(36.11)                  | 18(47.37)              | 1.313        | 0.252  |
| 饮酒史[例(%)]                                | 23(31.94)                  | 16(42.11)              | 1.122        | 0.289  |
| 高血压[例(%)]                                | 25(34.72)                  | 14(36.84)              | 0.049        | 0.825  |
| 糖尿病[例(%)]                                | 19(26.39)                  | 11(28.95)              | 0.082        | 0.774  |
| 冠心病[例(%)]                                | 12(16.67)                  | 8(21.05)               | 0.322        | 0.571  |
| 脑血管病[例(%)]                               | 7(9.72)                    | 5(13.16)               | 0.302        | 0.583  |
| 胰腺炎家族史[例(%)]                             | 3(4.17)                    | 4(10.53)               | 1.688        | 0.194  |
| 发病诱因[例(%)]                               |                            |                        | 0.039        | 0.998  |
| 胆源性                                      | 32(44.44)                  | 17(44.74)              |              |        |
| 酒精性                                      | 18(25.00)                  | 10(26.31)              |              |        |
| 高脂血症性                                    | 14(19.44)                  | 7(18.42)               |              |        |
| 其他                                       | 8(11.12)                   | 4(10.53)               |              |        |
| AMY( $\bar{x}\pm s$ ,U/L)                | 836.47 $\pm$ 321.85        | 872.39 $\pm$ 305.62    | 0.566        | 0.572  |
| LPS( $\bar{x}\pm s$ ,U/L)                | 643.72 $\pm$ 289.54        | 678.41 $\pm$ 276.38    | 0.607        | 0.545  |
| WBC( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9$ /L)  | 12.83 $\pm$ 4.76           | 13.59 $\pm$ 4.52       | 0.810        | 0.420  |
| PLT( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9$ /L)  | 215.38 $\pm$ 76.42         | 208.65 $\pm$ 73.81     | 0.444        | 0.658  |
| PCT( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ g/L)         | 2.13 $\pm$ 1.05            | 3.87 $\pm$ 1.36        | 7.445        | <0.001 |
| APACHE II 评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)         | 12.47 $\pm$ 3.85           | 18.52 $\pm$ 4.63       | 7.299        | <0.001 |
| SOFA 评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)              | 4.38 $\pm$ 1.76            | 8.36 $\pm$ 2.15        | 10.433       | <0.001 |

1.2 病例选择标准 (1) 诊断标准:患者均符合《中国急性胰腺炎诊治指南(2021)》<sup>[5]</sup>中 SAP 的诊断标准,在急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 基础上,满足以下任意一项:①局部并发症 (胰腺坏死、假性囊肿、

胰腺脓肿等);②器官功能衰竭;③APACHE II 评分 $\geq 8$ 分;④SOFA 评分 $\geq 2$ 分。(2)纳入标准:①年龄 18~75 岁,性别不限;②发病至入院时间 $\leq 48$  h;③临床资料完整,包括基线资料、实验室检查结果、治疗记录及预后随访数据(随访方式以门诊随访为主,结合电话随访补充;随访时间 $\geq 28$  d,或随访至患者死亡)。(3)排除标准:①慢性胰腺炎急性发作、胰腺癌合并胰腺炎;②合并严重肝脏疾病、肾脏疾病、凝血功能障碍、自身免疫性疾病;③妊娠期或哺乳期女性;④入院后 24 h 内自动出院或放弃治疗;⑤临床资料缺失关键数据。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集性别、年龄、体质量指数(BMI)、发病诱因(胆源性、酒精性、高脂血症性、其他)、既往病史(高血压、糖尿病、冠心病),入院 24 h 内的 APACHE II 评分与 SOFA 评分等临床资料。

1.3.2 实验室指标检测:所有患者于入院后 24 h 内采集肘静脉血 5 ml,置于无抗凝剂真空采血管中,室温静置 30 min,3 000 r/min 离心 10 min,分离上层血清,分装后置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待测。采用全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司,型号:AU5800)检测淀粉酶(AMY)、脂肪酶(LPS)、肝功能指标、肾功能指标水平;采用电化学发光免疫分析仪(瑞士罗氏诊断有限公司,型号:Cobase601)检测 PCT 水平;采用免疫比浊法检测 C 反应蛋白(CRP)水平(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,货号:CR103);采用全自动血液分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,型号:BC-6800)检测白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT);采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 sTM 水平(上海酶联生物科技有限公司,货号:ML-SAP-001)。

1.3.3 早期炎性介质清除率计算:早期炎性介质清除率定义为发病第 7 d 与第 1 d 血清 CRP 水平的差值占第 1 d CRP 水平的百分比(%)。

1.3.4 并发症:记录患者发病 28 d 内多器官功能障碍综合征(MODS),包括呼吸功能障碍、肾功能障碍、心血管功能障碍、肝功能障碍、凝血功能障碍等。

1.3.5 病情严重程度及预后判定:(1)病情严重程度判定:以入院 24 h 内 APACHE II 评分、SOFA 评分评估全身病情与器官功能损伤程度。(2)28 d 预后判定标准:①预后良好:经规范治疗后临床症状、体征及实验室指标显著改善,器官功能完全恢复正常,无胰腺假性囊肿、感染性坏死、肠痿等严重并发症,顺利治愈出院;②预后不良:发病 28 d 内死亡;或存活但合并持续性器官功能障碍(呼吸、循环、肾脏、肝脏、凝血功能中任意一项衰竭持续 $\geq 48$  h);或出现严重感染/局部并发

症(感染性胰腺坏死、脓毒症、腹腔出血、消化道痿),需长期监护、手术或介入干预,严重影响短期康复。(3)器官功能障碍判定标准:①呼吸功能障碍:需机械通气支持;②循环功能障碍:需血管活性药物维持血压;③肾功能障碍:肌酐显著升高或需肾脏替代治疗;④肝功能障碍:总胆红素显著升高伴转氨酶明显升高;⑤凝血功能障碍:血小板显著降低、凝血酶原时间明显延长。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验;采用多因素 Logistic 回归分析 SAP 患者预后不良的影响因素;Pearson 相关性分析早期炎性介质清除率、sTM 与病情严重程度的相关性;受试者工作特征(ROC)曲线评估各指标及联合模型预测 SAP 患者预后不良的价值,并构建列线图(Nomogram)风险预测模型;采用校准曲线及决策曲线(DCA)验证模型的可靠性与临床实用性。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组早期炎性介质清除率、sTM 水平比较 预后不良组早期炎性介质清除率低于预后良好组,sTM 水平高于预后良好组,差异均有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 2。

表 2 预后良好组与预后不良组 SAP 患者早期炎性介质清除率、sTM 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.2 Comparison of early inflammation clearance rates and sTM levels between patients in the poor-prognosis group and the good-prognosis group

| 组 别   | 例数 | 早期炎性介质清除率(%)      | sTM( $\mu\text{g/L}$ ) |
|-------|----|-------------------|------------------------|
| 预后良好组 | 72 | 58.73 $\pm$ 12.65 | 3.26 $\pm$ 1.18        |
| 预后不良组 | 38 | 41.38 $\pm$ 11.89 | 4.76 $\pm$ 1.53        |
| $t$ 值 |    | 6.981             | 5.709                  |
| $P$ 值 |    | <0.001            | <0.001                 |

2.2 早期炎性介质清除率、sTM 与病情严重程度的相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示,SAP 患者早期炎性介质清除率与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈显著负相关( $P<0.01$ ),提示早期炎性介质清除率越高,患者全身病情严重程度越轻,器官功能损伤程度越低;sTM 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈显著正相关( $P<0.01$ ),提示 sTM 水平越高,血管内皮损伤越重,患者病情危重程度及器官衰竭风险越高,见表 3。

表 3 SAP 患者早期炎症介质清除率、sTM 与病情严重程度的相关性分析

Tab.3 Correlation between early inflammation clearance rates, sTM and disease severity

| 指 标       | APACHE II 评分 |        | SOFA 评分 |        |
|-----------|--------------|--------|---------|--------|
|           | r 值          | P 值    | r 值     | P 值    |
| 早期炎症介质清除率 | -0.725       | <0.001 | -0.763  | <0.001 |
| sTM       | 0.682        | <0.001 | 0.716   | <0.001 |

2.3 2 组并发症比较 预后不良组 MODS、呼吸功能障碍、肾功能障碍、心血管功能障碍、肝功能障碍、凝血功能障碍发生率均高于预后良好组 ( $P<0.01$  或  $<0.05$ ), 见表 4。

表 4 预后良好组与预后不良组 SAP 患者并发症比较 [例(%)]

Tab.4 Comparison of complications between patients in the poor-prognosis group and the good-prognosis group

| 项 目     | 预后良好组<br>(n=72) | 预后不良组<br>(n=38) | $\chi^2$ 值 | P 值    |
|---------|-----------------|-----------------|------------|--------|
| MODS    | 16(22.22)       | 30(78.95)       | 32.894     | <0.001 |
| 呼吸功能障碍  | 8(11.11)        | 22(57.89)       | 27.446     | <0.001 |
| 肾功能障碍   | 6(8.33)         | 18(47.37)       | 22.218     | <0.001 |
| 心血管功能障碍 | 4(5.56)         | 15(39.47)       | 20.025     | <0.001 |
| 肝功能障碍   | 5(6.94)         | 9(23.68)        | 6.275      | 0.012  |
| 凝血功能障碍  | 3(4.17)         | 7(18.42)        | 6.115      | 0.013  |

2.4 多因素 Logistic 回归分析 SAP 患者预后不良的影响因素 以 SAP 患者预后不良为因变量(赋值:是“1”;否“0”), 以上述结果中  $P<0.05$  项目(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:PCT 高、APACHE II 评分高、SOFA 评分高、发生 MODS、sTM 高为 SAP 患者 28 d 不良预后的独立危险因素,早期炎症介质清除率高为独立保护因素 ( $P<0.01$ ), 见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 SAP 患者预后不良的影响因素

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in SAP patients

| 自变量           | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值    | OR 值   | 95%CI        |
|---------------|-----------|-------|--------|--------|--------|--------------|
| PCT 高         | 1.224     | 0.237 | 5.170  | <0.001 | 3.400  | 2.138~5.406  |
| APACHE II 评分高 | 0.353     | 0.070 | 5.068  | <0.001 | 1.423  | 1.242~1.631  |
| SOFA 评分高      | 1.258     | 0.249 | 5.056  | <0.001 | 3.519  | 2.161~5.730  |
| 发生 MODS       | 2.575     | 0.489 | 5.270  | <0.001 | 13.125 | 5.038~34.195 |
| 早期炎症介质清除率高    | -0.067    | 0.017 | -3.908 | <0.001 | 0.935  | 0.904~0.967  |
| sTM 高         | 1.184     | 0.235 | 5.038  | <0.001 | 3.268  | 2.062~5.180  |

2.5 SAP 患者预后不良影响因素的列线图模型构建 基于上述 6 个影响因素构建列线图风险预测模型, 见图 1。通过 Bootstrap 重抽样技术(1 000 次)对模型

进行验证,结果显示预测概率与实际观测概率之间存在良好的一致性,DCA 分析结果显示,曲线阈值概率为 0.1~0.9,大多数曲线位于无效线 None 与 All 之上, 见图 2。

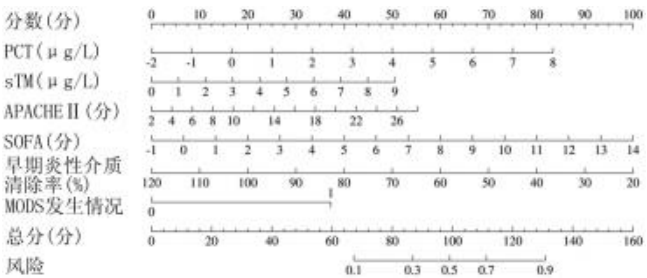


图 1 SAP 患者预后不良影响因素的列线图  
Fig.1 Line graph of the Nomogram predictive model for independent risk factors for poor prognosis in SAP patients

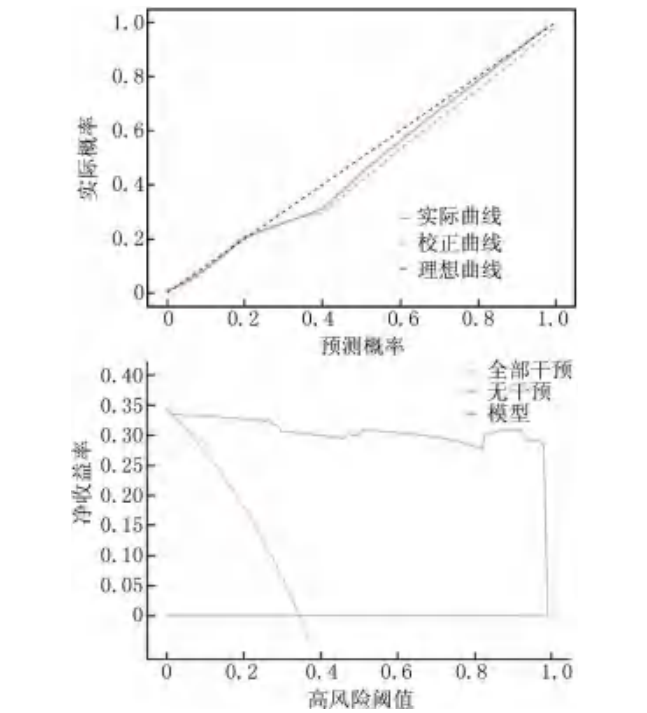


图 2 SAP 患者预后不良影响因素风险列线图模型的校准曲线与 DCA 曲线  
Fig.2 Calibration curve and DCA curve for the Nomogram model of influencing factors for poor prognosis in SAP patients

2.6 SAP 患者预后不良预测模型的效能评估 根据回归系数构建预测模型:  $\text{Logit}(P) = \beta_1 X_2 + \beta_2 X_3 + \beta_3 X_4 + \dots$  (其中,  $P$  为概率,  $X$  为相关影响因素,  $\beta$  为相应自变量的回归系数)。通过计算得到各变量的回归系数及 OR 值。可得回归方程: 预测模型 1:  $sTM \times 1.184 - \text{早期炎症介质清除率} \times 0.067$ ; 预测模型 2:  $PCT \times 1.224 + sTM \times 1.184 + \text{APACHE II 评分} \times 0.353 + \text{SOFA 评}$

分 $\times 1.258$ -早期炎性介质清除率 $\times 0.067$ +MODS 发生情况 $\times 2.575$ ;ROC 曲线分析显示,各单项指标预测 SAP 患者预后不良的 AUC 均 $>0.75$ ,模型 1 效能优于多数单项指标,模型 2 预测效能最佳( $AUC = 0.999$ ),提示多指标联合可显著提升对 SAP 患者预后不良的预测精度,见表 6、图 3。

表 6 SAP 患者预后不良单项影响因素及列线图预测模型的 ROC 曲线分析

Tab.6 ROC curve analysis of individual risk factors and the Nomogram prediction model for poor prognosis in SAP patients

| 指 标        | 截断值                  | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | Youden 指数 |
|------------|----------------------|-------|-------------|-------|-------|-----------|
| PCT        | 2.68 $\mu\text{g/L}$ | 0.858 | 0.785~0.932 | 0.868 | 0.764 | 0.632     |
| sTM        | 3.92 $\mu\text{g/L}$ | 0.861 | 0.776~0.947 | 0.711 | 0.944 | 0.655     |
| APACHEII评分 | 15 分                 | 0.837 | 0.753~0.921 | 0.737 | 0.833 | 0.570     |
| SOFA 评分    | 6 分                  | 0.948 | 0.910~0.985 | 0.868 | 0.875 | 0.743     |
| 早期炎性介质清除率  | 49%                  | 0.751 | 0.655~0.848 | 0.816 | 0.625 | 0.441     |
| MODS 发生    |                      | 0.784 | 0.702~0.865 | 0.790 | 0.778 | 0.567     |
| 预测模型 1     | 0.386                | 0.888 | 0.818~0.959 | 0.763 | 0.903 | 0.666     |
| 预测模型 2     | 0.624                | 0.999 | 0.996~1.000 | 1.000 | 0.972 | 0.972     |

3 讨 论

本研究多因素 Logistic 回归分析显示,早期炎性介质清除率升高为 SAP 患者 28 d 不良预后保护因素( $OR = 0.935$ , 95%  $CI$  0.904 ~ 0.967), sTM、PCT、APACHE II 评分、SOFA 评分升高及 MODS 发生为独立危险因素( $OR = 3.268, 3.400, 1.423, 3.519, 13.125$ ,  $P$  均 $<0.001$ ),上述结果表明,SAP 患者的预后转归与机体炎性反应清除能力、血管内皮损伤程度、器官功能状态及感染负荷密切相关。

早期炎性介质清除率以 CRP 动态变化量化,本研究中预后不良组早期炎性介质清除率显著低于预后良好组,提示机体炎性反应负反馈通路受阻,不能及时终止“炎性瀑布”,这与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等介质过度释放、抗炎通路代偿不足直接相关<sup>[6-8]</sup>。CRP 作为急性期核心蛋白,其第 1~7 d 下降幅度可反映 SIRS 消退效率<sup>[9]</sup>,本结果与既往“炎性反应持续时间决定 SAP 预后”结论一致<sup>[10]</sup>,提示早期炎性介质清除率可作为评估抗炎治疗效果的动态监测指标,为连续性肾脏替代治疗(CRRT)及抗炎药物的启动、方案调整提供参考依据。

sTM 是反映血管内皮损伤的特异性标志物。本研究中,预后不良组患者 sTM 水平显著升高,提示 SAP 发病早期即可出现血管内皮糖萼破坏、细胞连接断裂。炎性风暴与微循环缺血再灌注损伤可共同诱导内皮细

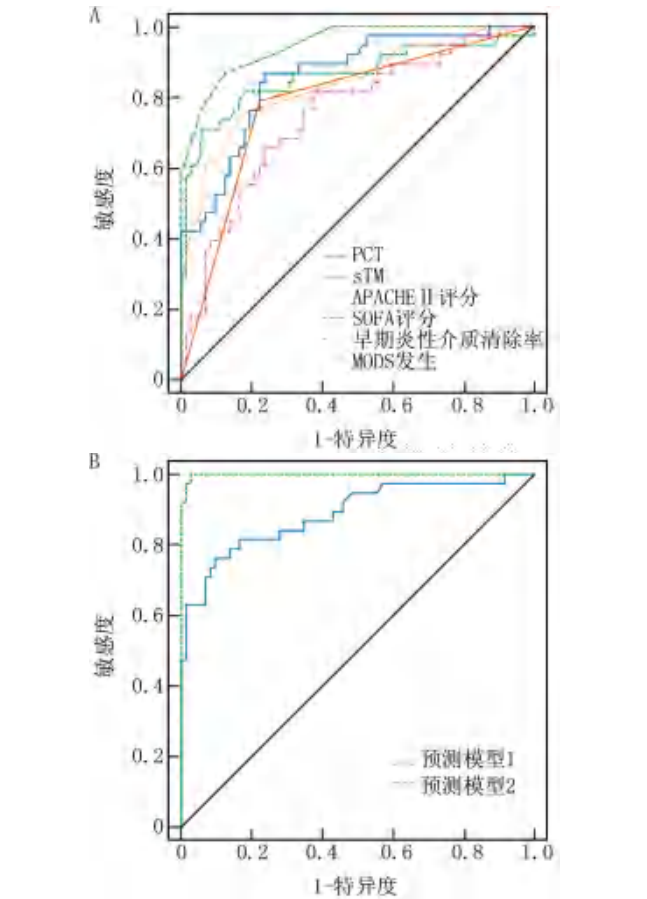


图 3 SAP 患者不良预后单项影响因素(A)及列线图预测模型(B)的 ROC 曲线

Fig.3 ROC curves for individual risk factors and the Nomogram prediction model for poor prognosis in SAP patients

胞凋亡,促使 sTM 大量释放入血,进而破坏机体凝血-纤溶系统平衡,诱发微血栓形成与毛细血管渗漏,最终形成内皮损伤-微循环障碍-器官功能衰竭的恶性循环<sup>[11-12]</sup>。相较于同类研究,本研究联合检测 sTM 与早期炎性介质清除率,证实 2 项指标可分别从血管内皮损伤、全身炎性反应控制 2 个维度互补,实现对患者风险的综合评估。

本研究发现,APACHE II 评分与 SOFA 评分均为 SAP 预后的独立预测指标,其中 SOFA 评分预测效能最佳( $AUC = 0.948$ ),说明器官功能障碍严重程度对患者短期预后的影响,远超机体整体生理功能紊乱。APACHE II 评分主要用于评估患者入院时整体病情危重程度<sup>[13]</sup>,而 SOFA 评分能更敏感地反映呼吸、循环、肾等序贯衰竭趋势<sup>[14]</sup>,与本研究 MODS 为最强危险因素( $OR = 13.125$ )相互印证。

血清 PCT 水平升高提示胰腺坏死继发肠道细菌移位、机体感染负荷加重<sup>[15-16]</sup>,其独立预测价值表明,

SAP 不良预后并非仅由无菌性炎症反应介导,继发感染是推动病情恶化的关键因素,因此 PCT 可作为临床早期启动抗感染治疗、控制感染源的重要判定指标。

组间对比显示,2 组患者 MODS 发生率存在显著差异,提示患者一旦出现呼吸、肾脏、循环等任一器官/系统功能衰竭,病情往往进入难以逆转的阶段<sup>[17-18]</sup>。本研究同时发现,单一器官功能障碍的发生率在 2 组间差异显著,也佐证了临床优先开展呼吸、肾脏功能保护,能够有效提升患者生存率,为临床制定器官功能支持的干预次序提供了理论依据。

本研究分别构建双指标预测模型(模型 1)与六指标联合预测模型(模型 2),结果证实模型 2 的预测效能得到明显提升。单一指标仅能反映 SAP 某一局部病理改变,存在评估局限性;模型 1 结合早期炎症介质清除率与 sTM,仅覆盖炎症反应控制、内皮损伤 2 个评估维度,信息完整性不足。而模型 2 整合炎症反应调控、血管内皮损伤、器官功能、感染负荷及整体病情危重度六大类指标,与 SAP“炎症反应爆发-内皮损伤-微循环障碍-多器官功能衰竭”的渐进式病理机制高度契合,更贴合疾病真实进展规律<sup>[19-20]</sup>。

从临床应用与统计学角度分析,单一检测指标易受患者基础疾病、标本采集时机、临床干预措施等因素干扰,造成预测结果偏倚。多指标联合模型可通过不同指标的病理机制互补,抵消系统误差,提升评估稳定性;早期炎症介质清除率反映 SIRS 的逆转能力,sTM 量化血管内皮损伤程度,PCT 体现感染负荷,APACHE II 评分与 SOFA 评分分别评估机体生理紊乱及器官衰竭进展,MODS 则代表终末器官损伤的临界节点。六项指标联合应用,可实现对 SAP 患者早期风险识别-动态病情监测-临床结局预判的全流程评估,这是单一评分系统或生化标志物无法实现的。

相较于目前已报道的 SAP 预后预测模型,本研究构建的列线图模型具备量化直观、操作简便、临床净获益突出等优势。既往多数预测模型依赖复杂计算公式或单一评分标准,临床实际应用受限<sup>[21]</sup>;本模型经 Bootstrap 内部验证及 DCA 检验证实,在大范围阈值内均可保持稳定的临床净获益,可直接用于患者早期风险分层,助力实现精准化、个体化诊疗。

本研究构建的预测模型及列线图,可为 SAP 临床管理提供多方面参考:对于模型评分高危的患者,可早期启动强化治疗策略,如及时应用 CRRT 清除炎症介质、加强器官支持治疗、优化抗感染方案等;对于低危患者,则可采用标准化治疗,避免过度干预带来的医疗资源浪费及并发症风险。此外,早期炎症介质清除率

与 sTM 水平的监测可作为治疗效果评估的动态指标,若治疗后炎症介质清除率未提升或 sTM 水平持续升高,提示需及时调整治疗方案。

本研究存在一定局限性:(1)为单中心回顾性研究,样本量有限且来源单一,可能存在选择偏倚,结果外推性需多中心大样本研究验证;(2)未纳入炎症因子基因多态性、治疗方案细节等潜在影响因素,模型维度仍有拓展空间;(3)随访时间仅聚焦 28 d 短期预后,对患者长期生存质量及并发症复发情况未做追踪分析。

## 4 结 论

综上所述,本研究明确了早期炎症介质清除率、sTM 水平等 6 项 SAP 患者 28 d 不良预后的影响因素,构建的多维度联合预测模型及列线图经内部验证显示预测效能良好,可为该类患者短期不良预后评估提供参考。该模型为临床早期风险分层提供了量化工具,同时强调了炎症反应调控、血管内皮保护及器官功能支持在 SAP 治疗中的重要性。鉴于本研究未开展外部验证,模型的泛化能力尚需多中心、大样本研究进一步验证,后续将通过扩大数据范围提升结论可信度,为临床治疗优化提供更可靠的依据。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

谢于祥:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;黎全国:实施研究过程,数据收集;潘宇翔:文献调研与整理;吴维雄:数据收集,分析整理;许慧慧:提出研究方向,论文终审

## 参考文献

- [1] 亚洲急危重症协会中国腹腔重症协作组.重症急性胰腺炎镇痛治疗中国专家共识(2022 版)[J].中华消化外科杂志,2022,21(12):1499-1509. DOI:10.3760/ema.j.cn115610-20221110-00683.
- [2] Capurso G, Ponz de Leon Pisani R, Lauri G, et al. Clinical usefulness of scoring systems to predict severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis with pre and post-test probability assessment[J]. United European Gastroenterol J, 2023, 11(9): 825-836. DOI: 10.1002/ueg2.12464.
- [3] 魏晓梅,叶丰进.基于 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路探讨大黄素对急性胰腺炎大鼠 Th17/Treg 平衡及炎症反应的影响[J].广东药科大学学报,2024,40(5):15-19. DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2024030504.
- [4] Chen H, Yuan X. The predictive efficacy of dynamic level changes of plasma endothelial microparticles and plasma soluble thrombomodulin on the prognosis of severe acute pancreatitis[J]. BMC Surg, 2025, 25(1):195. DOI: 10.1186/s12893-025-02929-2.
- [5] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J].中华外科杂志,2021,59(7):578-587. DOI: 10.3760/ema.j.cn112139-20210416-00172.
- [6] Zhang Y, Guo D, Zhou Y, et al. The dual balance of the cytokine network: Key messengers of immune activation and triggers of cytokine storm[J]. Biomarker Research, 2026, 14(1):73. DOI: 10.1186/

- s40364-026-00948-6.
- [7] Varga N, Bagiu IC, Vulcanescu DD, et al. IL-6 baseline values and dynamic changes in predicting sepsis mortality: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Biomolecules*, 2025, 15 (3): 407. DOI: 10.3390/biom15030407.
  - [8] Xie J, Lei R, Pei H, et al. Effect and safety of sivelestat on acute severe pancreatitis with systemic inflammatory response syndrome: A retrospective study [J]. *Sci Rep*, 2025, 15 (1): 150. DOI: 10.1038/s41598-024-84600-z.
  - [9] 吴雪滢, 李兰, 石佳华, 等. 重症急性胰腺炎多器官功能衰竭患者早期发生毛细血管渗漏综合征的临床表征研究 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2025, 56 (1): 277-283. DOI: 10.12182/20250160609.
  - [10] 邹莹, 王强荣, 樊琦, 等. CT 严重指数联合血清炎症细胞因子对 SAP 患者预后的评估 [J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2025, 23 (7): 110-112. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2025.07.032.
  - [11] Ogura T, Ueno S, Hakoda A, et al. Clinical impact of recombinant thrombomodulin administration on disseminated intravascular coagulation due to severe acute pancreatitis (Recover-AP study) [J]. *Ther Adv Gastroenterol*, 2025, 18: 17562848251353626. DOI: 10.1177/17562848251353626.
  - [12] Turcato G, Zaboli A, Filippi L, et al. Endothelial damage in sepsis: The interplay of coagulopathy, capillary leak, and vasoplegia-a physiopathological study [J]. *Clin Pract*, 2025, 15 (7): 120. DOI: 10.3390/clinpract15070120.
  - [13] 黄媛, 崔艳, 敖锦曦, 等. 舌下微循环、APACHE II 评分、NGAL 和 PCT 预测脓毒症相关性急性肾损伤的临床价值 [J]. *临床急诊杂志*, 2025, 26 (1): 66-72, 78. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2025.01.012.
  - [14] Moreno R, Rhodes A, Ranzani O, et al. Rationale and methodological approach underlying the development of the sequential organ failure assessment (SOFA)-2 score: A consensus statement [J]. *JAMA Netw Open*, 2025, 8 (10): e2545040. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2025.45040.
  - [15] 闫云, 赵璟, 范凤江, 等. 脓毒症肺损伤患者中医证型分布状况与肺损伤相关指标及 SOFA、APACHE II 评分的相关性分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43 (3): 175-178. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2025.03.032.
  - [16] 袁法伟, 刘栋. 序贯器官衰竭评分、血清超敏 C 反应蛋白及 D 二聚体与脓毒症所致急性呼吸窘迫综合征患者预后的相关分析 [J]. *中国综合临床*, 2024, 40 (3): 196-201. DOI: 10.3760/cma.j.cn101721-20230619-000221.
  - [17] 杨晶, 高青. 重症急性胰腺炎肠屏障受损诱导脓毒症的机制及治疗策略 [J]. *临床内科杂志*, 2025, 42 (5): 438-440. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.05.025.
  - [18] 张易, 俞荷花, 徐天鹏. 老年重症急性胰腺炎患者继发凝血功能障碍影响因素分析及预测模型建立 [J]. *天津医药*, 2025, 53 (11): 1180-1185. DOI: 10.11958/20252150.
  - [19] Li ZL, Zhang XC, Zhang XL, et al. Predicting mortality in intensive care unit patients with acute pancreatitis using an interpretable machine learning model [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2025, 12: 1592051. DOI: 10.3389/fmed.2025.1592051.
  - [20] 张萌, 张鹏飞, 许怀利, 等. 血清 Claudin-5、BTP 在重症急性胰腺炎合并急性肾损伤患者中的表达及与疾病严重程度的相关性 [J]. *疑难病杂志*, 2025, 24 (9): 1063-1068. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.09.008.
  - [21] Zhang C, Zou Z. Construction and verification of risk predictive nomogram in patients of connective tissue disease with severe pneumonia [J]. *Int J Gen Med*, 2025, 18: 3515-3524. DOI: 10.2147/IJGM.S515976.

(收稿日期: 2026-03-12)

作者 · 编者 · 读者

## 沉痛悼念《疑难病杂志》编委会顾问王永炎院士

中国工程院院士、中国中医科学院名誉院长王永炎同志, 因病医治无效, 于 2026 年 8 月 30 日在北京逝世, 享年 87 岁。

王永炎, 男, 汉族, 天津人, 1938 年 9 月 29 日出生。1962 年 9 月参加工作, 1977 年 11 月加入中国共产党。历任北京中医学院院长、北京中医药大学校长、中国中医研究院院长、中国中医科学院名誉院长、中国中医科学院中医临床基础医学研究所首任所长, 受聘为中央文史研究馆馆员。1997 年当选中国工程院院士。曾获全国先进工作者、全国五一劳动奖章等荣誉。

王永炎院士在教育、医疗、科研等多个领域做出了重要贡献。从教六十余载, 创新中医人才培养模式, 培养大批高层次中医药骨干人才; 作为中医脑病学科奠基人, 建立中风病诊疗及评价标准, 开拓中医药标准化事业, 推动中医药标准走向国际; 主持“方剂关键科学问题的基础研究”(973 项目), 创新中药复方研究范式, 实现从理论创新到产业转化的全链条突破。

王永炎院士曾任《疑难病杂志》第一、二、三、四届编委会顾问, 在杂志的创办过程中给予了无私关怀和悉心指导, 促进了期刊的成长与发展。他的逝世, 使我们失去了一位德高望重的长者、医者和师者, 将永远为我们所铭记和追思!

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.011

论著 · 临床

# 基于主动脉 CTA 的机器学习预测升主动脉置换术后残余主动脉夹层再扩张

张洪博, 赵蕾, 薛源, 张臣, 李海洋, 马晓海



基金项目: 国家自然科学基金(82471929, 82071875); 国家重点研发计划(2024YFC2417504)

作者单位: 100029 北京, 首都医科大学附属北京安贞医院介入诊疗科(张洪博、张臣、马晓海), 医学影像科(赵蕾),

冠心病外科中心三区(薛源、李海洋)

通信作者: 马晓海, E-mail: maxi8238@ yahoo.com

【摘要】 目的 探索机器学习(ML)用于整合主动脉 CT 血管成像(CTA)参数与临床指标对于升主动脉置换术后残余主动脉夹层(rAD)患者再扩张的预测价值。方法 回顾性选取 2017 年 9 月—2020 年 10 月期间在北京安贞医院接受升主动脉置换术的主动脉夹层(AD)患者 156 例,按 7:3 的比例随机分层抽样将其分为训练集和验证集。人工测量主动脉 CTA 相关参数并收集临床参数,使用单因素 Logistic 回归及最小绝对收缩和选择算子回归筛选变量。随后,使用随机森林(RF)、极端梯度提升(XGBoost)和支持向量机(SVM)构建预测模型。最后,使用受试者工作特征曲线下面积(AUC)评价模型效能。结果 经过 4.7 年的中位随访时间后,总共 36 例(23.1%)患者发生再扩张事件。在特征筛选后,身高、高血压病史、破口数量、髂分叉水平主动脉最大真腔直径及髂分叉层面假腔面积被纳入 ML 模型。在 ML 模型中,RF、SVM 及 XGBoost 模型在训练集中 AUC 分别为 1.000(1.000~1.000)、0.932(0.865~0.984)及 1.000(1.000~1.000),而在验证集中则分别为 0.865(0.703~0.978)、0.855(0.706~0.967)及 0.795(0.598~0.936)。结论 研究构建的 ML 模型可用于 rAD 患者的预后预测,其中 RF 模型在验证集中效果最好,或许将有助于改善 rAD 患者的临床管理。

【关键词】 主动脉置换术后;残余主动脉夹层;动脉 CT 血管成像;机器学习;预测模型

【中图分类号】 R445;R543.1

【文献标识码】 A

**Machine learning-based prediction of re-dilation of residual aortic dissection after ascending aortic replacement using aortic CTA** Zhang Hongbo\*, Zhao Lei, Xue Yuan, Zhang Chen, Li Haiyang, Ma Xiaohai.\* Department of Interventional

Diagnosis and Therapy, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82471929, 82071875); National Key Research and Development Program of China (2024YFC2417504)

Corresponding author: Ma Xiaohai, E-mail: maxi8238@ yahoo.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the predictive value of machine learning (ML) models that integrate aortic computed tomography angiography (CTA) parameters and clinical variables for re-dilation in patients with residual aortic dissection (rAD) after ascending aortic replacement. **Methods** A total of 156 patients with aortic dissection (AD) who underwent ascending aortic replacement at Beijing Anzhen Hospital between September 2017 and October 2020 were retrospectively included. Patients were randomly and stratifiedly divided into a training set and a validation set at a 7:3 ratio. Aortic CTA-derived parameters were manually measured, and clinical variables were collected. Feature selection was performed using univariate logistic regression and least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression. Subsequently, prediction models were constructed using random forest (RF), extreme gradient boosting (XGBoost), and support vector machine (SVM). Model performance was evaluated using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). **Results** After a median follow-up of 4.7 years, re-dilation events occurred in 36 patients (23.1%). Following feature selection, height, history of hypertension, number of entry tears, maximum true lumen diameter at the iliac bifurcation level, and false lumen area at the iliac bifurcation level were included in the ML models. In the training set, the AUCs of the RF, SVM, and XGBoost models were 1.000 (1.000–1.000), 0.932 (0.865–0.984), and 1.000 (1.000–1.000), respectively. In the validation set, the corresponding AUCs were 0.865 (0.703–0.978), 0.855 (0.706–0.967), and 0.795 (0.598–0.936), respectively. **Conclusion** The ML models developed in this study demonstrate potential utility for prognostic prediction in patients with rAD after ascending aortic re-

placement. Among them, the RF model showed the best performance in the validation set, which may contribute to improved clinical management of patients with rAD.

**【Key words】** Aortic dissection; Residual aortic dissection; Aortic computed tomography angiography; Machine learning; Prediction model

主动脉夹层(aortic dissection, AD)是一种发病率相对较低但病死率高的疾病,尤其是斯坦福 A 型主动脉夹层(Stanford type A aortic dissection, TAAD),其病死率会按照每小时 1% 的速度增长<sup>[1-3]</sup>。升主动脉置换术是治疗 TAAD 的主要方法,它有效降低了 AD 患者的病死率<sup>[1,4-5]</sup>。但是 TAAD 通常撕裂范围不局限于升主动脉,而是可能一直延伸至腹主动脉甚至髂动脉。由于降主动脉受累的患者通常累及腹腔干、肠系膜动脉及肾动脉开口,导致传统腔内修复术很难应用,而降主动脉置换手术难度及相关风险均较高,也难以常规应用。因此,目前的指南不推荐对 TAAD 进行全程修复,因此在升主动脉置换术后仍可能长期存在残余主动脉夹层(residual AD, rAD),有可能导致主动脉进一步扩张甚至破裂<sup>[6-9]</sup>。早期预测再扩张风险较高的 rAD 患者可能有助于改善其管理和远期预后。

由于缺乏高质量研究,现行指南尚未提供针对 rAD 再扩张的预后指标或风险分层方法<sup>[1,3]</sup>。一些既往研究仅提出了少数用于预测 rAD 再扩张的指标,例如内膜破口数量和主动脉直径等<sup>[7,10-12]</sup>。然而, rAD 再扩张往往由多种因素共同作用而非单一决定因素所致,仅依赖这些有限而孤立的指标显然不足。机器学习(machine learning, ML)能够使计算机从数据中学习并进行预测,涵盖多种可构建非线性模型的算法,而这类模型通常难以通过传统方法建立。与传统模型相比,非线性模型具有更强的拟合能力、更高的灵活性和更好的鲁棒性(Robust)<sup>[13-14]</sup>。在血管疾病预后预测方面,基于 ML 算法构建的预测模型往往较传统模型具有更优的预后判别性能<sup>[15-17]</sup>。因此,本研究旨在通过整合大规模临床与影像数据,构建用于预测 rAD 再扩张的 ML 模型,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 回顾性纳入 2017 年 9 月—2020 年 10 月在北京安贞医院接受升主动脉置换术的 TAAD 患者 156 例,男 123 例,女 33 例,中位年龄 47(40~54)岁,TAAD 定义累及升主动脉的 AD<sup>[1,3]</sup>。本研究通过医院伦理委员会审查(2025122x),知情同意书被伦理委员会豁免。纳入标准:因 TAAD 行升主动脉置换术,伴或不伴主动脉弓置换术、降主动脉冷冻象鼻支架置入术或主动脉瓣置换术。排除标准:(1)接受过除冷冻象鼻手术以外的降主动脉手术;(2)远端主动脉

不存在 rAD;(3)术后 1 个月内二次手术;(4)缺乏术后 1 个月内主动脉 CTA 资料;(5)未按标准随访方案进行随访。

**1.2 主动脉 CTA 图像获取** CTA 图像采用以下设备之一获取:256 排 CT 扫描仪(Revolution,通用电气医疗,美国威斯康星州密尔沃基)、320 排 CT 扫描仪(Aquilion One,东芝医疗,日本东京)或 128 排双源 CT 扫描仪(Somatom Definition Flash,西门子医疗,德国埃朗根)。对比剂(优维显,拜耳医疗,60~90 ml)经肘静脉以 3~5 ml/s 的速度注射。注射对比剂后对升主动脉密度进行监测,当密度超过 200 Hounsfield 单位时开始 CT 数据采集。扫描参数如下:管电压 100~120 kVp,管电流 320 mAs,旋转时间 280 ms,层厚 0.625 mm。

**1.3 CTA 数据测量** 所有患者术后主动脉 CTA 数据均由 2 名具有 10 年以上主动脉 CTA 诊断经验的放射科医师进行分析。分析过程中医师对患者的临床信息保持盲法,并使用 RadiAnt DICOM Viewer(Medixant 公司,波兰)进行图像处理与测量。术后 1 个月内获取的 CTA 图像(基线 CTA)用于分析及预测模型的构建。测量指标包括破口数量及直径、髂分叉以上 AD 累及长度及胸 10(T<sub>10</sub>)、腹腔干及髂分叉层面的主动脉真、假腔直径、周长及面积。使用随访时获得的临床数据及 CTA 图像以判断再扩张的发生。再扩张事件定义为 rAD 术后任意 1 年内最大扩张超过 10 mm、降主动脉覆膜支架手术或外科置换术。

**1.4 数据处理与模型构建** 按 7:3 的比例通过随机分层抽样的方式将整个队列随机划分为训练集和验证集。预后预测及风险分层模型在训练集中构建,并在验证集中进行验证。首先,采用单因素 Logistic 回归分析筛选与终点事件显著相关的变量,只有单因素 Logistic 回归中  $P < 0.05$  的变量能够进入下一步。随后,使用最小绝对收缩与选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)进一步筛选与终点事件关联最强的变量。最后,基于随机森林(random forest, RF)、支持向量机(support vector machine, SVM)和 XGBoost 算法使用 LASSO 筛选得到的变量构建预测模型。

**1.5 统计学方法** 采用 SPSS 25.0、R 语言 4.1.2 和 Python 3.7 完成统计分析,所有检验均为双侧检验。连续变量以中位数(四分位数间距)[ $M(Q_1, Q_3)$ ]表

示,并采用曼-惠特尼(Man Whitney)*U* 检验进行比较。分类变量以频数或构成比(%)表示,采用 $\chi^2$  检验进行比较。ML 模型使用受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operating characteristic curves, AUC)评估。 $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床资料比较 本研究共纳入 156 例患者,经过中位随访时间 4.7 年后,总共 36 例(23.1%)患者发生再扩张事件,根据再扩张事件发生情况分为再扩张组(36 例)与非再扩张组(120 例)。再扩张组身高

明显高于非再扩张组,高血压发生率明显低于非再扩张组( $P<0.01$ ),余指标比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

2.2 2 组 CTA 资料比较 再扩张组残余破口数量、最大残余破口大小、髂分叉以上总 AD 长度、髂分叉层面主动脉真腔最大径、腹腔干及髂分叉层面主动脉假腔最大径、腹腔干及髂分叉层面主动脉假腔周长、腹腔干及髂分叉层面主动脉假腔面积显著高于非再扩张组( $P<0.01$  或  $P<0.05$ ),其余指标比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表 1 再扩张组与非再扩张组临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical variables between the re-dilation group and the non-re-dilation group

| 项 目                                                                                 | 非再扩张组( <i>n</i> = 120) | 再扩张组( <i>n</i> = 36) | $\chi^2/Z$ 值 | <i>P</i> 值 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|--------------|------------|
| 男性[例(%)]                                                                            | 92(76.7)               | 31(86.1)             | 1.481        | 0.224      |
| 年龄[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ),岁]                   | 47.5(41.3,53.0)        | 45.0(34.5,52.0)      | 1.900        | 0.057      |
| 身高[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ),cm]                  | 172.0(168.0,176.0)     | 175.0(173.3,180.0)   | 3.600        | <0.001     |
| 体质量[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ),kg]                 | 80.0(70.0,90.0)        | 80.0(70.0,86.8)      | 0.500        | 0.617      |
| BMI[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ),kg/m <sup>2</sup> ] | 27.0(24.2,29.6)        | 25.3(23.3,28.2)      | 1.685        | 0.092      |
| 高血压病史[例(%)]                                                                         | 85(70.8)               | 13(36.1)             | 14.295       | <0.001     |
| 吸烟史[例(%)]                                                                           | 58(48.3)               | 19(52.8)             | 0.219        | 0.640      |
| 过度饮酒史[例(%)]                                                                         | 38(31.7)               | 11(30.6)             | 0.016        | 0.900      |

表 2 再扩张组与非再扩张组 CTA 资料比较 [*M*(*Q*<sub>1</sub>,*Q*<sub>3</sub>)]

Tab.2 Comparison of CTA characteristics between the re-dilation group and the non-re-dilation group

| 项 目                            | 非再扩张组( <i>n</i> = 120) | 再扩张组( <i>n</i> = 36) | <i>Z</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|--------------------------------|------------------------|----------------------|------------|------------|
| 残余破口数量(个)                      | 4.0(3.0,5.0)           | 7.0(5.0,8.8)         | 6.019      | <0.001     |
| 最大残余破口大小(mm)                   | 4.8(3.3,6.8)           | 6.6(5.6,8.0)         | 3.689      | <0.001     |
| 髂分叉以上总夹层长度(mm)                 | 283.4(237.8,303.3)     | 309.1(288.8,331.5)   | 4.110      | <0.001     |
| 对应层面的主动脉真腔最大径(mm)              |                        |                      |            |            |
| 第 10 胸椎层面                      | 22.4(19.1,27.9)        | 23.3(20.7,25.3)      | 0.084      | 0.933      |
| 腹腔干层面                          | 23.5(20.2,25.8)        | 23.6(21.3,26.0)      | 0.284      | 0.776      |
| 髂分叉层面                          | 17.6(15.9,19.8)        | 18.9(17.7,23.3)      | 3.309      | 0.001      |
| 对应层面的主动脉假腔最大径(mm)              |                        |                      |            |            |
| 第 10 胸椎层面                      | 30.1(27.3,33.5)        | 30.9(28.0,34.5)      | 0.820      | 0.412      |
| 腹腔干层面                          | 27.8(26.0,30.5)        | 29.1(27.1,32.6)      | 2.442      | 0.015      |
| 髂分叉层面                          | 20.1(14.9,23.0)        | 23.6(21.6,26.6)      | 4.347      | <0.001     |
| 对应层面的主动脉真腔周长(cm)               |                        |                      |            |            |
| 第 10 胸椎层面                      | 6.0(5.5,6.9)           | 5.6(4.9,7.2)         | 0.892      | 0.373      |
| 腹腔干层面                          | 6.1(5.4,6.7)           | 5.9(5.2,6.4)         | 1.174      | 0.241      |
| 髂分叉层面                          | 4.9(4.3,5.5)           | 4.9(4.7,6.0)         | 1.361      | 0.174      |
| 对应层面的主动脉真腔面积(cm <sup>2</sup> ) |                        |                      |            |            |
| 第 10 胸椎层面                      | 2.3(1.6,3.3)           | 2.1(1.3,3.2)         | 0.896      | 0.370      |
| 腹腔干层面                          | 2.5(1.8,2.9)           | 2.1(1.7,2.6)         | 1.314      | 0.189      |
| 髂分叉层面                          | 1.7(1.3,2.1)           | 1.7(1.3,2.1)         | 0.265      | 0.791      |
| 对应层面的主动脉假腔周长(cm)               |                        |                      |            |            |
| 第 10 胸椎层面                      | 9.7(8.6,11.3)          | 9.9(8.6,10.5)        | 0.250      | 0.802      |
| 腹腔干层面                          | 8.5(7.6,9.5)           | 9.1(8.2,9.9)         | 2.084      | 0.037      |
| 髂分叉层面                          | 5.9(4.1,6.9)           | 7.3(6.7,8.3)         | 4.794      | <0.001     |
| 对应层面的主动脉假腔面积(cm <sup>2</sup> ) |                        |                      |            |            |
| 第 10 胸椎层面                      | 5.0(3.9,6.5)           | 5.4(4.1,6.3)         | 0.635      | 0.525      |
| 腹腔干层面                          | 4.0(3.3,5.3)           | 4.6(4.0,5.5)         | 2.164      | 0.030      |
| 髂分叉层面                          | 1.8(1.1,2.6)           | 2.6(2.0,3.6)         | 3.919      | <0.001     |

2.3 特征筛选 本研究总共纳入 28 个变量,在单因素 Logistic 回归中共有 11 个变量  $P<0.05$ ,见表 3。这 11 个变量随后被纳入 LASSO 回归,最终筛选出 5 个变量,分别为身高、高血压病史、破口数量、髂分叉水平主动脉最大真腔直径及髂分叉层面假腔面积 ( $P<0.05$ ),见表 4、图 1。

2.4 ML 模型 在使用 LASSO 筛选后,3 种 ML 算法被用于构建最终模型。RF、SVM 及 XGBoost 模型在训练集中 AUC 分别为 1.000(1.000~1.000)、0.932(0.865~0.984)及 1.000(1.000~1.000),而在验证集中则分别为 0.865(0.703~0.978)、0.855(0.706~0.967)及 0.795(0.598~0.936),见表 5、图 2。

表 3 训练集中的单因素 Logistic 回归结果

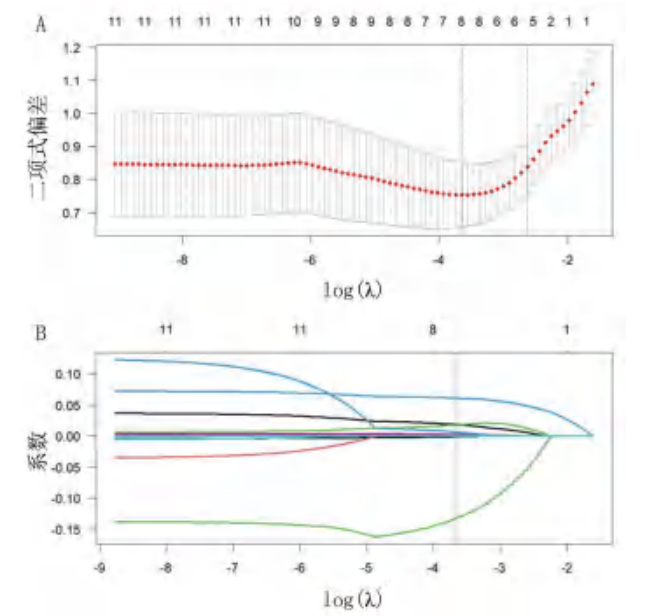
| Tab.3 Results of univariate Logistic regression analysis in the training set |                    |       |        |        |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------|--------|--------|
| 项 目                                                                          | OR(95%CI)          | SE 值  | Wald 值 | P 值    |
| 男性                                                                           | 1.650(0.511~5.325) | 0.598 | 0.702  | 0.402  |
| 年龄(岁)                                                                        | 0.943(0.898~0.990) | 0.025 | 5.635  | 0.018  |
| 身高(cm)                                                                       | 1.087(1.023~1.156) | 0.031 | 7.187  | 0.007  |
| 体质量(kg)                                                                      | 0.995(0.967~1.023) | 0.014 | 0.129  | 0.719  |
| 高血压病史                                                                        | 0.222(0.087~0.564) | 0.477 | 9.994  | 0.002  |
| 吸烟史                                                                          | 1.182(0.488~2.863) | 0.451 | 0.137  | 0.711  |
| 过度饮酒史                                                                        | 1.163(0.461~2.934) | 0.472 | 0.102  | 0.750  |
| 残余破口数量                                                                       | 1.771(1.378~2.275) | 0.128 | 19.947 | <0.001 |
| 最大残余破口大小(mm)                                                                 | 1.139(1.004~1.293) | 0.064 | 4.097  | 0.043  |
| 髂分叉以上总夹层长度(mm)                                                               | 1.014(1.004~1.023) | 0.005 | 8.291  | 0.004  |
| 对应层面的主动脉真腔最大径(mm)                                                            |                    |       |        |        |
| 第 10 胸椎层面                                                                    | 0.927(0.823~1.045) | 0.061 | 1.533  | 0.216  |
| 腹腔干层面                                                                        | 0.930(0.823~1.053) | 0.063 | 1.312  | 0.252  |
| 髂分叉层面                                                                        | 1.159(1.011~1.329) | 0.070 | 4.461  | 0.035  |
| 对应层面的主动脉假腔最大径(mm)                                                            |                    |       |        |        |
| 第 10 胸椎层面                                                                    | 1.015(0.944~1.091) | 0.037 | 0.157  | 0.692  |
| 腹腔干层面                                                                        | 1.125(1.002~1.264) | 0.059 | 3.976  | 0.046  |
| 髂分叉层面                                                                        | 1.085(1.015~1.160) | 0.034 | 5.807  | 0.016  |
| 对应层面的主动脉真腔周长(cm)                                                             |                    |       |        |        |
| 第 10 胸椎层面                                                                    | 0.677(0.441~1.040) | 0.219 | 3.179  | 0.075  |
| 腹腔干层面                                                                        | 0.787(0.498~1.245) | 0.234 | 1.045  | 0.307  |
| 髂分叉层面                                                                        | 1.081(0.700~1.670) | 0.222 | 0.124  | 0.725  |
| 对应层面的主动脉真腔面积(cm <sup>2</sup> )                                               |                    |       |        |        |
| 第 10 胸椎层面                                                                    | 0.794(0.536~1.175) | 0.200 | 1.332  | 0.249  |
| 腹腔干层面                                                                        | 0.852(0.523~1.390) | 0.249 | 0.410  | 0.522  |
| 髂分叉层面                                                                        | 1.013(0.529~1.941) | 0.332 | 0.002  | 0.968  |
| 对应层面的主动脉假腔周长(cm)                                                             |                    |       |        |        |
| 第 10 胸椎层面                                                                    | 1.011(0.837~1.221) | 0.096 | 0.013  | 0.908  |
| 腹腔干层面                                                                        | 1.257(0.945~1.671) | 0.145 | 2.469  | 0.116  |
| 髂分叉层面                                                                        | 1.371(1.090~1.724) | 0.117 | 7.293  | 0.007  |
| 对应层面的主动脉假腔面积(cm <sup>2</sup> )                                               |                    |       |        |        |
| 第 10 胸椎层面                                                                    | 1.073(0.872~1.320) | 0.106 | 0.439  | 0.508  |
| 腹腔干层面                                                                        | 1.279(0.972~1.683) | 0.140 | 3.095  | 0.079  |
| 髂分叉层面                                                                        | 1.394(1.065~1.826) | 0.138 | 5.829  | 0.016  |

表 4 LASSO 回归筛选出的变量及其系数

Tab.4 Variables selected by LASSO regression and their coefficients

| 特征                          | 系数           |
|-----------------------------|--------------|
| 截距                          | -5.185207464 |
| 身高(cm)                      | 0.008988724  |
| 高血压病史                       | -0.302415146 |
| 残余破口数量                      | 0.293384736  |
| 髂分叉水平主动脉最大真腔直径(mm)          | 0.039714582  |
| 髂分叉层面假腔面积(cm <sup>2</sup> ) | 0.086329755  |

注:LASSO 回归通过在 Logistic 回归模型中引入 L1 惩罚项,对回归系数进行收缩,并将部分系数压缩为 0 以实现变量筛选。 $\lambda$  值通过交叉验证确定,最终保留非零系数对应的变量用于后续多因素分析。



注:A. 二项式偏差随参数  $\log(\lambda)$  的变化曲线;B. 各特征系数随  $\log(\lambda)$  变化情况,不同颜色曲线表示各特征变量的回归系数路径,展示其随  $\log(\lambda)$  变化的收缩过程。随着  $\lambda$  增大,回归系数逐渐趋近于 0,部分变量被剔除。垂直灰线对应最终纳入分析的变量。

图 1 采用 LASSO 算法进行变量筛选

**Fig.1** Variable selection using the least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) method

表 5 机器学习模型的 AUC、截断值、敏感度及特异度

**Tab.5** The AUC, cut-off value, sensitivity and specificity of the machine learning model

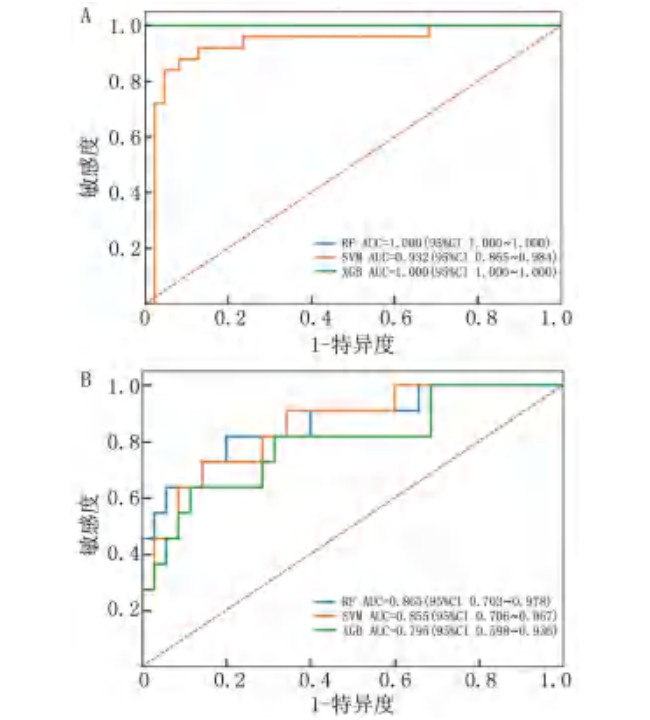
| 模型      | 训练集 AUC            | 验证集 AUC            | 截断值   | 敏感度   | 特异度   |
|---------|--------------------|--------------------|-------|-------|-------|
| RF      | 1.000(1.000~1.000) | 0.865(0.703~0.978) | 0.638 | 1.000 | 1.000 |
| SVM     | 0.932(0.865~0.984) | 0.855(0.706~0.967) | 0.441 | 0.880 | 0.918 |
| XGBoost | 1.000(1.000~1.000) | 0.795(0.598~0.936) | 0.830 | 1.000 | 1.000 |

注:RF.随机森林,SVM.支持向量机,AUC.受试者工作特征曲线下面积,截断值为训练集确定,并获取对应的敏感度和特异度。

### 3 讨论

在本研究中,笔者首先识别了与 rAD 再扩张发生最为密切相关的 5 个变量。随后,基于 3 种 ML 算法构建了预测模型。3 种 ML 模型都取得了较好的效果,其中 RF 在验证集中表现最好,AUC 达 0.865,这说明 ML 模型能够有效识别 rAD 患者中发生再扩张的高风险人群,从而有助于优化患者管理并提升临床决策的科学性。

尽管外科手术已切除原发破口,但远端残余破口的存在仍是促发 rAD 相关不良事件(rAAEs)的重要不利因素。Kawahito 等<sup>[18]</sup>此前的研究发现,残余破口的存在可显著降低 rAD 患者的无事件生存率。在本研究中,残余破口数量及最大残余破口大小是预测 rAD 再扩张的主要因素,其中残余破口数量被纳入了最终



注:A. ML 模型在训练集中的 ROC 曲线;B. ML 模型在验证集中的 ROC 曲线;RF.随机森林,SVM.支持向量机,XGB.XGBoost。

图 2 ML 模型在训练集和验证集中的 ROC 曲线

**Fig.2** Receiver operating characteristic (ROC) curve of the machine learning model in the training and validation sets

模型。既往研究表明,rAD 区域的最大直径可用于预测 rAD 再扩张的发生风险<sup>[7,10]</sup>。在本研究中,单因素 Logistic 回归分析发现髂分叉层面的主动脉真腔最大径、腹腔干及髂分叉层面的主动脉假腔最大径都对 rAD 再扩张具有预测意义。除直径指标外,本研究还测量了主动脉特定层面真假腔的面积和周长,发现髂分叉层面的假腔周长及面积也对 rAD 再扩张具有预测意义,其中髂分叉层面的假腔面积还被纳入了最终模型。该结果强调,在评估 rAD 再扩张风险时,应采用更加精细和全面的主动脉测量指标,而不应仅依赖于最大管腔直径。

此外,本研究还发现,未发生 rAD 再扩张的患者高血压患病率更低且身高更高。该现象可能与以下因素有关:无高血压的 rAD 患者往往伴随其他高风险特征,如夹层累及范围更广或存在致病性基因变异<sup>[19-20]</sup>;除此之外,身高较高的患者可能患有马凡综合征等结缔组织病<sup>[21]</sup>,但本研究纳入人群只有 2 例经过基因诊断确诊为马凡综合征,因此未进行单独分析。

在预测 rAD 患者预后方面,既往研究多基于 Logistic 回归单独识别危险因素<sup>[7,10-11]</sup>。然而,这类研究通常仅纳入有限的风险因素,且未进一步构建完整的预测模型。由于能够同时拟合线性与非线性关系,

ML 在临床预测模型的构建中具有重要优势。本研究使用 ML 方法构建的模型取得了优异的预测性能,这有望优化 rAD 患者的术后管理。

本研究存在以下局限性。首先,本研究为基于单中心数据的初步研究,样本量相对较小且未进行外部验证。后续研究将扩大纳入人群并积极寻求多中心合作,以对模型进行进一步验证。其次,本研究主要依赖人工测量的 CTA 特异性指标,可能无法全面反映患者主动脉的真实状态。未来研究计划引入深度学习算法,实现对主动脉相关特征的更全面提取。

综上所述,本研究采用 ML 算法构建了 rAD 再扩张的预测模型,在验证集中表现出良好的预测性能。该方法有望显著提升 rAD 患者的术后管理水平。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

张洪博:数据收集与分析、统计学分析、论文撰写;赵蕾:统计学分析、论文修改;薛源:数据收集与分析;张臣:数据收集;李海洋:设计研究方案、论文修改;马晓海:设计研究方案,论文终审

**参考文献**

- [1] Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J 3rd, et al. 2022 ACC/AHA guideline for the diagnosis and management of aortic disease: A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. Circulation, 2022, 146 ( 24 ): e334-e482. DOI: 10. 1161/ CIR.0000000000001106.
- [2] Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection ( IRAD ): New insights into an old disease[J]. JAMA, 2000, 283 ( 7 ): 897-903. DOI:10.1001/jama.283.7.897.
- [3] Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases[J]. European Heart Journal, 2024, 45 ( 36 ): 3538-3700. DOI:10.1093/eurheartj/ehae179.
- [4] 马晓海,张兆琪,范占明,等.Stanford A 型主动脉夹层改良“象鼻”手术的影像学随访研究[J].疑难病杂志,2009,8(8):458-460.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2009.08.004.
- [5] 叶华安,封加涛,彭峰,等.急性 Stanford A 型主动脉夹层的外科治疗体会[J].疑难病杂志,2016,15(11):1101-1103,1107. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2016.11.001.
- [6] Kimura N, Itoh S, Yuri K, et al. Reoperation for enlargement of the distal aorta after initial surgery for acute type A aortic dissection[J]. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2015, 149 ( 2 Suppl ): S91-S98.e1. DOI:10.1016/j.jtcvs.2014.08.008.
- [7] Gaudry M, Porto A, Guivier-Curien C, et al. Results of a prospective follow-up study after type A aortic dissection repair: A high rate of distal aneurysmal evolution and reinterventions[J]. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2021, 61(1): 152-159. DOI:10.1093/ejcts/ezab317.
- [8] Haensig M, Schmidt A, Staab H, et al. Endovascular repair of the thoracic or thoracoabdominal aorta following the frozen elephant trunk procedure[J]. The Annals of Thoracic Surgery, 2020, 109(3): 695-701. DOI:10.1016/j.athoracsur.2019.07.011.

- [9] Kim JK, Goh JH, Kim JB, et al. Predictors of late adverse events in patients with surgically treated type I aortic dissection[J]. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2024, 68(4): 444-453. DOI:10.1016/j.ejvs.2024.05.004.
- [10] Yamashita Y, Joo K, Okamoto K, et al. Postoperative maximal aortic diameter is a significant predictor of dilation of the residual dissected aorta after aortic replacement for acute DeBakey type I aortic dissection[J]. Annals of Vascular Surgery, 2022, 81: 121-128. DOI:10.1016/j.avsg.2021.09.043.
- [11] Heo W, Song SW, Lee KH, et al. Residual arch tears and major adverse events after acute DeBakey type I aortic dissection repair[J]. The Annals of Thoracic Surgery, 2018, 106(4): 1079-1086. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.05.067.
- [12] Ueki C, Tsuneyoshi H. Late aortic expansion after thoracic endovascular aortic repair for chronic DeBakey IIIb dissection[J]. The Annals of Thoracic Surgery, 2021, 111(4): 1271-1277. DOI:10.1016/j.athoracsur.2020.06.070.
- [13] Van den Eynde J, Lachmann M, Laugwitz KL, et al. Successfully implemented artificial intelligence and machine learning applications in cardiology: State-of-the-art review[J]. Trends in Cardiovascular Medicine, 2023, 33 ( 5 ): 265-271. DOI: 10.1016/j.tcm.2022.01.010.
- [14] Greener JG, Kandathil SM, Moffat L, et al. A guide to machine learning for biologists[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2022, 23(1): 40-55. DOI:10.1038/s41580-021-00407-0.
- [15] Li B, Feridooni T, Cuen-Ojeda C, et al. Machine learning in vascular surgery: A systematic review and critical appraisal[J]. NPJ Digital Medicine, 2022, 5 ( 1 ): 7. DOI: 10.1038/s41746-021-00552-y.
- [16] Li B, Aljabri B, Verma R, et al. Machine learning to predict outcomes following endovascular abdominal aortic aneurysm repair[J]. British Journal of Surgery, 2023, 110(12): 1840-1849. DOI:10.1093/bjs/znad287.
- [17] Flores AM, Demsas F, Leeper NJ, et al. Leveraging machine learning and artificial intelligence to improve peripheral artery disease detection, treatment, and outcomes[J]. Circulation Research, 2021, 128(12): 1833-1850. DOI:10.1161/CIRCRESA-HA.121.318224.
- [18] Kawahito K, Aizawa K, Kimura N, et al. Influence of residual primary entry following the tear-oriented strategy for acute type A aortic dissection[J]. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2022, 61(5): 1077-1084. DOI:10.1093/ejcts/ezab456.
- [19] Wu S, Cao C, Lun Y, et al. Age-related differences in acute aortic dissection[J]. Journal of Vascular Surgery, 2022, 75(2): 473-483. e4. DOI:10.1016/j.jvs.2021.08.086.
- [20] Duan Y, Xiong J, Lai Z, et al. Analysis of the genetic contribution to thoracic aortic aneurysm or dissection in a prospective cohort of patients with familial and sporadic cases in East China[J]. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2023, 18 ( 1 ): 251. DOI: 10.1186/s13023-023-02855-7.
- [21] Rylski B, Bavaria JE, Beyersdorf F, et al. Type A aortic dissection in Marfan syndrome: Extent of initial surgery determines long-term outcome[J]. Circulation, 2014, 129 ( 13 ): 1381-1386. DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.113.005865.

(收稿日期:2026-01-23)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.012

论著 · 临床

# 血清 ADAR1、TMTC1、Hcy 水平与脑梗死患者颈动脉狭窄程度的关系及对抗凝后发生血管性事件的预测价值

王雯,俞明明,辛家厚,黄海滨,刘红娟,刘学春



基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目 (2022e07020029)

作者单位: 230031 合肥,中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院神经内科(王雯、俞明明、辛家厚、黄海滨、刘红娟);

230011 合肥,合肥市第二人民医院神经内科(刘学春)

通信作者: 王雯, E-mail: hqeqz1@163.com

**【摘要】目的** 探讨血清 RNA 腺苷脱氨酶 1 (ADAR1)、靶向钙黏蛋白 1 的跨膜 O-甘露糖基转移酶 (TMTC1)、同型半胱氨酸 (Hcy) 水平与急性脑梗死 (ACI) 患者颈动脉狭窄程度的关系及对抗凝后发生血管性事件的预测价值。**方法** 选取 2022 年 7 月—2025 年 7 月中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院神经内科治疗的 ACI 患者 108 例作为 ACI 组,将患者根据颈动脉狭窄程度分为轻度 35 例、中度 39 例、重度 34 例,根据抗凝后是否发生血管性事件分为发生亚组 23 例与未发生亚组 85 例,另选取同期医院健康体检者 108 例作为 NC 组。采用 ELISA 法检测血清 ADAR1、Hcy 水平,RT-qPCR 法检测 TMTC1 mRNA 表达;ROC 曲线分析 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 对 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的预测价值;决策曲线分析 (DCA) 和临床影响曲线 (CIC) 分析联合预测模型的临床实用性。**结果** ACI 组血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 水平均高于 NC 组 ( $t/P=42.848/<0.001$ 、 $48.584/<0.001$ 、 $31.975/<0.001$ );随着颈动脉狭窄程度逐渐加重,ACI 患者血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 水平依次升高 ( $F/P=32.270/<0.001$ 、 $60.602/<0.001$ 、 $48.823/<0.001$ );发生亚组 NIHSS 评分及血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 水平均显著高于未发生亚组 ( $t/P=7.024/<0.001$ 、 $8.043/<0.001$ 、 $7.995/<0.001$ 、 $7.879/<0.001$ );血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 水平单独及三者联合预测 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的 AUC 分别为 0.804、0.805、0.810、0.921,三者联合预测效能优于单一指标预测 ( $Z/P=2.207/0.027$ 、 $2.268/0.023$ 、 $2.108/0.035$ );风险阈值在 0.03~0.67 时,三者联合预测 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的净收益高于 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 单独检测;且联合模型与 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的实际情况具有较高的符合率。**结论** ACI 患者血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 水平升高,与颈动脉狭窄严重程度、抗凝后血管性事件密切相关,且三者联合检测对 ACI 患者抗凝后血管性事件具有一定的预测价值。

**【关键词】** 急性脑梗死;RNA 腺苷脱氨酶 1;靶向钙黏蛋白 1 的跨膜 O-甘露糖基转移酶;同型半胱氨酸;颈动脉狭窄;抗凝后血管性事件

**【中图分类号】** R743.33

**【文献标识码】** A

**The relationship between serum ADAR1, TMTC1 and Hcy levels and the degree of carotid artery stenosis in patients with cerebral infarction and their predictive value for the occurrence of vascular events after anticoagulation** Wang Wen\*, Yu Mingming, Xin Jiahou, Huang Haibin, Liu Hongjuan, Liu Xuechun. \* Department of Neurology, The 901st Hospi-

tal of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Hefei, Anhui 230031, China

Funding program: Anhui Provincial Key Research and Development Programme (2022e07020029)

Corresponding author: Wang Wen, E-mail: hqeqz1@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between serum levels of adenosine deaminase acting on RNA 1 (ADAR1), transmembrane O-mannosyltransferase targeting cadherin 1 (TMTC1), and homocysteine (Hcy) and the degree of carotid artery stenosis in patients with acute cerebral infarction (ACI), as well as their predictive value for vascular events following anticoagulation. **Methods** Between July 2022 and July 2025, 108 patients with ACI treated at the Department of Neurology of the 901st Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army were included in the study (ACI group). Based on the degree of carotid artery stenosis, patients were classified into mild (35 cases), moderate (39 cases), and severe (34 cases) subgroups. According to whether vascular events occurred after anticoagulation, patients were further divided into an event group (23 cases) and a non-event group (85 cases). A total of 108 individuals undergoing routine

health check-ups at a hospital were selected as the control group. ROC curve analysis was performed to evaluate the predictive value of ADAR1, TMTC1 mRNA, and Hcy for vascular events following anticoagulation in ACI patients. The clinical utility of the combined predictive model was assessed using decision curve analysis (DCA) and clinical impact curve (CIC) analysis.

**Results** Serum levels of ADAR1, TMTC1 mRNA, and Hcy were significantly higher in the ACI group than in the control group ( $t/P=42.848/<0.001$ ,  $48.584/<0.001$ ,  $31.975/<0.001$ ). Serum levels of ADAR1, TMTC1 mRNA, and Hcy progressively increased across the mild, moderate, and severe stenosis subgroups ( $F/P=32.270/<0.001$ ,  $60.602/<0.001$ ,  $48.823/<0.001$ ). Compared with the non-event subgroup, the event subgroup had significantly higher NIHSS scores and elevated levels of serum ADAR1, TMTC1 mRNA, and Hcy ( $t/P=7.024/<0.001$ ,  $8.043/<0.001$ ,  $7.995/<0.001$ ,  $7.879/<0.001$ ). The AUCs for predicting vascular events following anticoagulation in ACI patients using serum ADAR1, TMTC1 mRNA, Hcy, and their combination were 0.804, 0.805, 0.810, and 0.921, respectively. The combined prediction was significantly superior to any single marker ( $Z/P=2.207/0.027$ ,  $2.268/0.023$ ,  $2.108/0.035$ ). When the risk threshold ranged from 0.03 to 0.67, the combined model provided a higher net benefit rate for predicting vascular events than individual markers. The combined model showed a high degree of concordance with the actual incidence of vascular events in ACI patients following anticoagulation. **Conclusion** Elevated levels of ADAR1, TMTC1 mRNA, and Hcy in the serum of ACI patients are closely associated with the severity of carotid stenosis and the occurrence of vascular events after anticoagulation. Combined measurement of these three markers has predictive value for post-anticoagulation vascular events in ACI patients.

**【Key words】** Acute cerebral infarction; Adenosine deaminase acting on RNA 1; Transmembrane O-mannosyltransferase targeting cadherin 1; Homocysteine; Carotid artery stenosis; Vascular events after anticoagulation

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 是由脑部血液循环障碍引发的脑组织缺血、缺氧性坏死, 具有高病死率和致残率<sup>[1]</sup>。研究发现, 颈动脉狭窄是 ACI 发病的重要影响因素之一<sup>[2]</sup>。再灌注治疗可快速恢复血管复通, 改善缺血脑组织的血流灌注, 维持脑组织正常功能<sup>[3]</sup>。但部分患者即使接受规范的抗凝治疗, 仍可能发生血管性事件, 增加死亡风险<sup>[4]</sup>。RNA 腺苷脱氨酶 1 (adenosine deaminase acting on RNA 1, ADAR1) 是一种作用于双链 RNA 的酶, 在心血管、神经及免疫疾病中发挥关键作用, 并参与小胶质细胞炎症反应介导的缺血性脑损伤<sup>[5-6]</sup>。靶向钙黏蛋白 1 的跨膜 O-甘露糖基转移酶 (transmembrane O-mannosyltransferase targeting cadherin 1, TMTC1) 是一种内质网蛋白, 参与调节内质网钙稳态, 已有研究证实其在 ACI 患者颅内动脉粥样硬化性狭窄中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是半胱氨酸和甲硫氨酸代谢的中间产物, 参与内质网应激及钙平衡过程, 高水平 Hcy 与脑梗死严重程度及患者功能恢复相关<sup>[8]</sup>。既往研究多探讨 ADAR1、TMTC1、Hcy 与动脉粥样硬化及脑梗死的关系, 而关于三者联合检测在 ACI 患者颈动脉狭窄及抗凝后血管性事件中的预测价值, 目前尚处于初步探索阶段, 相关报道较为有限。因此, 本研究对此进行探索性分析, 报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2022 年 7 月—2025 年 7 月中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院神经内科治疗的 ACI 患者 108 例作为 ACI 组, 男 59 例, 女 49 例; 年

龄 45 ~ 76 ( $65.83 \pm 7.27$ ) 岁; BMI 18 ~ 26 ( $22.59 \pm 2.48$ ) kg/m<sup>2</sup>。另选取同期医院健康体检者 108 例作为 NC 组, 男 55 例, 女 53 例; 年龄 44 ~ 75 ( $65.17 \pm 6.84$ ) 岁; BMI 19 ~ 26 ( $22.76 \pm 2.24$ ) kg/m<sup>2</sup>。2 组性别、年龄、BMI 比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (202206008), 受试者和家属均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 ACI 诊断标准<sup>[9]</sup>; ②均接受 MR 或 CTA 检查; ③首次发病; ④发病至入院时间  $\leq 24$  h; ⑤主动配合检查; ⑥临床资料完整。(2) 排除标准: ①合并其他脑血管病变; ②合并脑肿瘤、脑创伤等神经系统疾病; ③合并凝血功能障碍者; ④心源性脑梗死者; ⑤合并急慢性感染、甲状腺疾病及血液系统疾病者; ⑥近 1 个月有抗凝、抗血小板聚集药物服用史; ⑦存在心、肺严重功能不全; ⑧近期有严重外伤史或手术治疗史; ⑨合并其他恶性肿瘤者; ⑩随访期间失联或不接受随访者。

## 1.3 观测指标与方法

**1.3.1 血清 ADAR1、Hcy 水平检测:** 于患者治疗前、健康志愿者体检当日采集其空腹肘静脉血 5 ml, 离心收集血清于  $-80^{\circ}\text{C}$  保存。采用 ELISA 法检测血清 ADAR1 (试剂盒购自上海艾博抗公司, 货号 AB303752)、Hcy (试剂盒购自武汉华美公司, 货号 CSB-E13814h) 水平, 使用 iMark 吸收光酶标仪 (美国 BIO-RAD 伯乐公司) 检测 450 nm 处吸光度, 根据标准曲线测定 ADAR1、Hcy 的表达浓度。

**1.3.2 TMTC1 mRNA 检测:** 采用 RT-qPCR 法检测

TMTC1 mRNA 表达水平。采用 Trizol 试剂(北京麦格公司,货号 15596018)提取总 RNA,B-600 超微量分光光度计(上海元析公司)评估浓度和纯度,将合格的总 RNA 进行反转录,合成 cDNA,应用实时荧光定量 PCR 仪扩增模板 cDNA(德国达姆施塔特默克集团,货号 KK4600)。TMTC1 mRNA 上游引物 5'-CTGTCT-TCAAGAATCGTGGACTT-3',下游引物 5'-CCGCCT-CAGTATGAATAGGATGT-3';内参 GADPH 上游引物 5'-CTCCATCCTGGCCTCGCTGT-3',下游引物 5'-GCTGTACCTTCACCGTTCC-3'。反应条件(共 40 个循环):95℃ 1 min,95℃ 30 s,56℃ 30 s,72℃ 20 s。每个样本重复 3 次,取均值。采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  计算 TMTC1 mRNA 的相对表达量。

1.3.3 颈动脉狭窄程度判定:应用数字血管造影仪(型号 FD20,荷兰 Philips 公司)对患者进行 CTA 检查,并根据结果分为轻度 35 例(狭窄程度<30%)、中度 39 例(狭窄程度 30%~69%)、重度 34 例(狭窄程度≥70%)<sup>[10]</sup>。

1.3.4 抗凝后血管性事件评估:ACI 患者出院后随访 6 个月,采用微信、电话或门诊复查的随访方式。抗凝后血管性事件主要包括复发性脑梗死/缺血性脑卒中、全身性栓塞、症状性脑出血及全因死亡<sup>[11]</sup>。根据患者抗凝后是否发生血管性事件,将其分为发生亚组 23 例与未发生亚组 85 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验,多组间比较采用  $F$  检验;采用 ROC 曲线分析 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hey 对 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的预测价值;决策曲线分析(DCA)和临床影响曲线(CIC)分析联合预测模型的临床实用性。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 2 组血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hey 水平比较

ACI 组血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hey 水平均高于 NC 组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 1。

2.2 不同颈动脉狭窄程度 ACI 患者血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hey 水平比较 随着颈动脉狭窄程度逐渐加重,ACI 患者血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hey 水平依次升高,差异均有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 2。

2.3 2 亚组临床资料及血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hey 水平比较 发生亚组 NIHSS 评分及血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hey 水平均高于未发生亚组( $P<0.01$ );

2 亚组其他临床资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

表 1 NC 组与 ACI 组血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hey 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.1 Comparison of serum ADAR1, TMTC1 mRNA and Hey levels between the NC group and the ACI group

| 组 别   | 例数  | ADAR1 (ng/L) | TMTC1 mRNA | Hey (μmol/L) |
|-------|-----|--------------|------------|--------------|
| NC 组  | 108 | 74.41±10.26  | 1.05±0.13  | 10.14±1.37   |
| ACI 组 | 108 | 196.24±27.71 | 3.42±0.49  | 20.85±3.20   |
| $t$ 值 |     | 42.848       | 48.584     | 31.975       |
| $P$ 值 |     | <0.001       | <0.001     | <0.001       |

表 2 不同颈动脉狭窄程度 ACI 患者血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hey 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.2 Comparison of serum ADAR1, TMTC1 mRNA and Hey levels in ACI patients with varying degrees of carotid artery stenosis

| 组 别   | 例数 | ADAR1 (ng/L) | TMTC1 mRNA | Hey (μmol/L) |
|-------|----|--------------|------------|--------------|
| 轻度    | 35 | 171.58±27.32 | 2.81±0.47  | 17.65±3.11   |
| 中度    | 39 | 193.36±27.72 | 3.57±0.49  | 20.01±3.24   |
| 重度    | 34 | 224.92±28.11 | 4.11±0.52  | 25.11±3.26   |
| $F$ 值 |    | 32.270       | 60.602     | 48.823       |
| $P$ 值 |    | <0.001       | <0.001     | <0.001       |

表 3 未发生亚组与发生亚组 ACI 患者临床资料及血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hey 水平比较

Tab.3 Comparison of clinical data and serum ADAR1, TMTC1 mRNA and Hey levels between patients in the event subgroup and in the non-event subgroup

| 项 目                                      | 未发生亚组<br>( $n=85$ ) | 发生亚组<br>( $n=23$ ) | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值  |
|------------------------------------------|---------------------|--------------------|--------------|--------|
| 性别[例(%)]                                 |                     |                    | 0.042        | 0.837  |
| 男                                        | 46(54.12)           | 13(56.52)          |              |        |
| 女                                        | 39(45.88)           | 10(43.48)          |              |        |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)                   | 65.58±7.18          | 66.74±7.59         | 0.679        | 0.499  |
| BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) | 22.58±2.47          | 22.61±2.53         | 0.051        | 0.959  |
| 吸烟史[例(%)]                                | 18(21.18)           | 6(26.09)           | 0.253        | 0.615  |
| 饮酒史[例(%)]                                | 15(17.65)           | 7(30.43)           | 1.122        | 0.290  |
| 糖尿病[例(%)]                                | 12(14.12)           | 6(26.09)           | 1.105        | 0.293  |
| 高血压[例(%)]                                | 29(34.12)           | 10(43.48)          | 0.687        | 0.407  |
| 冠心病[例(%)]                                | 31(36.47)           | 11(47.83)          | 0.982        | 0.322  |
| 高脂血症[例(%)]                               | 36(42.35)           | 13(56.52)          | 1.466        | 0.226  |
| 狭窄程度[例(%)]                               |                     |                    | 1.957        | 0.376  |
| 轻度                                       | 29(34.12)           | 6(26.09)           |              |        |
| 中度                                       | 32(37.65)           | 7(30.43)           |              |        |
| 重度                                       | 24(28.23)           | 10(43.48)          |              |        |
| 发病至入院时间( $\bar{x}\pm s$ ,h)              | 5.74±1.29           | 6.22±1.53          | 1.520        | 0.131  |
| NIHSS 评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)             | 8.14±1.19           | 10.28±1.64         | 7.024        | <0.001 |
| 抗凝剂种类[例(%)]                              |                     |                    | 0.327        | 0.567  |
| 华法林                                      | 50(58.82)           | 12(52.17)          |              |        |
| 新型口服抗凝药                                  | 35(41.18)           | 11(47.83)          |              |        |
| ADAR1( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)             | 185.04±26.17        | 237.65±33.42       | 8.043        | <0.001 |
| TMTC1 mRNA( $\bar{x}\pm s$ )             | 3.22±0.46           | 4.15±0.61          | 7.995        | <0.001 |
| Hey( $\bar{x}\pm s$ ,μmol/L)             | 19.58±3.06          | 25.53±3.74         | 7.879        | <0.001 |

2.4 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 对 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的预测价值 绘制血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 水平预测 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 水平单独及三者联合预测 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的 AUC 分别为 0.804、0.805、0.810、0.921,三者联合预测效能优于单一指标预测 ( $Z/P=2.207/0.027$ 、 $2.268/0.023$ 、 $2.108/0.035$ ),见表 4 和图 1。

表 4 血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 对 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的预测价值

Tab.4 Comparison of the predictive value of serum ADAR1, TMTC1 mRNA and Hcy for vascular events following anticoagulation in patients with ACI

| 指 标        | 截断值               | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|------------|-------------------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| ADAR1      | 208.08 ng/L       | 0.804 | 0.716~0.874 | 0.696 | 0.824 | 0.520 |
| TMTC1 mRNA | 3.45              | 0.805 | 0.718~0.875 | 0.783 | 0.729 | 0.512 |
| Hcy        | 24.05 $\mu$ mol/L | 0.810 | 0.723~0.879 | 0.652 | 0.859 | 0.511 |
| 三者联合       |                   | 0.921 | 0.853~0.964 | 0.870 | 0.906 | 0.776 |

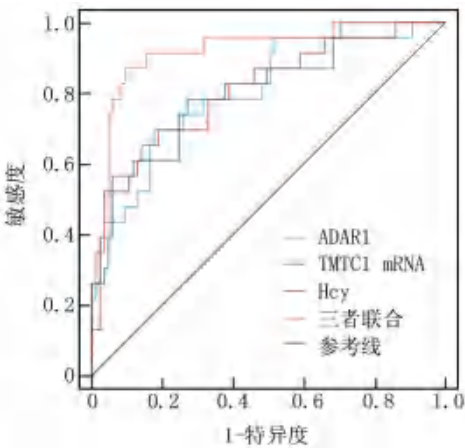


图 1 血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 水平预测 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for serum ADAR1, TMTC1 mRNA and Hcy in predicting vascular events following anticoagulation in patients with ACI

2.5 血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 预测模型对 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的临床适用性分析 DCA 曲线结果显示,当风险阈值介于 0~0.76 时,ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 联合模型可获得明显正向净收益率。当风险阈值在 0.03~0.67 时,联合模型预测 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的净收益率高于

ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 单独检测,见图 2。

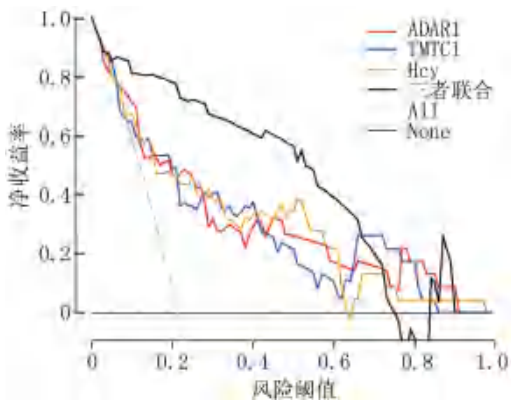


图 2 血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 预测模型的 DCA 曲线  
Fig.2 DCA curve for the predictive model of serum ADAR1, TMTC1 mRNA and Hcy

2.6 血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 联合模型评估 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的实际符合率分析 CIC 曲线结果显示,血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 联合模型评估 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的高风险例数与实际情况具有较高的符合率,见图 3。

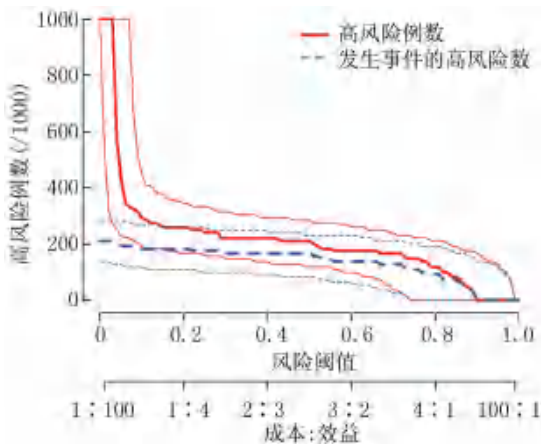


图 3 血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 联合预测模型的 CIC 曲线

Fig.3 CIC curve for the combined predictive model of serum ADAR1, TMTC1 mRNA and Hcy

### 3 讨 论

ADAR1 作为一种 RNA 编辑酶,负责催化 dsRNA 的腺苷-肌苷脱氨反应,主要在星形胶质细胞中表达,参与转录后 RNA 编辑,调控神经元稳态、突触可塑性及先天免疫激活,在中枢神经系统疾病中具有重要作用<sup>[12]</sup>。研究发现,在脑梗死小鼠模型中 ADAR1 呈高

表达,并可通过增加氧化应激反应和神经炎症反应,促进神经元凋亡,加重脑梗死后脑组织损伤<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,与 NC 组比较,ACI 组血清 ADAR1 水平升高,且随颈动脉狭窄程度增加而逐步升高,与 Zhang 等<sup>[14]</sup>发现 ADAR1 过度表达可促进肺动脉平滑肌细胞增殖和血管重构,加剧病情进展的研究结果相符。推测过表达 ADAR1 通过促进核副斑点组装转录本 1 的 A-to-I RNA 编辑,诱导血管内皮细胞炎症反应,加速动脉粥样硬化进程<sup>[15]</sup>。本研究还发现,与未发生亚组比较,发生亚组血清 ADAR1 水平升高,且 ROC 曲线结果显示,血清 ADAR1 预测 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的 AUC 为 0.804,提示其具有一定的预测效能。推测 ADAR1 可能通过诱导血管重构、炎症反应等机制,参与血管性事件的发生,具有作为血管性事件生物标志物的潜质。

TMTC1 作为一种糖基转移酶,参与内质网钙稳态、细胞附着、细胞分化、炎症反应等病理机制,在多种癌症中发挥促癌基因作用<sup>[16]</sup>。Armstrong 等<sup>[17]</sup>研究表明,TMTC1 基因表达与高血压并发脑梗死密切相关,推测 TMTC1 可能参与 ACI 发病及预后过程。结合本研究结果,ACI 组血清 TMTC1 mRNA 水平高于 NC 组,且颈动脉狭窄重度>中度>轻度,表明 TMTC1 与颈动脉狭窄进展具有关联。进一步分析发现,发生亚组血清 TMTC1 mRNA 水平高于未发生亚组,提示 TMTC1 还可能与抗凝后血管事件有一定关联。推测其机制可能在于高水平 TMTC1 可促进蛋白质糖基化,而后者是诱导线粒体功能障碍、代谢失调及血管炎症反应的关键环节,最终增加 ACI 患者颈动脉狭窄和血管性事件发生风险<sup>[18-19]</sup>。ROC 曲线结果显示,血清 TMTC1 单独预测 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的 AUC 为 0.805,对血管性事件具有一定的预测效能,有助于临床早期筛查和评估。

Hcy 属于含硫氨基酸,是心血管疾病的重要危险因素,主要通过介导炎症反应、内皮功能障碍过程,以加速动脉粥样硬化进展<sup>[20]</sup>。老年 2 型糖尿病患者中,血清 Hcy 高表达与颈动脉斑块不稳定性密切相关,且具有良好的预测效能<sup>[21]</sup>。本研究与上述研究相符,且血清 Hcy 水平随颈动脉狭窄严重程度增加而升高(重度>中度>轻度),分析可能是高水平 Hcy 通过介导环状 RNA 蛋白抑制剂激活 STAT1-5/微小 RNA-219a-2-3p/TEA 结构域转录因子 1 信号通路,促进泡沫细胞形成与脂质蓄积,加速动脉粥样硬化斑块形成,导致颈动脉狭窄加重<sup>[22]</sup>。近期研究表明,Hcy 升高是颈动脉粥样硬化患者继发急性脑梗死的危险因素<sup>[23]</sup>。本研

究结果同样发现,发生亚组 ACI 患者血清 Hcy 水平高于未发生亚组,推测 Hcy 可能通过增加血小板的黏附性,升高血液黏稠度,破坏凝血-纤溶平衡,最终增加血栓形成风险,进而与抗凝治疗后血管性事件的发生密切相关<sup>[24-25]</sup>。进一步绘制 ROC 曲线发现,血清 Hcy 预测 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的 AUC 为 0.810,或可作为临床预测血管性事件的生物指标。

基于上述研究结果,本研究构建血清 ADAR1、TMTC1、Hcy 联合预测 ACI 患者抗凝后发生血管性事件模型,结果显示,联合预测模型的 AUC 为 0.921,明显高于 ADAR1、TMTC1、Hcy 单独检测,且敏感度、特异度分别提高至 0.870、0.906,提示联合模型存在协同增效作用。进一步分析 DCA 曲线发现,风险阈值在 0.03~0.67 时,联合模型预测 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的净收益率高于 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 单独检测;CIC 曲线分析显示,血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 联合模型与 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的实际情况具有较高的符合率,提示临床可在常规检测指标结果基础上检测血清 ADAR1、TMTC1、Hcy 表达水平,全面评估 ACI 患者抗凝后发生血管性事件的风险,有利于及时制定诊疗策略,从而降低血管性事件发生率。然而,血清 ADAR1、TMTC1、Hcy 与抗凝后血管性事件的分子机制,仍需基础研究进行探讨和验证。

## 4 结 论

综上所述,ACI 患者血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 水平升高,与颈动脉狭窄严重程度、抗凝后血管性事件密切相关。另外,血清 ADAR1、TMTC1 mRNA、Hcy 联合检测对 ACI 患者抗凝后血管性事件具有一定的预测价值。本研究尚存在一定的不足之处,如预后分组样本量差距较大,仅检测了治疗前血清 ADAR1、TMTC1、Hcy 水平。未来将对此开展大样本、多中心联合研究,并进行动态监测指标,以增加本研究结果的准确性和稳定性。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

王雯:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;俞明明:资料搜集整理,数据分析;辛家厚:实施研究过程,统计学分析;黄海滨:数据分析,论文修改;刘红娟、刘学春:实施研究过程,资料搜集整理

## 参考文献

- [1] Liu X, Wang X, Xie R, et al. Development and validation of a dynamic nomogram for predicting in-hospital mortality in acute massive cerebral infarction: A retrospective study in a Chinese population [J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1): 981-988. DOI: 10.1186/

- s40001-025-03300-0.
- [2] Elder TA, White TG, Woo HH, et al. Future of endovascular and surgical treatments of atherosclerotic intracranial stenosis [J]. *Stroke*, 2024, 55 (2): 344-354. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.043634.
- [3] Gottlieb M, Carlson JN, Westrick J, et al. Endovascular thrombectomy with versus without intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2025, 4(4):15721. DOI: 10.1002/14651858.CD015721.pub2.
- [4] 鹿潇丹, 李丹丹, 于亚妮, 等. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者接受择期经皮冠状动脉介入治疗术后抗凝治疗对预后的影响 [J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21 (12): 1086-1093. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2023.12.006.
- [5] Li J, Xiao Y, Li X, et al. The role of ADAR1 in human pathophysiology[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13(1):1672970. DOI: 10.3389/fcell.2025.1672970.
- [6] Wang GP, Li WJ, Li Y, et al. ADAR1 Promotes NUPR1 A-to-I RNA editing to exacerbate ischemic brain injury by microglia mediated neuroinflammation [J]. *Neuromolecular Med*, 2025, 27 (1):16. DOI: 10.1007/s12017-025-08841-5.
- [7] Mo J, Liu L, Li Z, et al. Diagnostic value of C-reactive protein/albumin ratio and TMTC1 in intracranial atherosclerotic stenosis in patients with acute cerebral infarction[J]. *Sci Rep*, 2025, 15 (1): 8653. DOI: 10.1038/s41598-025-92714-1.
- [8] Tao XM, Liu W, Chen XH, et al. The value of ultrasensitive C-reactive protein and homocysteine levels in predicting the diagnosis and functional prognostic assessment of cerebral infarction in the elderly [J]. *Int J Neurosci*, 2025, 135 (3): 265-271. DOI: 10.1080/00207454.2023.2298374.
- [9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [10] 中华医学会外科学分会血管外科学组, 陈忠, 杨耀国. 颈动脉狭窄诊治指南 [J/OL]. *中国血管外科杂志: 电子版*, 2017, 9 (3): 169-175. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7429.2017.03.003.
- [11] Fischer U, Koga M, Strbian D, et al. Early versus later anticoagulation for stroke with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388 (26):2411-2421. DOI: 10.1056/NEJMoa2303048.
- [12] Sun C, Cai D, Chen SY. ADAR1 promotes systemic sclerosis via modulating classic macrophage activation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(1):1051254. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1051254.
- [13] Cai D, Fraunfelder M, Fujise K, et al. ADAR1 exacerbates ischemic brain injury via astrocyte-mediated neuron apoptosis[J]. *Redox Biol*, 2023, 67(1):102903. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102903.
- [14] Zhang J, Li Y, Zhang J, et al. ADAR1 regulates vascular remodeling in hypoxic pulmonary hypertension through N1-methyladenosine modification of circCDK17[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(12):4840-4855. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.07.006.
- [15] Vlachogiannis NI, Sachse M, Georgiopoulos G, et al. Adenosine-to-inosine Alu RNA editing controls the stability of the pro-inflammatory long noncoding RNA NEAT1 in atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 160(1):111-120. DOI: 10.1016/j.jmcc.2021.07.005.
- [16] Zhang Y, Wu D, Yu T, et al. Prognostic value of TMTC1 in pancreatic cancer analysis [J]. *Heliyon*, 2024, 10 (19): 38308. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e38308.
- [17] Armstrong ND, Srinivasasainagendra V, Patki A, et al. Genetic contributors of incident stroke in 10 700 African Americans with hypertension: A meta-analysis from the genetics of hypertension associated treatments and reasons for geographic and racial differences in stroke studies[J]. *Front Genet*, 2021, 12 (1): 781451. DOI: 10.3389/fgene.2021.781451.
- [18] Povolo L, Tian W, Vakhrushev SY, et al. Global view of domain-specific o-linked mannose glycosylation in glycoengineered cells[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2024, 23 (7): 100796. DOI: 10.1016/j.mcpro.2024.100796.
- [19] Ferro F, Spelat R, Pandit A, et al. Glycosylation of blood cells during the onset and progression of atherosclerosis and myocardial infarction[J]. *Trends Mol Med*, 2024, 30(2): 178-196. DOI: 10.1016/j.molmed.2023.11.013.
- [20] Hurjui LL, Tarniceriu CC, Serban DN, et al. Homocysteine attack on vascular endothelium-old and new features [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(13):6298. DOI: 10.3390/ijms26136298.
- [21] 杜小琴, 李霞, 曹婷. 老年 2 型糖尿病患者血清尿酸、同型半胱氨酸及血浆致动脉硬化指数与颈动脉斑块稳定性的关系 [J]. *中国医师杂志*, 2025, 27 (12): 1852-1857. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20250121-00092.
- [22] Ma S, Ma F, Ding N, et al. Homocysteine promotes the pathogenesis of atherosclerosis through the Circ-PIAS1-5/miR-219a-2-3p/TEAD1 Axis[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(18):2415563. DOI: 10.1002/advs.202415563.
- [23] 刘晨菲, 王艳, 马飞. 血清 UA/Cr、Hcy 和 ApoA1 水平与颈动脉粥样硬化患者斑块稳定性的关系及对继发急性脑梗死的预测价值 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2025, 33(8): 702-708. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.08.008.
- [24] 华会, 李维强, 杨洋, 等. 胞磷胆碱钠联合叶酸对缺血性脑卒中溶栓术后患者神经认知功能、免疫炎症指标的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23 (6): 687-691, 696. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.009.
- [25] 张志刚, 刘晓峰, 冯广帅. 基于决策曲线分析血清 Hcy、SAA 指标对急性脑梗死患者溶栓治疗预后的评估 [J]. *实验与检验医学*, 2024, 42 (4): 363-367. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2024.04.011.

(收稿日期:2026-04-17)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.013

论著 · 临床

# 自拟醒脑复元汤联合吡拉西坦治疗脑梗死后血管性痴呆患者的疗效及对血清 NRG-1、ANGPTL4 水平的影响

严明炎, 齐智勇, 夏北平, 刘文武, 程麒麟, 梁杰, 叶正洪



基金项目: 湖北省中医药管理局 2023~2024 年度中医药面上项目(ZY2023M058)

作者单位: 441300 湖北随州, 随州市中医医院脑病科

通信作者: 叶正洪, E-mail: 896533384@qq.com

【摘要】目的 探讨自拟醒脑复元汤联合吡拉西坦治疗脑梗死(CI)后血管性痴呆(VD)患者的疗效及对血清神经调节蛋白 1(NRG-1)、血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)水平的影响。方法 选取 2022 年 11 月—2025 年 11 月随州市中医医院脑病科收治的 CI 后 VD 患者 100 例,按照随机数字表法分为对照组、观察组,每组 50 例。对照组采用吡拉西坦治疗,观察组采用自拟醒脑复元汤联合吡拉西坦治疗。治疗 30 d 后比较 2 组患者疗效及治疗前后认知功能、痴呆症状评分、血液流变学指标、血清 NRG-1、ANGPTL4 水平变化情况。结果 观察组治疗总有效率明显高于对照组(96.0% vs. 80.00%,  $\chi^2=6.061$ ,  $P=0.014$ )。治疗后,观察组简易智力状态检查量表(MMSE)评分、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分、改良长谷川痴呆量表(HDS-R)评分均高于对照组( $t=7.171$ 、 $4.262$ 、 $5.891$ ,  $P<0.001$ ),临床痴呆评定量表(CDR)评分低于对照组( $t=4.596$ ,  $P<0.001$ )。观察组全血高(低)切黏度、血浆黏度均低于对照组( $t=2.965$ 、 $3.570$ 、 $3.242$ ,  $P<0.05$ )。观察组血清 NRG-1、ANGPTL4 水平均高于对照组( $t=5.949$ 、 $3.904$ ,  $P<0.001$ )。结论 自拟醒脑复元汤联合吡拉西坦治疗 CI 后 VD 患者具有较好的临床疗效,可提高认知功能,减轻痴呆严重程度,降低血液黏度,其机制可能与调节血清 NRG-1、ANGPTL4 水平有关。

【关键词】 脑梗死后血管性痴呆;醒脑复元汤;吡拉西坦;神经调节蛋白 1;血管生成素样蛋白 4

【中图分类号】 R743.33

【文献标识码】 A

**Efficacy of self-designed *Xingnao Fuyuan* Decoction combined with piracetam in the treatment of vascular dementia after cerebral infarction and its influence on serum levels of NRG-1 and ANGPTL4 levels** Yan Mingyan, Qi Zhiyong, Xia Beiping, Liu Wenwu, Cheng Qilin, Liang Jie, Ye Zhenghong. Department of Encephalopathy, Suizhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei, Suizhou 441300, China

**Funding program:** General Project of Traditional Chinese Medicine of Hubei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (2023 - 2024) (ZY2023M058)

**Corresponding author:** Ye Zhenghong, E-mail: 896533384@qq.com

【Abstract】 **Objective** To explore the efficacy of self-designed *Xingnao Fuyuan* Decoction combined with piracetam in patients with vascular dementia (VD) after cerebral infarction (CI), and to investigate its effects on serum neuregulin-1 (NRG-1) and angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) levels. **Methods** A total of 100 patients with VD after CI were selected and randomly divided into a control group and an observation group according to a random number table, with 50 cases in each group. The control group was treated with piracetam, while the observation group received self-designed *Xingnao Fuyuan* Decoction combined with piracetam. Therapeutic efficacy and changes in serum NRG-1 and ANGPTL4 levels were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group (96.0% vs. 80.0%,  $\chi^2=6.061$ ,  $P=0.014$ ). After treatment, the scores of the Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and Modified Hasegawa Dementia Scale (HDS-R) in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $t=7.171$ ,  $4.262$ ,  $5.891$ ; all  $P<0.05$ ), while the Clinical Dementia Rating (CDR) score was significantly lower ( $t=4.596$ ,  $P<0.05$ ). After treatment, whole blood high-shear viscosity, whole blood low-shear viscosity, and plasma viscosity in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $t=2.965$ ,  $3.570$ ,  $3.242$ ; all  $P<0.05$ ). After treatment, serum NRG-1 and ANGPTL4 levels in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $t=5.949$ ,  $3.904$ ; both  $P<0.05$ ). **Conclusion** The combination of self-de-

signed *Xingnao Fuyuan* Decoction and piracetam demonstrates good clinical efficacy in patients with VD after CI. It can improve cognitive function, reduce the severity of dementia, and lower blood viscosity. The mechanism may be related to the regulation of serum NRG-1 and ANGPTL4 levels.

**[ Key words ]** Vascular dementia after cerebral infarction; *Xingnao Fuyuan* Decoction; Piracetam; Neuregulin-1; Angiopoietin-like protein 4

脑梗死(cerebral infarction, CI)是临床常见脑血管疾病,其主要是指因脑血管内血栓形成及其他因素共同作用下造成的脑部供血缺乏<sup>[1]</sup>。而血管性痴呆(vascular dementia, VD)是一种认知功能障碍综合征,其是全球第二大常见的痴呆类型,占痴呆病例的15%~20%<sup>[2-3]</sup>。CI是导致VD最主要的病因,患者在经历CI后,残留的脑组织损伤、慢性脑低灌注、神经炎症反应以及继发的神经血管单元功能障碍,共同促进认知功能的进行性下降<sup>[4]</sup>。目前,VD的临床治疗多采取降血脂、降压、钙离子通道拮抗剂、脑代谢活化剂等进行对症治疗。吡拉西坦是一种作用于大脑皮质的脑代谢改善药物,可促进受损神经细胞的有效恢复和脑部血液循环,减轻脑缺血引起的神经功能损伤及认知障碍症状<sup>[5]</sup>。然而,单一药物疗效有限,且存在个体差异大、不良反应等问题。中医药在治疗脑病和认知障碍方面历史悠久,强调“整体观念”和“辨证论治”。醒脑复元汤是全国第七批名老中医药专家学术经验传承指导老师齐智勇教授经验方,具有益肾填精、化痰通络、醒脑开窍等功效,临床广泛应用于CI及其相关并发症的治疗。且现代药理学研究表明,醒脑复元汤中各中药成分具有抗氧化、抗炎性反应、改善脑循环、促进神经再生等多重作用,能够在一定程度上减轻CI后继发性脑损伤<sup>[6]</sup>。基于此,本研究采用自拟醒脑复元汤联合吡拉西坦对CI后VD患者进行治疗,探究其疗效及可能作用机制,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2022年11月—2025年11月随州市中医医院脑病科收治的CI后VD患者100例。按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组各50例。2组性别、年龄、病程、痴呆严重程度等资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表1。本研究开展前已获得医院伦理委员会审批(2022002),患者家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 选择标准 纳入标准:(1)符合CI诊断标准<sup>[7]</sup>;(2)符合VD诊断标准<sup>[8]</sup>,且发生于CI后;(3)临床痴呆评定量表(CDR)评分为轻至中度痴呆;(4)年龄50~80岁。排除标准:(1)其他类型痴呆者;(2)合并恶性肿瘤者;(3)因严重失语、耳聋、意识障碍等不适

合参与研究者;(4)对醒脑复元汤已知成分及吡拉西坦过敏者;(5)合并头颅外伤史者;(6)合并严重心、肝、肾功能损伤者;(7)合并其他类型精神疾病者。

表 1 2 组 CI 后 VD 患者一般资料比较

**Tab.1** Comparison of general data of two groups of patients with vascular dementia after cerebral infarction

| 项 目                    | 对照组<br>( <i>n</i> = 50) | 观察组<br>( <i>n</i> = 50) | $\chi^2/t$ 值 | <i>P</i> 值 |
|------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|------------|
| 男/女(例)                 | 30/20                   | 28/22                   | 0.164        | 0.685      |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁) | 66.56 $\pm$ 10.80       | 67.24 $\pm$ 11.24       | 0.308        | 0.758      |
| 病程( $\bar{x}\pm s$ ,年) | 3.52 $\pm$ 0.54         | 3.48 $\pm$ 0.52         | 0.377        | 0.707      |
| 痴呆严重程度[例(%)]           |                         |                         | 0.386        | 0.534      |
| 轻度                     | 17(34.00)               | 20(40.00)               |              |            |
| 中度                     | 33(66.00)               | 30(60.00)               |              |            |

1.3 治疗方法 2组患者均参照《2019年中国血管性认知障碍诊治指南》<sup>[9]</sup>给予降压、降脂、抗血小板等基础治疗。对照组口服吡拉西坦颗粒(华北制药河北华诺有限公司)治疗,0.8 g/次,3次/d。观察组在对照组基础上联合自拟醒脑复元汤口服治疗,组方为:熟地15 g,首乌15 g,山茱萸30 g,益智仁20 g,远志12 g,郁金10 g,石菖蒲15 g,半夏9 g,浙贝母15 g,胆南星15 g,丹参10 g,水蛭6 g,辛夷15 g。以上药物由随州市中医医院中药药剂科于煎药室内采用全自动煎药机统一煎煮,煎煮时间30 min,煎煮2次,合并滤液后浓缩至400 ml,分装为2袋,由患者分早晚2次温服。2组患者均于治疗30 d后评估疗效。

1.4 观察指标 (1)认知功能检查:于治疗前、后采用简易智力状态检查量表(MMSE)评分及蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分评估,得分越高,认知功能越好。(2)痴呆症状评分检查:于治疗前、后采用CDR评分及改良长谷川痴呆量表(HDS-R)评分评估,CDR评分得分越低,痴呆越轻;HDS-R评分得分越低,痴呆越严重。(3)血液流变学检测:于治疗前、后采用血液流变分析仪检测患者血浆黏度、全血高(低)切黏度。(4)血清学指标检测:于治疗前、后采集患者空腹静脉血5 ml,分离血清后采用ELISA法检测血清神经调节蛋白1(NRG-1)、血管生成素样蛋白4(ANGPTL4)水平。(5)不良反应:统计治疗期间恶心、头晕、睡眠障

碍等不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准<sup>[10]</sup> 于治疗 30 d 后根据 MMSE 评分提高情况进行评估。显效:评分提高>75%,生活可基本自理;有效:评分提高>50%~75%,生活自理能力提高,但仍需要他人帮助;无效:未达到以上标准者。总有效率=(有效+显效)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 所有数据均采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,两两比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或构成比(%)表示,两两比较采用 $\chi^2$  检验;等级资料的比较采用秩和检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组疗效比较 观察组总有效率为 96.00%(48/50),高于对照组的 80.00%(40/50),差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 观察组与对照组 CI 后 VD 患者疗效比较 [例(%)]  
Tab.2 Comparison of therapeutic effects between the observation group and the control group of patients with vascular dementia after cerebral infarction

| 组 别                   | 例数 | 显效        | 有效              | 无效        | 总有效率(%)        |
|-----------------------|----|-----------|-----------------|-----------|----------------|
| 对照组                   | 50 | 22(44.00) | 18(36.00)       | 10(20.00) | 80.00          |
| 观察组                   | 50 | 27(54.00) | 21(42.00)       | 2(4.00)   | 96.00          |
| <i>Z</i> / $\chi^2$ 值 |    |           | <i>Z</i> =1.613 |           | $\chi^2=6.061$ |
| <i>P</i> 值            |    |           | 0.106           |           | 0.014          |

2.2 2 组患者认知功能比较 治疗前,2 组患者 MMSE 评分、MoCA 评分比较差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗 30 d 后,2 组 MMSE 评分、MoCA 评分均升高(*P*<0.01),且观察组 MMSE 评分、MoCA 评分均高于对照组(*P*<0.01),见表 3。

表 3 2 组 CI 后 VD 患者治疗前后认知功能比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,分)  
Tab.3 Comparison of cognitive functions before and after treatment in two groups of patients with vascular dementia after cerebral infarction

| 组 别                        | 时间  | MMSE 评分       | MoCA 评分       |
|----------------------------|-----|---------------|---------------|
| 对照组                        | 治疗前 | 13.44±1.86    | 16.02±2.24    |
| ( <i>n</i> =50)            | 治疗后 | 17.98±2.08    | 23.52±3.04    |
| 观察组                        | 治疗前 | 13.72±1.58    | 16.34±2.08    |
| ( <i>n</i> =50)            | 治疗后 | 21.14±2.32    | 26.26±3.38    |
| <i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值  |     | 29.538/<0.001 | 34.527/<0.001 |
| <i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值  |     | 44.784/<0.001 | 40.802/<0.001 |
| <i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值 |     | 7.171/<0.001  | 4.262/<0.001  |

2.3 2 组患者痴呆症状评分比较 治疗前,2 组患者 CDR 评分、HDS-R 评分比较差异均无统计学意义(*P*>

0.05);治疗 30 d 后,2 组 CDR 评分均降低(*P*<0.05)、HDS-R 评分均升高(*P*<0.05),且观察组 CDR 评分低于对照组(*P*<0.01)、HDS-R 评分高于对照组(*P*<0.01),见表 4。

表 4 2 组 CI 后 VD 患者治疗前后痴呆症状评分比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,分)  
Tab.4 Comparison of dementia symptom scores before and after treatment in two groups of patients with vascular dementia after cerebral infarction

| 组 别                        | 时间  | CDR 评分        | HDS-R 评分      |
|----------------------------|-----|---------------|---------------|
| 对照组                        | 治疗前 | 1.28±0.20     | 13.86±1.68    |
| ( <i>n</i> =50)            | 治疗后 | 1.02±0.32     | 15.42±1.66    |
| 观察组                        | 治疗前 | 1.32±0.26     | 14.18±1.76    |
| ( <i>n</i> =50)            | 治疗后 | 0.76±0.24     | 17.46±1.80    |
| <i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值  |     | 11.313/<0.001 | 12.079/<0.001 |
| <i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值  |     | 28.835/<0.001 | 23.821/<0.001 |
| <i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值 |     | 4.596/<0.001  | 5.891/<0.001  |

2.4 2 组患者血液流变学指标比较 治疗前,2 组患者全血高(低)切黏度、血浆黏度比较差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗 30 d 后,2 组全血高(低)切黏度、血浆黏度均低于治疗前,且观察组均低于对照组(*P*<0.01),见表 5。

表 5 2 组 CI 后 VD 患者治疗前后血液流变学指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,mPa·s)  
Tab.5 Comparison of hemorheological indicators before and after treatment in two groups of patients with vascular dementia after cerebral infarction

| 组 别                        | 时间  | 全血低切黏度        | 全血高切黏度        | 血浆黏度          |
|----------------------------|-----|---------------|---------------|---------------|
| 对照组                        | 治疗前 | 10.92±1.18    | 7.62±0.78     | 1.98±0.28     |
| ( <i>n</i> =50)            | 治疗后 | 8.98±0.94     | 6.56±0.72     | 1.72±0.19     |
| 观察组                        | 治疗前 | 10.86±1.12    | 7.68±0.84     | 1.94±0.22     |
| ( <i>n</i> =50)            | 治疗后 | 8.44±0.88     | 6.06±0.68     | 1.60±0.18     |
| <i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值  |     | 22.840/<0.001 | 18.193/<0.001 | 13.001/<0.001 |
| <i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值  |     | 30.073/<0.001 | 26.726/<0.001 | 21.377/<0.001 |
| <i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值 |     | 2.965/0.004   | 3.570/0.001   | 3.242/0.002   |

2.5 2 组患者血清 NRG-1、ANGPTL4 水平比较 治疗前,2 组患者血清 NRG-1、ANGPTL4 水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗 30 d 后,2 组患者 NRG-1、ANGPTL4 水平均升高(*P*<0.05),且观察组 NRG-1、ANGPTL4 水平均高于对照组(*P*<0.01),见表 6。

2.6 2 组安全性比较 治疗期间,观察组出现恶心 2 例,对照组出现头晕 1 例、睡眠障碍 1 例。2 组比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。所有不良反应均较轻微,不影响治疗进程。

表 6 2 组 CI 后 VD 患者治疗前后血清 NRG-1、ANGPTL4 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ , ng/L)

Tab.6 Comparison of serum NRG-1 and ANGPTL4 levels before and after treatment in two groups of patients with vascular dementia after cerebral infarction

| 组 别           | 时间  | NRG-1         | ANGPTL4        |
|---------------|-----|---------------|----------------|
| 对照组<br>(n=50) | 治疗前 | 254.24±36.86  | 978.08±54.36   |
|               | 治疗后 | 324.14±46.42  | 1 034.42±59.28 |
| 观察组<br>(n=50) | 治疗前 | 252.98±40.28  | 984.02±56.98   |
|               | 治疗后 | 382.36±51.32  | 1 082.08±62.74 |
| t/P 对照组内值     |     | 20.929/<0.001 | 12.754/<0.001  |
| t/P 观察组内值     |     | 35.093/<0.001 | 21.044/<0.001  |
| t/P 治疗后组间值    |     | 5.949/<0.001  | 3.904/<0.001   |

3 讨 论

VD 大多是由于 CI 等疾病导致脑区血液供应发生障碍,从而使颅内神经组织受损,大脑功能减退,最终引发痴呆的发生,是临床中较为常见的认知功能障碍综合征之一<sup>[11]</sup>。现阶段临床中对于脑梗死后 VD 患者,主要通过治疗原发脑血管疾病,并给予钙离子通道拮抗剂、脑代谢活化剂等药物,以促进认知功能改善。吡拉西坦属于  $\gamma$ -氨基丁酸环化衍生物,其可选择性作用于海马区 and 大脑皮质的神经细胞,通过提高 ATP/ADP 的利用比例、促进乙酰胆碱合成和多巴胺释放、加强神经兴奋传导等机制,加强脑组织对能量的吸收,促进脑代谢,起到激活和修复神经细胞,改善缺氧所致逆行性健忘,促进思维记忆<sup>[12-13]</sup>。该药物临床中对于认知功能障碍的改善具有较好效果,但单一用药对于 CI 后 VD 的疾病进程逆转效果存在局限性,故临床多通过采用中药进行辅助治疗。本研究发现,相较于单一吡拉西坦,联合自拟醒脑复元汤有效率更高,治疗后 MMSE 评分、MoCA 评分及 HDS-R 评分更高,CDR 评分更低。提示采用醒脑复元汤联合吡拉西坦治疗 CI 后 VD 患者能够提高疗效,减轻痴呆程度,改善认知功能。

脑梗死后 VD 在中医理论中属于“中风”后“呆病”“善忘”等范畴。基本病机多为本虚标实,本虚以正气亏虚、髓海不足为主,标实则常责之于瘀血、痰浊阻滞脑络。CI 患者多发生于老年人群,正气亏虚,气血运行迟缓,故易生痰生瘀,痰瘀互结则阻滞脑络,神机失用,出现痴呆、健忘等症。故治疗应以益气复元、活血化痰、开窍醒神为主。醒脑复元汤以熟地、首乌、山茱萸、益智仁为君药,其中熟地、首乌可滋阴补肾、填精益髓;山茱萸、益智仁补肾固精。四药合用,共奏益肾填精生髓之功,直指“正气亏虚、髓海不足”之病本。

远志、石菖蒲、郁金为臣药,化痰开窍、醒神益智,以治痰浊阻滞脑络之标。半夏、浙贝母、胆南星、丹参、水蛭为佐药,其中半夏、浙贝母、胆南星可涤痰化浊,丹参、水蛭可活血化瘀通络。上述药物合用,使痰浊得化、瘀滞得通、脑络得畅。辛夷为使药,其辛温香散,轻清上行,可引诸药直达脑窍,兼能下通心肾。以上药物合用,共奏补肾填精、化痰开窍、醒神复元之功。

中医理论中,瘀血阻络是脑梗死后 VD 核心病机之一,而从现代医学解释,血液流变学异常是该病重要的病理生理基础,血液黏度升高,导致血流缓慢,直接引起脑组织微循环障碍、灌注不足,加重神经损伤。本研究结果显示,观察组治疗后全血高(低)切黏度、血浆黏度均较对照组更低。提示采用醒脑复元汤联合吡拉西坦治疗 CI 后 VD 能够改善血液流变学,降低血液黏度。分析其原因为,吡拉西坦不但具有改善脑代谢等作用,还具有一定程度的抗血小板作用,可减少红细胞黏附,降低血液黏稠度,进而缓解由于缺血缺氧引起的神经炎性反应,改善认知功能<sup>[14]</sup>。而现代药理研究发现,醒脑复元汤中水蛭、丹参等具有活血化痰作用的中药均具有降低血液黏稠度等作用,联合应用能够产生协同作用,加强对脑组织血液循环的改善,促进脑血流加快,为后续的神经修复奠定基础<sup>[15-16]</sup>。

NRG-1 是一种多功能的神经营养因子,在缺血、缺氧等损伤应激下,NRG-1 能激活促存活信号通路,直接抑制神经元凋亡,同时还能够调节神经递质的释放与受体功能,直接参与学习、记忆所依赖的突触形成、强化与重塑过程<sup>[17]</sup>。研究表明,CI 后 VD 患者血清 NRG-1 水平显著低于认知功能正常的人群<sup>[18]</sup>。ANGPTL4 是一种血管生成素样蛋白,也是脂蛋白脂肪酶的内源性抑制剂,可促进机体吸收脂质,抑制动脉粥样硬化进程,还可促进缺血区域的新生血管形成,为神经修复提供血供,在 CI 后 VD 的病理过程中扮演重要角色。靳玉娟等<sup>[19]</sup>研究结果显示,老年 VD 患者血清 ANGPTL4 水平与认知功能呈正相关。本结果显示,治疗后,观察组血清 NRG-1、ANGPTL4 水平均高于对照组。提示醒脑复元汤联合吡拉西坦治疗 CI 后 VD 患者可能通过上调 NRG-1、ANGPTL4 表达,促进认知功能改善。分析其原因为,胆南星能直接上调脑内神经营养因子的表达,并通过抑制炎症反应、减轻氧化应激,为 NRG-1 信号通路的激活提供较好环境<sup>[20]</sup>。远志、半夏、石菖蒲具有化痰开窍的作用,能够通过调节血脂、抗动脉粥样硬化、调节小胶质细胞极化、抑制促炎因子的释放,减轻炎症反应环境对 NRG-1 通路的抑制,促进机体分泌 ANGPTL4<sup>[21-22]</sup>。而丹参、水蛭等活

血药物能够改善脑部血液微循环,增加血液灌注,促进星形胶质细胞、少突胶质细胞等神经支持细胞的功能恢复,进而可能引起 NRG-1、ANGPTL4 表达水平上调。治疗期间 2 组不良反应均轻微且无显著差异。提示醒脑复元汤联合吡拉西坦治疗 CI 后 VD 具有较好安全性。

本研究创新点:(1)将醒脑复元汤与经典促智西药吡拉西坦联合,应用于 CI 后 VD 的治疗,可为临床治疗这一疑难杂症提供一种新型且有效的中西医结合新方案。(2)本研究不仅通过 MMSE 评分等具有一定主观性的量表对疗效进行评估,还引入血液流变学及关键的神经修复与血管损伤血清分子标志物(NRG-1 与 ANGPTL4),多维度探讨醒脑复元汤的作用机制。

综上所述,对于 CI 后 VD 患者,采用醒脑复元汤联合吡拉西坦治疗具有较好疗效,可减轻痴呆症状,改善认知功能及血液流变学,安全性较好,其机制可能与下调 NRG-1、ANGPTL4 表达水平有关。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

严明炎:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;齐智勇、夏北平:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;刘文武、程麒麟:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;梁杰:进行统计学分析;叶正洪:论文撰写,论文审阅

**参考文献**

[1] 王金航,韩毅.急性脑梗塞并发脑心综合征患者血清内源性孤啡肽与血清 S-100 钙结合蛋白  $\beta$  水平变化的研究[J].中国心血管病研究,2023,21(7):601-606.DOI:10.3969/j.issn.1672-5301.2023.07.002.

[2] 罗银香,张雪竹.慢性脑低灌注致血管性痴呆发病机制研究进展[J].山东医药,2024,64(3):100-106.DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2024.03.024.

[3] Ng S, Hornblass A, Habibi P, et al. Updates on vascular dementia[J]. Stroke Vasc Neurol,2025,27,10(5):542-550.DOI:10.1136/svn-2025-004048.

[4] 陈盟盟.乙酰谷酰胺、奥拉西坦对脑梗塞后血管性痴呆患者 NIHSS 评分、MMSE 评分、血清 VEGF、IGF-1 水平的影响[J].数理医药学杂志,2022,35(1):91-93.DOI:10.3969/j.issn.1004-4337.2022.01.031.

[5] 钟彩琴,吕俊杰.吡拉西坦联合尼莫地平治疗脑梗死后血管性痴呆的效果及对患者认知功能的影响探讨[J].中国现代药物应用,2023,17(7):71-73. DOI:10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2023.07.020.

[6] 刘名蕊,方邦江,贺晨明,等.复元醒脑汤对急性脑梗死患者神经功能、认知功能的影响[J].中国中医急症,2025,34(6):974-1009.DOI:10.3969/j.issn.1004-745X.2025.06.008.

[7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国各类主要脑血管病诊断要点 2019[J].中华神经科杂志,2019,52(9):710-715.DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.

2019.09.003.

[8] 中华医学会神经病学分会.血管性痴呆诊断标准草案[J].中华神经科杂志,2002,35(4):246-246.DOI:10.3760/j.issn:1006-7876.2002.04.036.

[9] 中国医师协会神经内科分会认知障碍专业委员会,《中国血管性认知障碍诊治指南》编写组.2019 年中国血管性认知障碍诊治指南[J].中华医学杂志,2019,99(35):2737-2744.DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.35.005.

[10] 田金洲,韩明向,涂晋文,等.血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准[J].北京中医药大学学报,2000,44(5):19-27.DOI:10.3321/j.issn:1006-2157.2000.05.007.

[11] Pathan N, Kharod MK, Nawab S, et al. Genetic determinants of vascular dementia[J]. Can J Cardiol, 2024, 40(8):1412-1423. DOI:10.1016/j.cjca.2024.03.025.

[12] 豆峰,高影.脑心通胶囊联合吡拉西坦片对瘀血阻络型血管性痴呆临床疗效的观察[J].贵州医药,2023,47(5):707-708. DOI:10.3969/j.issn.1000-744X.2023.05.017.

[13] Liu J, Yang N, Wang X, et al. Piracetam reduces oxidative stress and mitochondrial function impairment in an in vitro model of vascular dementia[J]. Exp Brain Res, 2024, 242(8):1841-1850. DOI:10.1007/s00221-024-06868-x.

[14] 朱志辉,金罗剑,李炜.注射用血栓通联合吡拉西坦氯化钠注射液治疗急性脑梗死效果的倾向性评分匹配研究[J].基层医学论坛,2023,27(22):15-17.

[15] 韩瑾,宋研博,孙永康,等.水蛭药理作用及其在脑病中的应用[J].中华中医药学刊,2024,42(5):147-150.DOI:10.19435/j.1672-1721.2023.22.005.

[16] 毛美玲,张鼎,闫咏梅,等.三七治疗动脉粥样硬化药理机制研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2024,26(6):139-143.DOI:10.13194/j.issn.1673-842x.2024.06.028.

[17] 杜磊,雷晶,何丹,等.血清 CLU、NRG-1 水平与血管性痴呆患者认知功能障碍严重程度的关系及对预后的价值分析[J].现代生物医学进展,2024,24(11):2068-2072.DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2024.11.012.

[18] 张晗,何明利.急性脑梗死合并血管性痴呆患者认知功能与血清 NRG-1、Lp-PLA2 水平的相关性分析[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2024,19(9):1157-1159.DOI:10.3969/j.issn.1673-6966.2024.09.009.

[19] 靳玉娟,王鹏飞,王诗男,等.老年血管性痴呆患者血清 ANGPTL4 和 sTLT-1 水平表达与其认知功能及预后的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2024,39(4):105-109. DOI:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.04.019.

[20] 杜莹,邸晴,赵相轩.人参化学成分与药理作用研究进展[J].药学前沿,2025,29(9):1576-1592.DOI:10.12173/j.issn.2097-4922.202505059.

[21] 孙娜,刘佳艺,于婉莹,等.天南星化学成分及生物活性研究进展[J].中国中药杂志,2021,46(20):5194-5200. DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20210513.601.

[22] 乐颖娜,张金莲,钟凌云,等.石菖蒲炮制的历史沿革、化学成分及神经药理作用研究进展[J].中草药,2025,56(11):4115-4127.DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2025.11.030.

(收稿日期:2026-03-17)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.014

论著 · 临床

# 血清 iNOS、KLF5、Prdx6 对急性呼吸衰竭患者机械通气撤机失败的预测价值

韩旭, 沈涛, 柳青, 李子广

基金项目: 2022 年度安徽省卫生健康科研项目 (AHWJ2022a025)

作者单位: 233000 安徽省蚌埠市蚌埠医科大学第二附属医院急诊内科

通信作者: 李子广, E-mail: bbmchxnk@163.com



**【摘要】目的** 探究血清诱导性一氧化氮合酶 (iNOS)、Kruppel 样因子 5 (KLF5)、过氧化物酶 6 (Prdx6) 对急性呼吸衰竭 (ARF) 患者机械通气撤机失败的预测价值。**方法** 选取 2023 年 1 月—2025 年 10 月蚌埠医科大学第二附属医院急诊内科收治的 ARF 患者 95 例, 根据撤机是否失败分为失败组 ( $n=31$ ) 和成功组 ( $n=64$ )。采用 ELISA 法检测血清 iNOS、KLF5、Prdx6 水平; 多因素 Logistic 回归分析 ARF 患者机械通气撤机失败的影响因素; 相对危险度分析不同血清 iNOS、KLF5、Prdx6 水平对 ARF 患者机械通气撤机失败的影响; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 iNOS、KLF5、Prdx6 水平对 ARF 患者机械通气撤机失败的预测价值。**结果** 失败组血清 iNOS、KLF5 水平高于成功组, 血清 Prdx6 水平低于成功组 ( $t/P=7.319/<0.001$ ,  $7.149/<0.001$ ,  $7.180/<0.001$ ); iNOS、KLF5 高为 ARF 患者机械通气撤机失败的独立危险因素 [ $OR(95\% CI)=3.089(1.405\sim6.792)$ 、 $2.571(1.362\sim4.852)$ ], Prdx6 高为独立保护因素 [ $OR(95\% CI)=0.382(0.186\sim0.784)$ ]; 相对危险度分析结果显示, iNOS、KLF5、Prdx6 高表达患者的机械通气撤机失败风险为低表达患者的 1.985 倍、1.982 倍、0.380 倍 ( $\chi^2/P=13.452/<0.001$ ,  $12.303/<0.001$ ,  $11.341/<0.001$ ); 血清 iNOS、KLF5、Prdx6 水平单独及三者联合预测 ARF 患者机械通气撤机失败的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.798、0.827、0.775、0.935, 三者联合优于各自单独预测的 AUC ( $Z/P=2.517/0.008$ ,  $2.503/0.009$ ,  $2.532/0.005$ )。**结论** ARF 患者血清 iNOS、KLF5 水平升高, Prdx6 水平降低, 且三者联合检测对 ARF 患者机械通气撤机失败的预测价值较高。

**【关键词】** 急性呼吸衰竭; 诱导性一氧化氮合酶; Kruppel 样因子 5; 过氧化物酶 6; 机械通气; 撤机失败

**【中图分类号】** R563.8

**【文献标识码】** A

**The predictive value of serum iNOS, KLF5 and Prdx6 for the failure of mechanical ventilation weaning in patients with acute respiratory failure** Han Xu, Shen Tao, Liu Qing, Li Ziguang. Department of Emergency Medicine, The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Anhui, Bengbu 233000, China

**Funding program:** 2022 Anhui Province Health and Wellness Research Project (AHWJ2022a025)

**Corresponding author:** Li Ziguang, E-mail: bbmchxnk@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the predictive value of serum inducible nitric oxide synthase (iNOS), Kruppel-like factor 5 (KLF5), and peroxiredoxin 6 (Prdx6) for the failure of mechanical ventilation weaning in patients with acute respiratory failure (ARF). **Methods** A total of 95 ARF patients admitted to the Department of Emergency Medicine at the Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January 2023 to October 2025 were selected and divided into a weaning failure group ( $n=31$ ) and a weaning success group ( $n=64$ ) based on whether weaning from mechanical ventilation failed. Serum levels of iNOS, KLF5, and Prdx6 were measured by ELISA. Logistic regression analysis was used to identify factors influencing weaning failure in ARF patients, and forest plots were generated using Empower Stats and the R statistical software package. Relative risk analysis was used to evaluate the risk of weaning failure at different levels of iNOS, KLF5, and Prdx6. ROC curves were used to assess the predictive value of these markers for weaning failure in ARF patients. **Results** Serum levels of iNOS and KLF5 in the weaning failure group were significantly higher than those in the weaning success group, while serum Prdx6 levels were significantly lower ( $t/P=7.319/<0.001$ ,  $7.149/<0.001$ ,  $7.180/<0.001$ ). iNOS, KLF5, and Prdx6 were independent predictors of weaning failure from mechanical ventilation in ARF patients [ $OR(95\% CI)=3.089(1.405\sim6.792)$ ,  $2.571(1.362\sim4.852)$ ,  $0.382(0.186\sim0.784)$ ]. Relative risk analysis showed that patients with high expression of iNOS and KLF5 had 1.985-fold (95%  $CI:1.409\sim2.797$ ) and 1.982-fold (95%  $CI:1.382\sim2.841$ ) higher risks of weaning failure, respectively, while patients with high Prdx6 expression had a 0.380-fold (95%  $CI:0.192\sim0.753$ ) risk compared with those with low expression. The AUCs of serum iNOS, KLF5, Prdx6 alone, and their combination for predicting weaning failure were 0.798,

0.827, 0.775, and 0.935, respectively. The combined prediction was significantly superior to individual markers ( $Z/P=2.517/0.008, 2.503/0.009, 2.532/0.005$ ). **Conclusion** Serum iNOS, KLF5, and Prdx6 demonstrate high predictive efficiency for weaning failure from mechanical ventilation in ARF patients. Furthermore, the combination of these three markers provides superior predictive value for weaning failure in ARF patients undergoing mechanical ventilation.

**【Key words】** Acute respiratory failure; Inducible nitric oxide synthase; Kruppel-like factor 5; Peroxiredoxin 6; Mechanical ventilation; Weaning failure

急性呼吸衰竭 (acute respiratory failure, ARF) 是 ICU 常见的危重症疾病, 每 10 万住院患者中约有 700 例发生 ARF, 发病率逐年升高。多种疾病均可引发呼吸衰竭, 合并其他疾病时, 死亡风险更高<sup>[1]</sup>。有创正压机械通气是 ARF 患者有效的呼吸支持手段, 但长时间机械通气会增加呼吸机依赖和相关并发症的发生风险, 导致撤机困难, 其失败率高达 25% ~ 40%, 进而延长通气时间, 形成恶性循环<sup>[2]</sup>。目前, 临床多采用氧合指数、呼吸浅快指数等指标预测撤机结局, 但在危重症患者中, 这些指标的敏感度往往不足, 存在一定局限性<sup>[3]</sup>。因此, 预测和评估 ARF 患者撤机失败的风险, 对改善患者生存质量尤为重要。炎症反应与氧化应激可促进 ARF 肺损伤及呼吸功能障碍的进展。诱导性一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 是炎症反应的核心酶, 当其过度激活时可刺激一氧化氮生成, 加重气道炎性反应和肺血管内皮损伤<sup>[4]</sup>。Kruppel 样因子 5 (Kruppel-like factor 5, KLF5) 可参与调节细胞分化、血管生成及炎症反应等过程<sup>[5]</sup>。过氧化物酶 6 (peroxiredoxin 6, Prdx6) 可通过清除活性氧, 发挥延缓细胞衰老、抗氧化应激等作用, 其表达下调提示机体抗氧化能力降低<sup>[6]</sup>。然而, 关于 iNOS、KLF5、Prdx6 三者联合预测 ARF 撤机失败的系统性研究较少。本研究旨在探讨这三种血清标志物对 ARF 患者机械通气撤机失败的预测价值, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 1 月—2025 年 10 月蚌埠医科大学第二附属医院急诊内科收治的 ARF 患者 95 例, 根据撤机是否失败分为失败组 ( $n=31$ ) 和成功组 ( $n=64$ )。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。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (Y02220119), 患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 选择标准 (1) 纳入标准: ①符合 ARF 诊断标准<sup>[7]</sup>; ②年龄  $\geq 18$  岁; ③有创通气时间  $\geq 48$  h。(2) 排除标准: ①合并口咽部畸形、颈椎损伤等无法进行气管插管者; ②合并免疫性疾病、神经肌肉疾病者; ③长期使用糖皮质激素等药物者; ④合并凝血功能障碍者; ⑤全身感染性疾病者; ⑥合并肺结核、肺部肿瘤等肺部疾病者。

表 1 失败组和成功组 ARF 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between the failure group and the success group

| 项 目                                            | 成功组<br>( $n=64$ ) | 失败组<br>( $n=31$ ) | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|------------------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|-------|
| 性别[例(%)]                                       |                   |                   | 0.621        | 0.431 |
| 男                                              | 38(59.37)         | 21(67.74)         |              |       |
| 女                                              | 26(40.63)         | 10(32.26)         |              |       |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)                        | 68.87 $\pm$ 7.57  | 71.39 $\pm$ 7.24  | 1.543        | 0.126 |
| BMI( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )      | 22.06 $\pm$ 2.71  | 21.92 $\pm$ 2.64  | 0.238        | 0.812 |
| 糖尿病[例(%)]                                      | 22(34.38)         | 14(45.16)         | 1.032        | 0.310 |
| 高血压[例(%)]                                      | 15(23.44)         | 11(35.48)         | 1.525        | 0.217 |
| 高血脂[例(%)]                                      | 16(25.00)         | 9(29.03)          | 0.175        | 0.676 |
| 吸烟史[例(%)]                                      | 25(39.06)         | 13(41.94)         | 0.072        | 0.789 |
| 饮酒史[例(%)]                                      | 23(35.94)         | 12(38.71)         | 0.069        | 0.793 |
| 病程( $\bar{x}\pm s$ , 年)                        | 3.05 $\pm$ 0.56   | 3.12 $\pm$ 0.54   | 0.579        | 0.565 |
| 病因[例(%)]                                       |                   |                   | 0.109        | 0.947 |
| 慢阻肺急性发作                                        | 54(84.37)         | 24(77.42)         |              |       |
| 急性心源性肺水肿                                       | 6(9.38)           | 4(12.90)          |              |       |
| 重症肺炎                                           | 4(6.25)           | 3(9.68)           |              |       |
| 住院天数 $\geq 10$ d[例(%)]                         | 39(60.94)         | 17(54.84)         | 0.321        | 0.571 |
| 插管前 SaO <sub>2</sub> ( $\bar{x}\pm s$ , %)     | 92.13 $\pm$ 12.67 | 92.21 $\pm$ 12.36 | 0.029        | 0.977 |
| 插管前 PaCO <sub>2</sub> ( $\bar{x}\pm s$ , mmHg) | 64.12 $\pm$ 9.85  | 66.79 $\pm$ 10.54 | 1.211        | 0.229 |
| 插管前 PaO <sub>2</sub> ( $\bar{x}\pm s$ , mmHg)  | 74.26 $\pm$ 15.82 | 72.58 $\pm$ 15.24 | 0.491        | 0.625 |

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 iNOS、KLF5、Prdx6 水平检测: 于撤机前采集患者空腹肘静脉血 5 ml, 离心留取血清待测, 采用酶标仪 (购自美国伯乐 Bio-rad Beckman 公司) 以 ELISA 法检测血清 iNOS、KLF5、Prdx6 水平, 按照 iNOS (上海西唐公司, F01544)、KLF5 (武汉菲恩公司, P2777)、Prdx6 (上海圻明公司, PDB4322) 试剂盒说明书进行操作。

1.3.2 撤机失败判定: 所有患者均进行抗感染、纠正电解质、解痉平喘、祛痰等常规治疗, 并进行气管插管和机械通气, 治疗后进行撤机试验 (主要包括呼吸频率  $\leq 35$  次/min、SaO<sub>2</sub>  $> 90\%$ 、氧合指数  $\geq 150 \sim 300$  mmHg 等)。撤机定义: 不论尝试撤机后患者是否死亡, 从第 1 次尝试脱离机械通气开始 (任何形式) 即为开始撤机 (不包括撤机前下调呼吸机条件的过程)。撤机失败定义<sup>[8]</sup>: (1) 撤机 72 h 内患者再次出现呼吸

循环不稳定、呼吸窘迫(呼吸频率<8次/min或>35次/min);(2)出现呼吸衰竭,需要再次气管插管;(3)患者意识或精神状态改变,发生昏迷、焦躁、嗜睡等症状。符合其中1条即为撤机失败。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件处理数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 $t$ 检验;多因素 Logistic 回归分析 ARF 患者机械通气撤机失败的影响因素;相对危险度分析不同血清 iNOS、KLF5、Prdx6 水平对 ARF 患者机械通气撤机失败的影响;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 iNOS、KLF5、Prdx6 水平对 ARF 患者机械通气撤机失败的预测价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 iNOS、KLF5、Prdx6 水平比较 失败组血清 iNOS、KLF5 水平高于成功组,血清 Prdx6 水平低于成功组( $P<0.01$ ),见表 2。

表 2 失败组和成功组 ARF 患者血清 iNOS、KLF5、Prdx6 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.2 Comparison of serum iNOS, KLF5, and Prdx6 levels in patients of the failure group and the success group

| 组 别   | 例数 | iNOS( $\mu\text{g/L}$ ) | KLF5( $\mu\text{g/L}$ ) | Prdx6( $\text{ng/L}$ ) |
|-------|----|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| 成功组   | 64 | 4.32 $\pm$ 1.05         | 6.02 $\pm$ 1.43         | 74.15 $\pm$ 8.67       |
| 失败组   | 31 | 6.27 $\pm$ 1.51         | 8.43 $\pm$ 1.75         | 61.08 $\pm$ 7.53       |
| $t$ 值 |    | 7.319                   | 7.149                   | 7.180                  |
| $P$ 值 |    | <0.001                  | <0.001                  | <0.001                 |

2.2 多因素 Logistic 回归分析 ARF 患者机械通气撤机失败的影响因素 以 ARF 患者机械通气撤机失败为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以 iNOS、KLF5、Prdx6 为自变量(均为实测值)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:iNOS 高、KLF5 高为 ARF 患者机械通气撤机失败的独立危险因素,Prdx6 高为独立保护因素( $P<0.01$ ),见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 ARF 患者机械通气撤机失败的影响因素

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting weaning failure from mechanical ventilation in ARF patients

| 自变量     | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | $P$ 值 | OR 值  | 95%CI       |
|---------|-----------|-------|--------|-------|-------|-------------|
| iNOS 高  | 1.128     | 0.402 | 7.871  | 0.005 | 3.089 | 1.405~6.792 |
| KLF5 高  | 0.944     | 0.324 | 8.494  | 0.004 | 2.571 | 1.362~4.852 |
| Prdx6 高 | -0.962    | 0.367 | 6.876  | 0.009 | 0.382 | 0.186~0.784 |

2.3 血清 iNOS、KLF5、Prdx6 水平对 ARF 患者机械通气撤机失败的相对危险度分析 以 ARF 患者血清

iNOS、KLF5、Prdx6 水平的平均值为基线分为高表达和低表达,相对危险度分析结果显示,iNOS、KLF5、Prdx6 高表达患者的机械通气撤机失败风险为低表达患者的 1.985 倍、1.982 倍、0.380 倍( $P<0.01$ ),见表 4。

表 4 血清 iNOS、KLF5、Prdx6 水平对 ARF 患者机械通气撤机失败的相对危险度分析

Tab.4 Analysis of the relative risk of serum iNOS, KLF5, and Prdx6 expression on mechanical ventilation weaning failure in ARF patients

| 指 标   | 成功组<br>( $n=64$ ) | 失败组<br>( $n=31$ ) | 相对危险度<br>(95%CI)   | $\chi^2$ 值 | $P$ 值  |
|-------|-------------------|-------------------|--------------------|------------|--------|
| iNOS  |                   |                   | 1.985(1.409~2.797) | 13.452     | <0.001 |
| 高表达   | 26                | 25                |                    |            |        |
| 低表达   | 38                | 6                 |                    |            |        |
| KLF5  |                   |                   | 1.982(1.382~2.841) | 12.303     | <0.001 |
| 高表达   | 25                | 24                |                    |            |        |
| 低表达   | 39                | 7                 |                    |            |        |
| Prdx6 |                   |                   | 0.380(0.192~0.753) | 11.341     | 0.001  |
| 高表达   | 38                | 7                 |                    |            |        |
| 低表达   | 26                | 24                |                    |            |        |

2.4 血清 iNOS、KLF5、Prdx6 水平对 ARF 患者机械通气撤机失败的预测价值 绘制血清 iNOS、KLF5、Prdx6 水平预测 ARF 患者机械通气撤机失败的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 iNOS、KLF5、Prdx6 水平单独及三者联合预测 ARF 患者机械通气撤机失败的 AUC 分别为 0.798、0.827、0.775、0.935,三者联合优于各自单独预测的 AUC ( $Z/P=2.517/0.008$ 、 $2.503/0.009$ 、 $2.532/0.005$ ),见表 5、图 1。

表 5 血清 iNOS、KLF5、Prdx6 水平对 ARF 患者机械通气撤机失败的预测价值

Tab.5 The predictive value of serum iNOS, KLF5, and Prdx6 levels for weaning failure from mechanical ventilation in ARF patients

| 指 标   | 截断值                  | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|-------|----------------------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| iNOS  | 5.41 $\mu\text{g/L}$ | 0.798 | 0.693~0.904 | 0.794 | 0.802 | 0.596 |
| KLF5  | 7.64 $\mu\text{g/L}$ | 0.827 | 0.734~0.920 | 0.814 | 0.794 | 0.608 |
| Prdx6 | 64.69 $\text{ng/L}$  | 0.775 | 0.672~0.879 | 0.787 | 0.816 | 0.603 |
| 三者联合  |                      | 0.935 | 0.877~0.993 | 0.925 | 0.736 | 0.661 |

3 讨 论

机械通气可通过呼吸机辅助患者维持气道通畅,从而改善氧合能力和通气功能,但有研究发现,机械通气只能代替患者部分通气功能,难以替代换气功能,且部分患者存在撤机困难等情况,影响治疗效果<sup>[9]</sup>。撤

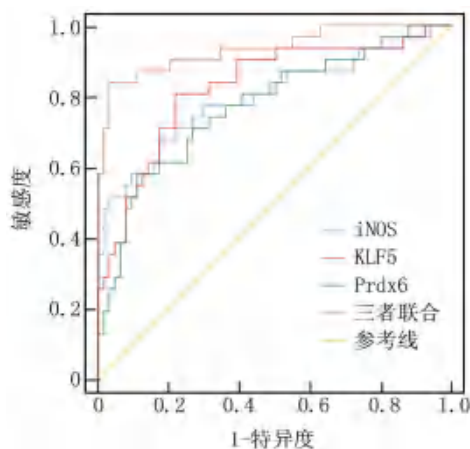


图1 血清 iNOS、KLF5、Prdx6 水平预测 ARF 患者机械通气撤机失败的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum iNOS, KLF5, and Prdx6 levels predicting weaning failure from mechanical ventilation in ARF patients

机时机对于 ARF 患者十分重要,脱机过早容易加重患者呼吸肌的负担,引发呼吸肌疲劳导致再次呼吸衰竭;脱机过晚导致呼吸收缩功能降低,产生呼吸机依赖<sup>[10]</sup>。目前,临床上主要通过血浆氨基末端脑钠肽、医务人员经验等选择撤机的时机,但是撤机失败率仍较高,不仅增加患者的经济负担和痛苦,还增加了并发症的发生风险<sup>[11]</sup>。因此,寻找更有效的预测指标,为撤机前做好可靠、充分的准备可改善患者预后。

ARF 患者体内炎症因子大量释放可激活全身炎症反应,增加器官损伤风险,还影响换气功能、加重肺损伤等,患者在接受机械通气的过程中,持续性释放炎症因子、激活炎症反应增加了撤机失败的风险,可能是由于炎症反应损伤肺组织,对换气功能造成影响,从而不利于撤机<sup>[12]</sup>。iNOS 为炎症反应上游调控因子,感染等因素可刺激 iNOS 表达,从而激活炎症反应。动物模型研究发现,慢性阻塞性肺疾病大鼠 iNOS 的表达升高,抑制 iNOS 的表达可以改善肺功能和气道炎症反应<sup>[13]</sup>。廖春燕等<sup>[14]</sup>研究发现,iNOS 是影响慢性阻塞性肺疾病患者脏腑虚损的危险因素,随着慢性阻塞性肺疾病的发生发展,患者肺功能下降,导致机体氧化应激加重,进一步加重炎症反应;且 iNOS 会影响激肽系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统,刺激肺动脉重构,加重脏腑虚损程度。郭志强等<sup>[15]</sup>研究发现,慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血清 iNOS 表达升高,且其水平增加与撤机失败有关,检测其表达可以较好地预测撤机结局。本研究显示,失败组血清 iNOS 水平高于成功组,提示 iNOS 可能参与 ARF 患者撤机失

败的相关过程,推测 iNOS 过度激活刺激生成大量一氧化氮,损伤肺部血管内皮细胞和肺泡上皮细胞,加重肺部水肿,降低肺氧合能力,加剧呼吸肌疲劳,因此高水平 iNOS 反映机体氧化应激和炎症反应严重失衡,为撤机失败的预警指标。

KLF 家族作为结合蛋白,广泛存在于真核生物中,可参与组织发育、细胞增殖等过程,当其表达异常时,会促进细胞无限增殖,从而作用于细胞生物学代谢过程。KLF5 为 KLF 家族的一员,可调节炎症反应、血管生成、应激反应过程,在炎症因子刺激下,可刺激炎症通路激活,加重炎症反应<sup>[16]</sup>。刘明华等<sup>[17]</sup>研究表明,支气管哮喘并发肺部感染患儿血清 KLF5 表达升高,其推测 KLF5 通过调控相应基因,刺激患儿发生 DNA 损伤、炎症反应等,从而加重病情。杨少锋等<sup>[18]</sup>指出,心力衰竭并发肺部感染患者血清 KLF5 表达升高,KLF5 可通过调节蛋白质降解和脱乙酰化过程,加重炎症反应,诱导肺部感染的加重。范素芳等<sup>[19]</sup>表明,血清 KLF5 可作为预测慢性阻塞性肺疾病呼吸衰竭患者预后的指标,推测 KLF5 为呼吸系统诱导剂,当其表达升高时,促进支气管平滑细胞和气管上皮细胞的迁移,加速患者病情的进展,影响预后。本研究显示,失败组血清 KLF5 水平高于成功组,提示 KLF5 可能参与 ARF 患者撤机失败的相关过程,推测 KLF5 通过与促炎因子启动子结合,激活其转录,加重全身炎症反应,引发器官功能障碍,降低撤机的耐受度。

Prdx6 存在于细胞膜和细胞内质网中,可以清除活性氧物质,降低氧化应激造成的损伤,Prdx6 在肺部呈高表达状态,当肺组织暴露于高氧环境时,Prdx6 失活,上调其表达可以抑制内皮细胞铁死亡和氧化应激<sup>[20]</sup>。有研究发现,血清 Prdx6 表达降低与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者病情加重和不良预后有关,其推测 Prdx6 将活性氧转化为氧和水,维持氧化还原的平衡,降低氧化应激对肺组织的损伤,改善肺部通气功能,且 Prdx6 所介导的抗氧化作用对细胞膜完整性具有保护作用,有利于延缓细胞衰老,保护肺组织结构,改善病情和预后<sup>[21]</sup>。徐巧巧等<sup>[22]</sup>证实,血清 Prdx6 表达对慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者撤机失败风险的预测价值较好,推测 Prdx6 低表达时,氧化还原失衡,局部气道炎症反应加重并扩散,促进气道黏液的分泌,气道狭窄更严重,加重换气、通气障碍,致使撤机失败。本研究显示,失败组血清 Prdx6 水平低于成功组,提示 Prdx6 可能参与 ARF 患者撤机失败的相关过程,究其原因,Prdx6 低表达时,机体抗氧化能力衰竭,虽然氧合指标有所改善,但是肺实质损伤仍在

持续,致使撤机后无法维持呼吸功能,导致撤机失败。进一步研究发现,iNOS、KLF5、Prdx6 联合预测 ARF 患者撤机失败的 AUC 为 0.935,比各自单独预测更优,表明联合检测对预测患者撤机失败有一定临床价值。

#### 4 结 论

综上所述,iNOS、KLF5、Prdx6 对 ARF 患者机械通气撤机失败具有较高的评估效能,三者联合对 ARF 机械通气患者撤机失败的预测价值较好,可作为预测 ARF 机械通气患者撤机失败的辅助指标,为早期识别和预测提供参考。本研究存在一定局限性,作为单中心研究,样本量较少,可能影响结果的普遍性,且未完全纳入可能影响患者撤机失败的混杂因素,可能引起结果偏倚,未来需扩大样本量进行多中心研究,并进一步探讨 iNOS、KLF5、Prdx6 三者 in 患者撤机失败中的具体机制,进一步验证本研究结果的稳定性及临床应用价值。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

韩旭:设计研究方案,实施研究过程,起草及修订论文,论文终审;沈涛:实施研究过程,数据收集,分析整理;柳青:进行文献调研与整理;李子广:提出研究方向、研究思路,研究选题

#### 参考文献

- [1] 谢本钱,张丽琴.个体化预测急性呼吸衰竭患者在院死亡风险 Nomogram 模型的建立与验证[J].安徽医学,2025,46(8):971-979.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2025.08.007.
- [2] 何瑞锋,庞日成,郑衍创,等.外周血 CXCL10, eHSP72 在急性呼吸衰竭患者中的表达及临床意义[J].疑难病杂志,2025,24(11):1292-1296.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.11.003.
- [3] 王新,张占华,马丽,等.C 反应蛋白/白蛋白联合综合脱机指数对 AECOPD 并发呼吸衰竭有创机械通气患者撤机失败的预测价值[J].中国医药导报,2024,21(29):106-110.DOI:10.20047/j.issn1673-7210.2024.29.21.
- [4] Grubwieser P, Böck N, Soto EK, et al. Human airway epithelium controls *Pseudomonas aeruginosa* infection via inducible nitric oxide synthase[J]. Front Immunol, 2024, 15(1): 1508727-1508734. DOI: 10.3389/fimmu.2024. 1508727.
- [5] Lu J, Hou Y, Liu SX, et al. Acetyl-CoA synthetase 2 induces pyroptosis and inflammation of renal epithelial tubular cells in sepsis-induced acute kidney injury by upregulating the KLF5/NF- $\kappa$ B pathway[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1):187.DOI: 10.1186/s12964-024-01556-3.
- [6] 孙江,高骏飞,杨培草.外周血 PRDX6 与稳定期 COPD 患者临床特征及频繁急性加重的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(3):407-411. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2024.03.004.
- [7] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2018:139-141.
- [8] 中华医学会重症医学分会.机械通气临床应用指南(2006)[J].中华危重病急救医学,2007,19(2):65-72.DOI:10.3760/j.issn:1003-0603.2007.02.002.

- [9] 李彦楠,王艳君,俞玲.肺部免疫预后指数联合预后营养指数对老年 AECOPD 并呼吸衰竭患者预后的预测价值[J].疑难病杂志,2025,24(8):933-937.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.08.008
- [10] 徐晓敏,余鸿艳,徐茂华,等.hs-CRP 与白蛋白比值对呼吸衰竭 COPD 患者撤机失败的预测价值[J].中华全科医学,2025,23(2):190-193.DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.003864.
- [11] 杨敏,王利凡,欧峻松,等.CRP 联合 RSBI 对 COPD 急性加重期并呼吸衰竭机械通气撤机的指导价值分析[J].国际呼吸杂志,2022,42(4):262-266. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20210916-00692.
- [12] Finicelli M, Digilio FA, Galderisi U, et al. The emerging role of macrophages in chronic obstructive pulmonary disease: The potential impact of oxidative stress and extracellular vesicle on macrophage polarization and function[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(3): 464.DOI: 10.3390/antiox11030464.
- [13] 王立鹤,付国强,田小溪,等.N-乙酰半胱氨酸对 COPD 肺动脉高压大鼠肺组织 PI3K-Akt-eNOS-NO 信号通路的影响[J].武警后勤学院学报:医学版,2020,29(10):6-11. DOI: 10.16548/j.2095-3720.2020.10.002.
- [14] 廖春燕,徐丹,王娜娜.Th17/Treg 细胞比例,诱导型一氧化氮合酶基因多态性与慢性阻塞性肺疾病患者脏腑虚损的相关性研究[J].中国现代医学杂志,2022,32(7):65-70.DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2022.07.012.
- [15] 郭志强,刘云峰,高晓玲,等.基于血清 iNOS 和 eNOS 水平建立慢性阻塞性肺疾病急性加重患者机械通气撤机预测模型[J].中国急救医学,2024,44(7):593-597.DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2024.07.008.
- [16] 薛诚,马骏.未破裂颅内动脉瘤病人血清 miR-448-3p、KLF5 表达水平及临床意义[J].临床外科杂志,2022,30(6):565-568. DOI:10.3969/j.issn.1005-6483.2022.06.018.
- [17] 刘明华,徐金勇,王培培.支气管哮喘并发肺部感染患儿血清 HDAC1, KLF5 水平及意义[J].检验医学与临床,2024,21(16):2340-2344.DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.16.008.
- [18] 杨少锋,程李楠,王耀庭,等.心力衰竭并发肺部感染患者呼吸道病原菌分布及血清 ANXA1, KLF5 水平[J].检验医学与临床,2026,23(1):69-73.DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.01.012.
- [19] 范素芳,吕侯强,张瑾.慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并 II 型呼吸衰竭患者血清 KLF5 和 CXCL12 水平变化及意义[J].检验医学与临床,2024,21(19):2806-2810. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.19.005.
- [20] Torres-Velarde JM, Allen KN, Salvador-Pascual A, et al. Peroxiredoxin 6 suppresses ferroptosis in lung endothelial cells[J]. Free Radic Biol Med, 2024, 218(1):82-93. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.04.208.
- [21] 张铃桢,陈余思,孙兰.AECOPD 并发 II 型呼吸衰竭患者血清 PRDX6, ANXA1 水平与病情程度及预后的关系研究[J].现代检验医学杂志,2025,40(6):97-103. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.06.018.
- [22] 徐巧巧,姚晓燕,陈雅丽,等.血清 Prdx6, DcR3, SIRT1 水平与慢性阻塞性肺疾病合并 II 型呼吸衰竭病情严重程度的相关性及其联合检测对撤机失败风险的预测价值[J].海南医学,2025,36(12):1736-1741. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2025.12.013.

(收稿日期:2026-04-15)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.015

论著 · 临床

# 肺癌化疗合并肺部感染患者血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 水平变化及其临床意义

胡志萍, 胡齐欣, 付皓云, 王奥维



基金项目: 湖北省中医药管理局中医药科研项目 (ZY2023F025)

作者单位: 430079 武汉, 湖北省肿瘤医院中西医结合科

通信作者: 胡志萍, E-mail: tcmhzp1175@163.com

**【摘要】目的** 分析肺癌化疗患者血清 miR-146a、Toll 样受体 2 (TLR2) mRNA、核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) mRNA 水平与肺部感染和病情进展的关系。**方法** 回顾性选取 2020 年 9 月—2023 年 9 月湖北省肿瘤医院中西医结合科收治的肺癌化疗后发生肺部感染的患者 100 例为感染组, 根据临床肺部感染评分 (CPIS) 分为轻度亚组 ( $n=40$ )、中度亚组 ( $n=36$ ) 及重度亚组 ( $n=24$ )。另选取同期肺癌化疗后无肺部感染的患者 100 例为未感染组。比较 2 组临床资料及血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 表达和不同严重程度感染患者 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 表达的差异; 采用 Pearson 相关系数分析 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 表达与肺癌化疗肺部感染患者 CPIS 评分的相关性; 采用多因素 Logistic 回归模型分析肺癌化疗后发生肺部感染的独立影响因素; 绘制 ROC 曲线分析 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 表达对肺癌化疗后发生肺部感染的预测价值。**结果** 感染组血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 表达均高于未感染组 ( $t/P=9.326/<0.001$ 、 $9.270/<0.001$ 、 $8.937/<0.001$ ); 不同肺部感染程度患者 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 表达比较, 重度亚组>中度亚组>轻度亚组, 差异有统计学意义 ( $F/P=10.414/<0.001$ 、 $12.454/<0.001$ 、 $10.344/<0.001$ )。Pearson 相关系数分析显示, miR-146a、TLR2 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 表达与肺癌化疗肺部感染患者 CPIS 评分呈正相关 ( $r/P=0.736/<0.001$ 、 $0.721/<0.001$ 、 $0.708/<0.001$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 高表达均为肺癌化疗后发生肺部感染的独立危险因素 [ $OR(95\% CI)=4.451(2.506\sim7.908)$ 、 $4.805(2.635\sim8.763)$ 、 $4.303(2.348\sim7.884)$ , 均  $P<0.001$ ]。ROC 曲线分析显示, miR-146a、TLR2 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 表达及三者联合检测的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.835、0.833、0.829、0.949, 三者联合检测优于单一检测 ( $Z/P=4.470/<0.001$ 、 $4.560/<0.001$ 、 $4.630/<0.001$ )。**结论** 血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 表达与肺癌化疗患者发生肺部感染及感染严重程度相关, 三者联合检测对化疗后发生肺部感染有一定预测价值。

**【关键词】** 肺癌; 化疗; 肺部感染; 微小 RNA-146a; Toll 样受体 2; 核因子  $\kappa$ B; 预测价值**【中图分类号】** R734.2**【文献标识码】** A

**Changes in serum levels of miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- $\kappa$ B mRNA in lung cancer patients with chemotherapy-associated pulmonary infection and their clinical significance** Hu Zhiping, Hu Qixin, Fu Haoyun, Wang Aowei. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hubei Cancer Hospital, Hubei, Wuhan 430079, China

**Funding program:** Traditional Chinese Medicine Research Project of Hubei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (ZY2023F025)

**Corresponding author:** Hu Zhiping, E-mail: tcmhzp1175@163.com

**【Abstract】Objective** To analyze the correlations between the serum levels of miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- $\kappa$ B mRNA and pulmonary infection as well as disease progression in patients with lung cancer undergoing chemotherapy. **Methods** A total of 100 patients with lung cancer who developed pulmonary infection after chemotherapy at the Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hubei Cancer Hospital between September 2020 and September 2023 were retrospectively enrolled as the infection group. The Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) was used to evaluate the severity of infection in the infection group, and the patients were divided into a mild subgroup ( $n=40$ ), a moderate subgroup ( $n=36$ ), and a severe subgroup ( $n=24$ ). Another 100 patients with lung cancer who did not develop pulmonary infection after chemotherapy during the same period were selected as the non-infection group. The clinical data and serum expression levels of miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- $\kappa$ B mRNA were compared between the two groups, and the differences in the expression

levels of the above three biomarkers were compared among patients with mild, moderate, and severe infection. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlations between the expression of miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- $\kappa$ B mRNA and CPIS scores in patients with pulmonary infection after lung cancer chemotherapy. Multivariate Logistic regression model was used to identify the independent influencing factors of pulmonary infection after lung cancer chemotherapy. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the predictive value of miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- $\kappa$ B mRNA expression for pulmonary infection after lung cancer chemotherapy. **Results** The expression of serum miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- $\kappa$ B mRNA in the infection group were all higher than those of the non-infection group ( $t/P=9.326/<0.001$ ,  $9.270/<0.001$ ,  $8.937/<0.001$ ). Among patients with different severities of pulmonary infection, the expression levels of miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- $\kappa$ B mRNA followed the trend of severe subgroup > moderate subgroup > mild subgroup, and the differences were statistically significant ( $F/P=10.414/<0.001$ ,  $12.454/<0.001$ ,  $10.344/<0.001$ ). Pearson correlation analysis showed that the expression of miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- $\kappa$ B mRNA was positively correlated with CPIS scores in patients with pulmonary infection after lung cancer chemotherapy ( $r/P=0.736/<0.001$ ,  $0.721/<0.001$ ,  $0.708/<0.001$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that high expression of miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- $\kappa$ B mRNA in peripheral blood were all independent risk factors for pulmonary infection after lung cancer chemotherapy [ $OR(95\% CI)=4.451(2.506-7.908)$ ,  $4.805(2.635-8.763)$ ,  $4.303(2.348-7.884)$ , all  $P<0.001$ ]. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of miR-146a expression, TLR2 mRNA expression, NF- $\kappa$ B mRNA expression, and combined detection of the three biomarkers were 0.835, 0.833, 0.829, and 0.949, respectively. The combined detection of the three biomarkers was superior to any single detection ( $Z/P=4.470/<0.001$ ,  $4.560/<0.001$ ,  $4.630/P<0.001$ ). **Conclusion** The expression of miR-146a, TLR2 mRNA, and NF- $\kappa$ B mRNA in peripheral blood is correlated with the occurrence and severity of pulmonary infection in patients with lung cancer undergoing chemotherapy, and combined detection of the three biomarkers has certain predictive value for pulmonary infection after chemotherapy.

**【Key words】** Lung cancer; Chemotherapy; Pulmonary infection; MicroRNA-146a; Toll-like receptor 2; Nuclear factor  $\kappa$ B; Predictive value

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,据 2022 年全球癌症统计,其新发病例约 250 万例,死亡约 180 万例<sup>[1]</sup>。化疗是肺癌的主要治疗方法之一,随着化疗周期延长,患者的免疫功能逐渐下降,导致发生肺部感染的风险性较高<sup>[2-3]</sup>。细菌培养是目前确诊肺部感染的金标准,但培养过程耗时较长,容易延误最佳治疗时机<sup>[4]</sup>。因此,探讨更加快捷有效的方法预测肺癌化疗患者合并肺部感染的风险,有助于指导患者治疗和改善预后。实验研究表明,抑制微小 RNA-146a (microRNA-146a, miR-146a) 表达不仅能够减轻肺部细菌感染大鼠肺组织病理损伤,而且可以有效抑制大鼠炎症反应,发挥抑制病原菌作用<sup>[5]</sup>。Toll 样受体 2 (Toll-like receptor, TLR2) 是固有免疫中关键的模式识别受体,能够识别病原体相关模式分子和内源性损伤相关模式分子,在抵抗细菌、病毒及真菌等病原体感染方面发挥重要作用<sup>[6]</sup>。核因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 是启动炎症反应重要的转录因子之一,其具有多种转录调节作用,参与多种感染性疾病的发生发展<sup>[7]</sup>。目前对于 miR-146a、TLR2、NF- $\kappa$ B 在肺癌化疗肺部感染患者中的表达和意义尚未完全明确。本研究通过分析血清 miR-146a、TLR2 及 NF- $\kappa$ B 对肺癌化疗患者肺部感染的预测价值及与病情进展的关系,为临床提供参考意

见,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 观察对象 回顾性选取 2020 年 9 月—2023 年 9 月湖北省肿瘤医院中西医结合科收治的肺癌化疗后发生肺部感染的患者 100 例为感染组,另选取同期肺癌化疗后无肺部感染的患者 100 例为未感染组。感染组与未感染组患者的性别、年龄、体质量指数、肺癌组织学类型、肿瘤直径、TNM 分期比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (LLHBCH2023YN-053),所有患者和/或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:①符合肺癌的诊断标准<sup>[8]</sup>;②感染组符合肺部感染的诊断标准<sup>[9]</sup>;③预计生存期 $\geq 3$ 个月;④接受化疗治疗时间 $\geq 1$ 周。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并其他感染性疾病;③合并血液、免疫系统疾病;④合并认知功能障碍;⑤合并重要器官功能不全。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 基本临床资料收集:利用电子病历系统收集感染组与未感染组患者性别、年龄、体质量指数、肺癌组织学类型<sup>[8]</sup>、肿瘤直径、临床分期<sup>[10]</sup>等临床资料。

1.3.2 血清 miR-146a、TLR2 及 NF- $\kappa$ B 检测:于患者入

表 1 感染组与未感染组肺癌化疗患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between infection group and control group

| 项 目                                         | 未感染组<br>( <i>n</i> = 100) | 感染组<br>( <i>n</i> = 100) | $\chi^2/t$ 值 | <i>P</i> 值 |
|---------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------|------------|
| 性别[ 例( % ) ]                                |                           |                          | 0.188        | 0.664      |
| 男                                           | 59( 59.00)                | 62( 62.00)               |              |            |
| 女                                           | 41( 41.00)                | 38( 38.00)               |              |            |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)                     | 67.46±6.59                | 68.79±6.71               | 1.414        | 0.158      |
| 体质量指数( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) | 22.43±2.37                | 22.52±2.46               | 0.263        | 0.792      |
| 肺癌组织学类型[ 例( % ) ]                           |                           |                          | 0.191        | 0.978      |
| 腺癌                                          | 33( 33.00)                | 31( 31.00)               |              |            |
| 鳞癌                                          | 28( 28.00)                | 27( 27.00)               |              |            |
| 小细胞癌                                        | 26( 26.00)                | 28( 28.00)               |              |            |
| 其他                                          | 13( 13.00)                | 14( 14.00)               |              |            |
| 肿瘤直径[ 例( % ) ]                              |                           |                          | 1.470        | 0.225      |
| <3 cm                                       | 72( 72.00)                | 64( 64.00)               |              |            |
| ≥3 cm                                       | 28( 28.00)                | 36( 36.00)               |              |            |
| TNM 分期[ 例( % ) ]                            |                           |                          | 1.178        | 0.277      |
| I ~ II 期                                    | 74( 74.00)                | 67( 67.00)               |              |            |
| III ~ IV 期                                  | 26( 26.00)                | 33( 33.00)               |              |            |

院后次日清晨采集感染组与未感染组外周血 5 ml , 以 5 000 r/min 离心 15 min( 半径 12 cm ) 分离获得血清, 于-80℃ 低温环境保存待检。利用 Trizol 试剂盒( 美国 Invitrogen 公司) 提取血清总 RNA, 并采用反转录试剂盒( 日本 TAKARA 公司) 进行反转录合成 cDNA。以荧光定量聚合酶链式反应试验检测 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达水平。引物合成由上海生物工程股份有限公司提供。具体引物序列见表 2。采用 U6 为内参, 以 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 的相对表达量。

表 2 各基因引物序列

Tab.2 Primers sequence

| 基 因      | 上游引物                            | 下游引物                              |
|----------|---------------------------------|-----------------------------------|
| miR-146a | 5'-GCGGCGGTGAGAACT-GAATTCC-3'   | 5'-ATCCAGTGCAGGGTC-CGAGG-3'       |
| TLR2     | 5'-GCCGCGTGTGGCCTG-TACCGGC-3'   | 5'-TCGTCCAGCGGGTTG-CTACCAA-3'     |
| NF-κB    | 5'-GCCAGCACCAAGACC-GAAGCAATT-3' | 5'-TACCGCCAGCAGCAT-CTTCACATCTC-3' |
| U6       | 5'-CTCGTTCGGCAGCA-CA-3'         | 5'-AACGTTTCACGAATT-TGCGT-3'       |

1.3.3 肺部感染严重程度评估: 采用临床肺部感染评分( clinical pulmonary infection score, CPIS )<sup>[11]</sup> 评估感染组肺部感染严重程度, CPIS 总分为 0~12 分。根据 CPIS 得分进行病情严重程度分组: 0~5 分为轻度亚组( *n* = 40 ), 6~9 分为中度亚组( *n* = 36 ), 10~12 分为重

度亚组( *n* = 24 )。

1.4 统计学方法 以 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组比较采用 *F* 检验, 进一步两两比较行 LSD-*t* 检验; 计数资料以频数或构成比( % ) 表示, 采用  $\chi^2$  检验; 采用 Pearson 相关系数分析 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达与肺癌化疗肺部感染患者 CPIS 评分的相关性; 采用多因素 Logistic 回归模型分析肺癌化疗后发生肺部感染的独立影响因素; 绘制受试者工作特征( receiver operating characteristic, ROC ) 曲线分析血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达对肺癌化疗后发生肺部感染的预测价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 感染组与未感染组肺癌化疗患者的血清 miR-146a、TLR2 和 NF-κB 表达比较 感染组血清 miR-146a、TLR2 mRNA 和 NF-κB mRNA 表达均高于未感染组, 差异有统计学意义( *P* < 0.01 ), 见表 3。

表 3 感染组与未感染组肺癌化疗患者血清 miR-146a、TLR2 和 NF-κB 表达比较 (  $\bar{x}\pm s$  )

Tab.3 Comparison of serum miR-146a, TLR2 and NF-κB expression between infected group and control group

| 组 别        | 例数  | miR-146a  | TLR2 mRNA | NF-κB mRNA |
|------------|-----|-----------|-----------|------------|
| 未感染组       | 100 | 1.22±0.23 | 1.16±0.22 | 1.09±0.21  |
| 感染组        | 100 | 1.58±0.31 | 1.52±0.32 | 1.41±0.29  |
| <i>t</i> 值 |     | 9.326     | 9.270     | 8.937      |
| <i>P</i> 值 |     | <0.001    | <0.001    | <0.001     |

2.2 肺癌化疗后不同肺部感染程度患者血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达比较 不同肺部感染程度患者 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达比较, 重度亚组>中度亚组>轻度亚组, 差异均有统计学意义( *P* < 0.01 ), 见表 4。

表 4 肺癌化疗后不同肺部感染程度患者血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达比较 (  $\bar{x}\pm s$  )

Tab.4 Comparison of serum miR-146a, TLR2 mRNA and NF-κB mRNA expression in patients with different lung infection after chemotherapy

| 组 别        | 例数 | miR-146a                | TLR2 mRNA               | NF-κB mRNA              |
|------------|----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 轻度亚组       | 40 | 1.46±0.24               | 1.37±0.26               | 1.29±0.21               |
| 中度亚组       | 36 | 1.58±0.27 <sup>a</sup>  | 1.54±0.29 <sup>a</sup>  | 1.43±0.26 <sup>a</sup>  |
| 重度亚组       | 24 | 1.78±0.32 <sup>ab</sup> | 1.74±0.33 <sup>ab</sup> | 1.58±0.29 <sup>ab</sup> |
| <i>F</i> 值 |    | 10.414                  | 12.454                  | 10.344                  |
| <i>P</i> 值 |    | <0.001                  | <0.001                  | <0.001                  |

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

2.3 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达与 CPIS 评分的相关性 Pearson 相关系数分析结果显示,miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达与肺癌化疗肺部感染患者 CPIS 评分呈正相关( $r/P=0.736/<0.001$ 、 $0.721<0.001$ 、 $0.708<0.001$ )。

2.4 肺癌化疗后发生肺部感染的影响因素分析 将肺癌化疗后是否发生肺部感染作为因变量(是=1,否=0),以血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达水平(连续变量,原值代入)作为自变量,进行多因素 Logistic 回归模型分析。结果显示,血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 高表达均为肺癌化疗后发生肺部感染的独立危险因素( $P<0.01$ ),见表 5。

表 5 肺癌化疗后发生肺部感染的多因素 Logistic 回归分析  
Tab.5 Results of multivariate Logistic regression analysis for pulmonary infection following chemotherapy in lung cancer

| 变 量          | β 值   | SE 值  | Wald 值 | P 值    | OR 值  | 95%CI       |
|--------------|-------|-------|--------|--------|-------|-------------|
| 常量           | 0.251 | 0.231 | 1.177  | —      | —     | —           |
| miR-146a 高   | 1.493 | 0.293 | 25.935 | <0.001 | 4.451 | 2.506~7.908 |
| TLR2 mRNA 高  | 1.570 | 0.307 | 26.214 | <0.001 | 4.805 | 2.635~8.763 |
| NF-κB mRNA 高 | 1.459 | 0.309 | 22.305 | <0.001 | 4.303 | 2.348~7.884 |

2.5 血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达对肺癌化疗后发生肺部感染的预测价值 ROC 曲线分析显示,血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达及三者联合检测的曲线下面积(AUC)分别为 0.835、0.833、0.829、0.949,三者联合检测优于单一检测( $Z/P=4.470/<0.001$ 、 $4.560/<0.001$ 、 $4.630/<0.001$ ),见表 6、图 1。

表 6 血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达对肺癌化疗后发生肺部感染的预测价值

Tab.6 Prognostic value of serum miR-146a, TLR2 mRNA and NF-κB mRNA expression on pulmonary infection after chemotherapy for lung cancer

| 指 标        | 截断值  | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  |
|------------|------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| miR-146a   | 1.36 | 0.835 | 0.777~0.893 | 0.790 | 0.770 | 0.560 |
| TLR2 mRNA  | 1.30 | 0.833 | 0.774~0.891 | 0.770 | 0.740 | 0.510 |
| NF-κB mRNA | 1.22 | 0.829 | 0.772~0.885 | 0.750 | 0.740 | 0.490 |
| 三者联合       |      | 0.949 | 0.920~0.979 | 0.972 | 0.903 | 0.875 |

3 讨 论

据全国肿瘤登记中心数据显示,肺癌发病率和病死率均居恶性肿瘤首位,2022 年肺癌新发病例约为 106.06 万,因肺癌死亡病例约为 73.33 万,分别占全部恶性肿瘤的 22.0%、28.5%<sup>[12]</sup>。肺癌早期无明显特征,

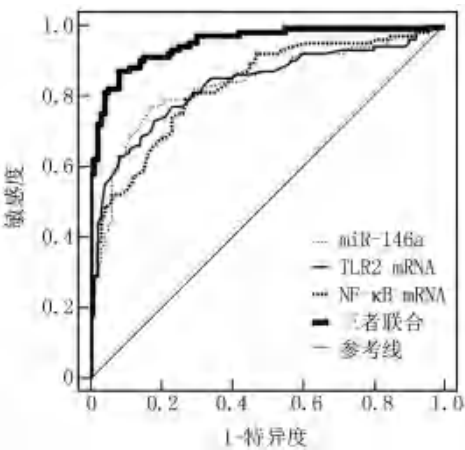


图 1 血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF-κB mRNA 表达对肺癌化疗后发生肺部感染的 ROC 曲线分析

Fig.1 ROC curve analysis of serum miR-146a, TLR2 mRNA, NF-κB mRNA expression on lung cancer infection after chemotherapy

多数患者确诊时已处于中晚期,临床主要采用化疗进行治疗,延长患者生存期。化疗在杀死肿瘤细胞的同时会破坏机体内的正常细胞及抑制患者的免疫功能,容易引发相关并发症,其中主要并发症为肺部感染<sup>[13]</sup>。肺部感染不仅会增加肺癌化疗患者的治疗难度,延长患者的住院时间,严重情况下甚至会导致患者死亡<sup>[14]</sup>。因此,分析有效预测肺癌化疗患者肺部感染的检查方法,有助于临床尽早采取有效干预措施。

miR-146a 是一种含有 20~22 个核苷酸的非编码链 RNA 分子,其借助结合靶基因 mRNA 对基因转录后的表达水平进行调控,对机体免疫调节、炎性反应及细胞增殖分化等生理过程具有重要影响<sup>[15]</sup>。miR-146a 广泛存在于肺部组织细胞中,在病原菌侵袭及白介素 1β 等促炎细胞因子作用下,miR-146a 表达水平会迅速上升,其通过激活 TLR7 通路提高肺泡屏障通透性及募集中性粒细胞,促使肺部发生炎性反应<sup>[16]</sup>。陈苗苗等<sup>[17]</sup>亦证实,重症肺炎患者外周血中 miR-146a 的表达水平显著高于健康对照组。此外,miR-146a 异常表达与呼吸机相关肺炎病情密切相关。细菌感染会促使 miR-146a 表达水平上升,miR-146a 通过单核细胞、巨噬细胞等免疫细胞参与免疫应答和炎性反应,促使呼吸机相关肺炎病情发展<sup>[18]</sup>。在结核感染细胞模型中,Sheikhpour 等<sup>[19]</sup>还发现,miR-146a 的过表达可通过靶向肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6) 基因,并经由 NF-κB 信号通路调控白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis

factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等关键炎症因子的表达,从而发挥炎症调节作用。研究指出,miR-146a 表达与机体重要炎症因子呈正相关,与 T 淋巴细胞亚群 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值均呈负相关,miR-146a 通过调控炎症因子及 T 淋巴细胞亚群水平参与感染病情进展<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,感染组血清 miR-146a 表达高于未感染组。分析原因可能是在病原菌侵袭下,miR-146a 表达迅速上升,其通过影响 T 细胞免疫应答及促使肺部发生炎症反应,进而参与肺癌化疗患者肺部感染病情发生发展。

TLR2 是一种 I 型跨膜蛋白受体,广泛表达于巨噬细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞等先天免疫细胞上,其通过识别病原菌的内源性配体释放信号传导和炎症介质,介导抗菌感染易感性信号转导,与感染性疾病发生发展密切相关<sup>[21]</sup>。受到细菌、病毒刺激后,NF- $\kappa$ B 与抑制蛋白分离而被活化,NF- $\kappa$ B 通过与靶基因上特定的  $\kappa$ B 序列结合,促使下游白介素 1 $\beta$ 、白介素 6 及 TNF $\alpha$  等炎症因子表达,引发气道高反应性状态和促使肺部损伤<sup>[22-24]</sup>。研究指出,在细菌感染后,TLR2 通路通过识别脂多糖向细胞内传递信号,激活 NF- $\kappa$ B 下游信号转导通路,刺激 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 表达,促使炎症反应的发生;通过抑制 TLR2/NF- $\kappa$ B 通路表达,能够有效减轻肺部炎症反应,减轻肺部组织损伤<sup>[25-26]</sup>。本研究结果显示,感染组血清 TLR2 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 表达高于未感染组。提示肺癌化疗患者肺部感染病情与 TLR2、NF- $\kappa$ B 表达相关。本研究 ROC 曲线结果表明,miR-146a、TLR2 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 均可对肺癌化疗后发生肺部感染进行预测,且联合检测的敏感度和特异度更高。提示 miR-146a、TLR2、NF- $\kappa$ B 能够辅助评估肺癌化疗肺部感染发生。此外,相关研究表明,miR-146a 在新型冠状病毒感染轻症、重症患者中表达存在差异性,其表达水平随着病情严重程度加重而升高<sup>[27]</sup>。气道炎症反应细胞浸润会增加 TLR2、NF- $\kappa$ B 表达,活化的 TLR2/NF- $\kappa$ B 通路可诱发下游级联反应,促进大量炎症因子分泌,放大炎症级联反应,进一步加重气道重塑和炎症反应损伤<sup>[28-33]</sup>。研究发现,TLR2/NF- $\kappa$ B 通路 with 老年胃癌术后肺部感染病情程度相关<sup>[34]</sup>。本研究结果显示,肺癌化疗肺部感染患者血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 表达随着感染程度的加重而升高。进一步相关性分析结果显示,miR-146a、TLR2 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 表达与肺癌化疗肺部感染患者 CPIS 评分呈正相关。提示检测上述因子表达可以辅助评估肺癌化疗肺部感染患者病情程度。

综上所述,血清 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 表达与肺癌化疗患者发生肺部感染及感染严重程度相关,临床可结合 miR-146a、TLR2 mRNA、NF- $\kappa$ B mRNA 表达辅助评估肺部感染及感染严重程度。本研究为单中心研究且样本量较少,可能使结果存在一定偏倚。未来仍需进一步增加样本量进行多中心研究。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

胡志萍:提出研究思路,设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;胡齐欣:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;付皓云:提出研究思路,设计研究方案;王奥维:实施研究过程,数据整理,进行统计学分析

**参考文献**

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74 (3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] Guo W, Gao G, Dai J, et al. Prediction of lung infection during palliative chemotherapy of lung cancer based on artificial neural network [J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 4312117. DOI: 10.1155/2022/4312117.
- [3] Fujimoto D, Miura S, Tomii K, et al. Pneumonitis associated with pembrolizumab plus chemotherapy for non-squamous non-small cell lung cancer [J]. Sci Rep, 2023, 13 (1): 3698. DOI: 10.1038/s41598-023-30676-y.
- [4] Li Z, Yang Z, Hu P, et al. Cytokine expression of lung bacterial infection in newly diagnosed adult hematological malignancies [J]. Front Immunol, 2021, 12: 748585. DOI: 10.3389/fimmu.2021.748585.
- [5] 向仕菊, 潘渝, 陈金, 等. 下调 miR-146a 对肺部细菌感染大鼠干预及作用机制 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44 (4): 932-935. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2024.04.043.
- [6] Duan T, Du Y, Xing C, et al. Toll-like receptor signaling and its role in cell-mediated immunity [J]. Front Immunol, 2022, 13: 812774. DOI: 10.3389/FIMMU.2022.812774.
- [7] Zhu X, Huang B, Zhao F, et al. p38-mediated FOXN3 phosphorylation modulates lung inflammation and injury through the NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51 (5): 2195-2214. DOI: 10.1093/nar/gkad057.
- [8] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2023 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45 (7): 539-574. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20230510-00200.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准 (试行) [J]. 现代实用医学, 2003, 15 (7): 460-465. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2003.07.045.
- [10] Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, et al. The IASLC lung cancer staging project: External validation of the revision of the tnm stage groupings in the eighth edition of the TNM classification of lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12 (7): 1109-1121. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.04.011.
- [11] Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator-associ-

- ated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and non-bronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 143: 1121-1129. DOI: 10.1164/ajrccm/143.5\_Pt\_1.1121.
- [12] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等.2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [13] 福宏,张芸,乔晓娟,等.老年肺癌患者化疗后肺部感染耐药基因检测和对 IgA、IgG 及 IgM 水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(4): 810-813. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.04.011.
- [14] Wang Y, Li J, Wu Q, et al. Pathogen distribution in pulmonary infection in chinese patients with lung cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 402. DOI: 10.1186/s12890-023-02681-4.
- [15] Olivieri F, Prattichizzo F, Giuliani A, et al. miR-21 and miR-146a: The microRNAs of inflammaging and age-related diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 70: 101374. DOI: 10.1016/J.ARR.2021.101374.
- [16] Huang H, Zhu J, Gu L, et al. TLR7 Mediates acute respiratory distress syndrome in sepsis by sensing extracellular mir-146a[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2022, 67(3): 375-388. DOI: 10.1165/rcmb.2021-0551OC.
- [17] 陈苗苗,易会兴,许文林.血清 miR-146a、miR-127-5p 在重症肺炎合并脓毒血症患者的表达及联合检测的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2025, 46(23): 2902-2907. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.23.015.
- [18] 王宏伟,宋晓萍,裴复阳.呼吸机相关肺炎患者病原菌分布及血清 miR-146a、miR-155 的检测分析[J]. *热带医学杂志*, 2022, 22(1): 37-40, 51. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2022.01.008.
- [19] Sheikhpour M, Maleki M, Sakhi H, et al. Nano delivery of MiR-146a and its effect study on genes involved in apoptosis and autophagy pathways in lung cancer and tuberculosis[J]. *BMC Biotechnol*, 2025, 25(1): 81. DOI: 10.1186/s12896-025-01019-8.
- [20] 李晓丽,邢秀月,温林燕.高危型 HPV 感染对阴道微生态失衡及 miR-146a、miR-155 表达的影响[J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(7): 818-822. DOI: 10.13350/j.cjpb.220716.
- [21] 杨宏鹏,张首国,曹莹,等.Toll 样受体相关疾病研究进展[J]. *科学技术与工程*, 2022, 22(35): 15427-15435. DOI: 10.3969/j.issn.1671-1815.2022.35.001.
- [22] 李星,刘琪,张潇予,等.复方百部止咳糖浆对百日咳小鼠免疫功能、TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. *中成药*, 2023, 45(10): 3228-3233. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.10.011.
- [23] 舒升光,刘慧,胡佳庆,等.重组人血管内皮抑制素联合西妥昔单抗治疗晚期非小细胞肺癌临床效果及其对血清 TLR4、VEGF 水平的影响[J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(10): 1183-1187. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.10.006.
- [24] 杨丹芬,康睿,谢圆媛,等.柴胡皂苷 d 对哮喘小鼠气道炎症及 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路的影响[J]. *河北医药*, 2022, 44(7): 986-990, 995. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.07.005.
- [25] Li Y, Liu L, Xiao C, et al. Outer membrane protein A of *Acinetobacter baumannii* regulates pulmonary inflammation through the TLR2-NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Vet Microbiol*, 2023, 284: 109812. DOI: 10.1016/J.VETMIC.2023.109812.
- [26] 许玉静,熊国江,王武明.Toll 样受体 2、线粒体分裂蛋白 1 在肺癌组织中表达及临床意义[J]. *临床军医杂志*, 2026, 54(1): 90-93. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2026.01.21.
- [27] Hamad Khdir K, Alipour S, Gholizadeh-Ghaleh Aziz S, et al. Investigating the relationship between the levels of IL18, RANKL gene expression, microRNA-146a and inflammatory factors with the severity of COVID-19[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2023, 22(1): 82-90. DOI: 10.18502/ijaai.v22i1.12009.
- [28] 文秀华,杨红军.补肺汤对 HMGB1 诱导的特发性肺纤维化相关细胞 TLR2/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(10): 1228-1234. DOI: 10.7661/j.cjim.20210602.052.
- [29] 韩兆鹏,薛征,杨艳,等.蚓激酶对哮喘小鼠气道炎症和 TLR2/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(7): 1590-1594. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2023.07.13.
- [30] 丁静,周进,张艳红,等.补肺保元膏联合无烟灸治疗老年慢性阻塞性肺疾病稳定期肺肾气虚证患者的临床疗效观察[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(1): 95-101. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.008.
- [31] 王惠欣,张娟娟,王双乐.清金化痰汤对肺癌合并肺部感染患者机体免疫、氧合指数、呼吸力学及血清细胞角蛋白 19 片段、磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚单位  $\alpha$  的影响[J]. *河北中医*, 2025, 47(6): 955-959. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2025.06.017.
- [32] 张惠杰,杨丹丹,陈丽颖,等.动态监测淋巴细胞亚群联合白细胞介素-6 变化对肺癌放疗患者肺部感染的预测效能[J]. *临床误诊误治*, 2025, 38(19): 26-32. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2025.19.005.
- [33] 杨环玮,周进,王虹,等.补肺益肾内服膏剂联合自血穴位注射治疗老年慢性阻塞性肺疾病稳定期的疗效研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(7): 110-116. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.189.
- [34] 张宗科,刘婧,张飞,等.老年胃癌术后肺部感染病原学及 TLR2/NF- $\kappa$ B 信号通路对病情程度的诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(4): 557-561. DOI: 10.11816/cn.ni.2023-220736.

(收稿日期:2026-03-26)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.016

论著 · 基础

# WTAP 通过 m6A 甲基化修饰 STMN1 调控子痫前期滋养细胞增殖、迁移侵袭及铁死亡

孙文萍, 海妤婷, 王槁华, 邱海英, 萨日胡



基金项目: 青海省科技计划项目 (2024-SF-L03)

作者单位: 810000 青海西宁, 青海红十字医院产科

通信作者: 孙文萍, E-mail: SWPloveLZL1583@163.com

**【摘要】目的** 探讨 WTAP-STMN1 调控轴在滋养层细胞功能及铁死亡过程中的作用, 并阐明其与子痫前期 (PE) 发病之间的关联。**方法** 纳入 2023 年 11 月—2025 年 11 月青海红十字医院产科收治的 PE 患者 50 例为 PE 组, 正常妊娠就诊孕妇 50 例为正常妊娠组, 检测 2 组孕妇胎盘组织 WTAP、STMN1 mRNA 及蛋白表达水平。应用人绒毛外滋养层细胞系 HTR-8/SVneo 细胞进行实验, 按不同处理方式分为 7 组: 对照组 (control 组)、缺氧组 (Hyp 组)、缺氧+空载对照组 (Hyp+oe-NC 组)、缺氧+WTAP 过表达组 (Hyp+oe-WTAP 组)、缺氧+空载对照+干扰对照共转染组 (Hyp+oe-NC+sh-NC 组)、缺氧+WTAP 过表达+干扰对照共转染组 (Hyp+oe-WTAP+sh-NC 组)、缺氧+WTAP 过表达+STMN1 干扰共转染组 (Hyp+oe-WTAP+sh-STMN1 组)。检测各组细胞 WTAP、STMN1 表达水平, 采用过表达/沉默实验、m6A 甲基化修饰检测、mRNA 稳定性实验验证 WTAP 对 STMN1 的调控机制; 通过 CCK8 法检测细胞活力、流式细胞法检测细胞凋亡、划痕试验检测细胞迁移能力、Transwell 法检测细胞侵袭能力, 并检测铁死亡指标 ( $\text{Fe}^{2+}$ 、ROS、GSH、MDA), 明确 WTAP-STMN1 轴对缺氧诱导的滋养层细胞的影响。**结果** 与正常妊娠组比较, PE 组 WTAP、STMN1 mRNA 和蛋白均显著低表达 ( $t = 14.470, 33.930, 9.400, 10.290, P$  均  $< 0.001$ )。与 control 组比较, Hyp 组 HTR-8/SVneo 细胞中 WTAP、STMN1 mRNA 及蛋白表达水平显著降低 ( $P < 0.01$ ); 而与 Hyp+oe-NC 组比较, Hyp+oe-WTAP 组在过表达 WTAP 后两者表达均显著升高 ( $P < 0.01$ )。与 Hyp+oe-NC 组相比, Hyp+oe-WTAP 组中 STMN1 mRNA 的 m6A 甲基化修饰水平显著升高 ( $P < 0.01$ ), 同时 STMN1 mRNA 的相对富集程度也显著增加 ( $P < 0.01$ )。功能学实验表明, 过表达 WTAP 可逆转缺氧诱导的滋养层细胞活力下降、凋亡增加、迁移侵袭能力降低及铁死亡, 与 Hyp+oe-NC+sh-NC 组比较, Hyp+oe-WTAP+sh-NC 组上述指标均明显逆转 ( $P < 0.01$ ), 而沉默 STMN1 的 Hyp+oe-WTAP+sh-STMN1 组上述保护效应下降 ( $P < 0.01$ )。**结论** PE 组织中 WTAP 及 STMN1 表达均下降, WTAP 通过 m6A-STMN1 轴调控滋养层细胞活力、凋亡、迁移侵袭及铁死亡进程, 可能参与 PE 的发病机制, 为 PE 的防治提供了新的潜在靶点。

**【关键词】** 子痫前期; WTAP-STMN1 调控轴; m6A 甲基化修饰; 铁死亡; 作用机制

**【中图分类号】** R714.24<sup>+</sup>4

**【文献标识码】** A

**WTAP regulates proliferation, migration, invasion and ferroptosis of trophoblast cells in preeclampsia via m6A methylation modification of STMN1** Sun Wenping, Hai Yuting, Wang Pinhua, Qiu Haiying, Sa Rihu. Department of Obstetrics, Qinghai Red Cross Hospital, Qinghai, Xining 810000, China

**Funding program:** Qinghai Provincial Science and Technology Program (2024-SF-L03)

**Corresponding author:** Sun Wenping, E-mail: SWPloveLZL1583@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the role of the WTAP-STMN1 regulatory axis in trophoblast cell function and the process of ferroptosis, and to elucidate its association with the pathogenesis of preeclampsia (PE). **Methods** Differentially expressed genes were screened and candidate downstream genes of WTAP were identified using the GSE302952 and GSE149812 databases. The expression levels of WTAP and STMN1 were detected in PE tissues and hypoxia-induced HTR-8/SVneo trophoblast cells. The regulatory mechanism of WTAP on STMN1 was validated using overexpression/silencing experiments, m6A methylation modification detection, and mRNA stability assays. The impact of the WTAP-STMN1 axis on hypoxia-induced trophoblast cells was clarified through CCK-8 assay for cell viability, flow cytometry for apoptosis, scratch assay for cell migration, Transwell assay for cell invasion, and detection of ferroptosis indicators ( $\text{Fe}^{2+}$ , ROS, GSH, MDA) using commercial kits. **Results** Database screening identified STMN1 as a candidate downstream gene of WTAP, and both were significantly downregulated in PE tissues and hypoxia-induced trophoblast cells (all  $P < 0.01$ ). Overexpression of WTAP significantly upregulated STMN1 expression ( $P < 0.05$ ) by enhancing m6A methylation modification and stability of STMN1 mRNA.

Functional experiments demonstrated that overexpression of WTAP reversed the hypoxia-induced decrease in trophoblast cell viability, increased apoptosis, reduced migration and invasion capabilities, and suppressed ferroptosis (all  $P<0.01$ ). However, silencing STMN1 significantly attenuated the aforementioned protective effects of WTAP (all  $P<0.05$ ). **Conclusion** WTAP regulates trophoblast cell viability, apoptosis, migration, invasion, and the ferroptosis process through the m6A-STMN1 axis, which may be involved in the pathogenesis of PE and provides a new potential target for the prevention and treatment of PE.

**[Key words]** Preeclampsia; WTAP-STMN1 regulatory axis; m6A methylation modification; Ferroptosis; Mechanism

子痫前期(preeclampsia PE)是妊娠期特有的严重并发症,以胎盘功能异常为核心病理基础,其发病机制尚未完全阐明<sup>[1]</sup>。滋养层细胞作为胎盘的核心功能细胞,其正常的增殖、迁移、侵袭能力是保障胎盘着床与血管重塑的关键,而滋养层细胞功能异常及过度细胞死亡被证实是 PE 发生发展的重要驱动因素<sup>[2]</sup>。近年来,铁死亡作为一种铁依赖的脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡方式,被发现参与多种妊娠相关疾病的病理过程,但关于其在 PE 滋养层细胞损伤中的调控机制仍需深入探索<sup>[3]</sup>。本研究聚焦 m6A 甲基转移酶 WTAP 及其下游靶基因 STMN1,系统探究二者构成的 WTAP-STMN1 调控轴对滋养层细胞功能及铁死亡的影响,为揭示 PE 的发病机制提供新的实验依据,报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 临床样本:人胎盘组织样本获自青海红十字医院产科 2023 年 11 月—2025 年 11 月收治的孕妇,胎盘组织于分娩后立即采集,冻存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 用于 RNA 和蛋白质提取。其中 PE 组 50 例,均符合美国妇产科学会(ACOG)制订的 PE 诊断标准(妊娠 20 周后新发高血压和蛋白尿)<sup>[4]</sup>;正常妊娠组 50 例,均为因非医学指征行剖宫产的健康孕妇。2 组孕妇年龄、孕周均匹配。本研究经医院伦理委员会批准(LW-2026-23),所有参与者或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.1.2 细胞与试剂、仪器:(1)细胞。人绒毛外滋养层细胞系 HTR-8/SVneo 购自武汉尚恩生物技术有限公司(货号:SNL-212)。(2)主要试剂。胎牛血清(碧云天公司,货号 C0235)、RPMI-1640 培养基(Procell 公司,货号 PM150110)、青霉素-链霉素双抗(赛默飞世尔科技公司,货号 15140122);Lipofectamine 3000 转染试剂(赛默飞世尔科技公司,货号 L3000150);TRIzol 试剂(碧云天公司,货号 R0016)、SYBR Green qPCR 试剂盒(碧云天公司,货号 D7268S);RIPA 裂解液(碧云天公司,货号 P0013B)、BCA 蛋白定量试剂盒(碧云天公司,货号 P0012)、WTAP 抗体(Abcam 公司,货号 EPR18744)、STMN1 抗体(Abcam 公司,货号 EP1573Y)、GAPDH 抗体(Abcam 公司,货号 ab9485);CCK-8 试剂(武汉三鹰公司,货号 PF00004);Annexin

V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒(碧云天公司,货号 C1062S);ROS 试剂盒(碧云天公司,货号 S0033S)、GSH 试剂盒(碧云天公司,货号 S0052)、MDA 试剂盒(碧云天公司,货号 S0131S)、 $\text{Fe}^{2+}$  试剂盒(碧云天公司,货号 S1066S)。(3)主要仪器。二氧化碳培养箱(赛默飞公司,型号 Midi 40)、三气培养箱(博科公司,型号 BJPX-C160T)、实时荧光定量 PCR 仪(赛默飞公司,型号 QuantStudio 1)、酶标仪(赛默飞公司,型号 Varioskan LUX)、流式细胞仪(Agilent 公司,型号 Novo-Cyte Penton)、倒置显微镜(Olympus 公司,型号 CKX53)、高速冷冻离心机(Kaida 公司,型号 KH19A)。

### 1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养、转染与分组:人绒毛外滋养层细胞系 HTR-8/SVneo 于含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 和 1% 双抗(青霉素-链霉素)培养基中,在常氧条件( $37^{\circ}\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$ , 21%  $\text{O}_2$ )下常规培养。为模拟子痫前期胎盘缺氧微环境,构建缺氧模型:当细胞融合度达 70%~80%时,更换新鲜培养基,并将其置于三气培养箱中,于缺氧条件( $37^{\circ}\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$ , 94%  $\text{N}_2$ , 1%  $\text{O}_2$ )下培养 48 h,用于后续表型与机制研究。转染操作:在缺氧或常氧处理前 24 h,使用 Lipofectamine 3000 试剂将相应质粒或 siRNA 转染入细胞,加入质粒 2  $\mu\text{g}$  和 Lipofectamine 3000 5  $\mu\text{l}$ ,溶于 Opti-MEM 培养基,转染 6~8 h 后更换为新鲜完全培养基,继续培养至总处理时间点。细胞实验按不同处理分为 7 组:对照组(control 组)常氧条件下培养、不做任何转染;缺氧组(Hyp 组)缺氧条件下培养 48 h、不做任何转染;缺氧+空载对照组(Hyp+oe-NC 组)转染空载过表达质粒(oe-NC)后进行缺氧处理 48 h;缺氧+WTAP 过表达组(Hyp+oe-WTAP 组)转染 WTAP 过表达质粒(oe-WTAP)后进行缺氧处理 48 h;缺氧+空载对照+干扰对照共转染组(Hyp+oe-NC+sh-NC 组)共转染空载过表达质粒(oe-NC)和阴性对照干扰序列(sh-NC)后进行缺氧处理 48 h;缺氧+WTAP 过表达+干扰对照共转染组(Hyp+oe-WTAP+sh-NC 组)共转染 WTAP 过表达质粒(oe-WTAP)和阴性对照干扰序列(sh-NC)后进行缺氧处理 48 h;缺氧+WTAP 过表达+STMN1 干扰共转染组(Hyp+oe-WTAP+sh-STMN1 组)共转染 WTAP 过表达质粒

(oe-WTAP)和靶向 STMN1 的干扰序列 (sh-STMN1) 后进行缺氧处理 48 h。各组细胞均于相应处理结束后 (即转染后 72 h,其中缺氧处理 48 h) 统一收集,分别用于后续相应 mRNA、蛋白、细胞活力、凋亡等检测。

1.2.2 RT-qPCR 法检测胎盘组织和 HTR-8/SVneo 细胞中 WTAP、STMN1 mRNA 表达:使用 TRIzol 试剂提取各组细胞总 RNA,通过微量紫外分光光度计测定 RNA 浓度及纯度 (A260/A280 比值 1.8~2.0)。取1 μg 总 RNA,使用反转录试剂盒逆转录为 cDNA。以 GAPDH 为内参,采用实时定量 PCR 试剂盒在实时荧光定量 PCR 仪上进行扩增。反应体系为 20 μl,包括 cDNA 模板 2 μl、上下游引物各 0.5 μl、SYBR Green 预混液 10 μl 及去离子水 7 μl。扩增程序为:90℃ 预变性 30 s,90℃ 变性 5 s,55℃ 退火 30 s,共 30 个循环,最后进行溶解曲线分析以确保扩增产物的特异性。各引物序列见表 1。以 GAPDH 为内参,采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算目的基因的相对表达量。

表 1 RT-qPCR 各引物序列

| Tab.1 Sequences of each primer for RT-qPCR |    |                      |         |
|--------------------------------------------|----|----------------------|---------|
| 基因                                         |    | 引物 (5'-3')           | 长度 (bp) |
| WTAP                                       | 上游 | TGCGACTAGCAACCAAGGAA | 122     |
|                                            | 下游 | GTTGATCGCTGGGTCTACCA |         |
| STMN1                                      | 上游 | TGAAGCAGCTGGCTGAGAAA | 165     |
|                                            | 下游 | GCAAACGTTCCAGTTTGGCA |         |
| GAPDH                                      | 上游 | ATGTTGCAACCGGAAGGAA  | 159     |
|                                            | 下游 | AGGAAAAGCATCACCCGGAG |         |

1.2.3 Western-blot 法检测胎盘组织和 HTR-8/SVneo 细胞中 WTAP、STMN1 蛋白表达:收集各组细胞,加入裂解液,冰上裂解 30 min,于 4℃、12 000 r/min 离心 15 min,收集上清液。采用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。取等量蛋白 (30 μg) 加入 5×SDS 上样缓冲液,煮沸变性 10 min。蛋白样品经 10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 分离后,湿转至 PVDF 膜。用 5%脱脂奶粉室温封闭 1 h,分别加入一抗:WTAP 抗体 (稀释比例 1:1 000)、STMN1 抗体 (稀释比例 1:1 000) 及 GAPDH 抗体 (稀释比例 1:2 000),4℃ 孵育过夜。TBST 洗涤 3 次,每次 10 min,加入 HRP 标记的二抗室温孵育 1 h。再次洗涤后,采用 ECL 化学发光法显影,使用凝胶成像系统采集图像。以 GAPDH 为内参,使用 ImageJ 软件分析目的条带灰度值,计算目的蛋白的相对表达量。

1.2.4 Me-RIP qPCR 法检测 STMN1 的 m6A 修饰水平:收集各组细胞总 RNA,取 RNA 5 μg 与抗 m6A 抗体 2 μg 混合,加入免疫沉淀缓冲液,于 4℃ 孵育 6 h。

同时,取 50 μl 磁珠用 2% BSA 在 4℃ 封闭 3 h,洗涤后将上述 RNA-抗体复合物加入封闭后的磁珠中,于 4℃ 旋转孵育过夜。次日,用高盐洗涤缓冲液洗涤磁珠 5 次,用 SDS 缓冲液洗脱 RNA,加入蛋白酶 K 消化后,采用酚-氯仿法纯化 RNA。纯化后的 RNA 通过 RT-qPCR 法检测 STMN1 mRNA 的表达量,以 Input 组为对照,计算 STMN1 的 m6A 富集倍数,反映其 m6A 修饰水平。

1.2.5 RIP 法检测 WTAP 与 STMN1 mRNA 的结合:收集各组细胞,加入含有蛋白酶抑制剂和 RNase 抑制剂的 RIPA 裂解液,冰上裂解 30 min,于 4℃、12 000 r/min 离心 10 min,取上清。取 50 μl 上清作为 Input 组,剩余上清分别与预先包被好抗 WTAP 抗体或同型 IgG 对照抗体的磁珠混合,于 4℃ 旋转孵育过夜。次日,用洗涤缓冲液洗涤磁珠 5 次,每次 5 min。加入蛋白酶 K 消化液,于 55℃ 消化 30 min,从磁珠-抗体复合物中解离并纯化 RNA。通过 RT-qPCR 检测富集的 RNA 中 STMN1 mRNA 的含量,以 Input 组为对照,计算相对富集量,评估 WTAP 蛋白与 STMN1 mRNA 的结合水平。

1.2.6 CCK-8 法检测细胞活力:取对数生长期的各组细胞,经胰酶消化后离心重悬,以每孔 100 μl 接种于 96 孔板中,每组设置 3 个复孔。另设不含细胞的空白对照孔。于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 24 h、48 h、72 h后,每孔加入 CCK-8 试剂 10 μl,继续孵育 2 h。使用酶标仪测定 450 nm 波长处的吸光度值 (OD 值)。细胞活力计算公式:细胞活力 (%) = (实验组 OD 值-空白组 OD 值)/(对照组 OD 值-空白组 OD 值)×100%。

1.2.7 流式细胞术检测细胞凋亡:收集各组细胞,用 PBS 洗涤 2 次,加入 Binding Buffer 500 μl 重悬细胞,调整细胞浓度为 1×10<sup>6</sup> 个/ml。按照 Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒说明书操作:每 100 μl 细胞悬液中加入 5 μl Annexin V-FITC 和 5 μl PI,轻轻混匀,室温避光孵育 15 min。随后加入 Binding Buffer 400 μl,用流式细胞仪进行检测。使用 FlowJo 软件分析数据,Annexin V-FITC 阳性、PI 阴性细胞为早期凋亡细胞,Annexin V-FITC 和 PI 双阳性细胞为晚期凋亡细胞,计算总凋亡率 (早期凋亡率+晚期凋亡率)。

1.2.8 Transwell 法检测细胞侵袭能力:将 Matrigel 基质胶与无血清培养基按 1:8 比例稀释,取 60 μl 稀释后的 Matrigel 均匀包被于 Transwell 小室的上室底部膜上,置于 37℃ 培养箱中孵育 2 h 使其凝固成胶。各组细胞经相应处理后,用无血清培养基重悬,调整细胞浓度为 2×10<sup>5</sup> 个/ml。上室中加入 100 μl 细胞悬液,下室中加入 600 μl 含 10% 胎牛血清的完全培养基作为趋化剂。于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 24 h 后,取出

小室,用棉签轻轻擦拭上室内的未侵袭细胞。PBS 洗涤 2 次,用 4%多聚甲醛固定 15 min,0.1%结晶紫染色 20 min。PBS 洗涤后,在倒置显微镜下随机选取 3 个视野(200×)进行拍照,计数侵袭至下室的细胞数,取平均值代表细胞的侵袭能力。

1.2.9 划痕法检测细胞迁移能力:取各组对数生长期细胞,经胰酶消化后离心重悬,调整细胞浓度为(4~5)×10<sup>5</sup> 个/ml,每孔 500 μl 接种于 24 孔板中,每组设置 3 个复孔。待细胞生长融合至约 90%时,用无菌 200 μl 枪头在孔板底部垂直划出一条直线,尽量保持划痕宽度一致。PBS 轻轻洗涤 2 次,去除划下的细胞,更换为无血清培养基,于倒置显微镜下拍照记录 0 h 划痕宽度。继续培养 24 h 后,再次于相同位置拍照记录划痕宽度。使用 ImageJ 软件测量划痕面积,计算细胞迁移率:划痕愈合率(%)=(0 h 划痕面积-24 h 划痕面积)/0 h 划痕面积×100%。

1.2.10 试剂盒法检测氧化应激水平:收集各组细胞培养上清液及细胞沉淀。细胞沉淀用预冷 PBS 洗涤 2 次,加入适量裂解液,冰上裂解 15 min,于 4℃、12 000 r/min 离心 10 min,取上清备用。Fe<sup>2+</sup> 水平通过比色法检测,ROS 水平以 DCFH-DA 探针法检测,GSH 水平通过 DTNB 显色法检测,MDA 水平通过硫代巴比妥酸法检测;按照各试剂盒说明书操作。

1.3 统计学方法 采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,方差齐时,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);数据不符合正态分布或方差不齐,则采用非参数检验。*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 正常妊娠组与 PE 组 WTAP 和 STMN1 表达水平比较 与正常妊娠组比较,PE 组 WTAP、STMN1 mRNA 及蛋白表达水平均显著降低(*P*<0.01),见表 2、图 1A。

表 2 正常妊娠组与 PE 组胎盘组织中 WTAP、STMN1 mRNA 及蛋白表达比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.2 Comparison of WTAP and STMN1 mRNA and protein expressions in placental tissues between the normal pregnancy group and the PE group

| 组 别        | 例数 | WTAP mRNA | STMN1 mRNA | WTAP 蛋白   | STMN1 蛋白  |
|------------|----|-----------|------------|-----------|-----------|
| 正常妊娠组      | 50 | 1.00±0.09 | 1.00±0.35  | 1.00±0.05 | 1.00±0.07 |
| PE 组       | 50 | 0.18±0.15 | 0.23±0.13  | 0.38±0.09 | 0.43±0.08 |
| <i>t</i> 值 |    | 33.930    | 14.470     | 10.290    | 9.400     |
| <i>P</i> 值 |    | <0.001    | <0.001     | <0.001    | <0.001    |

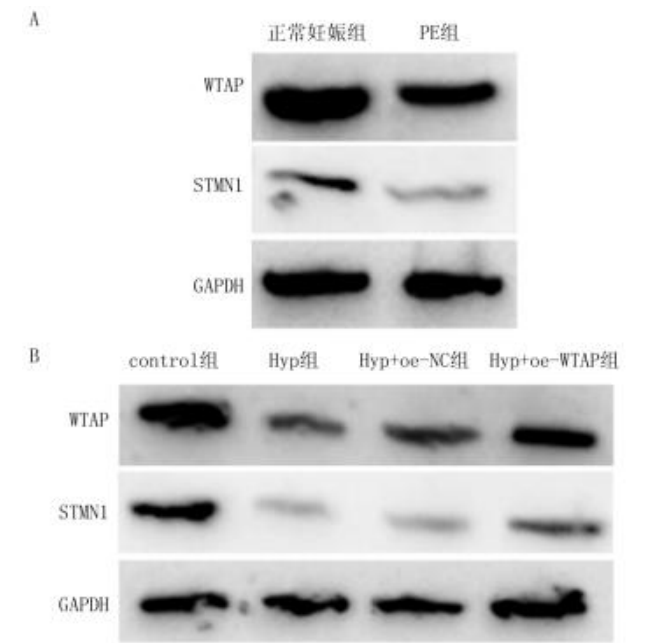
2.2 各组 HTR-8/SVneo 细胞中 WTAP 和 STMN1 表达水平比较 与 control 组比较,Hyp 组 WTAP、STMN1 mRNA 及蛋白表达水平显著降低(*P*<0.01);与 Hyp+oe-NC 组比较,Hyp+oe-WTAP 组 STMN1 的 mRNA 及蛋白水平显著升高(*P*<0.01),见表 3、图 1B。

表 3 各组 HTR-8/SVneo 细胞中 WTAP 和 STMN1 mRNA 及蛋白表达比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.3 Comparison of mRNA and protein expression of WTAP and STMN1 in each group of HTR-8/SVneo cells

| 组 别           | <i>n</i> | WTAP mRNA              | STMN1 mRNA             | WTAP 蛋白                | STMN1 蛋白               |
|---------------|----------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| control 组     | 3        | 1.00±0.09              | 1.00±0.06              | 1.00±0.10              | 1.00±0.13              |
| Hyp 组         | 3        | 0.45±0.08 <sup>a</sup> | 0.30±0.08 <sup>a</sup> | 0.25±0.05 <sup>a</sup> | 0.18±0.02 <sup>a</sup> |
| Hyp+oe-NC 组   | 3        | 0.49±0.05              | 0.35±0.02              | 0.33±0.07              | 0.24±0.06              |
| Hyp+oe-WTAP 组 | 3        | 0.85±0.06 <sup>b</sup> | 0.96±0.06 <sup>b</sup> | 0.87±0.06 <sup>b</sup> | 0.79±0.06 <sup>b</sup> |
| <i>F</i> 值    |          | 46.880                 | 118.700                | 128.800                | 85.370                 |
| <i>P</i> 值    |          | <0.001                 | <0.001                 | <0.001                 | <0.001                 |

注:与 control 组比较,<sup>a</sup>*P*<0.01,与 Hyp+oe-NC 组比较,<sup>b</sup>*P*<0.01。



注:A.正常妊娠及 PE 胎盘组织;B.HTR-8/SVneo 细胞。

图 1 WTAP 和 STMN1 蛋白在各组胎盘组织及 HTR-8/SVneo 细胞中的表达

Fig.1 The expression of WTAP and STMN1 proteins in placental tissues and HTR-8/SVneo cells in each group

2.3 WTAP 通过 m6A 修饰调控 STMN1 mRNA 在缺氧诱导的 HTR-8/SVneo 细胞中,检测 WTAP 对 STMN1 mRNA m6A 修饰及富集程度的影响。结果显示,与 Hyp+oe-NC 组比较,Hyp+oe-WTAP 组中 STMN1 mRNA 的 m6A 甲基化修饰水平显著升高(*P*<0.01),同时 STMN1 mRNA 的相对富集程度也显著增加(*P*<0.01);而 2 组 anti-IgG 抗体比较,差异无统计学意义

( $P>0.05$ ),见表 4。

表 4 WTAP 对 STMN1 mRNA m6A 甲基化修饰水平及 STMN1 mRNA 富集水平的影响 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.4 influence of WTAP on the m6A methylation modification level of STMN1 mRNA and the enrichment level of STMN1 mRNA

| 组 别           | <i>n</i> | anti-IgG  | anti-m6A  | anti-WTAPm6A |
|---------------|----------|-----------|-----------|--------------|
| Hyp+oe-NC 组   | 3        | 1.00±0.06 | 3.16±0.08 | 4.86±0.56    |
| Hyp+oe-WTAP 组 | 3        | 1.00±0.11 | 8.96±0.12 | 10.33±0.86   |
| <i>t</i> 值    |          | <0.001    | 70.390    | 9.180        |
| <i>P</i> 值    |          | >0.999    | <0.001    | <0.001       |

2.4 WTAP 通过调控 STMN1 对 HTR-8/SVneo 细胞活力、凋亡的影响 与 control 组比较,Hyp 组细胞活力显著下降、凋亡率显著升高( $P<0.01$ );与 Hyp+oe-NC+sh-NC 组比较,Hyp+oe-WTAP+sh-NC 组上述指标均明显逆转( $P<0.01$ ),细胞活力显著升高、凋亡率显著降低(均  $P<0.01$ );而 Hyp+oe-WTAP+sh-STMN1 组细胞活力较 Hyp+oe-WTAP+sh-NC 组显著下降( $P<0.05$ ),凋亡率显著升高( $P<0.01$ ),见图 2、表 5。

表 5 WTAP 通过调控 STMN1 对 HTR-8/SVneo 细胞活力、凋亡的影响 ( $\bar{x}\pm s, \%$ )

Tab.5 WTAP modulates the regulatory effects of STMN1 on the viability and apoptosis of HTR-8/SVneo cells

| 组 别                    | <i>n</i> | 细胞活力                    | 细胞凋亡                    |
|------------------------|----------|-------------------------|-------------------------|
| control 组              | 3        | 100.00±5.12             | 5.25±0.28               |
| Hyp 组                  | 3        | 52.20±1.33 <sup>a</sup> | 26.14±3.15 <sup>a</sup> |
| Hyp+oe-NC+sh-NC 组      | 3        | 53.14±2.36              | 25.67±2.15              |
| Hyp+oe-WTAP+sh-NC 组    | 3        | 86.12±9.13 <sup>b</sup> | 13.52±1.12 <sup>b</sup> |
| Hyp+oe-WTAP+sh-STMN1 组 | 3        | 61.85±5.37 <sup>c</sup> | 22.13±2.16 <sup>d</sup> |
| <i>F</i> 值             |          | 46.960                  | 59.020                  |
| <i>P</i> 值             |          | <0.001                  | <0.001                  |

注:与 control 组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与 Hyp+oe-NC+sh-NC 组比较,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与 Hyp+oe-WTAP+sh-NC 组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ,<sup>d</sup> $P<0.01$ 。

2.5 WTAP 通过调控 STMN1 对 HTR-8/SVneo 细胞侵

袭、迁移的影响 与 control 组比较,Hyp 组侵袭细胞数显著减少、划痕愈合率显著降低( $P<0.01$ );与 Hyp+oe-NC+sh-NC 组比较,Hyp+oe-WTAP+sh-NC 组侵袭细胞数显著增加、划痕愈合率显著升高( $P<0.01$ ),缺氧对迁移、侵袭能力的抑制作用被显著逆转;而与 Hyp+oe-WTAP+sh-NC 组比较,Hyp+oe-WTAP+sh-STMN1 组侵袭细胞数显著减少、划痕愈合率显著降低( $P<0.01$ ),WTAP 对迁移侵袭能力的改善效应被显著削弱,见表 6、图 3。

表 6 WTAP 通过调控 STMN1 对 HTR-8/SVneo 细胞侵袭、迁移的影响 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.6 WTAP regulates the effects of STMN1 on the invasion and migration of HTR-8/SVneo cells

| 组 别                    | 侵袭细胞数(个)                  | 划痕愈合率(%)                |
|------------------------|---------------------------|-------------------------|
| control 组              | 248.00±18.03              | 62.84±4.53              |
| Hyp 组                  | 85.33±4.05 <sup>a</sup>   | 25.94±2.29 <sup>a</sup> |
| Hyp+oe-NC+sh-NC 组      | 82.33±8.15                | 22.17±5.37              |
| Hyp+oe-WTAP+sh-NC 组    | 172.00±17.35 <sup>b</sup> | 54.60±2.16 <sup>b</sup> |
| Hyp+oe-WTAP+sh-STMN1 组 | 107.33±12.66 <sup>c</sup> | 32.15±1.96 <sup>c</sup> |
| <i>F</i> 值             | 94.300                    | 100.300                 |
| <i>P</i> 值             | <0.001                    | <0.001                  |

注:与 control 组比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ ;与 Hyp+oe-NC+sh-NC 组比较,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;与 Hyp+oe-WTAP+sh-NC 组比较,<sup>c</sup> $P<0.01$ 。

2.6 WTAP 通过调控 STMN1 对 HTR-8/SVneo 细胞铁死亡的影响 与 control 组比较,Hyp 组细胞 GSH 水平显著下降、Fe<sup>2+</sup>、相对 ROS 水平、MDA 水平显著升高( $P<0.01$ );与 Hyp+oe-NC+sh-NC 组比较,Hyp+oe-WTAP+sh-NC 组上述指标均显著逆转,表现为 Fe<sup>2+</sup>、相对 ROS 水平、MDA 水平显著降低,GSH 水平显著升高( $P<0.01$ );而与 Hyp+oe-WTAP+sh-NC 组比较,Hyp+oe-WTAP+sh-STMN1 组细胞 GSH 水平显著下降、Fe<sup>2+</sup>、相对 ROS 水平、MDA 水平显著升高( $P<0.01$ ),WTAP 的抗铁死亡效应被显著削弱,见表 7、图 4。

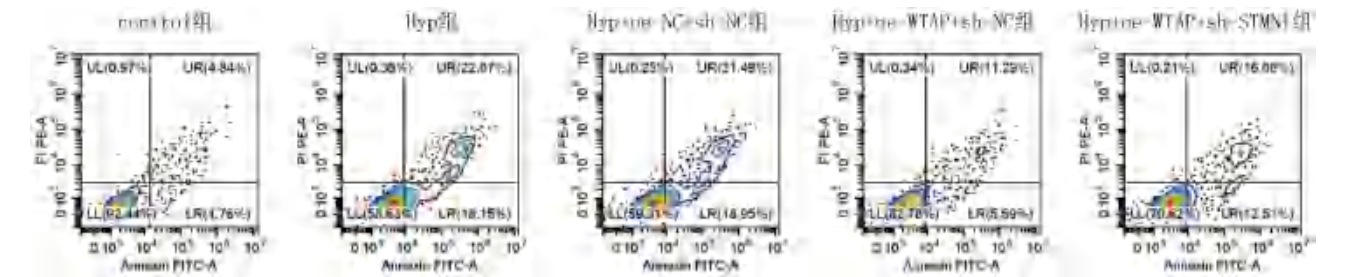
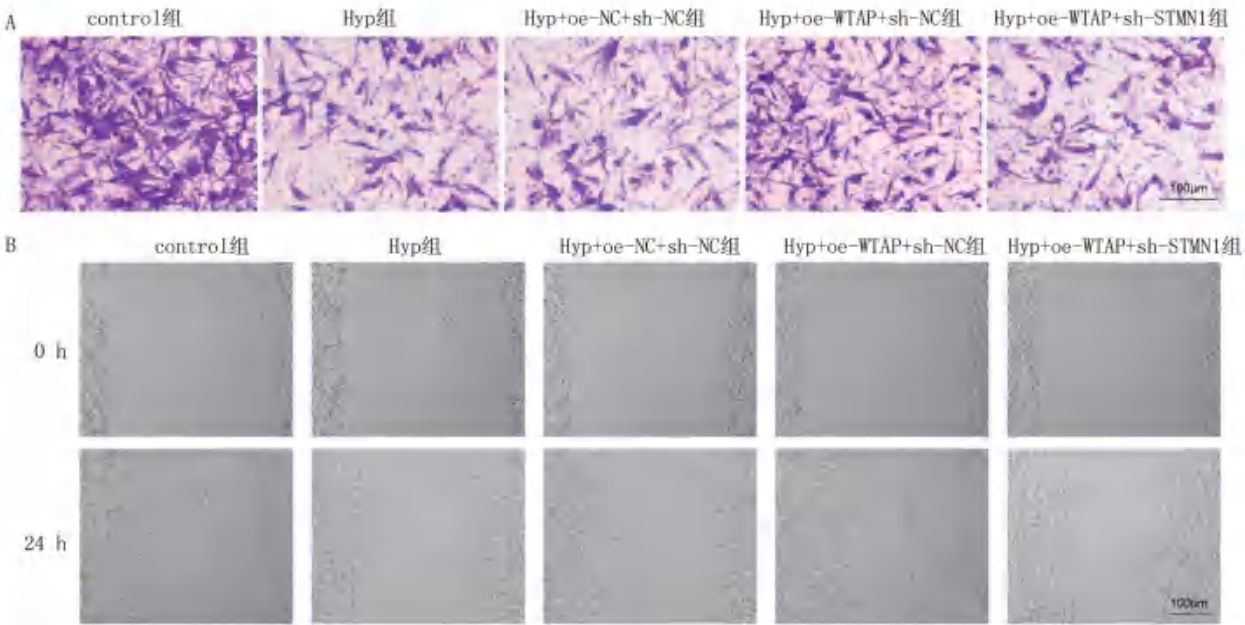


图 2 WTAP 通过调控 STMN1 对 HTR-8/SVneo 细胞凋亡的影响  
Fig.2 WTAP modulates the regulatory effects of STMN1 on apoptosis of HTR-8/SVneo cells



注:A. Transwell 实验检测细胞侵袭;B.划痕实验检测细胞迁移水平。

图 3 WTAP 通过调控 STMN1 对 HTR-8/SVneo 细胞侵袭、迁移的影响

Fig.3 WTAP regulates the effects of STMN1 on the invasion and migration of HTR-8/SVneo cells

表 7 WTAP 通过调控 STMN1 的对滋养层细胞铁死亡的影响 (x±s)

Tab.7 WTAP regulates the effect of STMN1 on ferroptosis in HTR-8/SVneo cells

| 组 别                    | Fe <sup>2+</sup> (nmol/mg) | 相对 ROS 水平              | GSH (nmol/mg)          | MDA (nmol/mg)          |
|------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| control 组              | 0.41±0.16                  | 1.00±0.13              | 8.90±0.84              | 2.16±0.20              |
| Hyp 组                  | 1.28±0.11 <sup>a</sup>     | 5.16±0.53 <sup>a</sup> | 5.20±0.37 <sup>a</sup> | 4.96±0.17 <sup>a</sup> |
| Hyp+oe-NC+sh-NC 组      | 1.26±0.15                  | 5.96±0.07              | 5.40±0.76              | 4.88±0.13              |
| Hyp+oe-WTAP+sh-NC 组    | 0.53±0.06 <sup>b</sup>     | 2.11±0.17 <sup>b</sup> | 8.20±0.59 <sup>b</sup> | 2.67±0.24 <sup>b</sup> |
| Hyp+oe-WTAP+sh-STMN1 组 | 0.98±0.01 <sup>c</sup>     | 4.25±0.45 <sup>c</sup> | 5.90±0.61 <sup>c</sup> | 4.16±0.09 <sup>c</sup> |
| F 值                    | 39.090                     | 127.500                | 19.760                 | 148.800                |
| P 值                    | <0.001                     | <0.001                 | <0.001                 | <0.001                 |

注:与 control 组比较,<sup>a</sup>*P*<0.01;与 Hyp+oe-NC+sh-NC 组比较,<sup>b</sup>*P*<0.01;与 Hyp+oe-WTAP+sh-NC 组比较,<sup>c</sup>*P*<0.01。

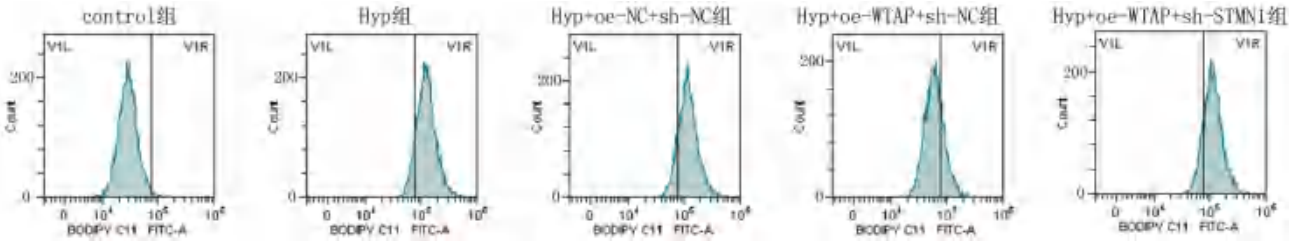


图 4 各组 HTR-8/SVneo 细胞相对 ROS 水平比较

Fig.4 Comparison of relative ROS levels in each group of HTR-8/SVneo cells

3 讨 论

PE 是一种危及生命的妊娠并发症,全球 5%~8% 妊娠女性受其影响,是导致孕产妇及新生儿死亡率升高的重要原因之一<sup>[5]</sup>。PE 女性远期寿命缩短,脑卒中、心血管疾病及糖尿病风险显著增加;其后代则面临早产、围产期死亡、神经发育障碍及远期心血管代谢疾

病等多重风险,给母婴健康带来长期危害。作为一种复杂的多系统疾病,PE 的诊断标准为妊娠 20 周后突发高血压,且伴随至少一种相关并发症(如蛋白尿、母体器官功能障碍或子宫胎盘功能障碍),根据分娩时机可分为早产型(<37 周)、足月型(≥37 周)及产后型<sup>[4]</sup>。其核心病理驱动因素为胎盘功能失调,释放异

常因子入血,引发全身炎症反应及广泛母体内皮功能障碍;目前临床治疗主要针对高血压和癫痫症状,唯一根治手段为分娩胎盘及胎儿,常导致早产,且足月型与产后型 PE 缺乏有效预测方法及预防措施,其病因至今尚未完全阐明<sup>[6-7]</sup>。

滋养层细胞作为胎盘功能核心细胞,其正常增殖、迁移及侵袭能力是保障胎盘着床与血管重塑的关键,而滋养层细胞功能异常及过度细胞死亡已被证实是 PE 发生发展的重要驱动因素<sup>[8]</sup>。近年来,铁死亡作为一种铁依赖的、以线粒体 ROS 产生及脂质过氧化产物蓄积为核心特征的调控性细胞死亡形式,被发现参与多种妊娠相关疾病的病理过程<sup>[9]</sup>。值得注意的是,PE 患者存在显著铁代谢异常,循环铁水平升高,且遗传学研究显示早发型 PE 中铁死亡相关基因表达上调;而妊娠期胎盘缺氧是 PE 的典型特征,缺氧环境与铁代谢紊乱共同构成铁死亡的诱发条件,但其在 PE 滋养层细胞损伤中的具体调控机制尚不清楚<sup>[10]</sup>。基于此,本研究聚焦 m6A 甲基转移酶 WTAP 及其下游靶基因 STMN1,系统探究二者构成的调控轴对滋养层细胞功能及铁死亡的影响,旨在揭示 PE 的发病机制,同时为临床防治提供潜在靶点。

STMN1 是 WTAP 调控的下游候选基因,且二者在 PE 组织中均呈显著低表达。随后的组织学验证及细胞实验进一步证实,PE 组患者胎盘组织及缺氧诱导的滋养层细胞中,WTAP 与 STMN1 的 mRNA 及蛋白水平均显著下调,而过表达 WTAP 可显著提升 STMN1 的表达水平。这一结果提示,WTAP 与 STMN1 的低表达可能共同参与 PE 的病理进程,且二者存在潜在的调控关系。已有研究表明,WTAP 作为 m6A 修饰复合体的核心组分,通过调控下游靶基因的 m6A 修饰参与肿瘤、心血管疾病等多种疾病的发生<sup>[11]</sup>;同时有研究提示 WTAP 在 PE 中显著低表达<sup>[12-14]</sup>,但对其调控的下游靶因子及具体作用机制尚不明确。本研究首次证实 WTAP-STMN1 轴在 PE 胎盘组织及缺氧诱导的滋养层细胞中均呈低表达,这一发现不仅提示二者的低表达可能共同参与 PE 的病理进程、存在潜在调控关系,也为深入探究该轴在 PE 中的调控机制奠定了基础。

为明确 WTAP 对 STMN1 的调控机制,本研究通过 m6A 甲基化修饰检测及 mRNA 稳定性实验发现,过表达 WTAP 可显著增强 STMN1 mRNA 的 m6A 甲基化修饰水平及相对富集程度。m6A 修饰作为真核生物 mRNA 最常见的表观遗传修饰之一,主要通过影响 mRNA 的稳定性、翻译效率等调控基因表达<sup>[15]</sup>。此前研究证实,m6A 修饰异常与 PE 的发生密切相关,

METTL3 通过调控滋养层细胞中靶基因的 m6A 修饰参与 PE 的病理过程<sup>[16-18]</sup>。这一机制为 m6A 修饰在 PE 中的作用提供了新的靶点。

缺氧作为 PE 胎盘的典型微环境,可显著抑制滋养层细胞活力、促进细胞凋亡,同时显著降低细胞迁移侵袭能力,还可诱导细胞发生铁死亡(表现为  $\text{Fe}^{2+}$ 、ROS、MDA 水平升高,GSH 水平降低)<sup>[19-21]</sup>,这与 PE 患者胎盘滋养层细胞功能损伤及体内铁过载、氧化应激增强的病理状态一致<sup>[22-23]</sup>。而过表达 WTAP 可显著逆转上述缺氧诱导的滋养层细胞损伤,具体表现为细胞活力回升、凋亡率降低、迁移侵袭能力增强,且铁死亡相关指标均恢复至接近正常水平,提示 WTAP 可能通过调控铁死亡及细胞功能稳态发挥胎盘保护作用。更重要的是,沉默 STMN1 可显著削弱 WTAP 的上述保护效应,使滋养层细胞的功能异常及铁死亡表型改变。这一结果明确证实,WTAP 对滋养层细胞的保护作用依赖于 STMN1 的介导,即 WTAP-STMN1 轴是调控滋养层细胞功能及铁死亡的关键通路。STMN1 作为一种微管解聚蛋白,此前被发现参与细胞周期调控、迁移侵袭等生物学过程,其在肿瘤细胞中的高表达与侵袭转移密切相关<sup>[24]</sup>,同时在 PE 中,血浆外泌体中 miR-222-3p 能够通过调控 STMN1 影响滋养层细胞增殖和迁移水平<sup>[25]</sup>,但是 STMN1 对滋养层细胞铁死亡调控作用尚不清楚。本研究首次证实 STMN1 可抑制缺氧诱导的滋养层细胞损伤及铁死亡,且是 WTAP 发挥保护作用的下游关键分子,这一发现不仅丰富了 PE 滋养层细胞损伤的调控网络,也为 PE 的治疗提供了新的潜在靶点。

本研究首次揭示 WTAP-STMN1 轴在 PE 滋养层细胞中的表达及调控关系,明确二者低表达与 PE 病理进程的关联性;并阐明 WTAP 通过 m6A 修饰增强 STMN1 mRNA 稳定性的具体调控机制,丰富了 m6A 修饰在 PE 中的作用靶点,同时证实 WTAP-STMN1 轴可通过调控滋养层细胞功能及铁死亡参与 PE 发病过程,为理解 PE 患者铁代谢异常与滋养层细胞损伤的内在联系提供了新视角。但本研究仍存在一定局限性:首先,主要基于体外细胞实验,缺乏动物模型验证,后续需构建更贴近临床的 PE 动物模型,进一步验证 WTAP-STMN1 轴在体内的调控作用;其次,临床样本量相对较小(组织样本  $n=50$ ,mRNA 及蛋白检测  $n=3$ ),且未区分早产型、足月型及产后型 PE 样本的表达差异,后续需扩大样本量并细分 PE 亚型,增强结果的临床说服力。

#### 4 结 论

综上,本研究证实 WTAP 通过 m6A-STMN1 轴调

控滋养层细胞活力、凋亡、迁移侵袭及铁死亡进程,且二者在 PE 组织中均呈低表达,提示该调控轴可能通过介导滋养层细胞损伤及铁代谢紊乱参与 PE 的发病机制。这一发现不仅丰富了 PE 发病的分子机制研究,尤其为病因尚不明确的足月及产后型 PE 提供了新的研究方向,也为 PE 的防治提供了 WTAP 和 STMN1 两个新的潜在靶点,有望为开发 PE(尤其是足月及产后型)的预测标志物及靶向治疗策略提供理论基础,具有重要的理论价值和临床转化意义。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

孙文萍:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;海婷婷、王磊华:实施研究过程,数据收集、分析整理,统计学处理;邱海英、萨日胡:进行文献调研与整理,论文修改及审核

**参考文献**

- [1] Chiang YT, Seow KM, Chen KH. The pathophysiological, genetic, and hormonal changes in preeclampsia: A systematic review of the molecular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 ( 8 ) : 4532-4533. DOI: 10.3390/ijms25084532.
- [2] Wang J, Han T, Zhu X. Role of maternal-fetal immune tolerance in the establishment and maintenance of pregnancy[J]. *Chin Med J ( Engl )*, 2024, 137(12): 1399-1406. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003114.
- [3] Park C, Alahari S, Ausman J, et al. Placental hypoxia-induced ferroptosis drives vascular damage in preeclampsia[J]. *Circ Res*, 2025, 136(4): 361-378. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.124.325119.
- [4] Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, et al. Pre-eclampsia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9 ( 1 ) : 8-9. DOI: 10.1038/s41572-023-00417-6.
- [5] Tossetta G, Fantone S, Piani F, et al. Modulation of NRF2/KEAP1 signaling in preeclampsia [J]. *Cells*, 2023, 12 ( 11 ) : 1545-1546. DOI: 10.3390/cells12111545.
- [6] Yang M, Wang M, Li N. Advances in pathogenesis of preeclampsia [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2024, 309 ( 5 ) : 1815-1823. DOI: 10.1007/s00404-024-07393-6.
- [7] Ali M, Ahmed M, Memon M, et al. Preeclampsia: A comprehensive review[J]. *Clin Chim Acta*, 2024, 563: 119922-119923. DOI: 10.1016/j.cca.2024.119922.
- [8] Gillmore T, Farrell A, Alahari S, et al. Dichotomy in hypoxia-induced mitochondrial fission in placental mesenchymal cells during development and preeclampsia: Consequences for trophoblast mitochondrial homeostasis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13 ( 2 ) : 191-192. DOI: 10.1038/s41419-022-04641-y.
- [9] Sun Y, Lv D, Xie Y, et al. PINK1-mediated mitophagy induction protects against preeclampsia by decreasing ROS and trophoblast pyroptosis[J]. *Placenta*, 2023, 143: 1-11. DOI: 10.1016/j.placenta.2023.09.010.
- [10] Xu X, Zhu M, Zu Y, et al. Nox2 inhibition reduces trophoblast ferroptosis in preeclampsia via the STAT3/GPX4 pathway [J]. *Life Sci*, 2024, 343: 122555-122556. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122555.
- [11] Ge Y, Chen R, Ling T, et al. Elevated WTAP promotes hyperinflammation by increasing m6A modification in inflammatory disease models[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134 ( 14 ) : e177932-e177933. DOI:

- 10.1172/JCI177932.
- [12] Li C, Li Z, Ma C, et al. WTAP regulates NCOA4-mediated ferroptosis via a YTHDF2-dependent mechanism in preeclampsia[J]. *Clin Epigenetics*, 2025, 17 ( 1 ) : 195-196. DOI: 10.1186/s13148-025-02004-w.
- [13] Liu S, Zhang L, Li Y, et al. WTAP dysregulation mediates HLF-m6A modification to inhibit trophoblast ferroptosis in preeclampsia [J]. *FASEB J*, 2025, 39 ( 16 ) : e70961-e70962. DOI: 10.1096/fj.202500937RR.
- [14] Geng H, Zhou L, Zhang P, et al. WTAP targets SOX2 to inhibit trophoblast ferroptosis in the pathogenesis of preeclampsia via m6A-dependent ferroptosis regulation[J]. *Cell Signal*, 2025, 133: 111881-111882. DOI: 10.1016/j.cellsig.2025.111881.
- [15] Zhang T, Jiang Z, Yang N, et al. N6-methyladenosine ( m6A ) modification in preeclampsia[J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(11): 3144-3152. DOI: 10.1007/s43032-023-01250-8.
- [16] Liu S, Chen W, Chen J, et al. m6A deficiency impairs uterine spiral artery remodeling to induce preeclampsia-like symptoms via FGF2[J]. *Sci China Life Sci*, 2025, 68 ( 11 ) : 3138-3150. DOI: 10.1007/s11427-024-2846-4.
- [17] Wang Y, Zhang G, Gao Y, et al. METTL3 promotes trophoblast ferroptosis in preeclampsia by stabilizing the ACSL4 m6A modification [J]. *Exp Cell Res*, 2024, 437 ( 1 ) : 113990-113991. DOI: 10.1016/j.yexcr.2024.113990.
- [18] Wu S, Liu K, Cui Y, et al. N6-methyladenosine dynamics in placental development and trophoblast functions, and its potential role in placental diseases [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870 ( 7 ) : 167290-167291. DOI: 10.1016/j.bbdis.2024.167290.
- [19] Li L, He H, Zheng Z, et al. MLL1 promotes placental trophoblast ferroptosis and aggravates preeclampsia symptoms through epigenetic regulation of RBM15/TRIM72/ADAM9 axis[J]. *Biol Direct*, 2024, 19 ( 1 ) : 133-134. DOI: 10.1186/s13062-024-00572-0.
- [20] Pang H, Lei D, Huang J, et al. Elevated PGT promotes proliferation and inhibits cell apoptosis in preeclampsia by Erk signaling pathway [J]. *Mol Cell Probes*, 2023, 67: 101896-101897. DOI: 10.1016/j.mcp.2023.101896.
- [21] Lai W, Yu L, Deng Y. PPAR $\gamma$  alleviates preeclampsia development by regulating lipid metabolism and ferroptosis [J]. *Commun Biol*, 2024, 7 ( 1 ) : 429-430. DOI: 10.1038/s42003-024-06063-2.
- [22] Liu M, Wu K, Wu Y. The emerging role of ferroptosis in female reproductive disorders[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166: 115415-115416. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115415.
- [23] Negre-Salvayre A, Swiader A, Salvayre R, et al. Oxidative stress, lipid peroxidation and premature placental senescence in preeclampsia [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 730: 109416-109417. DOI: 10.1016/j.abb.2022.109416.
- [24] Zhang D, Dai L, Yang Z, et al. Association of STMN1 with survival in solid tumors: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Biol Markers*, 2019, 34 ( 2 ) : 108-116. DOI: 10.1177/1724600819837210.
- [25] Yang LP, Zheng JH, Zhang JK, et al. Dysregulated miR-222-3p in plasma exosomes of preeclampsia patients and its In vitro effect on HTR8/SVneo extravillous trophoblast cells by targeting STMN1 [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2022, 41: 550-551. DOI: 10.1177/09603271221138550.

( 收稿日期: 2026-01-14 )

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.017

荟萃分析

# 收缩压参数对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者神经功能预后预测价值的 Meta 分析

邓旭长, 文立, 陈茂强, 邓祖宏, 张其祥

基金项目: 四川省科技计划项目(2022YJ0157)

作者单位: 624000 四川阿坝, 四川省阿坝藏族羌族自治州人民医院急诊科

通信作者: 文立, E-mail: 550340060@ qq.com



**【摘要】目的** 系统评价收缩压参数对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者神经功能预后的预测价值。**方法** 计算机系统检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网和万方数据库, 搜集关于血压变异性与动脉瘤性蛛网膜下腔出血预后相关性的观察性研究。由 2 名研究者独立进行文献筛选、资料提取, 并使用纽卡斯尔-渥太华量表和 ROBINS-I 工具进行偏倚风险评价。采用 Cochran's  $Q$  检验和  $I^2$  统计量评价异质性, 并根据异质性结果选择固定效应模型或随机效应模型进行合并分析, 分别合并受试者工作特征曲线下面积(AUC)和优势比(OR)进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 10 项研究 2 458 例患者。Meta 分析结果显示, 平均收缩压(mSBP)  $> 95.3$  mmHg 与动脉瘤性蛛网膜下腔出血后良好预后(GOS 4~5 分或 mRS 0~2 分)显著相关(合并  $AUC=0.850$ , 95%  $CI$  0.803~0.897,  $P<0.001$ ; 合并  $OR=9.87$ , 95%  $CI$  5.21~18.68,  $P<0.001$ )。最低收缩压(minSBP)  $> 96.33$  mmHg 同样是良好预后的预测因子(合并  $AUC=0.84$ , 95%  $CI$  0.78~0.90,  $P<0.001$ ; 合并  $OR=7.92$ , 95%  $CI$  3.15~19.91,  $P<0.001$ )。反之, mSBP  $\leq 88.7$  mmHg(合并  $AUC=0.92$ , 95%  $CI$  0.89~0.95,  $P<0.001$ ; 合并  $OR=12.45$ , 95%  $CI$  7.83~19.78,  $P<0.001$ )和 minSBP  $\leq 96.25$  mmHg(合并  $AUC=0.91$ , 95%  $CI$  0.87~0.95,  $P<0.001$ ; 合并  $OR=5.89$ , 95%  $CI$  3.42~10.14,  $P<0.001$ )与不良预后(GOS 1~3 分或 mRS 3~6 分)风险增加显著相关。部分分析存在中度异质性, 发表偏倚检测结果不显著。**结论** 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后较高的 mSBP 及 minSBP 水平是患者预后良好的强预测因素。维持充足的系统性血压对于避免脑灌注不足和改善神经功能结局可能具有关键意义。

**【关键词】** 动脉瘤性蛛网膜下腔出血; 收缩压参数; 预后; Meta 分析

**【中图分类号】** R743.35

**【文献标识码】** A

**The predictive value of different blood pressure variability parameters during the acute stage of aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage for neurological prognosis: A Meta-analysis** Deng Xuchang, Wen Li, Chen Maoqiang, Deng Zuhong, Zhang Qixiang. Emergency Department, Sichuan Aba Tibetan and Qiang Autonomous Prefecture People's Hospital, Sichuan, Aba 624000, China

Funding program: Sichuan Science and Technology Plan Program(2022YJ0157)

Corresponding author: Wen Li, E-mail: 550340060@ qq.com

**【Abstract】Objective** To systematically evaluate the predictive value of blood pressure variability (BPV) parameters, particularly mean systolic blood pressure (mSBP) and minimum systolic blood pressure (minSBP), for functional outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). **Methods** Systematic computerized searches were conducted in PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, and Wanfang Data to collect observational studies on the correlation between BPV and aSAH prognosis. Two researchers independently performed literature screening, data extraction, and assessed the risk of bias using the Newcastle-Ottawa Scale and the ROBINS-I tool. Heterogeneity was assessed using Cochran's  $Q$  test and the  $I^2$  statistic. A fixed-effects model was used when heterogeneity was not significant ( $P\geq 0.10$  and  $I^2\leq 50\%$ ); otherwise, a random-effects model was applied ( $P<0.10$  or  $I^2>50\%$ ). Meta-analysis pooled both the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) and odds ratios (OR). **Results** Ten studies involving a total of 2,458 patients were included. Meta-analysis results showed that mSBP  $> 95.3$  mmHg was significantly associated with a good prognosis (GOS 4 - 5 or mRS 0 - 2) after aSAH (pooled  $OR=9.87$ , 95%  $CI$ : 5.21-18.68,  $P<0.001$ ; pooled  $AUC=0.86$ ). minSBP  $> 96.33$  mmHg was also a predictor of good prognosis (pooled  $OR=7.92$ , 95%  $CI$ : 3.15-19.91,  $P<0.001$ ; pooled  $AUC=0.84$ ). Conversely, mSBP  $\leq 88.7$  mmHg (pooled  $OR=12.45$ , 95%  $CI$ : 7.83-19.78,  $P<0.001$ ; pooled  $AUC=0.92$ ) and minSBP  $\leq 96.25$  mmHg

(pooled  $OR=5.89$ , 95%  $CI:3.42-10.14$ ,  $P<0.001$ ; pooled  $AUC=0.91$ ) were significantly associated with an increased risk of poor prognosis (GOS 1 - 3 or mRS 3 - 6). Moderate heterogeneity was observed in some analyses, but publication bias tests were not significant. **Conclusion** This study indicates that higher levels of mean and minimum systolic blood pressure after aSAH are strong predictors of favorable functional outcomes. Maintaining adequate systemic blood pressure may be crucial for avoiding cerebral hypoperfusion and improving neurological outcomes. These findings provide important evidence-based support for individualized blood pressure management in aSAH patients.

**【Key words】** Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Systolic blood pressure parameters; Prognosis; Meta-analysis

动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)是一种致命性的脑血管疾病,具有高病死率和高致残率的特点<sup>[1]</sup>。尽管近年来在动脉瘤早期栓塞/夹闭和神经重症监护方面取得了显著进展,但患者预后仍不理想。aSAH 后的继发性脑损伤如迟发性脑缺血,是影响预后的主要因素<sup>[2]</sup>。血压管理是 aSAH 患者综合治疗的核心环节之一<sup>[3]</sup>,传统上,临床关注点多集中于绝对血压水平(如收缩压、舒张压和平均动脉压)<sup>[4]</sup>。然而,越来越多的证据表明,血压变异性(blood pressure variability, BPV)可能在 aSAH 后的病理生理过程中扮演着独立且重要的角色<sup>[5-6]</sup>。血压的剧烈波动可能破坏脑血流自动调节功能,加剧脑灌注不稳定,从而诱发或加重脑缺血和脑水肿<sup>[7-9]</sup>。近年来,多项研究探讨了 BPV 与 aSAH 患者预后的关系,但结果不尽相同,且单个研究的样本量有限<sup>[10-12]</sup>。因此,本研究旨在通过 Meta 分析的方法,系统评价 BPV 对 aSAH 患者预后的影响,为临床实践提供更高级别的循证医学证据,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 纳入与排除标准** 纳入标准:(1)研究对象:确诊 aSAH 并评估了 BPV 的患者,性别、年龄、种族、病程等基线指标不受限制;(2)研究类型:随机对照试验(RCT)、非 RCT、前瞻性和回顾性队列研究等,语言为中、英文;(3)观察指标:评估死亡率、格拉斯哥预后量表(Glasgow outcome scale, GOS)评分、改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)评分或其他功能结局。排除标准:(1)实验对象为动物;(2)实验对象未评估 BPV;(3)观察指标无具体数据;(4)学位论文、会议论文、综述、经验总结、个案报道、数据挖掘、专利文章。

**1.2 文献检索策略** 计算机系统检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网和万方数据库。检索时间自 2000 年 1 月—2025 年 12 月。采用主题词与自由词相结合的方式进行搜索,并根据不同数据库调整检索策略。英文检索词:“aneurysmal subarachnoid hemorrhage” or “subarachnoid hemorrhage” or aSAH or SAH; “blood pressure variability” or BPV or “systolic blood pressure variability” or “blood

pressure fluctuation” or “mean systolic blood pressure” or “minimum systolic blood pressure”; “prognosis” or “outcome” or “functional outcome” or mortality。中文检索词包括:“动脉瘤性蛛网膜下腔出血”“蛛网膜下腔出血”“血压变异性”“血压波动”“收缩压”“平均收缩压”“最低收缩压”“预后”“功能结局”等。此外,通过纳入文献的参考文献列表进行补充检索,以避免遗漏相关研究。查找报道 BPV 对 aSAH 患者预后(通过标准定义的结果工具测量)影响的随机对照试验、非随机对照试验、前瞻性和回顾性队列研究。

**1.3 文献筛选与资料提取** 由 2 名研究者独立进行文献筛选和数据提取,并交叉核对,如遇分歧则通过讨论或咨询第三方解决。提取资料包括:第一作者、发表年份、国家、研究设计、样本量、使用 GOS 或 mRS 分类的预后,即“良好预后”(分别为 GOS 4~5 分或 mRS 0~2 分)和“不良预后”(GOS 1~3 分或 mRS 3~6 分),以及 BPV 参数:平均收缩压(mean systolic blood pressure, mSBP)、最低收缩压(minimal systolic blood pressure, minSBP)、标准差收缩压(systolic blood pressure variability, SBPV)及效应值( $OR$  及 95%  $CI$ )等。

**1.4 偏倚风险评价** 使用改良纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)<sup>[13]</sup>评估纳入研究的质量。高、中、低偏倚风险分别定义为 NOS <4 分、4~6 分和 >6 分。进一步使用非随机干预研究偏倚风险评估工具(Risk of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions, ROBINS-I)<sup>[14]</sup>进行偏倚风险评估。使用并比较 Egger 检验进一步评估发表偏倚风险。绘制漏斗图并采用 Egger's 检验评估发表偏倚,  $P<0.05$  表明存在显著发表偏倚。

**1.5 统计学方法** 使用 MedCalc 19.2.1 软件进行统计学分析。通过 Hanley<sup>[15]</sup>和 McNeil<sup>[16]</sup>方法汇总 ROC 曲线下面积,使用约登指数(Youden's index)计算最佳临界值,同时,计算比值比(odds ratio, OR)及其 95% 置信区间,采用通用逆方差法进行 Meta 分析。采用 Cochran's  $Q$  检验和  $I^2$  统计量评价研究间异质性。当  $P\geq 0.10$  且  $I^2\leq 50\%$  时,认为异质性较低,采用固定效应模型进行合并;当  $P<0.10$  或  $I^2>50\%$  时,认为存在明

显异质性,采用随机效应模型进行合并,并进一步通过敏感性分析或亚组分析探讨异质性来源。

2 结 果

2.1 文献筛选结果及质量评价 系统检索后共获得相关文献 1 126 篇,初筛去除重复文献 598 篇,并排除不相关文献 247 篇、动物实验 54 篇以及无法获取全文文献 19 篇,最终纳入 208 篇文献进入标题和摘要筛选阶段。进一步阅读全文后,共排除 198 篇文献,其中未报告血压指标 109 篇、会议论文 27 篇、综述 52 篇以及文献质量较差 10 篇。最终,共纳入 10 篇符合标准的研究进行 Meta 分析<sup>[17-26]</sup>,共 2 458 例患者(其中 aSAH 分级 Hunt-Hess 1~2 级 1 452 例,3~5 级 1 006 例)。其中 2 项为前瞻性观察性队列研究,8 项为回顾性观察性队列研究。NOS 评分结果显示,所有研究评分均≥5 分,整体方法学质量处于中等及以上水平,其中

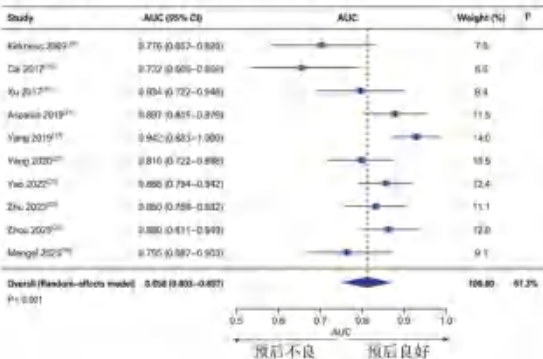
4 项研究达到高质量标准(7 分)。基于 ROBINS-I 工具的偏倚风险评估显示,大部分研究在样本代表性及结局评估方面偏倚风险较低,但部分研究在混杂变量控制及数据缺失方面存在中等至较高风险。纳入文献基本特征及质量评分见表 1。

2.2 Meta 分析 BPV 与 aSAH 后预后良好的相关性 2.2.1 mSBP 预测 aSAH 后预后良好的效能:纳入的 10 项研究<sup>[17-26]</sup>均报告了 mSBP 与良好预后的数据。汇总 AUC 并计算最佳临界值为 mSBP>95.3 mmHg。Meta 分析显示,合并 AUC 为 0.850 (95%CI 0.803~0.897,  $P<0.001$ ),存在中度异质性( $I^2=67.3%$ ,  $P<0.001$ )。基于此阈值,将数据转化为二分变量后进行 OR 合并分析,结果显示,mSBP>95.3 mmHg 预测 aSAH 后良好结局的合并 OR 为 9.87(95%CI 5.21~18.68,  $P<0.001$ ),异质性为中度( $I^2=58.6%$ ,  $P<0.001$ ),见图 1。

表 1 纳入文献基本特征及质量评价

| Tab.1 The basic characteristics and quality evaluation of the included literature |      |            |             |           |          |                                         |       |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------|------------|-------------|-----------|----------|-----------------------------------------|-------|--------|
| 作者                                                                                | 年份   | 样本量<br>(例) | 性别<br>(男/女) | 年龄<br>(岁) | 研究类型     | 观察指标                                    | 随访时长  | NOS 评分 |
| Yang <sup>[17]</sup>                                                              | 2019 | 303        | 118/185     | 56.8±11.9 | 回顾性观察性队列 | 结局指标:GOS。BPV 参数:mSBP;最低和最高收缩压;血压峰值      | 12 个月 | 7 分    |
| Xu <sup>[18]</sup>                                                                | 2017 | 368        | 142/226     | 55.9±13.2 | 回顾性观察性队列 | 结局指标:mRS。BPV 参数:mSBP;血压变异系数             | 6 个月  | 5 分    |
| Kirkness <sup>[19]</sup>                                                          | 2009 | 90         | 38/52       | 56.3±12.1 | 前瞻性观察性队列 | 结局指标:GOS;脑灌注压;颅内压。BPV 参数:mSBP;5 分钟平均血压  | 3 个月  | 5 分    |
| Cai <sup>[20]</sup>                                                               | 2017 | 68         | 26/42       | 58.7±11.4 | 回顾性观察性队列 | 结局指标:GOS。BPV 参数:mSBP;SBPV               | 3 个月  | 5 分    |
| Ascanio <sup>[21]</sup>                                                           | 2019 | 202        | 82/120      | 57.4±12.8 | 回顾性观察性队列 | 结局指标:mRS。BPV 参数:mSBP;最低和最高收缩压;血压峰值;SBPV | 6 个月  | 7 分    |
| Yang <sup>[22]</sup>                                                              | 2020 | 280        | 109/171     | 57.1±12.3 | 回顾性观察性队列 | 结局指标:mRS。BPV 参数:mSBP;minSBP;SBP-CV      | 6 个月  | 6 分    |
| Zhu <sup>[23]</sup>                                                               | 2023 | 322        | 132/190     | 56.2±12.5 | 回顾性观察性队列 | 结局指标:GOS。BPV 参数:mSBP;minSBP;max-SBP     | 12 个月 | 6 分    |
| Zhou <sup>[24]</sup>                                                              | 2025 | 260        | 110/150     | 57.9±11.6 | 回顾性观察性队列 | 结局指标:mRS。BPV 参数:mSBP;minSBP             | 6 个月  | 7 分    |
| Yao <sup>[25]</sup>                                                               | 2022 | 415        | 168/247     | 58.6±11.7 | 回顾性观察性队列 | 结局指标:mRS。BPV 参数:mSBP;SBP-SD             | 3 个月  | 6 分    |
| Mengel <sup>[26]</sup>                                                            | 2025 | 150        | 63/87       | 55.6±13.0 | 前瞻性观察性队列 | 结局指标:GOS。BPV 参数:mSBP;minSBP             | 3 个月  | 7 分    |

A 基于AUC的mSBP预测aSAH预后良好



B 基于OR的mSBP预测aSAH预后良好

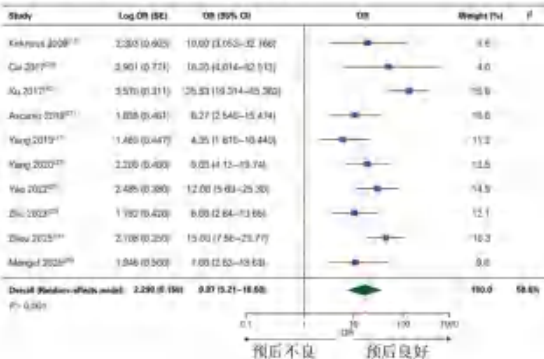


图 1 mSBP 预测 aSAH 后预后良好的 Meta 分析

Fig.1 Meta-analysis of mSBP in predicting a favorable prognosis after aSAH

2.2.2 minSBP 预测 aSAH 后预后良好的效能:共有 6 项研究报告了 minSBP 与良好预后的数据<sup>[17, 21, 23-26]</sup>。汇总 AUC 后设定临界值为 minSBP>96.33 mmHg。Meta 分析显示,合并 AUC 为 0.84 (95%CI 0.78~0.90,  $P<0.001$ ),异质性较低( $I^2=28.5\%$ ,  $P=0.22$ )。合并 OR 为 7.92(95%CI 3.15~19.91,  $P<0.001$ ),存在高度异质性( $I^2=68.4\%$ ,  $P<0.01$ ),提示不同研究间效应量差异可能较大,见图 2。

2.3 Meta 分析 BPV 与 aSAH 后预后不良的相关性

2.3.1 mSBP 预测 aSAH 后预后不良的效能:基于 10 项研究<sup>[17-26]</sup>,计算 mSBP 预测不良预后的临界值为 mSBP≤88.7 mmHg。Meta 分析结果显示,合并 AUC 为 0.92 (95%CI 0.89~0.95,  $P<0.001$ ),异质性低( $I^2=15.2\%$ ,  $P=0.31$ )。合并 OR 为 12.45 (95%CI 7.83~19.78,  $P<0.001$ ),异质性为中度( $I^2=44.8\%$ ,  $P=0.07$ ),见图 3。

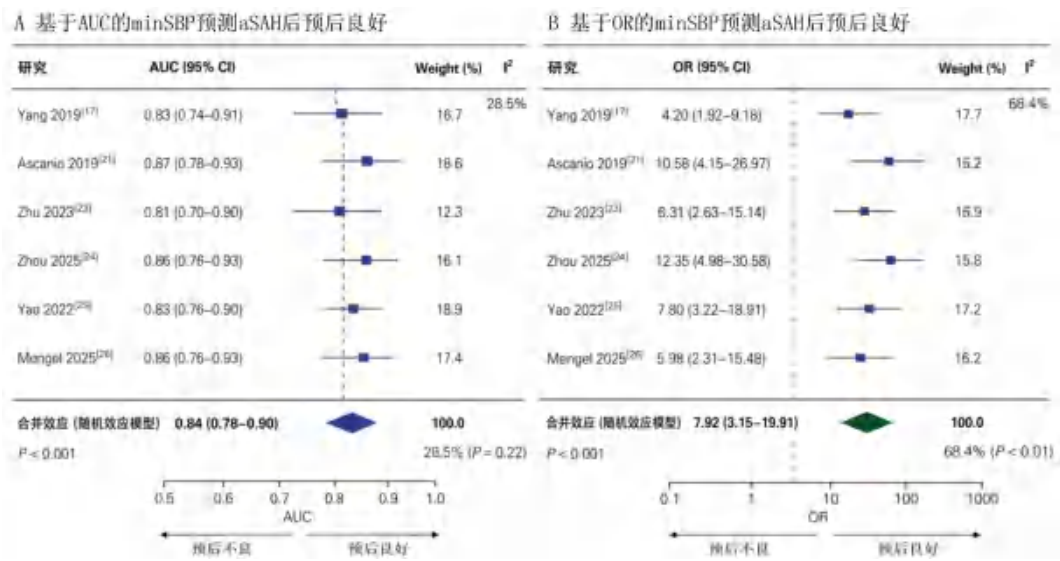


图 2 minSBP 预测 aSAH 后预后良好的 Meta 分析

Fig.2 Meta-analysis of minSBP in predicting a favorable prognosis after aSAH

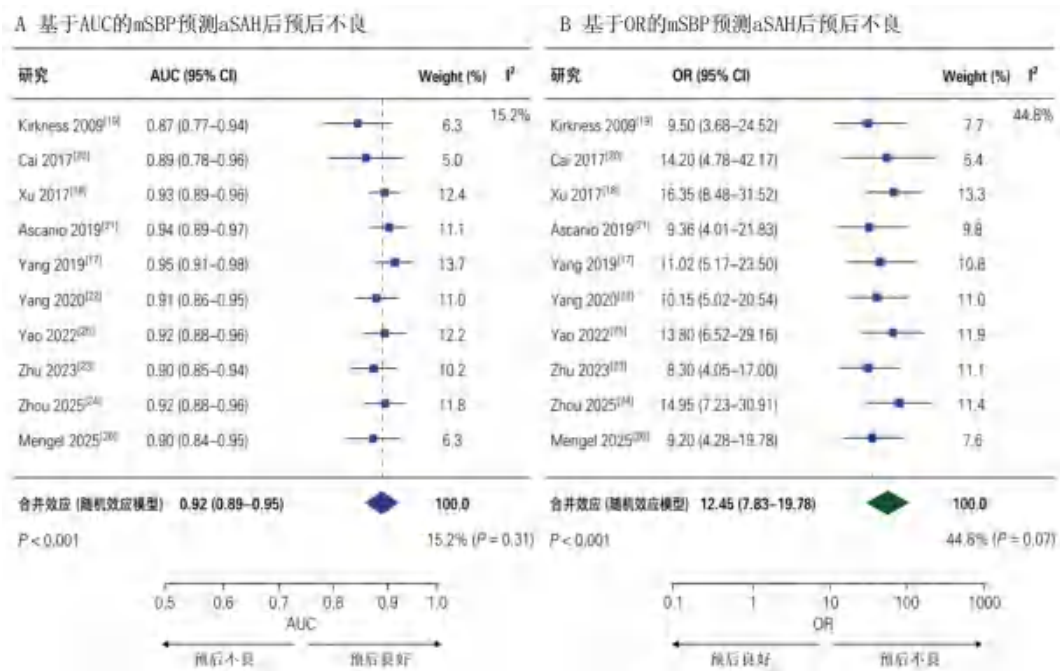


图 3 mSBP 预测 aSAH 后预后不良的 Meta 分析

Fig.3 Meta-analysis of mSBP in predicting poor prognosis after aSAH

2.3.2 minSBP 预测 aSAH 后预后不良的效能:基于 6 项研究报告<sup>[17,21,23-26]</sup>,设定临界值为 minSBP ≤ 96.25 mmHg。Meta 分析显示,合并 AUC 为 0.91 (95% CI 0.87~0.95,  $P < 0.001$ ),异质性低 ( $I^2 = 22.1\%$ ,  $P = 0.27$ )。合并 OR 为 5.89 (95% CI 3.42 ~ 10.14,  $P < 0.001$ ),异质性中度 ( $I^2 = 41.3\%$ ,  $P = 0.12$ ),见图 4。

2.3.3 其他 BPV 指标:部分纳入研究还探讨了最高收缩压、血压标准差及变异系数等反映血压水平与波动幅度的指标。由于报告这些指标的研究数量较少,且测量与分析方法各异,未能进行定量合并,但对其进行描述性总结可为临床提供有益参考。(1)最高收缩压(maxSBP):4 项研究<sup>[17, 21, 24, 26]</sup>探讨了 maxSBP。其中 3 项报道 maxSBP>160~165 mmHg 是不良预后的独立危险因素(校正后 OR 分别为 2.18、2.76 和 3.42,  $P < 0.001$ )。(2)收缩压标准差(SD)与变异系数(CV):5 项研究<sup>[18-21, 23]</sup>评估了血压波动性。其中 4 项研究提示差异具有统计学意义,SBP-SD 或 SBP-CV 增大总体与不良预后风险升高相关,校正后 OR/HR 范围为 1.08~2.41;但 Ascanio 等<sup>[21]</sup>报道在校正混杂因素后关联性减弱。

2.4 BPV 与次要临床终点的关系 除神经功能预后外,部分研究亦探讨了 BPV 参数与 aSAH 后常见并发症(次要终点)的关联。(1)迟发性脑缺血(DCI):5 项研究<sup>[17,19,21-22, 25]</sup>报道较高的 SBP-CV 或血压变异性指数是 DCI 发生的独立预测因子(校正后 OR 分别为 1.12和 1.08)。(2)脑血管痉挛(CVS):2 项研究报道了 BPV 与 CVS 的关系。Xu 等<sup>[18]</sup>的研究( $n = 368$ )通过多因素分析发现,SBP-CV 是症状性 CVS 的独立危

险因素( $OR = 1.12$ , 95% CI 1.03 ~ 1.22)。Cai 等<sup>[20]</sup>的研究( $n = 68$ )也观察到 SBP-SD 较高的患者组,其经颅多普勒超声诊断的 CVS 发生率有升高倾向,但未提供校正后的效应值。2 项研究的结果方向一致,表明血压变异性增大可能与 CVS 的发生有关。

3 讨论

aSAH 发生后脑血管的自动调节功能常受损<sup>[27]</sup>,当 BPV 增高时,血压的剧烈波动超出了受损脑血管的调节能力范围,导致脑血流量随之被动变化<sup>[28]</sup>。血压过高可能增加再出血和脑水肿风险,而血压过低则直接导致脑灌注不足,诱发 DCI。这种不稳定的脑灌注环境,被认为是导致继发性脑损伤的核心机制之一<sup>[29]</sup>。检测 BPV 是管理动脉瘤破裂所致 aSAH 的一项重要参数,不同的研究者使用各种参数来测量 BPV 及其与急性再出血或干预后结局的相关性,结果表明 BPV 与干预(栓塞或夹闭)后的短期或长期结局相关<sup>[30-31]</sup>。

本研究对 10 项观察性研究共计 2 458 例患者进行了 Meta 分析,进一步证实并加强了最初的结论。扩大样本量后,核心结论依然稳健:在 aSAH 急性期,维持较高的平均收缩压(mSBP>95.3 mmHg)和最低收缩压(minSBP>96.33 mmHg)水平,是患者获得良好神经功能预后的关键预测因素,其合并 OR 值分别达到 9.87 和 7.92。反之,血压低于这些阈值( $mSBP \leq 88.7$  mmHg,  $minSBP \leq 96.25$  mmHg)会显著增加不良预后的风险(OR 分别为 12.45 和 5.89)。所有预测模型的 AUC 值均在 0.84 ~ 0.92 之间,显示出优秀的判别能力。

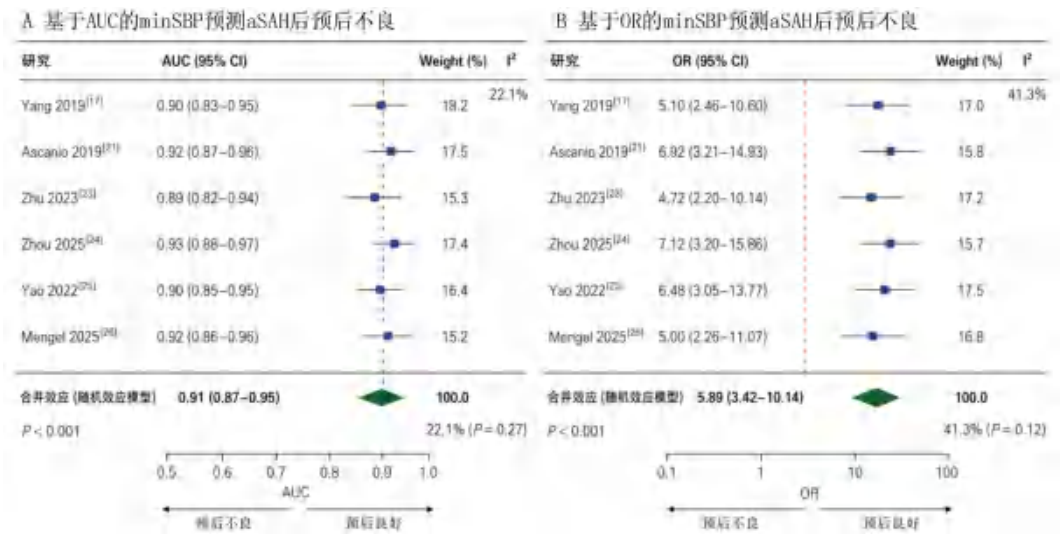


图 4 minSBP 预测 aSAH 后预后不良的 Meta 分析

Fig.4 Meta-analysis of minSBP in predicting poor prognosis after aSAH

本研究结果不仅明确了 mSBP 与 minSBP 的核心预测价值,描述性分析还进一步揭示了血压波动幅度与峰值压力的潜在影响。本 Meta 分析纳入的部分研究提示, maxSBP 过度升高(如 $>160\sim 162$  mmHg)是不良预后的独立危险因素<sup>[17,21]</sup>。这与传统的血压管理需防范再出血风险的临床认知相一致,表明在关注平均血压水平的同时,对收缩压峰值的控制同样不容忽视。此外,反映血压短期波动的指标,如 SD 与 CV 增大,在多项研究中显示出与不良神经功能结局的正相关趋势<sup>[18-20]</sup>。这支持了血压变异性本身作为独立损伤机制的假说,即剧烈的血压波动可能超出已受损的脑血管自动调节能力,导致脑灌注时高时低,从而加剧脑缺血或水肿的风险<sup>[7, 23]</sup>。然而,关于这些指标的证据存在一定的异质性。研究在校正了平均血压等混杂因素后,SD 与主要预后的关联性减弱<sup>[21]</sup>。这提示血压的绝对水平(均值、最低值)与动态波动性之间可能存在复杂的相互作用或共线性,也反映了不同研究在统计模型与混杂因素控制上的差异。当前,由于各研究对这些 BPV 指标的定义、测量时段和报告方式不一,限制了进行定量合并分析的可能。因此,尽管描述性证据强烈指向其临床重要性,但关于 maxSBP、SD 及 CV 的最佳预警阈值、独立于平均血压的贡献度以及具体管理策略,仍需未来更多设计严谨、采用标准化 BPV 评估方案的前瞻性研究予以阐明。

尽管合并结果显示出了高度的统计学显著性,但在评估 mSBP 预测良好预后的分析中,各研究观察到了中等到高度的异质性(40%~60%)。这种异质性可能源于多个方面。首先,纳入的研究在设计上存在差异,其中包括 2 项前瞻性队列和 8 项回顾性队列,回顾性研究在数据收集和混杂因素控制上固有的局限性可能引入变异。这一点在 ROBINS-I 偏倚风险评估中得到了印证,其中 3 项回顾性研究在混淆变量控制和数据缺失等领域呈现出中至高风险。患者的 Hunt-Hess 分级、年龄、治疗方式(手术或介入)等强预后因子若在各研究中分布不均或未得到充分校正,则会显著影响 mSBP 与预后之间关联的估计值;其次,尽管各研究以 mSBP 和 minSBP 为核心指标,但对血压监测的时长、频率以及 BPV 的具体计算方式可能存在细微差别。

本研究仍存在局限性。首先,本研究纳入分析的研究数量有限,这在一定程度上限制了统计检验力,并可能影响合并效应估计值的精确性与外推性;其次,观察性研究设计本身难以规避的混杂偏倚是一个核心问题。尽管部分研究尝试对关键预后因素进行校正,但

本 Meta 分析未能充分获取并综合考量个体患者水平的相关合并症(如心脑血管疾病、糖尿病等)及其严重程度,这些未被充分校正的残余混杂因素可能对观察到的血压与预后之间的关联造成干扰;最后,各研究对神经功能预后的随访时长不尽相同(3~12 个月),而神经功能恢复是一个动态过程,随访时间的差异可能对结局评估的稳定性构成影响。鉴于上述局限性,在将本研究结论转化为具体临床实践指南时尚需保持审慎,但并不否定核心发现的可靠性与重要性:在防范高血压相关风险的同时,必须警惕低血压可能带来的、同样严重的继发性脑损伤风险。

综上所述,本 Meta 分析结果表明,血压变异性是 aSAH 患者预后的一个独立且重要的预测因子。高 BPV 与不良功能预后、迟发性脑缺血、脑血管痉挛及死亡风险增加显著相关。维持充足的系统性血压对于避免脑灌注不足和改善神经功能结局可能具有关键意义,为 aSAH 患者的个体化血压管理提供了重要的循证依据。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

邓旭长:研究设计、数据收集、统计分析 & 论文撰写;文立:文献检索、数据提取 & 结果分析;陈茂强:研究设计及数据解释;邓祖宏:论文修改及内容审核;张其祥:研究指导、课题设计及论文终审

**参考文献**

- [1] Abunada S, Ashraf T, Kumar D, et al. Clazosentan for cerebral vasospasm prevention in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and Meta-analysis[J]. BMC Neurol, 2025, 25(1): 413. DOI: 10.1186/s12883-025-04429-5.
- [2] Muraoka S, Izumi T, Ishii K, et al. Prognostic factors in aneurysmal subarachnoid hemorrhage during the clazosentan era: A multicenter study using multivariate analyses and machine learning model[J]. Neurosurg Rev, 2025, 48(1): 690. DOI: 10.1007/s10143-025-03858-7.
- [3] Sun Y, Huang B, Kuang Z, et al. Risk factors of unfavorable outcomes in patients with good-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage following endovascular treatment[J]. J Clin Neurosci, 2025, 142: 111663. DOI: 10.1016/j.jocn.2025.111663.
- [4] Rietkerken S, Dankbaar JW, Spiering W, et al. Prevalence of cervical fibromuscular dysplasia among aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients[J]. Int J Stroke, 2025. DOI: 10.1177/17474930251387614.
- [5] Ge XB, Yang QF, Liu ZB, et al. Increased blood pressure variability predicts poor outcomes from endovascular treatment for aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2021, 79(9): 759-765. DOI: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0167.
- [6] Zhou X, Bates AH, Mahajan UV, et al. Racial differences in time to blood pressure control of aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients: A single-institution study[J]. PLoS One, 2023, 18(2):

- e0279769. DOI: 10.1371/journal.pone.0279769.
- [7] Sandu OE, Bogdan C, Apostol A, et al. Systolic blood pressure variability in acute ischemic stroke: A predictor of infarct growth and hemorrhagic transformation[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(9): 2189. DOI: 10.3390/biomedicines13092189.
  - [8] Qureshi Ai, Baskett W, Gomes JA, et al. The association between hourly systolic blood pressure variability and outcomes in patients with intracerebral hemorrhage is time-dependent: Post-hoc analysis of the ATACH-2 trial [J]. *Neurocrit Care*, 2025. DOI: 10.1007/s12028-025-02376-0.
  - [9] Birdee G, Nian H, Paranjape S, et al. Correlation of physiological stress as measured by heart rate and blood pressure variability and self-reported anxiety [J]. *Res Sq*, 2025. DOI: 10.21203/rs.3.rs-6941070/v1.
  - [10] Wang J, Lin F, Zeng M, et al. Intraoperative blood pressure and cardiac complications after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A retrospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(2): 965-973. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000928.
  - [11] Liu H, Zuo H, Johanna O, et al. Genetically determined blood pressure, antihypertensive medications, and risk of intracranial aneurysms and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A Mendelian randomization study[J]. *Eur Stroke J*, 2024, 9(1): 244-250. DOI: 10.1177/23969873231204420.
  - [12] Lakshmegowda M, Muthuchellapan R, Sharma M, et al. The effect of pharmacologically induced blood pressure manipulation on cardiac output and cerebral blood flow velocity in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2023, 27(4): 254-259. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24435.
  - [13] Carra Mc, Romandini P, Romandini M. Risk of bias evaluation of cross-sectional studies: Adaptation of the Newcastle-Ottawa scale [J]. *J Periodontal Res*, 2025. DOI: 10.1111/jre.13405.
  - [14] Morgan RL, Thayer KA, Santesso N, et al. Evaluation of the risk of bias in non-randomized studies of interventions (ROBINS-I) and the target experiment concept in studies of exposures [J]. *Environ Int*, 2018, 120: 382-387. DOI: 10.1016/j.envint.2018.08.018.
  - [15] Browder LK, Sweet S, Kaiser AM. Modified Hanley procedure for management of complex horseshoe fistulae [J]. *Tech Coloproctol*, 2009, 13(4): 301-306. DOI: 10.1007/s10151-009-0539-6.
  - [16] Webber MM, Gomes AS, Roe D, et al. Comparison of Biello, McNeil, and PIOPED criteria for the diagnosis of pulmonary emboli on lung scans [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1990, 154(5): 975-981. DOI: 10.2214/ajr.154.5.2108571.
  - [17] Yang M, Pan X, Liang Z, et al. Association between blood pressure variability and the short-term outcome in patients with acute spontaneous subarachnoid hemorrhage [J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(11): 1701-1707. DOI: 10.1038/s41440-019-0274-y.
  - [18] Xu B, Ji Q, Zhang Y, et al. Postoperative blood pressure variability exerts an influence on clinical outcome after coil embolization of ruptured intracranial aneurysms [J]. *Neurol Res*, 2017, 39(9): 813-818. DOI: 10.1080/01616412.2017.1348653.
  - [19] Kirkness CJ, Burr RL, Mitchell PH. Intracranial and blood pressure variability and long-term outcome after aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage [J]. *Am J Crit Care*, 2009, 18(3): 241-251. DOI: 10.4037/ajcc2009743.
  - [20] Cai K, Zhang Y, Shen L, et al. Characteristics of blood pressure profiles after endovascular coiling as predictors of clinical outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *World Neurosurg*, 2017, 104: 459-466. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.05.027.
  - [21] Ascanio LC, Enriquez-Marulanda A, Maragos GA, et al. Effect of blood pressure variability during the acute period of subarachnoid hemorrhage on functional outcomes [J]. *Neurosurgery*, 2020, 87(4): 779-787. DOI: 10.1093/neuros/nyaa019.
  - [22] Yang C, Liu K, Song Y, et al. Day-by-day blood pressure variability is associated with neurological functional outcome after acute ischemic stroke [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 566825. DOI: 10.3389/fneur.2020.566825.
  - [23] Zhu Y, Wu M, Wang H, et al. Daily blood pressure variability in relation to neurological functional outcomes after acute ischemic stroke [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 958166. DOI: 10.3389/fneur.2022.958166.
  - [24] Zhou Y, Li S, Hu H, et al. Blood pressure variability and 90-day functional outcome in branch atheromatous disease-related stroke: A multicenter prospective study [J]. *J Clin Hypertens*, 2025, 27: e70187. DOI: 10.1111/jch.70187.
  - [25] Yao MX, Qiu DH, Zheng WC, et al. Effects of early-stage blood pressure variability on the functional outcome in acute ischemic stroke patients with symptomatic intracranial artery stenosis or occlusion receiving intravenous thrombolysis [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 823494. DOI: 10.3389/fneur.2022.823494.
  - [26] Mengel A, Siokas V, Buesink R, et al. Continuous blood pressure indices during the first 72 hours and functional outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Neurocrit Care*, 2025, 42(3): 839-856. DOI: 10.1007/s12028-024-02146-4.
  - [27] Konar S, Florez-Perdomo W, Garcia-Ballesteras E, et al. Blood pressure variability and prognosis in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Neurosurg Sci*, 2023, 67(1): 10-17. DOI: 10.23736/S0390-5616.21.05477-1.
  - [28] Haripottawekul A, Persad-Paisley EM, Paracha S, et al. Comparison of the effects of blood pressure parameters on rebleeding and outcomes in unsecured aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *World Neurosurg*, 2024, 185: e582-e590. DOI: 10.1016/j.wneu.2024.02.078.
  - [29] Betteridge T, Finnis M, Cohen J, et al. Blood pressure management goals in critically ill aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients in Australia and New Zealand [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2024, 36(3): 237-243. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000926.
  - [30] Athiraman U, Norris AJ, Jayaraman K, et al. Intraoperative blood pressure and carbon dioxide values during aneurysmal repair and the outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(17): 5488. DOI: 10.3390/jcm12175488.
  - [31] Ader J. Guidelines in action: Volume and blood pressure management after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2024, 55(2): e39-e41. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.044957.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.018

罕见病病例

# 青少年型囊性子宫腺肌病破裂 2 例及文献复习

常证渊,任雪英,梁玲玲,栗青桃

作者单位: 046000 山西长治,长治医学院附属和济医院妇科

通信作者: 任雪英, E-mail: ren4451058@ 163.com



【摘要】 报道 2 例青少年型囊性子宫腺肌病破裂患者的临床资料,并进行文献回顾分析。

【关键词】 青少年型囊性子宫腺肌病;痛经;诊断;治疗

【中图分类号】 R711.74 【文献标识码】 B

**Two cases of ruptured juvenile cystic adenomyoma: A report and literature review** Chang Zhengyuan, Ren Xueying, Liang Lingling, Li Qingtao. Department of Gynecology, Heji Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Shanxi, Changzhi 046000, China

Corresponding author: Ren Xueying, E-mail: ren4451058@ 163.com

【Abstract】 This study reports the clinical data of two patients with ruptured juvenile cystic adenomyoma and conducts a literature review and analysis.

【Key words】 Juvenile cystic adenomyoma; Dysmenorrhea; Diagnosis; Treatment

病例 1.患者,25 岁,未婚未育。因“经期腹痛 2 年,下腹部疼痛伴腹胀 1 d”于 2023 年 3 月 19 日入院。既往月经规律,无原发性痛经,2 年前出现经期下腹痛,1 年前行妇科彩色超声检查示“子宫腺肌病”,口服布洛芬可缓解,1 d 前活动后突发持续性下腹痛伴腹胀,症状无缓解,遂入院。既往体健,个人史及家族史无特殊,无性生活史。查体:下腹压痛阳性,移动性浊音阳性,无反跳痛及肌紧张,未行专科检查。血常规示:Hb 82 g/L,糖类抗原 125 (CA125)599 U/ml,妇科彩色超声检查示:子宫饱满伴肌层回声不均(6.7 cm×5.9 cm×6.8 cm),左盆腔混合性肿块(5.7 cm×5.0 cm×4.3 cm),子宫浆膜下不规则低回声区(较大者 3.3 cm×1.4 cm),盆腹腔中度积液(见图 1)。行腹腔镜探查术,术中见盆腔及道格拉斯窝(Douglas nest)积血约 1 000 ml,子宫体饱满,质软,表面多发紫蓝色窦状区域,宫底见直径约 2.0 cm、深约 1.2 cm 火山口状破裂灶,前壁近宫底处见大小约 2.0 cm 紫蓝色窦状病灶伴芽状血

管突起,存在破裂风险。双侧输卵管及卵巢未见异常(见图 2A、B)。初步诊断为青少年型囊性子宫腺肌病破裂。考虑到家属要求最大限度保留患者生育功能并尽量减少手术创伤,术中仅切除已破裂及高危破裂病灶并行缝合术,未处理其余病灶。术后病理示少许组织呈子宫腺肌病改变(见图 2C)。术后予醋酸亮丙瑞林微球治疗 3 周期,因不良反应改服地诺孕素,6 个月后因经济原因换用屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)。术后 4 个月复查 CA125 213.70 U/ml,术后 1 年余行妇科彩色超声检查示:右侧附件小囊肿(2.6 cm×1.1 cm)。目前患者月经规律,无明显痛经。

病例 2.患者,14 岁,未婚未育。因“月经紊乱 2 年,下腹部疼痛伴腹胀 2 d”于 2023 年 9 月 14 日入院。初潮年龄 12 岁,平素月经不规律,经量时多时少,伴重度痛经,药物治疗效果差。1 个月前行妇科彩色超声检查示“子宫腺肌病可能”,2 d 前睡眠中突发持续性下腹痛伴腹胀,遂入院。既往体健,个人史及



注:A.左盆腔混合性肿块;B.子宫饱满伴肌层回声不均;C.子宫浆膜下不规则低回声区。

图 1 病例 1 术前超声检查结果

家族史无特殊,无性生活史。查体:体温 38℃,下腹压痛、反跳痛阳性,移动性浊音阳性,无肌紧张,未行专科检查。血常规示:WBC 27.91×10<sup>9</sup>/L,Neu 25.08×10<sup>9</sup>/L,Hb 91 g/L。全腹 CT 示:脾周、胸腹盆腔积液,双侧附件囊肿,不完全肠梗阻。予抗感染治疗后症状无缓解,入院第 2 日复查 Hb 降至 72 g/L;妇科彩色超声检查示:子宫纵隔,左侧子宫肌层回声不均,宫底周围异常肿块(右侧 3.0 cm×2.8 cm×1.9 cm,左侧 5.3 cm×4.1 cm×3.4 cm),腹腔积液,双侧附件囊肿(左侧 4.0 cm×3.5 cm×1.8 cm;右侧 2.1 cm×1.9 cm×1.5 cm)。急诊行腹腔镜探查术,术中见盆腔及道格拉斯窝积血约 800 ml,子宫体积大,质软,表面见 3 处火山口样破裂灶(宫底:直径约 2.5 cm、深约 1.5 cm;前壁及右后壁各直径约 1.5 cm、深约 1.5 cm),右后壁另见约 1.0 cm 紫蓝色窦状病灶伴芽状血管突起,为高危破裂病灶,双侧输卵管系膜囊肿(各约 3.0 cm×2.0 cm),双侧卵巢表面未见异常。结合病情确诊为青少年型囊性子宫腺肌病破裂。术中超声提示子宫肌层内仍存在多发囊性病灶,但子宫表面浆膜层不可见。经与家属充分沟通,术中切除表面可见的破裂及高危病灶,并行缝合术及切除双侧输卵管系膜囊肿,未处理其余病灶。术后病理:考虑子宫腺肌病,伴囊性变,炎性细胞浸润;双侧附件呈泡状(见图 3A)。术后予口服屈螺酮炔雌醇片(Ⅱ)治疗 6 个月,后续改服地诺孕素。术后 2 d CA125 1 148 U/ml,术后 1 个月行妇科彩色超声示:子宫纵隔,子宫增大伴回声不均(6.7 cm×7.2 cm×5.4 cm,提示子宫腺肌病),子宫肌层小囊(0.5 cm×0.4 cm),盆腔少量积液(见图 3B),术后 5 个月余复查 CA125 降至 13.20 U/ml;术后 2 年复查妇科彩色超声示:子宫纵隔,子宫形态饱满伴回声不均(5.6 cm×6.6 cm×4.5 cm,提示子

宫腺肌病,见图 3C)。目前患者月经规律,无明显痛经。

**讨论** 青少年型囊性子宫腺肌病(juvenile cystic adenomyosis,JCA)为子宫腺肌病的罕见亚型,其病灶破裂病例更为罕见,外文文献仅见少数个案报道,国内已报道的 2 例均为成年型,且均行全子宫切除术<sup>[14]</sup>。本组 2 例为中文文献首次报道青少年型囊性子宫腺肌病破裂病例,可为临床诊疗提供重要参考。囊性子宫腺肌病于 1990 年由 Parulekar 首次报道,2020 年《子宫腺肌病诊治中国专家共识》将其正式纳入国内诊断体系,明确定义为:局限性病灶内存在≥1 个直径≥10 mm 的囊肿,囊肿内衬子宫内膜腺体及间质,内容物为咖啡色液体,周围环绕增生肥大的平滑肌层<sup>[5-6]</sup>。该病按年龄分为青少年型与成年型,青少年型患者年龄≤30 岁,以早期重度痛经为核心特征<sup>[7]</sup>;成年型患者年龄多>30 岁,症状与典型子宫腺肌病相似,常伴子宫手术创伤史<sup>[8]</sup>。因目前该病术语尚未统一,本文统一采用国内病名“囊性子宫腺肌病”表述。

囊性子宫腺肌病发病机制尚未完全阐明,目前主要包括原发性与继发性两种理论。原发性病变与苗勒管发育残留相关,残留的苗勒管上皮在卵巢激素作用下周期性出血形成囊肿,早期易被误诊为梗阻性生殖道畸形<sup>[9]</sup>;继发性病变与子宫内膜-肌层结合带损伤有关,妊娠、分娩及宫腔有创操作等可促使基底层内膜侵入肌层生长,多可解释成年型病例的发病原因<sup>[10]</sup>。此外,也有文献指出,囊性子宫腺肌病可能是子宫内膜反复损伤和修复、雌激素水平异常、免疫反应、炎性反应等因素所致,但现有研究仅限个案,确切机制待深入探究<sup>[11]</sup>。囊性子宫腺肌病破裂的机制亦不明确,可能为激素介导的病理改变与机械性因素共同作用所致。妊娠状态下,病灶对孕酮高敏感而蜕膜



注:A.术中见子宫体饱满,质软,表面多发紫蓝色窦状区域;B.术中见宫底部直径约 2.0 cm、深约 1.2 cm 火山口状破裂灶;C.术后病理提示少许组织呈子宫腺肌病改变(HE 染色,×40)。

图 2 病例 1 术中情况及术后病理图像



注:A.术后病理考虑子宫腺肌病,伴囊性变(HE 染色,×10);B.术后 1 个月超声检查结果;C.术后 2 年超声检查结果。

图 3 病例 2 术后病理图像及超声检查

化,引发间质细胞过度转化、肌细胞萎缩坏死,破坏子宫肌层结构;非妊娠状态(如肥胖青少年)中,雌激素水平异常及子宫压力升高诱发病灶出血,导致肌纤维分离、肌层薄弱,这两种机制均通过在病灶处形成结构薄弱点,并在内外压力作用下引发破裂<sup>[12]</sup>。

囊性子宫腺肌病临床表现无特异性,与普通子宫腺肌病相似,以渐进性痛经、异常子宫出血为常见症状,部分患者可无明显症状导致病情隐匿进展,或以病灶自发破裂所致急腹症为首发表现<sup>[13]</sup>。本组 2 例患者均以突发下腹痛就诊,符合破裂特征。该病术前鉴别困难,延误治疗可致进行性腹腔出血、失血性休克,临床需先排除异位妊娠破裂、卵巢囊肿破裂、子宫肌瘤囊性变破裂、子宫肌瘤红色变性、盆腔炎性疾病或输卵管卵巢脓肿破裂、梗阻性生殖道畸形及阑尾炎、肠穿孔等其他急腹症,最终结合临床症状、辅助检查、术中探查及术后病理确诊。辅助检查中,超声可提示子宫肌层内囊性肿块,囊内无回声或低回声,周围肌层轻度浸润、血流信号不明显,与宫腔界限清晰<sup>[14]</sup>。床旁快速超声可灵敏检测囊肿破裂出血患者的腹腔积液,但存在操作经验、图像质量的局限性,且难以明确出血来源;磁共振(MR)具有特征性表现(T1 加权像高信号、T2 加权像低信号),诊断特异度达 0.96<sup>[15]</sup>;CA125 水平可正常或轻度升高,破裂后因囊内高浓度液体入血可能骤升,可作为术前辅助诊断及术后随访指标<sup>[2,16]</sup>;子宫输卵管造影(HSG)可鉴别生殖道畸形,联合静脉肾盂造影(IVP)可提高合并泌尿系畸形的诊断准确率,但不适用于无性生活史或急诊患者<sup>[7]</sup>。术后病理为诊断金标准,可见囊内巧克力样液体及典型组织学改变。

目前囊性子宫腺肌病治疗的核心原则为彻底清除病灶,兼顾生育需求与复发预防,但需根据患者年龄、症状严重程度、病灶特点及生育愿望制定个体化方案。药物治疗方面,非甾体类抗炎药、口服避孕药及促性腺激素释放激素类似物(GnRH-a)可一定程度缓解症状,但难以根治,停药易复发<sup>[14]</sup>。左炔诺孕酮宫内缓释系统对常规腺肌病有效,在囊性子宫腺肌病中应用有限。射频消融等微创手段因无法获取病理组织,需慎用<sup>[17]</sup>。有研究提出,高强度聚焦超声能够靶向定位,创伤小且不良反应轻微<sup>[18]</sup>。然而,该研究的数据仅来源于 4 个病例,缺乏大数据支持。手术为主要治疗手段,腹腔镜下病灶切除术因创伤小、恢复快、可保留生育功能而被推荐,病灶隐匿于肌层时可借助超声引导切除,黏膜下病灶可考虑宫腔镜手术,无生育需求或疑似恶变者可选择全子宫切除术<sup>[19-20]</sup>。但腹腔镜下保留生育功能的手术对操作技术要求较高,对于多发的局灶性腺肌病变或伴随周围弥漫性病变,需在彻底切除病灶与子宫功能保留、减少并发症之间寻求平衡<sup>[21]</sup>。术后个体化药物辅助方案可改善手术效果并缓解术后痛经,但学术界对术后药物辅助治疗的必要性仍存分歧<sup>[22]</sup>。本组 2 例患者术中未完全切除病灶,术后予规范药物辅助治疗,随访显示患者恢复良好,痛经症状明显缓解,残余病灶逐渐缩小至消失,疗效显著。据此笔者认为急性腹痛型囊性腺肌病患者在急诊手术后需辅以药物治疗,对于非急腹症的囊性子宫腺肌病患者,尝试药物保守治疗可能获得良好疗效。然而,药物治疗能否作为囊性子宫腺肌病的首选

治疗方式,仍需更多病例积累验证。

囊性子宫腺肌病虽为良性疾病,规范化治疗后总体预后良好,但 2014 年日本学者报道首例囊性子宫腺肌病恶变为中分化子宫内膜样腺癌的病例,提示即使恶变概率低,也需通过规范随访早期识别恶性病变<sup>[23]</sup>。

综上,囊性子宫腺肌病破裂致腹腔内出血为罕见凶险妇科急腹症,对青少年急腹症患者鉴别诊断时需警惕囊性子宫腺肌病破裂可能。本研究为该病术后药物辅助治疗提供临床依据,也为药物治疗能否作为囊性子宫腺肌病首选治疗方案提供探讨方向。

## 参考文献

- [1] Keating S, Quenville NF, Korn GW, et al. Ruptured adenomyotic cyst of the uterus — A case report[J]. Archives of Gynecology, 1986, 237(3): 169-173.DOI:10.1007/BF02133861.
- [2] Hsieh P, Li Y, Chang F, et al. Ruptured cystic endometriosis within degenerated leiomyoma mimicking intra-abdominal malignancy: An unusual case report[J]. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2023, 161(1): 320-321.DOI:10.1002/ijgo.14553.
- [3] Zeiter M, Kao CC, Huang KG, et al. Ruptured pedunculated adenomyoma with cystic degeneration in a postmenopausal woman: A case report and literature review[J]. Gynecology and Minimally Invasive Therapy, 2025, 14(2): 178-181.DOI:10.4103/gmit.gmit\_56\_24.
- [4] 张天宏, 王雪, 张萍. 子宫囊性腺肌病 2 例临床分析[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(9): 719-720.DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2021.09.010.
- [5] Parulekar SV. Cystic degeneration in an adenomyoma (a case report)[J]. Journal of Postgraduate Medicine, 1990, 36(1): 46-47.
- [6] 中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症专业委员会. 子宫腺肌病诊治中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(6): 376-383.DOI:10.3760/cma.j.cn112141-20200228-00150.
- [7] Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, et al. Diagnosis, laparoscopic management, and histopathologic findings of juvenile cystic adenomyoma: A review of nine cases[J]. Fertility and Sterility, 2010, 94(3): 862-868.DOI:10.3760/cma.j.cn112141-20200228-00150.
- [8] Kriplani A, Mahey R, Agarwal N, et al. Laparoscopic management of juvenile cystic adenomyoma: Four cases[J]. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2011, 18(3): 343-348.DOI:10.1016/j.jmig.2011.02.001.
- [9] 王志莲, 王文静, 郝敏. 囊性子宫腺肌病的诊治新进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(4): 24-26.DOI:10.3969/j.issn.1674-4020.2019.04.08.
- [10] Farquhar C, Brosens I. Medical and surgical management of adenomyosis[J]. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2006, 20(4): 603-616.DOI:10.1016/j.bpobgyn.2006.01.012.
- [11] 吕梦潇, 黄晓燕, 武玉蕊, 等. 子宫腺肌瘤与生育相关问题的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(9): 664-667.
- [12] Kim NI, Lee JS, Nam JH. Uterine rupture due to adenomyosis in an adolescent: A case report and review of literature[J]. World Journal of Clinical Cases, 2023, 11(32): 7888-7894.DOI:10.12998/wjcc.v11.i32.7888.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.019

综 述

# 基于“气络学说”论治糖尿病性周围神经病变的探讨

周吉综述 王海燕审校



基金项目：山东省自然科学基金面上项目 (ZR2021MH088)；北京医学奖励基金会课题 (YXJL-2025-0106-0602)

作者单位：266121 山东青岛，山东第二医科大学附属青岛市第八人民医院内分泌科

通信作者：王海燕，E-mail: zj2469948965@163.com

【摘 要】 追溯“络病理论”渊源，阐释“气络学说”思想内涵，论述“气络”与糖尿病周围神经病变 (DPN) 的相关性，基于“气络学说”提出以“络虚不荣”为基础与“痰湿瘀热阻络”的 DPN 发病机制，并针对以上病机提出“补益络气，活血通络”“祛湿化痰，益气通络”“益气通络，清热祛毒”的 DPN 治疗原则，以期提供治疗 DPN 的新思路。

【关键词】 糖尿病周围神经病变；气络学说；络病理论

【中图分类号】 R587.2；R255.4 【文献标识码】 A

**Based on the "Qi Collaterals Theory" on the treatment of diabetic peripheral neuropathy** Zhou Ji, Wang Haiyan. Qingdao Eighth People's Hospital Affiliated to Shandong Second Medical University, Shandong, Qingdao 266121, China  
Funding program: General Project of Shandong Provincial Natural Science Foundation (ZR2021MH088); Project of Beijing Medical Award Foundation (YXJL-2025-0106-0602)  
Corresponding author: Wang Haiyan, E-mail: zj2469948965@163.com

【Abstract】 This paper traces the origin of the collateral disease theory, elucidates the ideological connotation of the qi collaterals theory, and discusses the correlation between qi collaterals and peripheral nerves. Based on the theory of qi collaterals, the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy (DPN) is proposed as "collateral deficiency with malnutrition" and "phlegm-dampness, stasis, and heat obstructing the collaterals." In view of the above pathogenesis, the treatment principles for DPN are proposed as "tonifying the collaterals, promoting blood circulation, and unblocking the collaterals," "removing dampness and phlegm, tonifying qi, and unblocking the collaterals," and "tonifying qi and unblocking the collaterals, clearing heat and removing toxins." This paper aims to provide readers with new ideas for the treatment of DPN.

【Key words】 Diabetic peripheral neuropathy; Qi collaterals theory; Collateral disease theory

近年来，全球糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患者数量越来越多，预计 2045 年全球糖尿病患者将达到 6.28 亿，随着病程延长，糖尿病患者多伴有周围神经损伤而出现糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN)，DPN 是 DM 常见且难治的慢性微血管并发症之一，是糖尿病神经病变中最常见的一种，也称对称多发性神经病变，DPN 的发病率逐年升高，50% 的糖尿病患者最终合并神经病变，临床表现主要为感觉神经损伤导致的感觉异常症状，以四肢麻木感、疼痛感、灼热感、发凉感、针刺感、蚁行感、触电感等异常感觉为主，随着病程进展，严重者可导致足部溃疡甚至截肢。DPN 病理机制复杂<sup>[1]</sup>，涉及炎症反应、氧化应激、自噬、细胞凋亡、内质网应激、DNA 甲基化、线粒体损伤等多种病理机制。目前西医治疗 DPN 主要包括控制血糖、生活方式干预、营养神经、抗氧化应激、止痛、改善循环等，但存在临床治疗周期长、治疗效果差、迁延不愈易反复等问题，长期的病痛使得患者情绪焦虑、抑郁，给患者带来极大痛苦。

在祖国医学中，糖尿病周围神经病变虽无具体病名但可归属“消渴痹症”范畴，对于消渴引起的肢体麻木不适，古代医家

亦早有描述，例如《王旭高医案》中讲到“消渴日久，但见手足麻木、肢凉如冰。”再如《普济方》云：“消胃口干，眼涩阴痿，手足烦疼。”其中皆描述了消渴导致的四肢病变。其中麻者，多由于气血不充足，气血运行迟滞不通；痛者，多由于经络痹阻不通，不通则痛也；另有痿者，多由于四肢失于濡养而痿弱无力。DPN 病机总体以“阴虚内热”为本，久之合并瘀血、痰湿、热毒等病理产物阻滞经络致病<sup>[2]</sup>。现代医家结合前人思想不断创新，对 DPN 论治颇多，方朝晖认为“瘀血痰浊湿热之邪阻滞经络”是 DPN 的主要病机，运用“通络”法可以祛除痰湿瘀热，使络得通，缓解 DPN 临床症状<sup>[3]</sup>；张宁等<sup>[4]</sup>指出论治 DPN 当按照“麻木、疼痛、肌肉萎缩”分为三期且分别按照“益气养阴”“补益肝肾兼疏肝理气止痛”“健脾补肾兼清热除痰利湿”三种方法论治；谢春光认为 DPN 具有“络瘀、络虚、络损”的病机特点，提倡治疗中以通络为主导<sup>[5]</sup>；岳仁宋认为，DPN 以“阳气亏虚，毒损络”为主要病机，倡导“温阳通痹、理糖泄毒”的治疗原则<sup>[6]</sup>。通过以上论述可以看出，在论治 DPN 时当以“通络”为先并要兼顾“补虚”，本着“传承精华，守正创新”思想，吴以岭结合现代医

学创造性提出指导内分泌疾病治疗的重要中医理论体系—“气络学说”,本文通过对络病理论溯源,阐述“气络学说”思想内涵,探讨“络”与 DPN 相关性,并基于“气络学说”论述 DPN 病机及治法,以期为临床治疗 DPN 提供新思路。

## 1 气络学说概述

1.1 络病理论溯源 络病理论起源于《黄帝内经》,初步奠定经络概念;《伤寒杂病论》中重视“络”在脏腑疾病传变中的作用;温病大家叶天士创立“久病入络”的思想,使得从“络”论治疾病的地位逐渐提高;清代医家王清任提出了“活血化瘀”理论,促进了络病学的再次发展;吴以岭以“三维立体网络系统”构建络病理论体系,以“脉络学说”与“气络学说”为两翼,使络病理论系统化,广泛应用于临床<sup>[7]</sup>。

1.2 “气络学说”思想内涵 《内经》首提“络气”,《类经》首立“气络”之名。“气络学说”以气论哲学为基础,承制调平为指导,以气血、脏腑、经脉为核心<sup>[8-9]</sup>。“血络在中,气络在外”,气络为运行络气的细小络脉<sup>[10-11]</sup>，“表里之气,由络以通”。气络有形,“器”也;络气无形,“道”也,二者相合完成形气转化与气血交换。气络结构细小、网状分布,决定了其病“易滞易瘀、易入难出、易积成形、病而难瘥”的特点,故治以“通络”为大法,兼顾他证。

1.3 气络与周围神经现代医学阐释 DPN 发病涉及神经与微血管病变,糖脂代谢失常可致血管内皮损伤、微循环障碍,引发神经缺血缺氧及髓鞘破坏<sup>[12]</sup>。“气络-NEI 网络”理论的提出为气络学说论治 DPN 提供了现代依据<sup>[13]</sup>。气络散布体表,与周围神经分布高度相似;其气血交换功能类比微循环灌注细胞的能量代谢过程,气络病变可视为微循环障碍<sup>[14]</sup>。将 DPN 神经微血管病变归属于气络病论治,实现了中医整体辨证与现代微观研究的有机融合。

## 2 基于“气络学说”探讨糖尿病周围神经病变发病机制

DPN 多由糖尿病迁延不愈、缠绵日久转归而来,临床具有“久、痛、顽、杂”的特点,“久病入络”“久痛入络”是气络学说论治 DPN 的病机基础理论与病机特点。基于“气络学说”探讨 DPN 的发病机制,可将其核心病机概括为“络虚不荣为本,痰湿瘀热阻络为标,虚实夹杂,互为因果”。DM 日久耗气伤阴,久病络气虚损,气血俱虚,络气失和,日久化生痰、瘀、热、湿等病理产物,痹阻气络,气机失司,功能受损,导致 DPN 发生。DPN 以“络虚不荣”为病理基础,以“痰湿瘀热阻络”为病理产物及加重因素,虚实夹杂合而为病。

2.1 “络虚不荣”是 DPN 发病的病理基础 “络虚不荣”是 DPN 发生的根本病机与内在基础。《黄帝内经》云:“营气虚则不仁,卫气虚则不用,营卫俱虚,则不仁且不用。”明确指出营卫气虚可直接导致四肢麻木不仁、痿痹不用,这与 DPN“麻木不仁、肢体痿软”的临床表现高度契合。络气是气络功能的物质基础与动力源泉,气络作为气血交换的场所,其功能强弱主要由络气之盛衰体现,络气充足则气血流通有序,络气虚损则气血运行失畅。

DPN 由 DM 迁延不愈转归而来,DM 基本病机为气阴两虚、阴虚内热,“百病皆生于气”,气阴不足是导致络气亏虚的根本

因素。《黄帝内经》云:“五脏皆柔弱者,善病消瘵。”肺、脾、肾三脏气血不足是 DPN 络气亏虚的基础因素。肺主气、朝百脉,肺气虚则宗气生成不足,络气化源不充;脾主运化、为气血生化之源,脾气虚则运化失司,气血生成减少;肾藏精、为元气之根,肾气虚则元气不充,络气失于温煦与推动。消渴日久,肺、脾、肾气阴不足,络气失充,渐至亏虚,络虚不荣,气行无力,气化失司,营卫运行失常,四肢百骸失于濡养,发为麻木、疼痛。随病情进展,络气虚损由浅入深,由气及血,气血阴阳俱虚,变证丛生,这与 DPN“病程长、缠绵难愈”的临床特征相吻合。

2.2 “痰湿瘀热阻络”是 DPN 发病的始动因素 “初为气结在经,久则血伤入络”<sup>[15]</sup>,是对“久痛入络”病机理论的精辟阐释,亦是“久病入络”学说的集中概括。“久”之一字,内涵丰富,既揭示了疾病迁延日久、变证丛生的动态演变规律,又突出了 DPN 缠绵难愈、易于反复的临床特征。“久病入络”初指气分病结于经脉,久则病位深入,伤及血络,这与 DPN 由消渴病日久不愈、病势由浅入深、由气及血的临床演变过程高度吻合。气络为气血运行之通道,其结构幽微,气血流通于此,易滞易瘀,难充易损。由于络气亏虚,络虚不荣,加之气络病“易滞、易瘀”的病理特点,气络功能一旦失调,则水液失于输布、血液失于运行、邪气失于化解,渐而生痰、湿、瘀、热、毒。此五者互为胶结,相互助长,痹阻气络,导致气机壅滞不通,病情由虚致实,由轻转重。

具体而言,DM 日久,肺、脾、肾三脏耗气伤阴,络气虚耗,阴不制阳,虚火内生,阴虚内热,热盛则化火成毒,所谓“久病成毒”,此即“热毒”之源。同时,脾气阴耗伤,运化功能失司,水谷精微不得正常输布,反生湿浊;络气不足,气化功能失常,水液失于蒸腾气化,水湿内停,聚而成痰,此即“痰湿”之源。再者,络气虚损,气行无力,无力推动血液循环,血行迟滞,久则成瘀;瘀血既成,又进一步阻滞气机,加重络气亏虚。痰、湿、瘀、热、毒诸邪互为因果,相互搏结,痹阻气络,使气机出入升降失司,气血运行壅滞不通,不通则痛,发为肢体疼痛、麻木、感觉异常等临床表现。

尤为关键的是,痰湿瘀热诸邪阻络,不仅加重了络脉的病理壅滞,更反过来耗伤络气,形成“因虚致实—因实加重虚”的恶性病理循环。络气愈亏,则痰瘀愈甚;痰瘀愈甚,则络气愈损,如此反复,使 DPN 迁延不愈、缠绵难解。至 DPN 后期,痰瘀热毒互结日深,痹阻气络日久,肢体失于气血濡养,加之邪气壅滞不通,发为肢体剧烈疼痛、痿废不用,此时邪实深重,本虚亦极,病势已入膏肓。其肢体疼痛与痿废不用,实与气滞、痰阻、血瘀、热毒互结阻络密切相关,正如《临证指南医案》所言:“久病入络,气血不行,不通则痛。”因此,在 DPN 治疗中,当以“通补兼施”为总则,既要祛除痰湿瘀热等病理产物以通其络,又须补益络气以复其本,方可扭转病势。

## 3 从“气络学说”防治糖尿病周围神经病变

叶天士云:“络以通为用。”“通络”是基于“气络学说”论治 DPN 的根本原则,“气阻而血凝,血瘀而气梗”,由于气络的生理特点导致气络病具有易滞、易瘀、易积的病理特点,“络虚不荣”与“痰湿瘀热阻络”是基于“气络学说”提出的糖尿病周围神经

病变的主要病机,《临证指南医案》有“大凡络虚,通补最宜”之论,笔者认为,络气虚是 DPN 发生的基础,“痰湿、瘀血、热毒”阻滞气络是 DPN 加重及迁延不愈的重要原因,在治疗 DPN 时以“气络学说”为指导,扶正祛邪为原则,补络气与通气络并重。

**3.1 补益络气,活血通络** “气虚不足以推血,则血必有瘀”,脾为气血生化之源,气络之气的充足依赖于脾气的滋养,因此补气首当健脾,若脾气亏虚,络气不足,气不行血,凝滞脉中,血生化乏源,则生瘀血,阻于气络,导致络气气机气化失常,功能失调,使 DPN 患者出现四肢麻木、疼痛、发凉等症状,正如叶天士所云:“病久气血推行不利,血络之中,必有瘀凝,故致病气缠绵不去,其瘀滞之邪,久存脉道,络中气血阻滞不通,必卒然而痛。”因此补益络气的同时当活血祛瘀通络,使得瘀祛络通,治疗多选用党参、山药、川芎、当归、鸡血藤、丹参、红花、三棱、莪术等益气破血之品。研究发现<sup>[16]</sup>,丹参多酚酸盐可有效改善 DPN 患者周围神经水肿,降低炎症递质的释放,改善毛细血管通透性,缓解 DPN 患者麻木、疼痛等不适;当归多糖通过促进神经传导恢复,降低炎症因子水平,减轻神经的氧化应激损伤,缓解 DPN 大鼠周围神经损伤状态<sup>[17]</sup>。选方以当归四逆汤、黄芪桂枝五物汤、补阳还五汤等具有补气活血通络功效的方剂为主<sup>[18]</sup>,《伤寒论》云:“手足厥寒,脉细欲绝者,当归四逆汤主之”。研究发现<sup>[19]</sup>,当归四逆汤可以增强神经传导速度,调节血液流变学改变,改善 DPN 患者临床症状。“久病入络为瘀”,络气虚损,日久生瘀,瘀血阻于气络,最终导致气络气血运行迟缓,难以通达四末,筋脉失于濡养,故有手足麻凉,挛急疼痛之症,“瘀”是 DPN 治疗中重要病理产物,贯穿 DPN 发生发展的始末,故论治 DPN 时当大补络气,祛除气络顽瘀,方可标本兼治。

**3.2 祛湿化痰,益气通络** 《泰定养生主论》云:“……或四肢游风肿硬,似痛非痛;或四肢骨节,乃至手臂麻木……其为内外痰病百端,皆痰之所致也”<sup>[20]</sup>,“痰湿”是导致 DPN 的重要病理因素,DM 日久,气阴两虚,气虚则湿聚,阴虚日久,虚热内生,炼液化痰,痰湿阻于气络,耗伤络气,痰浊四溢,流于四肢,阻滞四肢气络,出现麻木、疼痛、酸胀、感觉异常等表现,而痰浊湿邪日久不消也成为导致 DPN 迁延不愈的重要病理产物。现代药理研究发现<sup>[21]</sup>,半夏凝集素通过形成阳离子通道,增大细胞膜电导,从而改变细胞功能,提高神经系统敏感性;另外,苍术酮通过抑制 ERK、JNK、NF- $\kappa$ B 蛋白缓解神经炎症反应<sup>[22]</sup>。治疗上,多选用白术、黄芪、白扁豆益气祛湿,苍术、半夏、藿香、白芥子祛湿化痰通络。《张氏医通》道:“麻多为虚和痰,木则多为湿痰死血”<sup>[23]</sup>,另有“麻则属痰属虚,木则全属湿痰死血,一块不知痛痒,若木然似也”<sup>[24]</sup>的论述,其中皆指出“痰”在 DPN 中重要的致病作用,指出“麻、木”与“痰”的相关性,通过祛湿化痰,益气通络能够祛除留滞于气络的痰湿,缓解 DPN 患者肢端麻木等症状。

**3.3 益气通络,清热祛毒** “瘀热致消”理论<sup>[25]</sup>与“毒损络脉”理论<sup>[26]</sup>中皆指出“热毒”在 DPN 致病中的重要作用。DPN 气阴两虚日久,虚热内生,再加之气络瘀阻,郁而化热,虚实夹杂,热毒内生,导致 DPN 瘙痒、烧灼感等异常感觉。实验研究发现<sup>[27]</sup>,桑枝能明显改善 DPN 患者神经传导速度,缓解临床麻木、痛的症状;赤芍中有效成分芍药苷和芍药内酯苷对外周神经损

伤引起的神经病理性疼痛具有显著镇痛作用<sup>[28]</sup>。在临床治疗中可选用西洋参、绞股蓝、玄参、桑枝、赤芍等益气清热之品,常用方剂为黄连温胆汤、当归拈痛汤等。《王旭高临证医案》载:“初病湿热在经,久则瘀热入络”,指出“热”是引起 DPN 患者灼热疼痛的重要原因,而病久瘀热夹杂更使得 DPN 发病多端、治疗复杂,因此治疗 DPN 时应当重视清热解毒。

#### 4 小结与展望

糖尿病周围神经病变是糖尿病严重且难治的并发症之一,因反复出现四肢麻、凉、痛、萎等不适,给患者带来极大痛苦,现有的治疗手段并不能很好地缓解患者的病情。近年来,以“气络”“络病”“承制调平”等理论为基础提出“气络学说”多用来指导难治性疾病,气络是形气转化、气血实现功能的场所,气络在解剖与功能上与周围神经相类似,基于“气络学说”,通过调整脏腑气机和气化功能改善和缓解临床症状,达到治疗疾病的目的。基于“气络学说”提出了“络虚不荣”“痰湿瘀热阻络”的 DPN 病机,并以“络以通为用”为指导提出“补益络气,活血通络”“祛湿化痰,益气通络”“益气通络,清热祛毒”的 DPN 治疗原则,但治疗时当注重兼顾病机虚实及痰、瘀、热、毒等的相互夹杂。

针对糖尿病周围神经病变的临床与科研,应进一步深化“气络学说”的应用。一方面,需开展高质量、多中心的大样本随机对照试验,结合现代神经电生理与分子生物学技术,客观验证“补益络气、活血通络”等治法的科学内涵与临床疗效,推动诊疗标准化。另一方面,应致力于研发基于气络理论的创新中药,并探索针灸、推拿等外治法的协同机制。通过构建“病机-治法-方药”的完整证据链,促进中西医深度融合,为攻克这一难治性糖尿病并发症提供更具推广价值的中国方案。

#### 参考文献

- [1] 陈世婷,梅英秀,陈明珠,等.长链非编码 RNA 在糖尿病周围神经病变发病机制中的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2024,40(11):1679-1683. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.11.030.
- [2] 王春燕,匡泽京,潘燕妮,等.中医针药治疗糖尿病周围神经病变研究进展[J].河北中医,2023,45(12):2107-2112. DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2023.12.039.
- [3] 张怡,赵进东,方朝晖.方朝晖运用通络法治疗糖尿病周围神经病变临床经验[J].中医药临床杂志,2023,35(11):2131-2135. DOI:10.16448/j.cjctm.2023.1115.
- [4] 袁丽莎,杨荣禄,娄文凤,等.张宁分期辨治糖尿病周围神经病变经验[J].山东中医杂志,2024,43(1):70-75. DOI:10.16295/j.cnki.0257-358x.2024.01.014.
- [5] 冷玉琳,谢子妍,杜联,等.谢春光教授基于络病学说治疗糖尿病周围神经病变经验[J].时珍国医国药,2023,34(11):2786-2788. DOI:10.3969/j.issn.1008-0805.2023.11.69.
- [6] 张会择.基于数据挖掘的岳仁宋教授运用半夏泻心汤治疗 2 型糖尿病的经验研究[D].成都:成都中医药大学,2023.
- [7] 李红蓉,吴以岭.络病研究的传承与创新[J].南京中医药大学学报,2022,38(12):1075-1085. DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2022.1075.
- [8] 周吉,王海燕,王子晨,等.基于“脉络学说”和“瘀血理论”探讨糖尿病大血管病变氧化应激机制[J].河北中医,2024,46(3):485-488,492. DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2024.03.030.

- [9] 李红蓉,魏聪,贾振华,等.气络学说指导抗衰老研究[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(1):7-15. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220151.
- [10] 王新苗,代丹,吴浩然,等.浅谈气络学说[J].中医杂志,2019,60(14):1258-1260. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2019.14.021.
- [11] 吴以岭,魏聪,赵珊珊.气与气络学说探讨[J].中医杂志,2017,58(21):1801-1807. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2017.21.001.
- [12] 李震寒,陈中沛,余晓霞.糖尿病周围神经病变诊断和治疗的研究进展[J].重庆医科大学学报,2025,50(5):574-578. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003772.
- [13] 吴以岭.气络-NEI 网络相关性探析[J].中医杂志,2005,46(10):723-726. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2005.10.001.
- [14] 张栏译.益气活血通络方通过调节“气络、血络”防治糖尿病周围神经病变的机制研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2022.
- [15] 王智勇,李瑾.从久病入络理论探究糖尿病周围神经病变的病机和治疗[J].中国中医药现代远程教育,2025,23(19):114-117. DOI:10.3969/j.issn.1672-2779.2025.19.033.
- [16] 岳圆圆,石岩硕,岳月红,等.系统评价及序贯分析丹参多酚酸盐对糖尿病及慢性微血管并发症患者临床指标的影响[J].世界科学技术-中医药现代化,2025,27(5):1297-1311. DOI:10.11842/wst.2024.0312006.
- [17] 马仙康.基于内质网应激研究当归多糖对糖尿病 KK-Ay 小鼠肝脏 GRP78、p-PERK、p-Eif2 $\alpha$  表达的影响[D].兰州:甘肃中医药大学,2023.
- [18] 徐晓薇.活血通络方穴位贴敷和隔姜灸治疗糖尿病周围神经病变瘀血阻络证的效果分析[J].中国医药指南,2025,23(18):156-158. DOI:10.15912/j.issn.1671-8194.2025.18.046.
- [19] 高会彦,侯全云.当归四逆汤联合针刺治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J].河南中医,2025,45(11):1654-1659. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2025.11.0268.
- [20] 曹绍兰,杨先飞.基于“虚、痰、瘀”辨治糖尿病周围神经病变[J].内蒙古中医药,2024,43(3):137-140. DOI:10.16040/j.cnki.cn15-1101.2024.03.072.
- [21] 张明发,沈雅琴.半夏及其炮制品对神经和循环系统的药理作用研究进展[J].抗感染药学,2017,14(9):1643-1648. DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2017.09-001.
- [22] 李静,金倫喆,金洪光.白术提取物苍术酮对脂多糖诱导的 BV2 细胞神经炎性影响及相关机制研究[J].天然产物研究与开发,2020,32(5):826-830,758. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2020.5.015.
- [23] 赵思思,张春玲,陈露,等.玄府理论指导下的针罐结合治疗气虚血瘀型糖尿病周围神经病变[J].贵州中医药大学学报,2025,47(2):6-11. DOI:10.16588/j.cnki.issn2096-8426.2025.02.002.
- [24] 周方圆,杨宇峰,石岩.基于“因虚致瘀”理论探讨糖尿病周围神经病变病机[J].辽宁中医药大学学报,2024,26(8):43-46. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2024.08.009.
- [25] 翟丽萍,陆骏,王旭.基于“瘀热致消”理论探讨清化瘀热方治疗早期糖尿病视网膜病变的临床疗效的研究[J].内蒙古中医药,2024,43(1):20-21. DOI:10.16040/j.cnki.cn15-1101.2024.01.005.
- [26] 唐茹梦,王思成,温雅璐,等.基于“毒损络脉”探析糖尿病周围神经病变的病机及治疗[J].北京中医药,2022,41(7):762-765. DOI:10.16025/j.1674-1307.2022.07.014.
- [27] 朴春丽,罗金丽,刘文科.态靶辨证在气虚络瘀型糖尿病周围神经病变中的运用——黄芪桂枝五物汤加川乌、鸡血藤、桑枝[J].辽宁中医杂志,2020,47(2):4-6. DOI:10.13192/j.issn.1000-1719.2020.02.002.
- [28] 周剑宇.中药赤芍、白芍对神经病理性疼痛模型大鼠的作用及机制研究[D].北京:北京中医药大学,2016.

(收稿日期:2026-04-07)

(上接 1133 页)

- [13] Hashizume K, Toyoshima M, Shiraishi T, et al. Carcinosarcoma of the uterus, derived from subserous cystic adenomyosis, presenting as an acute abdomen: A case report and review of the literature[J]. Gynecologic Oncology Reports, 2023, 45: 101139. DOI:10.1016/j.gore.2023.101139.
- [14] Arya S, Burks HR. Juvenile cystic adenomyoma, a rare diagnostic challenge: Case reports and literature review[J]. F&S Reports, 2021, 2(2): 166-171. DOI:10.1016/j.xfre.2021.02.002.
- [15] 冉渝,牟灿,李庆姝,等.浆膜下子宫囊性腺肌瘤 1 例及文献回顾分析[J].生殖医学杂志,2025,34(1):103-107. DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2025.01.017.
- [16] Xu T, Li Y, Jiang L, et al. Subserous cystic adenomyosis: A case report and review of the literature[J]. Frontiers in Surgery, 2022, 9: 807676. DOI:10.3389/fsurg.2022.807676.
- [17] Cucinella G, Billone V, Pitruzzella I, et al. Adenomyotic cyst in a 25-year-old woman: Case report[J]. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2013, 20(6): 894-898. DOI:10.1016/j.jmig.2013.04.022.
- [18] Zhou XJ, Zhao ZM, Liu P, et al. Efficacy of high intensity focused ultrasound treatment for cystic adenomyosis: A report of four cases[J]. Annals of Palliative Medicine, 2020, 9(6): 3742-3749. DOI: 10.21037/apm-20-1599.
- [19] Said MR, Afaneh H, Zaghmout O, et al. Minimally invasive management of juvenile cystic adenomyoma: Report of three cases[J]. Facts, Views and Vision in ObGyn, 2021, 13(3): 267-272. DOI: 10.52054/FVVO.13.3.033.
- [20] Pontrelli G, Bounous VE, Scarperi S, et al. Rare case of giant cystic adenomyoma mimicking a uterine malformation, diagnosed and treated by hysteroscopy[J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2015, 41(8): 1300-1304. DOI:10.1111/jog.12698.
- [21] Protopapas A, Kypriotis K, Chatzipapas I, et al. Juvenile cystic adenomyoma vs blind uterine horn: Challenges in the diagnosis and surgical management[J]. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, 2020, 33(6): 735-738. DOI:10.1016/j.jpjag.2020.08.010.
- [22] 魏蔚霞,胡启彩,曾荔苹,等.囊性子官腺肌瘤的临床特点分析[J].现代妇产科进展,2019,28(7):534-536. DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2019.07.014.
- [23] Mori M, Furusawa A, Kino N, et al. Rare case of endometrioid adenocarcinoma arising from cystic adenomyosis[J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2015, 41(2): 324-328. DOI: 10.1111/jog.12513.

(收稿日期:2025-11-24)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.020

综 述

# 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂在 B 细胞恶性肿瘤中的治疗进展

曾梅梅综述 熊杰,张燕审校



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82260044)  
作者单位: 550004 贵阳,贵州医科大学临床医学院(曾梅梅); 550001 贵阳,贵州医科大学附属医院血液内科(熊杰、张燕)  
通信作者: 张燕, E-mail: zhangyan20010802@ sina.com

【摘 要】 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂(BTKi)已经成为 B 细胞恶性肿瘤的核心靶向药物,可显著改善患者预后,但获得性耐药仍是临床面临的严峻挑战。第一代不可逆 BTKi 伊布替尼疗效确切,但脱靶毒性与 C481S 突变耐药限制其应用;第二代高选择性 BTKi(泽布替尼、奥布替尼、阿卡替尼)疗效与安全性更优,已替代第一代药物成为多种 B 细胞恶性肿瘤的一线标准治疗药物,然而耐药问题仍未解决;第三代非共价 BTKi(吡托布替尼)可克服 C481S 耐药, BTK 蛋白降解剂为多重耐药提供新策略。文章对 BTKi 的分类、临床治疗进展及耐药机制进行综述,为临床治疗提供参考。

【关键词】 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂; B 细胞恶性肿瘤; 靶向治疗; 耐药

【中图分类号】 R733.4; R979.1 【文献标识码】 A

**BTK inhibitors in the treatment of B-cell malignancies: recent advances** Zeng Meimei\*, Xiong Jie, Zhang Yan.  
\*Clinical Medical College, Guizhou Medical University, Guizhou, Guiyang 550004, China  
Funding program: National Natural Science Foundation of China (82260044)  
Corresponding author: Zhang Yan, E-mail: zhangyan20010802@ sina.com

【Abstract】 Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKis) have become core targeted agents for B-cell malignancies and have markedly improved patient prognosis. However, acquired resistance remains a formidable clinical challenge. The first-generation irreversible BTKi ibrutinib has demonstrated proven efficacy, but its off-target toxicities and resistance conferred by the C481S mutation limit its clinical application. As second-generation highly selective BTKis, zanubrutinib, orelabrutinib, and acalabrutinib exhibit superior efficacy and safety, and have replaced first-generation agents as the first-line standard of care for various B-cell malignancies; nevertheless, drug resistance remains unresolved. The third-generation non-covalent BTKi pirtobrutinib can overcome C481S-mediated resistance, and BTK protein degraders provide a novel strategy for managing multiple resistance mechanisms. This article reviews the classification, clinical treatment advances, and resistance mechanisms of BTKis, aiming to provide a reference for clinical practice.

【Key words】 Bruton's tyrosine kinase inhibitors; B-cell malignancies; Targeted therapy; Drug resistance

B 细胞恶性肿瘤是一组高度异质性的血液系统肿瘤,涵盖慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症等多种亚型。该病传统治疗以免疫化疗为主,但存在复发率高、难治患者预后差、化疗毒性显著等弊端,严重影响患者生存质量。研究证实, B 细胞受体信号通路的持续异常活化,是介导 B 细胞肿瘤恶性增殖、疾病进展的关键驱动因素,而布鲁顿酪氨酸激酶作为该通路的核心调控分子,为肿瘤靶向干预提供了重要靶点<sup>[1]</sup>。自 2013 年首个布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂(Bruton tyrosine kinase inhibitor, BTKi)伊布替尼获批,该病治疗正式迈入精准靶向的无化疗新时代。经过不断研发,目前第三代 BTKi 明显改善了患者临床预后。但脱靶毒性、获得性耐药、特殊亚型治疗受限等问题仍未彻底解决<sup>[2]</sup>。文章系统综述三代 BTKi 的作用机制、药物特点、临床应用进展及耐药应对策略。

## 1 BTKi 的作用机制与分类

BTK 属于 Tec 家族非受体酪氨酸激酶,主要表达于 B 淋巴

细胞、髓系细胞及血小板,是 B 细胞受体(B cell receptor, BCR)信号通路的核心分子<sup>[1]</sup>。其分子结构包含 PH、TH、SH3、SH2 及 C 端激酶结构域,其中 PH 结构域介导 BTK 向细胞膜募集。BCR 活化后, BTK 经 Y551 位点磷酸化激活,进而活化磷脂酶 Cγ2(phospholipase Cγ2, PLCγ2)、核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)及激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路,调控 B 细胞的增殖、分化与存活<sup>[3]</sup>。在 B 细胞恶性肿瘤中, BCR 通路因抗原非依赖性自激活或肿瘤微环境触发性激活而呈持续异常活化状态, BTK 因此成为关键治疗靶点。 BTKi 通过与 BTK 激酶结构域结合,抑制其催化活性、阻断下游信号传导,进而抑制肿瘤细胞增殖并诱导凋亡<sup>[2]</sup>。 BTKi 的研发起源于对 BCR 信号传导机制的深入理解,和对 BCR 信号通路关键节点的精准干预。首个进入临床的共价不可逆 BTKi 伊布替尼通过靶向 BTK 激酶域特有的 Cys481 残基形成共价键,从而实现高选择性抑制<sup>[4]</sup>。根据作用机制与结合方式,

BTKi 可分为共价不可逆抑制剂、非共价可逆抑制剂及蛋白降解剂三代。

1.1 第一代不可逆 BTKi 以伊布替尼为代表,通过与 BTK C481 位点共价结合发挥抑制作用。其临床获益明确,开创了 B 细胞恶性肿瘤的无化疗靶向治疗时代,获批用于复发/难治慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma, R/R CLL/SLL)、套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)、华氏巨球蛋白血症 (Waldenström macroglobulinemia, WM) 等 B 细胞肿瘤。但该药靶点选择性有限,脱靶效应突出,导致心房颤动、出血、高血压等不良反应发生率较高;此外, C481S 突变易致获得性耐药<sup>[5]</sup>。

1.2 第二代高选择性不可逆 BTKi 包括泽布替尼、奥布替尼、阿卡替尼,通过结构优化提升靶点选择性,对 EGFR、ITK 等脱靶激酶的抑制作用明显减弱,显著降低脱靶效应。该类药物凭借更优的安全性,在 CLL/SLL、MCL、WM 等 B 细胞肿瘤中被列为优先推荐方案,适应证亦拓展至边缘区淋巴瘤 (marginal zone lymphoma, MZL) 等亚型<sup>[2]</sup>。但长期用药过程中 BTK C481、PLC $\gamma$ 2 等耐药突变会逐步产生,限制药物远期疗效<sup>[6]</sup>。泽布替尼为我国自主研发的新一代 BTKi,能够实现对 BTK 的高度选择性抑制,且通过药代动力学研究发现,外周血及淋巴结 BTK 占位率接近 100%,具备更持久、更完全的抑制效果<sup>[7]</sup>。Ⅲ期 ALPINE 研究直接对比泽布替尼与伊布替尼治疗 CLL/SLL,结果显示泽布替尼组无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 与总缓解率 (overall response rate, ORR) 均优于伊布替尼,且心脏不良事件发生率更低<sup>[8]</sup>。奥布替尼对 BTK 具有高度选择性,脱靶抑制低于伊布替尼;其分子结构赋予优异的中枢神经系统渗透性,脑脊液浓度和血脑屏障渗透率显著优于伊布替尼,为中枢神经系统淋巴瘤 (central nervous system lymphoma, CNSL) 治疗提供了全新选择,同时也是国内唯一获批 MZL 适应证的 BTKi,填补了该亚型靶向治疗的空白<sup>[9-11]</sup>。阿卡替尼在 CLL/SLL 中对比伊布替尼的非劣效性研究已获阳性结果,并显示出更好的心血管安全性<sup>[12]</sup>。

1.3 第三代非共价 BTKi 与新型治疗策略 吡托布替尼是首个获批的非共价可逆 BTKi,其结合不依赖 C481 位点共价键,而是通过氢键和疏水作用可逆性结合 BTK,因此可克服 C481S 突变耐药,对既往共价 BTKi 治疗失败的患者仍具疗效<sup>[2]</sup>。但需关注 T474I、L528W 等门控位点导致的耐药<sup>[6]</sup>。为进一步应对 BTK 依赖与非依赖双重耐药,蛋白降解靶向嵌合体 (proteolysis-targeting chimera, PROTAC) 技术被引入该领域;BTK 降解剂利用 PROTAC 分子同时结合 BTK 蛋白与 E3 泛素连接酶,诱导 BTK 蛋白泛素化标记并经蛋白酶体降解,可同时清除野生型与突变型 BTK 蛋白,从蛋白水平彻底阻断 BTK 信号,为多重耐药提供全新治疗方案<sup>[13]</sup>。目前已有多种 BTK-PROTAC 分子进入临床研究阶段 (如 NX-2127、BGB-16673 等),早期数据显示其对共价和非共价 BTKi 经治患者均展现良好疗效,在 R/R CLL/SLL、MCL、WM 及部分侵袭性 B 细胞淋巴瘤中显现治疗潜力<sup>[13-14]</sup>。

## 2 BTKi 在 B 细胞恶性肿瘤中的临床应用

2.1 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 BTKi 彻底革

新 CLL/SLL 治疗模式,实现从传统免疫化疗向持续口服靶向治疗的跨越。美国国家综合癌症网络指南和中国临床肿瘤学会指南均推荐第二代 BTKi 为初治和 R/R CLL/SLL 的优选方案<sup>[15-16]</sup>。Ⅲ期 SEQUOIA 研究显示,泽布替尼单药一线治疗截至统计节点中位 PFS 尚未达到,24 个月 PFS 率 85%,显著优于苯达莫司汀联合利妥昔单抗 (BR) 组的 69.5% ( $HR=0.42$ ),高危亚组获益一致<sup>[17]</sup>。ALPINE 研究进一步揭示,泽布替尼在中国 R/R CLL 患者中 ORR (80.9% vs 72.1%) 与 PFS ( $HR=0.34$ ) 均优于伊布替尼,且心脏不良事件发生率更低<sup>[8,18]</sup>。然而,ALPINE 等研究均为与伊布替尼对比,缺乏二代 BTKi 间直接头对头证据,临床选择依赖间接比较,证据等级有限。中国多中心真实世界长期随访研究证实,泽布替尼单药在 CLL/SLL 中持续高效且耐受性良好,36 个月 PFS 率达 77.7%,其中初治患者为 84.3%,复发/难治患者为 64.8%;在可评估疗效的患者中,整体 ORR 为 86.0%<sup>[19]</sup>。奥布替尼单药治疗 R/R CLL/SLL 的关键Ⅱ期研究显示 ORR 达 93.9%,随访截止时中位 PFS 未达到,且安全性良好<sup>[20]</sup>。相较于传统免疫化疗,BTKi 单药可显著延长老年、伴 del17p/TP53 突变、IGHV 未突变高危 CLL 患者的 PFS,口服给药还能避免化疗引发的骨髓抑制与感染。但 BTKi 需长期持续服用,不仅加重经济负担,易出现心血管、出血等累积毒性,也很难达到 CR 与 MRD 阴性深度缓解<sup>[21]</sup>。固定周期 BTKi 联合维奈克拉可解决上述缺陷,Ⅲ期 GLOW 研究证实,该方案能明显延长老年/不适合强化免疫化疗 CLL 患者 PFS,提升骨髓 MRD 阴性比例,为 CLL 有限期治疗提供新方案<sup>[21]</sup>。但该方案研究随访时间尚短,停药后长期无治疗缓解的持久性、克隆演变对后续治疗选择的影响仍需更长观察。

2.2 套细胞淋巴瘤 MCL 兼具惰性淋巴瘤的不可治愈性与侵袭性淋巴瘤的快速进展特征,BTKi 已成为初治及 R/R MCL 的核心治疗药物。在 MCL 治疗中,伊布替尼虽整体疗效确切,但脱靶效应导致临床应用存在一定安全局限<sup>[12]</sup>。相较而言,泽布替尼凭借更高的 BTK 靶点选择性,有效降低脱靶相关不良反应,在 R/R MCL 中展现出更优的疗效与安全性平衡<sup>[7]</sup>。国内多中心真实世界研究显示,初治 MCL 中一线 BTKi 联合方案 (联合利妥昔单抗或化疗) 已广泛应用于临床,其生存获益优于传统免疫化疗方案<sup>[22]</sup>。Ⅲ期 SHINE 研究进一步证实,伊布替尼联合苯达莫司汀和利妥昔单抗 (IBR 方案) 一线治疗老年初治 MCL 可显著延长患者 PFS,其中伊布替尼联合 BR 方案中位 PFS 达 80.6 个月,显著优于单纯 BR 方案的 52.9 个月 ( $HR=0.75, P=0.01$ ),有效降低患者疾病进展或死亡风险,奠定了 BTKi 联合化疗方案在初治 MCL 中的一线标准治疗地位<sup>[23]</sup>。该方案通过 BTKi 持续抑制 BCR 信号与化疗快速减瘤的作用互补,可实现深度且持久的疾病控制。在 R/R MCL 中,泽布替尼联合新型 BCL-2 抑制剂索托克拉的 I / I b 期研究显示,该联合方案治疗 R/R B 细胞淋巴瘤缓解率高、深度缓解比例可观,且整体安全性可控<sup>[24]</sup>;Ⅲ期 SYMPATICO 研究则显示,伊布替尼联合维奈克拉可显著改善 R/R MCL 患者的 PFS,联合组中位 PFS 为 31.9 个月,显著优于伊布替尼单药组的 22.1 个月 ( $HR=0.65, P=0.005 2$ ),支持 BTKi 联合 BCL-2 抑制剂作为 R/R MCL 的优选治疗策略<sup>[25]</sup>。该研究中中期分析仅观察到明确 PFS 获

益,2 组总生存期差异尚未达到统计学意义;亚组分析提示,即便 TP53 突变高危 MCL 人群,BTKi 联合方案同样展现出优于 BTKi 单药的获益趋势<sup>[25]</sup>。

**2.3 华氏巨球蛋白血症** WM 患者髓样分化因子 88 的 L265P 突变率超过 90%,该突变通过激活 BTK 下游通路驱动肿瘤增殖,BTKi 作用关键<sup>[1]</sup>。ASPEN 研究长期随访显示,髓样分化因子 88 突变 WM 人群中泽布替尼组部分缓解率为 36.3%,优于伊布替尼组 25.3%,患者达到深度缓解的中位时间更短;且心房颤动、高血压、腹泻、出血等事件发生率全程低于伊布替尼,确立了泽布替尼在 WM 一线治疗中的治疗地位<sup>[26]</sup>。国内真实世界研究进一步表明,初治 WM 患者一线单用泽布替尼的 ORR 高达 93%,且既往使用伊布替尼疗效不佳和耐药患者换用泽布替尼后 ORR 可达 100%,为共价 BTKi 暴露后患者提供了可靠的后续选择<sup>[27]</sup>。泽布替尼联合伊沙佐米+地塞米松全口服方案一线治疗初诊 WM,ORR 达 100%,CXCR4 突变患者同样有效,提示联合蛋白酶体抑制剂可克服 CXCR4 突变带来的不良预后影响<sup>[28]</sup>。对于伴有高黏滞血症或有症状冷球蛋白血症的 WM 患者,可血浆置换后序贯 BTKi 靶向治疗,也可二者联合使用;血浆置换能快速清除外周血单克隆 IgM、紧急缓解脏器缺血与冷球蛋白相关损伤,BTKi 可持续抑制肿瘤克隆,减少异常 IgM 持续生成,实现急症快速控制症状与长期疾病稳定管理的双重目标<sup>[29]</sup>。但 CXCR4 突变缓解深度评判仍缺乏统一标准,BTKi 耐药后换用同类药物的效果不佳,应积极评估非共价 BTKi、BCL2 抑制剂等联合策略,而非单纯依赖序贯同机制药物。

**2.4 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤** 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)具有高度异质性,活化 B 细胞样亚型依赖 BCR/NF- $\kappa$ B 通路,是 BTKi 的主要获益人群<sup>[30]</sup>。传统 RCHOP 化疗可快速减瘤,但存在骨髓抑制、脏器毒性、耐药复发及无法清除微小残留病灶等缺陷;而 BTKi 单药口服便捷、靶向精准、安全性佳,却因抗肿瘤活性有限、缓解深度不足,难以根治疾病,临床应用受限,因此 BTKi 联合治疗成为突破 DLBCL 治疗的核心方向。新一代高选择性奥布替尼脱靶毒性更低,为安全联合治疗提供可靠保障;针对 MCD 样亚型同时存在髓样分化因子 88 和 CD79B 共突变,对 BTKi 高度敏感,R-CHOP 联合奥布替尼治疗该亚型的 CR 率高达 91.3%,显著优于历史对照<sup>[31]</sup>。在 R/R DLBCL 中,奥布替尼联合来那度胺和信迪利单抗的无化疗三联方案经 II 期研究证实,ORR 达 58.8%、CR 率 38.2%、1 年 PFS 率 41.9%,为无法耐受化疗、缺乏移植条件的难治性 DLBCL 人群提供了低毒有效的治疗思路<sup>[32]</sup>。中国真实世界数据亦报告,BTKi 联合利妥昔单抗、来那度胺组成的 SMART 无化疗方案在一线治疗初治 DLBCL 的 ORR 达 91.9%,预估 3 年总生存期率达 84.7%,且安全性可控<sup>[33]</sup>。此外,BTKi 联合嵌合抗原受体 T(chimeric antigen receptor T cell,CAR-T)细胞治疗的序贯或桥接策略正在积极探索中,初步数据显示 BTKi 可通过增强 CAR-T 细胞扩增能力、提升抗肿瘤活性,二者协同作用有望进一步改善 DLBCL 患者预后、提升临床治愈率<sup>[34]</sup>。

**2.5 中枢神经系统淋巴瘤** CNSL 以 DLBCL 为主要病理类型,血脑屏障严重限制传统化疗药物及多数靶向药物的颅内药物暴露与临床疗效。第一代 BTKi 伊布替尼中枢渗透率有限、颅

内药效不足,而第二代奥布替尼凭借独特的分子结构具备优异的中枢穿透能力,临床研究证实其脑脊液药物浓度可达(20.10±14.70)  $\mu$ g/L,远高于伊布替尼的 0.77  $\mu$ g/L。脑脊液中位浓度 21.6  $\mu$ g/L 比伊布替尼 2.0  $\mu$ g/L 高出 10.8 倍,为中枢淋巴瘤靶向治疗提供了坚实的药代动力学基础<sup>[9-10]</sup>。基于奥布替尼优越的血脑屏障穿透特性,ORM 方案(奥布替尼联合大剂量甲氨蝶呤和利妥昔单抗)可实现 BTKi 颅内精准靶向抑制与化疗快速减瘤的机制互补,有效突破传统单一化疗颅内穿透差、疗效有限的治疗瓶颈。一项单中心回顾性研究显示,该方案用于初诊原发/继发性 CNSL 的 CR 率高达 84.6%、2 年总生存期率达 82.1%,疗效优于对照组 RM 方案(44.4%、57.5%),为初治型 CNSL 一线治疗提供了高效新选择<sup>[35]</sup>。针对临床共价 BTKi 普遍存在的 C481S 突变耐药、靶点单一的治疗困境,新型高血脑屏障穿透性双靶点抑制剂 BTKi DZD8586 可双重抑制 BTK 与 LYN 激酶,突破传统耐药局限,其治疗 R/R B 细胞非霍奇金淋巴瘤的 TAI-SHAN9 II 期研究显示出可控的安全性与可观的抗肿瘤活性,为多线治疗失败、BTKi 耐药及难治性淋巴瘤患者提供了全新的靶向治疗选择<sup>[36]</sup>。

**2.6 滤泡淋巴瘤** 滤泡淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)为最常见惰性非霍奇金淋巴瘤,传统免疫化疗虽有效但反复复发难以避免,单药靶向治疗客观缓解率有限,难以实现深度持续缓解;Gordon 等<sup>[37]</sup>开展的 II 期研究进一步证实,伊布替尼联合利妥昔单抗、来那度胺的三联无化疗方案用于初治 FL 可发挥协同抗肿瘤效应,FL 患者 ORR 可达 95.8%,能够有效提升缓解深度并延长无进展生存时间。但该三联方案伴随毒性叠加问题,研究中 3~4 级不良事件发生率高达 64.6%,部分患者因重度皮疹、骨髓抑制等不良反应终止治疗,提示多靶点联合方案在增效获益的同时,需重视全程不良反应分层管理<sup>[37]</sup>。针对 R/R FL,ROSEWOOD 随机 II 期研究显示,泽布替尼联合奥妥珠单抗的 ORR 为 69.0%、中位 PFS 达 28.0 个月,显著优于奥妥珠单抗单药(ORR 45.8%,中位 PFS 10.4 个月),安全性可控,为利妥昔单抗 R/R FL 提供了无化疗联合靶向治疗新选择<sup>[38]</sup>。目前 BTKi、CD20 单抗联合来那度胺的方案在 R/R FL 中持续探索,旨在在进一步提升缓解深度与持续时间。

**2.7 边缘区淋巴瘤** MZL 是一组异质性惰性 B 细胞淋巴瘤,BCR 通路异常激活在脾 MZL 和结外黏膜相关淋巴组织淋巴瘤亚型中尤为关键。传统化疗免疫治疗缓解率高,但不良反应突出;利妥昔单抗、免疫调节剂单药对 R/R MZL 疗效有限;一代伊布替尼可通过抑制 BCR 通路发挥抗肿瘤活性,在 R/R MZL 中展现一定疗效,但整体不良反应发生率高;二代泽布替尼、奥布替尼选择性得到提升,心血管相关不良事件有所下降。但各类药物仍存在亚型疗效差异,长期单药治疗易继发耐药;联合治疗是突破单药局限、改善远期疗效的重要研究方向<sup>[39]</sup>。奥布替尼为国内唯一获批 MZL 适应证的 BTKi,支撑其适应证获批的关键 II 期多中心临床研究结果显示,该药单药治疗 R/R MZL 整体 ORR 为 58.9%,随访截止时中位 PFS 尚未达到,12 个月 PFS 率为 82.8%。在亚组分析中,结内 MZL 的 ORR 最高(75.0%),结外 MZL(MALT 型)为 47.6%,脾 MZL 仅为 40.0%<sup>[40]</sup>。中国临床肿瘤学会指南已将其作为 R/R MZL 治疗的 I 级推荐<sup>[14]</sup>。

### 3 BTKi 耐药机制与应对策略

**3.1 耐药机制** BTKi 耐药主要分为靶点依赖性与非靶点依赖性两大类。靶点依赖性耐药中, BTK C481S 突变最为高发, 该突变使半胱氨酸被丝氨酸取代, 导致伊布替尼、阿卡替尼、泽布替尼等共价 BTKi 无法与 BTK 形成不可逆结合; PLC $\gamma$ 2 发生 R665W、S707Y 等功能获得型突变时, 可绕过 BTK 直接激活下游信号通路, 属于非靶点依赖型旁路耐药。而非共价抑制剂及 PROTAC, 对发生该突变的 BTK 仍可发挥有效抑制作用<sup>[6]</sup>。一项针对伊布替尼的研究显示, 仅 65.3% 继发性耐药患者可检出 BTK 或 PLCG2 相关突变, 剩余 34.7% 未发现上述两类突变, 直接证实了非靶点依赖性耐药机制的存在<sup>[41]</sup>。非靶点依赖性耐药的发生机制包括: PI3K/AKT/mTOR 通路旁路激活、MAPK 通路代偿性活化、BCR 相关激酶重编程、细胞代谢重编程, 以及肿瘤微环境介导的保护性信号等<sup>[6]</sup>。此外, 虽然非共价型 BTKi 能够克服 C481S 突变引发的耐药, 但 BTK 门控区出现 V416L、A428D、M437R、T474I、L528W 等突变时, 会改变 BTK 结合口袋的空间构象, 阻碍药物的非共价结合, 最终造成双重耐药<sup>[42]</sup>。

**3.2 应对策略** 针对上述耐药机制, 应对策略主要有以下方向: (1) 研究迭代非共价 BTKi, 优化结合模式以克服门控突变, 同时保留抗 C481S 活性, 例如吡托布替尼已证实对共价 BTKi 耐药患者有效<sup>[43]</sup>; (2) PROTAC 技术降解野生及突变型 BTK 蛋白, 从蛋白水平彻底消除 BTK 信号, 并已在早期临床中展示克服多重耐药的潜力<sup>[13]</sup>; (3) 联合用药策略, 与 BCL-2 抑制剂联合可协同清除双重依赖的耐药克隆, 与 PI3K 抑制剂联合可阻断关键旁路代偿信号, 目前 BTKi 联合维奈克拉方案已在多项 III 期研究中验证了 PFS 获益, 如 GLOW 和 SYMPATICO 研究<sup>[21,25]</sup>; (4) 利用循环肿瘤 DNA 动态监测, 在分子水平早期发现耐药突变, 于临床进展前实施干预, 实现精准耐药管理<sup>[43-44]</sup>。

### 4 总结与展望

BTKi 显著改善 B 细胞恶性肿瘤预后, 国产二代 BTKi 已成为多种亚型的一线推荐方案, 同时新型药物为克服耐药提供了新方案。但当前仍存以下局限: 二代 BTKi 间缺乏直接对比; 非共价抑制剂继发耐药机制不明、序贯策略不清; 特殊人群用药证据不足; 新型疗法缓解持久性与长期安全性待验证。未来需推进精准化研究, 强化生物标志物分层与长期随访, 延长患者生存期, 提升生存获益。

### 参考文献

- [1] Singh SP, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17: 57. DOI: 10.1186/s12943-018-0779-z.
- [2] Stanchina MD, Montoya S, Danilov AV, et al. Navigating the changing landscape of BTK-targeted therapies for B cell lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21 (12): 867-887. DOI: 10.1038/s41571-024-00956-1.
- [3] Hendriks RW, Yuvaraj S, Kil LP. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14 (4): 219-232. DOI: 10.1038/nrc3702.
- [4] Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107 (29): 13075-13080. DOI: 10.1073/

- pnas.1004594107.
- [5] Burger JA. BTK inhibitors: Past, present, and future [J]. *Cancer J*, 2019, 25 (6): 386-393. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000412.
- [6] Roeker LE. A fresh look at covalent BTK inhibitor resistance [J]. *Blood*, 2024, 144 (10): 1029-1031. DOI: 10.1182/blood.2024025237.
- [7] Tam CS, Munoz JL, Seymour JF, et al. Zanubrutinib: Past, present, and future [J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13 (1): 141. DOI: 10.1038/s41408-023-00902-x.
- [8] Brown JR, Eichhorst B, Lamanna N, et al. Sustained benefit of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with R/R CLL/SLL: Final comparative analysis of ALPINE [J]. *Blood*, 2024, 144 (26): 2706-2717. DOI: 10.1182/blood.2024024667.
- [9] Sheng L, Liu H, Zhang X, et al. Prospective phase II trial of first-line rituximab, methotrexate, and orelabrutinib (R-MO) in primary central nervous system lymphoma [J]. *Blood Cancer J*, 2025, 15: 81. DOI: 10.1038/s41408-025-01278-w.
- [10] Wang WW, Chen JL, Guan LS. Case Report: Dose adjustment of orelabrutinib for managing central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorder following acute lymphoblastic leukemia transplantation [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1597119. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1597119.
- [11] 李宇浩, 毛斐, 李晓康. 新型布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂奥布替尼研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2023, 20 (7): 37-41. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.07.07.
- [12] Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (31): 3441-3452. DOI: 10.1200/JCO.21.01210.
- [13] Montoya S, Bourcier J, Noviski M, et al. Kinase-impaired BTK mutations are susceptible to clinical-stage BTK and IKZF1/3 degrader NX-2127 [J]. *Science*, 2024, 383 (6682): eadi5798. DOI: 10.1126/science.adi5798.
- [14] Ahn I, Parrondo R, Thompson M, et al. Updated efficacy and safety results of the Bruton tyrosine kinase (BTK) degrader BGB-16673 in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) from the ongoing phase 1 CaDa-nCe-101 study [J]. *Blood*, 2025, 146 (S1): 85. DOI: 10.1182/blood-2025-85.
- [15] Wierda WG, Brown J, Abramson JS, et al. NCCN Guidelines® Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2026 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2026, 24 (3): 68-80. DOI: 10.6004/jnccn.2026.0012.
- [16] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. CSCO 淋巴瘤诊疗指南 2026 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2026.
- [17] Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): A randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23 (8): 1031-1043. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00293-5.
- [18] Zhou K, Wang T, Pan L, et al. Improved efficacy and safety of zanubrutinib versus ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) in China: A subgroup of ALPINE [J]. *Ann Hematol*, 2024, 103 (10): 4183-4191. DOI: 10.1007/s00277-024-05823-8.
- [19] Luo J, Zhang J, Liu L, et al. Efficacy and safety of zanubrutinib

- monotherapy for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: A multicenter, real-world study in China [J]. *Am J Hematol*, 2025, 100(1): 172-175. DOI:10.1002/ajh.27519.
- [20] Xu W, Song YP, Zhou K, et al. Orelabrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma patients: Multi-center, single-arm, open-label, phase 2 study [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(4): 571-579. DOI:10.1002/ajh.26826.
- [21] Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities [J]. *NEJM Evidence*, 2022, 1(7): EVIDoA2200006. DOI:10.1056/EVIDoA2200006.
- [22] 黄海雯, 陈丽, 周璇, 等. 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂一线治疗套细胞淋巴瘤的真实世界研究 [C]//中华医学会血液学分会. 第十七次全国白血病·淋巴瘤学术会议论文汇编. 北京: 中华医学会, 2023: 152-153.
- [23] Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Ibrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(26): 2482-2494. DOI:10.1056/NEJMoa2201817.
- [24] Soumerai JD, Tam CS, Lasica M, et al. Combination treatment with novel BCL2 inhibitor sonotoclax and zanubrutinib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Phase 1/1b results [J]. *HemaSphere*, 2025, 9(S1): PP234.
- [25] Wang M, Jurczak W, Trněný M, et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (SYMPATICO): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(2): 200-213. DOI:10.1016/S1470-2045(24)00682-X.
- [26] Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. Zanubrutinib versus ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: Final analysis from the randomized phase III ASPEN study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(33): 5099-5106. DOI:10.1200/JCO.22.02830.
- [27] 陶怡, 徐芸璐, 王硕, 等. 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂单药治疗初诊华氏巨球蛋白血症患者的疗效和安全性 [J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(6): 490-494. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.06.008
- [28] Xiong W, Yan Y, Wang T, et al. Zanubrutinib plus ixazomib and dexamethasone in newly diagnosed symptomatic Waldenström macroglobulinemia: A Phase II Study [J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(10): 1856-1864. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-24-3490.
- [29] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会, 中国华氏巨球蛋白血症工作组. 淋巴瘤细胞淋巴瘤 / 华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国指南 (2022 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(8): 624-630. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.08.002
- [30] Young RM, Staudt LM. Targeting pathological B cell receptor signaling in lymphoid malignancies [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2013, 12(3): 229-243. DOI:10.1038/nrd3937.
- [31] 尹华, 华玮, 申浩睿, 等. 真实世界奥布替尼联合 R-CHOP 方案治疗 MCD 亚型弥漫大 B 细胞淋巴瘤疗效及安全性分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2024, 45(9): 827-831. DOI:10.3760/cma.j.cn121090-20240607-00212.
- [32] Wang L, Huang Y, Xu D, et al. Safety and clinical outcomes of orelabrutinib, lenalidomide plus sintilimab for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1629224. DOI:10.3389/fimmu.2025.1629224.
- [33] Lv YF, Zhu YN, Yang CM, et al. Efficacy of BTK inhibitor combined with rituximab and lenalidomide in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: A single-center, retrospective study [J]. *Annals of Hematology*, 2026, 105(1): 33. DOI:10.1007/s00277-026-06826-3.
- [34] Luo W, Li C, Wu J, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitors preserve anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell functionality and reprogram tumor micro-environment in B-cell lymphoma [J]. *Cytotherapy*, 2023, 25(7): 739-749. DOI:10.1016/j.jcyt.2023.03.005.
- [35] Zhou J, Xing L, Miao Y, et al. Efficacy and safety of orelabrutinib combined with rituximab and high dose methotrexate in primary or secondary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma: A retrospective analysis [J]. *Investigational New Drugs*, 2025, 43(3): 451-459. DOI:10.1007/s10637-025-01542-7.
- [36] Qiu LG, Song Y, Li J, et al. Phase 2 study of DZD8586, a non-covalent BBB penetrant LYN/BTK dual inhibitor, as monotherapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (r/r DLBCL; TAI-SHAN9) [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2025, 43(16S): e19050. DOI:10.1200/JCO.2025.43.16\_suppl.e19050.
- [37] Gordon MJ, Feng L, Strati P, et al. Safety and efficacy of ibrutinib in combination with rituximab and lenalidomide in previously untreated follicular and marginal zone lymphoma: An open label, phase 2 study [J]. *Cancer*, 2024, 130(6): 876-885. DOI:10.1002/cncr.35114.
- [38] Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, et al. ROSEWOOD: A phase II randomized study of zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2023, 41(33): 5107-5117. DOI:10.1200/JCO.23.00775.
- [39] Deng L, Li Z, Zhang H, et al. Orelabrutinib for the treatment of relapsed or refractory marginal zone lymphoma: A phase 2, multicenter, open-label study [J]. *American Journal of Hematology*, 2023, 98(11): 1742-1750. DOI:10.1002/ajh.27070.
- [40] Zhang Q, Yan W, Li H, et al. Advances in the pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis of marginal zone lymphoma [J]. *Current Treatment Options in Oncology*, 2025, 26(2): 142-155. DOI:10.1007/s11864-025-01293-w.
- [41] Bonfiglio S, Sutton LA, Ljungström V, et al. BTK and PLCG2 remain unmutated in one-third of patients with CLL relapsing on ibrutinib [J]. *Blood Advances*, 2023, 7(12): 2794-2798. DOI:10.1182/bloodadvances.2022008821.
- [42] Wang E, Mi X, Thompson MC, et al. Mechanisms of resistance to noncovalent Bruton's tyrosine kinase inhibitors [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 386(8): 735-743. DOI:10.1056/NEJMoa2114110.
- [43] Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Pirtobrutinib after a covalent BTK inhibitor in chronic lymphocytic leukemia [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2023, 389(1): 33-44. DOI:10.1056/NEJMoa2300696.
- [44] Trummer A, Schier W. Circulating versus cellular tumor DNA for the detection of BTK resistant CLL clones [J]. *Leukemia Research Reports*, 2022, 18: 100359. DOI:10.1016/j.lrr.2022.100359.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.021

综 述

# 扶正祛邪法治疗胃癌的机制及研究进展

穆鸿飞综述 杨阳,谭亚芹审校



基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2021MS08031)

作者单位: 010010 呼和浩特,内蒙古医科大学中医临床医学院(穆鸿飞、杨阳); 010110 呼和浩特,内蒙古医科大学

中医学院(谭亚芹)

通信作者: 谭亚芹, E-mail: tanyaqin2008@126.com

【摘 要】 中医认为胃癌核心病机可概括为脾胃亏虚、气血不足为本,痰湿、瘀血、热毒、癌毒互结为标,整体呈现正虚邪实、虚实夹杂、动态转化的特点。扶正祛邪法以健脾益气、养血和胃、滋阴温阳等扶正治法为基础,配合清热解毒、化痰散结、活血化瘀、软坚消癥等祛邪治法,在胃癌围手术期康复、放化疗减毒增效、晚期维持治疗、癌前病变干预及复发转移预防中具有一定研究基础。现代研究提示,扶正祛邪法可通过调节肿瘤免疫微环境、抑制炎-癌转化、诱导凋亡/自噬/铁死亡、干预代谢重编程、抑制上皮-间质转化和血管生成、调节外泌体通讯、改善胃肠黏膜屏障及逆转治疗耐药等多环节发挥作用。本文围绕扶正祛邪法治疗胃癌的理论依据、现代作用机制、临床研究进展及未来研究方向进行综述,以期胃癌中西医结合治疗提供参考。

【关键词】 胃癌;扶正祛邪;中医药;肿瘤免疫微环境;炎-癌转化;作用机制

【中图分类号】 R735.2;R243

【文献标识码】 A

**Mechanism and research progress of Fuzheng Quxie method in the treatment of gastric cancer** Mu Hongfei\*, Yang Yang, Tan Yaqin. \* College of Clinical Traditional Chinese Medicine, Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia, Hohhot 010010, China

Funding program: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2021MS08031)

Corresponding author: Tan Yaqin, E-mail: tanyaqin2008@126.com

【Abstract】 In recent years, the continuous advancement of surgery, perioperative chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy has improved the survival outcomes of patients with advanced gastric cancer. However, treatment-related toxicity, acquired drug resistance, an immunosuppressive tumor microenvironment, malnutrition, and decreased quality of life remain major clinical challenges. Traditional Chinese medicine (TCM) posits that the core pathogenesis of gastric cancer can be summarized as spleen-stomach deficiency and qi-blood deficiency as the root causes, with phlegm-dampness, blood stasis, heat-toxin, and cancer-toxin interaction as the manifest symptoms. This condition is characterized by a deficiency of healthy qi and an excess of pathogenic factors, with a dynamic interplay between deficiency and excess. The Fuzheng Quxie Method is based on strengthening healthy qi through approaches such as invigorating the spleen and replenishing qi, nourishing blood and harmonizing the stomach, and nourishing yin and warming yang, while simultaneously eliminating pathogenic factors via heat-clearing and detoxification, phlegm-resolving and mass-eliminating, blood-activating and stasis-removing, and softening and dissipating mass therapies. This method has shown research value in perioperative rehabilitation, reducing radiotherapy and chemotherapy toxicity while enhancing efficacy, maintenance therapy for advanced disease, intervention in precancerous lesions, and prevention of recurrence and metastasis. Modern research suggests that the Fuzheng Quxie Method exerts its effects through multiple mechanisms, including regulation of the tumor immune microenvironment, inhibition of inflammation-cancer transformation, induction of apoptosis/autophagy/ferroptosis, interference with metabolic reprogramming, suppression of epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis, regulation of exosome communication, improvement of the gastrointestinal mucosal barrier, and reversal of drug resistance. This review summarizes the theoretical basis, modern mechanistic insights, clinical research progress, and future research directions of the Fuzheng Quxie Method in gastric cancer treatment, with the aim of providing a reference for integrated traditional Chinese and Western medicine approaches to gastric cancer management.

【Key words】 Gastric cancer; Fuzheng Quxie Method; Traditional Chinese medicine; Tumor immune microenvironment; Inflammation-cancer transformation; Mechanism

胃癌是全球常见恶性肿瘤之一,在全球恶性肿瘤发病和死亡构成中占重要位置<sup>[1]</sup>。随着内镜筛查、D2 根治术、围手术期化疗、人表皮生长因子受体 2 (HER2) 靶向治疗、免疫检查点抑制剂及新靶点药物的发展,胃癌诊疗逐渐由传统分期治疗转向分子分层和多学科综合治疗<sup>[2-3]</sup>。然而,临床中仍有较多患者确诊时已处于局部进展期或转移期,根治术后复发、晚期治疗耐药、免疫治疗获益人群有限以及治疗后体力下降等问题尚未得到充分解决。中医药在胃癌治疗中的价值主要体现在全程管理和综合调节,而非替代现代抗肿瘤治疗。《胃癌中西医结合诊疗指南(2023 年)》提出,应根据胃癌不同分期、治疗阶段及证候特点合理采用中医药干预,以改善症状、减轻治疗相关不良反应、提高生活质量,并探索对复发转移和生存结局的影响<sup>[4]</sup>。近年来多项证据图谱、系统评价再评价和机制综述显示,中医药联合常规治疗对于改善免疫功能、减轻骨髓抑制和胃肠道反应、提高生活质量方面具有一定优势,但总体证据质量仍受研究设计、方药异质性及结局指标差异影响<sup>[5-9]</sup>。

## 1 胃癌“正虚邪实”病机与扶正祛邪法内涵

胃为水谷之海,脾胃为气血生化之源。胃癌患者多有饮食失节、情志内伤、久病体虚、慢性胃病迁延或治疗损伤等因素,致脾胃运化失司、气机升降失常、气血生化不足。正气亏虚后,湿浊、痰凝、瘀血、热毒、癌毒易搏结于胃络,引起痞满、疼痛、纳差、恶心、消瘦、乏力等表现。胃癌早期或癌前阶段多见湿热、痰瘀、气滞与胃络失和;手术及放化疗后则常见脾胃亏虚、气血不足、气阴两伤;晚期则正虚较甚且伴随癌毒、痰瘀。故胃癌病机虚实互结、寒热错杂,并随疾病阶段和治疗干预不断变化。

扶正祛邪法正是针对上述病机,扶正重在健脾益气、养血和胃、滋阴生津、温阳助运,常用黄芪、党参、人参、白术、茯苓、炙甘草、当归、麦冬、枸杞子、女贞子等药物;祛邪则根据痰、瘀、毒、湿、热等邪实特点选择清热解毒、活血化瘀、化痰散结、软坚消癥、理气止痛,常涉及半枝莲、白花蛇舌草、蛇莓、黄连、莪术、三棱、丹参、郁金、浙贝母、牡蛎等。吴含秋等<sup>[10]</sup>认为,扶正法在胃癌防治中不仅可改善患者整体状态,也可通过抗增殖、促凋亡、抑制转移及调节免疫等机制参与抗肿瘤过程。从“毒”论治胃癌前病变的研究则提示,湿毒、热毒、瘀毒与慢性炎症反应、黏膜损伤和异常增殖密切相关,清热解毒、活血化瘀可作为癌前阶段干预的重要治法<sup>[11]</sup>。对于高龄、长期化疗后体力亏损明显,或证属虚寒者,可酌情从扶阳抑阴角度,在温补脾肾、扶助正气的基础上,兼顾解毒散结,避免单纯攻邪进一步耗伤正气<sup>[12]</sup>。

在临床应用中,扶正祛邪应根据病程阶段和治疗需求进行调整。围手术期以健脾益气、养血和胃、活血通络为主,促进胃肠功能及体力恢复;辅助化疗期间以扶正减毒、和胃降逆、养阴生津为主,兼顾清解癌毒;晚期治疗阶段重在改善症状、维持营养和体力、保证治疗连续性,在不损伤正气的前提下适度祛邪;对于胃癌前病变,则宜在健脾化湿、清热解毒、活血通络的基础上,配合规范内镜随访。

## 2 扶正祛邪法治疗胃癌的现代机制

### 2.1 抑制炎-癌转化 慢性炎症反应可通过核因子 $\kappa$ B

(NF- $\kappa$ B)、Janus 激酶 2/信号转导及转录激活因子 3 (JAK2/STAT3)、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 (Wnt/ $\beta$ -catenin)、转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ )、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等通路促进胃黏膜上皮异常增殖、抗凋亡、血管生成及免疫逃逸。中医所谓“湿热”“瘀毒”“癌毒”与炎症介质持续释放、氧化应激、微循环障碍等有关。近年关于慢性胃炎-癌转化的文献指出,中医药可在慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、肠化生、异型增生及胃癌不同阶段,通过抑制炎症因子、改善氧化应激、调节黏膜细胞增殖分化和诱导异常细胞凋亡等环节发挥作用<sup>[13]</sup>。

传统中医药治疗可从脾虚、湿热、血瘀和毒结等证候切入,改善胃黏膜微环境,从而实现既病防变,是治疗胃癌前病变的重要措施。相关报道认为<sup>[14]</sup>,中医药可通过抗炎、抗氧化、调节细胞周期、修复黏膜屏障和调节胃肠微生态等途径延缓胃癌前病变进展,与扶正祛邪法中健脾以复运化、解毒以清病源、化瘀以通胃络的思路契合。但由于癌前阶段患者多病程较长,治疗还应结合病理风险分层、幽门螺杆菌管理、内镜监测等,避免长期苦寒伤胃。

### 2.2 调节肿瘤免疫微环境

胃癌组织内存在肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤相关中性粒细胞、调节性 T 细胞、髓源性抑制细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞 (NK 细胞)、肿瘤相关成纤维细胞及内皮细胞等多种组分。它们通过细胞因子、免疫检查点、代谢竞争和细胞间接触共同塑造免疫抑制生态,使肿瘤细胞逃避免疫监视。Mou 等<sup>[15]</sup>指出,胃癌免疫微环境直接参与肿瘤进展、侵袭、转移和免疫治疗反应。Yasuda 等<sup>[16]</sup>强调,胃癌免疫抑制微环境具有明显异质性,不同分子亚型和空间结构可导致免疫治疗反应差异。

扶正药物的核心在于扶助正气、改善机体抗病状态,与现代免疫学中维持免疫效应细胞功能有相通之处。已有研究显示,多种中药活性成分可作用于 T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞、树突状细胞及免疫检查点相关分子,从而参与胃癌免疫微环境调节<sup>[17]</sup>。胃癌免疫治疗相关研究亦提示,中药及天然药物可通过增强效应 T 细胞功能、调节巨噬细胞极化、影响程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1 (PD-1/PD-L1) 通路及减轻免疫抑制状态,与免疫治疗形成协同作用<sup>[18]</sup>。此外,氟尿嘧啶联合铂类化疗后,胃癌肿瘤免疫微环境可发生早期变化,治疗反应较好的患者常表现为 NK 细胞浸润增加、抗原呈递增强及巨噬细胞表型重塑更为明显<sup>[19]</sup>;在化疗联合免疫治疗下,早期免疫重塑同样与临床疗效相关<sup>[20]</sup>。由此推测,扶正祛邪法若能改善免疫低反应、减轻炎症反应负荷,或可有助于维持系统治疗的连续性并提高疗效,但其与免疫检查点抑制剂联合应用的安全性、最佳时机和适宜人群仍需前瞻性研究验证。

### 2.3 抑制肿瘤细胞增殖并诱导凋亡、自噬和铁死亡

胃癌细胞持续增殖、逃避凋亡和程序性死亡异常是疾病进展的重要分子基础。扶正祛邪类中药中的部分复方和活性成分可影响肿瘤细胞内信号通路,如黄芪甲苷是黄芪的重要活性成分之一,研究显示其可通过二氢硫辛酰胺 S-琥珀酰转移酶环状 RNA (circ-DLST)/微小 RNA-489-3p (miR-489-3p)/真核翻译起始因子 4A1

(EIF4A1)轴抑制胃癌细胞恶性表型<sup>[21]</sup>。近年研究亦指出,黄芪甲苷对于调节胃癌细胞增殖、氧化应激、侵袭转移及免疫微环境具有一定作用<sup>[22]</sup>。可见,益气扶正药物不仅具有补虚作用,还可通过多靶点调控肿瘤细胞信号网络而发挥抗肿瘤效应。

人参与人参皂苷类成分是扶正治疗中研究较多的药物。现有研究提示,人参与中的活性成分可影响细胞周期、凋亡、炎症反应和免疫调节<sup>[23]</sup>。人参皂苷 Rg3 可通过上调微小 RNA-429 (miR-429)、抑制性别决定区 Y 框蛋白 2(SOX2)及磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 信号轴减轻胃癌细胞顺铂耐药<sup>[24]</sup>;人参皂苷 Rh4 可经 SIX 同源盒蛋白 1 (SIX1) 依赖转化生长因子  $\beta$ /Smad2/3 (TGF- $\beta$ /Smad2/3) 通路抑制胃癌转移<sup>[25]</sup>;人参皂苷 Rh1 可通过 TGF- $\beta$ /Smad 通路影响胃癌细胞生物学行为和移植瘤生长<sup>[26]</sup>;人参皂苷 CK 则被报道可调控磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/核因子  $\kappa$ B (PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B) 通路,且其较 Rb1 具有更强的胃癌预防活性<sup>[27]</sup>。另有研究显示,Rg3 可通过下调葡萄糖转运蛋白 1 (Glut1) 和葡萄糖转运蛋白 4 (Glut4) 抑制胃癌前病变血管生成<sup>[28-29]</sup>。

祛邪类中药活性成分在诱导程序性死亡中的作用近年来也受到了关注。现有研究发现,部分天然化合物可影响胃癌细胞糖酵解过程及线粒体功能,从代谢调控角度解释了清热解毒、化痰散结、活血化瘀类药物的抗肿瘤作用基础<sup>[30-31]</sup>。研究显示,姜黄素可通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/AKT/mTOR) 通路诱导自噬介导的铁死亡,从而抑制胃癌细胞生长<sup>[32]</sup>;癌细胞膜伪装姜黄素纳米制剂则提示天然药物递送技术可提高其靶向性和稳定性<sup>[33]</sup>;小檗碱可通过下调白介素-6 并抑制 Janus 激酶 2/信号转导及转录激活因子 3 (JAK2/STAT3) 信号通路抑制胃癌发展,还可靶向肝细胞核因子 4 $\alpha$  (HNF4 $\alpha$ ) 抑制胃癌异种移植瘤生长<sup>[34-35]</sup>;脂质体纳米载体用于提高小檗碱稳定性和胃癌细胞毒性,也为天然药物制剂改良提供了思路<sup>[36]</sup>。甘草来源成分甘草西定可靶向异戊二烯半胱氨酸羧甲基转移酶/Ras (ICMT/Ras) 通路抑制胃癌<sup>[37]</sup>,天然产物三联苯曲菌素则可通过抑制信号转导及转录激活因子 3 (STAT3) 通路抑制胃癌生长和转移<sup>[38]</sup>。上述研究多属细胞、动物或早期制剂学研究,仍需进一步明确体内有效浓度、药代特征及长期安全性。

**2.4 干预代谢重编程和血管生成** 代谢重编程是胃癌细胞适应缺氧、营养竞争和快速增殖的重要基础,主要表现为有氧糖酵解增强、乳酸堆积、线粒体功能受损及脂质代谢紊乱,这些改变既为肿瘤生长提供能量和合成底物,也可促进免疫抑制性微环境形成。相关研究指出,多种中药及天然产物活性成分可通过调控葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1)、己糖激酶 2 (HK2)、丙酮酸激酶 M2 (PKM2)、乳酸脱氢酶 A (LDHA)、缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )、PI3K/Akt/mTOR 等通路影响胃癌细胞糖代谢<sup>[30]</sup>;亦可通过调节线粒体膜电位、活性氧 (ROS) 生成、细胞色素 C 释放及能量代谢,参与胃癌细胞死亡和药物敏感性调控<sup>[31]</sup>。

从现代医学角度看,中医所称“痰湿”“瘀浊”“癌毒”与代

谢产物蓄积、组织缺氧、炎症反应持续激活及局部微循环障碍有关。祛痰化湿、活血化瘀、清热解毒类药物可通过改善炎症反应代谢状态和异常血管生成发挥作用。血管生成是胃癌浸润转移及营养供应的重要环节,血管内皮生长因子 (VEGF)、HIF-1 $\alpha$  和葡萄糖转运相关分子均参与其中。Rg3 抑制胃癌前病变血管生成的研究提示,部分扶正类活性成分可通过调节代谢和血管生成发挥早期干预作用<sup>[28]</sup>。

**2.5 抑制上皮-间质转化 (EMT) 和外泌体介导的细胞通讯** 复发转移是影响胃癌预后的重要因素。EMT 可增强胃癌细胞的迁移、侵袭及耐药能力。中医理论中的痰瘀互结、毒邪内伏、络脉瘀阻,与肿瘤基质重塑、细胞黏附改变、细胞外基质降解具有一定相通之处。已有实验研究显示,人参皂苷 Rh4、Rh1 及黄芪甲苷等可调控 TGF- $\beta$ /Smad、PI3K/Akt 等通路,为扶正类药物干预 EMT 提供了依据<sup>[21,25-26]</sup>。

外泌体是肿瘤细胞与免疫细胞、成纤维细胞及远处器官之间传递信息的重要媒介,可携带蛋白、微小 RNA (miRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA) 及免疫调节分子,参与胃癌免疫逃逸、代谢重编程和转移过程。研究显示,改良健脾养正方可调节胃癌细胞来源外泌体中丙酮酸激酶 M2 (PKM2) 含量<sup>[39]</sup>,健脾养正消癥方可通过抑制外泌体 PD-L1 表达延缓胃癌进展<sup>[40]</sup>。该方向与现代胃癌免疫治疗和代谢治疗研究相契合,但其临床意义仍需更多临床样本进一步验证。

### 3 扶正祛邪法治疗胃癌的临床研究进展

**3.1 围手术期及术后辅助治疗阶段** 根治性手术仍是可切除胃癌的核心治疗手段,但患者术后常伴胃肠功能恢复迟缓、食欲下降、体质量减轻、疲乏、睡眠欠佳及后续化疗耐受性降低等问题。围手术期应用扶正祛邪法,多以健脾益气、养血和胃、理气通腑、活血通络为基本原则,重点在于促进胃肠功能恢复,改善营养与体力状态,减轻术后炎症反应,为后续辅助治疗创造条件。对于病理分期较高,或存在淋巴结转移、脉管侵犯、神经侵犯等复发高危因素者,仍应以规范化辅助治疗和定期随访为基础,中医药则可根据证候用于减毒、缓解症状和维持机体状态。近年来,中医药相关研究已逐步从单纯观察症状改善,转向复发转移和生存结局等终点。益气温阳解毒方预防胃癌术后复发转移的随机对照研究方案,即以术后无病生存为主要终点,并兼顾生活质量和安全性评价<sup>[41]</sup>。总体而言,术后早期重在扶正和胃,辅助化疗期侧重在扶正减毒,随访维持期则应结合复发风险、体质状态和证候变化,酌情配合祛邪散结之法。

**3.2 化疗及维持治疗阶段** 胃癌化疗常用氟尿嘧啶类、铂类、紫杉类及伊立替康等药物,但常见骨髓抑制、恶心呕吐、腹泻、神经毒性、口腔黏膜炎及疲乏等不良反应,影响治疗依从性。研究显示,参芪扶正注射液联合化疗,可提高客观缓解率、疾病控制率,改善免疫指标,减少部分不良反应,但受纳入研究质量和证据等级限制,结论仍需审慎看待<sup>[42]</sup>。中药联合奥沙利铂方案治疗晚期胃癌的系统评价亦提示,联合治疗有助于提高肿瘤反应并减少部分不良反应,但不同方药组成、用药周期及研究设计差异较大<sup>[43]</sup>。

维持治疗阶段是扶正祛邪法较具应用价值的环节,晚期胃

癌患者经一线治疗获得疾病控制后,如何在延缓进展、降低毒性和维持生活质量之间取得平衡,是后续管理的重点。扶正解毒祛瘀方联合氟尿嘧啶类维持治疗 HER2 阴性胃癌的研究提示,该方案可能有助于延缓疾病进展,且安全性相对可接受<sup>[44]</sup>。从中医病机看,此阶段多为正气已伤、邪毒未尽,治疗宜扶正与祛邪并行,应重在保护脾胃、维持体力、改善症状并延缓进展。

4 小结与展望

综上,扶正祛邪法契合胃癌正虚邪实、虚实夹杂的病机,是中医药治疗胃癌的重要思路。现有研究提示,其可通过调控炎症反应、免疫微环境、程序性死亡、代谢重编程、EMT、血管生成及耐药相关通路发挥作用;临床应用中,在改善症状、减轻治疗不良反应和提高生活质量中的作用已有一定研究基础,但对生存获益和复发转移控制的证据仍需加强。目前相关研究仍存在一定局限:临床研究多为小样本、单中心设计,方药组成、疗程及评价标准不够统一,结局指标也偏重症状积分、KPS 评分或近期缓解率,对无进展生存、总生存、复发转移率及长期安全性等关键终点关注不足,因此现有结果仍需谨慎解读。同时,中医证候与现代分子分型结合不够,当前研究多沿用脾胃虚弱、湿热热毒、气阴两虚等传统分型,尚未结合 PD-L1、HER2、免疫浸润、炎症因子、代谢谱及微生态等指标,未能将辨证论治与精准治疗融合。机制研究方面,网络药理学和分子对接应用较多,真正基于类器官、异种移植模型、多组学和真实世界队列的验证仍不足。安全性方面,胃癌患者常伴营养不良、贫血、肝肾功能异常及多药联合用药,活血、温阳、苦寒解毒类药物及中药注射剂均需严格把握适应证和给药时机,尤其在免疫治疗背景下,其对免疫相关不良反应的影响尚不明确,临床不宜盲目扩大应用。后续研究应结合围手术期、辅助治疗、晚期维持治疗及癌前病变等具体场景,明确适用人群、干预时机、核心方药和评价终点,并开展多中心随机对照研究、真实世界队列及多组学、类器官、免疫浸润、微生态等研究。

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024,74(3):229-263. DOI:10.3322/caac.21834.

[2] Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2022, 33(10):1005-1020. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.004.

[3] Ajani JA, D'amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric Cancer, Version 2.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2025, 23(5):169-191. DOI: 10.6004/jncn.2025.0022.

[4] 《胃癌中西医结合诊疗指南》标准化项目组.胃癌中西医结合诊疗指南(2023 年)[J].中国中西医结合杂志, 2024, 44(3):261-272.DOI:10.7661/j.cjim.20240131.008.

[5] Dai Z, Tan C, Wang J, et al. Traditional Chinese medicine for gastric cancer: An evidence mapping[J]. Phytother Res, 2024,38(6):2707-2723. DOI:10.1002/ptr.8155.

[6] Xie W, Zhang Y, Tang J, et al. Efficacy and safety of traditional

Chinese medicines as a complementary therapy combined with chemotherapy in the treatment of gastric cancer: An overview of systematic reviews and meta-analyses[J]. Integr Cancer Ther, 2024,23(1):153-154. DOI:10.1177/15347354231225961.

[7] Huang AS, Wu J, Amin A, et al. Traditional Chinese medicine in treating upper digestive tract cancers[J]. Mol Cancer, 2024,23(1):250-252. DOI:10.1186/s12943-024-02149-x.

[8] Liu Y, Yu X, Shen H, et al. Mechanisms of traditional Chinese medicine in the treatment and prevention of gastric cancer[J]. Phytomedicine, 2024, 135(1):156-158. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.156003.

[9] Chen Z, Yu T, Wang Y, et al. Mechanistic insights into the role of traditional Chinese medicine in treating gastric cancer[J]. Front Oncol, 2025,14(1):144-146. DOI:10.3389/fonc.2024.1443686.

[10] 吴含秋, 沈克平. 中医扶正法在胃癌防治中的应用[J]. 上海中医药大学学报, 2022,36(4):90-96. DOI:10.16306/j.1008-861x.2022.04.014.

[11] 张云舒, 周琪, 孟凡跃, 等. 从“毒”论治胃癌前病变研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022,30(11):804-808. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.11.10.

[12] 冯凯帝, 董秋彤, 崔梦婷, 等. 基于扶阳抑阴理论探讨消化系统癌症及化疗后的中医药治疗[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024,32(11):1024-1027. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2024.11.16.

[13] Wang YR, Yan XE, Ding MY, et al. Research on the signaling pathway and the related mechanism of traditional Chinese medicine intervention in chronic gastritis of the “inflammation-cancer transformation”[J]. Front Pharmacol, 2024, 15(1):133-135. DOI:10.3389/fphar.2024.1338471.

[14] Xu W, Li B, Zhang Z, et al. Traditional Chinese medicine for precancerous lesions of gastric cancer: A review[J]. Biomed Pharmacother, 2022,146:112542. DOI:10.1016/j.biopha.2021.112542.

[15] Mou P, Ge Q, Sheng R, et al. Research progress on the immune microenvironment and immunotherapy in gastric cancer[J]. Front Immunol, 2023,14(1):129-131. DOI:10.3389/fimmu.2023.1291117.

[16] Yasuda T, Wang YA. Gastric cancer immunosuppressive microenvironment heterogeneity: Implications for therapy development[J]. Trends Cancer, 2024,10(7):627-642. DOI:10.1016/j.trecan.2024.03.008.

[17] Chen Y, Fan W, Zhao Y, et al. Progress in the regulation of immune cells in the tumor microenvironment by bioactive compounds of traditional Chinese medicine[J]. Molecules, 2024,29(10):2374-2376. DOI:10.3390/molecules29102374.

[18] Zhang Z, Chen Z, Que Z, et al. Chinese medicines and natural medicine as immunotherapeutic agents for gastric cancer: Recent advances[J]. Cancer Rep (Hoboken), 2024,7(9):2134-2135. DOI:10.1002/cnr.2.2134.

[19] Kim R, An M, Lee H, et al. Early tumor-immune microenvironmental remodeling and response to first-line fluoropyrimidine and platinum chemotherapy in advanced gastric cancer[J]. Cancer Discov, 2022,12(4):984-1001. DOI:10.1158/2159-8290.CD-21-0888.

[20] An M, Mehta A, Min BH, et al. Early immune remodeling steers

- clinical response to first-line chemoimmunotherapy in advanced gastric cancer[J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(5):766-785. DOI:10.1158/2159-8290.CD-23-0857.
- [21] Li F, Cao K, Wang M, et al. Astragaloside IV exhibits anti-tumor function in gastric cancer via targeting circRNA dihydrolipoamide S-succinyltransferase circDLST/miR-489-3p/eukaryotic translation initiation factor 4A1 pathway[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4):10111-10122. DOI:10.1080/21655979.2022.2063664.
- [22] Hu C, Zhang X, Wu D, et al. Astragaloside IV: A potential nemesis for gastric cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16(1):163-165. DOI:10.3389/fphar.2025.1636341.
- [23] Ni B, Chen Q, Yu Q, et al. Research progress of ginseng in the treatment of gastrointestinal cancers[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13(1):103-105. DOI:10.3389/fphar.2022.1036498.
- [24] Wang X, He R, Geng L, et al. Ginsenoside Rg3 alleviates cisplatin resistance of gastric cancer cells through inhibiting SOX2 and the PI3K/Akt/mTOR signaling axis by up-regulating miR-429[J]. *Front Genet*, 2022, 13(1):823-825. DOI:10.3389/fgene.2022.823182.
- [25] Jiang H, Ma P, Duan Z, et al. Ginsenoside Rh4 suppresses metastasis of gastric cancer via SIX1-dependent TGF- $\beta$ /Smad2/3 signaling pathway[J]. *Nutrients*, 2022, 14(8):1564-1566. DOI:10.3390/nu14081564.
- [26] Yang Z, Yang X, Deng Y, et al. Ginsenoside Rh1 regulates gastric cancer cell biological behaviours and transplanted tumour growth in nude mice via the TGF- $\beta$ /Smad pathway[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2022, 49(12):1270-1280. DOI:10.1111/1440-1681.13708.
- [27] Wan Y, Liu D, Xia J, et al. Ginsenoside CK, rather than Rb1, possesses potential chemopreventive activities in human gastric cancer via regulating PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B signal pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13(1):978-980. DOI:10.3389/fphar.2022.977539.
- [28] Zeng Z, Nian Q, Chen N, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits angiogenesis in gastric precancerous lesions through downregulation of Glut1 and Glut4[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145(1):209-211. DOI:10.1016/j.biopha.2021.112086.
- [29] Yang Y, Nan Y, Du Y, et al. Ginsenosides in cancer: Proliferation, metastasis, and drug resistance[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177(1):49-52. DOI:10.1016/j.biopha.2024.117049.
- [30] Zhao M, Cao Y, Wang Q, et al. Natural compounds targeting glycolysis as promising therapeutics for gastric cancer: A review[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13(1):383-385. DOI:10.3389/fphar.2022.1004383.
- [31] Zhao M, Wu C, Li C, et al. Phytochemicals and mitochondria: Therapeutic allies against gastric cancer[J]. *Phytomedicine*, 2023, 110(1):154-156. DOI:10.1016/j.phymed.2022.154608.
- [32] Zheng X, Liu J, Hu W, et al. Curcumin induces autophagy-mediated ferroptosis by targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in gastric cancer[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2024, 35(8):625-633. DOI:10.5152/tjg.2024.23526.
- [33] Fan Y, Zhang X, Zhao J, et al. Cancer cell membrane-camouflaged curcumin nanoparticles trigger ferroptosis for accurate gastric cancer therapy[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2024, 202(2):114-116. DOI:10.1016/j.ejpb.2024.114509.
- [34] Xu M, Ren L, Fan J, et al. Berberine inhibits gastric cancer development and progression by regulating the JAK2/STAT3 pathway and downregulating IL-6[J]. *Life Sci*, 2022, 290(1):120-122. DOI:10.1016/j.lfs.2021.120266.
- [35] Li LL, Peng Z, Hu Q, et al. Berberine retarded the growth of gastric cancer xenograft tumors by targeting hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$ [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2022, 14(4):842-857. DOI:10.4251/wjgo.v14.i4.842.
- [36] Abolhasanzadeh N, Dehghan G, Abbaspour-ravasjani S. Enhancement of the stability and cytotoxicity of berberine by liposomal nanocarriers for gastric cancer treatment and its application in gummy candy[J]. *Front Gastroenterol*, 2024, 3(1):139-141. DOI:10.3389/fgstr.2024.1387343.
- [37] Ma H, Wu F, Bai Y, et al. Licoricidin combats gastric cancer by targeting the ICMT/Ras pathway in vitro and in vivo[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13(2):922-924. DOI:10.3389/fphar.2022.972825.
- [38] Yu D, Qi S, Guan X, et al. Inhibition of STAT3 signaling pathway by terphenyllin suppresses growth and metastasis of gastric cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13(2):842-843. DOI:10.3389/fphar.2022.870367.
- [39] Wu J, Yuan M, Shen J, et al. Effect of modified Jianpi Yangzheng on regulating content of PKM2 in gastric cancer cells-derived exosomes[J]. *Phytomedicine*, 2022, 103(10):157-159. DOI:10.1016/j.phymed.2022.154229.
- [40] Chen Y, Liu J, Chen Y, et al. Jianpi Yangzheng Xiaozheng decoction alleviates gastric cancer progression via suppressing exosomal PD-L1[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14(3):598-600. DOI:10.3389/fphar.2023.1159829.
- [41] Cao L, Zhu G, Wang X, et al. Yiqi Wenyang Jiedu prescription for preventing and treating postoperative recurrence and metastasis of gastric cancer: A randomized controlled trial protocol[J]. *Front Oncol*, 2024, 14(5):133-135. DOI:10.3389/fonc.2024.1326970.
- [42] Xu J, Li X, Dong Q, et al. Shenqi Fuzheng Injection combined with chemotherapy for gastric cancer: An overview of systematic reviews and meta-analyses[J]. *Integr Cancer Ther*, 2023, 22(1):347-349. DOI:10.1177/15347354231210811.
- [43] Tan Y, Wang H, Xu B, et al. Chinese herbal medicine combined with oxaliplatin-based chemotherapy for advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of contributions of specific medicinal materials to tumor response[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13(25):978-980. DOI:10.3389/fphar.2022.977708.
- [44] Kong F, Zhao L, Wang N, et al. The FJQR has synergistic effect with fluoropyrimidine in the maintenance treatment for HER-2 negative gastric cancer[J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2024, 19(2):165-175. DOI:10.2174/1574892818666230522161742.

(收稿日期:2026-05-29)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.022

综 述

# 巨噬细胞 M1/M2 型极化在结直肠癌肝转移中的作用机制与研究进展

黄梅综述 袁继行审校



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(92374119)  
作者单位: 200433 上海, 海军军医大学基础医学院  
通信作者: 袁继行, E-mail: yuan3239@163.com

**【摘 要】** 肿瘤相关巨噬细胞的 M1/M2 型极化失衡是结直肠癌肝转移的核心免疫驱动力。M1 型由干扰素- $\gamma$ /脂多糖诱导, 高表达主要组织相容性复合体 II 类分子并产生活性氧杀伤癌细胞; M2 型经白介素-4(IL-4)/IL-13 极化, 通过 IL-10、转化生长因子- $\beta$  及血管内皮生长因子主导免疫抑制与血管生成。肝转移灶中 M2 型占优, 借预转移微环境塑造和免疫抑制推进转移。非编码 RNA、m6A 修饰、琥珀酸/HIF-1 $\alpha$  轴及 IDO1-犬尿氨酸-AhR 通路调控极化方向; 肠道菌群经“肠-肝轴”远程影响极化。外泌体 CD163/CD206 联合血清 miR-146a-5p 与 miR-21-5p 构成“M2 极化评分”可预测肝转移风险。CSF-1R 抑制剂、CD40 激动剂及 STAT3/PI3K $\gamma$  抑制剂等重编程巨噬细胞, 与免疫检查点抑制剂联用可减轻肝转移负荷。当前挑战为标志物标准化与靶向转化, 需多组学共识分型推进个体化免疫治疗。文章系统阐述 M1/M2 型极化在 CRC 肝转移中的双向调控机制及进展。

**【关键词】** 结直肠癌; 肝转移; 肿瘤相关巨噬细胞; M1/M2 极化; 免疫微环境; 作用机制; 再极化治疗

**【中图分类号】** R735.3 **【文献标识码】** A

## Role mechanism and research progress of macrophage M1/M2 polarization in liver metastasis of colorectal cancer

Huang Mei, Yuan Jihang. College of Basic Medical Science, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (92374119)

Corresponding author: Yuan Jihang, E-mail: yuan3239@163.com

**【Abstract】** The M1/M2 polarization imbalance of tumor-associated macrophages represents the core immunological driver of colorectal cancer liver metastasis. M1 macrophages, induced by interferon- $\gamma$ /lipopolysaccharide, highly express major histocompatibility complex class II molecules and produce reactive oxygen species to kill tumor cells; M2 macrophages are polarized by interleukin-4 (IL-4)/IL-13 and dominate immune suppression and angiogenesis through IL-10, transforming growth factor- $\beta$ , and vascular endothelial growth factor. In liver metastatic lesions, M2 macrophages predominate, promoting metastasis via pre-metastatic niche shaping and immune suppression. Non-coding RNAs, m6A modification, the succinate/HIF-1 $\alpha$  axis, and the IDO1-kynurenine-AhR pathway regulate the polarization direction; the gut microbiota remotely influences polarization through the “gut-liver axis”. An “M2 polarization score” composed of exosomal CD163/CD206 combined with serum miR-146a-5p and miR-21-5p can predict the risk of liver metastasis. Therapeutic strategies such as CSF-1R inhibitors, CD40 agonists, and STAT3/PI3K $\gamma$  inhibitors reprogram macrophages, and their combination with immune checkpoint inhibitors significantly reduces liver metastatic burden. Current challenges focus on biomarker standardization and targeted therapeutic translation, necessitating multi-omics consensus subtyping to advance personalized immunotherapy.

**【Key words】** Colorectal cancer; Liver metastasis; Tumor-associated macrophages; M1/M2 polarization; Immune microenvironment; Mechanism; Repolarization therapy

肝转移是结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者首要死因, 约 25% 患者初诊即存在同时性肝转移, 另有 50% 出现异时性肝转移<sup>[1]</sup>。肿瘤微环境中, 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)浸润丰度高、可塑性强, 其 M1/M2 极化方向深刻影响转移进程<sup>[2]</sup>。M1 型由干扰素  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )/脂多糖

(LPS)驱动, 呈递抗原并释放活性氧(ROS)杀伤癌细胞; M2 型由白介素 4(IL-4)/IL-13 诱导, 高表达 CD163、CD206, 主导免疫抑制与组织重塑<sup>[3]</sup>。肝转移灶内 M2 型 TAMs 占优, 与高转移负荷、化疗耐药及早期复发密切相关<sup>[4]</sup>。单细胞与空间转录组学揭示, 分泌型磷蛋白 1(secreted phosphoprotein 1, SPP1)<sup>+</sup>巨噬

细胞富集于缺氧基质界面,补体 C1q C 链(complement C1q C chain, C1QC)<sup>+</sup>巨噬细胞居于免疫浸润区,叶酸受体 2(folate receptor 2, FOLR2)<sup>+</sup>组织驻留巨噬细胞则与 CD8<sup>+</sup> T 细胞形成抗肿瘤单元,而髓系细胞触发受体 2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)<sup>+</sup>脂质相关巨噬细胞呈 M2 样免疫抑制特征,更新了传统 M1/M2 二元化认知<sup>[5]</sup>。本文系统阐述 M1/M2 型极化在 CRC 肝转移中的双向调控机制及研究进展。

## 1 巨噬细胞 M1/M2 型极化的基础理论

巨噬细胞来源多样,组织驻留巨噬细胞如库普弗细胞(Kupffer cells, KCs)源于胚胎前体,而在炎症反应及肿瘤中, Ly6C 高表达单核细胞经 CCL2-CCR2 轴大量募集并分化为巨噬细胞<sup>[6]</sup>。极化并非二元切换,而是在病原相关分子模式、损伤相关分子模式及微环境信号协同下呈现连续功能谱系<sup>[7]</sup>。经典活化巨噬细胞(classical activated macrophages, M1)由 LPS 联合 IFN- $\gamma$  触发,替代活化巨噬细胞(alternatively activated macrophages, M2)由 IL-4/IL-13 介导,且极化状态可随微环境动态逆转<sup>[8]</sup>。

M1 型高表达 CD80、CD86、主要组织相容复合体 II(MHC-II),分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-12 及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)产生一氧化氮(NO),执行杀伤癌细胞和 Th1 型免疫应答<sup>[9]</sup>。M2 型特征性表达 CD163、CD206、Arg-1,分泌 IL-10、TGF- $\beta$ 、VEGF,参与免疫抑制、组织重塑和血管生成;可分为 M2a、M2b、M2c 等功能亚群<sup>[10]</sup>。Ricketts 等<sup>[11]</sup>指出巨噬细胞呈从 M1 到 M2 的连续活化状态谱系, TAMs 通常被推向 M2 表型,但极少是纯粹终末状态。

极化调控涉及信号、转录与代谢多层次: JAK-STAT 通路居中枢, IFN- $\gamma$ /LPS 激活 STAT1 驱动 M1, IL-4/IL-13 激活 STAT6 驱动 M2; NF- $\kappa$ B/IRF5 协同 M1 极化, PI3K/Akt 促进 M2 转化<sup>[12]</sup>。转录网络分别以 IRF5/STAT1 和 STAT6/PPAR $\gamma$ /KLF4 为核心<sup>[13]</sup>。代谢上, M1 依赖糖酵解致琥珀酸蓄积稳定 HIF-1 $\alpha$ ; M2 以氧化磷酸化和脂肪酸氧化供能<sup>[14]</sup>。缺氧、乳酸及 CSF-1 等微环境因子不断塑造极化方向。

## 2 结直肠癌肝转移微环境中 M1/M2 型巨噬细胞的分布特征及核心作用机制

原发灶侵袭前沿以 CD163<sup>+</sup> M2 为主, iNOS<sup>+</sup> M1 多聚集于坏死区周边。肝转移灶极化更趋极端: 正常 KCs 虽生理性表达 M2 相关分子, 但肿瘤诱导的病理性 M2 活化截然不同<sup>[15]</sup>。肝转移瘤内 M2 标志物表达强度与密度均超匹配原发灶, M1/M2 比值显著倒置<sup>[16]</sup>。单细胞测序发现特有的 SPPI<sup>+</sup> TAMs 亚群, 高表达血管生成与基质重塑基因。空间分布上, M2 型 TAMs 紧密包绕肿瘤巢并沿新生血管排列<sup>[17]</sup>。

M2 高浸润密度与转移灶数目增多、更高 TNM 分期及同时性肝转移呈正相关, Xue 等<sup>[18]</sup>基于 209 例样本的 Cox 多因素分析证实, CD163<sup>+</sup> TAM 高浸润是总生存率的独立不良预后因素。M1/M2 比值较单一标志物可提供更精准的预后分层<sup>[19]</sup>。该失衡不仅是病理特征, 更是驱动转移的功能性动力。

2.1 M1 型巨噬细胞抑制肝转移的机制 M1 型巨噬细胞在结直肠癌肝转移的多个环节发挥抑癌功能, 构筑机体抗转移免疫

的关键防线。在免疫监视层面, M1 型巨噬细胞凭借高表达 MHC-II 和共刺激分子有效呈递抗原, 激活 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞; 同时分泌 IL-12 和 TNF- $\alpha$ , 协同增强 NK 细胞和细胞毒性 T 细胞(CTL)的杀伤活性, 促进穿孔素与颗粒酶 B 的释放, 清除经门静脉入肝的循环肿瘤细胞<sup>[20]</sup>。效应分子层面, iNOS 催化生成的高浓度 NO 可引起肿瘤细胞 DNA 损伤和线粒体功能障碍, 触发 Caspase 依赖性凋亡; 呼吸爆发产生的 ROS 以氧化应激直接破坏肿瘤细胞膜<sup>[21]</sup>。抗血管生成层面, M1 来源的 CXCL9、CXCL10 等趋化因子在募集效应淋巴细胞之外, 还能上调血管抑制因子(如内皮抑素), 迫使微小转移灶长期处于休眠状态<sup>[22]</sup>。在抑制侵袭转移层面, M1 分泌的 TNF- $\alpha$  可下调 Snail、Twist 等上皮-间质转化(EMT)转录因子, 稳定上皮钙黏蛋白, 从而遏制肿瘤细胞的侵袭与播散能力<sup>[23]</sup>。转移早期阶段, 维持 M1 极化微环境对清除循环肿瘤细胞、阻止肝内定植至关重要。

2.2 M2 型巨噬细胞促进肝转移的机制 M2 是驱动肝转移级联的核心执行者。在预转移微环境层面, 原发灶来源细胞外囊泡激活 KCs 并向 M2 样转化; M2 分泌基质金属蛋白酶降解肝窦基底膜, TGF- $\beta$  诱导肝窦毛细血管化; 分泌纤维连接蛋白和骨桥蛋白促进肿瘤细胞锚定<sup>[24]</sup>。在侵袭转移层面, M2 是 TGF- $\beta$ 、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等 EMT 诱导因子的主要来源, 激活 Smad/MAPK 通路上调 Snail 等转录因子, 赋予肿瘤细胞高侵袭表型<sup>[25]</sup>。在血管生成层面, M2 大量分泌血管内皮生长因子-A(VEGF-A)、血小板源性生长因子-BB(platelet derived growth factor-BB, PDGF-BB)等诱导病理性血管形成, 并参与血管拟态构建。在免疫抑制层面, M2 通过 IL-10/TGF- $\beta$  阻断树突状细胞成熟, Arg-1 消耗精氨酸致 T 细胞活化缺陷, 招募 Treg 和 MDSC, 并上调 PD-L1 诱导 T 细胞凋亡<sup>[26]</sup>。在定植增殖层面, M2 与肿瘤细胞通过 CSF-1/EGF 等形成双向旁分泌环路, 激活 PI3K/Akt 和 MAPK 通路加速克隆扩张; 骨桥蛋白增强黏附和存活信号, 抑制失巢凋亡<sup>[27]</sup>。KRAS 突变肿瘤细胞通过分泌粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、CCL2 选择性驱动 M2 样 TAMs 扩增, BRAF 突变依赖 CSF-1 信号重编程巨噬细胞, APC 缺失经 Wnt/ $\beta$ -catenin 强化 M2 偏倚, 构成了肿瘤分子分型驱动的极化异质性基础。

2.3 M1/M2 型极化动态平衡对肝转移的双向调控作用 结直肠癌肝转移的发生与否, 在免疫层面取决于 M1 型抗肿瘤效应与 M2 型促转移效应之间的动态平衡与博弈。在肿瘤初期, 原发灶局部产生的 IFN- $\gamma$ 、损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMPs)及肠道菌群产物 LPS 等信号驱动浸润巨噬细胞向 M1 方向极化, 此阶段 M1 主导的免疫监视可有效清除大部分入血的循环肿瘤细胞, 肝脏微环境中 M1 型的 KCs 通过主动识别并捕获血管内循环肿瘤细胞, 并向 CD8<sup>+</sup> T 细胞进行抗原交叉呈递, 从而维持对肝内微转移灶的免疫警觉与抑制状态<sup>[28]</sup>。肿瘤进展中 M1/M2 平衡逐渐倾斜: CSF-1、乳酸、CCL2 募集单核细胞并诱导 M2 分化; 缺氧/HIF-1 $\alpha$  上调 Arg-1 与 VEGF, 驱动 M1 $\rightarrow$ M2 漂移; 凋亡肿瘤细胞磷脂酰丝氨酸经

TAM/Tyro3 信号促使 M2 型极化<sup>[29]</sup>。关键转折在微转移灶(<1 mm<sup>3</sup>)建立功能性血供后,M1 主导的免疫清除被 M2 正反馈取代,M1/M2 比值不可逆倒置,标志由免疫清除转入逃逸与显性进展<sup>[30]</sup>。常微分方程模型定量刻画 IL-10/CSF-1 正反馈与 IFN- $\gamma$ /IL-12 负反馈的非线性,揭示 M1/M2“双稳态”——微小扰动即可触发相变,为干预时间窗提供理论支撑<sup>[31]</sup>。Li 等<sup>[32]</sup>指出,M2 占优后肝转移灶滑向免疫豁免与快速进展期,M2 信号构成自我强化的恶性环路。因此,阻断 M1→M2 漂移的关键分子开关,恢复动态平衡,是巨噬细胞靶向抗肝转移治疗的核心策略。

### 3 巨噬细胞 M1/M2 型极化在结直肠癌肝转移中的最新研究进展

3.1 关键调控分子与新信号通路 非编码 RNA 调控巨噬细胞极化与肝转移的关系备受关注。miR-155 靶向 SOCS1 解除 STAT1 负调控,驱动 M1 型极化并阻滞肝转移灶形成<sup>[33]</sup>;miR-21 则活化 PI3K/Akt 通路,促进 M2 型极化,其在肝转移 TAMs 中的表达较原发灶明显升高<sup>[34]</sup>。长链非编码 RNA 方面,lncRNA MM2P 作为 M2 型极化的上游驱动因子,通过调控 STAT6 磷酸化维持 M2 转录程序<sup>[35]</sup>。代谢层面,肿瘤来源的琥珀酸经 SUCNR1 激活 HIF-1 $\alpha$  以稳定 IL-1 $\beta$ ,但在慢性缺氧条件下,持续琥珀酸信号又通过 HIF-1 $\alpha$  启动 M2 基因程序,促使长期 M2 偏倚;IDO1 在 M2 型 TAMs 中高表达,其产物犬尿氨酸经 AhR 推动 Treg 扩增与免疫抑制<sup>[36]</sup>。m6A 修饰层面,METTL3 介导的 m6A 加速 JAK1 mRNA 降解,削弱 STAT1 信号从而抑制 M1 极化;FTO 去甲基化酶则稳定 STAT3 转录本,驱动 M2 分化<sup>[37]</sup>。代谢检查点 mTORC1 借 HIF-1 $\alpha$  与糖酵解推动 M1, mTORC2 经 AKT 促进 M2,二者平衡决定极化方向,构成潜在可干预节点。

3.2 肠道菌群介导巨噬细胞极化与肝转移 “肠-肝轴”在巨噬细胞极化与结直肠癌肝转移中的作用已成为研究热点。Zheng 等<sup>[38]</sup>研究表明,具核梭杆菌感染会导致肿瘤部位 TAMs 浸润增加,促进 M2 型极化并加速 CRC 进展,且通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路促进 M2 型巨噬细胞极化;同时具核梭杆菌还可与巨噬细胞等免疫细胞结合,触发肠道黏膜免疫抑制,为 CRC 细胞生存创造有利微环境<sup>[39]</sup>。脆弱拟杆菌可通过其毒素或其他代谢产物,营造促炎和免疫抑制的微环境,间接促进巨噬细胞的 M2 样极化,从而可能加速肝转移灶生长<sup>[40]</sup>。在菌群代谢产物方面,短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)中的丁酸被证实通过抑制 HDAC 活性,增强组蛋白 H3K27 乙酰化,重塑巨噬细胞染色质可及性,恢复促炎因子的转录活性和 M1 表型;而菌群失调导致的丁酸减少则解除了对 M2 型极化的抑制。次级胆汁酸脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)通过激活巨噬细胞 G 蛋白偶联胆汁酸受体 1(G protein-coupled receptor for bile acids, TGR5)受体促进 M2 型极化,而另一种次级胆汁酸石胆酸(lithocholic acid, LCA)则可拮抗此效应,提示胆汁酸代谢谱的干预可调节肝脏免疫微环境<sup>[41]</sup>。此外,广谱抗生素预处理清除肠道菌群后,肝转移灶 M2 型 TAMs 比例下降,进一步证实了菌群对肝内巨噬细胞极化的持续远程调控作用<sup>[42]</sup>。

3.3 靶向巨噬细胞极化的诊疗标志物与治疗策略 在液体活检领域,循环外泌体表面 CD163 与 CD206 可区分健康个体、CRC 原发及肝转移患者,其内含的 miR-21-5p 和 miR-146a-5p 联合血清 sCD163、CCL2 所构建的“M2 极化评分”可独立预测肝转移风险与术后复发<sup>[43]</sup>。血清 sCD163、sCD206 及 IL-10、CCL2 等 M2 标志物水平与转移负荷呈正相关,拓展了极化评估维度。分子影像方面,靶向 CD206 的 PET/CT 探针和基于 TTR1 的 MR 探针已实现肝转移灶 M2 浸润的活体可视化与定量<sup>[44]</sup>。组织病理上,M1/M2 空间互作图谱联合免疫评分预后分层优于 TNM 分期,单细胞组学定义的 SPP1<sup>+</sup>、C1QC<sup>+</sup> 亚群预测更精准<sup>[45]</sup>。耐药层面,M2 型巨噬细胞的极化优势可驱动靶向治疗与化疗耐药<sup>[46]</sup>,M1/M2 型极化状态有望作为伴随诊断指标指导个体化治疗。治疗上,干预策略已形成清除 M2、重编程 M2 为 M1、增强 M1 功能三大路径。CSF-1R 抑制剂培西达替尼可缩减肝转移负荷,但单药疗效有限;CD40 激动剂恢复 M1 功能,联合 PD-1 抑制剂可逆转免疫耐药;STAT3 抑制剂与 PI3K $\gamma$  抑制剂分别阻断 M2 信号和诱导 M2 向 M1 转化;天然产物如黄芩素、小檗碱均可调控 M1/M2 平衡并减少肝转移结节<sup>[47]</sup>。M2 重编程与免疫检查点抑制剂联用可提升 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润,将“冷”瘤转化为“热”瘤,相关临床试验正在推进。

### 4 当前研究存在的问题与局限性

当前研究面临多重交织的瓶颈。在表型界定上,M1/M2 二分法标准混乱——CD163、CD206 在人肝 KCs 中组成性表达且可共标,中外研究检测判读尺度不一,使“M1/M2 比值”难以横向比对;单细胞组学揭示的 SPP1<sup>+</sup>促血管亚群、C1QC<sup>+</sup>免疫调控亚群远超二元框架,亟需多组学共识性分型<sup>[48]</sup>。在机制层面,体外 LPS/IFN- $\gamma$  与 IL-4/IL-13 诱导难以模拟体内血流剪切、肝窦接触、代谢物梯度与缺氧波动等序贯信号的持续塑形;M1-M2 中间状态的功能特性与可逆条件不明,深部活体成像技术仍未突破<sup>[49]</sup>。在转化方面,靶向精度与疗效均受制约;CSF-1R 等靶点并非巨噬细胞独有,阻断可耗竭 KCs 并致脱靶毒性;肝脏免疫耐受削弱重编程效果;KRAS、BRAF 等突变驱动 M2 亚群多样性,使单通路抑制后代偿旁路激活,乳酸、腺苷等代谢物亦可独立维持免疫抑制;且与化疗或免疫检查点抑制剂联用时,给药时序与剂量配比缺乏循证依据<sup>[50]</sup>。

### 5 小结与展望

巨噬细胞 M1/M2 型极化失衡是结直肠癌肝转移核心免疫驱动力:M1 经抗原提呈、NO/ROS 杀伤、激活适应性免疫和抗血管生成阻断转移,M2 则借预转移微环境改造、EMT、促血管淋巴管生成和深度免疫抑制推动演进,二者平衡直接决定微小病灶被清除或进展。非编码 RNA(miR-155/21、lncRNA MM2P)、m6A 修饰、代谢重编程(琥珀酸-HIF-1 $\alpha$  轴、IDO1-犬尿氨酸-AhR)及肠-肝轴等新层面极大拓展了极化上游调控网络;外泌体 CD163/CD206 液体活检、CD206 靶向分子影像及 CSF-1R 抑制剂、CD40 激动剂、STAT3/PI3K $\gamma$  抑制剂等策略正加速临床转化。但表型界定、动态解析、转化效能与互作网络等瓶颈仍然存在。未来需建立超越 M1/M2 的 TAM 功能分型共识,发展活体谱系追踪以揭示体内极化切换全貌,系统解析巨噬细胞与星

状细胞、肝窦内皮、Treg、MDSC 及菌群代谢物的多维互作,挖掘极化开关的决定性表现与代谢检查点,鉴定高特异、低毒靶点。临床上,外泌体极化标志物联合 ctDNA 的多参数液体活检模型有望实现高危者极早期预警和术后微小残留监测;M2 靶向分子影像可无创实时评估疗效;CSF-1R 抑制剂、CD40 激动剂等重编程策略联合免疫检查点抑制剂,有望将“免疫冷”肝转移灶重塑为“免疫热”表型,突破免疫治疗瓶颈。从极化平衡纠正到微环境全局重塑,巨噬细胞极化研究正成为肝转移免疫治疗范式变革的关键支点。

## 参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3):229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Pawlik TM. Molecular mechanisms of colorectal liver metastases[J]. Cells, 2023, 12(12):1657. DOI: 10.3390/cells12121657.
- [3] Wang Q, Ma W. Revisiting TAM polarization: beyond M1- and M2-type TAM toward clinical precision in macrophage-targeted therapy[J]. Exp Mol Pathol, 2025, 143:104982. DOI: 10.1016/j.yexmp.2025.104982.
- [4] Khanduri I, Maki H, Verma A, et al. New insights into macrophage polarization and its prognostic role in patients with colorectal cancer liver metastasis[J]. BJC Rep, 2024, 2(1):37. DOI: 10.1038/s44276-024-00056-8.
- [5] Xiang J, Wang J, Xiao H, et al. Targeting tumor-associated macrophages in colon cancer: Mechanisms and therapeutic strategies[J]. Front Immunol, 2025, 16:1573917. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1573917.
- [6] Wu Y, Hirschi KK. Tissue-resident macrophage development and function[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 8:617879. DOI: 10.3389/fcell.2020.617879.
- [7] Pizzurro GA, Miller-Jensen K. Reframing macrophage diversity with network motifs[J]. Trends Immunol, 2023, 44(12):965-970. DOI: 10.1016/j.it.2023.10.009.
- [8] Wen Y, Lambrecht J, Ju C, et al. Hepatic macrophages in liver homeostasis and diseases-diversity, plasticity and therapeutic opportunities[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(1):45-56. DOI: 10.1038/s41423-020-00558-8.
- [9] Peng Y, Zhou M, Yang H, et al. Regulatory mechanism of M1/M2 macrophage polarization in the development of autoimmune diseases[J]. Mediators Inflamm, 2023, 2023:8821610. DOI: 10.1155/2023/8821610.
- [10] Li P, Ma C, Li J, et al. Proteomic characterization of four subtypes of M2 macrophages derived from human THP-1 cells[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2022, 23(5):407-422. DOI: 10.1631/jzus.B2100930.
- [11] Ricketts TD, Prieto-Dominguez N, Gowda PS, et al. Mechanisms of macrophage plasticity in the tumor environment: Manipulating activation state to improve outcomes[J]. Front Immunol, 2021, 12:642285. DOI: 10.3389/fimmu.2021.642285.
- [12] Peng M, Li N, Wang H, et al. Macrophages: subtypes, distribution, polarization, immunomodulatory functions, and therapeutics[J]. MedComm (2020), 2025, 6(8):e70304. DOI: 10.1002/mco2.70304.
- [13] Liu J, Wang M, Zhao Y. The regulatory network of transcription factors in macrophage polarization[J]. Immunotargets Ther, 2025, 14:555-575. DOI: 10.2147/ITT.S494550.
- [14] Viola A, Munari F, Sánchez-Rodríguez R, et al. The metabolic signature of macrophage responses[J]. Front Immunol, 2019, 10:1462. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01462.
- [15] Tu W, Gong J, Zhou Z, et al. TCF4 enhances hepatic metastasis of colorectal cancer by regulating tumor-associated macrophage via CCL2/CCR2 signaling[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(10):882. DOI: 10.1038/s41419-021-04166-w.
- [16] Chang M, Feng M, Lei Y, et al. Integrated single-cell and spatial transcriptomic analysis reveals mCAF-SPP1<sup>+</sup> macrophage-T cell crosstalk shaping immunosuppressive niches in colorectal cancer liver metastasis[J]. J Transl Med, 2026, 24(1):529. DOI: 10.1186/s12967-026-07978-6.
- [17] Khanduri I, Maru DM, Parra ER. Exploratory study of macrophage polarization and spatial distribution in colorectal cancer liver metastasis: A pilot study[J]. Front Immunol, 2023, 14:1223864. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1223864.
- [18] Xue T, Yan K, Cai Y, et al. Prognostic significance of CD163<sup>+</sup> tumor-associated macrophages in colorectal cancer[J]. World J Surg Oncol, 2021, 19(1):186. DOI: 10.1186/s12957-021-02299-y.
- [19] Cui YL, Li HK, Zhou HY, et al. Correlations of tumor-associated macrophage subtypes with liver metastases of colorectal cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(2):1003-1007. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.2.1003.
- [20] Palmer N, Khakoo S, Sanchez-Elsner T, et al. Enhancing natural killer cell anti-tumour activity through macrophage manipulation[J]. Front Immunol, 2025, 16:1656925. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1656925.
- [21] Basak D, Uddin MN, Hancock J. The role of oxidative stress and its counteractive utility in colorectal cancer (CRC)[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(11):3336. DOI: 10.3390/cancers12113336.
- [22] Murugan D, Murugesan V, Panchapakesan B, et al. Nanoparticle enhancement of natural killer (NK) cell-based immunotherapy[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(21):5438. DOI: 10.3390/cancers14215438.
- [23] Dong Y, Ma Y, Yu Q, et al. Inosine alleviates colorectal cancer liver metastasis by promoting M1 macrophage polarization and modulating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Front Immunol, 2026, 17:1780972. DOI: 10.3389/fimmu.2026.1780972.
- [24] Wang Y, Jia J, Wang F, et al. Pre-metastatic niche: formation, characteristics and therapeutic implication[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1):236. DOI: 10.1038/s41392-024-01937-7.
- [25] Zhang H, Nie J, Bao Z, et al. FOXC1 promotes EMT and colorectal cancer progression by attracting M2 macrophages via the TGF- $\beta$ /Smad2/3/snail pathway[J]. Cell Signal, 2025, 130:111680. DOI: 10.1016/j.cellsig.2025.111680.
- [26] Xu J, Ding L, Mei J, et al. Dual roles and therapeutic targeting of

- tumor-associated macrophages in tumor microenvironments[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1):268. DOI: 10.1038/s41392-025-02325-5.
- [27] Dong N, Shi X, Wang S, et al. M2 macrophages mediate sorafenib resistance by secreting HGF in a feed-forward manner in hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(1):22-33. DOI: 10.1038/s41416-019-0482-x.
- [28] Jiang H, Pang J, Li T, et al. PD-1 regulates the anti-tumor immune function of macrophages through JAK2-STAT3 signaling pathway in colorectal cancer tumor microenvironment[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1):502. DOI: 10.1186/s12967-025-06469-4.
- [29] Liang X, Luo M, Shao B, et al. Phosphatidylserine released from apoptotic cells in tumor induces M2-like macrophage polarization through the PSR-STAT3-JMJD3 axis[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(3):205-222. DOI: 10.1002/cac2.12272.
- [30] Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(6):816-826. DOI: 10.1038/ncb3169.
- [31] Zhao C, Mirando AC, Sové RJ, et al. A mechanistic integrative computational model of macrophage polarization: Implications in human pathophysiology[J]. *PLoS Comput Biol*, 2019, 15(11):e1007468. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007468.
- [32] Li S, Hao L, Hu X. Biological roles and clinical therapeutic applications of tumor-associated macrophages in colorectal liver metastasis[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 8429-8443. DOI: 10.2147/JIR.S493656.
- [33] Khayati S, Dehnavi S, Sadeghi M, et al. The potential role of miRNA in regulating macrophage polarization[J]. *Heliyon*, 2023, 9(11):e21615. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e21615.
- [34] Liang C, Wang S, Wu C, et al. Role of the AKT signaling pathway in regulating tumor-associated macrophage polarization and in the tumor microenvironment: A review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2025, 104(5):e41379. DOI: 10.1097/MD.00000000000041379.
- [35] Cao J, Dong R, Jiang L, et al. LncRNA-MM2P identified as a modulator of macrophage M2 polarization[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(2):292-305. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0145.
- [36] Gargaro M, Manni G, Scalisi G, et al. Tryptophan metabolites at the crossroad of immune-cell interaction via the aryl hydrocarbon receptor: Implications for tumor immunotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4644. DOI: 10.3390/ijms22094644.
- [37] Gu X, Zhang Y, Li D, et al. N6-methyladenosine demethylase FTO promotes M1 and M2 macrophage activation[J]. *Cell Signal*, 2020, 69:109553. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109553.
- [38] Zheng W, Wang Y, Sun H, et al. The role of fusobacterium nucleatum in macrophage M2 polarization and NF- $\kappa$ B pathway activation in colorectal cancer[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1549564. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1549564.
- [39] Sakamoto Y, Mima K, Ishimoto T, et al. Relationship between fusobacterium nucleatum and antitumor immunity in colorectal cancer liver metastasis[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(11):4470-4477. DOI: 10.1111/cas.15126.
- [40] Saito R, Shigematsu Y, Amori M, et al. Association of enterotoxigenic bacteroides fragilis with Immune modulation in colorectal cancer liver metastasis[J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(17):2733. DOI: 10.3390/cancers17172733.
- [41] Tong Y, Lou X. Interplay between bile acids, gut microbiota, and the tumor immune microenvironment: mechanistic insights and therapeutic strategies[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1638352. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1638352.
- [42] Gu J, Xu X, Li X, et al. Tumor-resident microbiota contributes to colorectal cancer liver metastasis by lactylation and immune modulation[J]. *Oncogene*, 2024, 43(31):2389-2404. DOI: 10.1038/s41388-024-03080-7.
- [43] Huang M, Cheng L, Mo S, et al. Evaluation of colorectal cancer liver metastases based on liquid biopsy combined with folate receptor-Positive circulating tumor cells and HSP90[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:912016. DOI: 10.3389/fonc.2022.912016.
- [44] Li S, Maes A, Vermassen T, et al. PET and SPECT imaging of macrophages in the tumor stroma: An update[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(14):5075. DOI: 10.3390/jcm14145075.
- [45] Wang PX, Zhong YC, Zheng WJ, et al. Multi-omic profiling identifies TREM2<sup>+</sup> lipid-laden macrophages as inflammatory drivers and therapeutic targets of colorectal cancer liver metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2026, 656:218657. DOI: 10.1016/j.canlet.2026.218657.
- [46] Kuang J, Li J, Zhou S, et al. Genomic and micro-environmental insights into drug resistance in colorectal cancer liver metastases[J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1):241. DOI: 10.1007/s12672-025-01976-8.
- [47] Voissière A, Gomez-Roca C, Chabaud S, et al. The CSF-1R inhibitor pexidartinib affects FLT3-dependent DC differentiation and may antagonize durvalumab effect in patients with advanced cancers[J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(731):eadd1834. DOI: 10.1126/scitranslmed.add1834.
- [48] Kang W, Zhang Z, Li W, et al Breaching the immune-cold barrier in pMMR/MSS metastatic colorectal cancer: emerging strategies beyond standard care[J]. *Front Immunol*, 2026, 17:1773002. DOI: 10.3389/fimmu.2026.1773002.
- [49] Alrefai H, Lin B, Elkholi A, et al. Xenoline-polarized macrophages as an alternative in vitro model of tumor-associated macrophages in glioblastoma[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2025, 13(1):137. DOI: 10.1186/s40478-025-02057-1.
- [50] Zhu W, Chu Y, Gao P. Metabolic-immune nexus in tumor microenvironment: From mechanistic insights to therapeutic opportunities[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2025, 38(24):3317-3331. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003908.

(收稿日期:2026-06-10)