

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.001

指南与共识

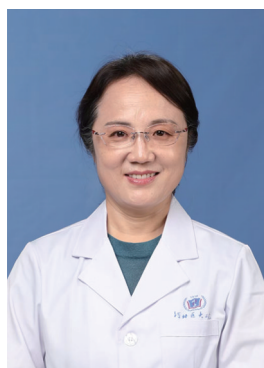
中国成人呼吸系统疾病家庭氧疗指南(2024 年)解读: 重点更新与临床实践优化

宫小薇, 袁雅冬

基金项目: 河北省科技创新基地项目(246Z7704G)

作者单位: 050000 石家庄, 河北医科大学第二医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 袁雅冬, E-mail: yyd1108@126.com



袁雅冬, 河北医科大学第二医院呼吸与危重症医学二科主任医师, 教授, 博士研究生导师, 长江学者。现任河北省药学会呼吸专委会主任委员, 河北省住院医师规范化培训内科专业委员会主任委员, 河北省呼吸系统疾病临床医学研究中心主任, 河北省呼吸系统疾病临床医学研究质量促进中心主任。兼任中国医师协会呼吸分会常委, 中国控烟协会呼吸病防治专委会常委暨肺功能学组副组长, 中华医学会呼吸分会肺血管疾病组成员, 中国老年医学会呼吸病专委会委员, 中华预防医学会呼吸病预防与控制专业委员会委员, 中国中药协会呼吸病药物研究专业委员会委员(第一届), 教育部高等学校临床医学类专业教学指导委员会委员。河北省第一第二批援鄂医疗队长, 2020 年全国先进工作者, 全国卫生健康系统新冠肺炎疫情防控工作先进个人, 一线医务人员抗疫巾帼英雄、河北省抗疫最美医生。

【关键词】 呼吸系统疾病; 家庭氧疗; 解读

【中图分类号】 R459.6; R56

【文献标识码】 A

1 指南制定背景与中国特色

慢性呼吸系统疾病(chronic respiratory diseases, CRDs)是一组以慢性气道和/或肺实质病变为主要特征的疾病群, 包括慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、支气管哮喘、尘肺病及间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)等。根据 2020 年中国疾病负担研究报告, CRDs 居我国居民死因顺位第四位, 占总死亡人口的 8.67%^[1]。其疾病进展的核心病理生理特征为低氧血症, 这一指标对疾病预后具有重要预测价值。

动脉血氧分压(PaO_2)与血氧饱和度(SpO_2)是临床上评估低氧血症的 2 个重要指标。根据国际共识标准^[2-5], 按严重程度可将低氧血症分为 3 级, 即轻、中、重度低氧血症, 尽管标准不完全统一, 但普遍认为在正常生理条件下, SpO_2 为 92% 时对应的 PaO_2 为 64 mmHg, 因此当 $\text{SpO}_2 < 92\%$ 时, 建议密切监测或做血气分析; 当 $\text{SpO}_2 < 90\%$ 时, 提示患者有低氧血症。

病因学上主要涉及四大机制: 肺实质病变、肺血管

疾病、气道功能障碍及其他系统性疾病(如高原暴露、神经肌肉性低通气、右向左分流等)。静息状态下 $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg 的持续性低氧血症通常标志着 CRDs 进入终末期^[2], 此类患者是长期氧疗(long-term oxygen therapy, LTOT)的首要适应人群。

世界卫生组织(WHO)已将氧疗列为缺氧性疾病的基石治疗。随着医疗技术进步, 氧疗模式已从传统院内治疗扩展至家庭场景, 形成完整的家庭氧疗(home oxygen therapy, HOT)体系。流行病学研究显示, 全球 CRDs 患者对 HOT 的需求呈现显著增长趋势^[6-8]。与此同时医疗支出亦不容忽视。欧盟数据显示, 呼吸系统疾病相关医疗费用已占年度卫生预算的 6%^[9]。有相当比例医护人员、患者对氧疗的适应证、治疗时长和目标血氧饱和度认知不足^[10]。凸显了规范 LTOT 临床应用标准的重要性。

患者治疗依从性是影响氧疗疗效的关键变量, 多项研究证实患者治疗依从性仅 45%~70%^[11], 通过系统化的患者教育及多学科团队支持, 依从性可显著提

升 21%~38%。然而现状调研揭示,仅 35% 患者接受规范化的疗效再评估,且呼吸专科医师的评估执行率显著优于全科医师(65% vs. 17%)^[12],反映基层医疗存在明显短板。

基于当前临床需求,《中国成人呼吸系统疾病家庭氧疗指南(2024 年)》^[2]系统规范了家庭氧疗的临床应用,包括 LTOT、夜间氧疗(nocturnal oxygen therapy, NOT)、移动氧疗(ambulatory oxygen therapy, AOT)、姑息氧疗(palliative oxygen therapy, POT)和短时间冲击氧疗(short-burst oxygen therapy, SBOT)五大氧疗模式(表 1),该指南的颁布为临床医师提供了循证依据与实践规范,对提升我国 CRDs 管理水平具有重要意义。

表 1 不同类型家庭氧疗方式的定义及适应证^[2]

氧疗方式	定义	适应证
长期氧疗	长期每天连续使用氧气不少于 15 h	COPD、间质性肺病、肺动脉高压、慢性心力衰竭等导致的慢性呼吸衰竭或缺氧
夜间氧疗	夜间睡眠时进行的氧疗	睡眠时出现低氧血症的患者
移动氧疗	运动和日常活动中,通过可移动的氧气装置进行氧疗	运动或活动时 SpO ₂ <88% 的 COPD、间质性肺疾病患者
姑息氧疗	终末期患者为缓解呼吸困难进行的氧疗	生命终末期临终关怀的患者
短时间冲击氧疗	活动前或急性呼吸困难发作时短时间内使用的氧疗	活动、急性呼吸困难、术后恢复期需要临时氧疗的患者

2 慢性呼吸系统疾病的氧疗建议

现有循证医学证据表明,LTOT 仅对重度静息性低氧血症患者具有明确临床获益^[5,13-14]。对于其他类型的低氧血症患者(如单纯运动性低氧或夜间低氧),目前未能证实 LTOT 可改善长期预后。因此,除非存在严重的劳力性低氧血症(运动中 SpO₂<88%),否则通常不建议常规实施氧疗^[15]。这一推荐意见基于多项临床研究的综合评估结果,旨在确保氧疗的合理应用。

2.1 COPD 作为 CRDs 中最具代表性的疾病类型,COPD 的 HOT 使用率在全球范围内呈现持续上升趋势。一项基于美国医保数据的纵向研究(2001—2010 年)显示,COPD 患者的氧疗使用比例从 2001 年的 33.1%显著上升至 2010 年的 40.5%^[6]。约 20% 的 COPD 患者在无明确适应证情况下接受 LTOT 治疗^[10]。美国 NETT 和 COPDGene 研究分别报告 41% 和 68% 的中度低氧血症患者遵医嘱接受 LTOT^[16-17]。中国首个全国性 COPD 流行病学调查(样本量>5 万)揭示,仅 2.6% 患者知晓病情,12% 接受过肺功能检查,

这直接影响 LTOT 的规范应用^[10,18]。这些发现凸显了在全球范围内推动 COPD 规范化诊疗和氧疗合理应用的紧迫性。

基于当前循证医学证据,COPD 的 HOT 推荐采用分级管理策略:对于严重低氧血症(静息 PaO₂≤55 mmHg/SpO₂≤88%;或 PaO₂ 55~60 mmHg/SpO₂ 88%~89%,伴红细胞增多、水肿或肺型 P 波)患者强烈推荐 LTOT(A 级推荐),如此类患者合并 PaCO₂ 升高,在氧疗过程中应给予密切的监测与指导,或者联合使用无创呼吸机;而单纯夜间低氧血症患者因不能降低病死率,不建议常规应用(C 级推荐)^[19]。严重的劳力性低氧血症(SpO₂<88%)患者可考虑运动时氧疗(C 级推荐),采用自动氧滴定法较恒定吸氧更能改善氧合和运动耐力^[2]。但单纯劳力性低氧血症患者不建议常规氧疗(A 级推荐)。当前临床实践中,医护人员和患者对 LTOT 适应证、疗程及目标 SpO₂ 的认知不足仍是规范应用的主要障碍。

关于 LTOT 的临床应用,现有证据支持每日氧疗时间至少 15 h(A 级推荐)。研究证实每日吸氧>15 h 可改善生存率,但 24 h 吸氧与 15 h 相比未见额外获益(RR 0.99,95%CI 0.95~1.03)^[20]。LTOT 适用于临床稳定且接受规范治疗≥1 个月的患者,急性加重期后患者需间隔 1~3 个月重新评估氧疗指征^[21-22]。

2.2 ILD ILD 患者中静息低氧血症的患病率较低(3.5%),但劳力性低氧血症表现突出且较 COPD 患者更为显著^[23-25]。因此 ILD 患者接受氧疗比例亦较高,达 21%~28%^[7-8]。研究证实 AOT 可显著改善患者运动耐量[6 分钟步行试验(6MWD)增加 18.5 m,P=0.001]、呼吸困难评分及生活质量[金氏简明间质性肺疾病问卷(KBILD)评分提高 3.7 分,P<0.001]^[26-28]。另一项 RCT(n=62)研究显示,对于静息严重低氧的 ILD 患者,LTOT 组与对照组 3 年死亡率差异无统计学意义(均为 91%),但 67% 的患者因主观症状改善选择继续氧疗^[26]。关于 LTOT 在 ILD 患者中的应用,目前缺乏高质量研究证据。基于 COPD 相关证据的类推,本指南建议对符合以下标准的 ILD 患者实施 LTOT:(1)静息 PaO₂≤55 mmHg 或 SpO₂≤88%;(2)合并并发症(外周水肿、红细胞增多症或肺动脉高压)且 PaO₂≤60 mmHg 或 SpO₂≤90%。

此外,运动评估是 ILD 患者管理的重要环节,推荐通过心肺运动试验或 6MWD 筛查活动性低氧血症。因此,指南推荐对活动期间出现严重低氧血症(SpO₂<88%)的 ILD 患者实施 AOT 治疗。

2.3 阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea,

OSA) OSA 作为睡眠呼吸障碍的主要类型,全球患病率为 2%~14%^[29]。治疗方面,目前指南推荐无创正压通气(NIPPV)作为基础治疗,但患者长期治疗依从性仅为 60%~70%^[30],这一现象凸显了优化治疗模式和加强患者管理的重要性。对于经充分 NIPPV 治疗后阻塞事件已控制,仍出现 $\text{SpO}_2 \leq 88\%$ 持续 ≥ 5 min 者,建议联合氧疗(初始 1 L/min,滴定至 SpO_2 维持在 88%~94%)^[31]。

2.4 肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH) 氧疗在 PH 患者的综合管理中具有重要地位。国内外权威指南一致推荐:对于静息状态下 $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg ($\text{SpO}_2 < 90\%$) 的 PH 患者,LTOT 可显著改善临床症状并减轻活动后呼吸困难^[32-33]。由于大型临床研究数据不多,目前 PH 氧疗标准主要基于 COPD 的研究证据制订^[34]。

氧疗对 PH 患者具有多方面的生理学效应:氧疗可改善血流动力学,降低 PH 患者的肺血管阻力(PVR 由 14.1 ± 1.4 WU 降至 10.6 ± 1.0 WU)并提升运动耐量(6MWD 增加 28.5 m)^[35-36],但 2 项研究分别为 30 min 纯氧及 3 周低流量吸氧(3 L/min)。Ulrich 等^[24]进一步研究表明,对于动脉型肺动脉高压(PAH)或慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)患者,辅助氧疗可有效改善运动耐量和生活质量,这一效应在合并运动性低氧血症或睡眠障碍的患者群体中尤为显著。但现有研究的氧疗干预周期普遍较短(最长 5 周),其长期临床获益仍需进一步验证。一项观察性研究提示,严重 DLCO 降低($<40\%$ 预计值)且未使用氧疗的 PAH 患者死亡风险显著增加^[37]。但该研究存在明显的选择偏倚,因氧疗组患者同时接受了更积极的靶向药物治疗,这一混杂因素可能影响结果的可靠性。未来需开展多中心随机对照试验,重点评估长期氧疗对血流动力学参数、运动能力和长期预后的影响,以建立循证医学证据支持的氧疗规范。

2.5 CRDs 患者高原旅行的建议 CRDs 患者的高原旅行管理需基于严格的临床评估和个体化干预策略。对于 COPD 患者,当存在严重气流受限($\text{FEV}_1 < 30\%$ 预计值)或未纠正的低氧血症(海平面静息 $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg 或 $\text{SpO}_2 \leq 88\%$)伴高碳酸血症($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg)时,应避免高原旅行。临床研究表明,中重度 COPD 患者(FEV_1 30%~80%预计值)在海拔 2 048 m 地区采用夜间氧疗(3 L/min)可显著改善氧合状态[呼吸暂停低通气指数(AHI)降低,睡眠效率提高],使高海拔相关不良事件风险降低 84.6%^[38]。对于需长期无创通气的高碳酸血症患者,应维持 SpO_2 在 88%~92%。

肺血管疾病患者的高原旅行需满足 NYHA 心功能分级维持在 I~II 级。当海平面静息 $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg 或 $\text{SpO}_2 < 92\%$ 时,必须持续氧疗且旅行海拔限制在 1 500~1 800 m^[39]。虽然 2 048 m 海拔的夜间氧疗可改善氧合和睡眠呼吸暂停,但对运动能力和血流动力学的改善效果有限^[40]。

对于高原病,预防是关键。预防性措施包括:(1)药物预防(乙酰唑胺、地塞米松);(2)确保氧疗设备(便携式制氧机/氧气瓶);(3)渐进式海拔适应。临床医师应综合评估患者状况,制订个体化旅行方案,确保医疗安全。

2.6 LTOT 患者的旅行管理规范 LTOT 患者的旅行管理需建立在专业医学评估基础上。研究表明,不同交通方式存在特定的氧疗管理要求,具体如下:(1)地面交通(汽车/火车)。需重点保障供电和氧气供应,而高铁因安全规范限制氧气瓶携带。(2)航空旅行。慢性呼吸衰竭患者在满足 $\text{PaO}_2 \geq 50$ mmHg 的氧合标准时可安全乘机^[41]。临床评估应结合静息 $\text{SpO}_2 > 95\%$ 和运动试验(6MWT $\text{SpO}_2 > 84\%$),对未达标者(静息 $\text{SpO}_2 < 92\%$ 或 6MWT $\text{SpO}_2 < 84\%$)飞行过程中需应用鼻导管(3 L/min)或文丘里(Venturi)面罩(FiO_2 31%)维持氧疗^[42-43],同时建议限制机舱内活动。但即使静息状态下氧合正常,飞行期间(特别是活动时)仍可能发生显著低氧血症,这与心功能、贫血等合并症相关^[44]。这些发现凸显了出行前专业评估对保障 LTOT 患者安全的重要性。

3 氧疗疗效评估及随访

现有研究表明,在初始氧疗阶段,多数患者处于疾病不稳定状态。然而,在需要重新评估 LTOT 适应证时,临床实践中普遍存在随访评估缺失或患者不再符合治疗标准的现象。Oba 等^[12]对 226 例家庭氧疗患者开展的纵向队列研究显示,35%的受试者在缺乏定期再评估的情况下持续接受 LTOT 治疗;经系统评估后发现,其中 60%的病例存在终止氧疗的潜在可能性。这一发现与 Chaney 等^[45]的研究结果一致,该研究通过治疗师主导的氧疗门诊对 283 例患者(平均住院时间 2.6 ± 0.4 个月)进行评估,结果显示 50.5%的患者已不符合 LTOT 标准,另有 27.9%需要大幅度调整处方。

基于多项循证医学证据,2024 版临床实践指南建立了系统化的家庭氧疗监测体系,其核心要点包括初始评估标准:以动脉血气分析作为基线评估依据,制订个体化氧疗方案时需确立精确的 SpO_2 目标值。指南特别强调目标值的设定应体现疾病特异性差异,推荐将 SpO_2 维持在 88%~94%的生理学适宜范围(不同呼吸系统疾

病的具体目标值参见表 2)。动态监测方案如下。

表 2 常见慢性呼吸系统疾病家庭氧疗的目标 SpO ₂ 范围 ^[2]	
疾病类型	目标 SpO ₂ 范围
COPD 伴高碳酸血症或既往有高碳酸血症的呼吸衰竭者	88%~92%
COPD 不伴高碳酸血症型呼吸衰竭	94%~98%
阻塞性睡眠呼吸暂停	88%~94%
间质性肺疾病	>90%
肺动脉高压	>90%
终末期心力衰竭	>90%
神经肌肉疾病/胸廓疾病	>90%

3.1 社区随访 组建多学科社区医疗团队实施定期评估。首次全面随访应在氧疗启动后 30 d 内完成,评估内容包括:(1)基础生理参数(呼吸频率、SpO₂、血压等);(2)运动耐量(6MWT 等);(3)症状评分(圣乔治呼吸问卷等);(4)用氧安全认知度及治疗依从性^[2,46]。后续随访间隔建议调整为 3~6 个月。

3.2 实验室监测 持续氧疗后第 3、12 个月进行动脉血气分析复查,此后至少每年监测 1 次。同时强调需根据患者临床症状演变、疾病严重程度及进展速度实施个体化调整^[47],见表 3。

临床研究证实采用医联体多学科协作模式可显著改善 COPD 患者的三大关键指标:(1)症状控制水平;(2)肺功能参数;(3)自我管理能力和依从性,其中对提升长期氧疗依从性的效果尤为显著($P<0.01$)。该模式为构建 CRDs 分级诊疗体系提供了重要的实践范式,其经验可推广至社区,优化慢性病管理机制。

表 3 家庭氧疗的随访内容 ^[2]	
随访项目	随访管理内容
症状自我监测能力	对咳嗽、咯痰、呼吸困难等症状是否能够自我监测和评估 家庭是否备有 SpO ₂ 测量仪
用氧安全知识	家庭氧疗中所使用的供氧设备是否配有质量检测报告及产品合格证 供氧设备是否定期进行检测 用氧过程中是否做到安全防护 吸氧操作、流程及步骤是否规范、准确,制氧机清洁消毒
氧疗依从性	吸氧的频率(是否每日吸氧) 每日吸氧持续时间(是否≥15 h) 吸氧流量,是否为低流量吸氧 氧疗时是否注意消毒、加温和湿化 是否认为长期氧疗有利于疾病康复 症状缓解后是否继续氧疗 若病情加重或病情未改善,是否仍坚持氧疗
氧疗的效果	临床症状评估(包括呼吸频率、血压、SpO ₂ 变化、发绀、呼吸困难程度、咳嗽、咯痰等) 生活质量评估(圣乔治呼吸问卷)

4 长期家庭氧疗患者的康复训练管理

LTOT 联合运动康复干预对 COPD 患者的临床效益呈现特征性表现:在运动耐量及心肺功能指标方面差异无统计学意义,但生活质量改善维度具有明确的临床意义,采用圣乔治呼吸问卷评价($MD=-8.22$, $95\%CI -9.32\sim-7.13$, $P<0.01$),BODE 指数评估均提示改善($MD=0.51$, $95\%CI 0.04\sim0.98$, $P=0.03$)^[48]。这一证据支持将联合方案作为个体化康复治疗的备选策略。实施 LTOT 患者的康复训练需严格遵循基础核心原则和患者安全监测两大临床原则。

4.1 基础核心原则 以安全性、有效性和个体化为核心准则,重点改善三大临床终点:(1)体能储备(如 6MWD 等);(2)呼吸功能[如肺功能监测、呼吸困难评分(Borg 呼吸困难量表、改良版英国医学研究委员会呼吸困难量表(mMRC)、圣乔治呼吸问卷等)];(3)生活质量(如健康相关生活质量问卷)^[49]。

4.2 患者安全监测 训练全程需进行持续脉搏氧饱和度监测,指南推荐维持 SpO₂≥88%的安全阈值(I 类推荐,证据等级 B)。当出现运动诱导的低氧血症(定义为运动状态下 SpO₂ 持续性下降>4%基线值或绝对值<85%)时,应当立即启动应急预案:(1)终止当前训练;(2)调整氧流量(推荐递增梯度为 1~2 L/min);(3)安排充分的休息(至少 15 min 静息观察)^[50-51]。

5 基层医院转诊建议

本版指南新增了基层医疗机构患者转诊的规范化建议,依据病情评估结果将转诊需求划分为 3 个等级:普通转诊、紧急转诊和社区持续管理。其中紧急转诊病例需要优先处置,普通转诊则可预约专科门诊就诊。这一分级转诊制度的实施要求基层医疗机构与上级医院建立高效的转诊协作机制和快速通道。详细的转诊流程和标准参见图 1^[2],该流程图为基础医务人员提供了明确的操作指引,有助于提升转诊效率和医疗质量。

6 氧疗设备管理

目前家庭氧疗常见的供氧来源主要有 3 种:压缩氧(即常用的氧气瓶)、液态氧和氧浓缩器(俗称制氧机)。压缩氧浓度稳定(≥99.5%),但体积大,需定期充装,主要适用于短期氧疗或应急备用。液态氧优点为储氧量大,便携性好,但储存条件苛刻(-183℃),主要适用于高流量氧疗需求患者。制氧机可持续供氧,使用便捷,但需电力支持,维护要求高,主要适用于 LTOT 患者。

需要特别指出的是,2024 年 10 月,上海市市场监督管理局对 3 个行政区+3 大电商平台 10 家企业销售

的 11 个品牌 15 批次家用制氧机进行了监督抽查。经检验,有 4 批次不合格,不合格检出率为 26.7%^[52]。主要问题为氧浓度不达标、持续运行稳定性差、安全警示缺失。因此在选择制氧机时要注意资质审查,必须具有医疗器械注册证;可提供全流量段氧浓度检测报告,验证持续运行稳定性(≥ 8 h 测试);售后服务(选择提供定期维护的服务商、确认配件供应保障)等。

日常常用的给氧连接方式包括鼻导管/鼻塞、普通面罩、文丘里面罩、储氧面罩、无创面罩等,每种给氧连接方式的优劣势详见表 4。

无论使用何种氧疗设备,规范化的设备管理是确保家庭氧疗安全有效的关键环节。所有氧疗装置均需遵循严格的使用和维护规范。具体如下:吸氧管道每 3 天清洗,鼻吸头/面罩每次使用后消毒(5%高锰酸钾浸泡或酒精擦拭),每 2 个月更换整套管路。制氧机

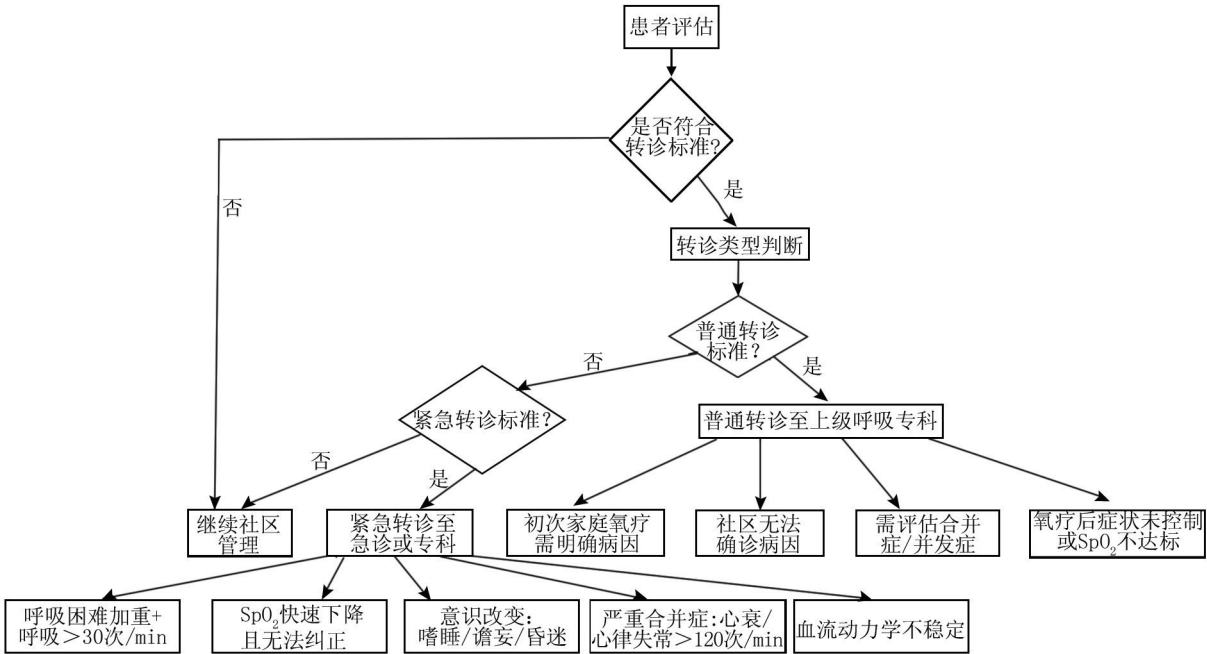


图 1 低氧血症患者转诊流程

表 4 家庭氧疗不同吸氧装置的优势与劣势^[2]

吸氧装置	吸入氧浓度/特点	优势	劣势
鼻导管/鼻塞	1.吸入氧浓度随流量变化 2.氧流量 1~6 L/min 时氧浓度为 24%~50%	1.轻便、舒适(硅胶材质更佳) 2.使用便捷 3.不影响进食、谈话	1.氧浓度不精确,受呼吸方式影响 2.高流量(>4 L/min)易致不适 3.刺激鼻黏膜,严重鼻塞会影响疗效
普通面罩	氧流量为 5~10 L/min 时氧浓度为 35%~55%	1.适用于呼吸性碱中毒患者 2.提供比鼻导管更高的氧浓度	1.覆盖口鼻,可有幽闭感 2.影响讲话、进食
文丘里面罩	1.可提供精确氧浓度(24%~60%) 2.一般氧流量 4~15 L/min 时氧浓度为 24%~60%	广泛用于需要高浓度高流量的 I 型呼吸衰竭	高氧流量会增加治疗成本
储氧面罩	氧流量 10~15 L/min 时氧浓度为 80%~95%	提供更高浓度氧气	氧流量<10 L/min 会导致储氧袋塌陷
无创面罩	氧流量 5~25 L/min 时氧浓度一般在 45%~50%	1.与有创机械通气相比并发症更少、成本更低 2.易于实施,患者接受度高	1.缺乏对气道的控制 2.通气压力有限 3.气道通路难以密闭(漏气、胃胀气);呼吸道湿化和引流不够充分,口咽干燥,排痰障碍 4.缺乏完整的监测装置 5.有误吸的风险 6.面罩还可导致面部压伤、幽闭恐惧症等

维护重点为两级过滤系统:一级过滤器每 1~2 周清洗/更换,二级过滤器每 3 个月更换(视使用环境调整)。低流量氧疗($\leq 4\text{ L/min}$)通常无需湿化,但气管切开等特殊患者需规范湿化治疗。所有操作前必须严格执行手卫生标准。

此外“互联网+氧疗租赁”创新模式通过设备租赁、远程监控和实时数据传输,显著提高了治疗依从性,代表了呼吸慢病管理的重要实践创新。

7 总结与展望

2024 版指南填补了国内 HOT 临床实践的空白。强调精准氧疗:需基于动脉血气($\text{PaO}_2 \leq 55\text{ mmHg}$ 或 $\text{SpO}_2 \leq 88\%$)或特定临床场景(如肺动脉高压、右心功能不全伴有夜间低氧)启动,避免无指征滥用。标志着我国家庭氧疗从经验性应用迈向循证规范化管理。未来需通过技术赋能、政策支持、多学科协作,实现氧疗的精准普及,最终降低呼吸慢病致残率与死亡率。

参考文献

[1] 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心, 国家卫生健康委统计信息中心. 中国全因死亡数据集 2021 [M]. 北京:中国科学技术出版社, 2022 .

[2] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 中国成人呼吸系统疾病家庭氧疗指南(2024 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2025, 24 (1): 11-27. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20241016-00818.

[3] 钟南山, 陆再英. 内科学 [M]. 10 版. 北京:人民卫生出版社, 2024 .

[4] Sharma M, Joshi S, Banjade P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023 Guidelines Reviewed [J]. Open Respir Med J, 2024, 18:e18743064279064.

[5] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2025 Report) [M/OL]. 2025. <https://goldcopd.org>.

[6] Analyzing Demographics of COPD Oxygen Therapy Patients [N]. Pharmacy Times, 2015 .

[7] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials [J]. Lancet, 2011, 377 (9779): 1760-1769. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.

[8] King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. N Engl J Med, 2014, 370 (22): 2083-2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.

[9] Forum of International Respiratory Societies. The Global Impact of Respiratory Disease [M/OL]. 3rd ed, European Respiratory Society, 2021. World Health Organization, <https://www.who.int/publications/m/item/the-global-impact-of-respiratory-disease>.

[10] Ergan B, Nava S. Long-term oxygen therapy in COPD patients who do not meet the actual recommendations [J]. COPD, 2017, 14 (3): 351-366. DOI: 10.1080/15412555.2017.1319918.

[11] Avdeev SN, Aisanov ZR, Chuchalin AG. Compliance as a critical issue in long-term oxygen therapy [J]. Monaldi Arch Chest Dis, 1999, 54 (1): 61-66.

[12] Oba Y, Salzman GA, Willise SK. Reevaluation of continuous oxygen therapy after initial prescription in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respir Care, 2000, 45 (4): 401-406.

[13] Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group [J]. Ann Intern Med, 1980, 93 (3): 391-398. DOI: 10.7326/0003-4819-93-3-391.

[14] Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party [J]. Lancet, 1981, 1 (8222): 681-686.

[15] Lacasse Y, Casaburi R, Sliwinski P, et al. Home oxygen for moderate hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Respir Med, 2022, 10 (11): 1029-1037. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00179-5.

[16] Drummond MB, Blackford AL, Benditt JO, et al. Continuous oxygen use in nonhypoxemic emphysema patients identifies a high-risk subset of patients: retrospective analysis of the National Emphysema Treatment Trial [J]. Chest, 2008, 134 (3): 497-506. DOI: 10.1378/chest.08-0117.

[17] Kim DK, Jacobson FL, Washko GR, et al. Clinical and radiographic correlates of hypoxemia and oxygen therapy in the COPD Gene study [J]. Respir Med, 2011, 105 (8): 1211-1221. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.02.015.

[18] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. Lancet, 2018, 391 (10131): 1706-1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.

[19] Sami R, Savari MA, Mansourian M, et al. Effect of long-term oxygen therapy on reducing rehospitalization of patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and Meta-analysis [J]. Pulm Ther, 2023, 9 (2): 255-270. DOI: 10.1007/s41030-023-00221-3.

[20] Ekström M, Andersson A, Papadopoulos S, et al. Long-term oxygen therapy for 24 or 15 hours per day in severe hypoxemia [J]. N Engl J Med, 2024, 391 (11): 977-988. DOI: 10.1056/NEJMoa2402638.

[21] Guyatt GH, Nonoyama M, Lacchetti C, et al. A randomized trial of strategies for assessing eligibility for long-term domiciliary oxygen therapy [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172 (5): 573-580. DOI: 10.1164/rccm.200412-16920C.

[22] Timms RM, Kvale PA, Anthonisen NR, et al. Selection of patients with chronic obstructive pulmonary disease for long-term oxygen therapy [J]. JAMA, 1981, 245 (24): 2514-2515.

[23] Khor YH, Goh NS, Glaspole I, et al. Exertional desaturation and prescription of ambulatory oxygen therapy in interstitial lung disease [J]. Respir Care, 2019, 64 (3): 299-306. DOI: 10.4187/respcare.06334.

[24] Ulrich S, Saxer S, Hasler ED, et al. Effect of domiciliary oxygen therapy on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomised, placebo-controlled trial [J]. Eur Respir J, 2019, 54

- (2):1900276 [pii]. DOI: 10.1183/13993003.002762019.
- [25] Du Plessis JP, Fernandes S, Jamal R, et al. Exertional hypoxemia is more severe in fibrotic interstitial lung disease than in COPD[J]. *Respirology*, 2018, 23(4):392-398. DOI: 10.1111/resp.13226.
- [26] Khor YH, Dudley KA, Herman D, et al. Summary for clinicians; clinical practice guideline on home oxygen therapy for adults with chronic lung disease[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2021, 18(9):1444-1449. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202102-165CME.
- [27] Creamer AW, Barratt SL. Does ambulatory oxygen improve quality of life in patients with fibrotic lung disease? Results from the AmbOx trial[J]. *Breathe (Sheff)*, 2019, 15(2):140-143. DOI: 10.1183/20734735.0002-2019.
- [28] Visca D, Mori L, Tsipouri V, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(10):759-770. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30289-3.
- [29] Balk EM, Moorthy D, Obadan NO, et al. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults[M]. Rockville (MD), 2011.
- [30] Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea[J]. *Lancet*, 2014, 383(9918):736-747. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60734-5.
- [31] Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Sleep Med*, 2008, 4(2):157-171.
- [32] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(38):3618-3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.
- [33] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(1):41. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201008-02778.
- [34] Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1985, 131(4):493-498. DOI: 10.1164/arrd.1985.131.4.493.
- [35] Roberts DH, Lepore JJ, Maroo A, et al. Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2001, 120(5):1547-1555. DOI: 10.1378/chest.120.5.1547.
- [36] Ulrich S, Keusch S, Hildenbrand FF, et al. Effect of nocturnal oxygen and acetazolamide on exercise performance in patients with pre-capillary pulmonary hypertension and sleep-disturbed breathing: randomized, double-blind, cross-over trial[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(10):615-623. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf540.
- [37] Farber HW, Badesch DB, Benza RL, et al. Use of supplemental oxygen in patients with pulmonary arterial hypertension in REVEAL [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37(8):948-955. DOI: 10.1016/j.healun.2018.03.010.
- [38] Tan L, Latshang TD, Aeschbacher SS, et al. Effect of nocturnal oxygen therapy on nocturnal hypoxemia and sleep apnea among patients with chronic obstructive pulmonary disease traveling to 2048 meters: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(6):e207940. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.7940.
- [39] Titz A, Schneider S, Mueller J, et al. Symposium review: high altitude travel with pulmonary vascular disease[J]. *J Physiol*, 2024, 602(21):5505-5513. DOI: 10.1113/JP284585.
- [40] Lichtblau M, Saxer S, Latshang TD, et al. Altitude travel in patients with pulmonary hypertension: randomized pilot-trial evaluating nocturnal oxygen therapy[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7:502. DOI: 10.3389/fmed.2020.00502.
- [41] Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations[J]. *Thorax*, 2011, 66(Suppl 1):i1-30. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200295.
- [42] Edvardsen A, Akero A, Christensen CC, et al. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation[J]. *Thorax*, 2012, 67(11):964-969. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201855.
- [43] Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, et al. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease[J]. *Chest*, 1992, 101(3):638-641. DOI: 10.1378/chest.101.3.638.
- [44] Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, et al. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2 438 m (8 000 ft) altitude[J]. *Eur Respir J*, 2000, 15(4):635-639. DOI: 10.1183/09031936.00.15463500.
- [45] Chaney JC, Jones K, Grathwohl K, et al. Implementation of an oxygen therapy clinic to manage users of long-term oxygen therapy[J]. *Chest*, 2002, 122(5):1661-1667. DOI: 10.1378/chest.122.5.1661.
- [46] 上海市医学会呼吸病学专科分会肺功能学组. 成人慢性肺部疾病家庭氧疗上海专家共识[J]. *上海医学*, 2021, 44(11):789-794.
- [47] Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(10):e121-e141. DOI: 10.1164/rccm.202009-3608ST.
- [48] 钱瑞琪, 仲华飞, 张秀琴, 等. 长期氧疗联合运动康复锻炼对慢性阻塞性肺疾病患者康复影响的 meta 分析[J]. *世界临床药物*, 2024, 45(3):257-267. DOI: 10.13683/j.wph.2024.03.005.
- [49] Sahin H, Varol Y, Naz I, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COPD patients receiving long-term oxygen therapy[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(4):1439-1446. DOI: 10.1111/crj.12680.
- [50] Zeng Y, Jiang F, Chen Y, et al. Exercise assessments and trainings of pulmonary rehabilitation in COPD: a literature review[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13:2013-2023. DOI: 10.2147/COPD.S167098.
- [51] 中国医师协会呼吸医师分会, 中华医学会呼吸病学分会, 中国康复医学会呼吸康复专业委员会, 等. 中国慢性呼吸道疾病呼吸康复管理指南(2021 年)[J]. *中华健康管理学杂志*, 2021, 15(6):521-538. DOI: 10.3760/cma.j.cn115624-20211011-00595.
- [52] 上海市市场监管局发布制氧机监督抽查情况[EB/OL]. (2024-10-15) [2025-06-07]. <https://scjgj.sh.gov.cn/018/20241015/2c984a7292079f7401928dbe045e3759.html>.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.002

呼吸系统疾病专题

T 淋巴细胞亚群、白介素 6 表达与艾滋病合并中重度肺孢子菌肺炎患者预后的关系

刘岩岩, 薛天娇, 张媛媛, 陈奇, 汤艳芬, 王宇



基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(2024-2-2175)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院呼吸科(刘岩岩、薛天娇、陈奇、汤艳芬、王宇); 100015 北京, 传染病溯源预警与智能决策全国重点实验室/国家传染病医学中心(张媛媛)

通信作者: 王宇, E-mail: ruixin20001@139.com

【摘要】目的 分析 T 淋巴细胞亚群、白介素-6(IL-6)表达与艾滋病(AIDS)合并中重度肺孢子菌肺炎(PCP)患者预后的关系。**方法** 回顾性选取 2020 年 4 月—2024 年 6 月首都医科大学附属北京地坛医院呼吸科收治的 AIDS 合并中重度 PCP 患者 200 例的临床资料,根据患者治疗 30 d 内的生存情况分为预后不良组($n=30$)和预后良好组($n=170$)。多因素 Cox 回归分析 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价 T 淋巴细胞亚群、IL-6 水平对 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良的预测价值;探讨 T 淋巴细胞亚群、IL-6 对 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良关联强度的剂量反应。**结果** 预后不良组病情程度重度比例、人类免疫缺陷病毒(HIV)病毒载量及乳酸脱氢酶(LDH)、IL-6 水平高于预后良好组,白蛋白(Alb)水平及 CD3⁺、CD4⁺计数低于预后良好组($\chi^2/t/P=5.267/0.022, 11.112/<0.001, 5.561/<0.001, 6.714/<0.001, 5.159/<0.001, 4.933/<0.001, 5.741/<0.001$);多因素 Cox 回归分析结果显示,HIV 病毒载量高、LDH 高、IL-6 高为 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后死亡的独立危险因素[$HR(95\%CI)=1.383(1.212\sim1.578), 1.012(1.003\sim1.021), 1.495(1.049\sim2.132)$],T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺计数高为独立保护因素[$HR(95\%CI)=0.983(0.970\sim0.997), 0.875(0.773\sim0.990)$];T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺计数、IL-6 单独及三者联合预测 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.766、0.802、0.768、0.905,三者联合预测患者预后不良的 AUC 较大($Z/P=2.773/<0.001, 2.292/<0.001, 2.686/<0.001$);限制性立方条分析显示,随着 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺计数降低,IL-6 水平升高,患者预后不良风险也迅速升高。**结论** T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺计数降低、IL-6 升高与 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良密切相关,三者联合对患者预后不良具有较高的预测价值。

【关键词】 艾滋病;肺孢子菌肺炎;T 淋巴细胞亚群;白介素-6;预后

【中图分类号】 R512.91;R563.1

【文献标识码】 A

Relationship between T lymphocyte subsets, interleukin-6 expression and prognosis of AIDS patients with moderate to severe pneumocystis jirovecii pneumonia Liu Yanyan*, Xue Tianjiao, Zhang Yuanyuan, Chen Qi, Tang Yanfen, Wang Yu.*

Department of Respiratory Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Funding program: Capital Health Development Research Special Project (2024-2-2175)

Corresponding author: Wang Yu, E-mail: ruixin20001@139.com

【Abstract】Objective To analyze the relationship between T lymphocyte subsets, interleukin-6 (IL-6) levels and prognosis in AIDS patients with moderate-to-severe pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP). **Method** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 200 AIDS patients with moderate to severe PCP admitted to Respiratory Department of Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from April 2020 to June 2024. The patients were divided into a poor prognosis group ($n=30$) and a good prognosis group ($n=170$) based on their survival status within 30 days of treatment. Multivariate Cox regression analysis was conducted to identify the influencing factors of prognosis in AIDS patients with moderate to severe PCP. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of T lymphocyte subsets and IL-6 levels for poor prognosis in AIDS patients with moderate to severe PCP. The dose-response relationship between T lymphocyte subsets, IL-6 and poor prognosis in AIDS patients with moderate to severe PCP was explored. **Results** The proportion of severe PCP, human immunodeficiency virus (HIV) viral load, lactate dehydrogenase and IL-6 levels in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, and albumin, T lymphocyte CD3⁺ and CD4⁺ counts

were lower than those in the good prognosis group ($X^2/t=5.267, 11.112, 5.561, 6.714, 5.159, 4.933, 5.741$, all $P<0.05$). High HIV viral load, elevated lactate dehydrogenase, and elevated IL-6 were the influencing factors of poor prognosis in AIDS patients with moderate to severe PCP [$HR(95\% CI)=1.383(1.212-1.578), 1.012(1.003-1.021), 1.495(1.049-2.132)$]. Increased $CD3^+$ and $CD4^+$ count [$HR(95\% CI)=0.983(0.970-0.997), 0.875(0.773-0.990)$] of T lymphocytes were protective factors for good prognosis in AIDS patients with moderate to severe PCP. The area under the curve (AUC) of T lymphocyte $CD3^+$, $CD4^+$ count, IL-6 alone and the combination of the three in predicting the poor prognosis of AIDS patients with moderate to severe PCP were 0.766, 0.802, 0.768 and 0.905, respectively. The AUC of the combination of the three in predicting the poor prognosis of patients was larger ($Z=2.773, 2.292, 2.686$, all $P<0.001$). Restrictive cubic bar analysis showed that as T lymphocyte $CD3^+$ and $CD4^+$ counts decreased and IL-6 levels increased, the risk of poor prognosis in patients also rapidly increased. **Conclusion**

T cell depletion and IL-6 elevation correlate with poor PCP outcomes in AIDS patients, with combined assessment providing optimal prognostic value.

【Key words】 Acquired immune deficiency syndrome; Pneumocystis pneumonia; T lymphocyte subsets; Interleukin-6; Prognosis

肺孢子菌肺炎 (pneumocystis jirovecii pneumonia, PCP) 是艾滋病 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 患者常见且致命的一种机会性感染疾病, 据统计 AIDS 合并 PCP 患者的病死率高达 52%^[1]。尽管抗 PCP 药物的研发降低了 AIDS 合并 PCP 患者病死率, 但磺胺类药物的耐药率及耐药基因突变导致的复方磺胺甲噁唑 (trimethoprim-sulfamethoxazole, TMP-SMX) 治疗失败风险仍构成重大挑战^[2]。免疫机制研究显示, T 淋巴细胞亚群失衡可导致肺泡巨噬细胞清除病原体能力下降, 导致 PCP 进展, 白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 表达水平升高可能导致免疫系统的过度激活, 从而加重感染的严重程度^[3-4]。但目前仅 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数在 AIDS 合并 PCP 中的作用较为明确, T 淋巴细胞亚群其他指标与 IL-6 对患者预后的影响尚不明确。因此, 本研究分析 T 淋巴细胞亚群、IL-6 表达与 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后的关系, 以进一步明确相关机制及应用价值, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2020 年 4 月—2024 年 6 月首都医科大学附属北京地坛医院呼吸科收治的 AIDS 合并中重度 PCP 患者 200 例的临床资料, 其中男 187 例, 女 13 例; 年龄 25~50 (40.06 ± 4.20) 岁; PCP 病情程度: 中度 118 例, 重度 82 例; 吸烟史 80 例, 饮酒史 50 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (DTEC-CY2024-012-01), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ① AIDS 符合《中国艾滋病诊疗指南 (2018 版)》^[5] 中相关诊断标准; ② PCP 符合《艾滋病合并侵袭性真菌病诊治专家共识》^[6] 中相关诊断标准, 经病原学检查可查找到病原体包囊 (子孢子) 或滋养体, 胸部 X 线检查示双肺弥漫

性间质浸润, 呈磨玻璃样改变; ③ 年龄 20~59 岁; ④ 呼吸室内空气时氧分压 <70 mmHg 和肺泡—动脉血氧分压差 ≥ 35 mmHg; ⑤ PCP 初治者, 治疗方案为 TMP-SMX 单药治疗 (TMP 15~20 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹, SMX 75~100 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹, 分 3~4 次给药, 疗程 21 d); ⑥ 可获得完整的 T 淋巴细胞亚群、IL-6 检查资料。(2) 排除标准: ① 既往确诊恶性肿瘤疾病、血液系统疾病者; ② 伴严重心、脑、肝、肾等重要脏器疾病者; ③ 除 PCP 外合并其他真菌感染者; ④ 除 PCP 外合并其他间质性肺炎者; ⑤ 长期使用免疫抑制剂、细胞毒药物和某些抗生素, 接受放射线治疗等患者; ⑥ 伴精神类疾病者。

1.3 观察指标及方法

1.3.1 收集基线资料: 通过医院电子病历系统, 收集患者性别、年龄、PCP 病情程度、临床症状 (发热、咳嗽、消瘦、乏力)、吸烟史、饮酒史等资料。

1.3.2 收集实验室指标: 通过医院电子病历系统, 整理患者实验室检查指标, 包括人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 病毒载量、白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)、降钙素原 (PCT)、血红蛋白 (Hb)、白蛋白 (Alb)、乳酸脱氢酶 (LDH)、T 淋巴细胞亚群 ($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$)、IL-6 等。具体方法: 于临床治疗前, 使用 4 个真空采集管分别获取患者外周肘静脉血 2 ml。含 EDTA-K2 抗凝的采血管中血样, 以 3 000 r/min 离心 15 min 分离出血浆, 采用美国雅培 M2000 仪器及配套试剂进行核酸提取及 RT-PCR 检测, 检测 HIV 病毒载量; 含 EDTA 抗凝的采血管中血样, 置于全自动血液分析仪 (广州埃克森生物科技有限公司, EH8330 型) 中测定 WBC、PLT 水平; 不含抗凝剂的采血管中的血样, 以 3 500 r/min 离心 15 min 分离出血清, 使用全自动生化分析仪 (美国西门子, ADVIA Chemistry XPT) 测定 PCT、Hb、Alb、LDH、IL-6

水平;含 EDTA-K3 抗凝的采血管中的血样,提取淋巴细胞,添加不同荧光物质标记的抗 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 等单克隆抗体试剂对淋巴细胞进行免疫染色,前向散射和侧向散射特性鉴定淋巴细胞,利用流式细胞仪(碧迪生物,BD FACSCanto II)测定 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞水平。

1.3.3 收集随访资料:通过医院电子病历系统,整理患者随访资料。所有患者入院后开始接受为期 30 d 的随访,以患者全因死亡为终点事件,根据患者治疗 30 d 内的生存情况分为预后不良组(*n* = 30)和预后良好组(*n* = 170)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件进行数据处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;多因素 Cox 回归分析 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价 T 淋巴细胞亚群、IL-6 水平对 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良的预测价值;探讨 T 淋巴细胞亚群、IL-6 对 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良关联强度的剂量反应。*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 预后不良组病情程度重度

比例、HIV 病毒载量及 LDH、IL-6 水平高于预后良好组,Alb 水平及 CD3⁺、CD4⁺ 计数低于预后良好组(*P* < 0.05),2 组其他资料比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

2.2 多因素 Cox 回归分析 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后的影响因素 以 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后为因变量(1 = 预后不良,0 = 预后良好),以上述结果中 *P* < 0.05 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:HIV 病毒载量高、LDH 高、IL-6 高为 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良的独立危险因素,T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺ 计数高为独立保护因素(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),见表 2。

表 2 多因素 Cox 回归分析 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后的影响因素

Tab.2 Multivariate Cox regression analysis of prognostic factors in AIDS patients with moderate to severe PCP						
自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	HR 值	95%CI
PCP 病情程度轻	-0.662	0.474	1.946	0.163	0.156	0.204~1.307
HIV 病毒载量高	0.324	0.067	23.152	<0.001	1.383	1.212~1.578
Alb 低	0.031	0.054	0.330	0.565	1.032	0.927~1.148
LDH 高	0.012	0.004	7.366	0.007	1.012	1.003~1.021
CD3 ⁺ 高	-0.017	0.007	5.991	0.014	0.983	0.970~0.997
CD4 ⁺ 高	-0.133	0.063	4.468	0.035	0.875	0.773~0.990
IL-6 高	0.402	0.181	4.943	0.026	1.495	1.049~2.132

表 1 预后良好组与预后不良组 AIDS 合并中重度 PCP 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between the good prognosis group and the poor prognosis group of AIDS patients with moderate to severe PCP

项 目		预后良好组(<i>n</i> = 170)	预后不良组(<i>n</i> = 30)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	160(94.12)	27(90.00)	0.195	0.659
	女	10(5.88)	3(10.00)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		39.87 ± 4.21	41.13 ± 4.04	1.523	0.129
临床症状[例(%)]	发热	95(55.88)	18(60.00)	0.176	0.675
	咳嗽	129(75.88)	24(80.00)	0.240	0.624
	消瘦	85(50.00)	17(56.67)	0.454	0.501
	乏力	113(66.47)	18(60.00)	0.472	0.492
症状出现至入院时间($\bar{x} \pm s$, d)		15.71 ± 2.95	16.23 ± 2.53	0.921	0.358
PCP 病情程度[例(%)]	中度	106(62.35)	12(40.00)	5.267	0.022
	重度	64(37.65)	18(60.00)		
吸烟史[例(%)]		67(39.41)	13(43.33)	0.163	0.686
饮酒史[例(%)]		41(24.12)	9(30.00)	0.471	0.493
HIV 病毒载量($\bar{x} \pm s$, ×10 ⁵ copies/ml)		3.83 ± 1.25	9.42 ± 2.70	11.112	<0.001
Hb($\bar{x} \pm s$, g/L)		112.70 ± 14.61	109.25 ± 10.46	1.234	0.219
WBC($\bar{x} \pm s$, ×10 ⁹ /L)		9.68 ± 2.83	10.25 ± 3.04	0.987	0.325
PLT($\bar{x} \pm s$, ×10 ⁹ /L)		180.60 ± 27.39	172.65 ± 28.58	1.458	0.146
Alb($\bar{x} \pm s$, g/L)		30.93 ± 3.73	27.12 ± 3.70	5.159	<0.001
PCT($\bar{x} \pm s$, μg/L)		0.44 ± 0.18	0.39 ± 0.12	1.482	0.140
LDH($\bar{x} \pm s$, U/L)		468.26 ± 42.38	514.57 ± 40.11	5.561	<0.001
CD3 ⁺ ($\bar{x} \pm s$, 个/μl)		427.19 ± 31.05	397.26 ± 28.16	4.933	<0.001
CD4 ⁺ ($\bar{x} \pm s$, 个/μl)		22.09 ± 3.92	17.75 ± 3.15	5.741	<0.001
CD8 ⁺ ($\bar{x} \pm s$, 个/μl)		428.16 ± 28.37	418.25 ± 24.89	1.793	0.075
IL-6($\bar{x} \pm s$, ng/L)		19.65 ± 3.97	24.88 ± 3.68	6.714	<0.001

2.3 T 淋巴细胞亚群、IL-6 水平对 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良的预测价值 绘制 T 淋巴细胞亚群、IL-6 水平单独与联合预测 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示:CD3⁺、CD4⁺、IL-6 单独及三者联合预测 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良的 AUC 分别为 0.766、0.802、0.768、0.905,三者联合的 AUC 大于各指标单独预测 ($Z/P=2.773/<0.001$ 、 $2.292/<0.001$ 、 $2.686/<0.001$),见表 3、图 1。

表 3 T 淋巴细胞亚群、IL-6 水平对 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良的预测价值

Tab.3 The predictive value of T lymphocyte subsets and IL-6 levels for poor prognosis in AIDS patients with moderate to severe PCP

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
CD3 ⁺	413.33 个/ μ l	0.766	0.680~0.851	0.706	0.767	0.473
CD4 ⁺	19.45 个/ μ l	0.802	0.727~0.877	0.747	0.767	0.514
IL-6	21.85 ng/L	0.768	0.680~0.856	0.867	0.612	0.479
三者联合		0.905	0.858~0.953	0.933	0.729	0.662

2.4 T 淋巴细胞亚群、IL-6 对 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良关联强度的剂量反应 调整混杂因素 (LDH)后,CD3⁺、CD4⁺、IL-6 与 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良风险之间存在非线性剂量—反应关系 ($P<0.05$),当 CD3⁺<425.96 个/ μ l、CD4⁺<22.09 个/ μ l、IL-6>21.18 ng/L 时,随着 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺ 计数降低,IL-6 水平升高,患者预后不良风险也迅速升高,见图 2。

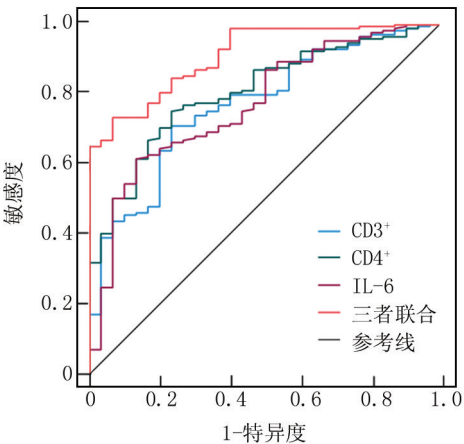


图 1 T 淋巴细胞亚群、IL-6 预测 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of T lymphocyte subsets and IL-6 predicting poor prognosis in AIDS patients with moderate to severe PCP

3 讨论

AIDS 患者因 HIV 感染导致机体免疫系统受损而引发多种机会性感染,其中 PCP 较为常见,且患者病情进展迅速,若不及时给予有效针对肺孢子菌及强力的抗逆转录病毒治疗,患者易发展至呼吸衰竭而引起死亡。临床研究显示,AIDS 合并 PCP 患者的预后与多种因素有关,包括营养、免疫功能等,其中免疫机制尤为重要^[7-8]。因此,本研究从免疫功能角度探寻早期预测 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后的有效指标。

临床研究发现,肺孢子菌感染不仅依赖于宿主免疫抑制的程度,还受到免疫调控失衡的影响,尤其是在

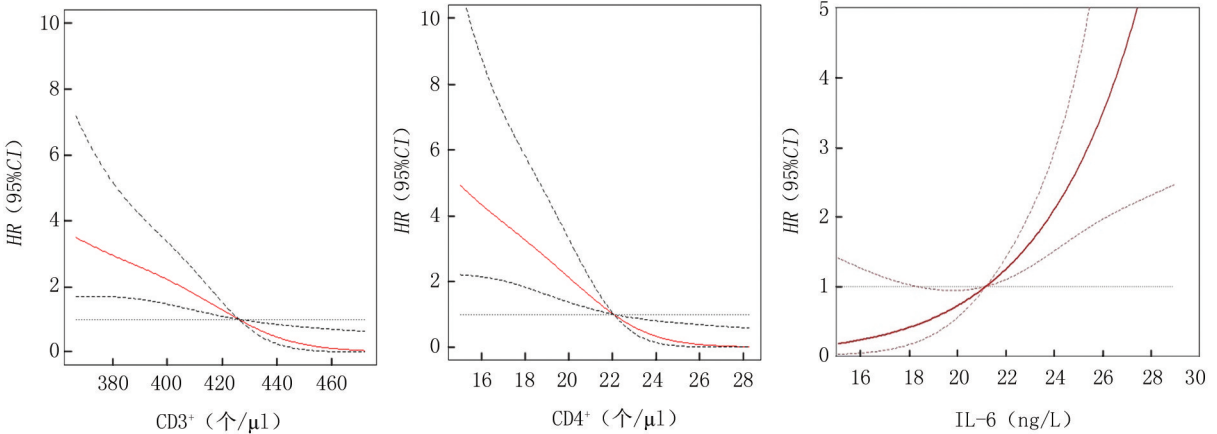


图 2 T 淋巴细胞亚群、IL-6 对 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良关联强度的剂量反应

Fig.2 Dose response of T lymphocyte subsets and IL-6 to poor prognosis in AIDS patients with moderate to severe PCP

HIV 感染中表现明显,其中 AIDS 因免疫功能抑制而导致 CD4⁺T 淋巴细胞计数急剧减少,是患者易感肺孢子菌感染和其他机会性感染的核心因素,且免疫功能失衡可导致机体对肺孢子菌清除能力下降,加重肺组织损伤,增加患者病死风险^[9-11]。在一项 AIDS 合并 PCP 治疗研究中也发现,CD4⁺T 淋巴细胞计数和 PCP 发生密切相关,且 CD4⁺T 淋巴细胞计数降低者的 TMP-SMX 治疗的耐药率相对较高,可能是由于免疫抑制改变病原体的代谢状态,使得部分耐药亚群得以存留并繁殖^[12]。由此可见,CD4⁺T 淋巴细胞计数降低可能通过抑制免疫功能机制来影响肺孢子菌清除率或影响药物耐药性,从而影响 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后。CD3⁺T 细胞与 AIDS 合并 PCP 患者预后的关系的研究较少,但 HIV 感染患者中 CD3⁺T 淋巴细胞分泌的 γ -干扰素显著减少,而 IL-4 水平升高,引起 Th1/Th2 失衡,可加重肺部炎症反应和组织损伤^[13-14]。同时 HIV 感染诱导 CD3⁺T 淋巴细胞高表达 HLA-DR、CD38 和 CD69 等活化标记,并伴随 CD28 的下调,导致 T 细胞过早进入衰老状态,加剧机体免疫耗竭^[15-16]。本研究结果显示,调整混杂因素后,T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺计数降低是影响 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后的重要指标,随着两指标的降低,患者预后不良风险也随之升高。由此可见,T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺计数与 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后关联性较强,与上述相关研究结果相符。

IL-6 作为促炎细胞因子,可通过激活活化 T 细胞核因子信号通路促进多种炎症因子的表达,可能导致 HIV 感染者 CD4⁺T 淋巴细胞耗竭,加重 AIDS 合并中重度 PCP 患者肺部炎症反应,进而影响其预后^[17]。同时,IL-6 高表达可能通过增强 Th17 细胞分化和抑制 Treg 细胞的功能,破坏 Th17/Treg 平衡,导致免疫稳态失调^[18-20]。且从理论上来说,促炎或抗炎细胞因子反应的异常可导致宿主多器官功能损害,造成呼吸窘迫综合征、休克等,进而导致其预后不良^[21-24]。另外,在抗逆转录病毒治疗中也发现免疫重建炎症反应综合征可影响疾病治疗效果,导致患者预后不良^[25]。本研究中预后不良组血清 IL-6 水平高于预后良好组,且调整混杂因素后,IL-6 升高是 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良的影响因素,也证实了上述相关研究。可见,IL-6 高表达与 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后密切相关。

本研究进一步分析 T 淋巴细胞亚群、IL-6 预测 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良的价值,发现 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺计数、IL-6 单独及联合在预测患

者预后不良中均具有一定的价值,且通过限制性立方样条模型也发现,随着 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺计数降低,IL-6 水平升高,患者预后不良风险也迅速升高,进一步提示了 T 淋巴细胞亚群、IL-6 表达与 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后有关,在预测患者预后不良中具有临床意义。但研究仍有局限性,仅初步观察了 T 淋巴细胞亚群、IL-6 与患者预后的关系,后续还需进行深入探讨,分析其具体的临床应用价值。

此外,本研究也发现,HIV 病毒载量较高、LDH 升高也是影响 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良的相关因素,与既往研究结果相符,因高 HIV 病毒载量提示 CD4⁺T 细胞耗竭和免疫抑制加剧,削弱宿主清除病原体的能力,同时激活单核—巨噬细胞系统释放促炎因子,加重肺泡炎症反应损伤;而 LDH 升高反映肺实质细胞坏死及缺氧诱导的糖酵解增强,直接关联肺弥散功能障碍和代谢性酸中毒^[26-27]。但本研究也发现,PCP 病情程度和 Alb 水平与患者预后不良无关,这可能与标准化治疗削弱了病情分层的独立影响有关,且 Alb 水平受急性期炎症反应抑制、液体复苏等混杂因素干扰,难以敏感反映短期病理变化。由此可见,预测 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后需结合多维度指标进行动态评估,后续可扩大样本量进行针对性分析。

4 结 论

综上所述,T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺计数降低、IL-6 升高与 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良密切相关,三者联合对 AIDS 合并中重度 PCP 患者预后不良具有较高的预测价值。但本研究结果还需多中心研究验证其可靠性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘岩岩:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;薛天娇:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;张媛媛、陈奇:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;汤艳芬:进行统计学分析;王宇:课题设计,论文撰写

参考文献

- [1] Ahmadpour E, Valilou S, Ghanizadegan MA, et al. Global prevalence, mortality, and main characteristics of HIV-associated pneumocystosis: A systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2024, 19 (3): e0297619. DOI: 10.1371/journal.pone.0297619.
- [2] Haseeb A, Abourehab MAS, Almalki WA, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (Bactrim) dose optimization in pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) management: A systematic review [J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19 (5): 2833. DOI: 10.3390/ijerph19052833.
- [3] Zhang ZQ, Gigliotti F, Wright TW. The dual benefit of sulfasalazine

- on pneumocystis pneumonia-related immunopathogenesis and antifungal host defense does not require IL-4R α -Dependent macrophage polarization[J]. Infect Immun, 2023, 91(4): e0049022. DOI: 10.1128/iai.00490-22.
- [4] 钟洁,潘兴邦,顾伟. 病毒性肺炎患者淋巴细胞亚群、IL-6 水平及其与预后的关系[J]. 中国医师杂志, 2024, 26(2): 176-179. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20240103-00008.
- [5] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组,李太生,王福生,等. 中国艾滋病诊疗指南(2018 版)[J]. 协和医学杂志, 2019,10(1): 31-52. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2019.01.006.
- [6] 中华医学会热带病与寄生虫学分会艾滋病学组. 艾滋病合并侵袭性真菌病诊治专家共识[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(4): 253-267. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.04.002.
- [7] 崔萌萌,贾艳芳,李丹. AIDS 合并肺孢子菌肺炎不同分期的 CT 影像学表现差异与细胞免疫学功能分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2023, 21(9): 73-75. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2023.09.025.
- [8] 蒋蕾,贾西中,张玉,等. 艾滋病合并肺孢子菌肺炎患者的临床与 CT 表现及其预后危险因素分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2025,20(2): 195-200. DOI: 10.13350/j.cjpb.250212.
- [9] Qiao L, Cui X, Jia L, et al. Peripheral immune phenotypes and T cell receptor repertoire in pneumocystis pneumonia in HIV-1 infected patients[J]. Clin Immunol, 2022, 237(3): 10898. DOI: 10.1016/j.clim.2022.108985.
- [10] 于婧,肖冉冉,顾莹,等. 非 HIV 感染免疫抑制肺孢子菌肺炎临床特点分析[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(10): 1013-1015, 1019. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.10.010.
- [11] 李榜龙,周外民,鲁学明,等. 艾滋病合并肺结核患者治疗前外周血 CD4⁺T 淋巴细胞水平、CD4⁺/CD8⁺ 比值与预后的关系[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2023, 37(4): 449-453. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202203074.
- [12] Hatzl S, Posch F, Scholz L, et al. Comparative efficacy and safety of treatment regimens for Pneumocystis jirovecii pneumonia in people living with HIV: A systematic review and networkmeta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin Microbiol Infect, 2025, 31(5): 713-723. DOI: 10.1016/j.cmi.2024.12.024.
- [13] Mo L, Su G, Su H, et al. Effect of IL-10 in the pathogenesis of HIV/AIDS patients with cryptococcal meningitis[J]. Mol Cell Biochem, 2023, 478(1): 1-11. DOI: 10.1007/s11010-022-04488-z.
- [14] 高雯琬,周奉,李佩波,等. CRP、PCT、IFN- γ 、IL-6 及 IFN- γ /IL-10 的联合检测对 HIV/TB 双重感染的临床早期诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(20): 2491-2495. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.20.012.
- [15] Díaz-Basilio F, Vergara-Mendoza M, Romero-Rodríguez J, et al. The ecto-enzyme CD38 modulates CD4T cell immunometabolic responses and participates in HIV pathogenesis[J]. J Leukoc Biol, 2024, 116(3): 440-455. DOI: 10.1093/jleuko/qiae060.
- [16] Albalawi YA, Narasipura SD, Olivares LJ, et al. CD4dim CD8bright T cells home to the brain and mediate HIV neuroinvasion[J]. J Virol, 2022, 96(15): e0080422. DOI: 10.1128/jvi.00804-22.
- [17] Yang HQ, Sun H, Li K, et al. Dynamics of host immune responses and a potential function of Trem2hi interstitial macrophages in Pneumocystis pneumonia[J]. Respir Res, 2024, 25(1): 72. DOI: 10.1186/s12931-024-02709-1.
- [18] Trifone C, Baquero L, Czernikier A, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) promotes increased proportions of the highly permissive Th17-like cell profile during HIV infection[J]. Viruses, 2022, 14(10): 2218. DOI: 10.3390/v14102218.
- [19] 姜帅,刘刚,姚虹.T 淋巴细胞亚群及炎症指标对支原体肺炎患儿病情的评估价值[J]. 中国医药科学, 2024, 14(23): 189-193. DOI: 10.20116/j.issn2095-0616.2024.23.44.
- [20] 余燕娟,张向峰,张小宁,等.不同病程时期支原体肺炎患儿的外周血 T 淋巴细胞亚群、免疫球蛋白及细胞因子的动态变化分析[J]. 中国临床实用医学, 2021, 12(2): 39-42. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20210110.00076.
- [21] 向琴,叶鹏程,何蓉会,等. CD4 细胞计数、IL-6/IL-10 比值联合对艾滋病合并肺孢子菌肺炎的诊断价值[J]. 公共卫生与预防医学, 2020, 31(1): 95-99. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2483.2020.01.022.
- [22] 苏凡,曾彬,于艳艳,等. 儿童肺炎支原体肺炎外周血 γ 干扰素、白细胞介素 4、辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞水平变化及其与预后相关性[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(11): 1198-1201, 1204. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.11.23.
- [23] 徐俊利,代宝春,闫永杰,等.血清维生素 D、IL-6、正五聚蛋白 3、N 末端脑钠肽前体与社区获得性肺炎患者病情严重程度的关系及其对预后的预测价值[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(5): 50-54. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.110.
- [24] 吕瑶瑶,王莹,焦海妮,等.糖代谢紊乱与重症肺炎合并脓毒症患者病情及预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(2): 148-152, 157. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.02.009.
- [25] 杨隆平,陈景良,李凌华. 艾滋病患者结核病相关免疫重建炎症综合征免疫机制研究进展[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2024, 51(6): 412-417. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20240326-00063.
- [26] Bishop LR, Starost MF, Kovacs JA. CD4, but not Cxcr6, is necessary for control of Pneumocystis murina infection[J]. Microbes Infect, 2025, 27(2): 105408. DOI: 10.1016/j.micinf.2024.105408.
- [27] Koh MCY, Ngiam JN, Tambyah PA, et al. Elevated serum lactate dehydrogenase aids prediction of mortality in Pneumocystis jirovecii pneumonia without underlying human immunodeficiency virus infection-Derivation of a clinical risk score[J]. J Infect Public Health, 2024, 17(7): 102439. DOI: 10.1016/j.jiph.2024.04.023.

(收稿日期:2025-03-21)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.003

呼吸系统疾病专题

SII、SIRI、FAR 与急性加重期支气管扩张患者病情严重程度及合并活动性肺结核的关系研究

孟珊珊,王丹,余洁,胡鑫,于世寰



基金项目: 吴阶平医学基金会临床研究课题(320.6750.2021-04-22, 320.6750.2022-18-19)

作者单位: 150007 哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 于世寰, E-mail: hydyyyushihuan@163.com

【摘要】目的 探讨全身免疫炎症反应指数(SII)、全身炎症反应指数(SIRI)、纤维蛋白原/白蛋白比值(FAR)与急性加重期支气管扩张(AEBE)患者病情严重程度及合并活动性肺结核(APTB)的关系。**方法** 回顾性选取2019年1月—2024年5月哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科收治的AEBE患者206例,根据病情严重程度分为轻度AEBE组(72例)、中度AEBE组(55例)、重度AEBE组(79例),根据是否合并APTB分为APTB组(62例)和非APTB组(144例)。Spearman相关分析AEBE患者SII、SIRI、FAR与支气管扩张症严重程度指数(BSI)评分的相关性;多因素Logistic回归分析AEBE患者合并APTB的影响因素并构建列线图预测模型,H-L检验模型拟合优度;受试者工作特征(ROC)曲线、C指数、校准曲线、决策曲线评价列线图模型的预测能力、区分能力、一致性、临床适用性。**结果** SII、SIRI、FAR比较,轻度AEBE组<中度AEBE组<重度AEBE组($F/P=136.677/<0.001, 200.878/<0.001, 86.227/<0.001$);APTB组SII、SIRI、FAR高于非APTB组($t/P=6.101/<0.001, 4.972/<0.001, 5.535/<0.001$);Spearman相关分析显示,AEBE患者SII、SIRI、FAR均与BSI评分呈正相关($r_s/P=0.624/<0.001, 0.696/<0.001, 0.606/<0.001$);多因素Logistic回归分析显示,年龄高、BSI评分高、咯血、SII高、SIRI高、FAR高为AEBE患者合并APTB的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.067(1.016\sim1.121), 1.107(1.053\sim1.165), 4.177(1.645\sim10.606), 1.003(1.001\sim1.004), 1.274(1.075\sim1.509), 1.280(1.133\sim1.447)$];根据上述影响因素构建AEBE患者合并APTB的列线图预测模型,H-L检验 $P>0.05$ 。该列线图模型预测AEBE患者合并APTB的曲线下面积(AUC)为0.888(95%CI 0.837~0.928),C指数为0.888(95%CI 0.869~0.895)。校准曲线显示列线图模型的预测概率与理想曲线贴合,决策曲线显示阈值概率 >0.08 时,列线图模型的临床净获益 >0 。**结论** SII、SIRI、FAR升高与AEBE患者病情加重及合并APTB有关,基于此构建的列线图模型对AEBE患者合并APTB具有较高预测价值。

【关键词】 急性加重期支气管扩张;全身免疫炎症反应指数;全身炎症反应指数;纤维蛋白原/白蛋白比值;病情严重程度;活动性肺结核

【中图分类号】 R562.2⁺2;R521

【文献标识码】 A

Relationship between SII, SIRI, and FAR with disease severity and coexisting active pulmonary tuberculosis in patients with acute exacerbation of bronchiectasis Meng Shanshan*, Wang Dan, Yu Jie, Hu Xin, Yu Shihuan.*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang, Harbin 150007, China

Funding program: Clinical Research Project of Wu Jieping Medical Foundation (320.6750.2021-04-22, 320.6750.2022-18-19)

Corresponding author: Yu Shihuan, E-mail: hydyyyushihuan@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between systemic immune-inflammation index (SII), systemic inflammation response index (SIRI), fibrinogen-to-albumin ratio (FAR), and disease severity as well as coexisting active pulmonary tuberculosis (APTB) in patients with acute exacerbation of bronchiectasis (AEBE). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 206 AEBE patients admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University between January 2019 and May 2024. Based on bronchiectasis severity index (BSI) scores, patients were categorized into mild ($n=72$), moderate ($n=55$), and severe ($n=79$) AEBE groups. They were also divided into APTB group ($n=62$) and non-APTB group ($n=144$) according to APTB presence. Clinical data were collected, and SII, SIRI, and FAR were calculated. Spearman correlation analyzed associations between SII, SIRI, FAR and BSI scores. Uni-

ivariate and multivariate logistic regression identified factors associated with AEBE-APTБ comorbidity and constructed a nomogram prediction model. The Hosmer-Lemeshow test assessed model fit, while ROC curve, C-index, calibration curve, and decision curve analysis evaluated model performance, discrimination, calibration, and clinical utility. **Results** SII, SIRI, and FAR levels progressively increased with disease severity across mild, moderate, and severe AEBE groups ($F/P=136.677/<0.001$, $200.878/<0.001$, $86.227/<0.001$). Compared with non-APTБ group, APTБ group had older age, higher BSI scores, higher hemoptysis proportion, and elevated SII, SIRI and FAR levels ($\chi^2/t/P=3.408/0.001$, $4.545/<0.001$, $7.937/0.005$, $6.101/<0.001$, $4.972/<0.001$, $5.535/<0.001$). Spearman correlation showed SII, SIRI, and FAR were positively correlated with BSI scores ($r_s/P=0.624/<0.001$, $0.696/<0.001$, $0.606/<0.001$). Multivariate logistic regression identified older age, high BSI score, hemoptysis, high SII, high SIRI and high FAR as independent risk factors for APTБ in AEBE patients [$OR(95\% CI)=1.067(1.016-1.121)$, $1.107(1.053-1.165)$, $4.177(1.645-10.606)$, $1.003(1.001-1.004)$, $1.274(1.075-1.509)$, $1.280(1.133-1.447)$]. A nomogram prediction model was constructed and showed good fit (Hosmer-Lemeshow $P>0.05$). The AUC for predicting APTБ was 0.888 (95% CI : 0.837–0.928), with C-index of 0.888 (95% CI : 0.869–0.895). Calibration curves showed good consistency between predicted and actual probabilities. Decision curve analysis demonstrated positive net clinical benefit when threshold probability was >0.08 . **Conclusion** Elevated SII, SIRI, and FAR levels are associated with disease severity and APTБ in AEBE patients. The nomogram model based on these indicators demonstrates high predictive value for AEBE patients with APTБ.

【Key words】 Acute exacerbation of bronchiectasis; Systemic immune-inflammation index; Systemic inflammation response index; Fibrinogen-to-albumin ratio; Disease severity; Active pulmonary tuberculosis

急性加重期支气管扩张 (acute exacerbation of bronchiectasis, AEBE) 是一种严重呼吸系统疾病, 易引发多种不良心血管事件, 危及生命安全^[1-2]。活动性肺结核 (active pulmonary tuberculosis, APTБ) 是亚洲人群支气管扩张最常见的非特异性原因, 其所致支气管扩张相比其他病因病情更严重, 病死率更高^[3-4]。研究表明, 感染或非感染因素引起的炎性反应参与支气管扩张的发生发展^[5]。全身免疫炎性反应指数 (systemic immune-inflammation index, SII)、全身炎症反应指数 (systemic inflammation response index, SIRI)、纤维蛋白原/白蛋白比值 (fibrinogen-to-albumin ratio, FAR) 是常见的炎性标志物, 已被广泛应用于肺部疾病中^[6-7]。但关于 SII、SIRI、FAR 与 AEBE 患者病情严重程度及合并 APTБ 的关系报道较少。本研究旨在探讨 SII、SIRI、FAR 与 AEBE 患者病情严重程度及合并 APTБ 的关系, 从而为临床工作提供参考, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2019 年 1 月—2024 年 5 月哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科收治的 AEBE 患者 206 例, 女 84 例, 男 122 例; 年龄 42~89 (63.59 $\pm$ 7.87) 岁; 吸烟史 25 例, 饮酒史 10 例; 支气管扩张症严重程度指数 (bronchiectasis severity index, BSI) 评分 6.00 (3.00, 18.00) 分; 高血压 35 例, 糖尿病 16 例, 冠心病 13 例。根据 BSI 评分将不同病情程度的 AEBE 患者分为轻度 AEBE 组 (0~4 分, 72 例)、中度 AEBE 组 (5~8 分, 55 例)、重度 AEBE 组 ($\geq$

9 分, 79 例)^[8]。根据是否合并 APTБ 将 AEBE 患者分为 APTБ 组 (62 例) 和非 APTБ 组 (144 例)。本研究经医院医学伦理委员会批准 (L2024-058), 患者或其家属知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①年龄 >18 岁; ②有完整的临床资料; ③AEBE 符合《中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识》诊断标准^[8]; ④APTБ 经痰涂片、痰培养、影像学等检查确诊, 符合《肺结核活动性判断规范及临床应用专家共识》^[9]; ⑤AEBE 经病因诊断均为肺部感染性疾病 (肺结核、肺炎、百日咳); ⑥AEBE 和 APTБ 均为初次确诊。(2) 排除标准: ①合并心、肝、肾等其他重要器官功能严重损害者; ②合并人类免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒、人乳头瘤病毒等其他病毒感染者; ③恶性肿瘤和自身免疫性疾病患者; ④近 3 个月接受免疫刺激或抑制治疗者; ⑤APTБ 先于 AEBE 发作者; ⑥肺外感染者; ⑦精神病患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 资料收集: 收集 AEBE 患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、BSI 评分、临床表现和基础疾病。

1.3.2 实验室指标检测: AEBE 患者入院时采集肘静脉血 5 ml, 标本置于抗凝管中, 采集后立即进行检测。采用全自动生化分析仪 (美国 Beckman Coulter 公司, 型号: AU5800), 比色法检测乳酸脱氢酶 (LDH) (北京伊塔生物科技有限公司, 货号: SY6352)、白蛋白 (Alb) (上海晶抗生物工程有限公司, 货号: JK-R7675); 比浊法检测 C 反应蛋白 (CRP) (上海莪试生物技术有限公司, 货号: CS-X15048); 化学发光免疫分析法检测降钙

素原 (PCT) (上海羽喙生物科技有限公司, 货号: YDLC-16331); 凝固法检测纤维蛋白原 (Fib) (上海羽喙生物科技有限公司, 货号: YDLC-16268); 全自动血液细胞分析仪 (日本 Sysmex 公司, 型号: XN-1000) 及配套试剂检测平均血小板体积 (MPV)、血小板分布宽度 (PDW)、红细胞压积 (HCT)、平均红细胞体积 (MCV)、红细胞分布宽度 (RDW)、血红蛋白 (Hb)、白细胞计数 (WBC)、红细胞计数 (RBC)、血小板计数 (PLT)、中性粒细胞计数 (NEU)、淋巴细胞计数 (LYM)、单核细胞计数 (MONO); 全自动凝血分析仪 (法国 Stago 公司, 型号: STA-R Evolution) 及配套试剂检测凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)。

1.3.3 SII、SIRI、FAR 计算: $SII(\times 10^9/L) = PLT(\times 10^9/L) \times NEU(\times 10^9/L) / LYM(\times 10^9/L)$; $SIRI(\times 10^9/L) = NEU(\times 10^9/L) \times MONO(\times 10^9/L) / LYM(\times 10^9/L)$; $FAR = Fib(g/L) / Alb(g/L)$ 。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 软件处理数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验或方差分析; 计数资料以频数/构成比 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验; Spearman 相关分析 AEBE 患者 SII、SIRI、FAR 与 BSI 评分的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 AEBE 患者合并 APTB 的影响因素并构建列线图预测模型, H-L 检验模型拟合优度; 受试者工作特征 (ROC) 曲线、C 指数、校准曲线、决策曲线评价列线图模型的预测能力、区分能力、一致性、临床适用性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病情严重程度 AEBE 患者 SII、SIRI、FAR 比较 SII、SIRI、FAR 比较, 轻度 AEBE 组 < 中度 AEBE 组 < 重度 AEBE 组 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 不同病情严重程度 AEBE 患者 SII、SIRI、FAR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of SII, SIRI and FAR in AEBE patients with different severity of disease

组 别	例数	SII($\times 10^9/L$)	SIRI($\times 10^9/L$)	FAR
轻度 AEBE 组	72	367.03 $\pm$ 190.11	1.62 $\pm$ 0.98	0.07 $\pm$ 0.01
中度 AEBE 组	55	582.35 $\pm$ 353.95	2.65 $\pm$ 1.42	0.09 $\pm$ 0.02
重度 AEBE 组	79	1 054.15 $\pm$ 468.00	5.51 $\pm$ 2.26	0.11 $\pm$ 0.04
F 值		136.677	200.878	86.227
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 非 APTB 组和 APTB 组临床资料比较 与非 APTB 组比较, APTB 组患者年龄、BSI 评分、咯血比

例、RDW、Fib、PT、APTT、CRP、PLT、NEU、MONO、SII、SIRI、FAR 升高, MPV、MCV、Alb、Hb、LYM 降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见表 2。

2.3 AEBE 患者 SII、SIRI、FAR 与 BSI 评分的相关性 Spearman 相关分析显示, AEBE 患者 SII、SIRI、FAR 均与 BSI 评分呈正相关 ($r_s/P = 0.624 / < 0.001$, $0.696 / < 0.001$, $0.606 / < 0.001$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 AEBE 患者合并 APTB 的影响因素 以 AEBE 患者合并 APTB 为因变量 (赋值: 是为“1”; 否为“0”), 以年龄、BSI 评分、咯血 (是/否 = 1/0)、MPV、MCV、RDW、PT、APTT、Hb、CRP、SII、SIRI、FAR (连续变量均原值录入, Fib、Alb、PLT、NEU、LYM、MONO 与 SII、SIRI、FAR 为衍生关系, 故不纳入) 为自变量, 为使模型更具解释性并提高稳定性, 选择 λ_{1se} (λ 为自然对数) 作为惩罚系数, λ_{1se} 代表在交叉验证误差最小值 (λ_{min}) 范围内的最大 λ 值, 能够保留相对较少的变量, 避免过拟合的同时保持较好的预测性能。共筛选出 6 个具有非零特征的变量, 分别为年龄、BSI 评分、咯血、SII、SIRI、FAR。多因素 Logistic 回归分析结果显示: 年龄高、BSI 评分高、咯血、SII 高、SIRI 高、FAR 高为 AEBE 患者合并 APTB 的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 AEBE 患者合并 APTB 的影响因素

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of APTB in AEBE patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-6.265	3.637	2.968	0.085	0.002	-
年龄大	0.065	0.025	6.631	0.010	1.067	1.016~1.121
BSI 评分高	0.102	0.026	15.544	<0.001	1.107	1.053~1.165
咯血	1.430	0.475	9.046	0.003	4.177	1.645~10.606
SII 高	0.003	0.001	12.833	<0.001	1.003	1.001~1.004
SIRI 高	0.242	0.086	7.838	0.005	1.274	1.075~1.509
FAR 高	0.247	0.062	15.785	<0.001	1.280	1.133~1.447

2.5 AEBE 患者合并 APTB 的列线图预测模型构建 “Hmisc” 包构建 AEBE 患者合并 APTB 的列线图预测模型 [$Logit(P) = -6.265 + 0.065 \times \text{年龄} + 0.102 \times \text{BSI 评分} + 1.430 \times \text{咯血} + 0.003 \times \text{SII} + 0.242 \times \text{SIRI} + 0.247 \times \text{FAR}$], H-L 检验 $\chi^2 = 3.621$, $P = 0.890$, 见图 1。“pROC” 包 ROC 曲线显示, 最佳截断值为 0.28 时, 该列线图模型预测 AEBE 患者合并 APTB 的曲线下面积为 0.888 (95%CI 0.837~0.928), 敏感度和特异度分别为 0.823、0.840, “Hmisc” 包 1 000 次自助法自抽样内部验证, C 指数为 0.888 (95%CI 0.869~0.895), 见图 2。“rmda”

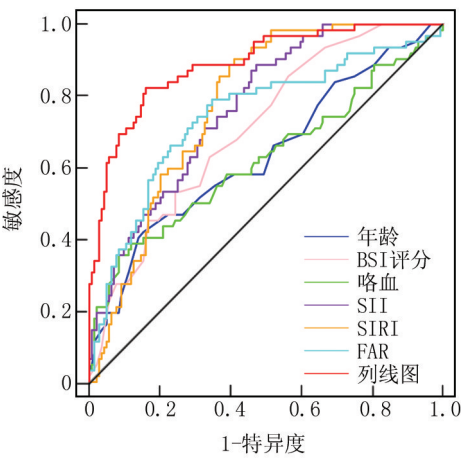


图 2 列线图预测模型的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of nomogram prediction model

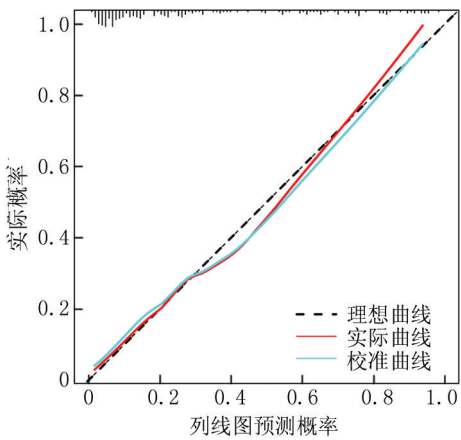


图 3 列线图预测模型的校准曲线

Fig.3 Calibration curve of nomogram prediction model

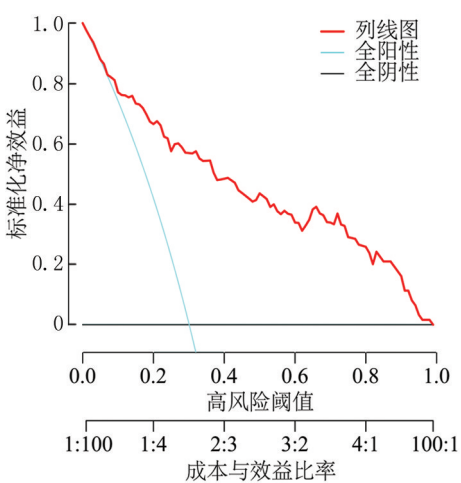


图 4 列线图预测模型的决策曲线

Fig.4 Decision curve of the nomogram prediction model

可能源于既往或潜伏性肺结核感染,但由于 APTB 早期症状不典型,影像学或痰菌检测可能未能及时确诊,导致 AEBE 与 APTB 在临床上相互交织、相互促进,增加患者死亡风险^[11]。血液指标具有简便、价廉、可重复性高和反映全身状况等优势,在临床应用中可作为影像学、微生物学检查的有力补充。因此,有必要探索相关血液指标来帮助早期判断 AEBE 病情严重程度和识别合并 APTB。

尽管不同病因导致的支气管扩张具有不同的病理学机制,但炎症反应在其中均起着关键作用,感染或非感染因素均能引发气道慢性炎症反应,导致支气管壁损伤、纤维化及不可逆扩张,气道结构破坏也给细菌、病毒定植和反复感染提供了有利条件,相互作用下进一步促进支气管扩张发展^[12]。PLT 是血液中的无核细胞,主要作用是维持止血和凝血功能,同时 PLT 在感染和炎症反应状态下活化增加,能释放细胞因子,促进 WBC 募集和炎症反应信号放大,促进炎症反应;NEU 是先天免疫系统的重要组成部分,在炎症反应过程中负责吞噬病原体并释放活性氧簇和炎症介质,这些分子可损伤宿主组织促进炎症反应;MONO 是一类源自骨髓的白细胞,在炎症反应过程中可分化为巨噬细胞或树突状细胞,负责吞噬病原体和清除坏死组织,同时能分泌炎症因子促进炎症反应;LYM 包括 T 细胞、B 细胞和自然杀伤细胞,能直接杀伤感染细胞或通过细胞因子调节免疫反应,LYM 减少提示免疫功能受损,导致炎症反应增强^[13]。研究表明, SII (由 PLT、NEU、LYM 构成) 和 SIRI (由 MONO、NEU、LYM 构成) 能够综合反映机体炎症反应负荷和免疫状态,相较于单一指标具有更高的敏感度^[14]。Kwok 等^[15]报道, SII 升高与住院支气管扩张症患者急性加重风险增加及肺功能降低相关。Cirjalu 等^[16]研究指出, SIRI 升高与新型冠状病毒感染相关的牵拉性支气管扩张发生有关。Chai 等^[17]报道 SIRI 可用于鉴别菌阴肺结核与非结核性肺感染。因此,推测 SII、SIRI 可能与 AEBE 患者病情严重程度及合并 APTB 密切相关。本研究发现, AEBE 患者 SII、SIRI 水平随病情加重而升高,表明 SII、SIRI 可反映 AEBE 病情严重程度。SII 升高主要反映 PLT 和 NEU 增加,同时伴随 LYM 减少; SIRI 升高则体现 MONO 和 NEU 增加, LYM 减少。PLT、MONO 和 NEU 的增多促进了大量炎症介质的释放,加剧了气道的炎症反应损害,而 LYM 的减少则表明免疫功能下降,导致炎症反应进一步损伤气道结构和功能,进而加重 AEBE 的病情。此外,本研究结果显示, SII、SIRI 每升高 $1 \times 10^9/L$, AEBE 患者合并 APTB 的风险分别升高

1.003 倍和 1.274 倍。考虑原因是,在 AEBC 合并 APTB 的情况下,炎症反应更为剧烈,促炎细胞(NEU、PLT、MONO)数量增多能释放大炎症介质,增强气道损伤,促进结核分枝杆菌的侵袭;LYM 的减少则能降低机体的免疫防御能力,免疫功能受到抑制,使得感染的清除能力降低,进一步促进 APTB 的发生和发展,从而导致 AEBC 患者合并 APTB 的风险增加。

Fib 和 Alb 均由肝脏合成,Fib 作为急性期反应蛋白,在组织损伤、感染、炎症反应等过程中大量合成与释放,除参与血栓形成外,还能激活免疫细胞促进炎症反应;而 Alb 是一种急性负时相反应蛋白,主要功能是维持渗透压与物质运输,并通过免疫系统抑制炎症反应。在炎症反应状态下,肝脏优先合成急性期反应蛋白,从而减少 Alb 的合成。FAR 通过综合这两个指标,能敏感地反映机体的炎症反应^[18]。研究显示,血清 Fib、Alb 水平与支气管扩张患者病情加重密切相关^[19]。郑宏等^[20]则指出,Alb 水平可帮助区分活动性肺结核与非活动性肺结核。因此,FAR 可能与 AEBC 患者病情严重程度及合并 APTB 密切相关。本研究发现,AEBC 患者的 FAR 水平随病情加重而升高,表明 FAR 可有效反映 AEBC 的病情严重程度。FAR 升高反映 Fib 增加和 Alb 减少,Fib 的升高通过激活免疫细胞促进炎症反应,而 Alb 的降低通过削弱免疫反应来增强炎症反应,加剧气道损伤与功能恶化,进而推动 AEBC 患者病情的加重。研究还显示,FAR 每升高 1,AEBC 患者合并 APTB 的风险升高 1.280 倍。合并 APTB 时,结核分枝杆菌的感染诱导更为剧烈的全身性炎症反应,刺激肝脏合成更多的 Fib,并降低 Alb 的合成,从而进一步提高 FAR 水平;此外,结核感染引发的全身代谢紊乱还可能导致营养不良,进一步加重 Alb 的减少,形成恶性循环。这种变化进一步促进 FAR 升高,因此 FAR 升高的 AEBC 患者合并 APTB 的风险也更高^[21-23]。

本研究还发现,年龄大、BSI 评分高、咯血为 AEBC 患者合并 APTB 的独立危险因素。分析原因可能为,随着年龄增加,免疫系统功能逐渐下降,对结核分枝杆菌感染的防御能力减弱,更容易使潜伏的结核分枝杆菌感染激活,从而增加合并 APTB 的风险^[24-26]。BSI 评分越高反映 AEBC 患者气道损伤程度越严重,其可能是合并 APTB 后,AEBC 与 APTB 相互作用和促进的结果,因此合并 APTB 的风险更高。咯血则提示患者可能存在严重的气道及肺组织病变,可能与结核病灶破裂或血管受累有关,这一表现增加了结核感染或再激活的可能性^[27]。

列线图是一种基于多变量分析构建的预测模型图,通过将多个独立变量的权重结合,可以直观地展示某一事件的预测风险,因其直观的数字界面和易于理解,被广泛应用于各种疾病中,有助于指导临床决策^[28]。本研究基于年龄、BSI 评分、咯血、SII、SIRI、FAR 构建 AEBC 患者合并 APTB 的列线图预测模型,H-L 检验 $P>0.05$,说明列线图模型的拟合良好。未来临床中可根据 AEBC 患者的年龄、BSI 评分、咯血、SII、SIRI、FAR 数据,使用该模型计算每个变量的加权值并求和,得到总分值后将该分数与设定的阈值进行比较,判定 AEBC 患者是否存在较高的合并 APTB 风险。ROC 曲线和 C 指数均为 0.888,说明该模型具有较高的区分能力,且预测准确度高。校准曲线显示列线图模型的预测概率与理想曲线贴合,决策曲线显示阈值概率 >0.08 时,列线图模型的临床净获益 >0 ,说明该列线图模型具有较好的预测能力和临床实际价值。然而,该模型的实际可行性还需要在不同医院和不同人群中进行验证,尤其是如何在高负荷和复杂环境下应用该模型,还需进一步地探索和优化。

4 结 论

综上所述,SII、SIRI、FAR 升高与 AEBC 患者病情加重及合并 APTB 有关,基于此构建的列线图模型对 AEBC 患者合并 APTB 具有较高预测价值。但本研究为单中心回顾性研究,样本量有限,未来可开展多中心、大样本的前瞻性研究验证,以提高结果的代表性。其次,本研究仅分析了 SII、SIRI、FAR 与 AEBC 患者病情严重程度及合并 APTB 的相关性,机制尚未阐明,未来可进行基础实验探索相关机制;同时,本研究未能完全纳入所有影响 AEBC 合并 APTB 的潜在因素,后续可整合多维度指标以优化预测模型。最后,本研究缺乏外部验证,需在不同人群中进一步验证模型的稳定性和临床适用性,以提高其广泛应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

孟珊珊:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写与修改;王丹:实施研究过程,资料搜集与整理;余洁、胡鑫:进行数据处理与统计分析;于世寰:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] 中国支气管扩张症临床诊治与研究联盟,中华医学会呼吸病学分会.成人支气管扩张症病因学诊断专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2024,47(10):921-932. DOI:10.3760/cma.j.cn112147-20240606-00315.
- [2] Kwok WC, Tsui CK, Leung SH, et al. Cardiovascular outcomes following hospitalisation for exacerbation of bronchiectasis: A territory-wide study[J]. BMJ Open Respir Res,2024,11(1):e001804. DOI:

- 10.1136/bmjresp-2023-001804.
- [3] Choi H, Xu JF, Chotirmall SH, et al. Bronchiectasis in Asia: A review of current status and challenges[J]. *Eur Respir Rev*, 2024, 33(173):240096. DOI:10.1183/16000617.0096-2024.
- [4] 翟奕,彭娜,邹芳芳,等.结核感染 T 细胞斑点试验联合血清 ADA、SAA、CA125 对活动性肺结核诊断及治疗转归的评估价值[J].*现代生物医学进展*, 2024, 24(6):1171-1175. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2024.06.032.
- [5] Long MB, Chotirmall SH, Shteinberg M, et al. Rethinking bronchiectasis as an inflammatory disease[J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12(11):901-914. DOI:10.1016/S2213-2600(24)00176-0.
- [6] Ellingsen J, Janson C, Bröms K, et al. CRP, fibrinogen, white blood cells, and blood cell indices as prognostic biomarkers of future COPD exacerbation frequency: The TIE cohort study[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(13):3855. DOI:10.3390/jcm13133855.
- [7] 刘丽君,李翔云,杨娅娟.外周血 RDW、NLR、FAR、SP-A 检测对慢性阻塞性肺疾病患者病情及急性加重风险的评估价值[J].*实用医学杂志*, 2024, 40(22):3244-3250. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2024.22.021.
- [8] 支气管扩张症专家共识撰写协作组,中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J].*中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(4):311-321. DOI:10.3760/cma.j.cn112147-20200617-00717.
- [9] 国家感染性疾病临床医学研究中心,深圳市第三人民医院,《中国防痨杂志》编辑委员会.肺结核活动性判断规范及临床应用专家共识[J].*中国防痨杂志*, 2020, 42(4):301-307. DOI:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.04.001.
- [10] 王歆尧,姜美丽,庞元捷,等.中国结核病疾病负担现状[J].*中华流行病学杂志*, 2024, 45(6):857-864. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20240311-00111.
- [11] Hoole AS, Ilyas A, Munawar S, et al. Post-TB bronchiectasis: Clinical characteristics and microbiology[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2024, 28(8):405-406. DOI:10.5588/ijtld.24.0151.
- [12] Chotirmall SH, Chang AB, Chalmers JD. Infection vs inflammation: The bronchiectasis "tug of war"[J]. *Chest*, 2024, 166(5):928-930. DOI:10.1016/j.chest.2024.06.002.
- [13] 李媛媛,常炜,阿丽亚·哈力克,等.机体微生态变化及炎症因子表达在支气管扩张症中的预警作用初步分析[J].*现代生物医学进展*, 2023, 23(6):1110-1115. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2023.06.022.
- [14] Sakurai A, Yamaguchi K, Ishida K, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio in uterine carcinosarcoma[J]. *Int J Clin Oncol*, 2025, 30(3):570-583. DOI:10.1007/s10147-024-02687-w.
- [15] Kwok WC, Tam TCC, Lam DCL, et al. Systemic immune-inflammation index in predicting hospitalized bronchiectasis exacerbation risks and disease severity[J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(5):2767-2775. DOI:10.21037/jtd-23-1392.
- [16] Cirjaliu RE, Gurralla SV, Nallapati B, et al. Prognostic implications of initial radiological findings of pulmonary fibrosis in patients with acute SARS-CoV-2 infection: A prospective multicentric study[J]. *Diseases*, 2024, 12(11):285. DOI:10.3390/diseases12110285.
- [17] Chai B, Wu D, Fu N, et al. Evaluation of prognostic inflammatory and systemic inflammatory response indices in auxiliary diagnosis of bacteria-negative pulmonary tuberculosis: A diagnostic accuracy study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(12):e33372. DOI:10.1097/MD.0000000000003372.
- [18] 吴梅,廖婷婷,罗璐灵,等.CAR 与 FAR 联合检测对 AECOPD 患者预后的评估价值[J].*贵州医科大学学报*, 2024, 49(5):703-709. DOI:10.19367/j.cnki.2096-8388.2024.05.012.
- [19] Lee SJ, Jeong JH, Heo M, et al. Serum fibrinogen as a biomarker for disease severity and exacerbation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(14):3948. DOI:10.3390/jcm11143948.
- [20] 郑宏,秦志华,陈晓丽,等.基于临床指标构建的列线图模型评分对活动性肺结核与非活动性肺结核的诊断价值[J].*新发传染病电子杂志*, 2023, 8(5):11-15. DOI:10.19871/j.cnki.xfcrbz.2023.05.003.
- [21] 中国防痨协会护理专业分会,同济大学附属上海市肺科医院.肺结核患者营养管理护理实践专家共识[J].*中国防痨杂志*, 2024, 46(5):495-501. DOI:10.19982/j.issn.1000-6621.20240071.
- [22] 陈伟,黄小晔,彭丽,等.肝肾功能及血常规参数在肺结核患者药物治疗过程中的变化及临床意义[J].*中国当代医药*, 2022, 29(26):145-148. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2022.26.038.
- [23] 胡咏汶,冷洁,柳霞,等.活动性肺结核患者血清中 SAMD9L 水平变化及与巨噬细胞相关细胞因子的关系[J].*河北医药*, 2024, 46(12):1782-1785, 1790. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2024.12.004.
- [24] 中华医学会结核病学分会.老年肺结核诊断与治疗专家共识(2023 版)[J].*中华结核和呼吸杂志*, 2023, 46(11):1068-1084. DOI:10.3760/cma.j.cn112147-20230921-00182.
- [25] 刘懿,谢炎红,郑加添,等.活动性肺结核合并糖尿病患者血糖水平与树突状细胞亚群及 T 细胞亚群的相关性研究[J].*中国医药科学*, 2024, 14(4):124-127, 162. DOI:10.20116/j.issn2095-0616.2024.04.29.
- [26] 张国栋,丁雷,朱英斌,等.活动期肺结核患者血浆 miR-29 家族及血清、外周血单个核细胞中 γ 干扰素的表达及意义[J].*疑难病杂志*, 2021, 20(11):1131-1135. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.11.011.
- [27] 樊浩,武彦,刘幸,等.基于 LASSO 回归的活动性肺结核列线图预测模型的构建及验证[J].*中国临床研究*, 2024, 37(3):424-429. DOI:10.13429/j.cnki.cjcr.2024.03.021.
- [28] 魏帅娜,陈茜,张国俊.鉴别活动性肺结核与肺恶性肿瘤的列线图预测模型构建[J].*国际检验医学杂志*, 2023, 44(7):769-774, 780. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.07.001.

(收稿日期:2025-04-11)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.004

呼吸系统疾病专题

血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 对胸腔镜肺癌根治术患者预后的预测价值

张玉坤, 邹宗燕, 张运曾, 张穆, 张波



基金项目: 山东省医药卫生科技项目 (202402050731)

作者单位: 271000 山东泰安, 青岛大学附属泰安市中心医院胸部与食管外科 (张玉坤、邹宗燕、张穆、张波); 252400 济南, 山东省公共卫生临床中心胸外科 (张运曾)

通信作者: 张波, E-mail: yz469tt@163.com

【摘要】目的 探讨血清低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)、C 反应蛋白与白蛋白比值 (CAR) 对胸腔镜肺癌根治术患者预后的预测价值。方法 选取 2022 年 1 月—2023 年 12 月于青岛大学附属泰安市中心医院行胸腔镜肺癌根治术治疗的非小细胞肺癌患者 80 例, 全部患者术前均测定血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 水平, 并在术后随访 1 年, 评估患者预后并分为预后不良组和预后良好组; 对比不同预后的胸腔镜肺癌根治术患者血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 水平, 经 Logistic 回归分析血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 与胸腔镜肺癌根治术患者预后的关系, 并绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 预测胸腔镜肺癌根治术患者预后的价值。结果 80 例胸腔镜肺癌根治术患者随访 1 年, 均无失访, 预后不良 19 例 (23.75%), 预后良好 61 例 (76.25%)。预后不良组的胸腔镜肺癌根治术患者肿瘤分期及血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 水平均高于预后良好组 ($\chi^2/t/P = 2.699/0.007, 8.254/<0.001, 13.383/<0.001, 8.815/<0.001$); 经 Logistic 回归分析显示, 血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 水平升高是胸腔镜肺癌根治术患者预后不良的危险因素 [OR (95%CI) = 1.716 (1.132~2.600)、8.591 (2.256~32.715)、3.188 (2.525~5.016)]; 绘制 ROC 曲线显示, 血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 水平预测胸腔镜肺癌根治术患者预后的 AUC 分别为 0.797、0.881、0.807, 三项指标联合检测的 AUC 为 0.980, 三者联合预测价值高于各指标单独检测 ($Z/P = 5.254/0.005, 3.214/0.024, 3.882/0.017$)。结论 血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 水平与胸腔镜肺癌根治术患者预后有关, 且对预后具有较高预测价值, 可作为患者术后预后评估重要指标。

【关键词】 胸腔镜肺癌根治术; 低氧诱导因子-1 α ; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; C 反应蛋白与白蛋白比值; 预后; 预测价值

【中图分类号】 R734.2; R446.11

【文献标识码】 A

The predictive value of serum HIF-1 α , NLR, and CAR for the prognosis of patients undergoing thoracoscopic radical resection for lung cancer Zhang Yukun*, Zou Zongyan, Zhang Yunzeng, Zhang Mu, Zhang Bo. *Department of Thoracic and Esophageal Surgery, Tai'an Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Shandong, Tai'an 271000, China

Funding program: Shandong Province Medical and Health Science and Technology Project (202402050731)

Corresponding author: Zhang Bo, E-mail: yz469tt@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the predictive value of serum hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and C-reactive protein-to-albumin ratio (CAR) for the prognosis of patients undergoing thoracoscopic radical resection for lung cancer. **Methods** Eighty lung cancer patients who underwent thoracoscopic radical resection at Tai'an Central Hospital Affiliated to Qingdao University from January 2022 to December 2023 were selected. Preoperative serum HIF-1 α , NLR, and CAR levels were measured in all patients, and postoperative follow-up was conducted for one year to assess prognosis. Serum levels of HIF-1 α , NLR, and CAR were compared between patients with different prognostic outcomes. Logistic regression analysis was used to investigate the relationship between these biomarkers and prognosis, and receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to evaluate their predictive value. **Results** Among the 80 patients, 19 (23.75%) had poor prognosis and 61 (76.25%) had good prognosis after one year of follow-up. Patients in the poor prognosis group had higher tumor staging and elevated serum levels of HIF-1 α , NLR, and CAR compared to the good prognosis group ($\chi^2/t/P = 2.699/0.007, 8.254/<0.001, 13.383/<0.001, 8.815/<0.001$). Logistic regression analysis showed that elevated serum

HIF-1 α , NLR, and CAR levels were risk factors for poor prognosis [OR(95% CI)=1.716(1.132–2.600), 8.591(2.256–32.715), 3.188(2.525–5.016)]. ROC curve analysis revealed that the AUC values of serum HIF-1 α , NLR, and CAR for predicting prognosis were all greater than 0.70, indicating predictive value. Combined detection of these biomarkers further improved predictive accuracy (AUC>0.90). Optimal cutoff values were 41.175 ng/L for HIF-1 α , 3.895 for NLR, and 0.525 for CAR. **Conclusion** Serum HIF-1 α , NLR, and CAR levels are associated with prognosis in patients undergoing thoracoscopic radical resection for lung cancer and demonstrate high predictive value. These biomarkers may serve as important indicators for postoperative prognosis evaluation.

【Key words】 Thoracoscopic radical resection for lung cancer; Hypoxia-inducible factor-1 α ; Neutrophil-to-lymphocyte ratio; C-reactive protein-to-albumin ratio; Prognosis; Predictive value

肺癌作为发病率、病死率位居首位的恶性肿瘤,其确切病因尚未明确,具有起病隐匿特点,早期易被临床漏诊^[1]。目前,对于早中期肺癌患者,临床多实施胸腔镜肺癌根治术治疗,通过完整切除肿瘤组织,以遏制疾病进展^[2]。但临床研究发现,仍有部分肺癌患者术后会出现肿瘤复发、转移情况,影响患者预后^[3]。积极明确与肺癌患者预后相关的指标,早期评估预后,可指导临床针对性调整治疗方案,改善患者生存状况。低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 是一种转录因子,其主要作用在于调控细胞抗缺氧能力,可激活下游靶基因血管内皮生长因子(VEGF),促进肿瘤新血管生成,且可提高肿瘤细胞侵袭能力,加速肿瘤进展^[4]。近年来,有研究表明,肿瘤的发展过程中炎症免疫反应发挥重要作用^[5]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、C 反应蛋白与白蛋白比值(C-reactive protein/albumin ratio, CAR)为重要炎症反应指标,其可反映机体炎症反应、免疫、营养状况,且可参与肿瘤进展过程^[6-7]。基于 HIF-1 α 、NLR、CAR 作用机制,考虑其与胸腔镜肺癌根治术患者预后有关,或可用于预后评估,但相关研究较少。鉴于此,本研究探讨血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 对胸腔镜肺癌根治术患者预后的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2023 年 12 月于青岛大学附属泰安市中心医院行胸腔镜肺癌根治术的非小细胞肺癌患者 80 例,其中男 42 例,女 38 例;年龄 37~72 (54.59 $\pm$ 3.96) 岁;肿瘤直径 1.3~6.1 (3.65 $\pm$ 0.28) cm;肿瘤分期: I 期 23 例, II 期 40 例, IIIa 期 17 例。本研究经医院医学伦理委员会批准 (2021-06-91), 全部患者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符合原发性非小细胞肺癌诊断标准^[8]; ②具有胸腔镜肺癌根治术指征; ③肿瘤 TNM 分期 I~IIIa 期; ④年龄 18~75 岁; ⑤意识清楚, 认知正常。(2) 排除标准: ①既往有肺部手

术史; ②合并其他部位恶性肿瘤; ③合并严重心、肾等功能不全; ④合并全身感染性疾病; ⑤合并免疫、造血系统疾病; ⑥合并出血倾向; ⑦处于哺乳期或妊娠期女性; ⑧术前接受放化疗、靶向药等相关治疗; ⑨合并炎症性疾病。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 制订一般资料调查问卷, 由调查者询问、记录患者性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤分期、病理类型、胸腔积液、肿瘤部位、术后辅助治疗等临床资料。

1.3.2 血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 水平测定: 术前抽取患者空腹静脉血 5 ml, 分装于 2 支试管, 其中一支血样在 4 000 r/min 下离心 15 min, 采集上清经酶联免疫吸附试验法测定血清 HIF-1 α 、C 反应蛋白水平, 经双缩脲比色法测定血清白蛋白水平; 另一支试管内全血采用 BC-10 型血细胞分析仪 (广州市利康达商贸有限公司) 测定中性粒细胞、淋巴细胞计数, 并计算 NLR、CAR; 检测试剂盒均购自武汉吉立德生物科技有限公司, 检验流程、环境等严格依据试剂盒说明书进行。

1.3.3 随访与预后评估: 全部患者均行胸腔镜肺癌根治术, 术后均根据肿瘤情况, 接受辅助放化疗、靶向药等相关治疗, 术后间隔 3 个月复查 1 次胸部 CT, 评估肿瘤复发 (可见肺内原病灶处出现新病灶)、转移 (其他部位检出肿瘤) 情况, 共随访 1 年, 将随访期间出现复发、转移、病死的患者判定为预后不良, 反之则判定为预后良好。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件进行统计学处理。计量资料经 Shapiro-Wilk 正态性检验, 符合正态分布的资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 2 组间比较采用 t 检验; 计数资料以频数或构成比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 等级资料采用 Mann-Whitney U 检验; 血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 与胸腔镜肺癌根治术患者预后的关系经 Logistic 回归分析检验; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC) 值, 评价血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 对胸腔镜肺癌根治术患者预后的预测价值 (按 AUC 值判定, >0.90 为价值高, 0.71~0.90 为有价值,

0.50~0.70 为价值低)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胸腔镜肺癌根治术不同预后患者基线特征比较

80 例患者胸腔镜肺癌根治术后随访 1 年,发生预后不良 19 例(23.75%)纳入预后不良组,预后良好 61 例(76.25%)纳入预后良好组。预后不良组的胸腔镜肺癌根治术患者肿瘤分期及血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 水平平均高于预后良好组($P<0.01$);2 组其他资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 与胸腔镜肺癌根治术患者预后的关系 将血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 作为自变量(均为连续变量),将胸腔镜肺癌根治术患者预后情况作为因变量(预后不良 = 1,预后良好 = 0),经 Logistic 回归分析显示,血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 水平升高是胸腔镜肺癌根治术患者预后不良的危险因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 2。

表 1 胸腔镜肺癌根治术不同预后患者基线资料比较

Tab.1 Comparison of baseline characteristics between patients with differing prognoses following thoracoscopic radical resection for lung cancer

项 目		预后良好组($n=61$)	预后不良组($n=19$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	31(50.82)	11(57.89)	0.291	0.590
	女	30(49.18)	8(42.11)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		54.58 $\pm$ 3.96	54.63 $\pm$ 3.98	0.048	0.962
肿瘤直径($\bar{x}\pm s$,cm)		3.66 $\pm$ 0.29	3.62 $\pm$ 0.25	0.541	0.590
肿瘤分期[例(%)]	I 期	20(32.79)	3(15.79)	2.699	0.007
	II 期	33(54.10)	7(36.84)		
	III a 期	8(13.11)	9(47.37)		
病理类型[例(%)]	腺癌	36(59.02)	11(57.89)	0.008	0.931
	鳞癌	25(40.98)	8(42.11)		
胸腔积液[例(%)]	有	40(65.57)	12(63.16)	0.037	0.847
	无	21(34.43)	7(36.84)		
肿瘤部位[例(%)]	左侧	23(37.7)	8(42.11)	0.118	0.731
	右侧	38(62.30)	11(57.89)		
术后辅助治疗[例(%)]	是	34(55.74)	13(68.42)	0.962	0.327
	否	27(44.26)	6(31.58)		
HIF-1 α ($\bar{x}\pm s$,ng/L)		40.22 $\pm$ 2.84	46.85 $\pm$ 3.69	8.254	<0.001
NLR($\bar{x}\pm s$)		3.25 $\pm$ 0.84	6.56 $\pm$ 1.22	13.383	<0.001
CAR($\bar{x}\pm s$)		0.46 $\pm$ 0.09	0.68 $\pm$ 0.11	8.815	<0.001

表 3 血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 对胸腔镜肺癌根治术患者预后的预测价值分析

Tab.3 Analysis of the predictive value of serum HIF- α , NLR, and CAR for the prognosis of patients undergoing thoracoscopic radical resection for lung cancer

指 标	cut-off 值	AUC	95%CI	P 值	敏感度	特异度	约登指数
HIF-1 α	41.175 ng/L	0.797	0.670~0.924	<0.001	0.737	0.623	0.360
NLR	3.895	0.881	0.775~0.988	<0.001	0.789	0.787	0.576
CAR	0.525	0.807	0.696~0.917	<0.001	0.737	0.738	0.475
联合检测		0.980	0.957~1.000	<0.001	0.947	0.885	0.832

表 2 胸腔镜肺癌根治术患者不良预后的危险因素分析

Tab.2 Analysis of risk factors associated with poor prognosis in patients undergoing thoracoscopic radical resection for lung cancer

项 目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-41.438	12.518	10.958	<0.001	-	-
HIF-1 α 高	0.540	0.212	6.485	0.011	1.716	1.132~2.600
NLR 高	2.151	0.682	9.940	0.002	8.591	2.256~32.715
CAR 高	5.922	2.549	5.398	0.020	3.188	2.525~5.016

2.3 血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 对胸腔镜肺癌根治术患者预后的预测价值分析

绘制 ROC 曲线显示,血清 HIF-1 α 、NLR、CAR 水平预测胸腔镜肺癌根治术患者预后的 AUC 分别为 0.797、0.881、0.807,3 项指标联合检测的 AUC 为 0.980;三者联合预测价值高于各指标单独检测($Z/P=5.254/0.005$ 、 $3.214/0.024$ 、 $3.882/0.017$),见表 3、图 1。

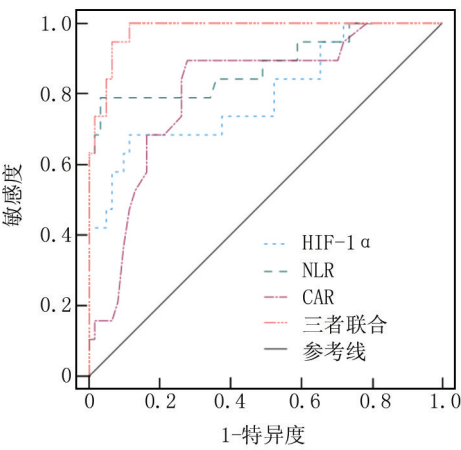


图 1 血清 HIF-1α、NLR、CAR 单独及联合检测预测胸腔镜肺癌根治术患者预后的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve for predicting the prognosis of patients undergoing thoracoscopic radical lung cancer surgery by detecting serum HIF-α, NLR, and CAR alone and in combination

3 讨论

胸腔镜肺癌根治术作为肺癌主要治疗方案之一，其疗效备受临床认可，能够解除肿瘤占位效应，减轻临床症状，控制病情进展^[9]。但胸腔镜肺癌根治术预后受多因素影响，常见因素如肿瘤分期、辅助治疗等，有研究指出，多种血清学指标也参与肿瘤生长过程^[10]。而探讨预测胸腔镜肺癌根治术患者预后的相关指标，对临床针对性诊治具有积极意义。

氧气为机体呼吸循环必要因素之一，缺氧环境下细胞会产生复杂适应性反应，以维持正常代谢功能^[11]。HIF-1α 为调节细胞对抗缺氧重要因子，低氧状态下该因子被激活，会促使细胞代谢途径转变，而糖酵解代谢途径会形成大量乳酸，抑制机体免疫细胞功能^[12]。相关研究表明，肿瘤患者血清 HIF-1α 高表达，且 HIF-1α 可经 PI3K/AKT 通路调控 VEGF，为肿瘤生长供给营养，并可提高肿瘤细胞可塑性，促使肿瘤细胞在低氧环境中持续生长，从而增强肿瘤侵袭、新血管生成等能力^[13-14]。NLR 为反映机体炎症反应状况的主要指标，其中的中性粒细胞具有炎症反应免疫调控作用，在组织受损状态下，可聚集在损伤部位，吞噬、清除坏死红细胞与复合物，且可激活炎症反应^[15]；淋巴细胞为调控机体免疫应答重要成分，其具有自调节作用，可维持免疫功能，且在感染状态下可生成抗体，对抗细菌、病毒侵袭^[16]。研究指出，NLR 水平升高提示中性粒细胞激活、淋巴细胞减少，会影响细胞毒性 T 细胞功能，促进肿瘤免疫逃逸，且可形成肿瘤微环境，促进

肿瘤增殖^[17]。CAR 主要用于评估炎症反应、营养状况，其中 C 反应蛋白为非特异性炎症反应指标，在病原菌感染、炎症反应状态下，肝脏会大量分泌该蛋白，导致血清水平升高；白蛋白为血浆重要蛋白质，其可结合营养物质，维持血浆渗透压^[18-19]。研究发现，CAR 与肿瘤发展、患者总生存期存在一定关系^[20]。另有研究表明，在肿瘤进展过程中，C 反应蛋白可介导肿瘤基因突变，引起肿瘤免疫抑制，且白蛋白含量减少，会降低免疫防御力，促使肿瘤细胞逃脱免疫监视，从而促进肿瘤细胞生长^[21-22]。

本研究经 Logistic 回归分析显示，血清 HIF-1α、NLR、CAR 水平升高是胸腔镜肺癌根治术患者预后不良的危险因素，且绘制 ROC 曲线显示，血清 HIF-1α、NLR、CAR 水平预测胸腔镜肺癌根治术患者预后均有价值，且各指标联合检测的预测价值更高，在各指标 cut-off 值取 41.175 ng/L、3.895、0.525 时，预测价值最佳。分析原因在于，HIF-1α 表达增加会激活下游多种靶基因，促使胰岛素样生长因子、VEGF、血小板样生长因子等表达，为肿瘤生长提供有利环境，且细胞糖酵解代谢途径会使肿瘤处于酸化微环境，抑制免疫细胞抗肿瘤效应，从而增加患者预后不良风险^[23]。同时，NLR、CAR 表达增加提示机体伴有炎症反应，而大量的炎症反应细胞生成，会促使肿瘤细胞外陷形成，利于细胞分裂、增殖，且淋巴细胞、白蛋白减少会影响免疫细胞对肿瘤杀伤效应，促进肿瘤免疫逃逸，从而使肿瘤细胞生长，影响患者预后^[24-26]。根据本研究结果，对于术前血清 HIF-1α、NLR、CAR 水平超过 cut-off 值的患者，应警惕术后预后不良高风险，并在术后积极予以辅助治疗，增加复查频率等，且动态监测各指标水平变化，调整治疗方案，以期改善患者预后。

4 结论

综上所述，血清 HIF-1α、NLR、CAR 水平与胸腔镜肺癌根治术患者预后有关，且对预后具有较高预测价值，未来可考虑作为患者术后预后评估重要指标；但本研究并未观察术后血清 HIF-1α、NLR、CAR 水平变化，且整体样本量相对较小，加之手术预后混杂因素较多，研究结果可能存在一定偏倚，未来需进一步研究探讨。

利益冲突：所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张玉坤：设计研究方案，实施研究过程，论文撰写；邹宗燕：实施研究过程，资料搜集整理；张运曾：进行统计学分析；张穆：实施研究过程，论文撰写；张波：设计研究思路，分析试验数据，论文审核

参考文献

[1] Li Y, Wu X, Yang P, et al. Machine learning for lung cancer diagnosis,

- treatment, and prognosis [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2022, 20(5): 850-866. DOI: 10.1016/j.gpb.2022.11.003.
- [2] Zhang Z, Zhang Y, Zhang J, et al. Analysis of factors affecting intraoperative conversion from thoracoscopic radical resection of lung cancer to thoracotomy and intraoperative management experience [J]. *Pak J Med Sci*, 2023, 39(5): 1389-1393. DOI: 10.12669/pjms.39.5.7422.
- [3] Chang JY, Lin SH, Dong W, et al. Stereotactic ablative radiotherapy with or without immunotherapy for early-stage or isolated lung parenchymal recurrent node-negative non-small-cell lung cancer: An open-label, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2023, 402(10405): 871-881. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01384-3.
- [4] 袁志英, 苗晓红. 术前髂内动脉栓塞灌注化疗对早期宫颈癌组织 HIF-1 α , JMJD2B 及病灶血流灌注的影响 [J]. *中南医学科学杂志*, 2023, 51(4): 532-536. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2023.04.014.
- [5] 陆通, 刘浩楠, 吴克俭. 晚期肺癌炎症指数与胃癌病理特征的相关性分析 [J]. *安徽医药*, 2023, 27(5): 928-931. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.05.017.
- [6] Mohammadi A, Mohammadi M, Almasi-Dooghaee M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2024, 19(6): e0305322. DOI: 10.1371/journal.pone.0305322.
- [7] 张自超, 吴志刚, 万洪晓, 等. 能谱 CT 定量参数联合 NLR, CAR 检测对非小细胞肺癌根治术后复发转移的预测价值 [J]. *放射学实践*, 2024, 39(5): 641-646. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.05.013.
- [8] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范 (2015 年版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(1): 67-68. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.01.014.
- [9] Su P, Kong M, Yang E. Effect of combined erector-spinae plane blocks on the immediate postoperative neuronal and stress biomarkers after thoracoscopic radical resection for lung cancers [J]. *Asian J Surg*, 2023, 46(1): 405-411. DOI: 10.1016/j.asjsur.2022.05.002.
- [10] Rajaram R, Huang Q, Li RZ, et al. Recurrence-free survival in patients with surgically resected non-small cell lung cancer: A systematic literature review and Meta-analysis [J]. *Chest*, 2024, 165(5): 1260-1270. DOI: 10.1016/j.chest.2023.11.042.
- [11] 肖贵华, 彭星辰. 缺氧诱导因子-1 α 与 X 染色体连锁凋亡抑制蛋白在人卵巢癌中的表达及意义 [J]. *实用医院临床杂志*, 2023, 20(6): 104-108. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2023.06.025.
- [12] Noto JM, Piazzuelo MB, Romero-Gallo J, et al. Targeting hypoxia-inducible factor-1 alpha suppresses *Helicobacter pylori*-induced gastric injury via attenuation of both cag-mediated microbial virulence and proinflammatory host responses [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(2): 2263936. DOI: 10.1080/19490976.2023.2263936.
- [13] 李倩, 郑瑜, 梁燕茹. MTA-1, HIF-1 α , ER, PR 在子宫内膜癌临床特征上的表达差异及相关性分析 [J]. *中国性科学*, 2023, 32(10): 42-46. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2023.10.012.
- [14] Mücke MM, El Bali N, Schwarzkopf KM, et al. The role of hypoxia-inducible factor 1 alpha in acute-on-chronic liver failure [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1542. DOI: 10.3390/ijms25031542.
- [15] 林梵, 张欢, 王卓才. 肿瘤标志物联合中性粒细胞/淋巴细胞比值在肺癌诊断中的应用价值 [J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(1): 81-85. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2023.01.014.
- [16] 林佳雯, 李淑琴, 卫皎飞. 肿瘤相关中性粒细胞和中性粒细胞与淋巴细胞比值对乳腺癌新辅助化疗疗效及预后的评估价值 [J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(12): 1386-1393. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.0574.2023.0911.
- [17] 吴志荣, 刘福莉, 闫彬, 等. 血液炎症指标对老年非小细胞肺癌患者化疗效果与生存状况的预测价值 [J]. *国际老年医学杂志*, 2023, 44(3): 322-325. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7593.2023.03.014.
- [18] Liu Y, Gao Y, Liang B, et al. The prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio in patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Aging Male*, 2023, 26(1): 2261540. DOI: 10.1080/13685538.2023.2261540.
- [19] 陈慧娟, 张迎, 黄静, 等. 血清细胞因子及 CAR, NLR, PLR 与免疫检查点抑制剂相关肺炎及预后的关系 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2023, 28(10): 929-934. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2023.10.013.
- [20] 周玉飞, 李云辉, 李冰熠, 等. C 反应蛋白/白蛋白比值和系统免疫炎症指数与浆液性卵巢癌患者临床病理特征和预后的关系 [J]. *检验医学*, 2024, 39(4): 363-368. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2024.04.009.
- [21] 彭顺仙, 陶花, 陈晓锋, 等. C 反应蛋白与白蛋白比值联合握力和血清前白蛋白在食管癌患者中的应用价值 [J]. *实用临床医药杂志*, 2024, 28(17): 15-19, 26. DOI: 10.7619/jcmp.20242187.
- [22] 梁安施, 谢彩叶. C-反应蛋白/白蛋白比值联合中性粒细胞/淋巴细胞比值对膀胱癌根治术老年病人并发术后认知功能障碍的预测价值 [J]. *实用老年医学*, 2023, 37(11): 1125-1129. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2023.11.011.
- [23] Huang H, Shah H, Hao J, et al. Long non-coding RNA lung cancer-associated transcript-1 promotes glioblastoma progression by enhancing Hypoxia-inducible factor 1 alpha activity [J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26(8): 1388-1401. DOI: 10.1093/neuonc/noae036.
- [24] Colloca G, Venturino A, Guarneri D. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival of patients with rectal cancer receiving neo-adjuvant chemoradiation followed by radical resection: A meta-analysis [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2023, 23(4): 421-429. DOI: 10.1080/14737140.2023.2194635.
- [25] 王长兴, 成刚, 余晓伟, 等. 胸腔镜肺癌精准切除策略的肿瘤学疗效、肺功能、复发率及安全性研究 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(12): 1259-1263, 1270. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.007.
- [26] 文华, 李迅, 高鹏, 等. SII 联合 CAR 对小细胞肺癌预后的预测价值 [J]. *中南医学科学杂志*, 2024, 52(2): 217-220. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2024.02.014.

(收稿日期: 2025-03-25)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.005

呼吸系统疾病专题

非小细胞肺癌组织内皮素转化酶 2、淋巴细胞抗原 9 表达与临床预后的关系

张连伟, 李平, 柳玉花, 郭克锋, 李艳



基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20220015)

作者单位: 472000 河南三门峡, 黄河三门峡医院肿瘤科 (张连伟、柳玉花、郭克锋、李艳), 康复科 (李平)

通信作者: 张连伟, E-mail: huyang123301@163.com

【摘要】目的 研究非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者组织内皮素转化酶 2 (ECE2)、淋巴细胞抗原 9 (LY9) 表达水平及其与临床病理因素及预后的关系。方法 选取 2020 年 1 月—2022 年 1 月黄河三门峡医院肿瘤科诊治的 NSCLC 患者 96 例。采用实时荧光定量 PCR 分析 NSCLC 组织 ECE2、LY9 mRNA 表达, 免疫组织化学检测组织 ECE2、LY9 蛋白水平; Kaplan-Meier 曲线分析 ECE2、LY9 蛋白水平对 NSCLC 患者预后的影响; Cox 回归分析 NSCLC 患者预后的影响因素。结果 NSCLC 癌组织 ECE2、LY9 mRNA 表达高于癌旁组织 ($t/P=38.283/<0.001, 40.948/<0.001$); NSCLC 癌组织 ECE2、LY9 蛋白阳性率分别为 70.83%、66.67%, 高于癌旁组织的 7.29%、6.25% ($\chi^2/P=81.417/<0.001, 75.631/<0.001$); TNM 分期ⅢA 期、有淋巴结转移的 NSCLC 患者 ECE2、LY9 阳性率高于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移者 ($\chi^2/P=13.366/<0.001, 5.042/0.025, 15.247/0.006, 6.750/0.009$); ECE2 阳性组 3 年总生存率低于阴性组 (45.59% vs. 85.71%), LY9 阳性组 3 年总生存率低于阴性组 (45.31% vs. 81.25%) (Log-Rank $\chi^2=12.900, 12.670, P$ 均 <0.001); TNM 分期ⅢA 期、有淋巴结转移、ECE2 阳性、LY9 阳性是 NSCLC 患者预后死亡的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=1.292(1.035\sim1.612), 1.289(1.047\sim1.587), 1.327(1.104\sim1.596), 1.415(1.094\sim1.829)$]。结论 NSCLC 癌组织中 ECE2、LY9 表达升高, 两者可作为评估 NSCLC 患者预后的生物标志物。

【关键词】 非小细胞肺癌; 内皮素转化酶 2; 淋巴细胞抗原 9; 预后

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

The expression of endothelin converting enzyme 2 and lymphocyte antigen 9 in non-small cell lung cancer tissue and clinical prognosis Zhang Lianwei*, Li Ping, Liu Yuhua, Guo Kefeng, Li Yan.* Department of Oncology, Yellow River Sanmenxia Hospital, Henan, Sanmenxia 472000, China

Funding program: Joint Construction Project of Henan Medical Science and Technology Research and Development Program (LHGJ20220015)

Corresponding author: Zhang Lianwei, E-mail: huyang123301@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression levels of endothelin-converting enzyme 2 (ECE2) and lymphocyte antigen 9 (LY9) in tissues of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, and to analyze their relationship with clinicopathological factors and prognosis. Methods A retrospective study was conducted on 96 NSCLC patients treated in our hospital from January 2020 to January 2022. Quantitative PCR was used to analyze the differential expression of ECE2 mRNA and LY9 mRNA in NSCLC tissues. Immunohistochemistry was performed to detect ECE2 and LY9 protein expression levels. Kaplan-Meier curves were used to analyze the impact of ECE2 and LY9 expression on NSCLC patient prognosis. Cox regression analysis was used to identify prognostic factors in NSCLC patients. Results The expression levels of ECE2 mRNA (3.01 ± 0.54 vs. 0.76 ± 0.20) and LY9 mRNA (2.76 ± 0.46 vs. 0.68 ± 0.19) in NSCLC cancer tissues were significantly higher than those in normal lung tissues ($t=38.283, 40.948$, both $P<0.001$). The positive rates of ECE2 and LY9 in NSCLC cancer tissues were 70.83% (68/96) and 66.67% (64/96), respectively, significantly higher than those in adjacent tissues (7.29% (7/96) and 6.25% (6/96), respectively) ($\chi^2=81.417, 75.631$, both $P<0.001$). The positivity rates of ECE2 and LY9 in NSCLC cancer tissues were significantly increased in patients with TNM stage IIIA and lymph node metastasis ($\chi^2=13.366, 5.042, 15.247, 6.750$; $P=0.000, 0.025, 0.006, 0.009$). The 3-year overall survival rate in the ECE2-positive group was 45.59% (31/68), significantly lower than the 85.71% (24/28) in the negative group (Log-rank $\chi^2/P=12.900/<0.001$). The 3-year overall survival rate in the

LY9-positive group was 45.31% (29/64), significantly lower than the 81.25% (26/32) in the negative group (Log-rank $\chi^2/P=12.670/<0.001$). TNM stage IIIA, lymph node metastasis, positive ECE2 expression, and positive LY9 expression were identified as risk factors affecting NSCLC prognosis [OR(95% CI)=1.292 (1.035–1.612), 1.289 (1.047–1.587), 1.327 (1.104–1.596), 1.415 (1.094–1.829)]. **Conclusion** The expression of ECE2 and LY9 is elevated in NSCLC tissues and serves as novel biomarkers for evaluating the prognosis of NSCLC patients.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Endothelin converting enzyme 2; Lymphocyte antigen 9; Prognosis

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤,2020 年全球新发肺癌患者达 220 万例^[1]。肺癌中以非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)最常见,多数患者确诊时伴有远处转移,无法进行根治性手术治疗^[2-3]。内皮素转化酶 2 (endothelin converting enzyme 2, ECE2) 是一种细胞内加工酶,能将大分子内皮素转化为血管活性肽内皮素-1,参与调节人类皮质发育中的神经发生和神经元迁移等过程^[4]。研究表明,黑色素瘤中 ECE2 的表达上调能够促进免疫抑制微环境的形成,促进癌细胞的增殖和转移,是潜在的肿瘤治疗靶点^[5]。淋巴细胞抗原 9 (lymphocyte antigen 9, LY9) 属于 SLAM 免疫调节受体家族成员,作为一种信号分子,调节淋巴细胞的稳态和活化。研究表明,多发性骨髓瘤中 LY9 表达上调,其能够抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的发育,促进肿瘤进展,是新的预后相关的生物标志物^[6]。目前晚期 NSCLC 中 ECE2、LY9 的表达水平与预后的关系尚不清楚。本研究通过检测 NSCLC 组织 ECE2、LY9 水平,分析其与 NSCLC 患者预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2022 年 1 月黄河三门峡医院肿瘤科诊治的 NSCLC 患者 96 例为研究对象,男 62 例,女 34 例;年龄 29~80 (64.32±8.16) 岁;高血压 26 例,糖尿病 11 例;吸烟史 31 例;肺腺癌 64 例,肺鳞癌 32 例;国际抗癌联盟肺癌 TNM 分期: I~II 期 48 例, IIIA 期 48 例;分化程度:高中分化 55 例,低分化 41 例;淋巴结转移 45 例,无淋巴结转移 51 例。本研究已获得医院伦理委员会批准(伦审 KW2020110),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年龄 18~80 岁;②经影像学及病理学检查确诊为 NSCLC;③KPS 评分>70 分,预计生存期≥3 个月;④临床资料完整。(2) 排除标准:①原发性恶性肿瘤≥2 个;②长期使用激素、抗病毒及免疫抑制剂药物;③合并血液系统疾病、免疫系统疾病;④小细胞肺癌。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 ECE2、LY9 mRNA 表达检测:实时荧光定量

PCR 分析 NSCLC 组织 ECE2、LY9 mRNA 表达。收集 NSCLC 癌组织及癌旁组织(距离肿瘤边缘>5 cm),液氮速冻后,-80℃保存。取 50 mg 组织,加入 TRIzol 1 ml,匀浆器破碎,氯仿-异丙醇提取 RNA,测定浓度(Nanodrop 2000, A260/A280 需 1.8~2.0)。利用 PrimeScript[™] RT reagent Kit with gDNA Eraser(Takara, Cat # RRO47A)进行逆转录。使用 CFX96 Touch[™] Real-Time PCR Detection System(Bio-Rad)进行实时荧光定量 PCR 检测,试剂 TB Green[®] Premix Ex Taq[™] I(Takara, Cat # RR820A)。引物序列:ECE2 上游引物 5'-CAGGTGCTGCTGTTGTTGTT-3',下游引物 5'-TGGTG-GTAGAGGTTGCTGTG-3';LY9 上游引物 5'-GCTGGAC-CTGGTGAAGAAGG-3',下游引物 5'-CAGGTGCCAT-AGTGACCTTG-3'; GAPDH 上游引物 5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3',下游引物 5'-GGCT-GTTGTCATACTTCTCATGG-3'。反应体系(20 μl):TB Green Premix 10 μl, cDNA 2 μl,上下游引物各 0.8 μl (10 μM), RNase-free 水 6.4 μl。程序:预变性 95℃ 30 s。循环 40 次:95℃ 5 s, 60℃ 30 s, 65℃ 34 s。以 GAPDH 为内参,采用 2^{-ΔΔCt}法计算目标基因表达量。

1.3.2 ECE2、LY9 蛋白水平检测:免疫组织化学检测组织 ECE2、LY9 蛋白水平。将石蜡切片置入烤箱 65℃ 2 h,梯度酒精水化组织切片,异柠檬酸钠抗原修复液中 100℃ 热修复 10 min,自然冷却,内源性过氧化物酶室温阻断 10 min,用 3% 山羊血清滴加 1~2 滴至玻片,室温下静置封闭 10 min, ECE2、LY9 一抗(美国 Abcam 公司,货号 ab8101、ab252931)室温孵育 6 h,稀释比均为 1:50。滴加适量二抗(山羊抗鼠兔),DAB 显色,苏木素复染,脱水透明,中性树胶封片,显微镜(日本奥林巴斯公司,型号 DX31)下观察染色情况:染色强度(0 分:无颜色,1 分:浅黄色,2 分:深黄色)和染色面积(0 分:≤25%,1 分:26%~50%,2 分:≥51%),两者乘积<2 分为阴性,≥2 分为阳性。

1.3.3 随访:以电话与门诊结合的方式进行,随访起始时间为手术日,随访结束时间为患者死亡或随访截止时间 2025 年 2 月 1 日,每 3 个月随访 1 次。统计患者的总生存期、死亡情况及死亡原因等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。计数资料以频数/构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述,2 组间比较采用 t 检验;Kaplan-Meier 曲线分析 ECE2、LY9 蛋白水平对 NSCLC 患者预后的影响;Cox 回归分析 NSCLC 患者预后的影响因素。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 NSCLC 组织 ECE2、LY9 mRNA 表达 NSCLC 癌组织与癌旁组织 ECE2 mRNA(3.01 ± 0.54 vs. 0.76 ± 0.20)、LY9 mRNA(2.76 ± 0.46 vs. 0.68 ± 0.19),癌组织表达高于癌旁组织($t/P=38.283/<0.001,40.948/<0.001$)。

2.2 NSCLC 组织 ECE2、LY9 蛋白水平比较 ECE2、LY9 蛋白位于癌组织的细胞质和细胞膜。NSCLC 癌组织 ECE2、LY9 蛋白阳性率分别为 70.83%(68/96)、66.67%(64/96),高于癌旁组织的 7.29%(7/96)、6.25%(6/96),差异有统计学意义($\chi^2/P=81.417/<0.001,75.631/<0.001$),见图 1。

2.3 NSCLC 患者 ECE2、LY9 蛋白水平在不同临床病理特征中的差异 TNM 分期ⅢA 期、有淋巴结转移的 NSCLC 患者 ECE2、LY9 阳性率高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移者($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 1。

2.4 ECE2、LY9 蛋白水平对 NSCLC 患者预后的影响 NSCLC 患者 96 例随访过程中,肿瘤相关死亡 41 例,3 年总生存率为 57.29%(55/96)。ECE2 阳性组 3 年总生存率为 45.59%(31/68),低于阴性组 85.71%(24/28),差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=12.900$,

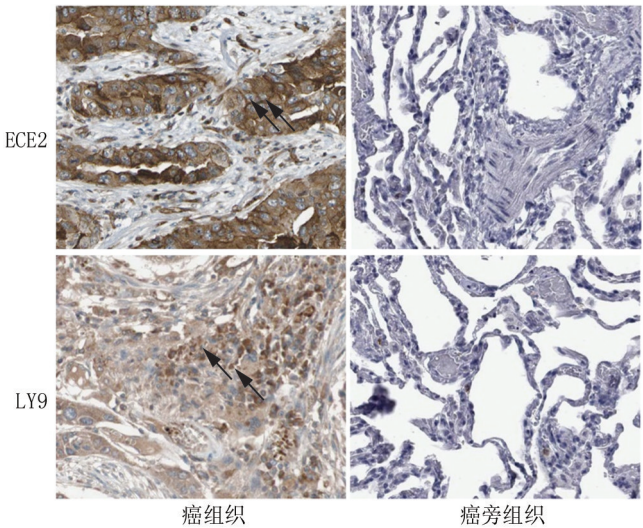


图 1 NSCLC 癌组织及癌旁组织 ECE2、LY9 蛋白表达(免疫组化染色,×200)
Fig.1 Expression of ECE2 and LY9 in NSCLC tissue (Immunohistochemistry, ×200)

$P<0.001$)。LY9 阳性组 3 年总生存率为 45.31%(29/64),低于阴性组 81.25%(26/32),差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=12.670,P<0.001$)。

2.5 多因素 Cox 回归分析 NSCLC 患者预后不良的影响因素 以 NSCLC 患者预后为因变量(1=死亡,0=生存),以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:TNM 分期ⅢA 期、有淋巴结转移、ECE2 阳性、LY9 阳性是 NSCLC 患者预后死亡的独立危险因素($P<0.01$),见表 2。

表 1 NSCLC 患者 ECE2、LY9 蛋白水平在不同临床病理特征中的差异 [例(%)]
Tab.1 Comparison of ECE2 and LY9 expression in NSCLC patients across different clinical data

项 目		例数	ECE2 阳性(<i>n</i> =68)	χ^2 值	<i>P</i> 值	LY9 阳性(<i>n</i> =64)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别	男	62	46(74.14)	0.957	0.328	44(70.97)	1.457	0.227
	女	34	22(64.71)			20(58.82)		
年龄	<60 岁	41	28(68.29)	0.224	0.636	24(58.54)	2.129	0.145
	≥60 岁	55	40(72.73)			40(72.73)		
病理类型	腺癌	64	47(73.44)	0.630	0.427	46(71.88)	2.344	0.126
	鳞癌	32	21(65.63)			18(56.25)		
分化程度	高中分化	55	38(69.09)	0.189	0.664	33(60.00)	2.576	0.109
	低分化	41	30(73.17)			31(75.61)		
肿瘤直径	<3 cm	53	37(69.81)	0.060	0.807	34(64.15)	0.337	0.562
	≥3 cm	43	31(72.09)			30(69.77)		
淋巴结转移	有	45	40(88.89)	13.366	<0.001	39(86.67)	15.247	0.006
	无	51	28(54.90)			25(49.02)		
TNM 分期	I ~ II 期	48	29(60.42)	5.042	0.025	26(54.17)	6.750	0.009
	III A 期	48	39(81.25)			38(79.17)		

表 2 多因素 Cox 回归分析 NSCLC 患者预后不良的影响因素

Tab.2 Multivariate Cox regression analysis of factors affecting poor prognosis in NSCLC patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
TNM 分期ⅢA 期	0.256	0.113	5.132	<0.001	1.292	1.035~1.612
有淋巴结转移	0.254	0.106	5.742	<0.001	1.289	1.047~1.587
ECE2 阳性	0.183	0.064	9.063	<0.001	1.327	1.104~1.596
LY9 阳性	0.347	0.131	7.016	<0.001	1.415	1.094~1.829

3 讨 论

近年来随着 NSCLC 诊断及治疗技术的不断发展, NSCLC 患者的治疗模式趋于精准化和个体化。目前评估 NSCLC 预后的因素包括肿瘤分期、分化程度及淋巴结转移等,但由于肿瘤具有异质性,临床上难以准确评估患者的预后^[7-8]。因此,研究 NSCLC 疾病相关机制,寻找能够评估 NSCLC 预后的生物标志物,有助于筛选出高危人群,逐步实现精准化个体化治疗,是临床亟需解决的问题。

ECE2 是一种Ⅱ型膜金属肽酶,可以将细胞内内皮素前体加工转化为具有血管活性的内皮素 1,参与神经元发生和迁移,肿瘤增殖等病理生理学过程^[9]。研究表明,乳腺癌、胶质瘤等恶性肿瘤中 ECE2 表达上调,其能够通过促进 MYC 等基因的表达,发挥促进肿瘤恶性增殖及侵袭的生物学效应^[9-10]。本研究中, NSCLC 组织中 ECE2 水平升高,提示 ECE2 与 NSCLC 的疾病发生有关。既往研究利用人类基因组图谱数据库分析发现,肺腺癌中 ECE2 mRNA 表达明显升高,其能促进有丝分裂及 MYC 等信号通路的激活,促进肿瘤的发生^[11]。本研究在蛋白水平进一步证实 NSCLC 患者 ECE2 升高,可能有助于评估 NSCLC 的疾病病情。本研究发现,TNM 分期ⅢA 期、淋巴结转移患者癌组织 ECE2 表达明显升高。ECE2 高表达能够抑制肺癌肿瘤微环境中 CD8⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞等免疫细胞的浸润,同时促进肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤相关中性粒细胞和树突状细胞的招募和浸润,抑制机体抗肿瘤免疫反应,促进肿瘤免疫逃逸^[11]。肺腺癌细胞系 A549, H1957 中长链非编码 RNA SNHG15 表达上调,其能够通过激活转录因子 E2F1 的表达,促进 ECE2 的转录,促进化疗诱导的 DNA 损伤修复,增强肺癌细胞的铂类化疗耐药性形成,导致肿瘤恶性进展^[12]。本研究中, ECE2 蛋白阳性表达的 NSCLC 患者预后较差,分析其原因,ECE2 的表达一方面能够通过促进癌细胞的免疫逃逸,导致免疫疗效降低,另一方面,ECE2 还能够通过激活细胞外信号调节激酶/信号转导与转录激活因子 3 通路,增强癌细胞干性特征形成,促进癌细胞的

恶性增殖和转移,导致患者不良生存预后,而利用茴香霉素下调卵巢癌细胞中 ECE2 的表达后,可抑制 MEK/ERK/STAT3 信号通路的信号传导,显著提高小鼠的存活率^[13]。

LY9 又称为 CD229,属于信号淋巴细胞活化分子家族成员,作为一种细胞表面免疫受体,在细胞免疫应答中发挥着至关重要的作用^[14]。研究表明,多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病中 LY9 高表达,其能够促进 T 细胞辅助 2 型细胞的极化,促进癌细胞的免疫逃逸,是新的肿瘤预后生物标志物^[15]。本研究中, NSCLC 癌组织中 LY9 表达水平升高,表明 LY9 参与 NSCLC 的发生发展。Li 等^[16]利用生物信息学分析证实,肺鳞癌和肺腺癌中 LY9 mRNA 表达上调,其差异性基因表达富集于 T 淋巴细胞相关途径,促进 NSCLC 肿瘤的发生。本研究中,LY9 表达与 TNM 分期、淋巴结转移有关,这与既往学者在 GEPIA 和 TIMER2.0 数据库中观察的结果一致^[17]。分析其原因,LY9 的表达不仅能激活经典的 PD-1/PD-L1 通路,还能促进其他免疫抑制分子,如 PDCD1、CTLA4 及 LAG3 等的激活,促进肿瘤免疫逃逸,导致肿瘤进展。NSCLC 中 LY9 的表达上调能够促进肺癌细胞中免疫检查点 CD274、PDCD1 和 CTLA4 的表达,增强 CD4⁺效应细胞和调节性 T 细胞活性,抑制 CD8⁺T 淋巴细胞的免疫效应能力,促进肿瘤细胞的免疫逃逸^[17-19]。卵巢癌细胞系 SKOV3 和 A2780 中 LY9 的高表达能够促进 CXCL12 趋化因子配体 11 的分泌,招募肿瘤相关巨噬细胞的聚集和浸润,抑制 CD8⁺T 细胞的免疫杀伤能力,同时上调同源重组修复基因的表达,增强癌细胞对丝裂霉素 C、顺铂和奥拉帕尼的耐药性^[20]。本研究中,LY9 高表达的晚期 NSCLC 患者预后较差。分析其原因,LY9 的表达能够通过结合巨噬细胞表面的 LRP1 受体,激活 SYK 和人哺乳动物雷帕霉素靶蛋白,抑制巨噬细胞的吞噬作用,而通过阻断 LY9 的表达有助于增强放疗的疗效,提高实验动物的生存率,是潜在的肿瘤治疗靶点^[21-23]。

4 结 论

综上所述,NSCLC 中 ECE2、LY9 表达升高,是评估 NSCLC 患者预后的生物标志物。临床上,通过检测癌组织中 ECE2、LY9 水平能在一定程度上区别筛选不良预后的高危人群,但不同研究中对于癌组织 ECE2、LY9 的检测方法及判断标准不尽相同,未来需要多中心前瞻性研究进一步明确。同时,对于 NSCLC 患者血清 ECE2、LY9 的动态变化尚不清楚,通过动态监测血清 ECE2、LY9 水平能够更准确评估 NSCLC 患者的肿

瘤复发和转移情况,值得进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张连伟:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;柳玉花、郭克锋:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;李平、李艳:资料搜集整理,参与撰写

参考文献

[1] Bade BC, Dela CC. Lung cancer 2020: Epidemiology, etiology, and prevention[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(1): 1-24. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.10.001.

[2] 朱行洲,刘霞,李晓彤,等. 信迪利单抗联合化疗在晚期非小细胞肺癌治疗中疗效及安全性分析[J]. 蚌埠医科大学学报,2025,50(4):458-464. DOI:10.13898/j.cnki.issn.2097-5252.2025.04.008.

[3] 张群,陈龙邦. 非小细胞肺癌治疗新进展[J]. 医学研究生学报, 2001, 14(4): 354-355, 358. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-8199.2001. 04.024.

[4] Sun Z, Zhao C, Liu X, et al. Mutation analysis of the ECE1 gene in late-onset Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2023,129:58-61. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2023.05.002.

[5] Kim IS, Heilmann S, Kansler ER, et al. Microenvironment-derived factors driving metastatic plasticity in melanoma[J]. Nat Commun, 2017,8:14343. DOI: 10.1038/ncomms14343.

[6] Li J, Fan T, Wang D, et al. SLAMF receptors:Key regulators of tumor progression and emerging targets for cancer immunotherapy[J]. Mol Cancer, 2025, 24(1):145-156. DOI: 10.1186/s12943-025-02308-8.

[7] Alduais Y, Zhang H, Fan F, et al. Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(8): e32899. DOI: 10.1097/MD.00000000000032899.

[8] Wang DR, Wu XL, Sun YL. Therapeutic targets and biomarkers of tumor immunotherapy: Response versus non-response[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 331. DOI: 10.1038/s41392-022-01136-2.

[9] 顾芯烨,吴旦平,江波,等. ECE2 通过上调 E2F1 和 MYC 来促进乳腺癌细胞的增殖和迁移[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(4):39-44. DOI:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.04.009.

[10] Chen X, Zhao C, Guo B, et al. Systematic profiling of alternative mRNA splicing signature for predicting glioblastoma prognosis[J]. Front Oncol, 2019,9:928. DOI: 10.3389/fonc.2019.00928.

[11] Zhang YH, Zeng J, Liu XS, et al. ECE2 is a prognostic biomarker associated with m6A modification and involved in immune infiltration of lung adenocarcinoma[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13:1013238. DOI: 10.3389/fendo.2022.1013238.

[12] Li Y, Huang HQ, Huang ZH, et al. SNHG15 enhances cisplatin resistance in lung adenocarcinoma by affecting the DNA repair capacity

of cancer cells[J]. Diagn Pathol, 2023,18(1):33. DOI: 10.1186/s13000-023-01291-2.

[13] Ling L, Wen Y, Xiong Y, et al. Anisomyicin inhibits the activity of human ovarian cancer stem cells via regulating antisense RNA NCBP2-AS2/MEK/ERK/STAT3 signaling[J]. J Gene Med, 2024, 26(1):e3571. DOI: 10.1002/jgm.3571.

[14] 王卫国,马芳,王伟伟,等. 多发性骨髓瘤细胞信号淋巴细胞激活分子家族受体表达及其临床价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2023,48(6):800-802, 809. DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200. 2023.06.021.

[15] Roncador G, Punet-Ortiz J, Maestre L, et al. CD229 (Ly9) a novel biomarker for B-cell malignancies and multiple myeloma[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(9): 2154-2162. DOI: 10.3390/cancers14092154.

[16] Li P, Kuang X, Zhang T, et al. Shared network pattern of lung squamous carcinoma and adenocarcinoma illuminates therapeutic targets for non-small cell lung cancer[J]. Front Surg, 2022, 9(7): 958479. DOI: 10.3389/fsurg.2022.958479.

[17] 夏宁,周泽军,方申存,等.血清 FGL1、LncSchLAP1 对晚期非小细胞肺癌免疫治疗效果及预后评估的价值[J].疑难病杂志, 2024, 23(3): 346-351. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2024. 03.017.

[18] Deng K, Yuang L, Xu Z, et al. Study of LY9 as a potential biomarker for prognosis and prediction of immunotherapy efficacy in lung adenocarcinoma[J]. PeerJ, 2024, 12: e17816. DOI: 10.7717/peerj.17816.

[19] 金从国,段林灿,沈红梅,等.铁皮石斛和 CIK 细胞对非小细胞肺癌患者术后外周血循环肿瘤细胞、细胞免疫功能和预后的影响[J].疑难病杂志,2022,21(2): 157-161, 166. DOI:10.3969/j.issn. 1671-6450.2022.02.010.

[20] Chen T, Yu T, Zhuang S, et al. Upregulation of CXCL1 and LY9 contributes to BRCAness in ovarian cancer and mediates response to PARPi and immune checkpoint blockade[J]. Br J Cancer, 2022, 127(5):916-926. DOI: 10.1038/s41416-022-01836-0.

[21] 郝建斌,杨静,张立宽,等.免疫检查点抑制剂联合抗血管生成药物在非小细胞肺癌肝转移中的应用现状[J].中国医药科学, 2023, 13(14): 56-59, 97. DOI: 10.20116/j. issn2095-0616. 2023. 14.13.

[22] 郭光然,张兰军.非小细胞肺癌的免疫微环境与免疫治疗[J].中国临床新医学,2022, 15(3): 193-197. DOI: 10.3969/j.issn. 1674-3806.2022.03.02.

[23] Li D, Xiong W, Wang Y, et al. SLAMF3 and SLAMF4 are immune checkpoints that constrain macrophage phagocytosis of hematopoietic tumors[J]. Sci Immunol, 2022, 7(67): 5501. DOI: 10.1126/sciimmunol.abj5501.

(收稿日期:2025-04-29)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.006

呼吸系统疾病专题

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

舒升光, 刘慧, 胡佳庆, 张豹, 高鹏飞



基金项目: 2022 年度湖南省财政厅创新计划项目 (H1617); 长沙市科技计划项目 (kq2502115, kq2502037)

作者单位: 410007 长沙, 湖南省第二人民医院/湖南省脑科医院胸外科 (舒升光、刘慧、张豹), 急诊医学科 (胡佳庆), 介入医学中心 (高鹏飞)

通信作者: 高鹏飞, E-mail: 87399632@qq.com

【摘要】目的 探究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 (NSCLC) 的临床效果及其对患者血清 Toll 样受体 4 (TLR4)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平的影响。**方法** 选取 2021 年 10 月—2024 年 10 月湖南省第二人民医院/湖南省脑科医院胸外科收治的晚期 NSCLC 患者 120 例为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和观察组各 60 例, 对照组采用 DDP 化疗方案+西妥昔单抗治疗, 观察组采用 DDP 化疗方案+重组人血管内皮抑制素+西妥昔单抗治疗, 均治疗 3 个周期。观察 2 组患者治疗前后肿瘤标志物、血清 TLR4 与 VEGF 水平、生活质量变化, 比较 2 组临床疗效及不良反应发生率。**结果** 观察组患者疾病控制率为 91.67%, 高于对照组的 78.33% ($\chi^2/P=4.183/0.041$); 治疗 3 个周期后, 观察组组织多肽抗原 (TPA)、癌胚抗原 (CEA)、鳞癌抗原 (SCC)、细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)、TLR4、VEGF 水平低于对照组 ($t/P=12.137/<0.001, 5.024/<0.001, 5.165/<0.001, 4.798/<0.001, 3.786/<0.001, 4.118/<0.001$), 肺癌治疗功能评价 (FACT-L) 量表评分高于对照组 ($t/P=3.740/<0.001$); 对照组与观察组不良反应总发生率分别为 11.67%、15.00%, 差异无统计学意义 ($\chi^2/P=0.288/0.591$)。**结论** 重组人血管内皮抑制素联合西妥昔单抗治疗晚期 NSCLC 的临床效果突出, 能降低肿瘤标志物的表达, 调控 TLR4、VEGF 水平, 提升患者生活质量且安全性良好。

【关键词】 晚期非小细胞肺癌; 重组人血管内皮抑制素; 西妥昔单抗; Toll 样受体 4; 血管内皮生长因子; 疗效

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

Clinical efficacy of combination therapy with recombinant endostatin and cetuximab on advanced non-small cell lung cancer and its impacts on serum TLR4 and vascular endothelial growth factor Shu Shengguang*, Liu Hui, Hu

Jiaqing, Zhang Bao, Gao Pengfei.* Department of Thoracic Surgery, Hunan Second People's Hospital (Hunan Brain Hospital), Hunan, Changsha 410007, China

Funding program: 2022 Provincial Department of Finance Innovation Plan Project (H1617); Changsha Science and Technology Plan Project (kq2502115, kq2502037)

Corresponding author: Gao Pengfei, E-mail: 87399632@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical efficacy of combination therapy with recombinant endostatin and cetuximab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and its impacts on serum Toll-like receptor 4 (TLR4) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels. **Methods** A total of 120 patients with advanced NSCLC admitted to the Department of Thoracic Surgery, Hunan Second People's Hospital/Hunan Brain Hospital from October 2021 to October 2024 were enrolled. They were randomly assigned via random number table into a control group (cetuximab, $n=60$) and an experimental group (recombinant endostatin + cetuximab, $n=60$). Clinical efficacy, tumor marker levels, TLR4, VEGF, quality of life, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The disease control rate in the experimental group was 91.67%, significantly higher than that in the control group (78.33%) ($\chi^2/P=4.183/0.041$). After three treatment cycles, levels of tissue polypeptide antigen (TPA), carcinoembryonic antigen (CEA), squamous cell carcinoma antigen (SCC), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), TLR4, and VEGF in the experimental group were significantly lower than those in the control group,

while scores on the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) scale were significantly higher ($t/P=12.137/<0.001, 5.024/<0.001, 5.165/<0.001, 4.798/<0.001, 3.786/<0.001, 4.118/<0.001, 3.740/<0.001$). The total incidence of adverse reactions was 11.67% in the control group and 15.00% in the experimental group, with no statistically significant difference ($\chi^2/P=0.288/0.591$).**Conclusion** The combination of recombinant endostatin and cetuximab demonstrates significant clinical efficacy in advanced NSCLC. It effectively reduces tumor marker levels, modulates TLR4 and VEGF expression, improves patient quality of life, and exhibits a favorable safety profile.

【Key words】 Advanced non-small cell lung cancer; Recombinant endostatin; Cetuximab; Toll-Like Receptor 4; Vascular endothelial growth factor; Therapeutic effect

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占肺癌总病例 80%~85%, 发病率和病死率居高不下。初期症状不明显, 恶化后出现咳嗽等症状, 晚期有体质量下降等全身性体征^[1]。晚期 NSCLC 手术受限, 化疗、靶向及免疫疗法成为关键, 但长期生存率仍低, 研究重心是开发新疗法, 提高生存率和生活质量^[2]。重组人血管内皮抑制素可阻断肿瘤血管生成、遏制肿瘤增长扩散, 与化疗联用对晚期 NSCLC 患者疗效显著且安全^[3]。另一方面, 针对表皮生长因子受体 (EGFR) 的单克隆抗体西妥昔单抗, 在晚期 NSCLC 的治疗中也显示出了积极的效果。EGFR 信号通路在肺癌的进展中占据重要地位, 西妥昔单抗通过阻断 EGFR 的信号传导路径, 能够抑制肿瘤细胞的生长与存活^[4]。Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在肿瘤发生、进展及转移中至关重要, TLR4 参与免疫逃逸等, VEGF 调控血管新生。研究二者的作用机制, 有助于理解治疗原理^[5]。本研究旨在探讨以上 2 组方法治疗晚期 NSCLC 的效果及对血清 TLR4 和 VEGF 水平的影响, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 10 月—2024 年 10 月湖南省第二人民医院/湖南省脑科医院胸外科收治的晚期 NSCLC 患者 120 例为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组、观察组各 60 例。2 组临床资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准 [(2021) 伦审【课】(60) 号], 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合 NSCLC 的诊断标准^[6]; ②病理分期为Ⅲb 期、Ⅳ期; ③东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态评分 (PS) 0~2 分; ④预期生存时间超过 3 个月; ⑤至少有 1 个可测量的靶病灶。(2) 排除标准: ①合并其他原发肿瘤; ②存在严重心脏、肝脏、肾脏等重要脏器功能障碍; ③骨髓抑制或血液系统疾病; ④精神障碍者; ⑤妊娠或哺乳期妇女。

1.3 治疗方法 2 组均给予 DDP 化疗方案: 多西他赛

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

项 目	对照组 (n=60)	观察组 (n=60)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]			0.320	0.572
男	36(60.00)	39(65.00)		
女	24(40.00)	21(35.00)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	63.19 $\pm$ 6.93	63.44 $\pm$ 7.24	0.193	0.847
KPS 评分($\bar{x}\pm s$, 分)	74.89 $\pm$ 8.73	75.13 $\pm$ 8.97	0.149	0.882
病理分期[例(%)]			0.134	0.714
Ⅲb 期	31(51.67)	33(55.00)		
Ⅳ期	29(48.33)	27(45.00)		

注射液(扬子江药业集团有限公司, 2.0 ml:80 mg) 静脉滴注, 75 mg/m², 滴注 1 h, 每 3 周 1 次; 顺铂注射液(江苏豪森药业集团有限公司, 6 ml:30 mg) 静脉滴注, 20 mg/m², 每日 1 次, 连用 5 d。

对照组在 DDP 化疗方案基础上给予西妥昔单抗(德国默克公司) 静脉滴注 60 min 以上, 每次 250 mg/m², 每周 1 次, 21 d 为 1 个周期; 观察组在对照组基础上给予重组人血管内皮抑制素, 每次 7.5 mg/m² (1.2 $\times$ 10⁵ U/m²), 加入 250~500 ml 0.9% 氯化钠注射液中, 静脉滴注 3~4 h, 每日 1 次, 连续给药 14 d, 间隔 1 周后再进行下周期给药治疗。2 组均治疗 3 个周期。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 血清肿瘤标志物检测: 分别于治疗前后采用患者空腹静脉血 3 ml, 离心分离血清, 采用放射性免疫分析法测定组织多肽抗原 (TPA), 化学发光法测定癌胚抗原 (CEA), 酶联免疫吸附试验测定鳞癌抗原 (SCC)、细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1) 水平。

1.4.2 血清 TLR4、VEGF 水平检测: 分别于治疗前后取上述血清, 采用酶联免疫吸附试验测定血清 TLR4、VEGF 水平。

1.4.3 生活质量评估: 分别于治疗前后采用肺癌治疗功能评价 (functional assessment of cancer therapy-lung, FACT-L) 量表^[7] 评估患者生活质量。共包含 36 个条目, 这些条目被分为几个模块: 生理状况、社会/家庭状

况、情感状况、功能状况等。合计 100 分,分值与生活质量呈正相关。

1.4.4 不良反应:记录治疗期间患者消化系统反应、肝功能异常、低血压、粉刺样皮疹等发生情况。

1.5 临床疗效 (1)完全缓解(CR):所有肿瘤病灶完全消失,且维持 4 周以上;(2)部分缓解(PR):肿瘤病灶减少 30%以上,且维持 4 周以上;(3)稳定(SD):肿瘤大小在 4 周内变化不大,增减不超过 20%;(4)进展(PD):肿瘤病灶直径总和至少增加 20%,或者出现 1 个或多个新病灶^[8]。疾病控制率=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用 Mann-Whitney *U* 检验比较;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床疗效比较 观察组患者疾病控制率为 91.67%,高于对照组的 78.33%,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 对照组与观察组晚期 NSCLC 患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between the control group and the observation group of patients with advanced NSCLC

组 别	例数	CR	PR	SD	PD	疾病控制率 (%)
对照组	60	1(1.67)	25(41.67)	21(35.00)	13(21.67)	78.33
观察组	60	4(6.67)	28(46.67)	23(38.33)	5(8.33)	91.67
<i>U</i> / χ^2 值		<i>U</i> =1 487			χ^2 =4.183	
<i>P</i> 值		0.077			0.041	

2.2 2 组治疗前后血清肿瘤标志物比较 治疗前,2 组血清 TPA、CEA、SCC、CYFRA21-1 水平比较,差异无

统计学意义($P>0.05$);治疗 3 个周期后,观察组血清 TPA、CEA、SCC、CYFRA21-1 水平低于对照组($P<0.01$),见表 3。

2.3 2 组血清 TLR4、VEGF 水平及生活质量比较 治疗前,2 组血清 TLR4、VEGF 水平及生活质量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 3 个周期后,观察组血清 TLR4、VEGF 水平低于对照组,FACT-L 量表评分高于对照组($P<0.05$),见表 4。

表 4 对照组与观察组晚期 NSCLC 患者血清 TLR4、VEGF 水平及生活质量比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of serum TLR4, VEGF levels and quality of life between the control group and the observation group of patients with advanced NSCLC before and after treatment

组 别	时间	TLR4 ($\mu\text{g/L}$)	VEGF (ng/L)	FACT-L 量表评分 (分)
对照组 (<i>n</i> =60)	治疗前	50.29±5.92	27.61±3.74	55.41±5.96
	治疗后	42.11±4.96	21.49±3.49	64.96±7.46
观察组 (<i>n</i> =60)	治疗前	49.79±5.79	27.43±3.61	54.89±5.73
	治疗后	38.79±4.64	19.22±2.46	70.21±7.91
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		8.204/ <0.001	9.267/ <0.001	7.747/ <0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		11.484/ <0.001	14.558/ <0.001	12.149/ <0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		3.786/ <0.001	4.118/ <0.001	3.740/ <0.001

2.4 2 组不良反应比较 对照组与观察组不良反应总发生率分别为 11.67%、15.00%,2 组比较差异无统计学意义($\chi^2/P=0.288/0.591$),见表 5。

表 5 对照组与观察组晚期 NSCLC 患者不良反应比较 [例(%)]

Tab.5 Comparison of adverse reactions between the control group and the observation group of patients with advanced NSCLC

组 别	例数	消化系统反应	肝功能异常	低血压	粉刺样皮疹	总发生率 (%)
对照组	60	4(6.67)	2(3.33)	1(1.67)	0	11.67
观察组	60	3(5.00)	0	4(6.67)	2(3.33)	15.00

表 3 对照组与观察组晚期 NSCLC 患者治疗前后血清肿瘤标志物比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of serum tumor markers before and after treatment in advanced NSCLC patients between the control group and the observation group

组 别	时间	TPA(U/L)	CEA($\mu\text{g/L}$)	SCC(ng/L)	CYFRA21-1($\mu\text{g/L}$)
对照组 (<i>n</i> =60)	治疗前	236.91±29.85	170.61±19.86	6.71±0.71	5.98±0.63
	治疗后	185.43±20.43	106.28±16.92	5.23±0.59	4.54±0.52
观察组 (<i>n</i> =60)	治疗前	233.77±27.46	169.54±18.33	6.75±0.75	6.11±0.71
	治疗后	141.22±19.46	93.46±10.22	4.71±0.51	4.11±0.46
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		11.024/ <0.001	19.099/ <0.001	12.418/ <0.001	13.655/ <0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		21.300/ <0.001	28.080/ <0.001	17.423/ <0.001	18.312/ <0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		12.137/ <0.001	5.024/ <0.001	5.165/ <0.001	4.798/ <0.001

3 讨论

NSCLC 患者往往因手术治疗效果有限,而转向化疗、分子靶向治疗和免疫疗法等策略。尽管治疗策略近年来有所突破,但晚期 NSCLC 患者的预后不良情况依然严峻。因此,当前研究的焦点在于探索更加高效的新型治疗方法,以期提高患者的生存质量^[9]。重组人血管内皮抑制素能够精确靶向新生血管内皮细胞表面的受体,阻断其信号转导通路,进而抑制肿瘤血管生长因子的功能,切断肿瘤组织的血液来源,达到遏制肿瘤生长与转移的效果^[10]。另外,重组人血管内皮抑制素具备调节 NSCLC 肿瘤微环境的能力,通过调整多种细胞因子的平衡比例,激发一系列促进抗肿瘤反应的效应^[11]。IgG1 型单克隆抗体西妥昔单抗,能够特异性地结合 EGFR 并抑制其活性,打断了细胞生长、DNA 复制、肿瘤血管构建及细胞迁移与侵袭等多个肿瘤生命周期的关键阶段,从而减缓肿瘤细胞的生长速度并限制其扩散,实现对晚期 NSCLC 的有效治疗^[12]。本研究中,观察组的疾病控制率、FACT-L 量表评分大于对照组,提示重组人血管内皮抑制素与西妥昔单抗联合疗法针对晚期 NSCLC 的疗效突出,有助于改善患者的生活质量。

TPA 是一种多肽类物质,与角蛋白 8、18 和 19 有关联,其主要分布场所是胎盘及多数肿瘤组织。在上皮性肿瘤中,TPA 的表达水平会有所提升,它是由增殖的细胞合成并释放出来的^[13]。CEA 作为一种含有丰富多糖的蛋白质复合物,携带人类胚胎抗原的属性,它定位于由内胚层细胞分化衍生的癌细胞膜上,作为细胞膜的结构成分存在。它在多种类型的肿瘤中均有表达,但特异性指向某一脏器的能力较低^[14]。SCC 作为肿瘤相关抗原 TA-4 的一个分类,主要定位于细胞质内部,尤其在非角化型癌细胞中其浓度显著升高,是鳞状细胞癌早期检测中一个至关重要的识别标志^[15]。CYFRA21-1 主要由 CK19 型角蛋白的可溶性片段构成,属于细胞角蛋白家族的一员,它主要定位于单层及复层上皮肿瘤细胞的胞质内。当肿瘤细胞发生溶解或死亡时,大量的蛋白酶被激活,导致 CK19 型角蛋白被降解并裂解成 CYFRA21-1,随后这些片段进入血液循环系统^[16]。研究显示,与癌旁组织比较,NSCLC 癌组织中 TLR4 的表达水平明显更高,这一高水平的表达可能与 NSCLC 的起源及进展过程存在紧密的联系^[17]。TLR4 在 NSCLC 细胞内的激活显著增强了细胞的迁移与侵袭能力,这一过程可能与 TLR4 信号转导机制的激活紧密相关,该通路可促进一系列与细胞迁移和侵袭相关的基因和蛋白表达,如基质金属蛋白

酶(MMP)-2、MMP-9 及 VEGF 等,这些分子在细胞外基质破坏和血管生成中扮演重要角色,进而促进了 NSCLC 的迁移与侵袭^[18-19]。本研究中,观察组治疗后的 TPA、CEA、SCC、CYFRA21-1、TLR4、VEGF 水平低于对照组,提示重组人血管内皮抑制素与西妥昔单抗联合疗法针对晚期 NSCLC 能有效减少肿瘤标志物的表达量。

4 结论

综上所述,采用重组人血管内皮抑制素与西妥昔单抗联合疗法针对晚期 NSCLC 展现出了显著的临床疗效,该方案能有效减少肿瘤标志物的表达量,调节 TLR4 和 VEGF 的水平,从而改善患者的生活质量,并且具备良好的安全性。本研究仍存在以下局限:样本规模有限且来源于单一中心,可能因抽样偏差导致研究结论的普适性受限;实验设计未设置不同给药时序的平行对照,难以明确两种药物的最佳协同作用时间窗;受研究周期限制,缺乏对受试者长期生存数据的追踪分析,无法全面评估治疗方案的远期获益。基于上述不足,后续将开展多中心、大样本对照试验,重点优化给药时序方案并延长随访周期,以构建更具临床指导价值的循证医学证据链。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

舒升光:提出研究方向、研究选题,设计研究方案,论文撰写、修改;刘慧、张豹:数据收集,分析整理,统计分析;胡佳庆:数据统计分析,文献调研与整理;高鹏飞:实施研究过程,统计分析,论文撰写、修改

参考文献

- [1] 徐华,李封,王娟,等.曲拉西利联合免疫联合化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌 1 例及文献分析[J].中国新药杂志,2024,33(11):1126-1132.DOI:10.3969/j.issn.1003-3734.2024.11.010.
- [2] Jeon H, Wang S, Song J, et al. Update 2025: Management of non-small-cell lung cancer[J]. Lung, 2025, 203(1):53.DOI:10.1007/s00408-025-00801-x.
- [3] 徐转转,涂超超,龚章沁,等.重组人血管内皮抑制素不同给药方式治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的有效性和安全性的网状 Meta 分析[J].中国药师,2024,27(4):697-710.DOI:10.12173/j.issn.1008-049X.202311198.
- [4] 李萱,潘华,张晓鹏,等.达克替尼联合西妥昔单抗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及生存情况分析[J].医学临床研究,2024,41(3):420-423.DOI:10.3969/j.issn.1671-7171.2024.03.028.
- [5] 胡亚娥,杨萍,茅家慧.氧化苦参碱通过下调 Toll 样受体 4 抑制非小细胞肺癌细胞迁移和侵袭[J].中国病理生理杂志,2021,37(8):1438-1446.DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2021.08.013.
- [6] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021 版)[J].中华医学杂志,2021,101(23):1725-1757.DOI:10.3760/cma.j.cn112137-

20210207-00377.

[7]

杨俊泉, 李义慧, 张爱静, 等. FACT-L 量表应用于老年非小细胞肺癌患者的疗效评价[C]// 2012 亚洲华人生存质量学术研讨会暨第五届全国生存质量学术交流会议论文集. 2012: 90-95.

[8]

Kusaba H, Saijo N. A summary report of response evaluation criteria in solid tumors (RECIST criteria) [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2000, 27(1): 1-5.

[9]

于锦萍, 孙冬梅, 刘海霞. 重组人血管内皮抑制素联合奥希替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及预后分析[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(10): 1814-1819. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-4992. 2024. 10.009.

[10]

荆璟, 张清恒. 重组人血管内皮抑制素联合 NP 化疗对Ⅳ期非小细胞肺癌患者无进展生存期的影响[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(6): 922-925, 974. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-5930. 2022. 06.015.

[11]

薛倩, 何强, 陈虹, 等. 卡瑞利珠单抗联合重组人血管内皮抑制素及榄香烯治疗晚期非小细胞肺癌的有效性及安全性[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(2): 24-28. DOI: 10.12114/j. issn.1008-5971.2024.00.024.

[12]

曹励强, 王晓雯, 王兰, 等. 西妥昔单抗对老年晚期 NSCLC 化疗患者免疫功能及生存情况的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(16): 3416-3419. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2021. 16.008.

[13]

王维, 邵敬, 吕玉淳, 等. 胸腔镜下肺叶切除术对 NSCLC 患者临床效果及 TPA、SCC、CYFRA21-1 水平的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(6): 1016-1020. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-6929.2023.06.027.

[14]

康淑琴, 董向月, 马娟, 等. 高分辨率 CT 肺气肿指标联合血清 CEA、NLR、PLR 对慢性阻塞性肺疾病患者非小细胞肺癌发生风险的预测价值[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(14): 2785-2789. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2024.14.036.

[15]

路颖慧, 安美霞, 朱雯怡. 非小细胞肺癌患者 SCC、ProGRP 及 CEA 水平变化及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(5): 967-970. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-6929. 2024. 05.042.

[16]

周宗正, 潘刚, 乙楠, 等. CA125、CYFRA21-1、AFR 水平与晚期非小细胞肺癌化疗预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(6): 1019-1023. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-6929. 2024. 06.008.

[17]

梁丽斯, 李洁, 贺帅, 等. MMP-9、MMP-2 及 TLR4、HE4 对非小细胞肺癌早期诊断意义[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2024, 17(5): 756-761. DOI:10.3877/j. issn. 1674-6902. 2024. 05.015.

[18]

王楷, 王聪剑, 鞠雪涛, 等. β -氨基丙腈通过抑制赖氨酰氧化酶减弱低氧诱导的非小细胞肺癌转移侵袭[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(10): 1159-1164, 1170. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2024. 10.002.

[19]

王海英, 吴凯, 田胤纯. 血清基质金属蛋白酶-9、细胞角蛋白 19 片段及血管内皮细胞生长因子水平与非小细胞肺癌患者顺铂治疗效果的关系[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(24): 3452-3457. DOI:10.3969/j. issn. 1006-5725. 2024. 24.004.

(收稿日期: 2025-04-29)

作者 · 编者 · 读者

撰写医学论文主体部分的要求

- 1 前言 概述研究的背景、目的、研究思路、理论依据、研究方法、预期结果和意义等。仅提供与研究主题紧密相关的参考文献,切忌写成文献综述。一般以 200~300 个汉字为宜,占全文字数的 5% 左右。
- 2 资(材)料与方法 实验研究论文常写成“材料与方法”,临床研究论文常写成“资料与方法”。
- 2.1 研究对象:研究对象为人,需注明时间、地点、分组方法、一般情况、选择标准与排除标准等,并说明经所在单位伦理委员会批准,研究对象知情同意。研究对象为实验动物,需注明动物的名称、种系、雌雄、年龄、饲养条件、健康状况及合格证号等。
- 2.2 药品、试剂及仪器、设备:药品及化学试剂使用通用名称,并注明剂量、单位、纯度、批号、生产单位及给药途径。仪器、设备应注明名称、型号、规格、生产单位、精密度或误差范围,无须描述工作原理。
- 2.3 观察指标与方法:选用相应观察指标,详述新创的方法及改良方法的改进之处,以备他人重复。采用他人方法,以引用参考文献的方式给出即可。
- 2.4 统计学方法 说明所使用的统计学软件及版本,明确资料的表达及统计学方法的选择。用 $\bar{x} \pm s$ 表达服从或近似服从正态分布的计量资料,可采用 t 检验、方差分析;用 $M(Q_1, Q_3)$ 表达呈偏态分布的计量资料或生存时间资料,可采用秩和检验,若考虑协变量的影响,可采用协方差分析;用频数或构成比(%)表达计数资料或等级资料,可采用卡方检验或秩和检验。
- 3 结果 是指与设计的观察指标相对应的实(试)验所得数据、观察记录,经过综合分析和统计学处理的结果,而不是原始数据,更不是原始记录。按逻辑顺序在正文的文字、表格和图中描述所获得的结果。结果的叙述应实事求是,简洁明了,数据准确,层次清楚,逻辑严谨。以数据反映结果时,应注意不能只描述导数(如百分数),还应同时给出据以计算导数的绝对数。一般应对所得数据进行统计学处理,并给出具体的统计检验值,如: $t=2.85, P<0.01$ 。
- 4 讨论 是对研究结果的科学解释与评价,是研究所形成的科学理论,不必重述结果部分具体数据或资料。着重讨论研究结果的创新之处及从中导出的结论,包括理论意义、实际应用价值、局限性,及其对进一步研究的启示。应将本研究结果与其他有关的研究相比较,并将本研究结论与目的联系起来讨论,同时列出相关参考文献。
- 5 结论 是对研究结果和论点的提炼与概括,如果推导不出结论,可在讨论中写一结束语。

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.007

论著 · 临床

经食管超声心动图联合血清 ADAMTS13、PCSK9 诊断非瓣膜性心房颤动患者左心房血栓的价值

陈子然, 吴华君, 黄灿斌, 覃雨菲



基金项目: 广州市卫生健康科技项目(20251A011117)

作者单位: 511400 广州, 广州医科大学附属番禺中心医院超声科(陈子然、黄灿斌、覃雨菲), 血管内科(吴华君)

通信作者: 吴华君, E-mail: 15427894@qq.com

【摘要】目的 探究经食管超声心动图(TEE)联合血小板反应蛋白 1 型基序成员 13(ADAMTS13)、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型(PCSK9)诊断非瓣膜性心房颤动(NVAF)患者左心房血栓的价值。**方法** 选取 2022 年 1 月—2024 年 12 月广州医科大学附属番禺中心医院心血管内科收治的 NVAF 患者 96 例为 NVAF 组, 根据是否继发左心房血栓将 NVAF 患者分为血栓亚组 42 例和非血栓亚组 54 例, 另选取同期医院健康体检者 100 例为健康对照组。采用 ELISA 法检测血清 ADAMTS13、PCSK9 水平; 多因素 Logistic 回归分析 NVAF 患者继发左心房血栓的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析 TEE 参数与血清 ADAMTS13、PCSK9 水平对 NVAF 患者继发左心房血栓的诊断价值。**结果** 与健康对照组比较, NVAF 组血清 ADAMTS13 水平降低, PCSK9 水平升高($t/P=42.277/<0.001$ 、 $42.537/<0.001$); 与非血栓亚组比较, 血栓亚组峰值排空速率(PEV)、三维射血分数(3D-EF)及血清 ADAMTS13 水平降低, 血清 PCSK9 水平升高($t/P=5.112/<0.001$ 、 $5.104/<0.001$ 、 $5.117/<0.001$ 、 $5.035/<0.001$); 多因素 Logistic 回归分析显示, PCSK9 高是 NVAF 患者继发左心房血栓的独立危险因素[$OR(95\%CI)=2.287(1.443\sim3.625)$], PEV 高、3D-EF 高、ADAMTS13 高是独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.714(0.600\sim0.850)$ 、 $0.725(0.604\sim0.870)$ 、 $0.718(0.605\sim0.851)$]; TEE 参数与血清 ADAMTS13、PCSK9 水平及四者联合诊断 NVAF 患者继发左心房血栓的 AUC 分别为 0.861、0.894、0.851、0.863、0.966, 四者联合优于各自单独诊断效能($Z/P=3.190/<0.001$ 、 $2.652/<0.001$ 、 $3.261/<0.001$ 、 $2.830/<0.001$)。**结论** NVAF 患者 PEV、3D-EF 及血清 ADAMTS13 水平降低, 血清 PCSK9 水平升高, 与患者继发左心房血栓有关, TEE 参数联合血清 ADAMTS13、PCSK9 水平诊断 NVAF 患者继发左心房血栓具有一定价值。

【关键词】 非瓣膜性心房颤动; 左心房血栓; 经食管超声心动图; 血小板反应蛋白 1 型基序成员 13; 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型; 诊断

【中图分类号】 R541.7⁺5; R540.4⁺5

【文献标识码】 A

The diagnostic value of transesophageal echocardiography combined with serum ADAMTS13 and PCSK9 in detecting left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation Chen Ziran*, Wu Huajun, Huang Canbin, Qin Yufei. *Department of Ultrasound, Panyu Central Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangdong, Guangzhou 511400, China

Funding program: Guangzhou Municipal Health Science and Technology Project(20251A011117)

Corresponding author: Wu Huajun, E-mail: 15427894@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the diagnostic value of transesophageal echocardiography (TEE) combined with serum a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13 (ADAMTS13) and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) levels in detecting left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF). **Methods** Ninety-six NVAF patients admitted to the Department of Cardiovascular Medicine of Panyu Central Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University from January 2022 to December 2024 were selected as the NVAF group. Based on the presence of left atrial thrombus, patients were divided into a thrombus subgroup ($n=42$) and a non-thrombus subgroup ($n=54$). Additionally, 100 healthy individuals undergoing physical examinations during the same period were selected as the healthy control group. Serum ADAMTS13 and PCSK9 levels were measured by ELISA. Multivariate logistic regression analysis was used to identify factors influencing left atrial thrombus formation in NVAF patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the diagnostic value of TEE parameters and serum ADAMTS13 and PCSK9 levels

for left atrial thrombus.**Results** Compared with the healthy control group, the NVAF group showed decreased serum ADAMTS13 levels and increased PCSK9 levels ($tP=42.277/<0.001$, $42.537/<0.001$). The thrombus subgroup exhibited lower peak emptying velocity (PEV), 3D ejection fraction (3D-EF), and serum ADAMTS13 levels, but higher serum PCSK9 levels compared to the non-thrombus subgroup ($tP=5.112/<0.001$, $5.104/<0.001$, $5.117/<0.001$, $5.035/<0.001$). Multivariate logistic regression analysis indicated that high PCSK9 was an independent risk factor for left atrial thrombus [$OR(95\% CI)=2.287(1.443-3.625)$], while high PEV, high 3D-EF, and high ADAMTS13 were independent protective factors [$OR(95\% CI)=0.714(0.600-0.850)$, $0.725(0.604-0.870)$, $0.718(0.605-0.851)$]. The AUC values for TEE parameters, serum ADAMTS13, PCSK9, and their combination in diagnosing left atrial thrombus were 0.861, 0.894, 0.851, 0.863, and 0.966, respectively. Combined diagnosis demonstrated superior efficacy compared to individual parameters ($Z/P=3.190/<0.001$, $2.652/<0.001$, $3.261/<0.001$, $2.830/<0.001$).**Conclusion** Decreased PEV, 3D-EF, and serum ADAMTS13 levels, along with increased serum PCSK9 levels, are associated with left atrial thrombus formation in NVAF patients. The combination of TEE parameters with serum ADAMTS13 and PCSK9 levels provides valuable diagnostic information for detecting left atrial thrombus in NVAF patients.

【Key words】 Non-valvular atrial fibrillation; Left atrial thrombus; Transesophageal echocardiography; Disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13; Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; Diagnosis

非瓣膜性心房颤动(nonvalvular atrial fibrillation, NVAF)的发病率会随着年龄的增加而升高^[1-2]。左心房是 NVAF 患者血栓形成的高发部位,因此预测患者的左心房血栓形成对于 NVAF 的防治具有重要意义^[3]。经食管超声心动图(trans esophageal echocardiography, TEE)是诊断左心房血栓的金标准,但其操作难度大,且对操作者要求较高^[4-5]。因此,寻找更为及时、可靠的生物标志物以辅助 TEE 完成对 NVAF 患者左心房血栓的临床诊断意义重大。据报道,血小板反应蛋白 1 型基序成员 13(A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13, ADAMTS13)的表达水平及作用机制和心血管疾病的发病风险之间存在着联系,其在慢性心力衰竭(CHF)患者血清中表达下调,可作为预测 CHF 患者预后的生物标志物^[6-7]。研究显示,前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)对心血管存在不利影响,分析原因,是由其独立于肝细胞中低密度脂蛋白受体(LDLR)降解的增强及对脂质代谢的影响机制所致^[8]。然而,目前关于 TEE 联合血清 ADAMTS13、PCSK9 水平诊断 NVAF 患者继发左心房血栓的研究仍为空白。因此,本研究检测 NVAF 患者 TEE 参数及血清 ADAMTS13、PCSK9 水平,分析其联合诊断 NVAF 患者继发左心房血栓的价值,为降低 NVAF 患者左心房血栓的发生风险提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2024 年 12 月广州医科大学附属番禺中心医院心血管内科收治的 NVAF 患者 96 例为 NVAF 组,其中男 52 例,女 44 例;年龄 38~85(65.83±9.61)岁;高血压 57 例,糖尿病 50

例,冠心病 36 例,脑梗死 17 例,心力衰竭 19 例;房颤类型:阵发性房颤 51 例,持续性房颤 45 例;二尖瓣反流(MR):轻度 62 例,中度 30 例,重度 4 例。另选取同期医院健康体检者 100 例为健康对照组,其中男 54 例,女 46 例;年龄 36~82(65.17±9.23)岁。2 组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核并批准(PYRC-2021-178-01),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①NVAF 诊断满足相应诊断标准^[9],经 24 h 动态心动图及临床诊断确诊;②年龄>20 岁,具备完整临床资料;③患者依从性良好。(2)排除标准:①近 2 周内服用抗凝药物或抗血小板药物;②存在 TEE 检查禁忌证;③合并先天性心脏病、瓣膜疾病、严重心律失常、严重心力衰竭者;④合并二尖瓣反流者;⑤既往有瓣膜修补史或者瓣膜置换史;⑥左心室射血分数(LVEF)<50%。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 血清 ADAMTS13、PCSK9 水平检测:采集患者入院次日/健康者体检当日空腹肘静脉血 5 ml,静置 0.5 h,随后离心留取上层血清,−20℃保存待测。采用 ELISA 法检测受试者血清 ADAMTS13、PCSK9 水平,ADAMTS13 试剂盒(货号:EH12RB)、PCSK9 试剂盒(货号:EH384RB)、Multiskan FC 酶标仪均购自赛默飞世尔科技有限公司,具体操作步骤严格按照说明书进行。

1.3.2 TEE 检查:患者术前 6~8 h 禁食,同时进行心电图检查以确定心动周期的相位,而后以盐酸达克罗宁胶黏法在患者口咽部进行局部麻醉,并在离门齿 30~40 cm 处用撑口器将探头送入食管内。采用彩色多普勒诊断仪(迈瑞医疗公司,DC-75 型)进行 TEE 检

查,探头频率设置为 3~8 MHz,0°~180°扫描左心室有无自发性超声显影和血栓形成,连续多切面、多角度和全方位显示左心房与左心耳图像。采集 0°~20°、45°~60°、80°~90°、120°~135°连续心动周期的左心室图像,计算左心耳开口径与深度。左心耳开口径为冠状动脉回旋支、对侧左心耳根部之间连线距离,深度为从连线中点到左心主叶顶部距离,均在超声不同角度测量时取最大值。获得左心耳排空充盈频谱,并记录峰值排空速率(PEV)。

当左心耳(LAA)与二维图像相互垂直时,开启 3DZOOM 功能以获取 LAA 的三维动态影像。利用 EchoPAC 软件打开左心耳的三维动态影像,测定左心室舒张末期容积(LEDV)、左心室收缩末期容积(LESV);对于存在窦性心律的患者,分别在 P 波起止点和 QRS 波端点测量 LESV,3 次后取其平均值;对于患有心房颤动的患者,逐帧查看其左心耳长轴面积(红线)变化情况,分别在左心耳长轴面积最小和最大时测定 LESV 及 LEDV,3 次后取平均值。计算三维射血分数(3D-EF),计算公式为 3D-EF=(LEDV-LESV)/LEDV×100%。

1.3.3 左心房血栓发生状况评估:(1)左心房血栓形成标准:左心房在至少 2 个切面上呈现出团块状的回声,其边缘清晰可辨;(2)自发性超声显影的判定标准:左心房出现呈旋涡状运动的烟雾样回声^[10]。根据左心房血栓形成标准或自发性超声显影判定标准,将 NVAF 患者分为血栓亚组 42 例和非血栓亚组 54 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;多因素 Logistic 回归分析 NVAF 患者继发左心房血栓的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 TEE 参数与血清 ADAMTS13、PCSK9 水平对 NVAF 患者继发左心房血栓的诊断价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 ADAMTS13、PCSK9 水平比较 与健康对照组比较,NVAF 组血清 ADAMTS13 水平降低,PCSK9 水平升高(*P*<0.01),见表 1。

2.2 2 亚组临床资料比较 与非血栓亚组比较,血栓亚组 PEV、3D-EF 及血清 ADAMTS13 水平降低,血清 PCSK9 水平升高(*P*<0.01);2 亚组其他临床资料比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 NVAF 患者继发左心房血栓的影响因素 以 NVAF 患者继发左心房血栓为因

变量(是=1,否=0),以表 2 中 *P*<0.05 项目 PEV(实测值)、3D-EF(实测值)、ADAMTS13(实测值)、PCSK9(实测值)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:PCSK9 高是 NVAF 患者继发左心房血栓的独立危险因素,PEV 高、3D-EF 高、ADAMTS13 高是独立保护因素(*P*<0.01),见表 3。

表 1 健康对照组与 NVAF 组血清 ADAMTS13、PCSK9 水平比较 ($\bar{x}\pm s$,μg/L)

Tab.1 Comparison of serum ADAMTS13 and PCSK9 levels between healthy control group and NVAF group

组 别	例数	ADAMTS13	PCSK9
健康对照组	100	87.63±8.79	8.36±0.86
NVAF 组	96	45.12±4.54	16.46±1.69
<i>t</i> 值		42.277	42.537
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 2 非血栓亚组与血栓亚组 NVAF 患者临床资料比较
Tab.2 Comparison of clinical data between non thrombotic subgroup and thrombotic subgroup of NVAF patients

项 目	非血栓亚组 (<i>n</i> =54)	血栓亚组 (<i>n</i> =42)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			0.096	0.757
男	30(55.56)	22(52.38)		
女	24(44.44)	20(47.62)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	65.48±9.27	66.28±9.59	0.413	0.680
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.69±2.28	22.37±2.25	0.686	0.494
房颤病程($\bar{x}\pm s$,年)	4.27±0.44	4.43±0.47	1.716	0.090
房颤类型[例(%)]			3.161	0.075
阵发性	33(61.11)	18(42.86)		
持续性	21(38.89)	24(57.14)		
高血压[例(%)]	29(53.70)	28(66.67)	1.646	0.200
糖尿病[例(%)]	26(48.15)	24(57.14)	0.766	0.381
冠心病[例(%)]	20(37.04)	16(38.10)	0.011	0.915
LAA 开口径($\bar{x}\pm s$,mm)	24.29±2.46	25.02±2.53	1.425	0.158
LAA 深度($\bar{x}\pm s$,mm)	33.95±3.41	34.87±3.49	1.298	0.197
PEV($\bar{x}\pm s$,cm/s)	32.18±3.28	28.89±2.92	5.112	<0.001
3D-EF($\bar{x}\pm s$,%)	38.17±3.86	34.29±3.47	5.104	<0.001
ADAMTS13($\bar{x}\pm s$,μg/L)	47.18±4.76	42.46±4.28	5.035	<0.001
PCSK9($\bar{x}\pm s$,μg/L)	15.68±1.61	17.46±1.79	5.117	<0.001

表 3 影响 NVAF 患者继发左心房血栓的多因素 Logistic 回归分析

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting secondary left atrial thrombus in NVAF patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
PEV 高	-0.337	0.089	14.327	<0.001	0.714	0.600~0.850
3D-EF 高	-0.322	0.093	11.957	<0.001	0.725	0.604~0.870
ADAMTS13 高	-0.331	0.087	14.500	<0.001	0.718	0.605~0.851
PCSK9 高	0.827	0.235	12.392	<0.001	2.287	1.443~3.625

2.4 TEE 参数与血清 ADAMTS13、PCSK9 水平对 NVAF 患者继发左心房血栓的诊断价值 绘制 TEE 参数与血清 ADAMTS13、PCSK9 水平诊断 NVAF 患者继发左心房血栓的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示:PEV、3D-EF 与血清 ADAMTS13、PCSK9 水平及四者联合诊断 NVAF 患者继发左心房血栓的 AUC 分别为 0.851、0.863、0.861、0.894、0.966,四者联合优于各自单独诊断效能 ($Z/P = 3.190 / <0.001$ 、 $2.652 / <0.001$ 、 $3.261 / <0.001$ 、 $2.830 / <0.001$),见图 1、表 4。

表 4 TEE 参数与血清 ADAMTS13、PCSK9 水平对 NVAF 患者继发左心房血栓的诊断价值

Tab.4 Diagnostic value of TEE parameters and serum ADAMTS13 and PCSK9 levels for secondary left atrial thrombosis in NVAF patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
ADAMTS13	44.55 μg/L	0.861	0.775~0.923	0.762	0.815	0.577
PCSK9	16.94 μg/L	0.894	0.814~0.948	0.762	0.860	0.622
PEV	31.8 cm/s	0.851	0.763~0.915	0.881	0.704	0.585
3D-EF	36.17%	0.863	0.778~0.925	0.786	0.778	0.564
四者联合		0.966	0.907~0.992	0.905	0.944	0.849

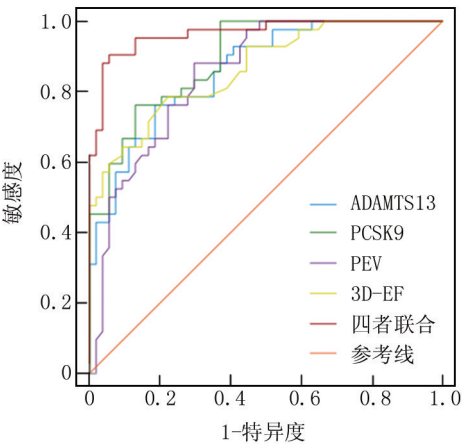


图 1 TEE 参数与血清 ADAMTS13、PCSK9 水平诊断 NVAF 患者继发左心房血栓的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of TEE parameters and serum ADAMTS13 and PCSK9 levels in diagnosing secondary left atrial thrombus in NVAF patients

3 讨 论

伴随中国社会步入老龄化阶段,NVAF 患者的数量及总体患病率逐年递增^[11]。NVAF 患者心房的收缩能力和血液瘀滞情况相对较弱,所以心房内部容易

形成血栓,进而引发脑卒中等血栓栓塞类事件;临床上,大约 90% 的 NVAF 患者的血栓由左心腔产生^[12]。因此,对 NVAF 患者左心房血栓的形成进行预测,对于该疾病的预防与治疗具有重大意义^[13]。在临床诊疗中,房颤抗凝及出血风险 (CHA2DS2-VASC) 评分已被普遍应用于预估 NVAF 患者出现栓塞事件的风险;然而,CHA2DS2-VASC 评分似乎更适配于高危脑卒中患者,依旧有部分评分较低的患者会出现左心房血栓的情况^[14]。

TEE 是检测 NVAF 患者左心房血栓形成及自发性回声比较 (SEC) 的主要手段,具备较高的特异度与敏感度^[15]。潘新新等^[16]研究表明,TEE 的检测指标是影响 NVAF 患者左心房血栓形成的因素,并且对左心房血栓形成有一定的预测价值。本研究结果显示,NVAF 患者 PEV、3D-EF 降低,与患者继发左心房血栓有关,其值提高是 NVAF 患者继发左心房血栓的保护因素,与王俊伟等^[17]研究结果相似。然而,TEE 单独预测 NVAF 患者继发左心房血栓的效能较低,分析其原因可能是 TEE 检查存在特异性不足等因素,难以对 NVAF 患者左心房血栓的形成进行准确诊断和风险分层^[18]。因此,找到具备更高诊断效能的血清标志物以作为 TEE 检查的辅助诊断指标,对于改善患者生活质量具有重要意义。

ADAMTS13 是一种具有特异性的血管性血友病因子 (vWF) 裂解蛋白酶,其作用是把 vWf 分解为活性相对较低的片段;ADAMTS13 缺失会造成血浆中超大 vWF 多聚体的聚集,进而诱发致病性血栓的形成^[19]。研究表明,NVAF 患者血清 ADAMTS13 表达下调,与患者左心房血瘀相关,可作为 NVAF 患者不良结局的预测因子^[20]。研究证实,ADAMTS13 通过抑制血小板反应蛋白 1 (TSP-1) 的表达,进而减少炎性细胞因子的生成,推动 vWF 多聚体的切割与分解,缓解机体炎症反应以及内皮功能异常,降低心房颤动 (AF) 的发生风险,在心脏中起到保护作用^[21]。本研究结果显示,NVAF 患者血清 ADAMTS13 水平降低,与上述研究结果类似^[20]。此外,本研究中 ADAMTS13 与患者继发左心房血栓有关,ADAMTS13 水平升高是患者继发左心房血栓的保护因素。根据前人研究结果推测,ADAMTS13 通过抑制相关蛋白的表达进而减少炎性因子的产生,促使 vWF 多聚体被切割分解,减轻机体炎症反应及内皮功能障碍,在心脏中发挥保护作用;其低表达可能与 NVAF 的发展及左心房血栓的形成有关^[22]。

近期研究证据显示,PCSK9 具备促进动脉粥样硬

化的功能,其表达上调与循环 LDL-C 水平升高和心血管事件 (CVE) 风险增加有关^[23-24]。研究表明,NVAF 患者血清 PCSK9 表达上调,其水平升高可能与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶激活的机制相关;PCSK9 和脂多糖 (LPS) 水平同时升高的患者出现 CVEs 的风险更高^[25-27]。研究证实,PCSK9 与分化簇 36 (CD36) 受体结合并相互作用,激活 NADPH 氧化酶 2 (Nox2) 表达,致使受损区域血小板聚集增多,推动炎症因子及由 NADPH 氧化酶激活的活性氧 (ROS) 过量生成,引发机体的炎症反应和氧化应激,进一步提高 AF 患者发生 CVE 的风险^[28]。本研究结果发现,NVAF 患者血清 PCSK9 表达上调,与上述研究结果类似^[25]。此外,本研究中 PCSK9 与患者继发左心房血栓相关,其水平升高是 NVAF 患者继发左心房血栓的独立危险因素。分析其原因可能是,PCSK9 结合相应受体并相互作用,激活 Nox2 表达并增加血小板募集至受损区域,致使炎症因子及 NADPH 氧化酶激活的 ROS 过量产生,导致机体炎症反应及氧化应激,进一步促进 NVAF 的发展及左心房血栓的产生。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,TEE 参数联合血清 ADAMTS13、PCSK9 水平诊断 NVAF 患者继发左心房血栓的 AUC 高于单独诊断,表明其联合诊断 NVAF 患者继发左心房血栓具有更高诊断价值,对患者后续临床治疗具有重要意义。ADAMTS13、PCSK9 可作为辅助 TEE 诊断 NVAF 患者继发左心房血栓的血清生物标志物,及时关注患者血清 ADAMTS13、PCSK9 水平变化有助于提高 TEE 的诊断效能、减轻患者左心房血栓的发生风险。

4 结 论

综上所述,NVAF 患者血清 PCSK9 水平升高,ADAMTS13、PEV、3D-EF 水平降低,与患者继发左心房血栓有关,TEE 参数联合血清 ADAMTS13、PCSK9 水平诊断 NVAF 患者继发左心房血栓具有一定价值。然而,本研究仍存在一定不足,如样本量较少,可能对研究结果的客观性造成一定影响。今后有必要筹备并开展多中心、大规模样本的随机对照试验对其进行验证,以便后期对其相关机制进行深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈子然:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;吴华君:提出研究思路,分析试验数据,进行统计学分析,论文审核;黄灿斌:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;覃雨菲:课题设计,论文撰写

参考文献

[1] Alkhouli M, Friedman PA. Ischemic stroke risk in patients with non-

valvular atrial fibrillation: JACC review topic of the week [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019, 74 (24): 3050-3065. DOI:10.1016/j.jacc.2019.10.040.

- [2] Badano LP, Tomaselli M, Muraru D. Shedding light on the pathophysiology of non-valvular atrial fibrillation as a primary cause of the regurgitation of atrio-ventricular valves[J]. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 2022, 23 (7): 956-957. DOI:10.1093/ehjci/jeac080.
- [3] Meng W, Wang L, Fan H, et al. Total bilirubin level is associated with the risk of left atrial appendage thrombosis in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Global Heart*, 2022, 17 (1): 90-99. DOI:10.5334/gh.1177.
- [4] Wang X, Xu X, Wang W, et al. Risk factors associated with left atrial appendage thrombosis in patients with non-valvular atrial fibrillation by transesophageal echocardiography[J]. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2023, 39 (7): 1263-1273. DOI:10.1007/s10554-023-02841-x.
- [5] Sonagliani A, Lombardo M, Nicolosi GL, et al. Mechanical concordance between left atrium and left atrial appendage in nonvalvular atrial fibrillation: Can it be exploited to avoid transesophageal echocardiography prior to electrical cardioversion during Covid-19 pandemic[J]. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2022, 38 (2): 351-362. DOI:10.1007/s10554-021-02414-w.
- [6] Ye Z, Zheng J. Verification of the role of ADAMTS13 in the cardiovascular disease using two-sample Mendelian randomization [J]. *Frontiers in Genetics*, 2021, 12 (1): 660989-660997. DOI:10.3389/fgene.2021.660989.
- [7] 刘萍, 马娇, 李瑞峰. 慢性心力衰竭病人血清 ADAMTS13、TP53 表达水平及其评估预后的临床价值[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2025, 23 (5): 739-743. DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2025.05.016.
- [8] Arida A, Legaki AI, Kravariti E, et al. PCSK9/LDLR system and rheumatoid arthritis-related atherosclerosis[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2021, 8 (1): 738764-738772. DOI:10.3389/fcvm.2021.738764.
- [9] Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2024, 83 (1): 109-279. DOI:10.1161/CIR.0000000000001193.
- [10] 李倩, 刘志月, 黄鹤, 等. 预测非瓣膜性心房颤动左房血栓/自发显影的新模型探究——单中心回顾性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38 (11): 888-894. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.11.009.
- [11] Shi S, Zhao Q, Liu T, et al. Left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation: A cross-sectional study in China[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022, 9 (1): 827101-827112. DOI:10.3389/fcvm.2022.827101.
- [12] Chen J, Zhou M, Wang H, et al. Risk factors for left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in non-valvular atrial fibrillation patients with low CHA2DS2-VASc score[J]. *Journal of Thrombosis*

- and Thrombolysis, 2022, 53(2): 523-531. DOI:10.1007/s11239-021-02554-9.
- [13] Tang L, Xia Y, Fang L. Correlation between left atrial thrombosis and neutrophil-to-lymphocyte ratio upon non-valvular atrial fibrillation[J]. Clin Lab, 2022, 68(2): 1-10. DOI:10.7754/Clin. Lab.2021.210409.
- [14] Sulzgruber P, Wassmann S, Semb AG, et al. Oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1: A current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke[J]. European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy, 2019, 5(3): 171-180. DOI:10.1093/ehjcvp/pvz016.
- [15] Cresti A, García-Fernández MA, Sievert H, et al. Prevalence of extra-appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation and atrial flutter in patients undergoing cardioversion: A large transoesophageal echo study[J]. EuroIntervention, 2019, 15(3): e225-e230. DOI:10.4244/EIJ-D-19-00128.
- [16] 潘新新, 朱树来, 韩晶晶, 等. 经食道超声心动图对非瓣膜性心房颤动患者左心房血栓形成的评价结果及其影响因素分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2024, 16(4): 490-493. DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2024.04.23.
- [17] 王俊伟, 杜利军, 王旭, 等. 经食管超声心动图检查指标及纤维蛋白原、红细胞分布宽度对非瓣膜性心房颤动患者血栓形成的预测价值研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(9): 37-41. DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.210.
- [18] Wu X, Sun F, Ma S, et al. Application of computed tomographic angiography and echocardiography in predicting left atrial appendage thrombosis in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. Cardiovascular Journal of Africa, 2023, 34(4): 231-236. DOI:10.5830/CVJA-2022-052.
- [19] Reardon B, Pasalic L, Favaloro EJ. The intriguing relationships of von Willebrand factor, ADAMTS13 and cardiac disease[J]. Journal of Cardiovascular Development and Disease, 2021, 8(9): 115-124. DOI:10.3390/jcdd8090115.
- [20] Wysokinski WE, Melduni RM, Ammash NM, et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13 as predictors of adverse outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. CJC open, 2021, 3(3): 318-326. DOI:10.1016/j.cjco.2020.10.018.
- [21] Warlo EMK, Kalstad AA, Myhre PL, et al. Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombospondin 1 in relation to clinical outcomes in elderly patients with a recent myocardial infarction[J]. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 2023, 7(4): 100164-100175. DOI:10.1016/j.rpth.2023.100164.
- [22] 姜炳坚, 卢欢欢, 黄树宣, 等. ADAMTS13 在急性脑梗死患者静脉溶栓后的动态变化及临床意义探讨[J]. 中国临床新医学, 2023, 16(12): 1230-1234. DOI:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.12.05.
- [23] Nicholls SJ. PCSK9 inhibitors and reduction in cardiovascular events: Current evidence and future perspectives[J]. Polish Heart Journal (Kardiologia Polska), 2023, 81(2): 115-122. DOI:10.33963/KP.a2023.0030.
- [24] 戴雨如, 杨阳, 柯享羽. PCSK9 抑制剂在降低心血管事件风险中的研究进展[J]. 中国医药科学, 2022, 12(1): 39-42, 96. DOI:10.3969/j.issn.2095-0616.2022.01.011.
- [25] Pastori D, Ettorre E, Carnevale R, et al. Interaction between serum endotoxemia and proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) in patients with atrial fibrillation: A post-hoc analysis from the ATHERO-AF cohort[J]. Atherosclerosis, 2019, 289(1): 195-200. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.002.
- [26] 赵泳捷, 林泽阳, 冯高科, 等. 依洛尤单抗注射液对急性心肌梗死患者血脂、肝肾功能、心功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(12): 1413-1418. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.002.
- [27] 钟伟兵, 熊小英, 吴芳, 等. PCSK9 抑制剂治疗心血管极高危或高危患者高胆固醇血症和颈动脉硬化的临床观察[J]. 中国当代医药, 2024, 31(3): 79-82, 87. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2024.03.020.
- [28] Cammisotto V, Pastori D, Nocella C, et al. PCSK9 regulates Nox2-mediated platelet activation via CD36 receptor in patients with atrial fibrillation[J]. Antioxidants, 2020, 9(4): 296-304. DOI:10.3390/antiox9040296.

(收稿日期:2025-04-24)

作者 · 编者 · 读者

“诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

近年来,各类疾病的诊断治疗趋于规范化、标准化,相应的诊疗指南、专家共识也层出不穷,对该类临床诊疗指南及专家共识进行深度权威解读,可为国内同行提供相关参考证据,有助于临床医师更好地学习、理解并应用于临床实践,有利于规范临床诊疗活动,提高医疗服务水平。《疑难病杂志》近年组织策划了“中国专家共识”“指南解读”等栏目,邀请相关专家组织了一系列专栏文章,收到良好的效果,文章获得较高的下载率和引用率。2025 年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,欢迎踊跃投稿。

投稿邮箱:ynbzz@163.com

投稿系统:https://ynbz.cbpt.cnki.net

联系电话:(0311)85901735

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.008

论著 · 临床

血清 Homer1、MFG-E8 水平与动脉瘤性蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的相关性

李志健, 李渊, 钱正通, 张志豪, 关东锋



基金项目: 山西省卫生健康委科研课题(2023072)
作者单位: 046000 山西长治, 长治医学院第一临床学院(李志健、钱正通、张志豪); 041000 山西临汾, 长治医学院附属临汾市人民医院神经外科(李渊、关东锋)
通信作者: 关东锋, E-mail: gdfclq2002@sina.com

【摘要】目的 探讨血清 Homer1、乳脂球表皮生长因子 8(MFG-E8)水平与动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)后迟发性脑缺血(DCI)的关系。**方法** 选取 2021 年 6 月—2024 年 6 月临汾市人民医院神经外科收治的 aSAH 患者 109 例为 aSAH 组,根据是否发生 DCI 将 aSAH 患者分为 DCI 亚组和非 DCI 亚组,另选取同期医院健康体检者 109 例为健康对照组。应用酶联免疫吸附试验检测血清 Homer1、MFG-E8 水平;Spearman 秩相关系数分析发生 DCI 的 aSAH 患者血清 Homer1、MFG-E8 水平与改良 Fisher 分级、世界神经外科医师联盟委员会的蛛网膜下腔出血(WFNS)分级的相关性;多因素 Logistic 回归分析 aSAH 患者发生 DCI 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Homer1、MFG-E8 水平对 aSAH 患者发生 DCI 的预测效能。**结果** aSAH 组血清 Homer1、MFG-E8 水平高于健康对照组($t/P=22.146/<0.001$ 、 $26.088/<0.001$)。与非 DCI 亚组比较,DCI 亚组年龄大,高血压、动脉瘤直径 >15 mm、改良 Fisher 分级Ⅲ~Ⅳ级、WFNS 分级Ⅲ~Ⅳ级比例高,血清 Homer1、MFG-E8 水平高($t/\chi^2/P=2.214/0.029$ 、 $4.974/0.026$ 、 $8.928/0.012$ 、 $12.118/<0.001$ 、 $6.016/0.014$ 、 $16.231/<0.001$ 、 $142.580/<0.001$)。发生 DCI 的 aSAH 患者血清 Homer1、MFG-E8 水平分别与改良 Fisher 分级、WFNS 分级呈正相关(Homer1: $r_s/P=0.306/0.002$ 、 $0.441/<0.001$; MFG-E8: $r_s/P=0.480/<0.001$ 、 $0.386/<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析显示,改良 Fisher 分级Ⅲ~Ⅳ级、Homer1 高、MFG-E8 高是 aSAH 患者发生 DCI 的独立危险因素[$OR(95\%CI)=2.060(1.165\sim3.645)$ 、 $1.540(1.146\sim2.071)$ 、 $1.663(1.162\sim2.381)$]。血清 Homer1、MFG-E8 水平及二者联合预测 aSAH 患者发生 DCI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.796、0.759、0.906,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=2.265/0.024$ 、 $3.119/0.002$)。**结论** aSAH 患者血清 Homer1、MFG-E8 水平增高与 WFNS 分级、改良 Fisher 分级增加及 DCI 发生均有关,Homer1、MFG-E8 联合检测能有效预测 DCI 风险。

【关键词】 动脉瘤性蛛网膜下腔出血;迟发性脑缺血;Homer1;乳脂球表皮生长因子 8;相关性

【中图分类号】 R743.35 **【文献标识码】** A

Association of serum homer1 and MFG-E8 levels with delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage Li Zhijian*, Li Yuan, Qian Zhengtong, Zhang Zhihao, Guan Dongfeng. *The First Clinical College of Changzhi Medical College, Shanxi, Changzhi 046000, China

Funding program: Scientific Research Project of Shanxi Provincial Health Commission (2023072)

Corresponding author: Guan Dongfeng, E-mail: gdfclq2002@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum levels of Homer1 and milk fat globule-epidermal growth factor 8 (MFG-E8) and delayed cerebral ischemia (DCI) after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). **Methods** A total of 109 patients with aSAH admitted to the Department of Neurosurgery, Linfen People's Hospital from June 2021 to June 2024 were enrolled as the aSAH group. These patients were further divided into DCI subgroup and non-DCI subgroup based on DCI occurrence. Additionally, 109 healthy individuals undergoing physical examination during the same period were selected as the healthy control group. Serum Homer1 and MFG-E8 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Spearman's correlation analysis was used to analyze the correlations between serum Homer1/MFG-E8 levels and modified Fisher grade and World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) grade in aSAH patients with DCI. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify factors influencing DCI occurrence in aSAH patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the predictive efficacy of serum

Homer1 and MFG-E8 levels for DCI. **Results** Serum Homer1 and MFG-E8 levels in the aSAH group were significantly higher than those in the healthy control group ($t/P=22.146/<0.001$, $26.088/<0.001$). Compared with the non-DCI subgroup, the DCI subgroup had older age, higher proportions of hypertension, aneurysm diameter >15 mm, modified Fisher grade III-IV, and WFNS grade III-IV, as well as higher serum Homer1 and MFG-E8 levels ($t\chi^2/P=2.214/0.029$, $4.974/0.026$, $8.928/0.012$, $12.118/<0.001$, $6.016/0.014$, $16.231/<0.001$, $142.580/<0.001$). In aSAH patients with DCI, serum Homer1 and MFG-E8 levels were positively correlated with modified Fisher grade and WFNS grade (Homer1: $r_s/P=0.306/0.002$, $0.441/<0.001$; MFG-E8: $r_s/P=0.480/<0.001$, $0.386/<0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that modified Fisher grade III-IV, high Homer1 level, and high MFG-E8 level were independent risk factors for DCI in aSAH patients [$OR(95\% CI)=2.060 (1.165-3.645)$, $1.540 (1.146-2.071)$, $1.663 (1.162-2.381)$]. The areas under the curve (AUC) of serum Homer1, MFG-E8, and their combination for predicting DCI were 0.796, 0.759, and 0.906, respectively, with the combined prediction being superior to either biomarker alone ($Z/P=2.265/0.024$, $3.119/0.002$). **Conclusion** Elevated serum Homer1 and MFG-E8 levels in aSAH patients are associated with higher WFNS grade, higher modified Fisher grade, and DCI occurrence. The combination of Homer1 and MFG-E8 demonstrates effective predictive value for DCI risk.

【Key words】 Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Delayed cerebral ischemia; Homer1; Milk fat globule-epidermal growth factor 8; Correlation

动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 指颅内动脉瘤破裂后血液涌入蛛网膜下腔引发的急性出血事件, 致死率高^[1]。迟发性脑缺血 (delayed cerebral ischemia, DCI) 是 aSAH 后的严重并发症之一, 可引起脑组织血液灌注不足, 进而引发缺血性脑梗死, 是导致 aSAH 患者预后不良的主要原因之一^[2-3]。Homer1 是一种神经支架蛋白, 其过表达能逆转神经元凋亡, 缓解脑缺血/再灌注损伤^[4]。乳脂球表皮生长因子 8 (milk fat globule-epidermal growth factor 8, MFG-E8) 是一种多功能糖蛋白, 在神经损伤过程中, MFG-E8 通过增强小胶质细胞吞噬作用, 改善心脏骤停心肺复苏后受损神经功能^[5]。鉴于 Homer1、MFG-E8 在神经损伤中的调控作用, 本研究拟采用检测 aSAH 患者血清 Homer1、MFG-E8 水平, 分析其在 aSAH 后 DCI 的应用价值, 旨在为临床早期精准预测 aSAH 后 DCI 发生风险提供新的可靠指标, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 6 月—2024 年 6 月临汾市人民医院神经外科收治的 aSAH 患者 109 例为 aSAH 组, 男 57 例, 女 52 例; 年龄 $47 \sim 71 (60.03 \pm 10.62)$ 岁; 体质指数 (BMI) $20.06 \sim 25.19 (22.94 \pm 2.01) \text{ kg/m}^2$; 高血压 55 例, 糖尿病 61 例, 高脂血症 57 例。DCI 诊断标准^[6]: (1) aSAH 发病后出现临床恶化且症状持续时间 >1 h; (2) 影像学复查发现新梗死灶, 根据是否发生 DCI 将 aSAH 患者分为 DCI 亚组和非 DCI 亚组。另选取同期医院健康体检者 109 例为健康对照组, 男 59 例, 女 50 例; 年龄 $45 \sim 70 (59.85 \pm 10.19)$

岁; BMI $19.96 \sim 25.13 (22.79 \pm 2.10) \text{ kg/m}^2$ 。aSAH 组与健康对照组性别、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 (20210402), 受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①计算机断层扫描或磁共振诊断为 aSAH, 符合相关诊断标准^[7]; ②出血后 24 h 内入院; ③年龄 $18 \sim 75$ 岁。(2) 排除标准: ①头部外伤、脑血管畸形、烟雾病、凝血功能障碍等非动脉瘤破裂原因导致的蛛网膜下腔出血; ②严重心肺功能障碍、肝肾功能衰竭、恶性肿瘤等; ③既往脑梗死、脑出血、颅内肿瘤手术史、严重颅脑外伤史等; ④精神分裂症、阿尔茨海默病等精神疾病或认知障碍。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集患者性别、年龄、BMI、基础疾病 (高血压、糖尿病、高脂血症)、吸酒史、饮酒史、发病至入院时间、动脉瘤位置和直径、改良 Fisher 分级 [0 级: 无蛛网膜下腔出血 (SAH) 或脑室内出血 (ICH); I 级: 少量或薄层 SAH, 无双侧 ICH; II 级: 少量或薄层 SAH, 有双侧 ICH; III 级: 蛛网膜下腔大量出血 (蛛网膜下腔某池或侧裂中血凝块厚度 >5 mm), 无双侧 ICH; IV 级: 蛛网膜下腔大量出血, 有双侧 ICH]^[8]、世界神经外科医师联盟委员会的蛛网膜下腔出血 (WFNS) 分级 [I 级: 格拉斯哥昏迷评分 (GCS) 15 分, 无运动障碍; II 级: GCS 13~14 分, 无运动障碍; III 级: GCS 13~14 分, 有运动障碍; IV 级: GCS 7~12 分; V 级: GCS 3~6 分]^[9]、实验室指标 [白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞计数 (NEU)、空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白

(HbA_{1c})、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)]。

1.3.2 血清 Homer1、MFG-E8 水平检测:健康对照组体检时,aSAH 组患者入院时采集 5 ml 空腹静脉血,室温静置 30 min 后离心分离血清,-80℃ 保存备用。应用酶联免疫吸附试验检测血清 Homer1、MFG-E8 水平,Homer1 试剂盒购自英国 Abbexa 公司(货号 abx387846),MFG-E8 试剂盒购自上海联祖生物科技有限公司(货号 LZ-E029299),仪器为 SpectraMax M5 酶标仪(美国 Molecular Devices 公司)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 29.0 软件和 GraphPad Prism10 分析数据和绘图。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;Spearman 秩相关系数分析发生 DCI 的 aSAH 患者血清 Homer1、MFG-E8 水平与改良 Fisher 分级、WFNS 分级的相关性;多因素 Logistic 回归分析 aSAH 患者发生 DCI 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Homer1、MFG-E8 水平对 aSAH 患者发生 DCI 的预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 非 DCI 亚组与 DCI 亚组 aSAH 患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data between patients with aSAH in the non-DCI subgroup and the DCI subgroup

项 目		非 DCI 亚组(<i>n</i> =76)	DCI 亚组(<i>n</i> =33)	<i>t</i> / <i>χ</i> ² 值	<i>P</i> 值
男[例(%)]		40(52.63)	17(51.52)	0.012	0.915
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)		58.73±9.73	63.02±8.19	2.214	0.029
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)		22.91±1.12	23.02±1.04	0.481	0.631
发病至入院时间($\bar{x}\pm s$, h)		3.19±0.35	3.15±0.26	0.589	0.557
吸烟史[例(%)]		28(36.84)	15(45.45)	0.715	0.398
饮酒史[例(%)]		25(32.89)	14(42.42)	0.909	0.340
基础疾病[例(%)]	高血压	33(43.42)	22(66.67)	4.974	0.026
	糖尿病	41(53.95)	20(60.61)	0.414	0.520
	高脂血症	39(51.32)	18(54.55)	0.096	0.756
动脉瘤位置[例(%)]	颈内动脉	34(44.74)	15(45.45)	0.127	0.938
	前交通动脉	26(34.21)	12(36.36)		
	大脑中动脉	16(21.05)	6(18.19)		
动脉瘤直径[例(%)]	<6 mm	33(43.42)	8(24.24)	8.928	0.012
	6~15 mm	32(42.11)	12(36.36)		
	>15 mm	11(14.47)	13(39.40)		
改良 Fisher 分级[例(%)]	I ~ II 级	46(60.53)	8(24.24)	12.118	<0.001
	III ~ IV 级	30(39.47)	25(75.76)		
WFNS 分级[例(%)]	I ~ II 级	47(61.84)	12(36.36)	6.016	0.014
	III ~ IV 级	29(38.16)	21(63.64)		
WBC($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)		9.21±1.35	9.35±1.24	0.509	0.612
NEU($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)		5.91±1.69	6.02±1.76	0.308	0.758
FPG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		6.89±2.08	7.01±2.16	0.274	0.785
HbA _{1c} ($\bar{x}\pm s$, %)		5.98±1.45	6.02±1.50	0.131	0.896
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		1.79±0.30	1.80±0.26	0.166	0.868
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		5.60±0.61	5.71±0.85	0.764	0.447
Homer1($\bar{x}\pm s$, ng/L)		86.27±21.05	182.35±40.71	16.231	<0.001
MFG-E8($\bar{x}\pm s$, ng/L)		3 005.21±172.34	10 325.26±364.92	142.580	<0.001

2 结 果

2.1 2 组血清 Homer1、MFG-E8 水平比较 aSAH 组血清 Homer1、MFG-E8 水平显著高于健康对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 健康对照组与 aSAH 组血清 Homer1、MFG-E8 水平比较

($\bar{x}\pm s$,ng/L)

Tab.1 Comparison of serum Homer1 and MFG-E8 levels between

the healthy control group and the aSAH group

组 别	例数	Homer1	MFG-E8
健康对照组	109	62.02 $\pm$ 15.03	1 352.16 $\pm$ 201.43
aSAH 组	109	115.36 $\pm$ 20.16	5 221.372 $\pm$ 1 535.26
t 值		22.146	26.088
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组临床资料比较 aSAH 患者 109 例中发生 DCI 33 例(30.28%)。与非 DCI 亚组比较,DCI 亚组年龄大,高血压、动脉瘤直径>15 mm、改良 Fisher 分级 III~IV 级、WFNS 分级 III~IV 级比例高,血清 Homer1、MFG-E8 水平高($P<0.05$),见表 2。

2.3 血清 Homer1、MFG-E8 水平与改良 Fisher 分级、WFNS 分级的相关性 Spearman 秩相关系数分析显示,发生 DCI 的 aSAH 患者血清 Homer1、MFG-E8 水平分别与改良 Fisher 分级、WFNS 分级呈正相关 (Homer1: $r_s/P=0.306/0.002$ 、 $0.441/<0.001$;MFG-E8: $r_s/P=0.480/<0.001$ 、 $0.386/<0.001$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 aSAH 患者发生 DCI 的影响因素 以 aSAH 患者是否发生 DCI 为因变量(赋值:0=否,1=是),以年龄、高血压(赋值:0=否,1=是)、动脉瘤直径(赋值:0= <6 mm,1=6~15 mm,2= >15 mm)、改良 Fisher 分级(赋值:0=Ⅰ~Ⅱ级,1=Ⅲ~Ⅳ级)、WFNS 分级(赋值:0=Ⅰ~Ⅱ级,1=Ⅲ~Ⅳ级)、Homer1、MFG-E8 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:改良 Fisher 分级Ⅲ~Ⅳ级、Homer1 高、MFG-E8 高是 aSAH 患者发生 DCI 的独立危险因素 ($P<0.01$),见表 3。

表 3 影响 aSAH 患者发生 DCI 的多因素 Logistic 回归分析
Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis on the occurrence of DCI in patients with aSAH

项 目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄大	0.065	0.059	1.213	0.359	1.067	0.951~1.198
高血压	0.102	0.098	1.083	0.416	1.107	0.914~1.342
动脉瘤直径 >15 mm	0.241	0.235	1.051	0.532	1.272	0.803~2.017
改良 Fisher 分级Ⅲ~Ⅳ级	0.723	0.291	6.172	<0.001	2.060	1.165~3.645
WFNS 分级Ⅲ~Ⅳ级	0.295	0.285	1.071	0.428	1.343	0.768~2.348
Homer1 高	0.432	0.151	8.184	<0.001	1.540	1.146~2.071
MFG-E8 高	0.509	0.183	7.736	<0.001	1.663	1.162~2.381

2.5 血清 Homer1、MFG-E8 水平对 aSAH 患者发生 DCI 的预测效能 绘制血清 Homer1、MFG-E8 水平及二者联合预测 aSAH 患者发生 DCI 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 Homer1、MFG-E8 水平及二者联合预测 aSAH 患者发生 DCI 的 AUC 分别为 0.796、0.759、0.906,二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P=2.265/0.024$ 、 $3.119/0.002$),见表 4、图 1。

表 4 血清 Homer1、MFG-E8 水平对 aSAH 患者发生 DCI 的预测效能
Tab.4 Predictive efficacy of serum Homer1 and MFG-E8 levels for the occurrence of DCI in patients with aSAH

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
Homer1	140.63 ng/L	0.796	0.708~0.867	0.758	0.837	0.595
MFG-E8	6 732.62 ng/L	0.759	0.667~0.836	0.727	0.842	0.569
二者联合		0.906	0.834~0.953	0.939	0.829	0.768

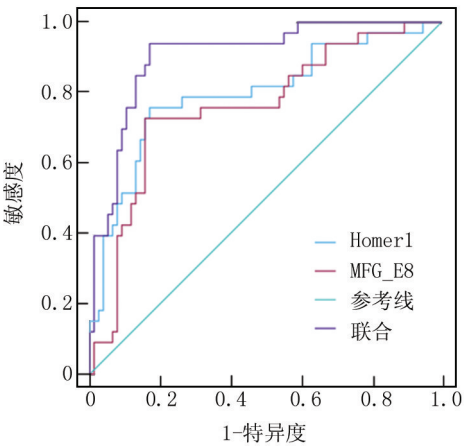


图 1 血清 Homer1、MFG-E8 水平及二者联合预测 aSAH 患者发生 DCI 的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curve of serum Homer1 and MFG-E8 levels and their combined prediction of DCI in patients with aSAH

3 讨 论

aSAH 后蛛网膜下腔的血液分解产物可刺激脑血管平滑肌收缩,导致血管痉挛。另外,出血过程中,血管内皮细胞受到损伤,内皮源性舒张因子一氧化氮合成减少,血管收缩因子内皮素-1 分泌增加,血管收缩和舒张功能失衡进一步加剧血管痉挛的发生与发展。aSAH 后,血液进入蛛网膜下腔,中性粒细胞、单核细胞等被激活、聚集并释放炎性介质,引起血管壁炎症反应,影响血管舒缩功能,促进 DCI 的发生^[10]。DCI 导致 aSAH 患者永久性神经损伤、残疾和高死亡率,如果可以早期预测 DCI 的风险,可帮助临床医生制订有针对性的治疗方案,优化医疗资源的配置,改善患者预后^[11]。目前临床多通过 WFNS 和改良 Fisher 分级评估 DCI 风险,但是以上分级是基于影像学与临床症状的主观评估体系,可能因观察者间差异导致预测效能受限。因此,开发简便且客观的生物标志物用于 DCI 预测,对优化 aSAH 患者病情监测与预后评估具有重要意义。

Homer1 是一种神经元突触后密度蛋白,由 Homer1 基因编码,在大脑中广泛表达,尤其是在神经元的突触后致密区高度富集,通过与代谢型谷氨酸受体(mGluRs)、Ras 鸟苷酸释放蛋白、肌动蛋白细胞骨架相关蛋白等多种蛋白质相互作用,调节突触后信号转导通路,神经元生长、发育和存活,突触形态和结构稳定性^[12]。在脑缺血、脑出血、颅脑创伤等病理状态下 Homer1 表达上调,与病情严重程度及预后有关,研究显示,急性缺血性脑卒中患者血清 Homer1 水平显著增高,并且高水平 Homer1 与出血转化有关^[13]。本

研究发现,在 aSAH 并发 DCI 患者中血清 Homer1 水平明显增高,分析其原因,aSAH 后引发的炎症反应和氧化应激导致神经元损伤和细胞膜通透性增加,使细胞内 Homer1 释放到细胞外,进而进入脑脊液和血液循环中,引起血清 Homer1 水平增高。进一步分析发现 Homer1 水平增高与高 WFNS、改良 Fisher 分级相关,是 aSAH 患者发生 DCI 的危险因素,表明 aSAH 后高水平 Homer1 能提示 DCI 风险。Dai 等^[14]报道指出 aSAH 患者血清 Homer1 水平于入院当日即可明显升高,高水平 Homer1 与出血程度较高及预后不良有关。在 aSAH 后 DCI 过程中,Homer1 适度增高通过结合 mGluRs 抑制谷氨酸能过度传递,减轻谷氨酸毒性,还通过抑制小胶质细胞活化,减少肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 等促炎因子释放,减轻神经炎症反应。但是过高的 Homer1 可能抑制一氧化氮释放,加剧脑血管痉挛,还可能激活小胶质细胞,促使促炎因子的分泌,加剧神经炎症反应,导致 DCI^[15-16]。血清 Homer1 水平升高反映神经元损伤程度及 aSAH 后代偿反应,Homer1 过度 and 持续升高往往提示疾病进展,代偿机制不足以阻止 DCI 的发生,因此,血清 Homer1 水平增高能提示 aSAH 后 DCI 风险。

MFG-E8 也称为乳凝集素,是凋亡细胞和吞噬细胞之间的桥梁,通过识别凋亡细胞表面的磷脂酰丝氨酸(PS),并连接吞噬细胞的整合素受体,促进凋亡细胞的高效清除,抑制过度炎症反应,维持免疫稳态^[17]。在中枢神经系统中,MFG-E8 主要由星形胶质细胞和放射状神经胶质细胞样神经干细胞表达,在维持血管完整性、减少炎症反应、抗氧化应激等方面发挥重要作用^[18]。

本研究发现,在 aSAH 并发 DCI 患者中 MFG-E8 水平明显增高,MFG-E8 增高可能为 aSAH 后凋亡血管内皮细胞合成并表达,其他类型细胞通过识别整合素 $\alpha V \beta 5$ 与血管内皮细胞结合促使 MFG-E8 释放,导致血清 MFG-E8 水平增高。进一步分析 MFG-E8 与 WFNS、改良 Fisher 分级呈正相关,是 aSAH 后 DCI 的危险因素。MFG-E8 在 aSAH 刺激下增高,介导巨噬细胞/小胶质细胞吞噬,促进凋亡细胞清除,还通过激活整合素信号通路(整合素 $\beta 3$ /细胞因子信号转导抑制分子 3/信号转导与转录激活子-3),抑制小胶质细胞过度活化或促使小胶质细胞向 M2 型极化,减少促炎因子的释放,发挥保护神经的作用^[19-20]。但是在 aSAH 疾病进展过程中,大量凋亡细胞可能耗尽 MFG-E8 的清除能力,导致未被清除的凋亡细胞释放毒性物质,毒性物质与小胶质细胞表面 Toll 样受体结

合,激活核转录因子- κB 信号通路,促进促炎因子释放,炎症因子刺激内皮细胞合成内皮素-1、血栓素 A_2 ,介导血管平滑肌收缩和痉挛,促使微循环障碍和局部缺血,最终引发 DCI^[21]。因此,过高的 MFG-E8 可能提示代偿—失代偿失衡,aSAH 后发生 DCI 的风险增加。

Logistic 回归分析显示,改良 Fisher 分级 III ~ IV 级与 aSAH 后发生 DCI 也有关,原因为改良 Fisher 分级基于蛛网膜下腔出血的量和分布评估,分级越高表明出血量越大,血液中生物活性物质对脑血管的刺激越大,越容易引发血管痉挛和脑灌注量减少,导致 DCI^[22-25]。ROC 分析显示,血清 Homer1、MFG-E8 单独用于预测 aSAH 后 DCI 均展现出较高的价值,二者的曲线下面积分别达 0.796、0.759,具备良好的区分度与诊断准确性。进一步将 Homer1 与 MFG-E8 联合时,预测效能显著提升,相较于单一指标预测,二者联合能更精准地识别出 aSAH 患者发生 DCI 的风险,为临床提前干预、改善患者预后提供有力的参考依据。

4 结 论

综上所述,aSAH 后 DCI 患者血清 Homer1、MFG-E8 水平均增高,高水平 Homer1、MFG-E8 与 aSAH 患者 WFNS 分级、改良 Fisher 分级增加,以及发生 DCI 均有关,联合 Homer1、MFG-E8 能提高对 aSAH 后 DCI 风险的识别效能。本研究创新性地揭示了 aSAH 后 DCI 患者血清 Homer1 与 MFG-E8 的协同变化,为临床 DCI 防治提供了新的指标和靶点。但是也存在不足之处,首先,样本量偏小,可能无法全面涵盖 aSAH 患者的所有特征,致使研究结果的普适性受到影响;其次,缺乏动态监测数据,难以解析二者在 DCI 不同阶段的时间窗效应。未来需进一步开展更大规模的多中心研究,并结合基础实验,剖析二者在 aSAH 后 DCI 的作用机制,为 DCI 的诊断和治疗提供理论依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李志健:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李渊:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;钱正通:实施研究过程,资料搜集整理,分析试验数据;张志豪:进行统计学分析;关东锋:提出研究思路,论文审核

参考文献

- [1] 李威达,赵春苗,陈鑫龙,等.动脉瘤性蛛网膜下腔出血临床预后相关因素及预测工具研究进展[J].四川医学,2023,44(11):1206-1211.DOI:10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2023.11.017.
- [2] Oros J, Voglis S, Bohmann FO, et al. Use of thrombocyte count dynamics after aneurysmal subarachnoid hemorrhage to predict cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia: A retrospective monocentric cohort study[J]. Sci Rep, 2025, 15(1):9826. DOI:

- 10.1038/s41598-025-93767-y.
- [3] 李长宝,宋保新,沈俊岩,等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 表达水平及与预后的关系[J]. 疑难病杂志,2022, 21(12): 1230-1235, 1247. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.002.
- [4] Ma T, Li YM, Ren PY, et al. DNA2 knockout aggravates cerebral ischemia/reperfusion injury by reducing postsynaptic Homer1a[J]. Zool Res, 2025, 46(1): 87-102. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2024.269.
- [5] Zhang K, Zhang Y, Li Z, et al. Potentiating microglial efferocytosis by MFG-E8 improves survival and neurological outcome after successful cardiopulmonary resuscitation in mice[J]. Brain Pathol, 2025, 35(4): e13327. DOI: 10.1111/bpa.13327.
- [6] Vergouwen MD, Vermeulen M, Van Gijn JA, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies proposal of a multidisciplinary research group[J]. Stroke, 2010, 41(10): 2391-2395. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.589275.
- [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, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组, 等. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 1006-1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.004.
- [8] Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: The modified Fisher scale[J]. Neurosurgery, 2006, 59(1): 21-27. DOI: 10.1227/01.neu.0000243277.86222.6c.
- [9] Black P. World Neurosurgery and the World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)[J]. World Neurosurg, 2010, 73(4): 214-215. DOI: 10.1016/j.wneuro.2010.02.010.
- [10] Zhang P, Tu Q, Tong M, et al. Association between dehydration trajectory, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Assessment of interaction and mediation[J]. J Neurointerv Surg, 2025. DOI: 10.1136/jnis-2024-022953.
- [11] 李珂, 金晓, 王钰. 三种血清细胞因子水平对动脉瘤蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血患者的预测价值[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(10): 1074-1077. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2023.10.016.
- [12] Yu S, Tuo H, Yao B, et al. Expression pattern of Arc in the hippocampus of a rat model of epilepsy and depression comorbidity[J]. Brain Res Bull, 2025, 223: 111267. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2025.111267.
- [13] Liang Z, Liang W, Zhou M, et al. Thrombelastography and serum Homer1 to assess hemorrhagic transformation after thrombolysis in acute ischemic stroke[J]. Clin Lab, 2025, 71(2): 248-258. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2024.240740.
- [14] Dai J, Lin Q, Ye L, et al. Temporal trends in serum Homer1 levels and their prognostic implications in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective cohort study[J]. Int J Gen Med, 2025, 18: 567-584. DOI: 10.2147/IJGM.S508325.
- [15] Xu B, Zhou Y, Zhang Z, et al. Serum concentrations of NLRP3 in relation to functional outcome and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Clin Chim Acta, 2022, 536: 61-69. DOI: 10.1016/j.cca.2022.09.004.
- [16] Wisniewski K, Zaczekowski K, Popeda M, et al. Improved accuracy of delayed cerebral ischemia diagnosis with plasma nitric oxide synthase 3, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, and 8-isoprostaglandin F2 α [J]. J Neurosurg, 2025, 24: 1-12. DOI: 10.3171/2024.9.JNS241068.
- [17] Gao Y, Feng J, Chen Q, et al. Milk fat globule-epidermal growth factor 8 exerts anti-osteoarthritis effects by inhibiting apoptosis and inducing autophagy in mouse chondrocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2024, 741: 151022. DOI: 10.1016/j.bbrc.2024.151022.
- [18] Li D, Rongchun W, Lu W, et al. Exploring the potential of MFG-E8 in neurodegenerative diseases[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2024, 28: 1-15. DOI: 10.1080/10408398.2024.2417800.
- [19] Zhang L, Dai X, Li D, et al. MFG-E8 ameliorates nerve injury-induced neuropathic pain by regulating microglial polarization and neuroinflammation via integrin β 3/SOCS3/STAT3 pathway in mice[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2024, 19(1): 49. DOI: 10.1007/s11481-024-10150-w.
- [20] 方莹莹, 张靖慧. 乳脂球-表皮生长因子 8 对脑缺血后小胶质细胞极化的调控作用机制研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2021, 43(7): 588-594. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.07.003.
- [21] 齐丽霞, 李自如, 姚远, 等. 定量脑电图联合经颅多普勒超声对动脉瘤蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的预测价值研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(4): 99-103. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.056.
- [22] Chen S, Jiang H, He P, et al. New grading scale based on early factors for predicting delayed cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A multicenter retrospective study[J]. Front Neurol, 2024, 15: 1393733. DOI: 10.3389/fneur.2024.1393733.
- [23] 苏飞, 陈博文, 李向男, 等. 利多卡因对大鼠蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的影响及脑保护作用机制研究[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(12): 1252-1256, 1262. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.12.015.
- [24] 韩雨薇, 金海, 陈立刚, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者预后性别差异: 倾向性评分匹配分析[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(4): 346-350. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.04.05.
- [25] 杨劲, 周怡兴. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血评分系统的研究进展[J]. 中国医药科学, 2021, 11(3): 58-62.

(收稿日期: 2025-04-29)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.009

论著 · 临床

老年慢性胃炎患者 Hp 感染与血清 NF- κ B、G-17、IGF-1 的关系研究

郭建堂, 刘明贺, 莫晨, 张永青, 赵晶, 许莉

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81603417)

作者单位: 100039 北京, 中国人民解放军总医院第三医学中心老年医学科

通信作者: 莫晨, E-mail: luma_1234@ sina.com



【摘要】目的 探究老年慢性胃炎(CG)患者幽门螺杆菌(Hp)感染与血清核因子- κ B(NF- κ B)、胃泌素 17(G-17)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的关系。**方法** 收集 2024 年 1—12 月中国人民解放军总医院第三医学中心收治的老年 CG 患者 120 例作为研究对象,经¹³C-尿素呼气试验,根据 Hp 感染情况分为感染组 77 例、未感染组 43 例。采集患者临床资料,检测并比较感染组、未感染组患者入院时血清 NF- κ B、G-17、IGF-1 水平;经 Logistic 回归分析血清 NF- κ B、G-17、IGF-1 水平与老年 CG 患者 Hp 感染的相关性;并绘制受试者工作特征(ROC)曲线,探究血清 NF- κ B、G-17、IGF-1 水平对老年 CG 患者 Hp 感染的评估价值。**结果** 感染组 CG 患者血清白介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、NF- κ B 水平较未感染组高($t=6.944, 6.154, 7.967, P$ 均 <0.01),而血清 G-17、IGF-1 水平较未感染组低($t=8.118, 5.392, P$ 均 <0.01)。经 Logistic 回归分析显示,血清 G-17、IGF-1 高表达是老年 CG 患者 Hp 感染的保护因素[$OR(95\%CI)=0.813(0.613\sim0.951), 0.725(0.567\sim0.927)$],NF- κ B、IL-6、CRP 高表达是老年 CG 患者 Hp 感染的危险因素[$OR(95\%CI)=2.282(1.340\sim3.884), 2.278(1.060\sim4.896), 4.375(1.416\sim13.521)$]。绘制 ROC 曲线显示,血清 NF- κ B、G-17、IGF-1 单独及联合检测评估老年 CG 患者 Hp 感染的 AUC 值分别为 0.887、0.794、0.711、0.902,三者联合检测能够提高评估价值,且高于各指标单独检测($Z/P=2.255/<0.001, 2.157/<0.001, 2.092/<0.001$)。**结论** 老年 CG 患者 Hp 感染与血清 NF- κ B、G-17、IGF-1 水平有关,各项血清指标单独及联合检测对 Hp 感染具有一定的评估价值。

【关键词】 慢性胃炎;幽门螺杆菌;胃泌素 17;胰岛素样生长因子-1;核因子- κ B;老年人

【中图分类号】 R573.3

【文献标识码】 A

Study on the relationship between H. pylori infection and serum NF- κ B, G-17, IGF-1 in elderly patients with chronic gastritis Guo Jiantang, Liu Minghe, Mo Chen, Zhang Yongqing, Zhao Jing, Xu Li. The Third Medical Center, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100039, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81603417)

Corresponding author: Mo Chen, E-mail: luma_1234@ sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between Helicobacter pylori (Hp) infection and serum nuclear factor kappa B (NF- κ B), gastrin-17 (G-17), and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in elderly patients with chronic gastritis (CG). **Methods** A total of 120 elderly CG patients admitted to the Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital from January to December 2024 were enrolled and divided into an Hp-infected group and an uninfected group based on Hp infection status. General patient information was collected, and serum levels of NF- κ B, G-17, and IGF-1 were measured and compared between the two groups upon admission. Logistic regression analysis was used to analyze the correlation between serum NF- κ B, G-17, and IGF-1 levels and Hp infection in elderly CG patients. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to evaluate the diagnostic value of serum NF- κ B, G-17, and IGF-1 levels for Hp infection. **Results** Among the 120 elderly CG patients who underwent ¹³C urea breath testing, 77 (64.17%) were positive (infected group) and 43 (35.83%) were negative (uninfected group). Serum interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) levels in the infected group were higher than those in the uninfected group ($t=6.944, 6.154$, both $P<0.05$). No significant differences were observed in other baseline characteristics such as gender and age between the two groups ($P>0.05$). The infected group showed higher serum NF- κ B levels but lower G-17 and IGF-1 levels compared to the uninfected group ($t=7.967, 8.118, 5.392$, all $P<0.05$). Logistic regression analysis indicated that high serum G-17 and IGF-1 levels were protective factors against Hp infection ($OR=0.813, 0.725; P=0.002, 0.010$), while high NF- κ B, IL-6, and CRP levels were risk factors ($OR=2.282, 2.278, 4.375; P=0.002, 0.035, 0.010$). ROC analysis showed that serum NF- κ B, G-17, and IGF-1 levels, both individually and in combination, had diagnostic

value for Hp infection, with AUC values of 0.887, 0.794, and 0.711, respectively. Combined detection further improved diagnostic performance ($AUC=0.902$).**Conclusion** Hp infection in elderly CG patients is associated with serum NF- κ B, G-17, and IGF-1 levels. Individual and combined detection of these serum markers demonstrates certain diagnostic value for Hp infection.

【Key words】 Chronic gastritis; Helicobacter pylori; Gastrin-17; Insulin-like growth factor-1; Nuclear factor-kappa B; Elderly

慢性胃炎(chronic gastritis, CG)是消化科常见病,多见于老年人群,近年随着人们饮食结构、生活方式改变,CG 发病率逐渐提高^[1]。幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)是一种革兰阴性菌,主要定植于胃黏膜,被认为是 CG 的重要病因,主要通过口口传播^[2]。Hp 会释放毒素导致胃黏膜出现炎症反应,进而导致萎缩性病变,甚至增加癌变风险。据报道,我国 Hp 感染率达 50%左右,且随着年龄增长感染率升高,其可促进胃部病变发展,危及患者安全^[3]。因此,临床应积极筛查、评估老年 CG 患者 Hp 感染情况,进而明确病因,实施针对性治疗措施,以预防疾病进展。以往临床多通过¹³C-尿素呼气试验检测 CG 患者 Hp 感染情况,但缺乏早期评估价值,因此,临床一直致力于寻求其他可评估 CG 患者 Hp 感染的手段。

近年来,血清学指标不断被临床用于疾病诊断、预后评估等中,并取得了一定进展。核因子- κ B(NF- κ B)是一种蛋白质复合物,广泛存在于多细胞生物中,且在细胞中起到调节炎症反应的作用^[4]。NF- κ B 能够促进炎症因子分泌,加重炎症反应。胃泌素 17(G-17)是一种多肽类激素,在消化道内发挥重要功能,参与 CG 发生及发展^[5]。胰岛素样生长因子-1(IGF-1)是一种单链多肽,具有促进骨骼及肌肉生长发育的作用。此外,IGF-1 还参与调节代谢、影响细胞凋亡、迁移等过程。已有报道,IGF-1 在 Hp 感染及非感染人群中存在一定差异^[6]。但目前关于上述指标与 CG 患者 Hp 感染的关系尚未明确。因此,本研究旨在探究老年 CG 患者 Hp 感染与血清 NF- κ B、G-17、IGF-1 水平的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2024 年 1—12 月中国人民解放军总医院第三医学中心收治的老年 CG 患者 120 例作为研究对象,其中男 58 例,女 62 例;年龄 62~79 (67.48 $\pm$ 6.94)岁;CG 病程 1~17 (6.33 $\pm$ 1.05)年。120 例老年 CG 患者均完成¹³C-尿素呼气试验,根据检测结果,分为 Hp 阳性 77 例(感染组),Hp 阴性 43 例(未感染组)。2 组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、胃炎类型及吸烟史、饮酒史比例等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),感染组患者血清白介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)水平较未感染组高($P<0.01$),见表 1。

本研究经医院医学伦理委员会审批通过(20231005),全部患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

表 1 感染组、未感染组老年 CG 患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between infected and non-infected CG patients

项 目		未感染组 (<i>n</i> = 43)	感染组 (<i>n</i> = 77)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	22(51.16)	36(46.75)	0.215	0.643
	女	21(48.84)	41(53.25)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)		67.29 $\pm$ 6.13	68.05 $\pm$ 7.02	0.594	0.553
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)		20.13 $\pm$ 1.08	20.02 $\pm$ 1.13	0.519	0.605
病程($\bar{x}\pm s$, 年)		6.42 $\pm$ 1.11	6.08 $\pm$ 1.03	1.686	0.094
吸烟史[例(%)]		11(25.58)	20(25.97)	0.002	0.963
饮酒史[例(%)]		16(37.21)	25(32.47)	0.276	0.600
胃炎类型	萎缩性	8(18.60)	21(27.27)	1.131	0.288
	[例(%)] 非萎缩性	35(81.40)	56(72.73)		
血清 IL-6($\bar{x}\pm s$, ng/L)		12.13 $\pm$ 2.17	15.05 $\pm$ 2.23	6.944	<0.001
血清 CRP($\bar{x}\pm s$, mg/L)		9.05 $\pm$ 1.34	11.21 $\pm$ 2.07	6.154	<0.001

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①CG 符合诊疗指南^[7]中的相关标准:有不同程度上腹痛、腹胀、嗝气等症状;经内镜检查可见黏膜红斑或出血点,或伴水肿、充血等表现;②性别不限,年龄 ≥ 60 岁;③入组前未接受过 CG 有关治疗;④精神、认知无异常;⑤具备正常沟通、交流能力。(2)排除标准:①合并胃癌、食管癌等癌症疾病者;②入组近 1 个月服用过抗生素、抑酸类、秘剂等药物;③伴其他消化系统疾病者;④伴心、肝、肾等器官衰竭者;⑤伴急性心、脑血管疾病者;⑥合并其他影响血清 NF- κ B、G-17、IGF-1 水平的疾病者;⑦同时参与其他临床试验者。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 临床资料采集:自拟一般资料调查表,记录患者性别、年龄、BMI、病程、胃炎类型(萎缩性、非萎缩性)、血清 IL-6、CRP、吸烟史、饮酒史等资料。

1.3.2 Hp 感染检测:参照文献[8]方法,采用¹³C-尿素呼气试验进行检测,检测前患者禁食 >6 h,检查时口服 1 粒¹³C-尿素胶囊,静坐 25 min,指导其向集气瓶内呼气,直至瓶内液体由粉红色变成无色,然后将 4.5 ml 稀释闪烁液加入到瓶内,置于液闪仪内进行检测。阳性参考值 DOB ≥ 4.0 , <4.0 为阴性。

1.3.3 血清 NF-κB、G-17、IGF-1 水平检测:空腹状态下采集静脉血 6 ml,3 000 r/min 离心 10 min,离心半径 15 cm,取上层血清备用。使用酶标仪(山东环美分析仪器厂生产,HD-SY96B 型),检测试剂盒购自上海美艾利尔医疗公司,以酶联免疫吸附法测定患者血清 NF-κB、G-17、IGF-1 水平,操作严格按照说明书进行。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,比较采用χ²检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验;Logistic 回归分析血清 NF-κB、G-17、IGF-1 水平与老年 CG 患者 Hp 感染的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,并计算曲线下面积(AUC)值,AUC 值>0.90、0.70~0.90、<0.70 分别表示评估价值高、有一定评估价值、评估价值低。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者血清 NF-κB、G-17、IGF-1 水平比较 感染组血清 NF-κB 水平高于未感染组,而血清 G-17、IGF-1 水平低于未感染组,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 感染组、未感染组老年 CG 患者血清 NF-κB、G-17、IGF-1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum NF-κB, G-17 and IGF-1 levels between infected and non-infected groups

组 别	例数	NF-κB (ng/L)	G-17 (pmol/L)	IGF-1 (μg/L)
未感染组	43	15.05±3.11	18.54±2.84	51.13±7.18
感染组	77	20.35±3.69	14.39±2.38	44.57±5.91
t 值		7.967	8.118	5.392
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清 NF-κB、G-17、IGF-1 与老年 CG 患者 Hp 感染的相关性 将主要血清指标(NF-κB、G-17、IGF-1)、单因素分析结果中有统计学差异的变量(血清 IL-6、CRP)均纳入自变量,将老年 CG 患者 Hp 感染情况作为因变量并赋值(Hp 感染 = 1, Hp 未感染 = 0),经 Logistic 回归分析显示,血清 G-17、IGF-1 高表达是老年

CG 患者 Hp 感染的保护因素($P<0.05$),NF-κB、IL-6、CRP 高表达是老年 CG 患者 Hp 感染的危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 主要血清指标与老年 CG 患者 Hp 感染相关性的 Logistic 回归分析

Tab.3 Logistic regression analysis of the correlation between main serum indicators and Hp infection in elderly CG patients

指 标	β 值	SE	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
NF-κB 高	0.825	0.271	9.238	0.002	2.282	1.340~3.884
G-17 高	-0.773	0.255	9.161	0.002	0.813	0.613~0.951
IGF-1 高	-0.321	0.126	6.555	0.010	0.725	0.567~0.927
IL-6 高	0.823	0.390	4.445	0.035	2.278	1.060~4.896
CRP 高	1.476	0.576	6.572	0.010	4.375	1.416~13.521

2.3 血清 NF-κB、G-17、IGF-1 水平对老年 CG 患者 Hp 感染的评估价值 绘制 ROC 曲线显示,血清 NF-κB、G-17、IGF-1 单独及联合检测评估老年 CG 患者 Hp 感染有一定价值,AUC 均>0.70,且三者联合检测能够提高评估价值,并高于各指标单独检测($Z/P=2.255/<0.001$ 、 $2.157/<0.001$ 、 $2.092/<0.001$),见图 1、表 4。

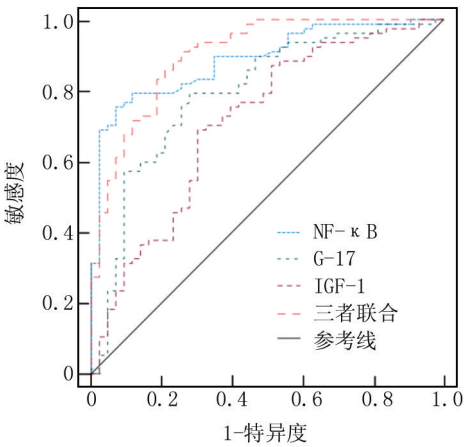


图 1 血清 NF-κB、G-17、IGF-1 水平对老年 CG 患者 Hp 感染的评估价值的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum NF-κB, G-17 and IGF-1 levels in evaluating Hp infection in elderly CG patients

表 4 血清 NF-κB、G-17、IGF-1 水平对老年 CG 患者 Hp 感染的评估价值的 ROC 曲线分析

Tab.4 ROC curve analysis of serum NF-κB, G-17 and IGF-1 levels in evaluating Hp infection in elderly CG patients

指 标	cut-off 值	AUC 值	95%CI	P 值	特异度	敏感度	约登指数
NF-κB	17.990 ng/L	0.887	0.828~0.945	<0.001	0.884	0.792	0.676
G-17	16.130 pmol/L	0.794	0.706~0.881	<0.001	0.721	0.792	0.513
IGF-1	47.445 μg/L	0.711	0.611~0.810	<0.001	0.674	0.701	0.375
联合检测		0.902	0.845~0.959	<0.001	0.744	0.909	0.653

3 讨论

Hp 是与胃肠疾病有关的螺旋形细菌,主要存在于人体胃肠道内,在多种因素影响下会导致胃炎、消化性溃疡等发生。感染 Hp 的患者常出现上腹痛、胀气、反酸等不适症状,若持续感染会激活人体免疫系统,促使大量炎性细胞聚集,加重炎症反应程度,导致萎缩性胃炎,若诊治不及时,甚至会导致胃癌,危及患者生命安全^[9-10]。对于 Hp 感染的 CG 患者,临床多实施 Hp 根治性治疗手段,以达到治疗目的^[11]。可见, Hp 感染对 CG 患者危害较大,治疗方案有所不同,加之老年群体免疫功能下降,临床应采取有效手段及早评估老年 CG 患者 Hp 感染情况。

常用 Hp 测定方法包括侵入性、非侵入性方法,侵入性方法具有一定创伤,需获取胃黏膜标本进行测定,不适用于老年群体,且患者接纳度低。非侵入性方法以¹³C-尿素呼气试验为主,目前应用广泛,但结果易受到铋剂、抗菌药物等因素影响,要求患者测定前 1 个月停用相关药物,检测周期长,应用存在局限^[12]。血清学指标检测具有无创、便捷、可重复等优势,可及早评估疾病状态、判断病情程度。以往研究显示, Hp 感染会促使 IL-6、CRP 等炎性因子表达,导致大量炎性因子释放,进而导致 CG 病情进展^[13]。本研究结果显示,感染组血清 IL-6、CRP 水平高于未感染组,这也与上述研究结果一致。可见,临床多通过 CRP、IL-6 等常规炎性指标判断 CG 患者 Hp 感染情况,但上述炎性指标易受其他因素干扰,评估结果存在较大误差,应用有限。

NF- κ B 是存在于多种组织中的转录因子,涉及免疫炎症反应的转录,具有调控细胞凋亡、增殖等作用,可引起、加剧炎症反应^[14]。研究显示, NF- κ B 参与 CG 炎症反应进展过程, Hp 感染后会激活致炎信号通路,促进 NF- κ B 释放,进而加剧炎症反应程度,导致病情进展^[15]。据报道, NF- κ B 活性与 Hp 感染有关,在 Hp 相关胃炎的炎症反应中发挥重要作用^[16-17]。G-17 由胃窦 G 细胞分泌,能够维持胃黏膜正常功能、结构。Hp 感染会在一定程度上导致胃黏膜萎缩,影响 G 细胞功能,降低 G-17 水平^[18-19]。G-17 变化不仅反映胃黏膜状态,还与 CG 病情进展存在一定联系。因此, G-17 或可作为评估 CG 患者 Hp 感染的重要指标之一。IGF-1 是具有胰岛素样作用的生长因子,能够调节代谢、促进生长发育^[20-21]。近年来, IGF-1 在老年 CG 患者中的变化也备受关注。Hp 感染会对胃黏膜造成损伤,影响胃肠道对物质吸收功能,进而影响 IGF-1 分泌。

本研究结果显示,感染组血清 NF- κ B 水平较未感

染组高,血清 IGF-1、G-17 水平较未感染组低;经 Logistic 回归分析显示,血清 NF- κ B、G-17、IGF-1 异常表达与老年 CG 患者 Hp 感染有关,具体为血清 NF- κ B 过表达是 CG 患者 Hp 感染的危险因素, IGF-1、G-17 过表达是其保护因素;提示血清 NF- κ B、G-17、IGF-1 水平与老年 CG 患者 Hp 感染有关。分析原因为, NF- κ B 能够启动多种炎性细胞因子,如 IL-6、IL-8 等,进而加重炎症反应,导致胃黏膜持续炎症反应及损伤,促进胃炎进展,患者更易受 Hp 入侵,增加感染风险^[22]。IGF-1 与多种疾病发生及发展相关, Hp 感染会损伤胃黏膜,降低胃肠道对营养物质吸收能力,降低 IGF-1 分泌^[23]。IGF 参与炎症反应过程,可调节免疫细胞活性,表达异常下降难以发挥保护胃黏膜作用,导致胃黏膜损伤加重,增加 Hp 感染风险^[24]。G-17 对胃黏膜具有保护作用,能够抑制炎症反应,若水平下降,胃黏膜保护功能减弱,导致胃黏膜萎缩,增加 Hp 感染风险^[25-27]。ROC 曲线结果显示,血清 NF- κ B、G-17、IGF-1 单独及联合检测评估老年 CG 患者 Hp 感染有一定价值,联合检测可提高 AUC 值;进一步证实 3 项血清指标对老年 CG 患者 Hp 感染具有评估价值,且联合检测的评估价值更高。因此,在临床工作中,应重视血清 NF- κ B、G-17、IGF-1 水平的检测,结合患者其他检查结果,综合评估老年 CG 患者 Hp 感染情况,进而制订个性化的治疗方案,提高治疗效果。

4 结论

综上所述,老年 CG 患者 Hp 感染与血清 NF- κ B、G-17、IGF-1 水平有关,即 NF- κ B 过表达是 Hp 感染的危险因素,而 G-17、IGF-1 过表达是其保护因素;各项血清指标单独及联合检测对 Hp 感染具有一定的评估价值。建议今后临床及早测定老年 CG 患者以上血清标志物,以早期评估 Hp 感染风险。但本研究也有不足,如未明确 NF- κ B、G-17、IGF-1 指标之间可能存在的关联,未来可进一步探讨上述指标之间相互作用机制,为 CG 诊断及治疗提供依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

郭建堂:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘明贺:设计研究思路,分析试验数据,论文审核;莫晨:实施研究过程,论文修改;张永青:提出重要指导意见,审核结果,提出修改意见;赵晶:实施方案,收集病历;许莉:收集材料,分析数据

参考文献

- [1] 吴新国,郑汝桦,常新,等.2024 年美国胃肠病学院幽门螺杆菌感染治疗最新临床实践指南要点解读[J].实用医学杂志,2025,41(4):459-464. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2025.04.001.
- [2] 孟欣颖,鞠宁,周长宏.老年人幽门螺杆菌感染诊治进展[J].

- 国际老年医学杂志, 2022, 43 (2) : 245-248. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7593.2022.02.028.
- [3] 赵春娜, 张颖. 不同 Hp 感染的老年慢性胃炎患者 miR-22, MIF, IFN- γ 蛋白表达及意义[J]. 现代消化及介入诊疗, 2024, 29 (5) : 633-636. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2024.05.026.
- [4] Maubach G, Vieth M, Boccclato F, et al. Helicobacter pylori-induced NF-kappaB: Trailblazer for gastric pathophysiology [J]. Trends Mol Med, 2022, 28 (3) : 210-222. DOI: 10.1016/J.MOLMED.2021.12.005.
- [5] 李梅, 许佳, 刘玉萍. 血清胃蛋白酶原, 胃泌素-17 及幽门螺杆菌检测在健康体检人群胃癌筛查中的应用价值[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31 (16) : 3041-3045. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2023.16.018.
- [6] Kolasa-Kicińska M, Stawerska R, Stawerski P, et al. Effects of helicobacter pylori infection on ghrelin and insulin-like growth factor 1 secretion in children with idiopathic short stature [J]. J Clin Med, 2022, 11 (19) : 5868. DOI: 10.3390/JCM11195868.
- [7] 吕宾, 陈卫昌, 寇毅, 等. 慢性胃炎基层诊疗指南 (实践版 · 2019) [J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19 (9) : 776-782. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20200706-00786.
- [8] 程苗, 袁果, 郭宾, 等. 慢性胃炎胃黏膜组织及血清标志物与 Hp 感染的关联[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34 (9) : 1317-1321. DOI: 10.11816/cn.ni.2024-231414.
- [9] 柳冬兵, 刘加新, 李莉. 慢性萎缩性胃炎血清学标志物研究进展 [J]. 浙江医学, 2022, 44 (9) : 998-1001. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2022.44.9.2021-3522.
- [10] Sharafutdinov I, Tegtmeyer N, Linz B, et al. A single-nucleotide polymorphism in Helicobacter pylori promotes gastric cancer development [J]. Cell Host Microbe, 2023, 31 (8) : 1345-1358. DOI: 10.1016/j.chom.2023.06.016.
- [11] 李文茜, 王学红, 朱思雨, 等. 胃炎及胃癌患者血清 HIF-1 α 和 ROS 表达水平与 Hp 感染的关系及临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2023, 20 (11) : 1532-1535. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.11.007.
- [12] 祝沛沛, 陈豪, 陈斌, 等. 慢性萎缩性胃炎内镜特征, 胃黏膜组织 miR-1296-5p, miR-155-5p, Runx3 表达及与 Hp 感染的关系 [J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34 (13) : 1978-1982. DOI: 10.11816/cn.ni.2024-231761.
- [13] Shi L, Shangguan J, Lu Y, et al. ROS-mediated up-regulation of SAE1 by Helicobacter pylori promotes human gastric tumor genesis and progression [J]. J Transl Med, 2024, 22 (1) : 148. DOI: 10.1186/s12967-024-04913-5.
- [14] 王艳, 毕亭亭, 杨燕, 等. TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路在萎缩性胃炎伴幽门螺杆菌感染中的作用 [J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32 (8) : 1149-1152. DOI: 10.11816/cn.ni.2022-211612.
- [15] 宋鹏, 白青山. 血清 NF- κ B, TIMP-1, IL-8 与儿童幽门螺杆菌感染相关性胃炎的关系 [J]. 河北医药, 2024, 46 (24) : 3781-3783, 3787. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.24.022.
- [16] 李飞飞, 杨金艳, 韩瑞瑞, 等. 萎缩性胃炎患者外周血 TLR4/MyD88/NF- κ 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.
- [17] 舒晓霞, 廖安, 张洁, 等. 基于 TLR4/NF- κ B 信号通路探讨加味补中益气汤联合四联疗法治疗 Hp 阳性慢性萎缩性胃炎的疗效及其机制 [J]. 现代生物医学进展, 2024, 24 (22) : 4302-4304. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.029.
- [18] Sánchez-López JY, Díaz-Herrera LC, Rizo-de la Torre LDC. Pepsinogen I, pepsinogen II, gastrin-17, and Helicobacter pylori serological biomarkers in the diagnosis of precursor lesions of gastric cancer [J]. Arch Med Sci, 2024, 20 (3) : 1016-1021. DOI: 10.5114/aoms/189971.
- [19] 杜丙杰, 苏卫仙, 刘倩, 等. G-17, SOX-2, HSP70 在 Hp 感染胃炎中的表达及意义 [J]. 河北医科大学学报, 2023, 44 (3) : 264-267. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2023.03.004.
- [20] 张衡, 程瑶, 黄丽, 等. 胰岛素样生长因子 1 在代谢性疾病发生发展中的作用机制研究进展 [J]. 山东医药, 2024, 64 (26) : 99-102. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2024.26.023.
- [21] 刘坤, 徐菁, 马竹芳. 溃疡性结肠炎血清 IGF-1, IL-6, IL-18 表达水平的变化及意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22 (2) : 140-143. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.02.009.
- [22] Guan X, Ning J, Fu W, et al. Helicobacter pylori with *trx1* high expression promotes gastric diseases via upregulating the IL23A/NF-kappaB/IL8 pathway [J]. Helicobacter, 2024, 29 (2) : e13072. DOI: 10.1111/hel.13072.
- [23] 刘红霞, 潘丽霞, 费良, 等. 慢性胃炎患者血清 IGF-1, PCSK9 与幽门螺杆菌感染之间的关系及其临床意义 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2024, 29 (2) : 201-204. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2024.02.017.
- [24] 陈梅, 欧锦溪, 郑华银, 等. 血清胃蛋白酶原, 胃泌素 17, 幽门螺旋杆菌感染联合检测诊断早期胃癌的价值 [J]. 临床消化病杂志, 2023, 35 (4) : 284-288. DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2023.04.08.
- [25] 王婷, 杨杰, 武胜. 幽门螺杆菌相关性胃炎中的细胞因子研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2024, 23 (2) : 249-252. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.02.025.
- [26] 邓远中. 幽门螺杆菌根除性治疗联合益生菌在慢性胃炎患者中的应用效果及对胃泌素水平的影响分析 [J]. 中国医药科学, 2022, 12 (9) : 173-175, 200. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2022.09.045.
- [27] 张弛, 廖苏丹, 苏钢. 血清胃泌素-17, 胃蛋白酶原及 PGR 在慢性萎缩性胃炎诊断中应用价值 [J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23 (16) : 1704-1707. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.16.007.

(收稿日期: 2025-04-29)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.010

论著 · 临床

血清 MIP-1 α 、PTX3 对肝硬化腹水患者合并自发性细菌性腹膜炎的诊断价值

冯美萍, 廖鹏强, 肖地娟, 游婷

基金项目: 四川省科研项目及青年科研项目 (KY2023QN0189)

作者单位: 610000 四川省成都市第七人民医院消化内科

通信作者: 游婷, E-mail: 360196004@qq.com



【摘要】目的 探究血清巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)、正五聚蛋白 3 (PTX3) 对肝硬化腹水患者合并自发性细菌性腹膜炎 (SBP) 的诊断价值。**方法** 选取 2019 年 8 月—2024 年 12 月成都市第七人民医院消化内科诊治肝硬化腹水患者 126 例, 根据是否发生 SBP 分为 SBP 组 37 例和非 SBP 组 89 例。采用 ELISA 法测定血清 MIP-1 α 、PTX3 水平; 多因素 Logistic 回归分析肝硬化腹水患者合并 SBP 的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 MIP-1 α 、PTX3 对肝硬化腹水患者合并 SBP 的诊断价值。**结果** SBP 组血清 MIP-1 α 、PTX3 水平及腹水多形核细胞百分比高于非 SBP 组 ($t/P=8.111/<0.001$, $8.108/<0.001$, $14.363/<0.001$); MIP-1 α 高、PTX3 高、腹水多形核细胞百分比高是肝硬化腹水患者合并 SBP 的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=1.095(1.049\sim1.143)$ 、 $2.265(1.530\sim3.352)$ 、 $1.543(1.020\sim2.333)$]; 血清 MIP-1 α 、PTX3 及二者联合诊断肝硬化腹水患者合并 SBP 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.885、0.884、0.965, 二者联合优于各自单独诊断价值 ($Z/P=2.804/0.005$ 、 $2.880/0.004$)。**结论** 肝硬化腹水合并 SBP 患者血清 MIP-1 α 、PTX3 水平升高, 二者联合检测对肝硬化腹水患者合并 SBP 具有较好的诊断效能。

【关键词】 肝硬化腹水; 自发性细菌性腹膜炎; 巨噬细胞炎性蛋白-1 α ; 正五聚蛋白 3; 诊断

【中图分类号】 R575.2

【文献标识码】 A

The diagnostic value of serum MIP-1 α and PTX3 for patients with cirrhotic ascites complicated with spontaneous bacterial peritonitis Feng Meiping, Liao Pengqiang, Xiao Dijuan, You Ting. Department of Gastroenterology, Chengdu Seventh

People's Hospital, Sichuan, Chengdu 610000, China

Funding program: Sichuan Scientific Research Project and Youth Scientific Research Project (KY2023QN0189)

Corresponding author: You Ting, E-mail: 360196004@qq.com

【Abstract】Objective To explore the diagnostic value of serum macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) and pentraxin 3 (PTX3) in patients with cirrhotic ascites complicated with spontaneous bacterial peritonitis (SBP). **Methods** From August 2019 to December 2024, 126 patients with cirrhotic ascites diagnosed and treated in the Department of Gastroenterology, Chengdu Seventh People's Hospital were enrolled. According to the occurrence of SBP, the patients were divided into an SBP group ($n=37$) and a non-SBP group ($n=89$). Serum MIP-1 α and PTX3 levels were measured by ELISA. Multivariate logistic regression analysis was used to identify influencing factors for cirrhotic ascites complicated with SBP. The diagnostic value of serum MIP-1 α and PTX3 was evaluated using ROC curve analysis. **Results** The levels of serum MIP-1 α , PTX3, and the percentage of polymorphonuclear cells in ascites in the SBP group were significantly higher than those in the non-SBP group ($t/P=8.111$, $8.108/<0.001$). High MIP-1 α , high PTX3, and a high percentage of polymorphonuclear cells in ascites were identified as independent risk factors for cirrhotic ascites complicated with SBP [$OR(95\%CI)=1.095(1.049\sim1.143)$, $2.265(1.530\sim3.352)$, $1.543(1.020\sim2.333)$]. The AUC values of serum MIP-1 α , PTX3, and their combination for diagnosing cirrhotic ascites complicated with SBP were 0.885, 0.884, and 0.965, respectively. The combined diagnostic value was superior to that of either biomarker alone ($Z=2.804$, 2.880 , $P=0.005$, 0.004). **Conclusion** Serum MIP-1 α and PTX3 levels are elevated in patients with cirrhotic ascites complicated with SBP. The combination of the two biomarkers demonstrates good diagnostic efficacy for this condition.

【Key words】 Cirrhotic ascites; Spontaneous bacterial peritonitis; Macrophage inflammatory protein-1 α ; Pentraxin 3; Diagnosis

肝硬化是一种慢性、进行性的肝脏疾病,通常由多种病因引发,随着病情发展患者常出现腹水,进一步加剧了疾病的复杂性^[1-2]。自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是肝硬化腹水患者的一种严重并发症,加剧了患者的肝功能损害,可能导致肝肾综合征、感染性休克及多器官功能衰竭等严重后果,极大地增加了患者死亡风险^[3-4]。目前,SBP 的诊断主要依据临床表现、腹水检查及细菌培养等,然而临床表现缺乏特异性(腹部体征呈现非典型特征,缺乏典型的发热反应),腹水检查易受多种因素影响漏诊率高,细菌培养耗时长,一定程度上限制了 SBP 的早期诊断^[5-6]。因此,寻找新的、敏感的标志物以辅助早期诊断 SBP,积极采取综合治疗措施,是改善预后的关键。巨噬细胞炎性蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α)属于 CC 类趋化因子家族,也被称为 CCL3,在细菌感染时显著升高,能够趋化并激活免疫细胞,促进炎症反应的发生和发展^[7-8]。正五聚蛋白 3(pentraxin 3, PTX3)是一种急性时相反应蛋白,由多种类型细胞在炎症反应中合成和分泌,能调节炎症反应和组织修复,在防御病原体感染中发挥着重要作用^[9-10]。目前关于 MIP-1 α 、PTX3 对肝硬化腹水患者 SBP 诊断的研究还相对较少,因此,本研究旨在探讨血清 MIP-1 α 、PTX3 对肝硬化腹水患者 SBP 的诊断价值,以期为 SBP 临床诊断和治疗提供新方法,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 8 月—2024 年 12 月成都市第七人民医院消化内科诊治肝硬化腹水患者 126 例,根据是否发生 SBP 将肝硬化腹水患者分为 SBP 组 37 例和非 SBP 组 89 例^[11]。2 组临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究获得医院伦理委员会批准(2019-0017),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合肝硬化的诊断标准^[12];②存在腹水^[13];③年龄 ≥ 18 岁。(2)排除标准:①合并其他严重感染;②合并恶性肿瘤;③结核、肿瘤及其他原因引起的腹水;④近期接受过抗生素治疗;⑤过敏体质者;⑥无法获取完整的临床资料。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 MIP-1 α 、PTX3 水平检测:于患者入组当日抽取空腹肘静脉血 5 ml,离心留取血清保存于-80℃冰箱中备用。采用 ELISA 法检测患者血清 MIP-1 α 、PTX3 水平,所有操作均严格按照 MIP-1 α 试剂盒(武汉华美生物工程有限公司,货号:CSB-E04662H-IS)、

表 1 非 SBP 组和 SBP 组肝硬化腹水患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data of patients with cirrhotic ascites in the non-SBP group and the SBP group

项 目	非 SBP 组 (<i>n</i> = 89)	SBP 组 (<i>n</i> = 37)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			0.223	0.637
男	45(50.56)	17(45.95)		
女	44(49.44)	20(54.05)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	63.58 $\pm$ 6.56	63.35 $\pm$ 6.41	0.180	0.847
吸烟史[例(%)]	42(47.19)	18(48.65)	0.022	0.881
饮酒史[例(%)]	37(41.57)	16(43.24)	0.030	0.863
糖尿病[例(%)]	32(35.96)	15(40.54)	0.235	0.628
高血压[例(%)]	42(47.19)	18(48.65)	0.022	0.881
肝硬化家族史[例(%)]	13(14.61)	6(16.22)	0.053	0.818
腹水量[例(%)]			0.511	0.775
1 级	35(39.33)	17(45.95)		
2 级	31(34.83)	12(32.43)		
3 级	23(25.84)	8(21.62)		
病因[例(%)]			2.287	0.515
病毒性肝炎	41(46.07)	22(54.05)		
酒精性肝病	27(30.34)	7(18.92)		
自身免疫性肝病	14(15.73)	5(13.51)		
隐源性肝病	7(7.87)	3(8.11)		
入院时临床表现[例(%)]				
腹痛	11(12.36)	9(24.32)	2.802	0.094
腹部压痛/反跳痛	27(30.34)	15(40.54)	1.224	0.268
肌紧张	14(15.73)	10(27.03)	2.163	0.141
发热	25(28.09)	17(45.95)	3.750	0.053

PTX3 试剂盒(武汉菲恩生物科技有限公司,货号:EH0263)说明书进行。

1.3.2 腹水检查:在无菌条件下进行腹部穿刺抽取患者入组当日腹水 10 ml,采集后需立即送检,进行细胞培养及细胞计数观察^[11]。若出现以下症状之一,即可证明为 SBP:(1)腹水多形核白细胞计数 $\geq 250\times 10^6/L$;(2)腹水细菌培养阳性;(3)PCT $>0.5\ \mu g/L$ 。

1.3.3 血常规和肝肾功能等检测:采用全自动血液细胞分析仪(希森美康医用电子有限公司,XN-10 型)检测血常规(中性粒细胞比例、红细胞计数、血小板计数、白细胞计数等);采用全自动生化分析仪(佳能医疗系统有限公司,东芝 TBA-FX8 型)检测血清肝肾功能指标(总胆红素、血肌酐、尿素氮等)、血清腹水白蛋白梯度、腹水多形核细胞百分比。

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 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;多因素 Logistic 回归分析肝硬化腹水患者合并 SBP 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 MIP-1 α 、PTX3 水平对肝硬化腹水患者合并 SBP 的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 MIP-1α、PTX3 水平比较 SBP 组血清 MIP-1α、PTX3 水平高于非 SBP 组($P<0.01$),见表 2。

表 2 非 SBP 组和 SBP 组肝硬化腹水患者血清 MIP-1α、PTX3 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum MIP-1α and PTX3 levels between SBP group and non-SBP group

组 别	例数	MIP-1α(ng/L)	PTX3(μg/L)
非 SBP 组	89	136.72±21.16	9.53±2.14
SBP 组	37	171.43±23.54	13.54±3.29
t 值		8.111	8.108
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 组实验室指标比较 SBP 组腹水多形核细胞百分比高于非 SBP 组($P<0.01$),2 组其他临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 非 SBP 组和 SBP 组肝硬化腹水患者实验室指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of laboratory indexes between SBP group and non-SBP group

项 目	非 SBP 组 ($n=89$)	SBP 组 ($n=37$)	t 值	P 值
Na ⁺ (mmol/L)	136.48±7.26	135.53±6.36	0.693	0.490
C 反应蛋白(mg/L)	8.79±1.81	9.25±1.78	1.305	0.194
国际标准化比值	1.29±0.25	1.27±0.23	0.418	0.676
血小板计数($\times 10^9/L$)	82.87±15.92	84.29±13.78	0.474	0.637
红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	3.37±0.97	3.59±0.96	1.163	0.247
白细胞计数($\times 10^9/L$)	4.59±1.25	5.06±1.62	1.757	0.081
中性粒细胞比例(%)	59.29±13.57	64.56±16.68	1.853	0.066
总胆红素(mmol/L)	40.18±12.83	39.49±12.31	0.283	0.778
血肌酐(μmol/L)	67.67±8.26	70.24±7.62	1.626	0.106
尿素氮(mmol/L)	7.26±2.15	7.35±2.54	0.203	0.840
丙氨酸氨基转移酶(IU/L)	41.97±11.24	45.14±10.72	1.461	0.147
天门冬氨酸氨基转移酶(IU/L)	46.54±10.12	51.12±16.21	1.918	0.057
血清白蛋白(g/L)	31.02±7.13	29.68±6.25	0.995	0.322
血清腹水白蛋白梯度(g/L)	12.02±3.41	10.85±3.27	1.775	0.078
腹水多形核细胞百分比(%)	23.54±7.16	56.21±18.45	14.363	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析肝硬化腹水患者合并 SBP 的影响因素 以肝硬化腹水合并 SBP 为因变量(1=“SBP”,0=“非 SBP”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示: MIP-1α 高、PTX3 高、腹水多形核细胞百分比高是肝硬化腹水患者合并 SBP 的独立危险因素($P<0.01$ 或 $P<0.05$),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析影响肝硬化腹水合并 SBP 的因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of the factors affecting cirrhotic ascites complicated with SBP

影响因素	β 值	SE 值	$Wald$ 值	P 值	OR 值	95% CI
常数项	-13.816	4.929	7.856	0.005	<0.001	-
MIP-1α 高	0.091	0.022	17.017	<0.001	1.095	1.049~1.143
PTX3 高	0.818	0.200	16.711	<0.001	2.265	1.530~3.352
腹水多形核细胞百分比高	0.434	0.211	4.225	0.040	1.543	1.020~2.333

2.4 血清 MIP-1α、PTX3 水平对肝硬化腹水患者合并 SBP 的诊断价值 绘制血清 MIP-1α、PTX3 诊断肝硬化腹水合并 SBP 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 MIP-1α、PTX3 及二者联合诊断肝硬化腹水患者合并 SBP 的 AUC 分别为 0.885、0.884、0.965,二者联合优于各自单独诊断价值($Z/P=2.804/0.005$ 、 $2.880/0.004$),见表 5、图 1。

表 5 血清 MIP-1α、PTX3 对肝硬化腹水患者合并 SBP 的诊断价值

Tab.5 Diagnostic value of serum MIP-1α and PTX3 in patients with cirrhotic ascites complicated with SBP

指 标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
MIP-1α	163.00 ng/L	0.885	0.816~0.935	0.784	0.899	0.683
PTX3	10.89 μg/L	0.884	0.815~0.934	0.838	0.753	0.591
二者联合		0.965	0.916~0.989	0.919	0.899	0.818

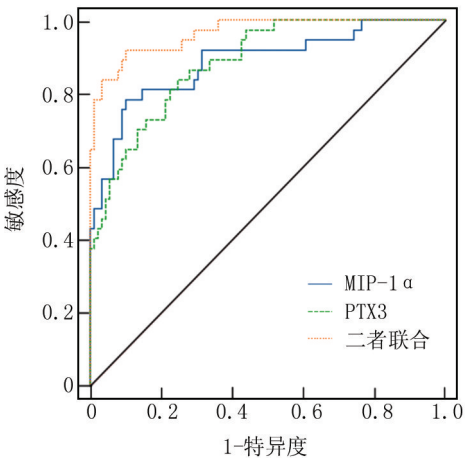


图 1 血清 MIP-1α、PTX3 诊断肝硬化腹水患者合并 SBP 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum MIP-1α and PTX3 in diagnosis of patients with cirrhotic ascites complicated with SBP

3 讨论

在肝硬化腹水患者的临床诊疗中,常面临免疫系统功能受损或细菌易位引发的 SBP 合并症。当前诊断 SBP 的首选手段为腹腔穿刺术结合腹水培养检测,然而该方法受限于较长的检测周期,导致 SBP 部分患者被忽视^[14]。此外,鉴于肝硬化腹水患者全身反应能力减弱或腹腔内大量渗出液的存在,通过传统方法测得的细胞计数或中性粒细胞比例可能与真实值存在显著偏差,进一步增加了诊断的难度与复杂性。因此,仍需寻找更高效的血清标志物诊断肝硬化腹水患者合并 SBP,以期改善患者预后。

MIP-1 α 作为一种多功能趋化因子,主要由活化的单核细胞、巨噬细胞和 T 细胞产生,能够趋化并激活免疫细胞在感染部位的聚集,进而加剧炎症反应^[15]。MIP-1 α 通过与 CC 型趋化因子受体 CCR1、CCR5 受体结合,介导炎症细胞的迁移和聚集,参与调节免疫应答^[16]。肝硬化腹水患者肝功能受损且免疫系统功能低下,腹水的存在为细菌的生长和繁殖提供了有利环境,从而增加了 SBP 的发病风险。谭蒔芳等^[17]研究表明,重症高血压脑出血术后颅内感染患者血清 MIP-1 α 水平升高,与颅内感染严重程度呈正相关,可作为术后颅内感染的诊断标志物。在本研究中,SBP 组患者血清 MIP-1 α 水平高于非 SBP 组患者。这表明 MIP-1 α 水平在肝硬化腹水合并 SBP 患者血清中升高,可能作为肝硬化腹水合并 SBP 的潜在评估指标。推测其可能的原因为 MIP-1 α 通过调节免疫应答和炎症反应来影响 SBP 的发病过程,为临床诊断和治疗提供重要的参考依据^[18]。

PTX3 最初在 20 世纪 90 年代初被确定为早期炎症反应基因,是长五聚体蛋白的原型^[19]。近年来,PTX3 在感染性疾病中的诊断价值逐渐受到关注^[20]。PTX3 由各种造血和非造血细胞响应微生物和炎症细胞因子(即 IL-1 β 和 TNF)表达,并且通过促进不同的抗菌机制与各种感染的控制有关。PTX3 作为免疫系统的重要调节剂,通过促进吞噬作用、激活补体级联反应和作为中性粒细胞胞外陷阱的组成部分直接参与选定微生物的消除^[21-23]。IL-1 β /MyD88 轴在调节 PTX3 基因表达中起主要作用,在调节炎症反应和抵抗侵袭性肺炎球菌感染方面起着重要作用^[24]。孙祖银等^[25]研究表明,感染患儿 PTX3 水平升高,其对肠套叠手术治疗患儿术后感染具有一定的预测价值。符气鹏等^[26]研究表明,PTX3 在感染性休克患者中高表达,可作为预测感染性休克患者预后的标志物。齐圆圆等^[27]研究表明,反复上呼吸道感染患儿血清 PTX3 水

平升高,可作为早期诊断指标。本研究结果显示,SBP 组患者血清 PTX3 水平高于非 SBP 组患者,提示血清 PTX3 水平升高与肝硬化腹水合并 SBP 发生有关,推测其可能的原因是在肝硬化腹水合并 SBP 患者中 PTX3 的水平升高,通过调节炎症反应来应对感染并促进机体的抗感染反应^[23-24,28-29]。

MIP-1 α 、PTX3、腹水多形核细胞百分比是肝硬化腹水合并 SBP 的危险因素,提示临床通过监测血清 MIP-1 α 、PTX3 水平变化,有助于医生早期识别肝硬化腹水患者 SBP 的风险,从而降低患者的病死率。当 MIP-1 α 、PTX3 水平升高时,可能意味着患者需要更强的抗感染治疗,为 SBP 的治疗提供指导,改善 SBP 患者的预后和生活质量。另外,血清 MIP-1 α 、PTX3 二者联合诊断肝硬化腹水合并 SBP 的 AUC 较高为 0.965,优于血清 MIP-1 α 、PTX3 各自单独诊断,提示血清 MIP-1 α 、PTX3 联合诊断肝硬化腹水合并 SBP 发生的有效性提高,可为临床肝硬化腹水合并 SBP 的诊治提供参考。

4 结论

综上所述,肝硬化腹水合并 SBP 患者血清 MIP-1 α 、PTX3 水平升高,二者联合对肝硬化腹水合并 SBP 具有较好的诊断效能。然而,本研究仍存在一些局限性,样本量相对较小,且仅探讨了血清 MIP-1 α 、PTX3 对肝硬化腹水合并 SBP 的诊断价值,未对其在肝硬化腹水合并 SBP 发病机制中的作用进行深入探讨,在未来的研究中,需要进一步扩大样本量验证其诊断价值,并深入研究其在 SBP 发病机制中的作用机制,为 SBP 的预防和治疗提供新的思路和方法。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

冯美萍:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;廖鹏强:提出研究思路,分析试验数据,进行统计学分析,论文审核;肖地娟:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;游婷:课题设计,论文修改

参考文献

- [1] Gao Y, Liu X, Gao Y, et al. Pharmacological interventions for cirrhotic ascites: From challenges to emerging therapeutic horizons[J]. Gut Liver, 2024,18(6):934-948. DOI: 10.5009/gnl240038.
- [2] Khan S, Linganna M. Diagnosis and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome[J]. Cleve Clin J Med, 2023,90(4):209-213. DOI: 10.3949/ccjm.90a.22028.
- [3] Popoai RE, Fierbinteanu-Braticevici C. Spontaneous bacterial peritonitis: Update on diagnosis and treatment[J]. Rom J Intern Med, 2021,59(4):345-350. DOI: 10.2478/rjim-2021-0024.
- [4] Yin X, Qin E, Song R, et al. Diagnostic model for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites: A multicenter

- cohort study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2024, 36(11):1319-1328. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002841.
- [5] Li Z, Zhu J, Ouyang H. Recent insights into contributing factors in the pathogenesis of cirrhotic ascites[J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11(1):1-13. DOI:10.3389/fmed.2024.1376217.
- [6] 段树静,何志伟,郭楠楠,等. 外周血中性粒细胞 CD64 和血清纤维蛋白原对肝硬化腹水患者并发自发性细菌性腹膜炎的诊断价值[J]. 国际消化病杂志, 2023, 43(2):103-107. DOI:10.3969/j.issn.1673-534X.2023.02.008.
- [7] Luo H, Li L, Han S, et al. The role of monocyte/macrophage chemokines in pathogenesis of osteoarthritis: A review[J]. Int J Immunogenet, 2024, 51(3):130-142. DOI:10.1111/iji.12664.
- [8] Soucek O, Kacerovsky M, Stranik J, et al. Macrophage inflammatory protein-1 α in amniotic and cervical fluids in spontaneous preterm labor with intact membranes with respect to intra-amniotic inflammation[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(25):6770-6778. DOI:10.1080/14767058.2021.1922381.
- [9] Li Y, Zhang S, Liu J, et al. The pentraxin family in autoimmune disease[J]. Clin Chim Acta, 2023, 551(1):1-12. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117592.
- [10] 杨海燕,刘英,曹艳华,等. 老年心力衰竭合并肺部感染患者病原菌分布及血清 IL-8、PTX3 水平变化[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(6):724-728. DOI:10.13350/j.cjpb.240622.
- [11] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(1):21-31. DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2018.01.006.
- [12] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12):1941-1960. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.002.
- [13] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. J Hepatol, 2010, 53(3):397-417. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.004.
- [14] 蒋蓉蓉,张天洪,陈婧. 肝硬化并 SBP 患者外周血 SAA、WBC/PLT、CD64 及腹水 CD64 联合检测的意义[J]. 肝脏, 2024, 29(6):695-698. DOI:10.3969/j.issn.1008-1704.2024.06.019.
- [15] Zhang J, Li K, Qiu X. Exploring causal correlations between inflammatory cytokines and knee osteoarthritis: A two-sample Mendelian randomization[J]. Front Immunol, 2024, 15(1):1-12. DOI:10.3389/fimmu.2024.1362012.
- [16] Li M, Jiang H, Gu K, et al. Lidocaine alleviates neuropathic pain and neuroinflammation by inhibiting HMGB1 expression to mediate MIP-1 α /CCR1 pathway[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2021, 16(2):318-333. DOI: 10.1007/s11481-020-09913-y.
- [17] 谭蔚芳,胡青,黄仁,等. 重症高血压脑出血术后颅内感染患者血清中 NF- κ B、MIP-1 α 水平及其预测价值分析[J]. 南昌大学学报:医学版, 2023, 63(4):69-72, 84. DOI:10.13764/j.cnki.ncdm.2023.04.013.
- [18] Chen X, Chen X, Yang Y, et al. Protective role of the novel cytokine Metm/interleukin-41 in host immunity defense during sepsis by promoting macrophage recruitment and modulating Treg/Th17 immune cell balance[J]. Clin Immunol, 2023, 254(1):1-10. DOI:10.1016/j.clim.2023.109690.
- [19] Massimino AM, Colella FE, Bottazzi B, et al. Structural insights into the biological functions of the long pentraxin PTX3[J]. Front Immunol, 2023, 14(1):1-12. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1274634.
- [20] 王铭,吴艳玲. 慢性肝功能衰竭合并细菌感染患者血清 PTX3、HBP 水平及其预测患者预后的临床价值[J]. 医学临床研究, 2022, 39(6):921-924. DOI:10.3969/j.issn.1671-7171.2022.06.032.
- [21] 汤韵博,周楠,刘云杰,等. 慢性阻塞性肺疾病患者正五聚蛋白-3 基因单核苷酸多态性与肺曲霉菌感染关系及其影响因素分析[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(12):1294-1297. DOI:10.16680/j.1671-3826.2023.12.23.
- [22] 徐俊利,代宝春,闫永杰,等. 血清维生素 D、IL-6、正五聚蛋白 3、N 末端脑钠肽前体与社区获得性肺炎患者病情严重程度的关系及其对预后的预测价值[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(5):50-54. DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.110.
- [23] Porte R, Davoudian S, Asgari F, et al. The long pentraxin PTX3 as a humoral innate immunity functional player and biomarker of infections and sepsis[J]. Front Immunol, 2019, 10(1):794-812. DOI:10.3389/fimmu.2019.00794.
- [24] Porte R, Silva-Gomes R, Theroude C, et al. Regulation of inflammation and protection against invasive pneumococcal infection by the long pentraxin PTX3[J]. Elife, 2023, 12(1):1-11. DOI:10.7554/eLife.78601.
- [25] 孙祖银,陈建勋,张友波. 血清正五聚蛋白 3 和 C 反应蛋白对小儿肠套叠术后感染的预测价值[J]. 中国医药导报, 2024, 21(11):74-77. DOI:10.20047/j.issn1673-7210.2024.11.17.
- [26] 符气鹏,陈羽,张杰,等. 血清 PTX3 联合 Sestrin2 对感染性休克患者疾病转归的预测效能[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(10):78-83. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2024.10.013.
- [27] 齐圆圆,张静,贾亚茹,等. 儿童反复上呼吸道感染血清 PTX3、SOCS3 水平及其诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(20):2524-2528. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.20.019.
- [28] 孙亚贤,官依婷,李自娟,等. 腹水中性粒细胞比例联合血清炎症因子对肝硬化腹水合并自发性细菌性腹膜炎的诊断价值研究[J]. 中国医药科学, 2024, 14(17):148-151. DOI:10.20116/j.issn2095-0616.2024.17.35.
- [29] 张哲,黄涛,夏春新,等. 基于 Toll 样受体 4/核转录因子 κ B 通路、临床特征分析肝硬化并发自发性腹膜炎风险因素及病原菌分布[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(10):1032-1035, 1039. DOI:10.16680/j.1671-3826.2024.10.11.

(收稿日期:2025-04-27)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.011

论著 · 临床

老年 2 型糖尿病合并脑小血管病患者甘油三酯—葡萄糖指数变化及其临床意义

赵蕾, 宣琪, 杨伟, 任怡, 孙丽娜



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81600927)

作者单位: 100053 北京, 首都医科大学宣武医院内分泌科(赵蕾、孙丽娜), 营养科(宣琪), 老年医学科(杨伟), 神经内科(任怡)

通信作者: 赵蕾, E-mail: zhoalei1881@126.com

【摘要】目的 探讨老年 2 型糖尿病(T2DM)合并脑小血管病(CSVD)患者甘油三酯—葡萄糖(TYG)指数变化及其临床意义。方法 选取 2021 年 1 月—2023 年 10 月首都医科大学宣武医院收治的老年 T2DM 患者 317 例为研究对象,根据是否并发 CSVD 将老年 T2DM 患者分为 CSVD 组($n=149$)和非 CSVD 组($n=168$),根据不同病情程度将并发 CSVD 的老年 T2DM 患者分为轻度亚组($n=72$)、中度亚组($n=50$)、重度亚组($n=27$)。Spearman 秩相关分析 TYG 指数与病情严重程度及相关指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析老年 T2DM 患者并发 CSVD 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估 TYG 指数对老年 T2DM 患者并发 CSVD 的预测价值。结果 CSVD 组 TYG 指数高于非 CSVD 组($t/P=16.531/<0.001$);不同病情程度老年 T2DM 并发 CSVD 患者 TYG 指数比较,重度亚组>中度亚组>轻度亚组($F/P=22.610/<0.001$);Spearman 秩相关分析显示,TYG 指数与 CSVD 病情严重程度、Fazekas 评分、脑微出血(CMBs)分级、腔隙性梗死(LI)数量、基底节区血管周围间隙(PVS)分级呈显著正相关($r/P=0.723/<0.001$ 、 $0.685/<0.001$ 、 $0.652/<0.001$ 、 $0.701/<0.001$ 、 $0.668/<0.001$);多因素 Logistic 回归结果显示,T2DM 病程长、FPG 高、HbA_{1c}高、SCr 高、UA 高、BUN 高、Cys-C 高、UACR 高、TYG 指数高为老年 T2DM 患者并发 CSVD 的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.526(1.298\sim1.795)$ 、 $1.265(1.118\sim1.433)$ 、 $1.366(1.187\sim1.569)$ 、 $1.035(1.019\sim1.051)$ 、 $1.018(1.010\sim1.027)$ 、 $1.412(1.191\sim1.669)$ 、 $2.776(2.013\sim3.817)$ 、 $1.028(1.017\sim1.039)$ 、 $1.722(1.375\sim2.156)$],eGFR 高为保护因素[$OR(95\%CI)=0.969(0.958\sim0.980)$];ROC 曲线显示,TYG 指数预测老年 T2DM 患者并发 CSVD 的曲线下面积(AUC)为 0.838,敏感度为 0.685,特异度为 0.929,最大约登指数为 0.614,最佳阈值为 8.245,95%CI 为 0.790~0.886。结论 TYG 指数与老年 T2DM 患者 CSVD 的发生及病情严重程度密切相关,可作为潜在预测指标;长期血糖、血脂及肾功能异常是 CSVD 的重要危险因素。

【关键词】 2 型糖尿病;脑小血管病;甘油三酯—葡萄糖指数;老年人

【中图分类号】 R587.1;R743.3 【文献标识码】 A

The changes of triglyceride-glucose index in elderly patients with Type 2 diabetes mellitus complicated with cerebral small vessel disease and its clinical significance Zhao Lei*, Xuan Qi, Yang Wei, Ren Yi, Sun Lina. * Department of Endocrinology, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81600927)

Corresponding author: Zhao Lei, E-mail: zhoalei1881@126.com

【Abstract】 Objective To explore the changes of triglyceride-glucose (TyG) index and its clinical significance in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with cerebral small vessel disease (CSVD). Methods A total of 317 elderly T2DM patients admitted to Xuanwu Hospital Capital Medical University from January 2021 to October 2023 were enrolled. Patients were divided into CSVD group ($n=149$) and non-CSVD group ($n=168$) based on CSVD comorbidity. The CSVD group was further stratified into mild ($n=72$), moderate ($n=50$), and severe ($n=27$) subgroups according to disease severity. Spearman's correlation analysis was used to analyze the relationship between TyG index and disease severity. Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify influencing factors for CSVD in elderly T2DM patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the predictive value of TyG index for CSVD in elderly T2DM patients. Results The TyG index in the CSVD group was significantly higher than that in

the non-CSVD group ($t/P=16.531/<0.001$). Among CSVD patients, the TyG index showed a severity-dependent increase: severe subgroup > moderate subgroup > mild subgroup ($F/P=22.610/<0.001$). Spearman's correlation analysis revealed significant positive correlations between TyG index and CSVD severity, Fazekas score, cerebral microbleeds grade, number of lacunar infarcts, and basal ganglia perivascular space grade ($r/P=0.723/<0.001$, $0.685/<0.001$, $0.652/<0.001$, $0.701/<0.001$, $0.668/<0.001$). Multivariate logistic regression identified long T2DM duration, high FPG, high HbA_{1c}, high SCr, high UA, high BUN, high Cys-C, high UACR, and high TyG index as independent risk factors for CSVD [$OR(95\% CI)=1.526 (1.298-1.795)$, $1.265 (1.118-1.433)$, $1.366 (1.187-1.569)$, $1.035 (1.019-1.051)$, $1.108 (1.010-1.027)$, $1.412 (1.191-1.669)$, $2.776 (2.013-3.817)$, $1.028 (1.017-1.039)$, $1.722 (1.375-2.156)$], while high eGFR was a protective factor [$OR(95\% CI)=0.969 (0.958-0.980)$]. ROC curve analysis showed that the AUC of TyG index for predicting CSVD was 0.838, with sensitivity of 0.685, specificity of 0.929, maximum Youden index of 0.614, optimal cutoff value of 8.245, and 95% CI of 0.790-0.886.

Conclusion

The TyG index is closely associated with the occurrence and severity of CSVD in elderly T2DM patients and may serve as a potential predictive indicator. Long-term abnormalities in glucose, lipid, and renal function are important risk factors for CSVD.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Cerebral small vessel disease; Triglyceride-glucose index; Elderly

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 作为一种常见的代谢性疾病,已成为全球性的公共卫生难题^[1]。根据国际糖尿病联盟 (IDF) 发布的数据显示^[2-3],2021 年全球 T2DM 患者人数已超过 4.63 亿,预计到 2045 年将上升至 7 亿,老年患者的比例也逐渐上升。老年 T2DM 患者常伴随多种并发症,其中脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 是影响其生活质量和预后的重要因素。CSVD 是一类主要累及脑内微小血管的病变,其不仅增加了老年患者认知功能障碍的风险,还与脑卒中、心血管事件的发生密切相关^[4-6]。CSVD 早期起病隐匿、症状复杂,因此寻找潜在可靠的早期预测指标阻止疾病的进展尤为重要。甘油三酯—葡萄糖 (triglyceride-glucose, TYG) 指数作为一种新兴的代谢综合征指标,早期主要用于识别胰岛素抵抗,近年来有研究发现 TYG 与 T2DM、心血管疾病等发生风险有关^[7-9]。本研究旨在分析 T2DM 合并 CSVD 患者 TYG 指数变化及其临床意义,为早期识别和干预此疾病提供理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2023 年 10 月首都医科大学宣武医院收治的老年 T2DM 患者 317 例作为研究对象,根据是否并发 CSVD 将老年 T2DM 患者分为 CSVD 组 ($n=149$) 和非 CSVD 组 ($n=168$)。与非 CSVD 组比较,CSVD 组 T2DM 病程较长,FPG、HbA_{1c}、SCr、UA、BUN、Cys-C、尿白蛋白/肌酐比值 (UACR) 水平较高,eGFR 较低 ($P<0.01$);2 组其他临床资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (2020070),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①T2DM 符合 2020

表 1 非 CSVD 组与 CSVD 组老年 T2DM 患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data of elderly patients with T2DM in the non-CSVD group and the CSVD group

项 目	非 CSVD 组 ($n=168$)	CSVD 组 ($n=149$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]			1.363	0.243
男	111 (66.07)	89 (59.73)		
女	57 (33.93)	60 (40.27)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	73.11 $\pm$ 2.15	73.15 $\pm$ 2.08	0.168	0.867
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	25.43 $\pm$ 3.11	24.82 $\pm$ 3.05	1.759	0.080
T2DM 病程($\bar{x}\pm s$,年)	7.57 $\pm$ 1.11	8.72 $\pm$ 1.51	7.182	<0.001
吸烟史[例(%)]	48 (28.57)	33 (22.15)	1.713	0.191
饮酒史[例(%)]	11 (6.55)	16 (10.74)	1.780	0.182
冠心病史[例(%)]	8 (4.76)	4 (2.68)	0.936	0.333
高血压病史[例(%)]	75 (44.64)	60 (40.27)	0.618	0.432
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	137.01 $\pm$ 14.12	138.41 $\pm$ 15.06	0.854	0.394
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	81.51 $\pm$ 11.21	79.21 $\pm$ 12.08	1.758	0.080
FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	9.93 $\pm$ 3.71	11.94 $\pm$ 3.68	4.833	<0.001
HbA _{1c} ($\bar{x}\pm s$,%)	9.25 $\pm$ 2.15	10.14 $\pm$ 1.02	4.613	<0.001
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.09 $\pm$ 1.15	5.24 $\pm$ 1.13	1.169	0.244
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.96 $\pm$ 1.26	2.05 $\pm$ 1.31	0.623	0.534
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.12 $\pm$ 0.15	1.09 $\pm$ 0.21	1.475	0.141
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.39 $\pm$ 0.31	3.45 $\pm$ 0.29	1.773	0.077
SCr($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	121.42 $\pm$ 12.11	149.17 $\pm$ 15.39	17.936	<0.001
UA($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	235.34 $\pm$ 10.11	273.15 $\pm$ 12.25	30.089	<0.001
BUN($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.68 $\pm$ 0.28	6.01 $\pm$ 0.36	9.161	<0.001
Cys-C($\bar{x}\pm s$,mg/L)	0.65 $\pm$ 0.11	0.87 $\pm$ 0.12	17.028	<0.001
UACR($\bar{x}\pm s$,mg/g)	30.50 $\pm$ 5.21	45.67 $\pm$ 8.34	19.648	<0.001
eGFR($\bar{x}\pm s$,ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²)	85.20 $\pm$ 12.31	75.30 $\pm$ 10.62	7.619	<0.001

注:BMI.体质量指数;FPG.空腹血糖;HbA_{1c}.糖化血红蛋白;TC.总胆固醇;TG.甘油三酯;HDL-C.高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C.低密度脂蛋白胆固醇;SCr.血肌酐;UA.血尿酸;BUN.血尿素氮;Cys-C.胱抑素-C;UACR.尿白蛋白/肌酐比;eGFR.估算肾小球滤过率。

版《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南》^[10] 中的诊断标准;②CSVD 符合 2021 版《中国脑小血管病诊治专

家共识》^[11]中的诊断标准;③年龄≥65岁;④临床资料完整。(2)排除标准:①同时存在严重心脏、肾脏、肝脏疾病;②近6个月内使用过影响血糖或脂质代谢的药物;③有神经系统疾病史;④影像学检查结果显示脑出血、脑梗死、脑栓塞等急性或亚急性脑血管事件;⑤有严重精神心理障碍、药物滥用、酗酒史。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集患者一般人口学特征(性别、年龄、BMI、T2DM 病程、吸烟史、饮酒史、冠心病史、高血压病史、收缩压、舒张压)、实验室指标(FPG、HbA_{1c}、SCr、UA、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Cys-C、UACR、eGFR、BUN)等。

1.3.2 TYG 指数计算:TYG = Ln [FPG (mg/dl) × TG (mg/dl) / 2]^[12] = Ln [FPG (mmol/L) × TG (mmol/L) × 800.48, TG 1 mmol/L = 88.5 mg/dl, FPG 1 mmol/L = 18 mg/dl]。

1.3.3 病情评估及分组:依据 CSVD 病情严重程度将并发 CSVD 的老年 T2DM 患者分为轻度亚组(72例)、中度亚组(50例)、重度亚组(27例)。轻度亚组:Fazekas 评分≤3分,脑微出血(CMBs)分级0~1级,腔隙性梗死(LI)数量≤2个,基底节区血管周围间隙(PVS)分级≤1级,且无临床症状或仅有轻微认知功能障碍(MoCA 评分≥26分);中度亚组:Fazekas 评分4~6分,CMBs 2级,LI 数量3~5个,基底节区 PVS 2级,伴轻至中度认知功能障碍(MoCA 评分21~25分)或轻微运动/感觉异常(如单纯性轻偏瘫);重度亚组:Fazekas 评分≥7分,CMBs≥3级,LI 数量≥6个,基底节区 PVS≥3级,合并中至重度认知功能障碍(MoCA 评分≤20分)、步态异常(如磁性步态)或血管性痴呆(符合 DSM-5 血管性痴呆诊断标准)^[13]。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验;Spearman 秩相关分析 TYG 指数与病情严重程度及相关指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析老年 T2DM 患者并发 CSVD 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估 TYG 指数对老年 T2DM 患者并发 CSVD 的预测价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组 TYG 指数比较 CSVD 组 TYG 指数(9.13±1.08)高于非 CSVD 组(7.64±0.42),差异有统计学意义(*t*/*P*=16.531/<0.001)。

2.2 不同病情程度老年 T2DM 并发 CSVD 患者 TYG

指数比较 轻度亚组 TYG 指数为(8.21±0.95),中度亚组 TYG 指数为(8.96±1.02),重度亚组 TYG 指数为(9.85±1.13)。重度亚组 TYG 指数显著高于轻度亚组(*t*/*P*=6.832/<0.001)和中度亚组(*t*/*P*=4.216/<0.001),中度亚组 TYG 指数亦高于轻度亚组(*t*/*P*=3.215/0.001)。3 亚组 TYG 指数比较,重度亚组>中度亚组>轻度亚组(*F*/*P*=22.610/<0.001)。

2.3 TYG 指数与 CSVD 病情严重程度及相关指标的相关性 Spearman 秩相关分析显示,TYG 指数与 CSVD 病情严重程度、Fazekas 评分、CMBs 分级、LI 数量、基底节区 PVS 分级呈显著正相关(*r*/*P*=0.723/<0.001、0.685/<0.001、0.652/<0.001、0.701/<0.001、0.668/<0.001)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析老年 T2DM 患者并发 CSVD 的影响因素 以老年 T2DM 患者是否并发 CSVD 为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),将上述*P*<0.05 项目作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:T2DM 病程长、FPG 高、HbA_{1c}高、SCr 高、UA 高、BUN 高、Cys-C 高、UACR 高、TYG 指数高为老年 T2DM 患者并发 CSVD 的独立危险因素,eGFR 高为保护因素(*P*<0.01),见表 2。

表 2 老年 T2DM 患者并发 CSVD 的多因素 Logistic 回归分析
Tab.2 Multivariate Logistic regression analysis of elderly patients with T2DM complicated with CSVD

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
T2DM 病程长	0.423	0.089	22.213	<0.001	1.526	1.298~1.795
FPG 高	0.235	0.062	14.478	<0.001	1.265	1.118~1.433
HbA _{1c} 高	0.312	0.078	16.321	<0.001	1.366	1.187~1.569
SCr 高	0.034	0.008	17.689	<0.001	1.035	1.019~1.051
UA 高	0.018	0.004	20.256	<0.001	1.018	1.010~1.027
BUN 高	0.345	0.092	14.023	<0.001	1.412	1.191~1.669
Cys-C 高	1.021	0.156	42.689	<0.001	2.776	2.013~3.817
UACR 高	0.028	0.006	22.897	<0.001	1.028	1.017~1.039
eGFR 高	-0.032	0.006	-27.778	<0.001	0.969	0.958~0.980
TYG 高	0.543	0.112	23.687	<0.001	1.722	1.375~2.156

2.5 TYG 指数对老年 T2DM 患者并发 CSVD 的预测价值 ROC 曲线显示,TYG 指数预测老年 T2DM 患者并发 CSVD 的 AUC 为 0.838,敏感度为 0.685,特异度为 0.929,约登指数为 0.614,最佳截断值为 8.245,95% CI 为 0.790~0.886,*P*<0.001,见图 1。

3 讨 论

本研究发现,TYG 为老年 T2DM 患者并发 CSVD 的影响因素,此项结果说明 TYG 反映胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱的状态,其升高与老年 T2DM 患者并发 CSVD

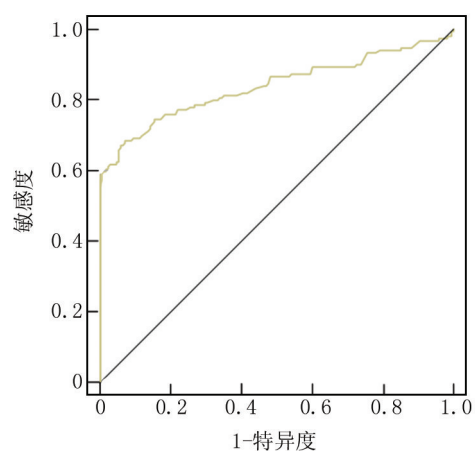


图1 TYG 指数预测老年 T2DM 患者并发 CSVD 的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curve of TYG index in predicting CSVD in elderly patients with T2DM

的风险密切相关。Teng 等^[14]纳入 308 例老年 T2DM 患者,发现 TYG 指数升高与 CSVD 严重程度独立相关 ($OR=1.472, 95\%CI\ 1.003\sim2.160, P=0.048$),与本研究报道结果一致。TYG 指数反映胰岛素抵抗状态,而胰岛素抵抗可导致一氧化氮生成减少、氧化应激增强,破坏血脑屏障,促进炎症因子释放,加速小血管壁增厚和透明变性^[15];另外还可通过脂代谢紊乱影响 CSVD,甘油三酯、血糖水平升高会直接损伤血管内皮,促进脂质沉积和动脉粥样硬化,进而导致脑小动脉狭窄或闭塞^[16]。还可能通过血流动力学异常过程对 CSVD 产生影响,胰岛素抵抗常伴随高血压和动脉僵硬增加,进一步加重脑小血管的机械性损伤,例如,高血压可导致小动脉玻璃样变,而研究报道 TYG 指数升高与收缩压、脉压增大显著相关^[17]。也可能与炎症反应及氧化应激状态有关,TYG 指数升高与 C 反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸等炎症标志物水平升高相关,这些因素通过激活 NF- κ B 通路加剧小血管炎症反应,进而促进 CSVD 进展^[18]。ROC 曲线显示,TYG 指数预测老年 T2DM 患者并发 CSVD 的 AUC 为 0.838,敏感度为 0.685,特异度为 0.929,提示 TYG 指数预测老年 T2DM 患者并发 CSVD 的效能较高。

本研究还发现,糖尿病病程的 OR 为 1.526,表明病程越长,患者并发 CSVD 的风险显著增加,长期高血糖状态可导致血管内皮损伤、氧化应激和炎症反应,进而加速小血管病变。一项 Meta 分析显示^[19],糖尿病病程每增加 10 年,心血管疾病风险升高 1.38 倍,且与 CSVD 相关的脑白质病变进展密切相关。FPG 和 HbA_{1c}也显示出显著的正相关性,提示血糖控制不良

可能加剧胰岛素抵抗及微血管损伤。尿酸的 OR 为 1.018,尿酸在体内以抗氧化物质形式发挥作用,但过量时可导致炎症反应加剧,其次尿酸与胰岛素抵抗相关,常见于糖尿病患者,可能促进血管内皮功能障碍,此外,高尿酸血症还可能影响血管平滑肌,增加小血管病变风险^[20]。Tang 等^[21]对 14 项研究进行系统综述,发现高尿酸血症与 CSVD 显著相关 ($OR=1.42, 95\%CI=1.15\sim1.75$),血尿酸每升高 1 mg/dl,CSVD 风险增加 1%。因此,尿酸水平升高可能是 CSVD 的重要影响因素。肌酐 OR 值为 1.162,显示出其可能作为肾功能衰退的指标,提示肾脏损害与 CSVD 之间存在密切关系,进一步强化糖尿病患者微血管病变和肾病方面的相互影响^[22]。Xiao 等^[23]也表示,对 57 030 例参与者的 Meta 分析显示,低 eGFR ($<60\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot1.73\text{ m}^{-2}$)与脑微出血 ($OR=1.55$)、脑白质高信号 ($OR=1.40$)及腔隙性梗死 ($OR=1.50$)显著相关。且 UACR ($OR=1.348$)、eGFR ($OR=0.926$)均为老年 T2DM 患者并发 CSVD 的影响因素,其机制可能与糖尿病微血管病变的全身性特征及代谢—血流动力学异常密切相关。UACR 升高反映肾小球滤过屏障损伤及内皮功能障碍,提示全身微血管通透性增加和血管内皮炎症反应激活,这种病理状态可通过血脑屏障破坏、氧化应激增强及血管周围炎症反应扩散直接累及脑小血管,进而促进 CSVD 的血管壁纤维化和管腔狭窄^[24]。而 eGFR 降低标志肾功能减退,可能与慢性肾脏病相关的尿毒症毒素蓄积、钙磷代谢紊乱及贫血相关缺氧有关,这些因素可加剧血管内皮损伤、促进血管钙化并降低脑血流自动调节能力,从而诱发脑白质高信号和腔隙性梗死^[25]。因此,UACR 和 eGFR 的异常从不同维度揭示了糖尿病微血管病变的全身性损害本质,二者通过共享的代谢—炎症反应机制和血流动力学改变共同推动 CSVD 的发生发展。

4 结 论

综上所述,TYG 在预测老年 T2DM 患者脑小血管病方面具有良好的临床价值,其高效的预测能力可为早期识别和干预相关风险提供重要依据。但是本研究存在不足,样本量相对较小,可能影响结果的普遍适用性;此外,研究设计为横断面,未能探讨 TYG 与 CSVD 之间的因果关系。此外 TYG 指数中血清甘油三酯和空腹静脉血浆血糖都是变动较大的指标,受到多种因素的影响,如检测时间、药物治疗、饮食结构等,这些因素可能导致在不同时间点测量时,TYG 指数的波动性增加,从而影响其作为长期预测指标的可靠性,因此,在未来的研究中,建议在更大样本量的基础上,采用纵

向研究设计,以更全面地评估 TYG 指数与脑小血管病之间的关系,并控制可能影响结果的混杂因素。同时,考虑到个体差异和生活方式对 TYG 指数波动的影响,未来的研究也应探索如何提高 TYG 指数的稳定性和预测能力。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赵蕾:设计研究方案,实施研究过程,分析试验数据,论文撰写;宣琪:实施研究过程,资料搜集整理;杨伟:论文修改,进行统计学分析;任怡:资料搜集整理,论文修改;孙丽娜:分析试验数据,论文审核

参考文献

[1] Sanz-Cánovas J, López-Sampalo A, Cobos-Palacios L, et al. Management of type 2 diabetes mellitus in elderly patients with frailty and/or sarcopenia [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19 (14): 8677. DOI: 10.3390/ijerph19148677.

[2] Al-Mohaithef M, Abdelmohsen SA, Algameel M, et al. Screening for identification of patients at high risk for diabetes-related foot ulcers: A cross-sectional study [J]. *J Int Med Res*, 2022, 50 (3): 3000605221087815. DOI: 10.1177/03000605221087815.

[3] Patel B, Priefer R. Infections associated with diabetic-care devices [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2021, 15 (2): 519-524. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.02.023.

[4] Ji X, Tian L, Niu S, et al. Trimethylamine N-oxide promotes demyelination in spontaneous hypertension rats through enhancing pyroptosis of oligodendrocytes [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 963876. DOI: 10.3389/fnagi.2022.963876.

[5] Zhang L, Gao F, Zhang Y, et al. Analysis of risk factors for the development of cognitive dysfunction in patients with cerebral small vessel disease and the construction of a predictive model [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 944205. DOI: 10.3389/fneur.2022.944205.

[6] Nishinaka T, Yamazaki Y, Niwa A, et al. Alterations of lymphocyte count and platelet volume precede cerebrovascular lesions in stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. *Biomarkers*, 2020, 25 (3): 305-313. DOI: 10.1080/1354750X.2020.1750703.

[7] Zhang Y, Wang R, Fu X, et al. Non-insulin-based insulin resistance indexes in predicting severity for coronary artery disease [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2022, 14 (1): 191. DOI: 10.1186/s13098-022-00967-x.

[8] Simental-Mendía LE, Gamboa-Gómez CI, Aradillas-García C, et al. The triglyceride and glucose index is a useful biomarker to recognize glucose disorders in apparently healthy children and adolescents [J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179 (6): 953-958. DOI: 10.1007/s00431-020-03570-2.

[9] Ye Z, Xie E, Gao Y, et al. The triglyceride glucose index is associated with future cardiovascular disease nonlinearly in middle-aged and elderly Chinese adults [J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22 (1): 242. DOI: 10.1186/s12902-022-01157-6.

[10] 《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南 (2022 年版) [J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30 (1): 2-51. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2022.01.002.

[11] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会《中国脑小血管病诊治专家共识》编写组. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021 [J].

中国卒中杂志, 2021, 16 (7): 716-726. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2021.07.013.

[12] Vasques AC, Novaes FS, De Oliveira Mda S, et al. TYG index performs better than HOMA in a Brazilian population: A hyperglycemic clamp validated study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 93 (3): 98-100. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.05.030.

[13] 李杰, 贾林焱, 高凤霄, 等. 脑小血管病 MRI 总负荷与老年高血压群体认知功能障碍的相关性分析 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2025, 51 (1): 15-19. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2025.01.003.

[14] Teng Z, Feng J, Dong Y, et al. Triglyceride glucose index is associated with cerebral small vessel disease burden and cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 970122. DOI: 10.3389/fendo.2022.970122.

[15] Santoleri D, Titchenell PM. Resolving the paradox of hepatic insulin resistance [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 7 (2): 447-456. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.10.016.

[16] Gómez-Zorita S, Milton-Laskibar I, Macarulla MT, et al. Pterostilbene modifies triglyceride metabolism in hepatic steatosis induced by high-fat high-fructose feeding: A comparison with its analog resveratrol [J]. *Food Funct*, 2021, 12 (7): 3266-3279. DOI: 10.1039/d0fo03320k.

[17] Sun X, Liu B. Donepezil ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced brain microvascular endothelial cell dysfunction via the SIRT1/FOXO3a/NF-κB pathways [J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (3): 7760-7770. DOI: 10.1080/21655979.2022.2045833.

[18] 王鸿, 易芳, 谷文萍. 血清炎症标志物与出血性脑小血管病的相关性 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2025, 52 (1): 77-85. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.01.013.

[19] Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB Sr, et al. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: The Framingham Heart Study [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27 (3): 704-708. DOI: 10.2337/diacare.27.3.704.

[20] 邱悦, 徐阳, 薛婧, 等. 脑小血管病与代谢: 危险因素、治疗靶点和未来方向 [J]. *中国卒中杂志*, 2024, 19 (12): 1392-1399. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2024.12.005.

[21] Tang X, Song ZH, Cardoso MA, et al. The relationship between uric acid and brain health from observational studies [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37 (6): 1989-2003. DOI: 10.1007/s11011-022-01016-2.

[22] Feng P, Wang G, Yu Q, et al. First-trimester blood urea nitrogen and risk of gestational diabetes mellitus [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (4): 2416-2422. DOI: 10.1111/jcmm.14924.

[23] Xiao CY, Ma YH, Ou YN, et al. Association between kidney function and the burden of cerebral small vessel disease: An updated meta-analysis and systematic review [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2023, 52 (4): 376-386. DOI: 10.1159/000527069.

[24] 唐铭悦, 邬颖华. 糖尿病肾脏疾病与脑小血管病相关性的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2024, 32 (5): 357-360. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2024.05.008.

[25] 郭晓敏, 雷向宇, 刘宗伟, 等. 脑小血管病患者基于血液 eGFR 和 NLR 构建发生认知功能障碍的列线图预测模型及评价 [J]. *现代检验医学杂志*, 2024, 39 (5): 85-91. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.05.016.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.012

论著 · 临床

血清 FGF21、Irisin 对老年糖尿病患者肌肉减少症的诊断价值

张艺, 文燕, 姜玉婷, 金雪莲, 张成林, 张羿, 吴曼

基金项目: 宿迁市科技项目 (SY202309)

作者单位: 223800 江苏宿迁, 江苏省人民医院宿迁医院老年医学科

通信作者: 吴曼, E-mail: 648100371@qq.com



【摘要】目的 分析血清成纤维细胞生长因子 21 (FGF21)、鸢尾素 (Irisin) 对老年糖尿病患者肌肉减少症的诊断价值。方法 选取 2021 年 12 月—2024 年 12 月江苏省人民医院宿迁医院老年医学科收治的老年 2 型糖尿病合并肌肉减少症患者 106 例作为观察组, 另选取同期收治的单纯老年 2 型糖尿病患者 100 例作为对照组。采用 ELISA 法检测血清 FGF21、Irisin 水平, TMG-S1 肌肉状态测试分析仪完成肌肉相关参数检测; Pearson 法分析老年 2 型糖尿病合并肌肉减少症患者血清 FGF21 与 Irisin 的相关性; 多因素 Logistic 回归分析老年 2 型糖尿病患者并发肌肉减少症的相关因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 FGF21、Irisin 水平对老年 2 型糖尿病患者合并肌肉减少症的诊断价值。结果 观察组 RASM、握力、步速、尺骨前肌厚度、尺骨前肌质量、骨外侧肌厚度、骨外侧肌质量均小于对照组 ($t/P=9.713/<0.001$ 、 $9.648/P<0.001$ 、 $17.948/<0.001$ 、 $3.400/0.001$ 、 $3.530/0.001$ 、 $4.470/<0.001$ 、 $6.944/<0.001$); 观察组患者血清 FGF21 水平高于对照组, 血清 Irisin 水平低于对照组 ($t/P=7.363/<0.001$ 、 $7.651/<0.001$); 老年 2 型糖尿病合并肌肉减少症患者血清 FGF21 水平与 Irisin 水平呈负相关 ($r/P=-0.420/<0.001$); FGF21 高是老年 2 型糖尿病患者并发肌肉减少症的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=3.142(1.404\sim7.032)$], Irisin 高、RASM 高、握力高、步速高、尺骨前肌厚度高、尺骨前肌质量高、骨外侧肌厚度高、骨外侧肌质量高为独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.714(0.583\sim0.874)$ 、 $0.685(0.548\sim0.857)$ 、 $0.691(0.558\sim0.856)$ 、 $0.635(0.478\sim0.844)$ 、 $0.714(0.565\sim0.902)$ 、 $0.722(0.554\sim0.941)$ 、 $0.675(0.511\sim0.892)$ 、 $0.702(0.532\sim0.925)$]; 血清 FGF21、Irisin 水平及二者联合预测老年 2 型糖尿病合并肌肉减少症的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.783、0.816、0.888, 二者联合的 AUC 较大、诊断价值更高 ($Z/P=2.655/0.008$ 、 $2.164/0.030$)。结论 老年 2 型糖尿病合并肌肉减少症患者血清 FGF21 水平高于单纯老年 2 型糖尿病患者, 血清 Irisin 水平低于单纯老年 2 型糖尿病患者, 通过检测血清 FGF21、Irisin 水平可对老年糖尿病患者肌肉减少症进行辅助诊断。

【关键词】 老年糖尿病; 肌肉减少症; 成纤维细胞生长因子 21; 鸢尾素; 诊断价值

【中图分类号】 R587.1; R587.2

【文献标识码】 A

The diagnostic value of serum FGF21 and Irisin in elderly patients with diabetes combined with sarcopenia Zhang Yi, Wen Yan, Jiang Yuting, Jin Xuelian, Zhang Chenglin, Zhang Yi, Wu Man. Department of Geriatrics, Suqian Hospital Affiliated to Jiangsu Provincial People's Hospital, Jiangsu, Suqian 223800, China

Funding program: Suqian City Science and Technology Project (SY202309)

Corresponding author: Wu Man, E-mail: 648100371@qq.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the diagnostic value of serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) and irisin in sarcopenia among elderly patients with diabetes. **Methods** From December 2021 to December 2024, 106 elderly patients with type 2 diabetes mellitus and sarcopenia admitted to the Department of Geriatrics of Suqian Hospital, Jiangsu Provincial People's Hospital were selected as the observation group, while 100 elderly patients with type 2 diabetes mellitus without sarcopenia during the same period served as the control group. Serum FGF21 and irisin levels were measured by ELISA, and muscle markers were assessed using a TMG-S1 muscle status test analyzer. Pearson correlation analysis was used to examine the relationship between serum FGF21 and irisin levels in elderly diabetic patients with sarcopenia. Logistic regression analysis was performed to identify factors associated with sarcopenia, and ROC analysis was used to evaluate the diagnostic value of serum FGF21 and irisin levels. **Results** Relative appendicular skeletal muscle mass (RASM), grip strength, gait speed, anterior ulnar muscle thickness, ulnar anterior muscle mass, lateral bone muscle thickness, and lateral bone muscle mass in the observation

group were significantly lower than those in the control group ($tP=9.713/<0.001$, $9.648/<0.001$, $17.948/<0.001$, $3.400/0.001$, $3.530/0.001$, $4.470/<0.001$, $6.944/<0.001$). Serum FGF21 levels in the observation group were higher than those in the control group, while serum irisin levels were lower ($tP=7.363/<0.001$, $7.651/<0.001$). A negative correlation was observed between serum FGF21 and irisin levels in elderly diabetic patients with sarcopenia ($r=-0.420$, $P<0.001$). High FGF21 levels were identified as an independent risk factor for sarcopenia [$OR(95\% CI)=3.142(1.404-7.032)$], while high irisin levels, RASM, grip strength, gait speed, anterior ulnar muscle thickness, ulnar anterior muscle mass, lateral bone muscle thickness, and lateral bone muscle mass were independent protective factors [$OR(95\% CI)=0.714 (0.583-0.874)$, $0.685 (0.548-0.857)$, $0.691 (0.558-0.856)$, $0.635(0.478-0.844)$, $0.714(0.565-0.902)$, $0.722(0.554-0.941)$, $0.675(0.511-0.892)$, $0.702(0.532-0.925)$]. The AUC values of serum FGF21, irisin, and their combination for diagnosing sarcopenia in elderly diabetic patients were 0.783, 0.816, and 0.888, respectively. The combined diagnostic value was significantly higher than that of either biomarker alone ($Z=2.655$, 2.164 ; $P=0.008$, 0.030). **Conclusion** Serum FGF21 levels are elevated, while irisin levels are reduced, in elderly patients with type 2 diabetes and sarcopenia compared to those with diabetes alone. Serum FGF21 and irisin may serve as useful biomarkers for auxiliary diagnosis of sarcopenia in elderly diabetic patients.

【Key words】 Elderly diabetes; Sarcopenia; Fibroblast growth factor 21; Irisin; Diagnostic value

糖尿病是一种以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,老年 2 型糖尿病患者合并肌肉减少症较为常见^[1-2]。肌肉减少症主要表现为进行性、广泛性的骨骼肌质量减少与力量下降,会导致老年人身体功能衰退,增加跌倒风险,甚至危及生命^[3]。对老年 2 型糖尿病合并肌肉减少症患者进行早期诊断,对患者及时开展干预、改善患者预后具有至关重要的意义^[4]。传统诊断方法主要依靠双能 X 线吸收法 (DXA) 测量骨骼肌质量,以及使用握力计、等速肌力测试仪评估肌肉力量^[5]。此方法中所使用的 DXA 设备昂贵,部分医疗机构缺乏相应设备,且检测过程较为复杂,不适用于大规模筛查。因此,寻找准确、便捷、高效的生物标志物十分重要。成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 是一种由肝脏分泌的内分泌因子,参与糖、脂代谢调节^[6]。FGF21 能够促进肌肉对葡萄糖的摄取和利用,调节肌肉蛋白质合成与分解^[7]。鸢尾素 (Irisin) 是由运动刺激肌肉分泌的一种蛋白激素,已有研究表明当肌肉发生病变或功能衰退时,血清 Irisin 水平会产生变化^[8-9]。然而 FGF21、Irisin 目前在老年 2 型糖尿病合并肌肉减少症患者中的作用尚不清楚,因此本研究探索 FGF21、Irisin 在老年 2 型糖尿病合并肌肉减少症患者中的表达水平,以期为老年糖尿病患者肌肉减少症的临床诊断提供新的血清标志物,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 12 月—2024 年 12 月江苏省人民医院宿迁医院老年医学科收治的老年 2 型糖尿病合并肌肉减少症患者 106 例作为观察组,另选取同期收治的单纯老年 2 型糖尿病患者 100 例作为对照组。观察组男 54 例,女 52 例,平均年龄 (70.13 ± 9.25)

岁;病程 (4.31 ± 1.13) 年;吸烟史 36 例,饮酒史 41 例;高血压 77 例。对照组男 49 例,女 51 例,平均年龄 (69.92 ± 8.96) 岁;病程 (4.20 ± 1.07) 年;吸烟史 31 例,饮酒史 39 例;高血压 74 例。2 组患者性别、年龄、病程、高血压患病人数及不良生活史占比等基线资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究已获医院伦理委员会批准 (SL-0066),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合 2 型糖尿病相关诊断标准^[10];②DXA 法确诊为肌肉减少症;③肢体功能正常且年龄 >60 岁。(2) 排除标准:①合并重症肌无力患者;②肢体存在既往创伤史或手术史;③合并恶性肿瘤;④合并骨代谢相关疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 FGF21、Irisin 水平检测:于患者入院次日晨采集空腹肘静脉血 3 ml,静置 1 h 后离心留取上清备测。采用 ELISA 法检测血清 FGF21 (货号: D711036-0048)、Irisin (货号: D731254-0048) 水平,试剂盒均购自上海生工有限公司。

1.3.2 肌肉相关参数检测:采用 TMG-S1 肌肉状态测试分析仪检测身体肌肉相关参数 (购自欧洲斯洛文尼亚公司),主要包括患者握力、步行速度、尺骨前肌厚度、尺骨前肌质量、RASM (四肢骨骼肌质量/身高²)、骨外侧肌厚度、骨外侧肌质量等 DXA 检查相关信息。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件对数据统计分析。计数资料以频数或构成比 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;Pearson 法分析老年 2 型糖尿病合并肌肉减少症患者血清 FGF21 与 Irisin 的相

关性;多因素 Logistic 回归分析老年 2 型糖尿病患者并发肌肉减少症的相关因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 FGF21、Irisin 水平对老年 2 型糖尿病患者合并肌肉减少症的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者肌肉相关参数比较 观察组患者 RASM、握力、步速、尺骨前肌厚度、尺骨前肌质量、骨外侧肌厚度、骨外侧肌质量均小于对照组($P<0.01$),见表 1。

表 1 对照组与观察组老年 2 型糖尿病患者肌肉相关参数比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of muscle markers between patients in the control group and the observation group

指 标	对照组 (<i>n</i> = 100)	观察组 (<i>n</i> = 106)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
RASM(kg/m ²)	8.26±2.34	5.45±1.79	9.713	<0.001
握力(kg)	19.24±4.16	14.07±3.52	9.648	<0.001
步速(m/s)	1.49±0.42	0.71±0.15	17.948	<0.001
尺骨前肌厚度(cm)	3.04±0.52	2.81±0.45	3.400	0.001
尺骨前肌质量(g)	14.21±3.93	12.37±3.55	3.530	0.001
骨外侧肌厚度(cm)	1.83±0.32	1.64±0.29	4.470	<0.001
骨外侧肌质量(g)	19.35±3.18	16.46±2.79	6.944	<0.001

2.2 2 组患者血清 FGF21、Irisin 水平比较 观察组患者血清 FGF21 水平高于对照组,血清 Irisin 水平低于对照组($P<0.01$),见表 2。

表 2 对照组与观察组老年 2 型糖尿病患者血清 FGF21、Irisin 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum FGF21 and Irisin levels in the control group and observation group

组 别	例数	FGF21(ng/L)	Irisin(μg/L)
对照组	100	123.71±20.47	167.39±26.71
观察组	106	147.39±25.28	142.15±20.38
<i>t</i> 值		7.363	7.651
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 血清 FGF21、Irisin 水平的相关性分析 Pearson 相关分析显示,老年 2 型糖尿病合并肌肉减少症患者中血清 FGF21 水平与 Irisin 水平呈负相关($r/P=-0.420/<0.001$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析老年 2 型糖尿病患者并发肌肉减少症的影响因素 以老年 2 型糖尿病患者是否并发肌肉减少症为因变量(是=1,否=0),以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分

析,结果显示:FGF21 高是老年 2 型糖尿病患者并发肌肉减少症的独立危险因素,RASM 高、握力高、步速高、尺骨前肌厚度高、尺骨前肌质量高、骨外侧肌厚度高、骨外侧肌质量高、Irisin 高为独立保护因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 3。

表 3 老年 2 型糖尿病患者并发肌肉减少症的多因素 Logistic 回归分析

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

影响因素	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
RASM 高	-0.378	0.114	11.014	0.001	0.685	0.548~0.857
握力高	-0.370	0.109	11.499	0.001	0.691	0.558~0.856
步速高	-0.454	0.145	9.809	0.002	0.635	0.478~0.844
尺骨前肌厚度高	-0.337	0.119	8.014	0.005	0.714	0.565~0.902
尺骨前肌质量高	-0.326	0.135	5.822	0.016	0.722	0.554~0.941
骨外侧肌厚度高	-0.393	0.142	7.661	0.006	0.675	0.511~0.892
骨外侧肌质量高	-0.354	0.141	6.297	0.012	0.702	0.532~0.925
FGF21 高	1.145	0.411	7.759	0.004	3.142	1.404~7.032
Irisin 高	-0.337	0.103	10.697	0.001	0.714	0.583~0.874

2.5 血清 FGF21、Irisin 水平对老年 2 型糖尿病患者合并肌肉减少症的诊断价值 绘制血清 FGF21、Irisin 水平诊断老年 2 型糖尿病患者合并肌肉减少症的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 FGF21、Irisin 水平及二者联合诊断老年 2 型糖尿病患者合并肌肉减少症的 AUC 分别为 0.783、0.816、0.888,二者联合的 AUC 较大、诊断价值更高($Z/P=2.655/0.008$ 、 $2.164/0.030$),见表 4、图 1。

表 4 血清 FGF21、Irisin 水平对老年 2 型糖尿病患者合并肌肉减少症的诊断价值

Tab.4 Diagnostic value of serum FGF21 and Irisin levels in elderly patients with type 2 diabetes mellitus complicated with sarcopenia

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
FGF21	137.45 ng/L	0.783	0.722~0.844	0.613	0.760	0.373
Irisin	156.92 μg/L	0.816	0.757~0.874	0.717	0.760	0.477
二者联合		0.888	0.841~0.935	0.906	0.700	0.606

3 讨 论

随着人口老龄化的加剧,老年 2 型糖尿病合并肌肉减少症的患病率逐年上升^[11]。杨伟等^[12]报道了肌肉减少症是一种与年龄相关的疾病,其特征是骨骼肌质量减少和功能丧失,被认为是老年 2 型糖尿病患者的一种并发症。2 型糖尿病会加速肌肉质量和功能的下降,同时肌肉减少症会导致葡萄糖代谢紊乱、身体活

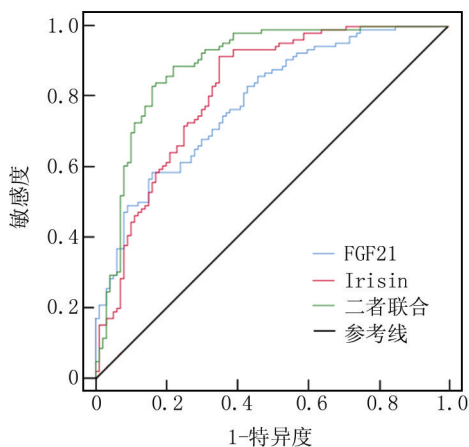


图 1 血清 FGF21、Irisin 水平诊断老年 2 型糖尿病合并肌肉减少症的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum FGF21 and Irisin levels in the diagnosis of type 2 diabetes mellitus complicated with sarcopenia in the elderly

动减少,增加糖尿病的风险。因此,老年 2 型糖尿病患者常并发肌肉减少症,这不仅严重影响患者的生活质量,还显著增加了其跌倒、骨折及死亡的风险^[13]。因此,寻找有效的生物标志物,对老年糖尿病患者肌肉减少症进行早期诊断和干预,具有极其重要的临床意义。本研究通过检测血清 FGF21 和 Irisin 水平,分析了这 2 种因子对老年糖尿病患者肌肉减少症的诊断价值。

本研究显示,与单纯老年 2 型糖尿病患者相比,合并肌肉减少症的患者在 RASM、握力、步速、尺骨前肌厚度及质量、骨外侧肌厚度及质量等指标上均显著降低。这一差异提示肌肉减少症患者的肌肉质量和功能存在明显衰退。维持肌肉质量和功能对保障老年人日常活动能力及生活质量具有关键作用,而 2 型糖尿病可能加剧肌肉流失和功能下降的进程。因此,对老年 2 型糖尿病患者进行肌肉减少症的早期筛查和干预,是改善其临床预后的重要措施。FGF21 是成纤维细胞生长因子家族的重要成员,在糖脂代谢调节中发挥着核心作用,其主要由肝脏分泌,少量由脂肪组织和骨骼肌产生^[14]。Balakrishnan 等^[15]报道了 FGF21 通过激活 PI3K/AKT 信号通路,调节骨骼肌的葡萄糖和脂质代谢,维持能量平衡。FGF21 可通过与靶细胞表面的 FGF 受体 1(FGFR1)及共受体 β -klotho 形成复合物,激活下游信号通路,调节细胞的代谢和功能^[6]。本研究结果显示,观察组患者血清 FGF21 水平显著高于对照组,且高水平 FGF21 是该人群发生肌肉减少症的独立危险因素。可能的机制是,糖尿病引起的慢性代谢应激、胰岛素抵抗及糖脂代谢紊乱会刺激

肝脏和脂肪组织过度分泌 FGF21。然而,长期 FGF21 水平升高可能导致骨骼肌对其敏感性下降,进而干扰 FGF21 对肌肉代谢的正常调控作用,最终促进肌肉减少症的发生^[16]。本研究 ROC 分析表明,血清 FGF21 水平对老年 2 型糖尿病合并肌肉减少症具有一定的诊断价值。这表明临床诊疗中可将血清 FGF21 水平作为辅助诊断老年糖尿病患者肌肉减少症的指标之一。

Irisin 是由 III 型纤连蛋白结构域包含蛋白 5 (FNDC5)裂解而成的一种分泌型蛋白,主要由骨骼肌在运动刺激下分泌^[17]。Irisin 具有广泛的代谢调节作用,能够促进白色脂肪棕色化,增加能量消耗,改善糖脂代谢,同时对骨骼肌的生长、发育和功能维持具有重要作用^[18]。本研究发现,观察组患者的血清 Irisin 水平显著低于对照组,且低水平的 Irisin 是老年 2 型糖尿病患者并发肌肉减少症的独立危险因素。这可能是由于在老年 2 型糖尿病患者中,其受高血糖、胰岛素抵抗等因素的影响,骨骼肌的运动能力和代谢功能下降,导致 Irisin 的分泌减少,而 Irisin 分泌减少又会进一步削弱其对骨骼肌的保护作用,抑制肌肉细胞的增殖和分化,促进肌肉细胞凋亡,导致肌肉质量和功能降低^[19]。此外,Irisin 还可以通过调节线粒体功能,维持肌肉细胞的能量稳态。当 Irisin 水平降低时,线粒体功能受损,能量代谢紊乱,加速肌肉减少症的发展^[20]。ROC 曲线分析显示了血清 Irisin 水平对老年 2 型糖尿病合并肌肉减少症有一定的诊断价值,这表明血清 Irisin 水平在老年糖尿病患者肌肉减少症的诊断中可能具有重要作用。

本研究还发现,老年 2 型糖尿病合并肌肉减少症患者的血清 FGF21 与 Irisin 水平呈显著负相关。这一现象可能与两者在糖脂代谢和肌肉调节中的拮抗作用有关:升高的 FGF21 可能抑制 Irisin 的分泌或信号转导,从而削弱其对骨骼肌的保护作用;而 Irisin 水平降低则可能加剧糖脂代谢紊乱,进一步刺激 FGF21 分泌,形成恶性循环。在诊断价值方面,FGF21 与 Irisin 联合检测的 AUC 达 0.888,显著优于单一指标检测,表明 2 项指标联合可显著提升老年糖尿病患者肌肉减少症的诊断准确性。这一发现为临床提供了更可靠的评估手段,通过同步检测这 2 个指标,能更全面地评估患者的肌肉代谢状态,有利于早期识别高风险患者。需要注意的是,本研究存在地域局限性及样本量不足等缺陷,可能影响结果的普适性,未来需通过多中心、大样本研究进一步验证上述结论。

4 结 论

综上所述,老年 2 型糖尿病合并肌肉减少症患者血

清 FGF21 水平升高,Irisin 水平降低,二者呈负相关。血清 FGF21 和 Irisin 水平对老年糖尿病患者肌肉减少症具有一定的诊断价值,联合检测可提高诊断的准确性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张艺、吴曼:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;文燕、姜玉婷:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;金雪莲、张成林:实施研究过程,资料搜集整理;张羿:进行统计学分析

参考文献

[1] Liu L, Zhang J, Cheng Y, et al. Gut microbiota: A new target for T2DM prevention and treatment[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 11 (13): 958218-958231. DOI: 10. 3389/fendo. 2022.958218.

[2] Hashimoto Y, Takahashi F, Okamura T, et al. Diet, exercise, and pharmacotherapy for sarcopenia in people with diabetes[J]. Metabolism, 2023, 6 (144): 155585-155596. DOI: 10.1016/j. metabol. 2023.155585.

[3] Purnamasari D, Tetraswi EN, Kartiko GJ, et al. Sarcopenia and chronic complications of type 2 diabetes mellitus [J]. Rev Diabet Stud, 2022, 18(3):157-165. DOI: 10.1900/RDS.2022.18.157.

[4] Sanz-Cánovas J, López-Sampalo A, Cobos-Palacios L, et al. Management of type 2 diabetes mellitus in elderly patients with frailty and/or sarcopenia[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19 (14):8677-8691. DOI: 10.3390/ijerph19148677.

[5] Wong BW, Thu WPP, Chan YH, et al. Association of sarcopenia with important health conditions among community-dwelling Asian women[J]. PLoS One, 2023, 18(1):e0281144-e0281152. DOI: 10.1371/journal.pone.0281144.

[6] 金燕,王雪,阎春英,等.血清 GDF-8、VEGF、FGF21 水平与肝硬化患者肌肉减少症发生的关系[J]. 疑难病杂志, 2024, 23 (12):1455-1459. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.009.

[7] Peng J, Yu L, Huang L, et al. Hepatic sialic acid synthesis modulates glucose homeostasis in both liver and skeletal muscle[J]. Mol Metab, 2023, 10(78): 101812-101824. DOI: 10.1016/j. molmet. 2023.101812.

[8] 董政沁,郑琦,吴关贺,等.鸢尾素、运动、疾病与健康的新关联

[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(18):3897-3905. DOI: 10.12307/2025.668.

[9] 陈明贤,左群.鸢尾素与骨代谢研究进展[J].中国骨质疏松杂志, 2024, 30(5):739-744. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2024.05.021.

[10] 中华医学会糖尿病学分会.中国糖尿病防治指南(2024 版)[J].中华糖尿病杂志, 2025, 17(1):16-139. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20241203-00705.

[11] 姬春晖,李月,韩欣悦,等.社区老年 2 型糖尿病患者合并肌肉减少症的影响因素分析[J].中华老年多器官疾病杂志, 2024, 23(6):436-441. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.06.095.

[12] 杨伟,王洁好.老年糖尿病患者合并肌肉减少症发病机制及治疗研究进展[J].疑难病杂志, 2024, 23(9):1131-1135. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.020.

[13] 马国翠.老年 2 型糖尿病患者血糖波动和肌肉减少症的相关性研究[D].蚌埠:蚌埠医学院, 2023.

[14] Geng L, Lam KSL, Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: From bench to clinic[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(11):654-667. DOI: 10.1038/s41574-020-0386-0.

[15] Balakrishnan R, Thurmond DC. Mechanisms by which skeletal muscle myokines ameliorate insulin resistance[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9):4636-4651. DOI: 10.3390/ijms23094636.

[16] 刘然,徐龙飞,魏爱丽,等.运动诱导的肌肉因子对肥胖相关代谢异常的调控[J].生命的化学, 2022, 42(9):10-15. DOI: 10.2982/sc68946-429-10-15.

[17] Liu S, Cui F, Ning K, et al. Role of irisin in physiology and pathology[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 26(13):962968-962981. DOI: 10.3389/fendo.2022.962968.

[18] Alves HR, Lomba GSB, Goncalves-de-Albuquerque CF, et al. Irisin, exercise, and COVID-19[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 7(17):879066-879082. DOI: 10.3389/fendo.2022.879066.

[19] Guo M, Yao J, Li J, et al. Irisin ameliorates age-associated sarcopenia and metabolic dysfunction[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2023, 14(1):391-405. DOI: 10.1002/jcsm.13141.

[20] Srinivasa S, Suresh C, Mottla J, et al. FNDC5 relates to skeletal muscle IGF-I and mitochondrial function and gene expression in obese men with reduced growth hormone[J]. Growth Horm IGF Res, 2016, 2(26):36-41. DOI: 10.1016/j.ghir.2015.12.008.

(收稿日期:2025-04-24)

作者 · 编者 · 读者

关于对冒用我刊名义进行非法征稿活动的郑重声明

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

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

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.013

论著 · 临床

2 型糖尿病患者糖脂代谢水平和血尿酸水平与糖尿病视网膜病变的相关性

毛晓婷, 文雯, 李东伟

基金项目: 湖南省卫健委科研计划课题(B2016220)

作者单位: 410015 湖南省长沙市第三医院眼科

通信作者: 毛晓婷, E-mail: 52667307@ qq.com



【摘要】目的 观察 2 型糖尿病(T2DM)患者糖尿病视网膜病变(DR)的发生与糖脂代谢及血尿酸(SUA)水平的关系。方法 选取 2021 年 9 月—2022 年 9 月在长沙市第三医院眼科收治的 2 型糖尿病患者 97 例,根据有无 DR 将患者分为非 DR 组($n=42$)和 DR 组($n=55$)。比较 2 组临床资料及血清糖代谢指标[空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹胰岛素(FINS)]、脂代谢指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、血尿酸(SUA)水平,采用 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 DR 的危险因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析生化指标对 T2DM 患者发生 DR 的预测价值。结果 DR 组 DM 病程及血清 FPG、 HbA_{1c} 、TC、TG、LDL-C、SUA 水平均高于 NDR 组($t/P=3.784/<0.001$ 、 $3.830/<0.001$ 、 $4.790/<0.001$ 、 $2.912/0.005$ 、 $3.544/<0.001$ 、 $2.168/0.033$ 、 $2.429/0.018$),2 组患者血清 FINS、HDL-C 水平等比较差异无统计学意义($P>0.05$)。Logistic 回归分析显示,DM 病程长、 HbA_{1c} 高、TG 高、SUA 高是 T2DM 患者 DR 发生的危险因素[$OR(95\%CI)=1.111(1.021\sim1.208)$ 、 $2.722(1.182\sim6.272)$ 、 $1.034(1.019\sim1.048)$ 、 $3.014(1.278\sim7.111)$, $P<0.05$]。ROC 曲线分析显示,DM 病程及血清 HbA_{1c} 、TG、SUA 预测 DR 的曲线下面积分别为 0.740、0.767、0.721、0.693,血清 HbA_{1c} 预测价值高于其他指标($Z=1.372$ 、 1.075 、 1.499 、 1.268 , P 均 <0.001)。结论 T2DM 患者 DR 病变与 DM 病程、 HbA_{1c} 、TG、SUA 水平密切相关,对 DR 的发生有较好的预测价值。

【关键词】 2 型糖尿病;糖尿病视网膜病变;糖脂代谢;血尿酸;相关性

【中图分类号】 R587.1;R774.1

【文献标识码】 A

Correlation between glucose and lipid metabolism and serum uric acid levels in type 2 diabetes patients and diabetes retinopathy Mao Xiaoting, Wen Wen, Li Dongwei. Department of Ophthalmology, Changsha Third Hospital, Hunan, Changsha 410015, China

Funding program: Key Research and Development Plan of Hunan Province (B2016220)

Corresponding author: Mao Xiaoting, E-mail: 52667307@ qq.com

【Abstract】 Objective To observe the relationship between diabetic retinopathy (DR), glucose and lipid metabolism and serum uric acid (SUA) level in patients with type 2 diabetes (T2DM). Methods Ninety-seven patients with type 2 diabetes who were admitted to the ophthalmology department of Changsha Third Hospital from September 2021 to September 2022 were selected and divided into non DR group ($n=42$) and DR group ($n=55$) according to the presence or absence of DR. Clinical data and serum glucose metabolism indicators [fasting blood glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), fasting insulin (FINS)], lipid metabolism indicators [total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C)], and serum uric acid (SUA) levels were compared between the two groups. Logistic regression was used to analyze the risk factors for DR in T2DM patients, The predictive value of biochemical indicators on the occurrence of DR in T2DM patients was analyzed by subject performance characteristic curve (ROC). Results The course of DM and serum levels of FPG, HbA_{1c} , TC, TG, LDL-C, and SUA in DR group were higher than those in NDR group ($t/P=3.784/<0.001$, $3.830/<0.001$, $4.790/<0.001$, $2.912/0.005$, $3.544/<0.001$, $2.168/0.033$, and $2.429/0.018$). There was no significant difference in serum FINS, SUA levels between the two groups ($P>0.05$). Logistic regression analysis showed that long duration of DM, high HbA_{1c} , high TG, and high SUA were risk factors for DR in T2DM patients [$OR(95\%CI)=1.111(1.021\sim1.208)$, $2.722(1.182\sim6.272)$, $1.034(1.019\sim1.048)$, $3.014(1.278\sim7.111)$, $P<0.05$]. The ROC curve

analysis showed that the course of DM and the area under the curve for predicting DR by serum HbA_{1c}, TG, and SUA were 0.740, 0.767, 0.721, and 0.693, respectively. The predictive value of serum HbA_{1c} was higher than other indicators ($Z=1.372$, 1.075, 1.499, and 1.268, all $P<0.001$). **Conclusion** DR lesions in T2DM patients are closely related to the course of DM, HbA_{1c}, TG, and SUA levels, and have good predictive value for the occurrence of DR.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Diabetic retinopathy; Glycolipid metabolism; Serum uric acid; Correlation

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是最常见的糖尿病微血管并发症之一,是导致人群视力障碍和不可逆致盲的主要原因^[1-2]。根据文献报道^[3],糖尿病视网膜病变的严重程度与糖尿病病程延长、糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平升高、蛋白尿产生、血糖和血脂水平异常有关。现阶段,临床上常用的检测血糖控制程度和糖代谢异常程度的主要指标是 HbA_{1c} 和空腹血糖(FPG),这 2 项指标的应用对糖尿病的治疗和并发症的防治具有重要作用^[4]。本研究通过检测糖脂代谢水平和血尿酸水平,分析影响 2 型糖尿病(T2DM)患者糖尿病视网膜病变发生的危险因素,旨在为临床预防糖尿病视网膜病变提供相关检测指标,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 9 月—2022 年 9 月在长沙市第三医院眼科收治的 2 型糖尿病患者 97 例。根据 2017 年美国眼科学会糖尿病视网膜病变指南,按是否发生 DR 分为 DR 组 42 例和无 DR 组 55 例(NDR 组)。2 组患者在性别、年龄、体质量指数(BMI)、收缩压、舒张压、糖尿病家族遗传史等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),DR 组糖尿病病程大于 NDR 组($P<0.01$),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 [KY-EC(快审)-2025-025],患者及家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 NDR 组与 DR 组患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between NDR group and DR group

项 目	NDR 组($n=55$)	DR 组($n=42$)	χ^2/t 值	P 值
男/女(例)	31/24	27/15	0.622	0.430
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	56.27 $\pm$ 10.11	58.51 $\pm$ 8.95	1.136	0.259
DM 病程($\bar{x}\pm s$,年)	9.24 $\pm$ 2.94	12.05 $\pm$ 4.07	3.784	<0.001
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	25.42 $\pm$ 4.26	26.21 $\pm$ 3.13	1.053	0.295
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	83.22 $\pm$ 12.22	80.43 $\pm$ 14.07	1.043	0.299
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	136.22 $\pm$ 20.24	139.52 $\pm$ 21.48	0.774	0.440
家族遗传史[例(%)]	30(54.55)	24(57.14)	0.065	0.799

1.2 病例选择标准 纳入标准:(1)全部患者均符合 2 型糖尿病的诊断标准,有糖尿病的临床表现,空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L 或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L HbA_{1c} $\geq 6.5\%$,或糖耐量试验 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。

(2)能配合进行眼底照相,生成的图像显示清晰的眼底血管轮廓,没有模糊的边界或完全模糊。排除标准:(1)既往有原发肾脏疾病、肾功能不全、病毒性肝炎、白血病、恶性肿瘤等可导致血尿酸升高的疾病;(2)既往有视网膜血管阻塞、动脉粥样硬化、高血压、血液病或糖尿病眼底折叠症,或视网膜脱离、视网膜肿瘤或其他相关疾病;(3)既往有促进尿酸排泄或抑制尿酸合成的药物使用;(4)既往行肾透析或肾移植的患者;(5)伴发心力衰竭、恶性肿瘤或妊娠者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 眼底检查:使用光学相干断层扫描(OCT)和眼底荧光血管造影(FFA)检查有无糖尿病视网膜病变。

1.3.2 血糖、血脂、血尿酸水平测定:患者入院次日清晨抽取空腹肘静脉血 10 ml,离心留取血清放置于-70℃下保存待测。采用全自动生化分析仪测定空腹血糖(FPG)、HbA_{1c}、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),放射免疫法测定空腹胰岛素(FINS)水平;尿酸酶过氧化物酶抗坏血酸氧化酶法测定血尿酸(SUA)水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 DR 的危险因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血糖、血脂、血尿酸预测 DR 发生的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 FPG、HbA_{1c}、FINS 水平比较 DR 组血清 FPG、HbA_{1c}水平高于 NDR 组($P<0.01$),2 组血清 FINS 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 NDR 组与 DR 组血清 FPG、HbA_{1c}、FINS 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab.2 Comparison of serum FPG, HbA_{1c}, and FINS levels between NDR group and DR group

组 别	例数	FPG(mmol/L)	HbA _{1c} (%)	FINS(mIU/L)
NDR 组	55	8.18 $\pm$ 2.05	7.10 $\pm$ 2.11	11.73 $\pm$ 4.76
DR 组	42	10.24 $\pm$ 2.99	9.41 $\pm$ 2.64	12.04 $\pm$ 4.84
t 值		3.830	4.790	0.316
P 值		<0.001	<0.001	0.753

2.2 2 组血脂及 SUA 水平比较 DR 组血清 TC、TG、LDL-C 和 SUA 水平明显高于 NDR 组 ($P<0.05$), 2 组血清 HDL-C 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

2.3 Logistic 多因素回归分析糖尿病视网膜病变发生的危险因素 以 T2DM 患者是否发生糖尿病视网膜病变为因变量, 上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行 Logistic 多因素回归分析, 结果显示, DM 病程长、HbA_{1c} 高、TG 高、SUA 高是 T2DM 患者 DR 发生的危险因素 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 Logistic 多因素回归分析 T2DM 患者发生糖尿病视网膜病变的危险因素

Tab.4 Logistic multivariate regression analysis of risk factors for diabetes retinopathy in T2DM patients

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
DM 病程长	0.105	0.044	32.237	<0.001	1.111	1.021~ 1.208
FPG 高	0.535	0.382	2.171	0.140	1.707	0.809~ 3.601
HbA _{1c} 高	1.002	0.427	6.725	0.015	2.722	1.182~ 6.272
TC 高	1.121	1.106	0.524	0.472	3.066	0.352~ 26.731
TG 高	0.033	0.008	10.139	0.009	1.034	1.019~ 1.048
LDL-C 高	0.424	0.327	0.827	0.344	1.528	0.807~ 2.893
SUA 高	1.104	0.439	15.236	0.005	3.014	1.278~ 7.111

2.4 血糖、血脂、血尿酸预测 DR 发生的价值 绘制 ROC 曲线结果显示, DM 病程及血清 HbA_{1c}、TG、SUA 预测 DR 发生的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.740、0.767、0.721、0.693, 且 HbA_{1c} 预测价值高于其他指标 ($Z=1.372$ 、1.499、1.268, $P<0.001$), 见表 5、图 1。

表 5 血糖、血脂、血尿酸预测 DR 发生的价值比较
Tab.5 Comparison of values of blood glucose, lipid, and uric acid in predicting DR occurrence

变 量	Cut-off 值	AUC(95%CI)	敏感度	特异度	约登指数
DM 病程	11.05 年	0.740(0.639~0.841)	0.571	0.782	0.353
HbA _{1c}	8.70%	0.767(0.672~0.862)	0.619	0.818	0.437
TG	2.12 mmol/L	0.721(0.617~0.826)	0.500	0.909	0.409
SUA	301 μ mol/L	0.693(0.588~0.797)	0.810	0.537	0.347

表 3 NDR 组与 DR 组血脂及 SUA 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)						
Tab.3 Comparison of Blood Lipid and SUA Levels between the NDR and DR Groups						
组 别	例数	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	SUA(μ mol/L)
NDR 组	55	4.28 $\pm$ 1.04	1.59 $\pm$ 0.65	2.81 $\pm$ 0.74	1.16 $\pm$ 0.31	281.61 $\pm$ 69.55
DR 组	42	5.30 $\pm$ 2.08	2.14 $\pm$ 0.83	3.20 $\pm$ 0.97	1.17 $\pm$ 0.32	324.74 $\pm$ 97.70
t 值		2.912	3.544	2.168	0.155	2.429
P 值		0.005	<0.001	0.033	0.877	0.018

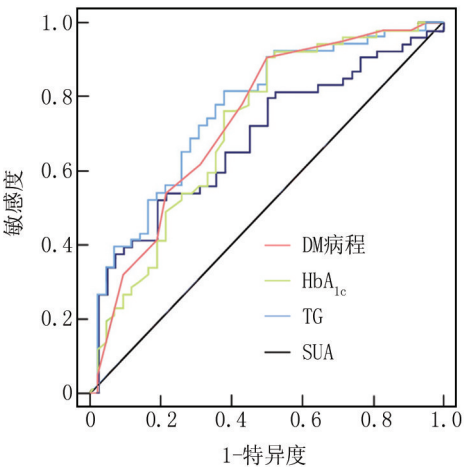


图 1 血糖、血脂、血尿酸预测 DR 发生的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curve for predicting DR occurrence by blood glucose, lipid, and uric acid

3 讨 论

DR 的高发病率和高致残率不仅严重影响患者的身心健康, 而且给医疗体系和社会带来了沉重的负担^[5]。已有研究表明^[6], 糖尿病慢性并发症的发生部位与长期高血糖、高脂血症、糖代谢异常、脂代谢异常引起的氧化应激等途径的激活有关。目前研究普遍认为^[7], 当病程超过 10 年时, 糖尿病患者发生 DR 的风险呈线性增加, 并且 DM 的持续时间是发生 DR 的独立危险因素。本研究结果与以往文献报道一致^[6,8]。在本研究中, DR 组 DM 的平均病程约为 13 年, 显著高于 NDR 组, 而多因素 Logistic 回归分析提示 DM 病程长是 DR 发生的危险因素。当 DM 病程超过 10 年时, 应警惕 DR 的发生, 通过健康教育、制定相关并发症的早期筛查方案、及时发现和治疗来改善患者的预后。

高血糖是诱发 DR 的重要因素, 大量研究证实, 长期慢性高血糖是慢性并发症的主要原因^[7,9]。而 HbA_{1c} 是反映血糖控制的敏感指标, 有文献报道糖尿病患者血糖控制与 DR 的发生发展密切相关^[10]。本研究中, DR 患者的 HbA_{1c} 水平明显高于 NDR 患者, 多

因素 Logistic 分析结果证实, HbA_{1c} 高是 T2DM 患者发生 DR 的主要危险因素, 这与以往的研究结果一致。慢性高血糖环境可导致体内蛋白质的非酶糖基化, 导致基底膜增厚, 甚至引起血管阻塞, 阻碍氧扩散, 导致视网膜缺氧, 从而病情发展或恶化, 表明 HbA_{1c} 在 DR 的发病机制中扮演着重要的角色^[11-12]。糖尿病视网膜病变患者常伴有脂代谢紊乱, 血脂升高会促进糖尿病黄斑变性的发展, 主要表现为临床早期黄斑硬性渗出^[9,13]。本结果显示, 糖尿病视网膜病变患者的 TC、TG 和 LDL-C 水平高于非糖尿病视网膜病变组, 并进行多因素 Logistic 分析表明, TG 高是糖尿病视网膜病变的危险因素, 对糖尿病视网膜病变的发生有良好的预测价值。血脂升高可通过非酶糖化多元醇途径引起组织过氧化, 导致血管壁受损和内皮功能障碍, 血流动力学改变, 视网膜组织缺氧, 继而导致微循环障碍, 引发一系列微血管病变, 如动脉粥样硬化和眼底出血, 最终形成微血栓, 破坏视网膜屏障, 导致视网膜病变的发展^[14]。

随着研究的进展, 目前多认为尿酸水平与 DR 患者的风险增加有关。一项研究发现^[15], DM 患者玻璃体液中的葡萄糖和尿酸浓度显著高于对照组, 而进展性 DR 患者玻璃体液中的尿酸水平高于非进展性 DR 患者。提示糖尿病患者尿酸水平可能与 DR 的发生和进展有关。越来越多的研究表明, 血尿酸与糖尿病视网膜病变之间存在相关性。本结果表明, DR 组的血尿酸水平明显高于 NDR 组, 多因素 Logistic 分析结果显示, SUA 高是糖尿病患者发生视网膜病变的独立危险因素, 其预测 DR 的 AUC 值为 0.693, 表明 SUA 对 DR 的发生具有一定的风险预测价值。研究提示^[13,15], UA 可能通过促进氧化应激、增加胰岛素抵抗和促进视网膜动脉粥样硬化等多个方面参与 DR 的发生发展, 但其机制尚未完全阐明。

综上, T2DM 患者的 DR 病变与 DM 病程、 HbA_{1c} 、TG、SUA 密切相关, 因此在临床工作中应关注糖尿病患者的病程、糖脂代谢水平、血尿酸水平, 加强患者健康教育, 改善生活方式, 积极控制血糖、血脂水平, 必要时给予降尿酸药物治疗, 以全面改善糖尿病患者的代谢紊乱, 预防或延缓糖尿病相关慢性并发症的发生。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

毛晓婷: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 文雯: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核; 李东伟: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改, 进行统计学分析

参考文献

[1] 阿孜古丽·买合买提, 米日古丽·吾木哈斯木, 穆叶斯尔·哈斯

木, 等. 基于决策曲线分析系统性炎症因子对 2 型糖尿病的预测价值[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(11): 1153-1157. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.007.

- [2] Bascaran C, Zondervan M, Walker C, et al. Diabetic retinopathy in Africa[J]. Eye (Lond), 2022, 36(Suppl 1): 1-3. DOI: 10.1038/s41433-022-01999-3.
- [3] Wu M, Mei F, Hu K, et al. Diabetic retinopathy and cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis[J]. Acta Diabetol, 2022, 59(4): 443-459. DOI: 10.1007/s00592-021-01829-0.
- [4] Kaur P, Kotru S, Singh S, et al. miRNA signatures in diabetic retinopathy and nephropathy: delineating underlying mechanisms[J]. J Physiol Biochem, 2022, 78(1): 19-37. DOI: 10.1007/s13105-021-00867-0.
- [5] 杨洁, 丁文萃, 王海英, 等. 含动态血糖分析的 2 型糖尿病慢性并发症风险预测模型及效能评价[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(8): 822-827. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.009.
- [6] Hu Z, Mao X, Chen M, et al. Single-cell transcriptomics reveals novel role of microglia in fibrovascular membrane of proliferative diabetic retinopathy[J]. Diabetes, 2022, 71(4): 762-773. DOI: 10.2337/db21-0551.
- [7] Little K, Llorian-Salvador M, Scullion S, et al. Common pathways in dementia and diabetic retinopathy: Understanding the mechanisms of diabetes-related cognitive decline[J]. Trends Endocrinol Metab, 2022, 33(1): 50-71. DOI: 10.1016/j.tem.2021.10.008.
- [8] Jabbehdari S, Sallam AB. Gut microbiome and diabetic retinopathy[J]. Eur J Ophthalmol, 2022, 32(5): 2494-2497. DOI: 10.1177/11206721221083068.
- [9] Sunness JS, Schechet SA. Diabetic retinopathy in pregnancy[J]. Jama Ophthalmol, 2022, 140(5): 495. DOI: 10.1007/s10792-014-9906-z.
- [10] Coney JM, Scott AW. Racial disparities in the screening and treatment of diabetic retinopathy[J]. J Natl Med Assoc, 2022, 114(2): 171-181. DOI: 10.1016/j.jnma.2021.12.011.
- [11] Guo Y, Liu S, Xu H. Uric acid and diabetic retinopathy: A systematic review and Meta-analysis[J]. Front Public Health, 2022, 10: 906760. DOI: 10.3389/fpubh.2022.906760.
- [12] 王琼, 朱燕亭, 闫晓辉, 等. 糖尿病肾病患者贫血与肾功能、微炎症状态的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(6): 609-612, 618. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.06.011.
- [13] Zhang Z, Zhou Y, Zhao H, et al. Association between pathophysiological mechanisms of diabetic retinopathy and Parkinson's disease[J]. Cell Mol Neurobiol, 2022, 42(3): 665-675. DOI: 10.1007/s10571-020-00953-9.
- [14] Takkar B, Sheemar A, Jayasudha R, et al. Unconventional avenues to decelerate diabetic retinopathy[J]. Surv Ophthalmol, 2022, 67(6): 1574-1592. DOI: 10.1016/j.survophthal.2022.06.004.
- [15] Feng L, Liang L, Zhang S, et al. HMGB1 downregulation in retinal pigment epithelial cells protects against diabetic retinopathy through the autophagy-lysosome pathway[J]. Autophagy, 2022, 18(2): 320-339. DOI: 10.1080/15548627.2021.1926655.

(收稿日期: 2025-02-09)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.014

论著 · 临床

嵌顿性输尿管结石患者钬激光碎石术后输尿管狭窄的影响因素分析及列线图预测模型构建

周绍华, 罗淇元, 叶木石, 邵泓超, 高文彬



基金项目: 广东省卫生健康委员会科研项目 (20220532)

作者单位: 524000 广东湛江, 广东医科大学附属第一医院泌尿外科

通信作者: 叶木石, E-mail: 63663163@ qq.com

【摘要】目的 分析嵌顿性输尿管结石 (IUC) 患者钬激光碎石术 (HLL) 后输尿管狭窄 (US) 的影响因素, 并构建预测 US 风险的列线图。**方法** 选取 2015 年 7 月—2024 年 11 月广东医科大学附属第一医院泌尿外科行 HLL 的 IUC 患者 679 例, 并按 7 : 3 比例分成建模集 ($n=475$) 和验证集 ($n=204$)。患者术后均完成 6 个月的随访, 根据是否发生 US 将建模集患者分为 US 组 ($n=54$) 和非 US 组 ($n=421$)。多因素 Logistic 回归分析 IUC 患者 HLL 术后发生 US 的影响因素; 基于影响因素构建相关预测模型, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 根据曲线下面积 (AUC) 评价模型的区分度, 采用校准曲线评价其准确度, 并利用验证集行外部验证。**结果** 建模集患者 HLL 术后 US 发生率为 11.37% ($54/475$); US 组输尿管嵌顿时间 >3 个月、结石直径 >1 cm、中重度肾积水、合并息肉、黏膜损伤比例高于非 US 组 ($\chi^2/P=8.379/0.004, 9.624/0.002, 8.238/0.004, 6.293/0.012, 10.813/0.001$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 输尿管嵌顿时间 >3 个月、结石直径 >1 cm、中重度肾积水、合并息肉、黏膜损伤为 IUC 患者 HLL 后发生 US 的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=2.779(1.271\sim6.077), 4.056(2.069\sim7.952), 4.483(2.156\sim9.321), 4.409(2.145\sim9.063), 3.533(1.843\sim6.775)$]; 依据上述 5 项因素构建预测 HLL 术后 US 风险的列线图模型, 并行内外部验证, 发现建模集、验证集 AUC 分别为 0.821 ($95\%CI 0.771\sim0.872$)、0.803 ($95\%CI 0.753\sim0.854$), 校准曲线的拟合度均较好。**结论** 根据输尿管嵌顿时间、结石直径、肾积水程度、合并息肉、黏膜损伤构建的列线图模型可实现对 IUC 患者 HLL 术后 US 发生风险的有效预测。

【关键词】 嵌顿性输尿管结石; 钬激光碎石术; 输尿管狭窄; 影响因素; 列线图

【中图分类号】 R693.4; R699.4 **【文献标识码】** A

Analysis of influencing factors of ureteral stricture after Holmium laser lithotripsy in patients with impacted ureteral calculus and construction of a nomogram prediction model Zhou Shaohua, Luo Qiyuan, Ye Mushi, Shao Hongchao, Gao Wenbin. Department of Urology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Guangdong, Zhanjiang 524000, China

Funding program: Research Project of Guangdong Provincial Health Commission (20220532)

Corresponding author: Ye Mushi, E-mail: 63663163@ qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the influencing factors of ureteral stricture (US) after holmium laser lithotripsy (HLL) in patients with impacted ureteral calculus (IUC), and to construct a nomogram for predicting the risk of US. **Methods** From July 2015 to November 2024, 679 IUC patients who underwent HLL in our hospital were recruited and assigned into a modeling set ($n=475$) and a validation set ($n=204$) in a 7:3 ratio. All patients completed a 6-month follow-up after surgery. The modeling set was divided into a US group and a non-US group based on the presence or absence of US. Data from the two subgroups were collected for univariate analysis, and logistic regression was used to screen for factors influencing US occurrence after HLL. A prediction model was constructed based on the identified factors, and the area under the ROC curve (AUC) and calibration curves were used to evaluate the model's predictive performance. External validation was performed using the validation set. **Results** The incidence of US after HLL in the modeling set was 11.37%. Ureteral impaction time >3 months [$OR(95\%CI)=2.779(1.271\sim6.077)$], stone diameter >1 cm [$OR(95\%CI)=4.056(2.069\sim7.952)$], moderate to severe hydronephrosis [$OR(95\%CI)=4.483(2.156\sim9.321)$], concomitant polyps [$OR(95\%CI)=4.409(2.145\sim9.063)$], and mucosal injury [$OR(95\%CI)=3.533(1.843\sim6.775)$] were identified as risk factors for US after HLL in IUC patients. Based on

these five factors, a nomogram model was constructed to predict the risk of US after HLL. Both internal and external validations showed that the AUC values were 0.821 (95% CI: 0.771–0.872) for the modeling set and 0.803 (95% CI: 0.753–0.854) for the validation set, and the calibration curves demonstrated good fit. **Conclusion** The nomogram model constructed based on factors including impaction time, calculus diameter, degree of hydronephrosis, presence of polyps, and mucosal injury can effectively predict the risk of US in IUC patients after HLL.

【Key words】 Impacted ureteral calculus; Holmium laser lithotripsy; Ureteral stricture; Influencing factors; Nomogram

嵌顿性输尿管结石 (impacted ureteral calculus, IUC) 为一种特殊的泌尿系结石类型^[1]。钬激光碎石术 (holmium laser lithotripsy, HLL) 在 IUC 治疗中受到临床青睐^[2]。但输尿管狭窄 (ureteral stricture, US) 仍为 IUC 患者术后一项不容忽视的并发症^[3]。当前关于 IUC 患者 HLL 术后 US 的影响因素尚不完全清楚, 且缺少有效的预测模型来对医疗决策予以指导。列线图为近年来兴起的一种直观化预测工具, 能将多因素分析结果转化成可视化的评分系统及贡献度图, 可便于医师准确地评估风险事件发生的可能性及概率高低^[4-5]。本研究分析了 IUC 患者 HLL 术后 US 的相关影响因素并构建预测其风险的列线图模型, 旨在提高对 US 的预防效果, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2015 年 7 月—2024 年 11 月广东医科大学附属第一医院泌尿外科行 HLL 的 IUC 患者 679 例, 并按 7 : 3 比例分成建模集 ($n=475$) 和验证集 ($n=204$)。建模集中男 278 例, 女 197 例; 年龄 27 ~ 79 (50.40 ± 12.96) 岁; 体质指数 (23.24 ± 3.10) kg/m^2 ; 病程 (4.73 ± 1.14) 月; 糖尿病 427 例; 吸烟史 297 例, 饮酒史 266 例; 嵌顿部位: 上段 137 例, 中段 104 例, 下段 234 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (201504-006), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①均经 CT 尿路成像 (computed tomography urography, CTU) 等影像学检查确诊为 IUC, 且为单发; ②具备 HLL 指征, 且为初次治疗; ③年龄 ≥ 20 岁; ④临床资料无缺失, 并于术后获取 6 个月的随访数据。(2) 排除标准: ①术前已存在 US 或其他泌尿系统疾病; ②存在器官器质性病变、癌症等严重疾病; ③放置输尿管支架; ④接受过输尿管手术。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 US 诊断标准: 患者均于术后 1、3、6 个月来院复查, 通过彩色超声发现有肾积水加重情况, 进一步通过 CTU、静脉尿路造影排除其他因素所致的积水加重, 则认定术后发生 US^[6]。根据是否发生 US 将建模集患

者分为 US 组 ($n=54$) 和非 US 组 ($n=421$)。

1.3.2 资料收集: (1) 临床资料收集: 性别、年龄、体质指数、嵌顿时间、患侧、嵌顿部位、结石直径、肾积水程度 (肾脏在形态、大小等方面均基本正常, 肾集合系统分离 2~3 cm 判定为轻度; 肾体积略微增大, 肾实质略微变薄, 肾集合系统分离 3~4 cm, 可见肾盏显著扩张判定为中度; 肾体积增大, 肾实质显著变薄甚至消失, 肾盏极度扩张判定为重度^[7])、是否合并息肉、是否合并尿路感染、是否黏膜损伤、手术时间、术后有无结石残留 (CTU 或超声检查显示仍存在结石, 且直径 > 4 mm 判定为结石残留); (2) 术前实验室指标收集: 采集患者入院次日 5 ml 空腹静脉血, 离心后检测血红蛋白 (Hb)、白细胞计数 (WBC)、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP), 试剂盒均购自南京建成生物工程研究所; 血肌酐 (SCr) 水平用 HITACH7060 型全自动生化分析仪检测, 试剂盒购自上海瓦兰生物科技有限公司。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 2 组间比较采用 t 检验; 计数资料以频数/构成比 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验; 多因素 Logistic 回归分析 IUC 患者 HLL 术后发生 US 的影响因素, 使用 R 软件内的 rms 包构建列线图模型; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 根据曲线下面积 (AUC) 评价模型的区分度, 采用校准曲线评价其准确度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 建模集 IUC 患者临床资料及 HLL 术后 US 发生情况 建模集 IUC 患者 475 例中, 患侧: 左侧 181 例, 右侧 294 例; 输尿管嵌顿时间 1~6 (2.87 ± 0.79) 月; 输尿管嵌顿部位: 上段 137 例, 中段 104 例, 下段 234 例; 结石直径: ≤ 1 cm 294 例, > 1 cm 181 例; 肾积水程度: 轻度 228 例, 中重度 247 例; 合并息肉 104 例, 合并尿路感染 285 例, 黏膜损伤 184 例; 术后结石残留 49 例。术后 US 的发生率为 11.37% (54/475)。

2.2 2 组 IUC 患者临床资料比较 US 组输尿管嵌顿时间 > 3 个月、结石直径 > 1 cm、中重度肾积水、合并息肉、黏膜损伤比例高于非 US 组 ($P < 0.05$); 2 组其他临床资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 非 US 组与 US 组 IUC 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between non-US group and US group of IUC patients

项 目	非 US 组(<i>n</i> =421)	US 组(<i>n</i> =54)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	241(57.24)	2.506	0.113
	女	180(42.76)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	50.54±13.96	49.28±12.57	0.631	0.528
体质量指数($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.21±2.97	23.47±3.05	0.604	0.546
输尿管嵌顿时间[例(%)]	≤3 个月	180(42.76)	8.379	0.004
	>3 个月	241(57.24)		
患侧[例(%)]	左侧	159(37.77)	0.179	0.672
	右侧	262(62.23)		
输尿管嵌顿部位[例(%)]	上段	123(29.22)	3.287	0.193
	中段	87(20.67)		
	下段	211(50.12)		
结石直径[例(%)]	≤1 cm	271(64.37)	9.624	0.002
	>1 cm	150(35.63)		
肾积水程度[例(%)]	轻度	212(50.36)	8.238	0.004
	中重度	209(49.64)		
合并息肉[例(%)]	85(20.19)	19(35.19)	6.293	0.012
合并尿路感染[例(%)]	248(58.91)	37(68.52)	1.842	0.175
黏膜损伤[例(%)]	152(36.10)	32(59.26)	10.813	0.001
手术时间($\bar{x}\pm s$, min)	61.28±13.51	58.31±11.75	1.542	0.124
术后结石残留[例(%)]	41(9.74)	8(14.81)	1.333	0.248
WBC($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)	6.67±1.64	6.39±1.58	1.186	0.236
hs-CRP($\bar{x}\pm s$, mg/L)	12.38±2.51	12.53±2.74	0.409	0.683
Hb($\bar{x}\pm s$, g/L)	113.61±8.35	112.85±9.40	0.620	0.535
SCr($\bar{x}\pm s$, μmol/L)	111.59±9.27	110.26±8.87	0.997	0.319

2.3 多因素 Logistic 回归分析 IUC 患者 HLL 术后发生 US 的影响因素 以 IUC 患者 HLL 术后是否发生 US(否 = 0, 是 = 1) 为因变量, 以表 1 中 *P* < 0.05 项目 [输尿管嵌顿时间(≤3 个月 = 0, >3 个月 = 1)、结石直径(≤1 cm = 0, >1 cm = 1)、肾积水程度(轻度 = 0, 中重度 = 1)、合并息肉(否 = 0, 是 = 1)、黏膜损伤(否 = 0, 是 = 1)] 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 输尿管嵌顿时间 >3 个月、结石直径 >1 cm、中重度肾积水、合并息肉、黏膜损伤为 IUC 患者 HLL 术后发生 US 的独立危险因素(*P* < 0.05 或 0.01), 见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析 IUC 患者 HLL 术后发生 US 的影响因素

Tab.2 Binary Logistic regression analysis of risk factors for US occurrence in IUC patients after HLL

项 目	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
常量	-5.371	0.595	81.480	<0.001	0.005	—
输尿管嵌顿时间 >3 个月	1.022	0.399	6.558	0.010	2.779	1.271~6.077
结石直径 >1 cm	1.400	0.343	16.623	<0.001	4.056	2.069~7.952
中重度肾积水	1.500	0.374	16.133	<0.001	4.483	2.156~9.321
合并息肉	1.484	0.368	16.285	<0.001	4.409	2.145~9.063
黏膜损伤	1.262	0.332	14.442	<0.001	3.533	1.843~6.775

2.4 IUC 患者 HLL 术后发生 US 风险的列线图模型构建 基于 5 项危险因素构建预测 IUC 患者 HLL 术后发生 US 风险的列线图模型, 结果显示: 嵌顿时间 >3 个月时赋予 68 分; 结石直径 >1 cm 时赋予 93 分; 中重度肾积水时赋予 100 分; 合并息肉时赋予 98.8 分; 黏膜损伤时赋予 84 分。总分在预测概率轴上的对应点, 表示患者 HLL 术后发生 US 的概率, 见图 1。

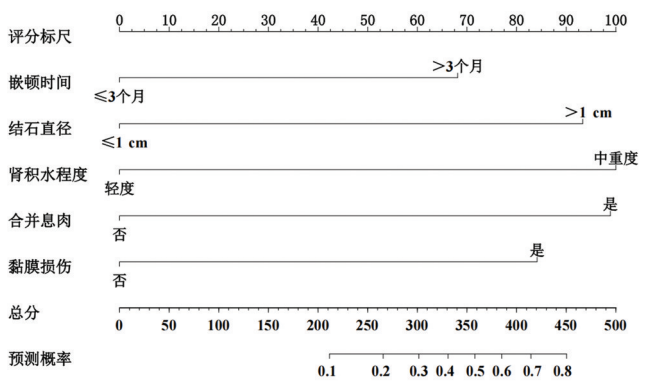


图 1 IUC 患者 HLL 术后发生 US 风险的列线图模型构建
Fig.1 Construction of a nomogram model for the risk of developing US after HLL in IUC patients

2.5 模型的内外验证 建模集和验证集预测 IUC 患者 HLL 术后发生 US 风险的 AUC 分别为 0.821 (95%CI 0.771~0.872)、0.803 (95%CI 0.753~0.854), 见图 2、3。建模集和验证集校准曲线预测 US 发生的概率均接近实际概率(见图 4、5),且建模集拟合优度 HL 检验 $\chi^2=6.179, P=0.503$,验证集拟合优度 HL 检验 $\chi^2=0.651, P=0.547$,提示预测模型的区分度和准确性均较高。

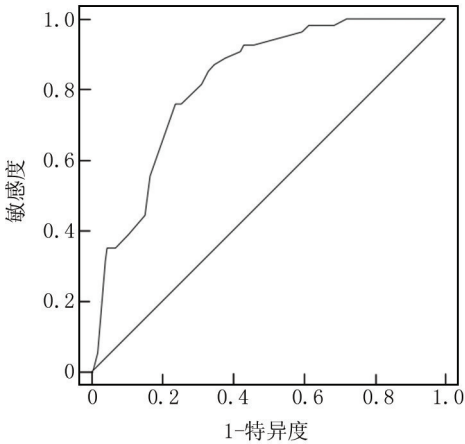


图 2 模型内部验证的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve for internal validation of the model

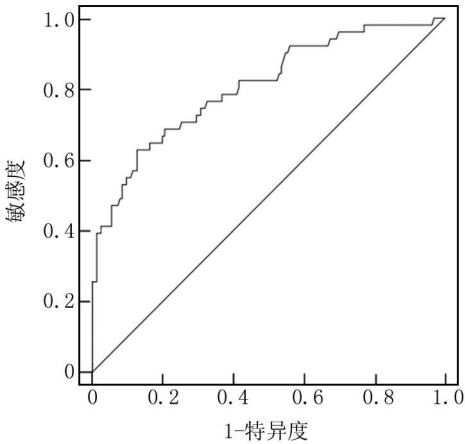


图 3 模型外部验证的 ROC 曲线

Fig.3 ROC curve for external validation of the model

3 讨论

钬激光激发所形成的能量可经光纤传导,随后作用于结石,利用钻孔效应将其高效粉碎。故 HLL 被逐渐用于 IUC 治疗中。但 HLL 术后 6 个月内可能发生 US,其发生率为 7.62%~13.00%,本研究发现,建模集 475 例患者 HLL 术后 US 发生率为 11.37%,与上述结

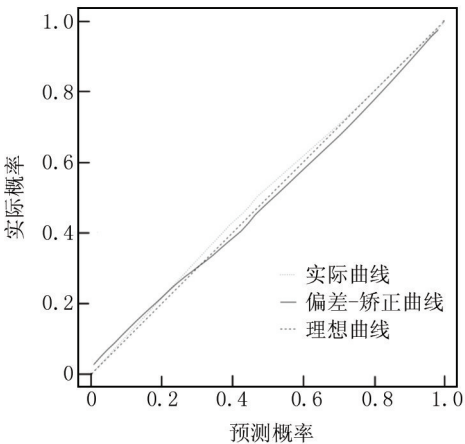


图 4 模型内部验证的校准曲线

Fig.4 Calibration curve for internal validation of the model

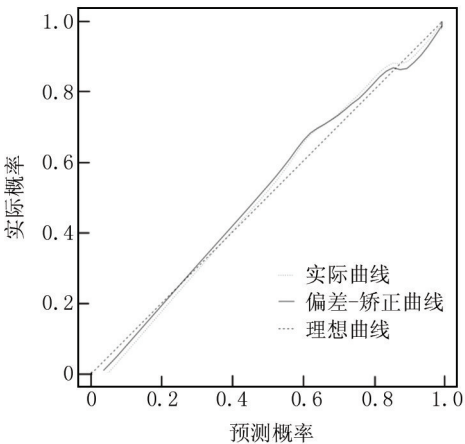


图 5 模型外部验证的校准曲线

Fig.5 Calibration curve for external validation of the model

果基本一致^[8-9]。US 为 HLL 术后严重的并发症,不仅会限制尿液的排泄,引发肾积水,还可能对肾功能造成显著性损害,使患者出现不良预后^[10]。故有必要对 HLL 术后 US 做到早预测,及早预防,以确保 IUC 患者获得较好预后。

本研究发现,输尿管嵌顿时间>3 个月、结石直径>1 cm、中重度肾积水、合并息肉、黏膜损伤和 IUC 患者 HLL 术后 US 发生有关,可能原因如下:(1)结石嵌顿时间过长可导致管壁出现炎症反应,诱导纤维化形成,加快上皮增生,致管壁发生改变,继而影响结石在输尿管内的移动,造成黏膜受损、瘢痕化,从而导致 US^[11]。(2)结石直径过大时,其于输尿管内的移动可对管壁产生较大的机械刺激,导致局部出现炎症反应,继而引起纤维化。而术中长时间的钬激光激发操作可使输尿管受到进一步的刺激,致上述病理损伤加重,从而增加

US 发生风险^[12-13]。故对于结石直径较大的 IUC 患者,术中需优化激光治疗及相关操作,尽可能减轻输尿管遭受的损伤。(3)中重度肾积水可升高肾盂内压力,加重输尿管壁损伤。且此类患者常存在炎症反应,易引起输尿管壁纤维化,提高术后狭窄风险^[14]。故对于中重度肾积水者,需于术前加强肾盂压力的监测,并了解输尿管壁状态,必要时先通过输尿管支架置入处理肾积水。术后合理应用非甾体类抗炎药控制炎症反应。对于 US 高风险者,可考虑预防性应用抗纤维化药物。(4)合并息肉可能造成输尿管壁增厚,HLL 术后易使息肉附近输尿管壁遭受的损伤加重,从而提高 US 发生风险。此外,息肉的存在会对结石产生遮挡效应,增加 HLL 操作难度,易损及输尿管壁,促使输尿管瘢痕形成,最终引起狭窄,与既往研究结果类似^[15-17]。故对合并息肉者,术中应谨慎开展钬激光操作,尽可能避免对息肉附近输尿管壁造成热损伤。如息肉较大,可考虑在 HLL 术中开展息肉切除操作,以降低术后 US 风险。(5)术中所造成的输尿管黏膜损伤可使纤维蛋白渗出物大量产生,导致成纤维细胞于损伤部位增生。在此过程中转化生长因子等物质大量释放,并于细胞外基质内加速胶原等物质沉淀,从而促进管壁纤维化^[18]。且黏膜损伤后屏障遭到破坏,致使尿液向下层组织渗透,诱发局部炎症反应,继而导致缺血损伤加重,尿液内盐类堆积,使管壁的正常修复受到影响,促进瘢痕形成,最终引起 US^[19]。故术中应注意保护黏膜,且于术后及时发现黏膜损伤并做出妥善处理,以降低 US 风险。

本研究依据 5 项因素(输尿管嵌顿时间、结石直径、肾积水程度、合并息肉、黏膜损伤)构建预测 HLL 术后发生 US 风险的列线图模型,模型中各项均对应一个权重分,用以对其影响 US 发生的程度做出反映。以总分为起点,向预测概率轴做垂线,对应的值表示 US 发生风险。模型验证显示,建模集和验证集 AUC 分别为 0.821、0.803,校准曲线的拟合度均较好,表明构建模型预测 HLL 术后发生 US 风险的效果较佳。

4 结 论

综上所述,输尿管嵌顿时间、结石直径、肾积水程度、合并息肉及黏膜损伤为 IUC 患者 HLL 术后发生 US 的影响因素,基于此构建的列线图模型可有效预测 US 风险,能帮助医护早期准确识别 US 发生高风险者,并制定预防策略,对于降低 US 风险、改善患者预后有重大意义。但本研究样本量较低,且未进行多中心验证,可能使结果具有一定局限性。后续将采用大样本量对其进行多中心验证,以便后期对其相关机制

进行深入研究。
利益冲突:所有作者声明无利益冲突
作者贡献声明

周绍华:提出研究方向、研究思路,论文撰写;罗淇元:设计研究方案、研究流程,参与撰写;叶木石:统计学分析,论文审核;邵泓超:实施研究过程,数据收集,分析整理;高文彬:进行文献调研与整理,论文修改

参考文献

[1] Yamashita S, Inoue T, Kohjimoto Y, et al. Comprehensive endoscopic management of impacted ureteral stones: Literature review and expert opinions[J]. Int J Urol, 2022, 29(8): 799-806. DOI: 10.1111/iju.14908.

[2] 李龚龙,葛玉坤,郝玉民,等.腹腔镜输尿管切开取石术与输尿管软镜钬激光碎石术治疗输尿管上段嵌顿性结石疗效比较[J].新乡医学院学报, 2023, 40(6): 538-542. DOI: 10.7683/xyxyxb.2023.06.007.

[3] Li X, Qiao J, Xiong S, et al. The surgical outcomes of reconstruction for the treatment of ureteral stricture after holmium laser lithotripsy: The comprehensive experiences[J]. Asian J Surg, 2022, 45(12): 2713-2718. DOI: 10.1016/j.asjsur.2022.03.018.

[4] Liu H, Men D, Huang J, et al. Construction of a column line chart-based predictive model for postoperative pulmonary infection severity in tracheostomized patients with cranial brain injuries[J]. Altern Ther Health Med, 2024, 30(12): 84-91.

[5] Li P, Wang K, Luo L, et al. Construction of a risk prediction model for ureteral stricture after ureteroscopic holmium laser lithotripsy[J]. J Endourol, 2024, 38(11): 1178-1184. DOI: 10.1089/end.2023.0638.

[6] 杨亮. 钬激光碎石术治疗输尿管结石后发生输尿管狭窄的危险因素分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(14): 1210-1212. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2015.014.026.

[7] 熊海云,曾小明,余明主,等.肾积水程度与经皮肾镜碎石取石术后失血的相关性[J].南昌大学学报:医学版, 2013, 53(10): 21-23. DOI: CNKI:SUN:JXYB.0.2013-10-009.

[8] 乃比江·毛拉库尔班,柔孜麦提·艾合麦提江,夏韩,等.基于贝叶斯网络模型分析输尿管结石患者碎石术后输尿管狭窄的发生因素[J].现代泌尿外科杂志, 2022, 27(11): 897-902. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2022.11.002.

[9] 杨文军,卢友,董志灵.输尿管镜下钬激光碎石术后并发输尿管狭窄的影响因素分析[J].中国当代医药, 2023, 30(7): 109-112. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2023.07.028.

[10] Tonyali S, Pietropaolo A, Emiliani E, et al. Factors associated with ureteral strictures following ureteroscopy for impacted ureteral stones? A multicenter study by EAU-YAU endourology and urolithiasis working party[J]. Actas Urol Esp (Engl Ed), 2023, 47(10): 631-637. DOI: 10.1016/j.acuroe.2023.04.005.

[11] Moretto S, Saita A, Scoffone CM, et al. Ureteral stricture rate after endoscopic treatments for urolithiasis and related risk factors: Systematic review and meta-analysis[J]. World J Urol, 2024, 42(1): 234-246. DOI: 10.1007/s00345-024-04933-2.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.015

论著 · 临床

外周血 Omentin-1、EphB2 与下肢外周动脉疾病患者介入治疗后主要不良肢体事件的相关性

刘博, 李威, 满文玲, 董畅, 姚公赞, 杨坡



基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研课题(20230303100447)

作者单位: 150000 哈尔滨医科大学附属第二医院介入科(刘博); 150000 哈尔滨医科大学附属第四医院介入科(李威、满文玲、董畅、姚公赞、杨坡)

通信作者: 杨坡, E-mail: 13704810561@163.com

【摘要】目的 探究外周血网膜素-1(Omentin-1)、促红细胞生成素肝细胞激酶受体配体 B2(EphB2)水平与下肢外周动脉疾病(PAD)患者介入治疗后主要不良肢体事件的相关性。**方法** 选择 2021 年 6 月—2023 年 6 月哈尔滨医科大学附属第二医院和附属第四医院介入科收治的行介入治疗的 PAD 患者 150 例为病例组,同期医院健康体检者 60 例为健康对照组。病例组根据 12 个月内是否出现主要不良肢体事件(MALE)分为 MALE 亚组($n=35$)和无 MALE 亚组($n=115$)。比较病例组和健康对照组外周血 Omentin-1、EphB2 水平;Pearson 相关性分析外周血 Omentin-1、EphB2 水平与 PAD 患者 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、踝臂指数(ABI)的相关性;多因素 Logistic 回归分析 PAD 患者介入治疗后 MALE 发生的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 Omentin-1、EphB2 水平对 MALE 的预测价值。**结果** 病例组血清 Omentin-1 水平低于健康对照组,血浆 EphB2 水平高于健康对照组($t/P=16.083/<0.001$ 、 $24.454/<0.001$)。Omentin-1 水平与 CRP、TNF- α 呈负相关($r/P=-0.564/0.001$ 、 $-0.493/0.024$),与 ABI 值呈正相关($r/P=0.602/0.015$);EphB2 水平与 CRP、TNF- α 呈正相关($r/P=0.397/0.001$ 、 $0.560/0.003$),与 ABI 值呈负相关($r/P=-0.558/<0.001$)。ABI 高、Omentin-1 高为 PAD 介入治疗后 MALE 发生的独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.802(0.655\sim0.981)$ 、 $0.613(0.444\sim0.845)$], EphB2 高为独立危险因素[$OR(95\%CI)=2.335(1.200\sim4.561)$]。Omentin-1、EphB2 及二者联合预测 PAD 介入治疗后 MALE 发生的曲线下面积(AUC)分别为 0.789、0.715、0.889,二者联合优于各自单独预测价值($Z/P=2.065/0.039$ 、 $3.177/0.001$)。**结论** 外周血 Omentin-1、EphB2 水平在 PAD 患者中表达异常,与 PAD 患者的炎症反应和病情程度相关,二者联合检测有助于提高对 PAD 介入治疗后 MALE 发生的预测价值。

【关键词】 下肢外周动脉疾病;网膜素-1;促红细胞生成素肝细胞激酶受体配体 B2;主要不良肢体事件;相关性**【中图分类号】** R654.4 **【文献标识码】** A

The correlation between peripheral blood Omentin-1, EphB2 and major adverse limb events in patients with lower limb peripheral arterial disease after interventional therapy Liu Bo*, Li Wei, Man Wenling, Dong Chang, Yao Gongzan, Yang Po.* Department of Intervention, Harbin Medical University Affiliated Second Hospital, Heilongjiang, Harbin 150000, China

Funding program: Research Project of Heilongjiang Provincial Health Commission (20230303100447)

Corresponding author: Yang Po, E-mail: 13704810561@163.com

【Abstract】Objective To investigate the correlation between peripheral blood omentin-1 (Omentin-1), ephrinB2 (EphB2) levels and major adverse limb events in patients with peripheral arterial disease (PAD) after interventional therapy. **Methods** From June 2021 to June 2023, 150 patients with PAD of lower extremity who were admitted to the Interventional Department of Harbin Medical University Affiliated Second Hospital for Interventional Therapy were selected as the case group, and 60 healthy subjects in the hospital during the same period were selected as the healthy control group. The case group was divided into MALE subgroup ($n=35$) and non-MALE subgroup ($n=115$) according to whether major adverse limb events (MALE) occurred within 12 months. The levels of Omentin-1 and EphB2 in peripheral blood were compared between the case group and the healthy control group. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the levels of Omentin-1 and EphB2 in peripheral blood and CRP, TNF- α and ABI in PAD patients; Multivariate Logistic regression

analysis was used to analyze the influencing factors of MALE in PAD patients after interventional therapy; The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the predictive value of peripheral blood omentin-1 and EphB2 levels for MALE. **Results** The serum Omentin-1 level in the case group was lower than that in the healthy control group, and the plasma EphB2 level was higher than that in the healthy control group ($t=-16.083, 24.454$, all $P<0.001$); The level of Omentin-1 was negatively correlated with CRP and TNF- α , but positively correlated with ABI value; EphB2 level was positively correlated with CRP and TNF- α , but negatively correlated with ABI ($r=-0.564, -0.493, 0.602, 0.397, 0.560, -0.558$, all $P<0.05$). High ABI and high Omentin-1 were independent protective factors for MALE after PAD interventional therapy, while high EphB2 was an independent risk factor [OR(95% CI)=0.802(0.655–0.981), 0.613(0.444–0.845), 2.335(1.200–4.561)]. The AUC of Omentin-1, EphB2 and their combination in predicting the occurrence of MALE after PAD interventional therapy were 0.789, 0.715 and 0.889, respectively. The combination of the two was superior to their respective predictive values ($Z=2.065$, $3.177, P=0.039, 0.001$). **Conclusion** The levels of Omentin-1 and EphB2 in peripheral blood are abnormally expressed in PAD patients, which are related to the inflammatory response and severity of PAD patients. The combination of the two is helpful to improve the predictive value of MALE after PAD interventional therapy.

【Key words】 Peripheral arterial disease, Lower limbs; Omentin-1; EphrinB2; Major adverse limb events; Correlation

下肢外周动脉疾病(peripheral artery disease, PAD)是一种常见的血管外科疾病,典型症状为间歇性跛行、静息痛、下肢溃疡甚至坏疽,重者可能导致截肢或死亡^[1]。临床常以经皮球囊扩张、支架植入和激光血管成形术等介入方式进行治疗。主要不良肢体事件(major adverse limb events, MALE)为介入治疗的严重并发症之一^[2],探究 MALE 发生的相关标志物有助于疾病的早期诊断、治疗和预后评估。网膜素-1(Omentin-1)是脂联素家族中的一种糖蛋白,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、抗动脉粥样硬化和心血管保护作用^[3]。Omentin-1 与 PAD 介入治疗后 MALE 的发生有关,但相关研究尚少^[4]。促红细胞生成素肝细胞激酶受体配体 B2(efrinB2, EphB2)是一种参与血管生成、细胞迁移和信号传导等生物学过程的细胞表面分子。研究发现,EphB2 水平与 PAD 患者血运重建治疗后截肢的发生风险有关^[5],但与 MALE 发生的关系有待进一步研究。本研究拟分析外周血 Omentin-1、EphB2 与 PAD 介入治疗后 MALE 的相关性,期望为探讨二者在预测 PAD 介入治疗后 MALE 发生的价值提供线索,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2021 年 6 月—2023 年 6 月哈尔滨医科大学附属第二医院和附属第四医院介入科收治的行介入治疗的 PAD 患者 150 例为病例组,男 119 例,女 31 例,年龄 54~79(63.81 ± 10.52)岁;体质指数(BMI)(23.86 ± 3.73) kg/m^2 ;PAD 病程(4.91 ± 1.20)年;吸烟史 33 例,饮酒史 46 例;PAD 家族史 55 例;高血压病史 62 例,冠心病史 52 例;诱因:动脉粥样硬化 66 例,糖尿病 48 例,血管炎性反应 22 例,肢体损伤及其他原因 14 例。纳入同期医院健康体检者 60 例为健

康对照组,男 48 例,女 12 例,年龄 55~77(63.73 ± 10.14)岁;BMI(23.43 ± 5.40) kg/m^2 。2 组性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过医院伦理委员会的审核和批准(2021-0515),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①临床症状体征符合 PAD 诊断标准,并经多普勒 B 型超声或计算机断层扫描血管造影(CTA)确诊^[6];②年龄 ≥ 18 岁;③下肢缺血分级(Rutherford 分类)^[7] 3~6 级;④双腿的踝臂指数(ABI)均 ≤ 0.90 ;⑤临床资料完整;⑥符合血管内血运重建适应证。(2)排除标准:①合并严重免疫系统疾病或传染病患者;②近期手术或外伤者;③ Rutherford 分类 1 级和 2 级;④伴随其他严重的血管疾病;⑤严重心肾疾病患者;⑥伴随出血倾向或凝血功能障碍;⑦肿瘤、精神障碍或认知障碍患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集病例组性别、年龄、BMI、ABI、病程、吸烟饮酒史、PAD 家族史、高血压病史、冠心病史、肾功能指标(eGFR)、血液指标[白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)]、凝血指标[纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)]、血脂指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、血糖指标[空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})]、炎性指标[C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]等。

1.3.2 外周血 Omentin-1、EphB2 水平检测:患者入院时/体检者当日采集空腹肘静脉血 5 ml 共 2 管,室温静置 30 min,−4℃离心后冻存于−80℃冰箱备测。血清 Omentin-1 水平测定采用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司(货号:CSB-

E09745h),操作过程严格按照说明书。血浆 EphB2 水平测定采用蛋白质印迹法,经蛋白质定量、电泳分离、转移、封闭 1 h,将膜与特异性一抗(初级抗体)4℃混合孵育过夜,包括 EphB2 抗体(稀释比例 1:1 000)和转铁蛋白抗体(稀释比例 1:1 000);随后行二抗孵育,并采用化学发光法检测蛋白质表达。EphB2 抗体由 Proteintech 公司提供(货号:CSB-E09745h)。

1.3.3 治疗与随访:入组时,所有患者均接受他汀类药物治,控制 LDL-C 水平在 70 mg/dl(1.82 mmol/L)以内,同时接受单一抗血小板治疗,随后 1 个月内行血管介入治疗,后行双重抗血小板治疗。术后每 3 个月来院,或电话随访 1 次,随访时间为 12 个月,截止时间为 2024 年 6 月。随访患者 MALE 的发生情况:急性肢体缺血、截肢、导致紧急血运重建的肢体威胁性缺血的复合症状及肢体相关的死亡等事件。根据是否发生 MALE,分为 MALE 亚组 35 例和无 MALE 亚组 115 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.00 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;Pearson 相关性分析外周血 Omentin-1、EphB2 水平与 PAD 患者 CRP、TNF- α 、ABI 的相关性;多因素 Logistic 回归分析 PAD 患者介入治疗后 MALE 发生的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 Omentin-1、EphB 水平对 MALE 的预测价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组外周血 Omentin-1、EphB2 水平比较 病例组外周血 Omentin-1、EphB2 水平分别为(38.69±9.37)μg/L、3.96±1.49,低/高于健康对照组的(68.43±13.04)μg/L、0.89±0.24,差异有统计学意义(*t*/*P*=16.083/<0.001、24.454/<0.001)。

2.2 外周血 Omentin-1、EphB2 水平与 CRP、TNF- α 、ABI 的相关性 Omentin-1 水平与 CRP、TNF- α 呈负相关,而与 ABI 呈正相关(*P*<0.05);EphB2 水平与 CRP、TNF- α 呈正相关,而与 ABI 值为负相关(*P*<0.05),见表 1。

2.3 2 亚组临床资料及外周血 Omentin-1、EphB2 水平比较 与无 MALE 亚组比较,MALE 亚组患者吸烟史比例及 WBC、FPG、CRP、TNF- α 、EphB2 水平升高,而 ABI 值和 Omentin-1 水平降低(*P* 均<0.05)。2 组其他变量比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 PAD 介入治疗后 MALE 发生的影响因素 以 PAD 介入治疗后 MALE 发生情况(发生=1,未发生=0)为因变量,外周血 Omentin-1、EphB2 水平为自变量,表 2 中其他有意义的变量为协

变量,建立多因素 Logistic 回归分析模型。结果显示,ABI 高、Omentin-1 高为 PAD 介入治疗后 MALE 发生的独立保护因素,而 EphB2 高为独立危险因素(*P* 均<0.05),见表 3。

表 1 PAD 患者外周血 Omentin-1、EphB2 水平与 CRP、TNF- α 、ABI 的相关性

Tab.1 Correlation between peripheral blood levels of Omentin-1 and EphB2 with CRP, TNF - α , and ABI in PAD patients

指 标	Omentin-1		EphB2	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
CRP	-0.564	0.001	0.397	<0.001
TNF- α	-0.493	0.024	0.560	0.003
ABI	0.602	0.015	-0.558	<0.001

表 3 多因素 Logistic 回归分析 PAD 介入治疗后 MALE 发生的影响因素

Tab.3 Multivariate logistic regression analysis of the influencing factors of MALE occurrence after PAD intervention therapy

因 素	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
ABI 高	-0.221	-0.103	4.581	0.032	0.802	0.655~0.981
吸烟史	0.325	0.204	2.536	0.111	1.384	0.930~2.065
WBC 高	0.259	0.167	2.392	0.122	1.295	0.935~1.799
FPG 高	0.291	0.167	3.019	0.082	1.338	0.965~1.858
TNF- α 高	0.242	0.150	2.617	0.106	1.274	0.952~1.708
CRP 高	0.278	0.190	2.140	0.144	1.321	1.912~1.916
Omentin-1 高	-0.489	-0.164	8.845	0.003	0.613	0.444~0.845
EphB2 高	0.848	0.342	6.163	0.013	2.335	1.200~4.561

2.5 外周血 Omentin-1、EphB2 水平预测 PAD 介入治疗后 MALE 发生的价值 绘制外周血 Omentin-1、EphB2 水平预测 PAD 介入治疗后 MALE 发生的价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:Omentin-1、EphB2 及二者联合预测 PAD 介入治疗后 MALE 发生的 AUC 分别为 0.789、0.715、0.889,二者联合优于各自单独预测价值(*Z*=2.065、3.177,*P*=0.039、0.001),见表 4 和图 1。

表 4 外周血 Omentin-1、EphB2 水平预测 PAD 介入治疗后 MALE 发生的价值

Tab.4 The value of peripheral blood Omentin-1 and EphB2 levels in predicting MALE occurrence after PAD intervention therapy

项 目	最佳截断值	<i>AUC</i>	95% <i>CI</i>	敏感度	特异度	Youden 指数
Omentin-1	37.48 μg/L	0.789	0.711~0.867	0.629	0.843	0.472
EphB2	4.15	0.715	0.626~0.804	0.857	0.504	0.361
二者联合		0.889	0.834~0.944	0.886	0.783	0.669

表 2 MALE 亚组和无 MALE 亚组临床资料和外周血 Omentin-1、EphB2 水平比较

Tab.2 Comparison of clinical data and peripheral blood levels of Omentin-1 and EphB2 between MALE subgroup and non-MALE subgroup

项 目	无 MALE 亚组 (n = 115)	MALE 亚组 (n = 35)	χ^2/t 值	P 值
男 [例 (%)]	90 (78.26)	29 (82.86)	0.346	0.557
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	63.36 $\pm$ 10.24	65.29 $\pm$ 11.56	0.887	0.376
BMI ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.78 $\pm$ 3.87	24.14 $\pm$ 3.32	0.539	0.590
ABI ($\bar{x}\pm s$)	0.72 $\pm$ 0.16	0.63 $\pm$ 0.13	3.388	0.001
病程 ($\bar{x}\pm s$, 年)	4.84 $\pm$ 1.21	5.15 $\pm$ 1.18	1.353	0.178
吸烟史 [例 (%)]	21 (18.26)	12 (34.29)	4.850	0.028
饮酒史 [例 (%)]	35 (30.43)	11 (31.43)	0.012	0.911
PAD 家族史 [例 (%)]	41 (35.65)	14 (40.00)	0.218	0.640
高血压病史 [例 (%)]	46 (40.00)	16 (45.71)	0.361	0.548
冠心病史 [例 (%)]	38 (33.04)	14 (40.00)	0.573	0.449
WBC ($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ /L)	6.25 $\pm$ 3.28	9.75 $\pm$ 3.44	5.327	<0.001
NEUT ($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ /L)	5.86 $\pm$ 1.17	6.14 $\pm$ 1.25	1.177	0.241
Fib ($\bar{x}\pm s$, g/L)	3.16 $\pm$ 0.62	3.32 $\pm$ 0.68	1.244	0.216
D-D ($\bar{x}\pm s$, mg/L)	0.69 $\pm$ 0.28	0.63 $\pm$ 0.21	1.362	0.175
eGFR ($\bar{x}\pm s$, ml $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²)	66.11 $\pm$ 15.75	63.23 $\pm$ 14.89	0.988	0.325
TC ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.94 $\pm$ 1.27	5.15 $\pm$ 1.39	0.798	0.426
TG ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.51 $\pm$ 0.49	1.63 $\pm$ 0.55	1.158	0.249
HDL-C ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.23 $\pm$ 0.32	1.27 $\pm$ 0.34	0.618	0.538
LDL-C ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.68 $\pm$ 0.81	2.44 $\pm$ 0.62	1.858	0.065
FPG ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	5.01 $\pm$ 1.41	5.72 $\pm$ 1.44	2.596	0.010
HbA _{1c} ($\bar{x}\pm s$, %)	8.94 $\pm$ 2.09	9.21 $\pm$ 2.33	0.614	0.540
CRP ($\bar{x}\pm s$, mg/L)	36.58 $\pm$ 8.46	49.95 $\pm$ 9.04	7.775	<0.001
TNF- α ($\bar{x}\pm s$, mg/L)	31.65 $\pm$ 9.14	38.31 $\pm$ 9.21	3.752	<0.001
Omentin-1 ($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	40.43 $\pm$ 9.01	32.98 $\pm$ 8.43	4.504	<0.001
EphB2 ($\bar{x}\pm s$)	3.81 $\pm$ 1.46	4.47 $\pm$ 1.51	2.387	0.018

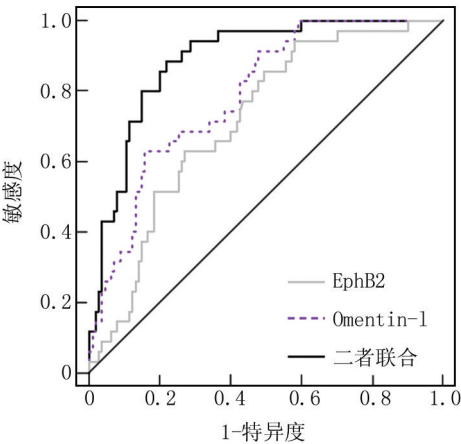


图 1 外周血 Omentin-1、EphB2 水平对 PAD 介入治疗后 MALE 发生的预测价值

Fig.1 The predictive value of peripheral blood Omentin-1 and EphB2 levels for MALE occurrence after PAD intervention therapy

3 讨 论

PAD 是一个日益严重的公共卫生难题,发病机制涉及血管内皮功能障碍、慢性炎性反应、血脂异常、高

血压、糖尿病、吸烟和遗传因素等^[8]。据统计 2019 年全球 PAD 患病人数达 11 亿,远远高于 2015 年的 2.36 亿^[9]。随着人口老龄化的进展,PAD 的患病率不断攀升,对患者身心健康造成严重危害的同时,也造成了沉重的经济负担。MALE 为 PAD 患者介入治疗后发生的常见并发症,由血管再狭窄或动脉粥样硬化斑块形成而导致,对 MALE 进行早期诊断和有效预测,有助于临床筛选高危人群,制定个性化治疗方案,从而降低 MALE 的发生率,改善患者预后。

Omentin-1 是一种新发现的代谢调节脂肪因子,是由 313 个氨基酸组成的亲水性蛋白质,主要由内脏脂肪组织、小肠、血管内皮细胞、间皮细胞分泌,血浆中的含量丰富,属 Intelectin 家族成员之一,具有 C 型凝集素的结构域。其具有抗炎、心血管保护、代谢调节、骨代谢、抗糖尿病、抗肿瘤等多种生物学功能,参与心血管疾病、糖尿病、肥胖、炎性疾病、癌症等疾病过程^[10-11]。有研究发现,Omentin-1 在 PAD 患者中的表达下调,可能为判断 PAD 患者的新型分子标志物^[12]。本研究亦发现,PAD 患者血清 Omentin-1 水平降低。提示 Omentin-1 可能参与 PAD 的疾病过程。分析原因:PAD 患者长期存在慢性炎性反应,促炎因子(TNF-

α 、白介素-6 等) 升高, 通过激活核因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 等炎症反应相关信号通路, 抑制 Omentin-1 基因的表达^[13]; PAD 常涉及胰岛素抵抗、氧化应激、血管内皮损伤、动脉粥样硬化等机制, 而这些因素的产生与 Omentin-1 水平相关^[14]。另一方面, 低水平 Omentin-1 可通过激活 p38 MAPK/CREB 等通路, 导致血管内皮功能障碍^[15]; 还可导致促炎细胞因子表达升高, 引起组织、细胞产生过度炎症反应, 新生血管生成减少^[13,16], 可能参与 PAD 的发生发展, 本研究发现 Omentin-1 水平与炎症因子和 ABI 值相关。本研究还发现, Omentin-1 水平升高为 PAD 介入治疗后 MALE 发生的独立保护因素, 与 Biscetti 等^[17]的研究结果相符, 提示 Omentin-1 水平检测可作为预测 PAD 介入治疗后 MALE 发生的有效评估指标。原因主要在于: 高水平 Omentin-1 可通过抑制硫氧还蛋白相互作用蛋白/NOD 样受体 3 信号传导, 减轻脂肪组织炎症反应^[18], 从而降低炎症反应所致的血管狭窄; 还可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体- δ /蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号通路, 刺激一氧化氮释放增加, 从而舒张血管、改善血管内皮功能^[19]; 另 Omentin-1 可阻断 AMPK/细胞外调节蛋白激酶通路、或 AMPK/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 (serine-threonine protein kinase, Akt) 信号激活, 从而发挥抑制 VSMC 增殖及抗血管钙化作用^[20-23]。

EphB2 是一种与 EphB4 受体特异性结合的膜结合配体, 广泛表达于心脏、血管、上皮细胞、淋巴管等组织细胞中, 包含胞外域、跨膜域和胞质域等结构, 由 333 个氨基酸连接而成, 为心血管系统发育、血管生成及心脏损伤后结构重塑中的关键调节因子, 并在引导神经嵴细胞迁移和促进动脉生长中发挥作用, 与癌症、心血管疾病和神经退行性疾病密切相关^[24]。新近研究发现, EphB2 在 PAD 患者中的表达上升, 可能为判断 PAD 患者的潜在生物指标^[5]。本研究结果同样发现 PAD 患者血浆 EphB2 水平上调, 提示 EphB2 可能参与 PAD 的发生发展。分析原因: PAD 患者在慢性炎症介质刺激下, 诱导 EphB2 表达升高^[25]; 而高水平 EphB2 可激活微血管内皮细胞的增殖和迁移, 与其他血管生成相关的信号通路 (如磷脂酰肌醇-3-激酶/Akt、NF- κ B 等) 有交互作用, 共同影响血管内皮生长因子的表达和功能^[26], 从而促进 PAD 的形成。本研究中, EphB2 水平与炎症因子呈正相关, 而与 ABI 值呈负相关, 提示 EphB2 水平可用于反映 PAD 患者炎症反应和病情程度, EphB2 可通过 Notch1 和 Src-p65 等信号通路参与单核细胞、T 细胞和 B 细胞等免疫细胞的

激活, 且其前向信号促进这些细胞的活化和迁移, 从而造成 TNF- α 等细胞因子的分泌^[27]。PAD 患者 EphB2 水平越高, 提示炎症反应和内皮功能障碍等更为严重, 从而造成病情加重。本研究还发现, EphB2 水平升高为 PAD 介入治疗后 MALE 发生的独立危险因素, 与 Guo 等^[5]的研究结果具有一致性, 提示高水平 EphB2 可增加 PAD 介入治疗后 MALE 的发生风险。原因主要在于: 高水平 EphB2 通过促进免疫细胞黏附、内皮细胞损伤、血管新生等途径, 使介入治疗后下肢血管形成动脉粥样硬化等改变, 从而导致 MALE 的发生^[28]。

另外本研究 ROC 曲线结果显示, 外周血 Omentin-1、EphB2 联合对 PAD 介入治疗后 MALE 的预测价值高于单独检测, 提示外周血 Omentin-1 联合 EphB2 检测有助于临床评估 PAD 介入治疗后 MALE 的发生风险, 可为临床识别 PAD 介入治疗的危险人群、制定个性化诊疗方案提供线索。

4 结 论

综上所述, 外周血 Omentin-1、EphB2 水平在 PAD 患者表达异常, 与 PAD 患者的炎症反应和病情程度相关, 两指标联合可提高对 PAD 介入治疗后 MALE 发生的预测价值。然而该研究仍存在一些局限性: 第一, 研究对象来自同一医院, 且样本量较小, 使得结果的外推性受到限制; 第二, 两指标可能随时间推移发生动态变化, 深入探索其变化情况有助于研究 MALE 发生机制; 第三, 两指标在 MALE 发生过程中的作用机制尚未阐明, 有必要开展更多基础研究进行深入探讨。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘博: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 李威: 实施研究过程, 分析试验数据; 满文玲: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改; 董畅: 进行统计学分析; 姚公赞: 实施研究过程, 资料搜集整理; 杨坡: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核

参考文献

- [1] 倪其泓, 张岚, 薛冠华. 外周动脉疾病的识别与防治[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(10): 961-964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.010.011.
- [2] Thomas PE, Vedel-Krogh S, Nielsen SF, et al. Lipoprotein(a) and risks of peripheral artery disease, abdominal aortic aneurysm, and major adverse limb events[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 82(24): 2265-2276. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.10.009.
- [3] 周一凡, 闫一九, 王常州, 等. 急性脑出血患者血清 Sestrin2、Omentin-1 水平变化及其与神经功能缺损程度和预后的相关性[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(9): 1049-1053, 1059. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.005.
- [4] Nardella E, Biscetti F, Rando MM, et al. Development of a biomarker panel for assessing cardiovascular risk in diabetic patients with chronic limb-threatening ischemia (CLTI): A prospective study[J].

- Cardiovasc Diabetol, 2023, 22 (1) : 136. DOI: 10.1186/s12933-023-01872-x.
- [5] Guo P, Chen L, Yang D, et al. Predictive value of plasma ephrinB2 levels for amputation risk following endovascular revascularization in peripheral artery disease [J]. Peer J, 2024, 12; e17531. DOI: 10.7717/peerj.17531.
- [6] Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS guideline for the management of lower extremity peripheral artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. Circulation, 2024, 149 (24) : e1313-e1410. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001251.
- [7] Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2013, 127 (13) : 1425-1443. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31828b82aa.
- [8] 刘林波, 廖智杰, 杨文凡, 等. 1990-2019 年中国周围动脉疾病患病性别差异情况研究 [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (35) : 4425-4432, 4438. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0260.
- [9] Wang W, Zhao T, Geng K, et al. Smoking and the pathophysiology of peripheral artery disease [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 704106. DOI: 10.3389/fcvm.2021.704106.
- [10] 林徐泽, 王志坚, 周玉杰. 脂肪因子 Omentin-1 通过磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 通路抑制泡沫巨噬细胞炎症因子释放及凋亡的研究 [J]. 心肺血管病杂志, 2019, 38 (9) : 975-981. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2019.09.016.
- [11] 杜兴梅. 新型脂肪因子 Asprosin、Omentin-1 水平与急性脑梗死的相关性分析 [D]. 吉首: 吉首大学, 2023.
- [12] 徐静. 血浆 omentin-1 水平与糖尿病外周动脉疾病的相关性研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2021.
- [13] Rao SS, Hu Y, Xie PL, et al. Omentin-1 prevents inflammation-induced osteoporosis by downregulating the pro-inflammatory cytokines [J]. Bone Res, 2018, 6: 9. DOI: 10.1038/s41413-018-0012-0.
- [14] Zhao A, Xiao H, Zhu Y, et al. Omentin-1: A newly discovered warrior against metabolic related diseases [J]. Expert Opin Ther Targets, 2022, 26 (3) : 275-289. DOI: 10.1080/14728222.2022.2037556.
- [15] Xiang Y, Zhou Z, Zhu L, et al. Omentin-1 enhances the inhibitory effect of endothelial progenitor cells on neointimal hyperplasia by inhibiting the p38 MAPK/CREB pathway [J]. Life Sci, 2023, 331: 122061. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.122061.
- [16] Feng SK, Chen TH, Li HM, et al. Deficiency of Omentin-1 leads to delayed fracture healing through excessive inflammation and reduced CD31hiEmenhi vessels [J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 534: 111373. DOI: 10.1016/j.mce.2021.111373.
- [17] Biscetti F, Nardella E, Rando MM, et al. Association between omentin-1 and major cardiovascular events after lower extremity endovascular revascularization in diabetic patients: A prospective cohort study [J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19 (1) : 170. DOI: 10.1186/s12933-020-01151-z.
- [18] Zhou H, Zhang Z, Qian G, et al. Omentin-1 attenuates adipose tissue inflammation via restoration of TXNIP/NLRP3 signaling in high-fat diet-induced obese mice [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2020, 34 (6) : 721-735. DOI: 10.1111/fcp.12575.
- [19] Liu F, Fang S, Liu X, et al. Omentin-1 protects against high glucose-induced endothelial dysfunction via the AMPK/PPAR δ signaling pathway [J]. Biochem Pharmacol, 2020, 174: 113830. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113830.
- [20] Xu F, Li FX, Lin X, et al. Adipose tissue-derived omentin-1 attenuates arterial calcification via AMPK/Akt signaling pathway [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11 (20) : 8760-8776. DOI: 10.18632/aging.102251.
- [21] 张之梁, 任华, 马燕, 等. 老年颈动脉硬化患者血清 Vaspin、Apelin、Omentin-1 水平与糖脂代谢及骨密度的关系 [J]. 疑难病杂志, 2020, 19 (11) : 1097-1101. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.004.
- [22] 杨蓉, 胡峥, 高志超, 等. 血清网膜素-1 对 ST 段抬高型心肌梗死患者经冠状动脉介入术后发生院内主要不良心血管事件的预测价值研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (12) : 14-18. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.254.
- [23] 张雷, 朱梅生, 冯超亮, 等. 血清瘦素、网膜素-1 及血小板内皮细胞黏附分子在原发性高血压早期肾损害患者中的表达及其意义 [J]. 中国当代医药, 2020, 27 (34) : 46-48, 52, 封 4. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2020.34.013.
- [24] Piffko A, Uhl C, Vajkoczy P, et al. EphrinB2-EphB4 signaling in neurooncological disease [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (3) : 1679. DOI: 10.3390/ijms23031679.
- [25] Zamora DO, Babra B, Pan Y, et al. Human leukocytes express ephrinB2 which activates microvascular endothelial cells [J]. Cell Immunol, 2006, 242 (2) : 99-109. DOI: 10.1016/j.cellimm.2006.10.001. Epub 2006 Nov 22.
- [26] Du E, Li X, He S, et al. The critical role of the interplays of EphrinB2/EphB4 and VEGF in the induction of angiogenesis [J]. Mol Biol Rep, 2020, 47 (6) : 4681-4690. DOI: 10.1007/s11033-020-05470-y.
- [27] 梁薇. EphB2 在 B 细胞活化中的作用和机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2015.
- [28] Vreeken D, Bruikman CS, Cox SML, et al. EPH receptor B2 stimulates human monocyte adhesion and migration independently of its EphrinB ligands [J]. J Leukoc Biol, 2020, 108 (3) : 999-1011. DOI: 10.1002/JLB.2A0320-283RR.

(收稿日期: 2024-12-15)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.016

论著 · 临床

基于胎盘生长因子、血脂、糖化血红蛋白构建妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局的风险预警模型及其效能评价

王宝仪, 马营营, 李志红, 李燕, 马慧涵

基金项目: 廊坊市科学技术研究与发展计划自筹经费项目(2022013130)

作者单位: 065000 河北廊坊, 廊坊市人民医院检验科(王宝仪), 妇产科(马营营、李志红、李燕、马慧涵)

通信作者: 马营营, E-mail: yingying19860902@163.com



【摘要】目的 探寻基于胎盘生长因子(PLGF)、血脂、糖化血红蛋白(HbA_{1c})构建妊娠期糖尿病(GDM)患者不良妊娠结局的风险预警模型及其效能评价。方法 回顾性选取 2022 年 8 月—2024 年 8 月廊坊市人民医院妇产科收治的 GDM 患者 100 例的临床资料,根据是否发生不良妊娠结局分为不良妊娠结局发生组(发生组)41 例和不良妊娠结局未发生组(未发生组)59 例。采用多因素 Logistic 回归分析筛选 GDM 患者发生不良妊娠结局的影响因素;根据影响因素构建列线图模型,使用受试者工作特征(ROC)曲线分析该模型的预测效能。结果 GDM 患者 100 例中,发生妊娠不良结局 41 例(41.00%);发生组年龄、饮酒史比例及血清 PLGF、白细胞计数(WBC)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、HbA_{1c}水平高于未发生组($t/\chi^2/P=2.135/0.036, 3.988/0.046, 6.281/<0.001, 2.128/0.036, 5.138/<0.001, 3.080/0.003, 5.849/<0.001$);多因素 Logistic 回归分析显示,年龄大、PLGF 高、TC 高、TG 高、HbA_{1c}高为影响 GDM 患者发生不良妊娠结局的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.250(1.037\sim1.570), 1.057(1.019\sim1.096), 4.967(1.916\sim7.124), 4.241(1.431\sim6.451), 1.905(1.085\sim3.344)$];ROC 曲线分析显示,年龄、PLGF、TC、TG、HbA_{1c}、列线图模型预测 GDM 患者发生不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为 0.631、0.804、0.778、0.703、0.803、0.941,提示列线图模型对 GDM 患者发生不良妊娠结局具有较高预测价值;使用 Bootstrap 法($B=1\ 000$)对列线图预测模型进行内部验证显示,预测曲线与理想曲线基本重合,该模型预测能力较好;该模型的决策曲线显示,其阈值概率范围 0.04~1,其净收益率>0。结论 年龄大及 PLGF、TC、TG、HbA_{1c}水平升高为 GDM 患者发生不良妊娠结局的独立危险因素。基于 PLGF、血脂、HbA_{1c}构建 GDM 患者不良妊娠结局的风险预警模型具有较好预测效能,有助于临床干预和治疗。

【关键词】妊娠期糖尿病;不良妊娠结局;列线图预测模型;胎盘生长因子;血脂;糖化血红蛋白

【中图分类号】R714.256 【文献标识码】A

Risk warning model for adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus patients and evaluate its efficacy based on placental growth factor, blood lipid and glycosylated hemoglobin Wang Baoyi*, Ma Yingying, Li Zhihong, Li Yan, Ma Huihan. *Department of Laboratory Medicine, Langfang People's Hospital, Hebei, Langfang 065000, China
Funding program: Self-Funded Project under the Science and Technology Research and Development Program of Langfang City (2022013130)

Corresponding author: Ma Yingying, E-mail: yingying19860902@163.com

【Abstract】Objective To establish a risk warning model for adverse pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) based on placental growth factor (PLGF), blood lipids, and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) and evaluate its efficacy. Methods A total of 100 GDM patients admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology of Langfang People's Hospital from August 2022 to August 2024 were selected as the study subjects. Based on the presence or absence of adverse pregnancy outcomes, they were divided into an occurrence group (41 cases) and a non-occurrence group (59 cases). Differences in clinical data between the two groups were analyzed, and significant variables were included in a multivariate Logistic regression model to identify influencing factors for adverse pregnancy outcomes in GDM patients. A nomogram model was constructed based on these factors, and the ROC curve was used to analyze the predictive efficacy of the model. Results Among 100 GDM patients, 41 (41.00%) experienced adverse pregnancy outcomes. The occurrence group

was older and had a higher proportion of alcohol consumption history. Serum PLGF levels, white blood cell count (WBC), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), and HbA_{1c} were higher in the occurrence group than in the non-occurrence group ($t=2.135, 3.988, 6.281, 2.128, 5.138, 3.080, 5.849$, all $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that older age, higher PLGF, TC, TG, and HbA_{1c} were independent risk factors for adverse pregnancy outcomes in GDM patients [$OR(95\% CI)=1.250(1.037-1.570), 1.057(1.019-1.096), 4.967(1.916-12.881), 4.241(1.431-12.571), 1.905(1.085-3.344)$], while high PLGF was a protective factor [$OR(95\% CI)=0.946(0.912-0.982), P<0.05$]. ROC analysis showed that the AUC values for age, PLGF, TC, TG, HbA_{1c}, and the nomogram model were 0.631, 0.804, 0.778, 0.703, 0.803, and 0.941, respectively, indicating that age, PLGF, TC, TG, and HbA_{1c} have certain predictive value for adverse pregnancy outcomes in GDM patients, and the nomogram model has high predictive value. At the cutoff value, the sensitivity of age, PLGF, TC, TG, HbA_{1c}, and the nomogram model were 0.390, 0.746, 0.610, 0.634, 0.634, and 0.966, respectively, and the specificity were 0.814, 0.732, 0.864, 0.746, 0.932, and 0.805, respectively. Internal validation using the Bootstrap method ($B=1000$) showed that the prediction curve of the nomogram model closely aligned with the ideal curve, indicating good predictive ability. The decision curve analysis showed that the net benefit rate of the model was >0 within the threshold probability range of 0.04 to 1. **Conclusions** Increased age, TC, TG, and HbA_{1c} are independent risk factors for adverse pregnancy outcomes in GDM patients, while increased PLGF is a protective factor. The risk warning model for adverse pregnancy outcomes in GDM patients based on PLGF, blood lipids, and HbA_{1c} demonstrates good predictive efficacy and can assist in clinical intervention and treatment.

【Key words】 Gestational diabetes mellitus; Adverse pregnancy outcome; Nomogram prediction model; Placental growth factor; Blood lipid; Glycosylated hemoglobin

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是一种常见的孕期并发症,通常发生在孕中期和孕晚期^[1-2]。GDM的主要症状包括多饮、多食、多尿、体重减轻等典型的糖尿病表现。此外,孕产妇还可能出现视力模糊、皮肤瘙痒、口渴等症状。GDM可能会对孕产妇和胎儿产生一系列不利影响,如母体肝功能损伤、产后出血、低出生体重儿、巨大儿、早产、新生儿窒息、胎儿死亡等^[3-4]。因此,明确影响 GDM 发生妊娠不良结局的因素,构建预测发生不良妊娠结局模型极为重要。胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)是一种存在于人体中的活性蛋白质,它主要由合体滋养层细胞合成,是一种肝素结合酸性蛋白,对滋养层细胞和内皮细胞功能有独特的调节作用^[5]。在临床上,通过体外定量检测孕产妇血清样本中的 PLGF 含量,可以识别胎盘合体滋养层细胞存在的供氧压力^[6]。血脂是血浆中的中性脂肪,是生命细胞的基础代谢必需物质。GDM 是人体内分泌变化引起的疾病,这种内分泌变化会影响到脂肪的代谢^[7-8]。糖化血红蛋白(HbA_{1c})是血红蛋白与糖类经非酶反应相结合的产物,其浓度可反映过去 2~3 个月的平均血糖水平。本研究拟基于 PLGF、血脂、HbA_{1c}构建 GDM 患者不良妊娠结局的风险预警模型,以期 GDM 患者临床干预和治疗提供参考价值,报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2022 年 8 月—2024 年 8 月廊坊市人民医院妇产科收治的 GDM 患者 100 例的临床资料,年龄 21~36(27.99 ± 3.35)岁;孕前体质量指

数(BMI) 18.55~27.65(22.75 ± 2.45) kg/m²;初产 58 例,经产 42 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2025-YXLW-003),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合 GDM 的诊断标准^[9];②在廊坊市人民医院妇产科分娩;③临床资料完整。(2)排除标准:①合并恶性肿瘤或严重系统性疾病;②非糖代谢异常造成的妊娠结局不良者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集 GDM 患者年龄、孕前 BMI、产次、分娩方式、定期产前检查情况、吸烟史、饮酒史、糖尿病家族史等。

1.3.2 实验室指标检测:采集患者清晨空腹肘静脉血 5 ml,分别置于标记无菌试管 A、B、C 中,离心留取上层血清备用。使用全自动电化学发光免疫分析仪(罗氏诊断,型号:E170)及其配套试剂盒检测 A 管中血清 PLGF、HbA_{1c}水平;使用全自动血液分析仪(希森美康,型号:Sysmex XN-9000)测定 B 管中白细胞计数(WBC)、中性粒细胞绝对值(ANC);采用全自动生化分析仪(罗氏诊断,型号:Cobas 8000 c702)及其配套试剂盒检测 C 管中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)水平。所有检测均严格按照仪器和试剂盒说明书操作。

1.3.3 妊娠不良结局判断标准:孕产妇妊娠不良结局

包括脑血管意外、肝功能损伤、胎盘早剥、早产、产后出血、心力衰竭、孕产妇死亡;胎产儿不良结局包括新生儿窒息、低出生体质量儿、巨大儿、胎儿死亡。发生上述任意一项即纳入不良妊娠结局发生组(41 例),其余纳入不良妊娠结局未发生组(59 例)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或秩和检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组比较采用独立样本 t 检验;采用多因素 Logistic 回归分析筛选 GDM 患者发生不良妊娠结局的影响因素;根据影响因素构建列线图模型,使用受试者工作特征(ROC)曲线分析该模型的预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不良妊娠结局分析 GDM 患者 100 例中,发生妊娠不良结局 41 例(41.00%),其中胎盘早剥 15 例,新生儿窒息 9 例,早产 8 例,低出生体质量儿 3 例,产妇肝功能损伤 2 例,产后出血 4 例。

2.2 2 组临床资料比较 2 组孕前 BMI、首诊孕期、产次、分娩方式、定期产前检查、吸烟史、糖尿病家族史、ANC、LDL-C、HDL-C、ALT、AST、FPG、2 hPG 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。发生组年龄、饮酒史比例及血清 PLGF、WBC、TC、TG、HbA_{1c} 水平高于未发生组($P<0.05$),见表 1。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 GDM 患者发生不良妊娠结局的影响因素 将 GDM 患者是否发生不良妊娠结局作为因变量(发生=1,未发生=0),以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:年龄大、PLGF 高、TC 高、TG 高、HbA_{1c} 高为 GDM 患者发生不良妊娠结局独立危险因素($P<0.05$),见表 2。

2.4 列线图预测模型构建 基于表 2 中影响因素构建 GDM 患者发生不良妊娠结局列线图预测模型,见图 1。

2.5 各影响因素及列线图预测模型对 GDM 患者发生不良妊娠结局的预测价值 ROC 曲线分析显示,年龄、PLGF、TC、TG、HbA_{1c}、列线图模型预测 GDM 患者发生不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为0.631、0.804、0.778、0.703、0.803、0.941,提示年龄、PLGF、TC、TG、HbA_{1c} 对 GDM 患者发生不良妊娠结局具有一定预测价值,列线图模型对 GDM 患者发生不良妊娠结局具有较高预测价值,见表 3、图 2。使用 Bootstrap 法($B=1\ 000$)对列线图预测模型进行内部验证显示,预测曲线与理想曲线基本重合,该列线图模型预测能力

较好,见图 3。该模型的决策曲线显示,其阈值概率范围为 0.04~1,其净收益率 >0 ,见图 4。

表 1 未发生组和发生组 GDM 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between the non-occurrence group and the occurrence group of GDM patients

项 目	未发生组 (<i>n</i> =59)	发生组 (<i>n</i> =41)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	26.49±4.57	28.44±4.43	2.135	0.036
孕前 BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.71±2.30	22.81±2.70	0.195	0.845
首诊孕期($\bar{x}\pm s$,周)	26.19±1.31	25.74±1.22	0.201	0.747
产次[例(%)]			0.836	0.360
初产	32(54.24)	26(63.41)		
经产	27(45.76)	15(36.59)		
分娩方式[例(%)]			0.438	0.508
顺产	35(59.32)	27(65.85)		
剖宫产	24(40.68)	14(34.15)		
定期产前检查[例(%)]	44(74.58)	32(78.05)	0.160	0.689
吸烟史[例(%)]	10(16.95)	6(14.63)	0.096	0.756
饮酒史[例(%)]	24(40.68)	25(60.98)	3.988	0.046
糖尿病家族史[例(%)]	13(22.03)	8(19.51)	0.093	0.761
PLGF($\bar{x}\pm s$,ng/L)	75.18±19.14	104.09±26.89	6.281	<0.001
WBC($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	14.80±3.67	16.32±3.40	2.128	0.036
ANC($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	10.43±3.21	10.24±2.90	0.298	0.770
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.39±0.95	5.45±1.04	5.138	<0.001
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.77±1.01	4.37±0.94	3.080	0.003
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.39±0.21	1.32±0.19	0.441	0.243
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.79±0.22	2.98±0.24	1.873	0.082
ALT($\bar{x}\pm s$,U/L)	11.27±1.90	10.95±1.75	0.874	0.384
AST($\bar{x}\pm s$,U/L)	26.88±5.52	26.34±4.93	0.516	0.607
HbA _{1c} ($\bar{x}\pm s$,%)	4.46±1.04	7.08±1.55	5.849	<0.001
FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.66±0.22	5.33±0.28	2.066	0.092
2 hPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	9.07±1.04	9.29±1.14	0.784	0.471

表 2 影响 GDM 患者发生不良妊娠结局的多因素 Logistic 回归分析

Tab.2 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing adverse pregnancy outcomes in GDM patients

项 目	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
年龄大	0.223	0.095	5.495	0.019	1.250	1.037~1.570
饮酒史	1.498	0.792	3.578	0.059	4.471	1.967~6.829
PLGF 高	0.055	0.019	8.697	0.003	1.057	1.019~1.096
WBC 高	0.190	0.117	2.651	0.103	1.209	0.962~1.519
TC 高	1.603	0.486	10.870	0.001	4.967	1.916~7.124
TG 高	1.445	0.554	6.792	0.009	4.241	1.431~6.451
HbA _{1c} 高	0.645	0.287	5.040	0.025	1.905	1.085~3.344

3 讨 论

GDM 可能导致一系列不良妊娠结局,包括自然流产、妊娠期高血压疾病、羊水过多、产后出血以及糖尿病酮症酸中毒等。这些并发症不仅增加孕产妇的分娩风险,还可能对胎儿生长发育产生不利影响。GDM 还

表 3 各影响因素及列线图预测模型对 GDM 患者发生不良妊娠结局的预测价值

Tab.3 Predictive value of influencing factors and the nomogram model for adverse pregnancy outcomes in GDM patients

检验变量	cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
年龄	28.00 岁	0.631	0.520~0.743	0.390	0.814	0.204
PLGF	90.14 ng/L	0.804	0.720~0.889	0.746	0.732	0.478
TC	5.08 mmol/L	0.778	0.687~0.870	0.610	0.864	0.474
TG	4.20 mmol/L	0.703	0.597~0.808	0.634	0.746	0.380
HbA _{1c}	6.81%	0.803	0.710~0.896	0.634	0.932	0.566
列线图预测模型		0.941	0.894~0.989	0.966	0.805	0.771

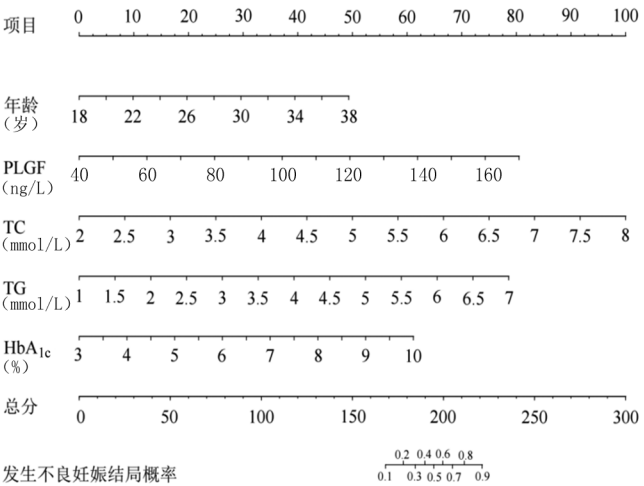


图 1 GDM 患者发生不良妊娠结局的列线图预测模型

Fig.1 Nomogram prediction model for adverse pregnancy outcomes in GDM patients

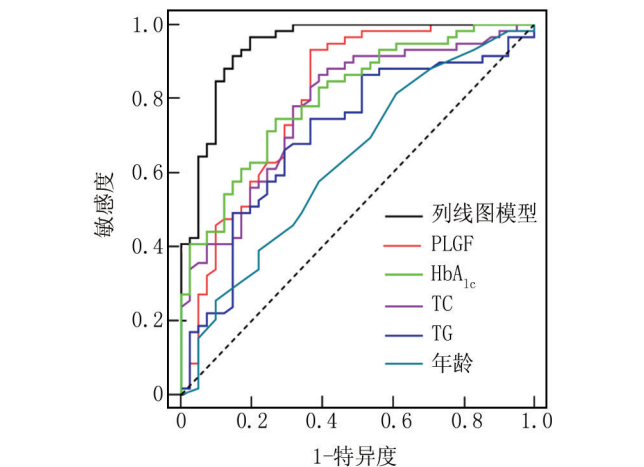


图 2 各影响因素及列线图预测模型预测 GDM 患者发生不良妊娠结局的 ROC 曲线

Fig.2 Roc curves of influencing factors and the nomogram model for predicting adverse pregnancy outcomes in GDM patients

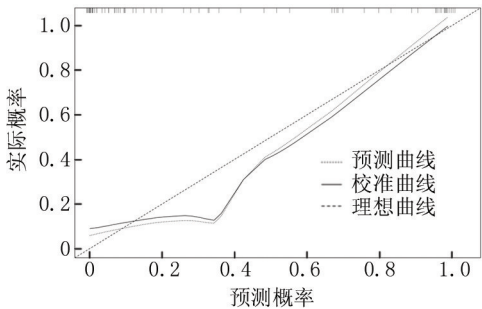


图 3 列线图风险预测模型的校准曲线

Fig.3 Calibration curve of the nomogram risk prediction model

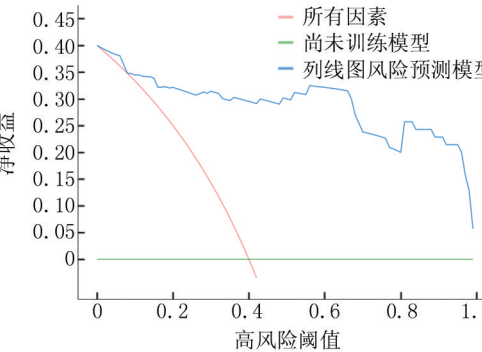


图 4 列线图风险预测模型的决策曲线

Fig.4 Decision curve of the nomogram risk prediction model

可能对孕产妇的生育能力产生长远影响,增加不孕、闭经以及月经不调等问题的风险。同时,GDM 患者在产后也可能持续存在血糖异常的情况,甚至发展为 2 型糖尿病。因此,明确影响 GDM 导致妊娠不良结局的因素,构建预测妊娠不良结局模型,不仅有助于提升患者和医疗工作者对此疾病的认知,还有利于采取有效的预防和治疗措施,从而保障母婴的健康与安全。

本研究显示,年龄大是 GDM 患者发生妊娠不良结局的独立危险因素。究其原因,随着年龄增长,女性生理机能逐渐发生变化,高龄 GDM 患者子宫和胎盘功能可能受到影响,使得胎儿在宫内生长环境变得不稳定,从而增加不良妊娠结局的可能性。随着年龄的增长,人体的代谢能力逐渐下降。高龄 GDM 患者更容易出现胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足的情况,这可能导致血糖水平升高。血糖控制不佳,容易发生一系列并发症,如子痫前期、羊水过多、高血压等,这些并发症都可能导致不良的妊娠结局^[10-11]。高龄 GDM 患者更容易出现各种合并症,如高血压、心脏病、肾脏疾病等,进一步增加了 GDM 患者发生不良妊娠结局的风险。高龄 GDM 患者的免疫系统功能也可能下降,使其更容易受到感染等疾病的侵袭,这些都对母婴健康

构成了威胁。本研究显示,PLGF 高是 GDM 患者发生妊娠不良结局的危险因素。在 GDM 病理状态下,母体高血糖环境会导致合体滋养层细胞功能紊乱,使其分泌的 PLGF 水平异常升高,反而破坏胎盘正常的生长发育与功能稳态^[12-13]。在子宫螺旋动脉重塑过程中,过量的 PLGF 会过度刺激胎盘血管内皮细胞增殖,导致血管结构紊乱,表现为血管分支异常增多、管腔狭窄,而非正常的血管成熟与扩张。这直接破坏了胎盘的正常血供节律,使得母体与胎儿间的营养交换通道受阻,无法为胎儿提供稳定、充足的血液供应,进而阻碍胎儿生长发育,增加胎儿生长受限、胎盘早剥等不良结局的发生风险^[14]。GDM 本身已因血糖升高引发氧化应激反应增强,而过量 PLGF 会进一步激活内皮细胞内的炎症反应信号通路,抑制受损内皮细胞的正常凋亡清除,导致功能异常的内皮细胞在血管壁大量堆积,进一步破坏血管完整性,增加子痫前期、胎儿宫内窘迫等血管相关并发症的发生概率^[15]。因此,PLGF 在 GDM 患者中的异常表达不仅无法维持妊娠稳定性,反而成为推动不良妊娠结局发生的关键危险因素。

本研究显示,血脂高是影响 GDM 患者发生不良妊娠结局的独立危险因素。血脂主要由 TC、TG 构成。TC 和 TG 水平的升高,意味着血脂代谢的紊乱,这可能导致 GDM 患者的血糖控制更加困难。因为脂质代谢与糖代谢之间存在紧密的联系,一种代谢的异常往往会影响另一种代谢的正常进行。当 GDM 患者的血脂水平升高时,其血糖水平也可能随之升高,从而增加不良妊娠结局的风险。高水平脂质成分在血管壁上的沉积可能导致动脉粥样硬化,使血管变得狭窄、僵硬,降低血管的弹性,进而影响 GDM 患者自身的血液循环和胎盘的血液供应,从而对胎儿的生长发育产生不良影响^[16]。脂质代谢的异常可能干扰胎盘的正常功能,导致胎儿营养供应不足或过剩,增加早产、胎儿偏小或偏大等不良妊娠结局^[17-20]。TC 和 TG 的升高还可能与其他妊娠期并发症的发生有关,如妊娠期高血压疾病、子痫前期等,增加不良妊娠结局的风险。本研究还显示 HbA_{1c} 高是发生不良妊娠结局的独立危险因素。HbA_{1c} 水平升高意味着孕产妇在较长时间内血糖控制不良。高血糖状态可能导致孕产妇免疫功能下降,增加感染的风险,还可能影响胎儿的生长发育和代谢调节,导致胎儿发育异常或出生时患有疾病^[21-24]。

ROC 曲线分析显示,年龄、PLGF、TC、TG、HbA_{1c}、列线图模型 AUC 分别为 0.631、0.804、0.778、0.703、0.803、0.941,提示年龄、PLGF、TC、TG、HbA_{1c} 对 GDM 患者发生不良妊娠结局具有一定预测价值,且列线图

模型预测价值更高。使用校准曲线对列线图预测模型进行内部验证显示,预测曲线与理想曲线基本重合,该列线图模型预测能力较好。该模型的决策曲线显示,其在阈值概率范围为 0.04~1 时,其净收益>0。以上数据表明基于 PLGF、血脂、HbA_{1c} 构建 GDM 患者不良妊娠结局的风险预警模型具有较好预测能力,有助于临床干预和治疗。

4 结 论

综上所述,年龄大、PLGF 高、TC 高、TG 高、HbA_{1c} 高为影响 GDM 患者发生不良妊娠结局独立危险因素。基于 PLGF、血脂、HbA_{1c} 构建的 GDM 患者不良妊娠结局风险预警模型具有较好预测能力,有助于临床干预和治疗。然而,由于本研究样本量较小,且只关注了部分因素,具有一定局限性,未来可扩大样本量研究,纳入更多因素,得以完善 GDM 患者发生不良妊娠结局预测模型。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王宝仪:研究方案设计,生物标志物数据分析,统计学分析,模型构建与效能验证;马营营:提出研究思路,设计研究框架,患者招募与临床数据采集;李志红、李燕、马慧涵:核验数据质量,模型评估

参考文献

- [1] Sweeting A, Wong J, Murphy HR, et al. A clinical update on gestational diabetes mellitus[J]. Endocrine reviews, 2022, 43(5): 763-793. DOI:org/10.1210/edrv/bnac003.
- [2] Bedell S, Hutso NJ, Vrijer B, et al. Effects of maternal obesity and gestational diabetes mellitus on the placenta: Current knowledge and targets for therapeutic interventions[J]. Current Vascular Pharmacology, 2021, 19(2): 176-192. DOI:org/10.2174/157016118666200616144512.
- [3] 孙洪霞, 李楠. 孕中晚期血糖血脂水平与巨大儿发生风险的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(22): 2779-2782. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.22.017.
- [4] 王玮, 黄兴全, 姜兰叶, 等. 脂肪代谢水平变化与妊娠期糖尿病发病的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(5): 460-463. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.05.007.
- [5] 贾丽娅, 袁媛, 李卫文, 等. 胎盘生长因子联合子宫动脉、脐带血流动力学指标对妊娠妇女子痫前期发病的预测价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(1): 54-58. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2023.03.031.
- [6] Gorkem U, Togrul C, Arslan E. Relationship between elevated serum level of placental growth factor and status of gestational diabetes mellitus[J]. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2020, 33(24): 4159-4163. DOI: 10.1080/14767058.2019.1598361.
- [7] 张格, 梁明. 妊娠期糖尿病孕妇妊娠晚期血脂及凝血功能指标检测结果分析[J]. 贵州医药, 2022, 46(9): 1418-1419. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2022.09.043.
- [8] 袁二伟, 朱雷, 郭华贤, 等. 妊娠期糖尿病母亲新生儿血清蛋白质、血脂、免疫功能的变化及临床意义[J]. 广东医学, 2023, 44

- (3):288-292. DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20224421.
- [9] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会,中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会. 妊娠期高血糖诊治指南(2022)[第二部分][J]. 中华妇产杂志,2022,57(2):81-90. DOI:10.3760/cma.j.cn112141-20210917-00529.
- [10] 范岩峰,钟红秀,蔡李倩,等. 年龄匹配设计的初产孕妇妊娠期糖尿病发病危险因素的病例对照研究[J]. 中南大学学报,2021,46(12):1346-1353. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.200466.
- [11] 魏鸿,贺丹,许航. 年龄、孕前体重指数、孕早期空腹血糖和糖化血红蛋白在妊娠期糖尿病预测中的价值[J]. 实用医院临床杂志,2021,18(6):110-114. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2021.06.031.
- [12] 杨梅琳,李敏. 胎盘生长因子与妊娠不良结局的研究进展[J]. 福建医科大学学报,2023,57(1):74-78. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4194.2023.01.015.
- [13] Zito G, Della Corte L, Giampaolino P, et al. Gestational diabetes mellitus: Prevention, diagnosis and treatment. A fresh look to a busy corner[J]. Journal of Neonatal-Perinatal Medicine, 2020, 13(4):529-541. DOI: org/10.3233/NPM-190305.
- [14] Kapustin RV, Kopteeva EV, Alekseenkova EN, et al. Placental expression of endoglin, placental growth factor, leptin, and hypoxia-inducible factor-1 in diabetic pregnancy and pre-eclampsia[J]. Gynecological Endocrinology, 2021, 37(1):35-39. DOI: 10.1080/09513590.2021.2006513.
- [15] 姚瑛,金青青,陈青华. 妊娠期糖尿病相关危险因素的关联规则研究[J]. 中国卫生统计,2023,40(4):559-562. DOI:10.11783/j.issn.1002-3674.2023.04.018.
- [16] 贾佳利,王锡梅. 妊娠期糖尿病患者血脂水平和胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 贵州医药,2023,47(3):392-393. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2023.03.031.
- [17] Wang Y, Pan XF, Pan A. Lipidomics in gestational diabetes mellitus[J]. Current Opinion in Lipidology, 2023, 34(1):1-11. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000858.
- [18] Wang Y, Huang Y, Wu P, et al. Plasma lipidomics in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: A prospective nested case-control study in Chinese women[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2021, 114(5):1763-1773. DOI: 10.1093/ajcn/nqab242.
- [19] 石海珩,龚丽娜,张艳梅,等. 妊娠期糖尿病患者血清 Nrf2、HO-1 水平与妊娠结局的关系[J]. 疑难病杂志,2023,22(8):862-867. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.08.013.
- [20] 刘洁,万慧. 妊娠期糖尿病患者血清分泌型卷曲相关蛋白 5 表达水平与胰岛素抵抗、糖脂代谢的相关性研究[J]. 中国医药科学,2022,12(13):135-138. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2022.13.033.
- [21] 项兰兰,朱怡恬,丁文艳,等. 孕中期 FSG 及 HbA_{1c} 与妊娠期糖尿病的关系研究[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(18):2251-2255. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.18.019.
- [22] 吴路路,王瑞亚,张雅宁,等. 孕中期血清 Hcy、HbA_{1c} 及 TyG 指数对妊娠期糖尿病的预测价值[J]. 现代妇产科进展,2023,32(4):283-286,292. DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2023.04.006.
- [23] 高然,宋志慧,贾焱鑫,等. 益气养阴化浊方联合双歧杆菌三联活菌胶囊、二甲双胍片对妊娠期糖尿病气阴两虚型患者糖代谢及肠道菌群分布的影响[J]. 河北中医,2022,44(9):1488-1492. DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2022.09.018.
- [24] 张娟,孟祥楠,单锦妹,等. 血清干扰素- γ 与白细胞介素-4 及其比值对妊娠期糖尿病患者围产儿不良结局的预测效能[J]. 中国临床实用医学,2023,14(2):60-63. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20230315-00373.

(收稿日期:2025-03-09)

(上接 1228 页)

- [12] Tonyali S, Yilmaz M, Tzelves L, et al. Predictors of ureteral strictures after retrograde ureteroscopic treatment of impacted ureteral stones: A systematic literature review[J]. J Clin Med, 2023, 12(10):3603-3611. DOI:10.3390/jcm12103603.
- [13] 张志成,廖继强. 输尿管镜下钬激光碎石术后输尿管狭窄的危险因素分析[J]. 中国药物与临床,2020,20(8):1270-1272. DOI: 10.11655/zgywylc2020.08.010.
- [14] 周乐,胡焕春,汪波. 单发输尿管结石患者行输尿管镜下钬激光碎石术后狭窄的危险因素分析[J]. 国际泌尿系统杂志,2020,40(2):231-234. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4416.2020.02.012.
- [15] 万优,许长宝,赵兴华,等. 输尿管上段嵌顿性结石术后发生输尿管狭窄的影响因素分析[J]. 微创泌尿外科杂志,2020,9(5):324-329. DOI:10.19558/j.cnki.10-1020/r.2020.05.008.
- [16] 张冠英,徐云,余泉峰,等. 输尿管镜钬激光碎石术后输尿管狭窄的危险因素分析及再次手术的术式选择策略[J]. 腹腔镜外科杂志,2023,28(11):859-866. DOI:10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2023.11.859.
- [17] 万优,许长宝,赵兴华,等. 输尿管上段嵌顿性结石术后发生输尿管狭窄的影响因素分析[J]. 微创泌尿外科杂志,2020,9(5):324-329. DOI:10.19558/j.cnki.10-1020/r.2020.05.008.
- [18] 王淇超,曹敬毅,孙卫兵,等. 输尿管软镜钬激光碎石术后继发输尿管狭窄的相关性因素分析[J]. 国际泌尿系统杂志,2022,42(3):433-436. DOI:10.3760/cma.j.cn431460-20200930-00118.
- [19] 刘建威,谢青南,张愚. 输尿管软镜下钬激光碎石治疗输尿管上段结石并发输尿管狭窄的危险因素分析[J]. 中南医学科学杂志,2024,52(2):292-294. DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2024.02.035.

(收稿日期:2025-04-28)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.017

论著 · 基础

P22077 通过下调 β -catenin 通路改善小鼠肺纤维化的作用机制研究

胡蝶, 赵东, 黄吉桢, 吴磊



基金项目: 湖北省重点实验室开放项目 (2023KFZZ030)

作者单位: 430065 武汉, 武汉科技大学医学部公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学教研室/职业危害识别与控制湖北省

重点实验室 (胡蝶, 吴磊); 430060 武汉, 武汉大学人民医院呼吸与危重症医学科 (胡蝶, 赵东, 黄吉桢)

通信作者: 吴磊, E-mail: wulei@wust.edu.cn

【摘要】目的 观察泛素特异性蛋白酶 7 (USP7) 抑制剂 P22077 对肺泡上皮细胞上皮-间质转化 (EMT) 和小鼠肺纤维化的影响及机制。**方法** 于 2023 年 10 月—2024 年 12 月在武汉大学人民医院中心实验室进行实验。将 40 只 C57BL/6 小鼠采用随机数字表法分为对照组 (Control 组)、模型组 (Blm 组)、P22077-L 组、P22077-H 组, 各 10 只。通过在气管内滴注博来霉素 (Blm) 建立小鼠肺纤维化模型 (2 mg/kg), 第 7 d 起分别在 P22077-L 组 (10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)、P22077-H 组 (15 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 小鼠腹腔内注射不同剂量的 P22077, 第 28 d 获取小鼠肺泡灌洗液和肺组织。HE 染色、Masson 染色观察小鼠肺组织病理形态学变化; Western blot 法检测肺组织中 USP7、 β -连环蛋白 (β -catenin)、E-钙黏蛋白 (E-cadherin)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 表达; 免疫组织化学染色检测小鼠肺组织 E-cadherin、 α -SMA 表达; ELISA 检测小鼠肺泡灌洗液中炎症因子 [转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、白介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)] 水平。细胞实验分为对照组、模型组、P22077 组, 用 TGF- β_1 (10 μ g/L) 处理小鼠肺泡上皮细胞系 (MLE12) 构建细胞模型, P22077 组在 TGF- β_1 处理的基础上加用 P22077 (10 μ mol/L), 收集细胞后通过 Western blot 法检测 USP7、 β -catenin、E-cadherin、 α -SMA 表达。**结果** 与 Blm 组比较, HE 染色、Masson 染色结果显示 P22077 可呈剂量依赖性的减少肺组织炎症反应和纤维化。与 Blm 组比较, P22077-H 组小鼠肺组织中 USP7、 β -catenin 和 α -SMA 蛋白水平明显减少, 而 E-cadherin 蛋白水平明显增加, 肺泡灌洗液中炎症因子表达下调 ($P < 0.05$)。在细胞实验中, 与 TGF- β_1 组比较, P22077 组 MLE12 细胞中 USP7、 β -catenin 和 α -SMA 表达明显减少, 而 E-cadherin 表达明显增加 ($P < 0.05$)。**结论** P22077 可以有效抑制肺泡上皮细胞 EMT, 并改善小鼠肺纤维化, 这一效应与 β -catenin 通路的下调有关。

【关键词】 肺纤维化; 肺泡上皮细胞; P22077; 泛素特异性蛋白酶 7; β -连环蛋白; 上皮-间质转化; 小鼠**【中图分类号】** R563**【文献标识码】** A

Study on the mechanism of P22077 to improve pulmonary fibrosis in mice by down-regulating β -catenin pathway Hu Die*, Zhao Dong, Huang Jizhen, Wu Lei.* Department of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Wuhan University of Science and Technology/Hubei Province Key Laboratory of Occupational Hazard Identification and Control, Hubei, Wuhan 430065, China

Funding program: Open Project of Key Laboratory of Hubei Province (2023KFZZ030)

Corresponding author: Wu Lei, E-mail: wulei@wust.edu.cn

【Abstract】Objective To observe the effects and potential mechanisms of the ubiquitin-specific protease 7 (USP7) inhibitor P22077 on epithelial-mesenchymal transition (EMT) in alveolar epithelial cells and on pulmonary fibrosis in mice. **Methods** The experiment was conducted in the Central Laboratory of Renmin Hospital of Wuhan University from October 2023 to December 2024. Forty C57BL/6 mice were randomly divided into control group, model group, P22077-L group, and P22077-H group. A mouse pulmonary fibrosis model was established by intratracheal instillation of bleomycin (2 mg/kg). Different doses of P22077 were administered intraperitoneally to mice in the P22077-L (10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) and P22077-H (15 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) groups starting from day 7. On day 28, bronchoalveolar lavage fluid and lung tissue were collected. Pathological changes in lung tissue were observed by HE staining and Masson staining. The expression of USP7, β -catenin, E-cadherin, and α -SMA in lung tissue was detected by Western blot. Immunohistochemical staining was used to detect the expression of α -SMA and E-cadherin in mouse lung tissue. ELISA was used to measure the levels of inflammatory factors

(TGF- β_1 , IL-1 β , IL-6, TNF- α) in bronchoalveolar lavage fluid. For the cell experiment, groups included control group, model group, and P22077 group. Mouse alveolar epithelial cells (MLE12) were treated with TGF- β_1 (10 $\mu\text{g/L}$) to establish a cell model, and the P22077 group was treated with both TGF- β_1 and P22077 (10 $\mu\text{mol/L}$). After cell collection, the expression of USP7, β -catenin, E-cadherin, and α -SMA was detected by Western blot. **Results** Compared with the model group, HE and Masson staining showed that P22077 reduced lung tissue inflammation and fibrosis in a dose-dependent manner. Compared with the bleomycin (Blm) group, the protein expression of USP7, β -catenin, and α -SMA in lung tissue of the P22077-H group was significantly decreased, while E-cadherin expression was significantly increased, and inflammatory factor levels in bronchoalveolar lavage fluid were downregulated. In cell experiments, compared with the TGF- β_1 group, the expression of USP7, β -catenin, and α -SMA in MLE12 cells of the P22077 group was significantly decreased, while E-cadherin expression was significantly increased. **Conclusions** P22077 can effectively inhibit EMT in alveolar epithelial cells and ameliorate pulmonary fibrosis in mice, and this effect is associated with downregulation of the β -catenin pathway.

【Key words】 Pulmonary fibrosis; Alveolar epithelial cells; P22077; Ubiquitin-specific protease 7; β -catenin; Epithelial-mesenchymal transition; Mice

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种病因不明、慢性进行性间质性肺疾病,其特征是正常肺部结构的破坏和瘢痕形成,可导致患者生活质量降低和早期死亡^[1]。研究发现在,2009—2020 年亚太地区国家的 IPF 发病率为 (0.35 ~ 1.30)/10 000, 欧洲为 (0.09 ~ 0.49)/10 000, 北美为 (0.75 ~ 0.93)/10 000^[2]。吡非尼酮和尼达尼布是目前针对 IPF 的主要治疗药物,但都不能逆转肺纤维化,且不良反应较多,因此寻找新的具有针对性的治疗靶点极为重要^[3]。IPF 的主要病理特征是成纤维细胞向肌成纤维细胞的异常分化,导致 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、纤维连接蛋白和胶原蛋白等细胞外基质的过度积累和无序沉积^[4-5]。肺泡上皮细胞在 IPF 致病机制中同样发挥着重要作用,由于环境、吸烟等因素使肺泡上皮细胞反复损伤,导致肺泡上皮细胞的修复反应失调和异常凋亡,引起肺泡壁和间质发生纤维化变化^[6-7]。此外,有研究证实肺泡上皮细胞上皮—间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是肌成纤维细胞重要来源之一,在近来的研究中备受关注。EMT 是指上皮细胞在多种细胞因子的作用下丧失上皮功能和特性,因而获得间质样细胞表型的过程^[4-5]。针对这一病理特征,减少肺泡上皮细胞 EMT 是缓解 IPF 的有效方式。P22077 是针对泛素特异性蛋白酶 7 (ubiquitin-specific protease 7, USP7) 的特异性抑制剂,可以有效抑制 USP7 的活性。本研究在转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 建立的 EMT 细胞模型和博来霉素 (bleomycin, Blm) 诱导的小鼠肺纤维化模型中加入 P22077,探究其能否通过下调 β -连环蛋白 (β -catenin) 通路抑制肺泡上皮细胞 EMT,并缓解小鼠肺纤维化,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 (1) 动物:8 周龄 C57BL/6 雄性小鼠 40

只,均由武汉大学动物实验中心提供,饲养期间室温控制在 20~25℃,期间小鼠均可自由进食饮水。本实验已通过武汉大学人民医院实验动物福利伦理审查 (20200101)。(2) 细胞:小鼠肺泡上皮细胞系 (MLE12) 购自 ATCC 公司。(3) 试剂:Blm (Selleck 公司,货号:S1214),P22077 (Selleck 公司,货号:S7133),TGF- β_1 (Peprotech 公司,货号:100-21),炎症因子测定试剂盒 (欣博盛生物科技有限公司),羟脯氨酸试剂盒 (睿信生物科技有限公司,货号:RXJ202684M),蛋白酶和磷酸化蛋白酶抑制剂 (塞维尔公司),RIPA 裂解液 (雅酶生物科技有限公司,货号:PC101),BCA 试剂盒 (碧云天公司,货号:P0010),SDS-PAGE (雅酶生物科技有限公司),PVDF 膜 (Millipore 公司,货号:IPVH00010),USP7 (三鹰生物,货号:66514-1-Ig)、 β -catenin (三鹰生物,货号:51067-2-AP)、E-cadherin (三鹰生物,货号:20874-1-AP)、 α -SMA (三鹰生物,货号:14395-1-AP),ECL 液体 (雅酶生物科技有限公司,货号:SQ201)。(4) 仪器:病理切片机 (徕卡仪器有限公司),扫膜仪 (Bio-Rad 公司),正置显微镜 (Olympus),酶标仪 (Thermo Fisher Scientific),倒置显微镜 (Olympus),CO₂ 恒温培养箱 (SANYO 公司)。

1.2 实验方法 于 2023 年 10 月—2024 年 12 月在武汉大学人民医院中心实验室进行实验。将小鼠采用随机数字表法分为对照组 (Control 组)、模型组 (Blm 组)、P22077-L 组、P22077-H 组,各 10 只。模型组、P22077-L 组和 P22077-H 组小鼠气管内滴注 Blm (2 mg/kg) 建立小鼠肺纤维化模型,第 7 d 起在 P22077-L 组、P22077-H 组小鼠的腹腔内分别注射 10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹、15 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 的 P22077,第 28 d 使用戊巴比妥钠充分麻醉小鼠,解剖并充分暴露肺脏及纵隔,夹闭小鼠的左侧肺门,用预冷的无菌 PBS

(0.5 ml) 冲洗右肺 3 次,将回收的肺泡灌洗液在 4℃ 条件下离心,留取上清置-80℃ 冰箱保存待测,肺组织用 4% 多聚甲醛固定过夜,石蜡包埋后进行切片。

细胞实验分为对照组、模型组、P22077 组。MLE12 放置在 37℃、5% CO₂ 的培养箱中,用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基进行培养。在显微镜下观察到细胞密度达到 70% 时,模型组加入 TGF-β₁ (10 μg/L),P22077 组加入 TGF-β₁ (10 μg/L) 和 P22077 (10 μmol/L),培养 48 h 后提取蛋白。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 小鼠肺系数计算:肺系数=小鼠肺组织湿重(mg)/小鼠体质量(g)。

1.3.2 HE 染色观察小鼠肺组织病理形态学变化:将固定好的肺组织用石蜡包埋,并切成 4 μm 薄片覆盖在载玻片上,将载玻片放置于 60℃ 烤箱中 1.5 h 后,用二甲苯和乙醇梯度水化,苏木精染色 10 min、伊红染色 10 min,脱水后使用中性树脂封片并在显微镜下观察。

1.3.3 Masson 染色观察小鼠肺组织病理形态学变化:石蜡切片脱蜡后分别于 Weigert 铁苏木素、Masson 丽春红品红染色液中染 5~10 min,1% 磷钼酸水溶液分化后用苯胺蓝复染 5 min,脱水后使用中性树脂封片并在显微镜下观察。

1.3.4 小鼠肺组织羟脯氨酸测定:将约 30 mg 的肺脏样品与 1 ml 水解液混合,按羟脯氨酸试剂盒说明书进行操作,离心后取上清,设置波长为 550 nm 并测定吸光度值。

1.3.5 Western blot 检测:用含有蛋白酶和磷酸化蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液提取肺组织或细胞中的蛋白质,并用 BCA 法测定蛋白浓度,剩余蛋白加入适量上样缓冲液。变性后用 SDS-PAGE 分离蛋白,然后转印到 PVDF 膜上,用 5% 的脱脂牛奶封闭 2 h。加入 USP7、β-catenin、E-钙黏蛋白(E-cadherin)、α-SMA 一抗并在 4℃ 孵育过夜。次日,用 TBST 洗涤 3 次,每次 5 min,洗涤后将膜与相应的二抗孵育,使用 ECL 液体孵育后进行曝光显影,并用 Image J 软件对检测结果进行半定量分析。

1.3.6 免疫组织化学染色:将玻片放入煮沸的柠檬酸盐溶液中进行抗原修复,然后用 3% 的双氧水覆盖肺组织 15 min,免疫组化笔画圈后滴加适量的血清封闭 30 min,之后加入适量 E-cadherin、α-SMA 抗体溶液,4℃ 孵育过夜,洗涤、二抗孵育后进行 DAB 显色,苏木精染核、封片后在显微镜下观察。

1.3.7 ELISA 法检测小鼠肺泡灌洗液中炎性因子水平:按照试剂盒说明书(欣博盛生物科技有限公司)检

测肺泡灌洗液中炎性因子[TGF-β₁、白介素-1β(IL-1β)、IL-6、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)]水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数±标准差表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组数据间比较采用单因素方差分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

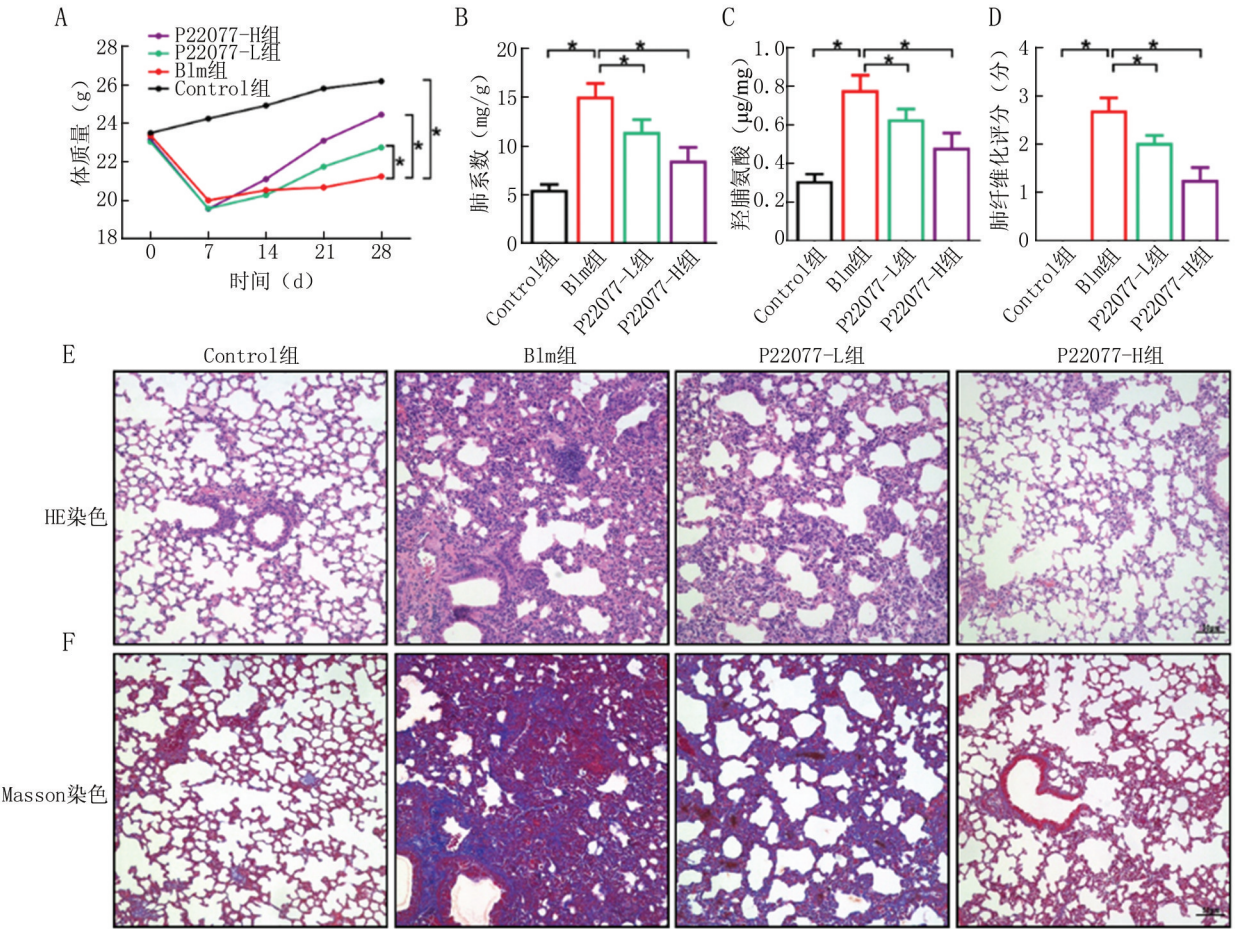
2.1 P22077 减轻 Blm 诱导的小鼠肺纤维化 第 28 d 时,与对照组比较,Blm 组小鼠体质量明显下降、肺系数升高(*P*<0.05);与 Blm 组比较,P22077-L 组、P22077-H 组小鼠体质量增加、肺系数下降(*P*<0.05);与 P22077-L 组比较,P22077-H 组小鼠体质量增加、肺系数下降更明显,但差异无统计学意义(*P*>0.05)。与对照组比较,Blm 组肺组织羟脯氨酸含量增加(*P*<0.05);与 Blm 组比较,P22077-L 组、P22077-H 组肺组织羟脯氨酸含量下降(*P*<0.05);与 P22077-L 组比较,P22077-H 组肺组织羟脯氨酸含量下降,但差异无统计学意义(*P*>0.05),见图 1。

HE 染色和 Masson 染色结果显示,Blm 处理后,肺泡结构破坏,染成蓝色的大量胶原纤维异常沉积,同时伴有炎性细胞浸润,纤维化评分明显升高,而 P22077-L 组和 P22077-H 组小鼠肺泡结构有所恢复,胶原纤维、炎性细胞浸润明显减少,纤维化评分下降,且呈剂量依赖性,因此用 P22077-H 组小鼠进行后续实验(图 1D、E、F)。

2.2 P22077 抑制 Blm 诱导的肺组织 EMT 与对照组相比,Blm 组小鼠肺组织中 USP7、β-catenin 和 α-SMA 蛋白表达明显增加,而 E-cadherin 蛋白表达明显减少;与 Blm 组相比,P22077-H 组小鼠肺组织中 USP7、β-catenin 和 α-SMA 蛋白水平明显减少,而 E-cadherin 蛋白水平明显增加,见图 2。小鼠肺组织 α-SMA、E-cadherin 免疫组织化学染色结果与图 2 的 Western Blot 结果一致,见图 3。

2.3 P22077 抑制肺纤维化小鼠肺泡灌洗液中炎性因子表达 与对照组比较,Blm 组小鼠肺泡灌洗液中 TGF-β₁、IL-1β、IL-6、TNF-α 的表达明显增加;与 Blm 组比较,P22077-H 组小鼠肺泡灌洗液中 TGF-β₁、IL-1β、IL-6、TNF-α 的表达明显减少,见图 4。

2.4 P22077 抑制 TGF-β₁ 诱导的肺泡上皮细胞 EMT 与对照组比较,TGF-β₁ 组 MLE12 细胞中 USP7、β-catenin 和 α-SMA 蛋白水平明显增加,而 E-cadherin 蛋白水平明显减少;与 TGF-β₁ 组比较,P22077 组 MLE12 细胞中 USP7、β-catenin 和 α-SMA 蛋白水平明显减少,而 E-cadherin 蛋白水平明显增加,见图 5。



注:A.各组小鼠体重变化曲线;B.各组小鼠肺系数统计图;C.各组小鼠羟脯氨酸含量统计图;D.各组小鼠纤维化评分统计图;E.各组小鼠肺组织 HE 染色($\times 200$);F.各组小鼠肺组织 Masson 染色($\times 200$)。* $P < 0.05$ 。

图 1 P22077 干预对 Blm 诱导的小鼠肺纤维化的影响

Fig.1 Effect of p22077 intervention on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice

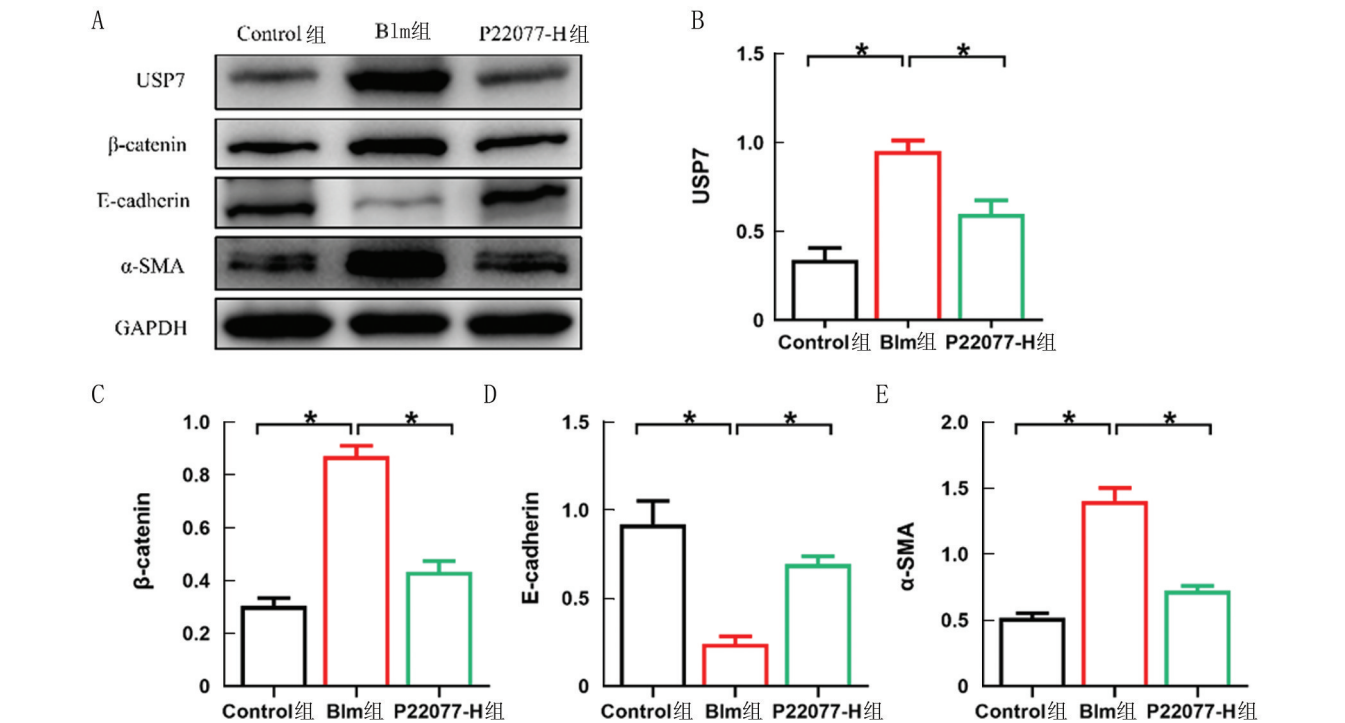
3 讨论

IPF 是一种慢性进行性的间质性肺疾病,其病因及发病机制至今仍未明确。由于肺泡上皮细胞损伤和异常修复,成纤维细胞的异常分化,细胞外基质的无序沉积等最终引起纤维瘢痕组织取代正常肺组织,导致 IPF 的发生^[8-9]。患者通常会出现呼吸困难和肺功能下降,进而造成呼吸衰竭,甚至死亡。因此,目前迫切需要找到新的治疗方法缓解 IPF 的进展。本实验以 USP7 为突破口,寻找其特异性抑制剂 P22077,通过抑制 USP7 的活性,检测其下游 β -catenin 通路的变化,观察其对肺泡上皮细胞 EMT 和小鼠肺纤维化的影响,从细胞实验和动物实验两方面探索 P22077 对肺纤维化治疗的有效性,为 IPF 提供新的治疗方向。

Wnt/ β -catenin 信号通路主要是通过胞质内 β -catenin 的水平变化来实现对下游基因表达的调控^[10]。研究表明,激活 Wnt/ β -catenin 信号途径可以

促进肺泡上皮细胞 EMT 的发生,而 Wnt/ β -catenin 信号途径的抑制逆转了肺泡上皮细胞 EMT 过程^[11]。相关动物实验也表明,Blm 诱导的小鼠肺纤维化形成时 Wnt/ β -catenin 通路被激活,而抑制该通路可减轻肺纤维化^[12]。本研究发现, β -catenin 在肺泡上皮细胞 EMT 模型和肺纤维化小鼠肺组织中表达均上调,这与之前的研究一致,可见 Wnt/ β -catenin 信号途径是促进肺泡上皮细胞 EMT、肺纤维化形成的重要信号通路。

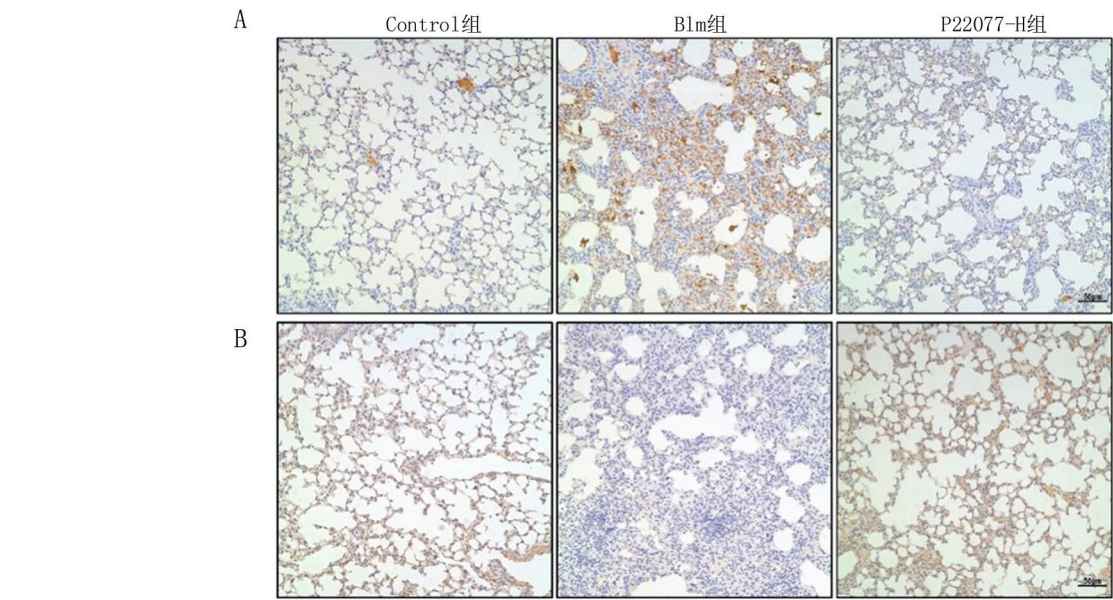
USP7 是去泛素化酶家族的重要一员。USP7 可与多种蛋白质相互作用,包括肿瘤抑制因子、转录因子、细胞周期检查点蛋白、染色质相关蛋白和表观遗传调节因子等,参与细胞增殖、DNA 损伤、炎症反应和凋亡等多种过程,与肿瘤、心血管疾病等多种疾病的发生密切相关^[13-18]。近年来研究发现,USP7 参与多种细胞的 EMT,如食管鳞状细胞癌细胞、肝癌细胞、骨肉瘤细胞等,这一现象表明 USP7 是 EMT 发生的重要调节因



注：A.各组小鼠肺组织 USP7、β-catenin、E-cadherin、α-SMA 的 Western blot 条带；B.各组小鼠肺组织中 USP7 蛋白表达统计图；C.各组小鼠肺组织中 β-catenin 蛋白表达统计图；D.各组小鼠肺组织中 E-cadherin 蛋白表达统计图；E.各组小鼠肺组织中 α-SMA 蛋白表达统计图。* $P<0.05$ 。

图 2 P22077 干预对肺纤维化小鼠肺组织 EMT 和 β-catenin 通路的影响

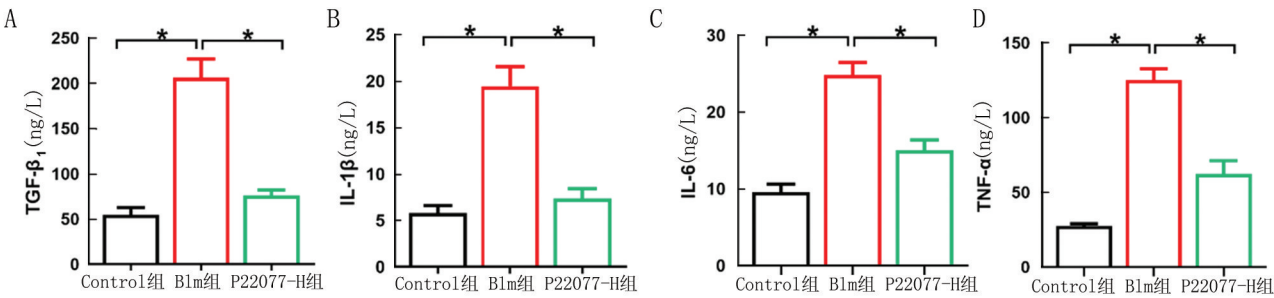
Fig.2 Effect of p22077 intervention on EMT and β-catenin pathway in lung tissues of mice with pulmonary fibrosis



注：A.各组小鼠肺组织 α-SMA 免疫组织化学染色；B 各组小鼠肺组织 E-cadherin 免疫组织化学染色。

图 3 各组小鼠肺组织 α-SMA、E-cadherin 免疫组织化学染色结果(×200)

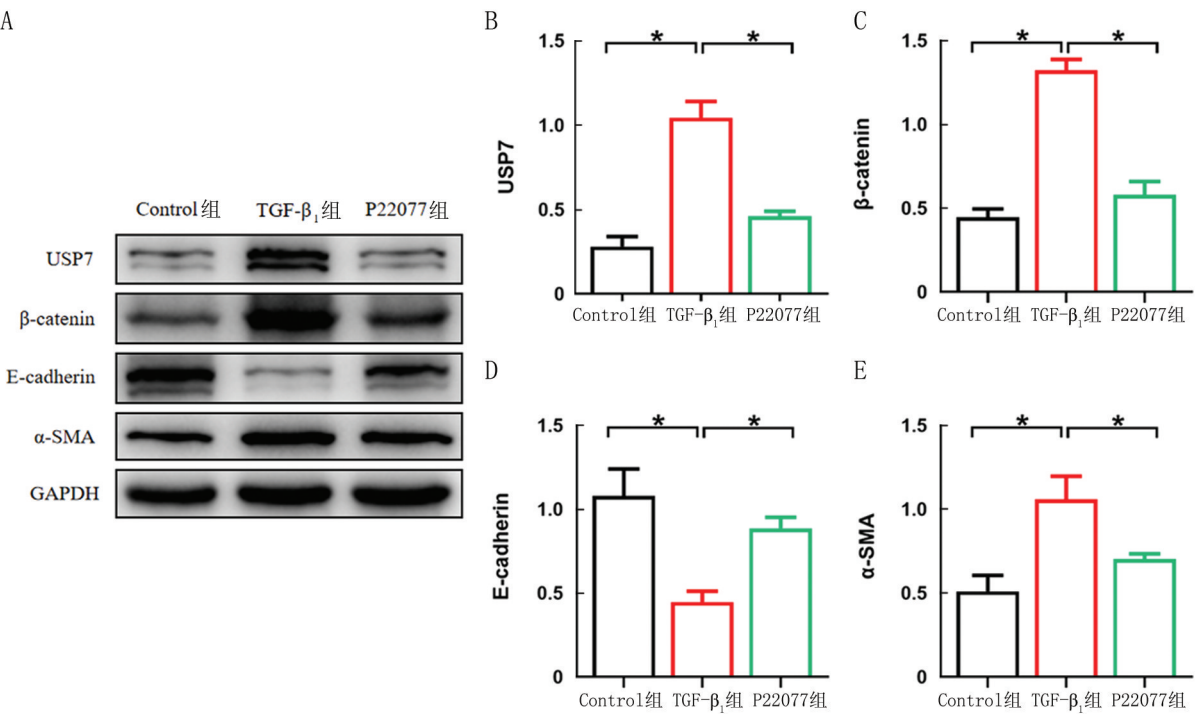
Fig.3 Immunohistochemical staining results of α-SMA and e-cadherin in lung tissues of each group of mice



注:A.各组小鼠肺泡灌洗液 TGF-β₁ 水平统计图;B 各组小鼠肺泡灌洗液 IL-1β 水平统计图;C.各组小鼠肺泡灌洗液 IL-6 水平统计图;D.各组小鼠肺泡灌洗液 TNF-α 水平统计图。* $P < 0.05$ 。

图 4 P22077 干预对肺纤维化小鼠肺泡灌洗液中炎症因子表达的影响

Fig.4 Effect of p22077 intervention on inflammatory factor expression in bronchoalveolar lavage fluid of mice with pulmonary fibrosis



注:A.各组 MLE12 细胞 USP7、β-catenin、E-cadherin、α-SMA 的 Western blot 条带。B.各组 MLE12 细胞 USP7 蛋白水平统计图;C.各组 MLE12 细胞 β-catenin 蛋白水平统计图;D.各组 MLE12 细胞 E-cadherin 蛋白水平统计图;E.各组 MLE12 细胞 α-SMA 蛋白水平统计图。* $P < 0.05$ 。

图 5 P22077 干预对 TGF-β₁ 诱导的肺泡上皮细胞 EMT 的影响

Fig.5 Effect of p22077 intervention on TGF-β₁-induced epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells

子^[19-21]。例如,刘星等^[22]研究发现 USP7 表达的增加与肝癌细胞的 EMT 紧密相关。本研究发现,USP7 在肺泡上皮细胞 EMT 模型和肺纤维化小鼠肺组织中表达均上调,而使用 USP7 的特异性抑制剂 P22077 干预后可抑制肺泡上皮细胞 EMT 和肺纤维化小鼠肺组织中的 EMT,抑制肺泡灌洗液中炎症因子表达,并减轻 Blm 诱导的小鼠肺纤维化,表明 USP7 在肺泡上皮细胞 EMT 介导的小鼠肺纤维化中具有重要的作用。

USP7 参与生命体多条信号通路的调节,如 Wnt/β-catenin 信号传导途径、p53 信号传导途径、PI3K/AKT 信号传导途径、NF-κB/PD-L1 信号传导途径等^[23]。Basu 等^[24]在实验中发现,USP7 上调 DDX3X 的蛋白水平,进而增加 β-catenin 水平和上调 Wnt/β-catenin 信号传导,从而促进 EMT。在本研究中,笔者发现 P22077 可抑制肺泡上皮细胞 EMT 模型和肺纤维化小鼠肺组织中 β-catenin 的表达,由此表明 P22077

可以通过抑制 USP7 的活性,下调 β -catenin 通路,抑制肺泡上皮细胞 EMT,从而减轻小鼠肺纤维化程度。

4 结 论

综上所述,USP7 抑制剂 P22077 可能通过下调 β -catenin 通路,抑制 TGF- β_1 诱导的肺泡上皮细胞 EMT,从而在 Blm 诱导的小鼠肺纤维化中发挥保护作用,本研究为疾病提供了新的治疗靶点和研究方向。然而,USP7 调控 β -catenin 的具体分子机制尚未完全阐明,本研究也未比较 USP7 抑制剂 P22077 与尼达尼布等其他抗纤维化药物在保护作用方面的差异,此外,本研究主要基于肺泡上皮细胞 EMT 模型和动物模型,USP7 在 IPF 患者肺组织中的表达情况有待进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

胡蝶、吴磊:设计实验方案,实验操作,撰写论文;赵东、黄吉楨:可行性分析,统计学分析及作图,论文修改、审核

参考文献

- [1] Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi SE, et al. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: What is next [J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28 (153): 190021. DOI: 10.1183/16000617.0021-2019.
- [2] Maher TM, Bendstrup E, Dron L, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respir Res*, 2021, 22 (1): 197. DOI: 10.1186/s12931-021-01791-z.
- [3] Galli JA, Pandya A, Vega-Olivo M, et al. Pirfenidone and nintedanib for pulmonary fibrosis in clinical practice: Tolerability and adverse drug reactions [J]. *Respirology*, 2017, 22 (6): 1171-1178. DOI: 10.1111/resp.13024.
- [4] Moss BJ, Ryter SW, Rosas IO. Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2022, 17: 515-546. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042320-030240.
- [5] Velagacherla V, Mehta CH, Nayak Y, et al. Molecular pathways and role of epigenetics in the idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Life Sci*, 2022, 291: 120283. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120283.
- [6] Parimon T, Chen P, Stripp BR, et al. Senescence of alveolar epithelial progenitor cells: A critical driver of lung fibrosis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 325 (2): C483-C495. DOI: 10.1152/ajpcell.00239.2023.
- [7] Mei Q, Liu Z, Zuo H, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: An update on pathogenesis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 797292. DOI: 10.3389/fphar.2021.797292.
- [8] Yu D, Xiang Y, Gou T, et al. New therapeutic approaches against pulmonary fibrosis [J]. *Bioorg Chem*, 2023, 138: 106592. DOI: 10.1016/j.bioorg.2023.106592.
- [9] Parimon T, Yao C, Stripp BR, et al. Alveolar epithelial type II cells as drivers of lung fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (7): 2269. DOI: 10.3390/ijms21072269.
- [10] Kleszcz R. The canonical Wnt pathway [J]. *Postepy Biochem*, 2019, 65 (3): 183-192. DOI: 10.18388/pb.2019_268.

- [11] Tian Y, Xia J, Yang G, et al. A2aR inhibits fibrosis and the EMT process in silicosis by regulating Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Eco-toxicol Environ Saf*, 2023, 249: 114410. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2022.114410.
- [12] Li X, Liu X, Deng R, et al. Betulinic acid attenuated bleomycin-induced pulmonary fibrosis by effectively intervening Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Phytomedicine*, 2021, 81: 153428. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153428.
- [13] Khoronenkova SV, Dianova II, Ternette N, et al. ATM-dependent downregulation of USP7/HAUSP by PPM1G activates p53 response to DNA damage [J]. *Mol Cell*, 2012, 45 (6): 801-813. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.01.021.
- [14] Xu Q, Liu M, Gu J, et al. Ubiquitin-specific protease 7 regulates myocardial ischemia/reperfusion injury by stabilizing Keap1 [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8 (1): 291. DOI: 10.1038/s41420-022-01086-2.
- [15] Oliveira RI, Guedes RA, Salvador JAR. Highlights in USP7 inhibitors for cancer treatment [J]. *Front Chem*, 2022, 10: 1005727. DOI: 10.3389/fchem.2022.1005727.
- [16] Pozhidaeva A, Bezsonova I. USP7: Structure, substrate specificity, and inhibition [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2019, 76: 30-39. DOI: 10.1016/j.dnarep.2019.02.005.
- [17] 黄蓉,刘凯,郝敬全,等.华蟾素通过调控 MYH9/USP7/c-MYC 通路抑制急性髓系白血病细胞免疫逃逸 [J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41 (5): 1298-1306. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2024.05.031.
- [18] 陈梦雅,谢赛阳,邓伟.抑制泛素特异性蛋白酶 7 改善血管紧张素 II 诱导的心肌细胞肥大 [J]. *心血管病学进展*, 2024, 45 (2): 174-180. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.02.016.
- [19] Gao A, Zhang M, Zhu SQ, et al. DNA polymerase ϵ promotes EMT and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma by interacting with USP7 to stabilize HIF-1 α [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15 (2): 171. DOI: 10.1038/s41419-024-06552-6.
- [20] Hu M, Dai C, Sun X, et al. Ubiquitination-specific protease 7 enhances stemness of hepatocellular carcinoma by stabilizing basic transcription factor 3 [J]. *Funct Integr Genomics*, 2024, 24 (1): 28. DOI: 10.1007/s10142-024-01310-5.
- [21] Zeng Q, Li Z, Zhao X, et al. Ubiquitin specific protease 7 promotes osteosarcoma cell metastasis by inducing epithelial mesenchymal transition [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41 (1): 543-551. DOI: 10.3892/or.2018.6835.
- [22] 刘星,刘小梯,符秋红,等.下调 lncRNA OIP5-AS1 可通过 miR-217/USP7 轴抑制肝癌细胞 EMT 及侵袭迁移 [J]. *邵阳学院学报:自然科学版*, 2022, 19 (03): 94-103.
- [23] Wang L, Zhang Y, Yu T, et al. The role and mechanism of deubiquitinase USP7 in tumor-associated inflammation [J]. *Biomedicines*, 2024, 12 (12): 2734. DOI: 10.3390/biomedicines12122734.
- [24] Basu B, Karmakar S, Basu M, et al. USP7 imparts partial EMT state in colorectal cancer by stabilizing the RNA helicase DDX3X and augmenting Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2023, 1870 (4): 119446. DOI: 10.1016/j.bbamer.2023.119446.

(收稿日期:2025-03-16)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.018

荟萃分析

无阿片类药物麻醉对不同类型手术术后镇痛和预后的 Meta 分析

卢泓成, 沙开源, 杨彬, 张悦, 欧册华



基金项目: 四川省科技计划项目(2022YFS0631, 2023YFS0254); 泸州市政府与西南医科大学联合基金(2021LZXNYD-J29)

作者单位: 646000 四川泸州, 西南医科大学(卢泓成、沙开源、杨彬); 西南医科大学附属医院疼痛科(张悦、欧册华)

通信作者: 欧册华, E-mail: oucehua@swmu.edu.cn

【摘要】目的 系统评价无阿片类药物麻醉(OFA)对不同类型手术术后镇痛和预后的效果及可行性。方法 检索 Cochrane-Library、PubMed、Embase、中国知网、万方数据库、维普数据库。纳入自建库至 2023 年 3 月期间发表的随机对照试验(RCT), 其中至少有 1 个研究组在手术前、麻醉诱导期间和麻醉恢复前未使用阿片类药物。主要观察指标为术后 2 h 和 24 h 疼痛评分, 次要观察指标为拔管时间、麻醉后恢复室(PACU)出室时间、术后恶心呕吐(PONV)发生率、阿片类药物用量以及术后 OFA 和基于阿片类药物的恢复质量评分。在 Cochrane 协作网络上使用 Revman5.3 软件对纳入的研究进行 Meta 分析。采用 Q 值统计量检验及 I^2 检验对纳入文献进行异质性检验, 根据研究间异质性采用固定效应模型或随机效应模型计算统计量, 对不能进行 Meta 分析的数据做定性分析。结果 最终纳入 36 项 RCT, 共 2 695 例患者。与阿片类药物麻醉比较, 术后 24 h 疼痛评分($MD=-0.73, 95\%CI -0.92 \sim -0.54, I^2=61.5\%, P=0.0097$)、PACU 出室时间($MD=0.40, 95\%CI -0.58 \sim 1.37, I^2=92.6\%, P<0.0001$)、术后阿片类药物用量($MD=-2.51, 95\%CI -3.26 \sim -1.77, I^2=79.3\%, P<0.001$)均降低。OFA 对术后拔管时间、PONV 发生率、术后 2 h 疼痛评分、术后恢复质量评分均无临床显著影响。结论 OFA 可改善减重手术、妇科及乳腺手术的预后, 对患者安全和疼痛管理无不良影响。

【关键词】 无阿片类药物麻醉; 术后恢复; 术后恶心呕吐; 术后阿片类药物消耗; Meta 分析

【中图分类号】 R614 【文献标识码】 A

Meta-analysis of opioid-free anesthesia for postoperative analgesia and prognosis in different types of surgery Lu

Hongcheng*, Sha Kaiyuan, Yang Bin, Zhang Yue, Ou Cehua. * Southwest Medical University, Sichuan, Luzhou 646000, China

Funding program: Sichuan Science and Technology Plan Project (2022YFS0631, 2023YFS0254); Joint Fund between Luzhou Municipal Government and Southwest Medical University (2021LZXNYD-J29)

Corresponding author: Ou Cehua, E-mail: oucehua@swmu.edu.cn

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and feasibility of opioid free anesthesia (OFA) for postoperative analgesia and prognosis in different types of surgeries. Methods Search Cochrane Library PubMed, Embase, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Database, and VIP Database. Include randomized controlled trials (RCTs) published between the period of self-establishment and March 2023, where at least one study group did not use opioid drugs before surgery, during anesthesia induction, and before anesthesia recovery. The main outcome measures were postoperative pain scores at 2 and 24 hours, and the secondary outcome measures were extubation time, PACU exit time after anesthesia, incidence of postoperative nausea and vomiting (PONV), opioid dosage, postoperative OFA, and opioid based recovery quality score. Conduct a meta-analysis of the included studies using Revman5.3 software on the Cochrane Collaboration Network. Perform heterogeneity tests on the included literature using Q-value statistical tests and I^2 tests. Calculate statistics using fixed effects or random effects models based on inter study heterogeneity, and perform qualitative analysis on data that cannot be subjected to meta-analysis. Results Thirty-seven RCTs were ultimately included, with a total of 2695 patients. Compared with opioid anesthesia, postoperative 24-hour pain score ($MD=-0.73, 95\%CI -0.92 \sim -0.54, I^2=61.5\%, P=0.0097$), PACU extubation time ($MD=0.40, 95\%CI -0.58 \sim 1.37, I^2=92.6\%, P<0.0001$), the postoperative opioid dosage ($MD=-2.51, 95\%CI -3.26 \sim -1.77, I^2=79.3\%, P<0.001$) decreased. OFA has no clinically significant effect on postoperative extubation time, the incidence of

PONV, 2-hour postoperative pain score, and postoperative recovery quality score. **Conclusion** OFA can improve the prognosis of weight loss surgery, gynecological and breast surgery, and has no adverse effects on patient safety and pain management.

【Key words】 Opioid-free anesthesia; Postoperative recovery; Postoperative nausea and vomiting; Postoperative opioid consumption; Meta-analysis

阿片类药物用于全身麻醉能有效减轻疼痛,但其不良反应也很普遍,影响了其临床应用。无阿片类药物麻醉(opioid-free anesthesia, OFA)是指术前、麻醉诱导期间和麻醉恢复前不使用阿片类镇痛药,有望减少阿片类药物相关的不良反应^[1]。2021 年发表的一项 Meta 分析结果显示, OFA 降低了术后恶心呕吐(PONV)的发生率,但对术后疼痛评分和术后阿片类药物消耗无临床显著影响^[2]。而 2022 年一项研究结果表明, OFA 可显著降低 PONV 发生率和术后阿片类药物消耗,但对术后疼痛评分和麻醉后恢复室(post-anesthesia care unit, PACU)出室时间无显著影响^[3]。以上结果表明 OFA 对不同类型的手术、术后镇痛和恢复的影响可能不同。本研究综合纳入相关随机对照试验进行分析,并针对不同手术类型进行亚组分析,希望获得更准确、更具体的结果,为临床提供指导,报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略 检索外文数据库包括 PubMed、Embase、Cochrane-Library; 中文数据库包括中国知网、万方、维普。检索时间为建库至 2023 年 3 月 31 日,并同时查阅纳入文献的参考文献^[4]。查阅英文数据库时,采取自由词的方式制定检索式。检索词:“Opioid-free anesthesia”“Postoperative recovery”“Postoperative nausea and vomiting”“Postoperative opioids consumption”等; 中文检索词:“无阿片类药物麻醉”“术后镇痛”“术后恶心呕吐”等,并手动翻阅相关文献。当文献数据不完整时,联系原文作者获取相关数据信息; 当 2 位独立筛选员筛选结果不一致时,由第 3 位筛选员对该文献进行相关评价分析。

1.2 文献选择标准 纳入标准: (1) 研究对象为接受全身麻醉的成人患者,按照美国麻醉医师协会分类为 I ~ III 级,不分性别和种族; (2) 研究类型为随机对照试验; (3) 干预措施: 根据手术中是否使用阿片类药物分为 2 组: 无阿片类药物组和阿片类药物组。排除标准: (1) 非随机对照试验; (2) 无阿片类药物研究组在手术前、麻醉诱导时、皮肤缝合前、麻醉恢复前给予阿片类药物; (3) 年龄 < 18 岁; (4) 数据不完整,无法进一步有效提取试验数据。

1.3 资料提取与质量评价 纳入研究数据提取包

含: 文献基本信息(作者、发表年份)、纳入研究特征(样本量、麻醉方法、阻滞部位、神经阻滞的药物与剂量)及结局指标; 主要结局指标为术后 2 h 和 24 h 疼痛评分,次要结局指标为拔管时间、PACU 出室时间、PONV 发生率、阿片类药物用量以及术后 OFA 和基于阿片类药物的恢复质量评分。本系统评价对已纳入的随机对照试验,严格按照 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 推荐标准,如有不一致结果请第 3 位评价员进行评判。

1.4 统计学方法 在 Cochrane 协作网络上使用 Revman5.3 软件对纳入的研究进行 Meta 分析。连续性变量的效应量采用平均差异(mean difference, MD)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)表示。采用 Q 值统计量检验及 I^2 检验对纳入文献进行异质性检验,当纳入研究间异质性较小时($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$),则合并相关数据,并采用固定效应模型; 当纳入研究间异质性较大时($P \leq 0.1$, $I^2 \geq 50\%$),则尽可能寻找异质性产生的相关原因,采用随机效应模型。对不能进行 Meta 分析的数据做定性分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果及质量评价 文献筛选流程如上所述,共筛选 801 篇文献,经过筛选评估,最终纳入 36 项随机对照试验,包括 2 695 例全麻患者。纳入文献基本特征及质量评价见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 术后 2 h 疼痛评分: 纳入文献中, 15 项研究^[6, 8-9, 12-13, 23, 27, 29-33, 36-38]比较了术后 2 h 疼痛评分。Meta 分析显示,阿片类药物组和无阿片类药物组术后 2 h 疼痛评分差异无统计学意义($MD = -0.44$, 95% $CI -1.12 \sim 0.24$, $I^2 = 78.5\%$, $P = 0.697$)。亚组分析显示,妇科手术($MD = -0.22$, 95% $CI -2.59 \sim 2.16$, $I^2 = 89.3\%$, $P = 0.79$),腹腔镜胆囊切除术($MD = 0.61$, 95% $CI -15.76 \sim 16.97$, $I^2 = 88.3\%$, $P = 0.719$),减重手术($MD = -0.71$, 95% $CI -2.02 \sim 0.59$, $I^2 = 53.7\%$, $P = 0.18$),乳腺手术($MD = -0.29$, 95% $CI -1.45 \sim 0.87$, $I^2 = 0$, $P = 0.47$),其他类型手术(如耳鼻喉手术、髋关节置换术)($MD = -0.76$, 95% $CI -3.13 \sim 1.61$, $I^2 = 83\%$, $P = 0.302$)差异无统计学意义,见图 1。

表 1 纳入文献基本特征及质量评价

Tab.1 The basic characteristics of the included literature include quality evaluation

作者	年份	样本量		手术方式	麻醉药物	结局指标	质量评估
		阿片组	无阿片组				
Massoth 等 ^[5]	2021	76	76	妇科手术	舒芬太尼/右美托咪定+氯胺酮	ac	选择性报告研究结果
Walldén 等 ^[6]	2006	21	24	腹腔镜胆囊切除术	瑞芬太尼/氯胺酮	ade	数据结果完整性欠佳
Bakana 等 ^[7]	2015	40	40	腹腔镜胆囊切除术	瑞芬太尼/右美托咪定+利多卡因	abcef	
Ahmed 等 ^[8]	2022	40	40	减重手术	芬太尼/右美托咪定+氯胺酮+利多卡因	bdef	
Chen 等 ^[9]	2022	38	38	妇科手术	舒芬太尼+瑞芬太尼/右美托咪定+利多卡因	adef	
Hakim 等 ^[10]	2019	40	40	妇科手术	芬太尼/右美托咪定	abceg	
Tripathy 等 ^[11]	2018	24	24	乳腺手术	吗啡/胸神经阻滞	ce	选择性报告研究结果/结果完整性欠佳
Hontoir 等 ^[12]	2016	32	31	乳腺手术	瑞芬太尼/可乐定+氯胺酮+利多卡因	cdeg	分配隐藏
Ibrahim 等 ^[13]	2022	52	51	减重手术	芬太尼/右美托咪定+氯胺酮+利多卡因	bcddefg	分配隐藏/设盲
Bhardwaj 等 ^[14]	2019	40	40	泌尿外科手术	芬太尼/右美托咪定+氯胺酮+利多卡因	abc	
An 等 ^[15]	2021	48	49	肺手术	舒芬太尼+瑞芬太尼/右美托咪定	ab	数据结果完整性欠佳
Urvoy 等 ^[16]	2021	50	50	髋关节置换术	舒芬太尼/右美托咪定	bc	分配隐藏/数据结果完整性欠佳
Pereira 等 ^[17]	2019	30	30	腹腔镜胆囊切除术	芬太尼/右美托咪定+氯胺酮+利多卡因	e	盲法评估
Beloeil 等 ^[18]	2021	157	157	多种手术	瑞芬太尼+氯胺酮/右美托咪定+利多卡因	abcf	
Ziemann-Gimmel 等 ^[19]	2014	60	59	减重手术	芬太尼/右美托咪定+氯胺酮	a	数据结果完整性欠佳/其他
Gazi 等 ^[20]	2018	15	15	宫腔镜	瑞芬太尼/右美托咪定	b	
Kim 等 ^[21]	2021	31	30	喉部手术	瑞芬太尼/右美托咪定	af	
Choi 等 ^[22]	2016	30	30	妇科手术	芬太尼+瑞芬太尼/右美托咪定	a	研究结果盲法评估
Collard 等 ^[23]	2007	28	30	腹腔镜胆囊切除术	芬太尼+瑞芬太尼/艾司洛尔+对乙酰氨基酚, 酮酸	acdf	研究结果盲法评估/其他
Hwang 等 ^[24]	2015	18	19	腰椎手术	瑞芬太尼/右美托咪定	ac	分配隐藏/设盲
Mansour 等 ^[25]	2013	13	15	减重手术	芬太尼/氯胺酮	ab	分配隐藏/设盲
Shah 等 ^[26]	2020	35	35	乳腺手术	芬太尼+吗啡/氯胺酮+右美托咪定+胸神经阻滞	a	
Choi 等 ^[27]	2017	40	40	甲状腺手术	瑞芬太尼/右美托咪定	acde	分配隐藏/其他
Lee 等 ^[28]	2013	32	34	喉部手术	瑞芬太尼/右美托咪定	b	其他
Salman 等 ^[29]	2009	30	30	妇科手术	瑞芬太尼/右美托咪定	abd	
Shirakami 等 ^[30]	2006	25	26	乳腺手术	芬太尼/双氯芬酸	ad	数据结果完整性欠佳/其他
Feld 等 ^[31]	2006	10	10	减重手术	芬太尼/右美托咪定	bdf	数据结果完整性欠佳
Feld 等 ^[32]	2003	15	15	减重手术	芬太尼/酮洛拉酸+可乐定+利多卡因+氯胺酮	def	数据结果完整性欠佳
Ryu 等 ^[33]	2009	40	40	中耳手术	瑞芬太尼/七氟醚+硫酸镁	cd	随机序列/设盲
Cortinez 等 ^[34]	2001	30	30	妇科手术	瑞芬太尼/七氟醚+硫酸镁	a	分配隐藏/设盲
Goyal 等 ^[35]	2017	30	30	减重手术	瑞芬太尼+七氟醚/七氟醚+一氧化二氮	abc	随机序列
Karatas 等 ^[36]	2015	15	15	脊柱手术	瑞芬太尼/扑热息痛+咪达唑仑	adef	随机序列/选择性报告研究结果
Lee 等 ^[37]	2012	28	25	妇科手术	舒芬太尼+地氟醚/生理盐水+地氟醚	de	随机序列
Techanivate 等 ^[38]	2012	20	20	妇科手术	芬太尼/右美托咪定	abd	
Javaher 等 ^[39]	2018	30	30	椎间盘手术	瑞芬太尼/右美托咪定	a	分配隐藏/设盲
Jung 等 ^[40]	2011	25	25	妇科手术	瑞芬太尼/右美托咪定	a	设盲/盲法评估

注:a.PONV 发生率;b.术后拔管时间;c.PACU 出室时间;d.术后 2 h 疼痛评分;e.术后 24 h 疼痛评分;f.术后阿片类药物用量;g.术后 24 h 恢复质量评分。

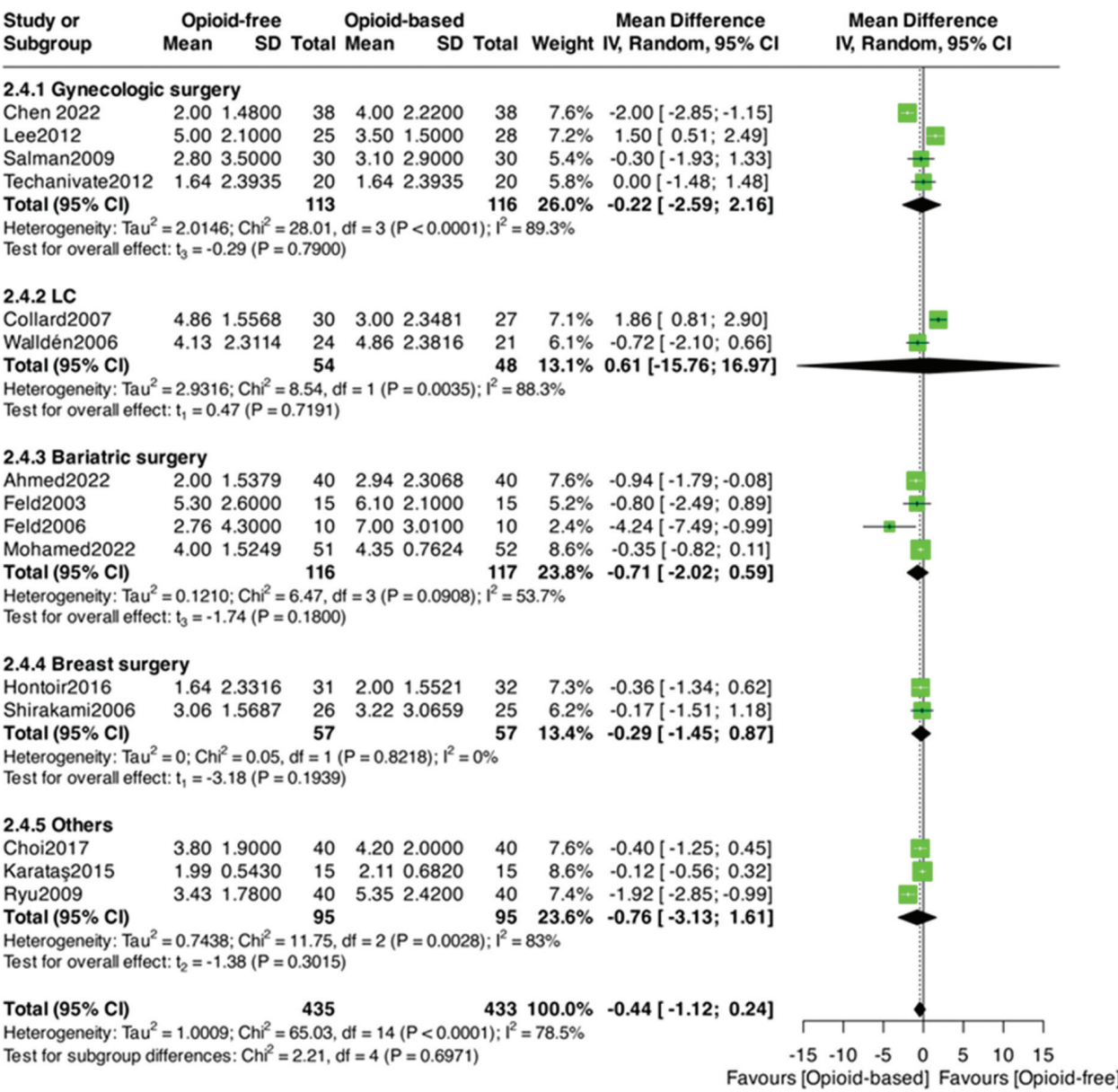


图 1 术后 2 h 疼痛评分森林图

Fig.1 Forest chart of pain scores 2 hours after surgery

2.2.2 术后 24 h 疼痛评分: 纳入文献中, 13 项研究^[6-13, 17, 27, 32, 36-37] 比较了术后 24 h 疼痛评分。Meta 分析结果显示, 无阿片类药物组术后 24 h 疼痛评分低于阿片类药物组, 差异有统计学意义 ($MD = -0.73$, $95\% CI -0.92 \sim -0.54$, $I^2 = 61.5\%$, $P = 0.0097$)。亚组分析显示, 妇科手术 ($MD = -0.40$, $95\% CI -0.95 \sim 0.15$, $I^2 = 81.5\%$, $P = 0.149$)、减重手术 ($MD = -0.31$, $95\% CI -0.74 \sim 0.13$, $I^2 = 0$, $P = 0.164$) 差异无统计学意义, 腹腔镜胆囊切除术 ($MD = -1.17$, $95\% CI -1.82 \sim -0.53$, $I^2 = 23.2\%$, $P = 0.0004$)、乳腺手术 ($MD = -1.10$, $95\% CI -1.41 \sim -0.79$, $I^2 = 71\%$, $P < 0.001$), 其他未分组的手

术类型(如耳鼻喉外科、髋关节置换术) ($MD = -0.52$, $95\% CI -0.90 \sim -0.15$, $I^2 = 0$, $P = 0.006$), 无阿片类药物组术后 24 h 疼痛评分低于阿片类药物组, 见图 2。

2.2.3 术后拔管时间: 纳入文献中, 15 项研究^[7-8, 10, 13-16, 18, 20, 25, 28-29, 31, 35, 38] 比较了术后拔管时间。Meta 分析结果显示, 阿片类药物组与无阿片类药物组拔管时间差异无统计学意义 ($MD = 1.42$, $95\% CI -1.16 \sim 4.00$, $I^2 = 93.9\%$, $P = 0.532$)。亚组分析显示, 妇科手术 ($MD = 1.78$, $95\% CI -2.34 \sim 5.89$, $I^2 = 86.9\%$, $P = 0.263$)、减重手术 ($MD = -1.27$, $95\% CI -10.75 \sim 8.20$, $I^2 = 96.1\%$, $P = 0.698$) 及其他手术类型

(如乳腺手术、腹腔镜胆囊切除术、耳鼻喉科手术、髋关节手术等)中($MD = 2.44, 95\%CI -1.06 \sim 5.93, I^2 = 94\%, P = 0.532$),阿片类药物组与无阿片类药物组拔管时间差异无统计学意义,见图 3。

2.2.4 PACU 出室时间: 纳入文献中, 14 项研究^[5, 7, 10-14, 16, 18, 23-24, 27, 33, 35]比较了 PACU 的出室时间。Meta 分析结果显示, 无阿片类药物组 PACU 的出室时间低于阿片类药物组, 差异有统计学意义($MD = 0.40, 95\%CI -0.58 \sim 1.37, I^2 = 92.6\%, P < 0.0001$)。亚组分析显示, 妇科手术中, 2 组 PACU 出室时间差异无统计学

意义($MD = -0.46, 95\%CI -2.49 \sim 1.56, I^2 = 91.2\%, P = 0.654$)。腹腔镜胆囊切除术中($MD = 2.72, 95\%CI 0.07 \sim 5.37, I^2 = 92.5\%, P = 0.044$)、减重手术中($MD = 8.23, 95\%CI 5.90 \sim 10.57, P < 0.001$)阿片类药物组 PACU 出室时间短于无阿片类药物组。乳腺手术($MD = -7.82, 95\%CI -14.39 \sim -1.25, I^2 = 93.5\%, P = 0.020$)、其他未分组的手术类型(如耳鼻喉科手术、髋关节置换术)中($MD = -2.62, 95\%CI -4.10 \sim -1.13, I^2 = 90.3\%, P < 0.001$),阿片类药物组 PACU 出室时间长于无阿片类药物组, 见图 4。

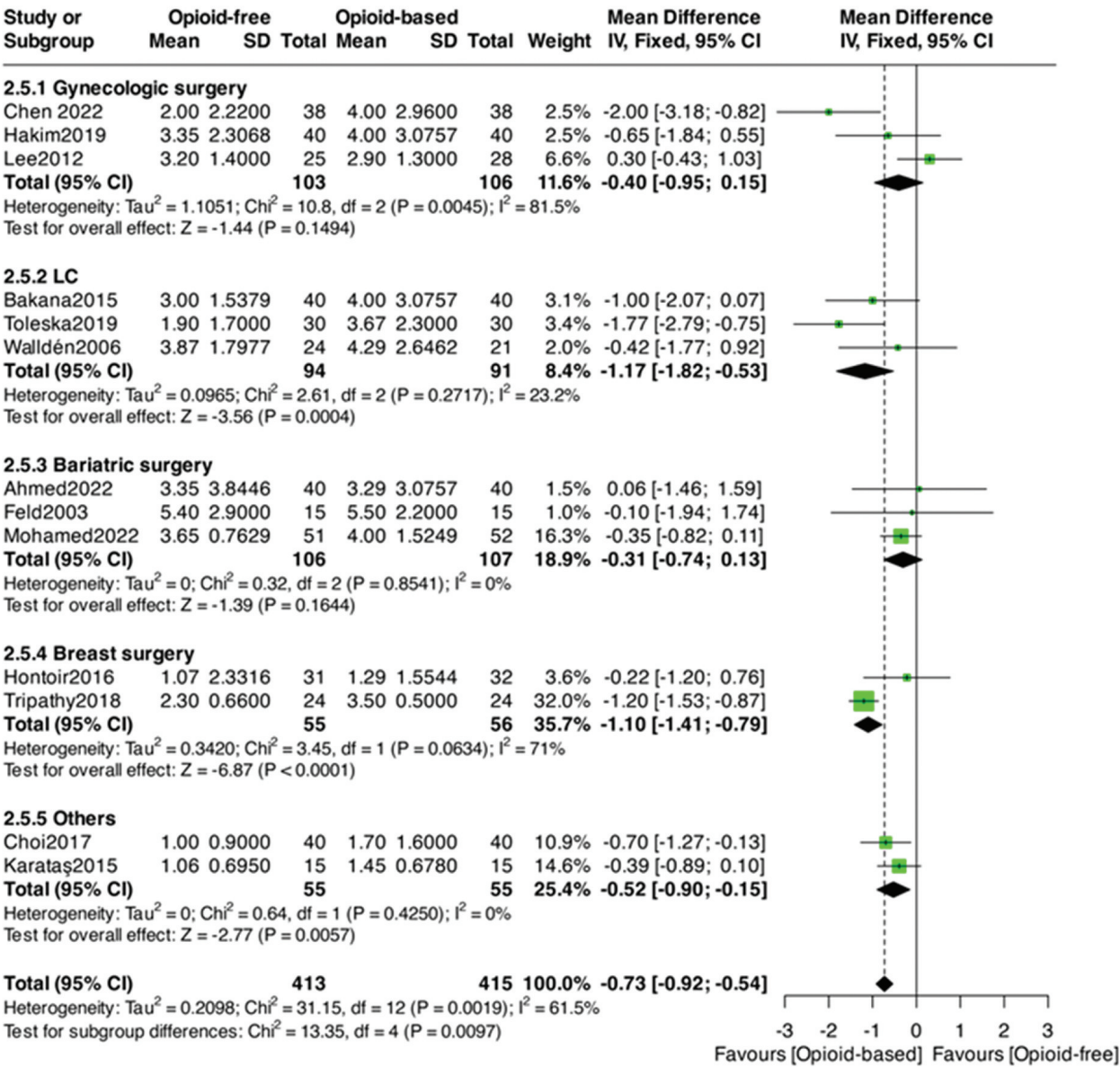


图 2 术后 24 h 疼痛评分森林图

Fig.2 Forest chart of pain scores 24 hours after surgery

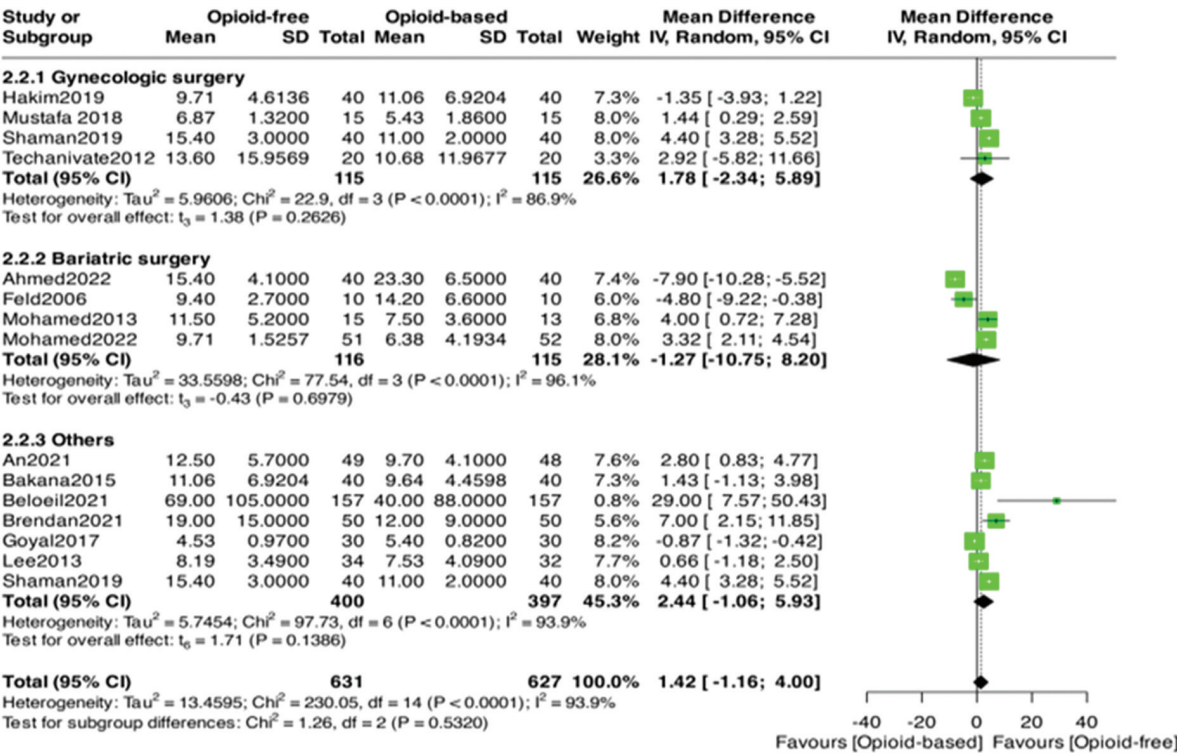


图 3 术后拔管时间森林图

Fig.3 Forest chart of postoperative extubation time

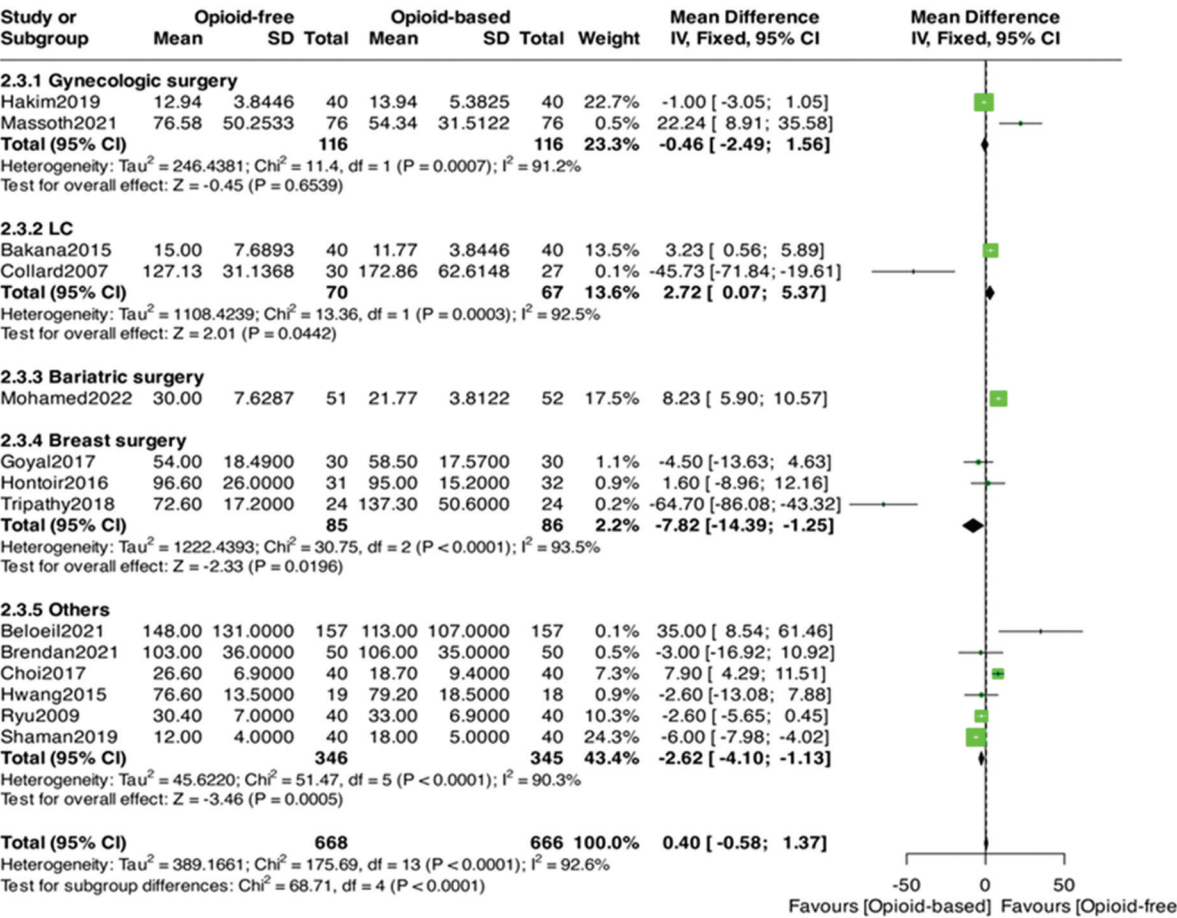


图 4 PACU 出室时间森林图

Fig.4 PACU outward time forest map

2.2.5 术后阿片类药物消耗: 纳入文献中, 10 项研究^[7-9, 13, 18, 21, 23, 31-32, 36]比较了术后阿片类药物消耗。Meta 分析结果显示, 术后无阿片类药物组的阿片类药物消耗少于阿片类药物组 (MD = -2.51, 95%CI -3.26 ~ -1.77, $I^2 = 79.3\%$, $P < 0.001$)。亚组分析显示, 无阿片类药物组和阿片类药物组在妇科手术期间阿片类药物的消耗差异无统计学意义 (MD = -4.00, 95%CI -8.32 ~ 0.32, $P = 0.07$)。在腹腔镜胆囊切除术 (MD = -15.14, 95%CI -22.03 ~ -8.26, $I^2 = 0$, $P < 0.001$)、减重手术 (MD = -1.88, 95%CI -2.77 ~ -1.00, $I^2 = 79\%$, $P <$

0.001)、其他未分组的手术类型 (如耳鼻喉科手术、髋关节置换术) 中 (MD = -3.52, 95%CI -5.00 ~ -2.04, $I^2 = 83.5\%$, $P < 0.001$) 无阿片类药物组的术后阿片类药物消耗量低于阿片类药物组, 见图 5。

2.2.6 术后恢复质量评分: 纳入文献中, 3 项研究^[10, 12-13]比较了术后恢复质量评分。Meta 分析结果显示无阿片类药物组与阿片类药物组之间差异无统计学意义 (MD = 6.14, 95%CI -13.31 ~ 25.59, $I^2 = 83\%$, $P = 0.61$)。由于纳入的研究数量较少, 未对该结局指标进行亚组分析, 见图 6。

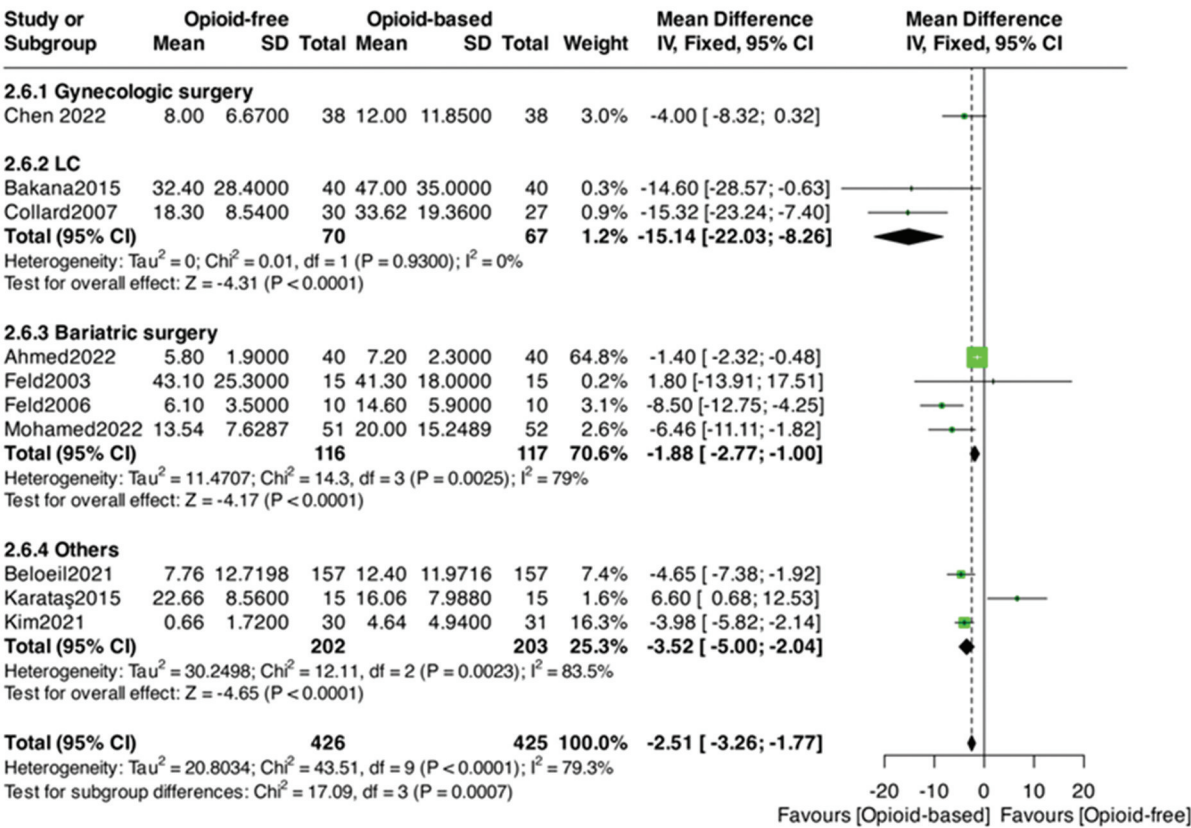


图 5 术后阿片类药物消耗森林图

Fig.5 Forest map of postoperative opioid consumption

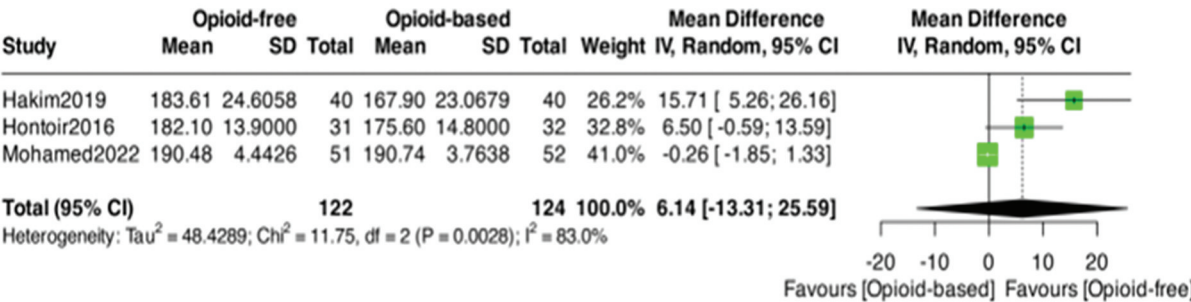


图 6 术后恢复质量评分森林图

Fig.6 Forest chart of postoperative recovery quality score

2.2.7 PONV 发生率: 纳入文献中, 24 项研究^[5-7,9-10,14-15,18-19,21-27,29-30,34-36,38-40]比较了 PONV 发生率。Meta 分析结果显示, 无阿片类药物组 PONV 发生率低于阿片类药物组, 但差异无统计学意义 (MD = 0.32, 95%CI 0.22~0.46, $I^2 = 43\%$, $P = 0.185$)。亚组分析显示, 妇科手术 (MD = 0.29, 95%CI 0.14~0.60, $I^2 = 47.7\%$, $P = 0.005$)、减重手术 (MD = 0.45, 95%CI 0.23~0.89, $I^2 = 0$, $P = 0.043$)、未分组的其他手术类型 (如耳

鼻喉手术、髋关节置换术) (MD = 0.29, 95%CI 0.12~0.72, $I^2 = 64.2\%$, $P = 0.015$) 中, 无阿片类药物组 PONV 发生率低于阿片类药物组。乳腺手术 (MD = 0.22, 95%CI 0.04~1.24, $I^2 = 0$, $P = 0.064$)、腹腔镜胆囊切除术中 (MD = 0.42, 95%CI 0.03~5.39, $I^2 = 57.8\%$, $P = 0.284$), 无阿片类药物组和阿片类药物组 PONV 发生率差异无统计学意义, 见图 7。

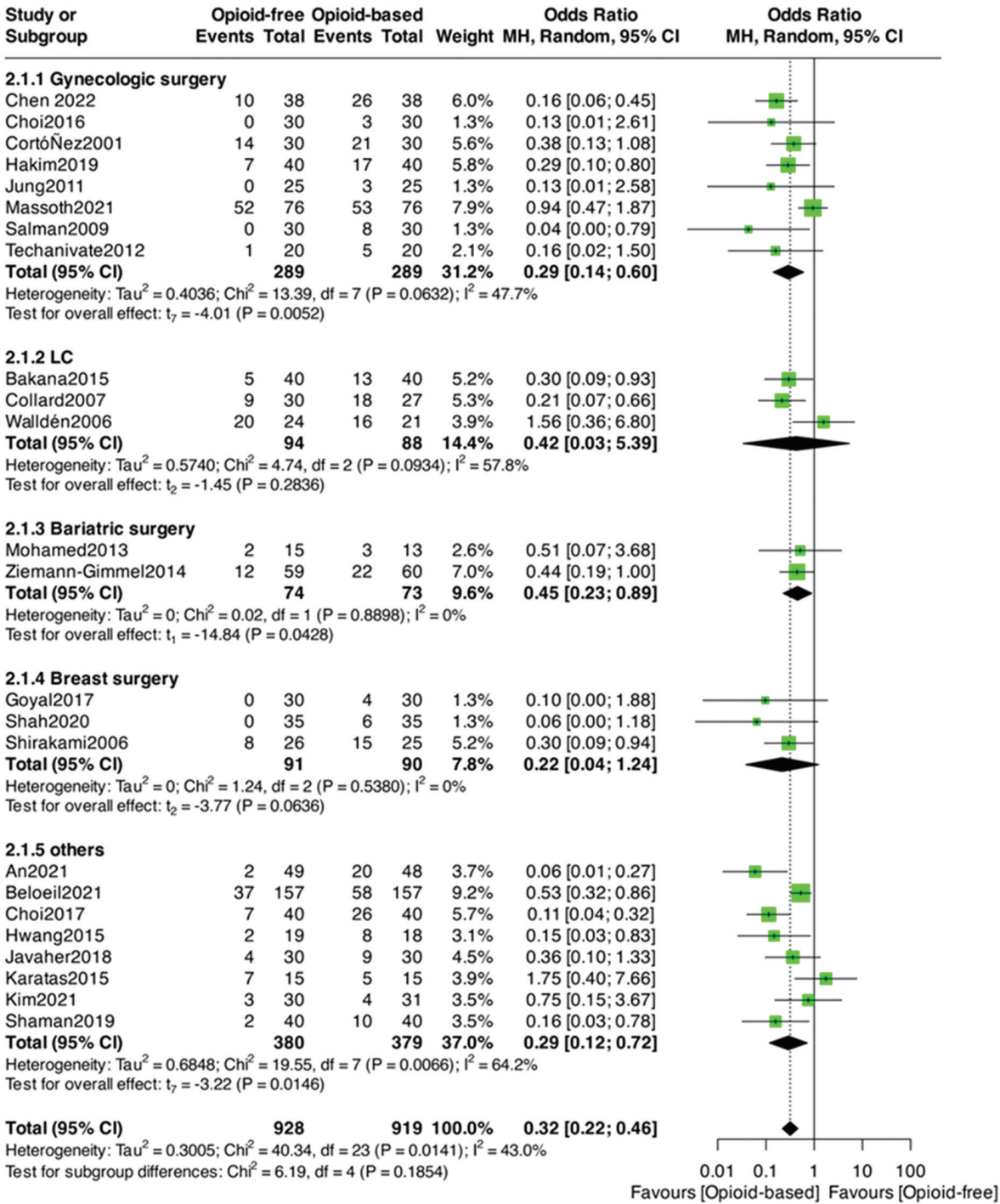


图7 PONV 发生率森林图
Fig.7 Forest plot of PONV incidence rate

3 讨论

阿片类药物能有效减轻外伤性躯体疼痛、内脏疼痛和神经性疼痛。因此阿片类药物长期以来一直是全身麻醉不可缺少的一部分。然而,阿片类药物有许多公认的不良反应,如恶心和呕吐、镇静、肠梗阻、精神错乱和谵妄、呼吸抑制、术后疼痛和吗啡消耗增加、免疫抑制、痛觉过敏和术后慢性疼痛、成瘾和滥用等^[41]。综合分析本研究纳入的文献,OFA 对术后拔管时间、PONV 发生率、术后 2 h 疼痛评分和术后恢复质量评分均无临床显著影响。但 OFA 后 PACU 出室时间、术后 24 h 疼痛评分、术后阿片类药物消耗均有所降低,具有临床意义。通过对不同手术类型的无阿片类药物麻醉的亚组分析,发现无阿片类药物麻醉对不同手术类型的患者有不同的效果。根据本研究结果,减重手术期间 OFA 与较低的术后疼痛评分、减少术后阿片类药物使用和较低的 PONV 发生率显著相关。由于肥胖人群独特的临床特征,肥胖个体的疼痛阈值较低^[42-43],这可能会增加阿片类药物麻醉后的疼痛和过敏相关并发症,从而增加阿片类药物手术后的疼痛和阿片类药物消耗。肥胖也与阻塞性睡眠呼吸暂停的发生有关^[44],阻塞性睡眠呼吸暂停可能增加阿片类药物相关呼吸系统并发症的风险^[45-46]。因此,目前的麻醉指南建议限制肥胖患者使用阿片类药物^[47-48]。

本结果显示,2 组 PACU 的平均出室时间差异有统计学意义,这与 Frauenknecht 等^[49]的结果不同。然而,在亚组分析中,无阿片类药物麻醉延长了腹腔镜胆囊切除术患者 PACU 出室时间,经过仔细分析,发现 PACU 出室时间延长可能与使用高剂量右美托咪定有关。Grape 等^[50]的 Meta 分析发现,与瑞芬太尼组相比,无阿片类药物麻醉组右美托咪定的恢复时间更长,这可能是由于麻醉诱导时使用大剂量右美托咪定,增加了患者的镇静时间。综上所述,PACU 的出室时间似乎是药物依赖和高度可变的结果。

PONV 仍然是术后患者最常见和最令人不安的并发症之一,特别是对接受癌症手术的女性^[50]。因此,根据本研究结果,与阿片类药物麻醉相比,OFA 可以为妇科手术和乳腺手术患者提供更大的益处。根据本 Meta 分析结果,OFA 对肥胖患者进行减重手术、女性妇科手术和乳腺手术可能带来更大的益处,主要体现在减少术后 24 h 疼痛评分、PONV 发生率和术后阿片类药物消耗。当然,需要更多的研究证据来证明这一点。

目前 OFA 的种类和剂量各不相同,无法对用药方案进行亚组分析以获得最佳的 OFA 方案,并且关于多

模式 OFA 的有效性存在相当大的知识缺口。在能够根据手术类型和患者群体确定结合不同无阿片类药物的最佳做法之前,还需要进行更多的研究。术后恢复质量是一个很好的预后指标,它考虑了多种因素来评价患者的恢复情况,但目前对该指标的研究较少。

本研究存在部分不足:(1) 为避免分析其他语言的研究不准确,外文文献仅纳入英文。(2) 关于不同手术类型对术后恢复质量评分的亚组分析,由于纳入该结果的研究数量较少,未能进行。(3) 未能区分性别和年龄的研究,因此,本研究仅限于部分种类的全身麻醉。

综上所述,OFA 改善了某些手术的术后结果,没有证据表明对患者安全和疼痛管理有不良影响。特别是在肥胖患者的减重手术、妇科手术和乳腺手术中,OFA 比阿片类药物麻醉显示出更大的优势。对于不同类型的手术和术后阶段,需要更多基于 OFA 方案的证据。在未来的研究中,需要纳入更多的手术类型,更多的结局指标,探索更合理的麻醉药物方案。

参考文献

- [1] Beloeil H. Opioid-free anesthesia [J]. Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology, 2019, 33 (3): 353-360. DOI: 10.1016/j.bpa.2019.09.002.
- [2] Salomé A, Harkouk H, Fletcher D, et al. Opioid-free anesthesia benefit-risk balance: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Journal of Clinical Medicine, 2021, 10 (10): 2069. DOI: 10.3390/jcm10102069.
- [3] Olausson A, Svensson CJ, Andréll P, et al. Total opioid-free general anaesthesia can improve postoperative outcomes after surgery, without evidence of adverse effects on patient safety and pain management: a systematic review and Meta-analysis [J]. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2022, 66 (2): 170-185. DOI: 10.1111/aas.13994.
- [4] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The prisma statement for reporting systematic reviews and Meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: Explanation and elaboration [J]. BMJ (Clinical Research ed.), 2009, 339: b2700. DOI: 10.1136/bmj.b2700.
- [5] Massoth C, Schwellenbach J, Saadat-Gilani K, et al. Impact of opioid-free anaesthesia on postoperative nausea, vomiting and pain after gynaecological laparoscopy - a randomised controlled trial [J]. Journal of Clinical Anesthesia, 2021, 75: 110437. DOI: 10.1016/j.jclinane.2021.110437.
- [6] Walldén J, Thörn SE, Löqvist A, et al. The effect of anesthetic technique on early postoperative gastric emptying: Comparison of propofol-remifentanyl and opioid-free sevoflurane anesthesia [J]. Journal of Anesthesia, 2006, 20 (4): 261-267. DOI: 10.1007/s00540-006-0436-3.
- [7] Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions

- for laparoscopic cholecystectomy: A prospective, randomized, double-blinded study [J]. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2015, 65 (3) :191-199.DOI:10.1016/j.bjane.2014.05.001.
- [8] Ahmed SA, Abdelghany MS, Afandy ME. The effect of opioid-free anesthesia on the post-operative opioid consumption in laparoscopic bariatric surgeries: A randomized controlled double-blind study [J]. *Journal of Opioid Management*, 2022, 18 (1) :47-56.DOI:10.5055/jom.2022.0694.
- [9] Chen J, Luo Q, Huang S, et al. Effect of opioid-free anesthesia on postoperative analgesia after laparoscopic gynecologic surgery [J]. *Minerva Anestesiologica*, 2022, 88 (6) :439-447.DOI:10.23736/S0375-9393.22.15850-5.
- [10] Hakim KYK, Wahba WZB. Opioid-free total intravenous anesthesia improves postoperative quality of recovery after ambulatory gynecologic laparoscopy [J]. *Anesthesia, Essays and Researches*, 2019, 13 (2) :199-203.DOI:10.4103/aer.AER_74_19.
- [11] Tripathy S, Rath S, Agrawal S, et al. Opioid-free anesthesia for breast cancer surgery: An observational study [J]. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*, 2018, 34 (1) :35-40.DOI:10.4103/joacp.JOACP_143_17.
- [12] Hontoir S, Saxena S, Gatto P, et al. Opioid-free anesthesia: what about patient comfort? A prospective, randomized, controlled trial [J]. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 2016, 67 (4) :183-190.
- [13] Ibrahim M, Elnabtity AM, Hegab A, et al. Combined opioid free and loco-regional anaesthesia enhances the quality of recovery in sleeve gastrectomy done under eras protocol: A randomized controlled trial [J]. *BMC Anesthesiology*, 2022, 22 (1) :29.DOI:10.1186/s12871-021-01561-w.
- [14] Bhardwaj S, Garg K, Devgan S. Comparison of opioid-based and opioid-free tiva for laparoscopic urological procedures in obese patients [J]. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*, 2019, 35 (4) :481-486.DOI:10.4103/joacp.JOACP_382_18.
- [15] An G, Zhang Y, Chen N, et al. Opioid-free anesthesia compared to opioid anesthesia for lung cancer patients undergoing video-assisted thorascopic surgery: A randomized controlled study [J]. *PloS One*, 2021, 16 (9) : e0257279. DOI: 10.1371/journal.pone.0257279.
- [16] Urvoy B, Aveline C, Belot N, et al. Opioid-free anaesthesia for anterior total hip replacement under general anaesthesia; the observational prospective study of opiate-free anesthesia for anterior total hip replacement trial [J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2021, 126 (4) :e136-e139.DOI:10.1016/j.bja.2021.01.001.
- [17] Pereira R, Salgado-Seixas F, Esteves S. Is opioid-free general anesthesia more superior for postoperative pain versus opioid general anesthesia in laparoscopic cholecystectomy?: comment [J]. *Priloz (Makedonska Akademija Na Naukite I Umetnostite. Oddelenie Za Medicinski Nauki)*, 2019, 40 (3) : 1. DOI: 10.2478/priloz-2020-0014.
- [18] Beloeil H, Garot M, Lebuffe G, et al. Balanced opioid-free anesthesia with dexmedetomidine versus balanced anesthesia with remifentanyl for major or intermediate noncardiac surgery [J]. *Anesthesiology*, 2021, 134 (4) :541-551.DOI:10.1097/ALN.0000000000003725.
- [19] Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, et al. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis [J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2014, 112 (5) :906-911.DOI:10.1093/bja/aet551.
- [20] Gazi M, Abitagaoglu S, Turan G, et al. Evaluation of the effects of dexmedetomidine and remifentanyl on pain with the analgesia nociception index in the perioperative period in hysteroscopies under general anesthesia. A randomized prospective study [J]. *Saudi Medical Journal*, 2018, 39 (10) :1017-1022. DOI: 10.15537/smj.2018.10.23098.
- [21] Kim YS, Chang HW, Kim H, et al. Comparison of the effects of dexmedetomidine and remifentanyl on perioperative hemodynamics and recovery profile of patients undergoing laryngeal microsurgery: A prospective randomized double-blinded study [J]. *Medicine*, 2021, 100 (34) :e27045.DOI:10.1097/MD.00000000000027045.
- [22] Choi JW, Joo JD, Kim DW, et al. Comparison of an intraoperative infusion of dexmedetomidine, fentanyl, and remifentanyl on perioperative hemodynamics, sedation quality, and postoperative pain control [J]. *Journal of Korean Medical Science*, 2016, 31 (9) :1485-1490. DOI:10.3346/jkms.2016.31.9.1485.
- [23] Collard V, Mistraretti G, Taqi A, et al. Intraoperative esmolol infusion in the absence of opioids spares postoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy [J]. *Anesthesia and Analgesia*, 2007, 105 (5) :1255-1262. DOI:10.1213/01.ane.0000282822.07437.02.
- [24] Hwang W, Lee J, Park J, et al. Dexmedetomidine versus remifentanyl in postoperative pain control after spinal surgery: A randomized controlled study [J]. *BMC Anesthesiology*, 2015, 15:21. DOI:10.1186/s12871-015-0004-1.
- [25] Mansour MA, Mahmoud AAA, Gedawy M. Nonopioid versus opioid based general anesthesia technique for bariatric surgery: A randomized double-blind study [J]. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 2013, 7 (4) :387-391.DOI:10.4103/1658-354X.121045.
- [26] Shah SB, Chawla R, Pahade A, et al. Comparison of pectoralis plane blocks with ketamine-dexmedetomidine adjuncts and opioid-based general anaesthesia in patients undergoing modified radical mastectomy [J]. *Indian Journal of Anaesthesia*, 2020, 64 (12) :1038-1046.DOI:10.4103/ija.IJA_8_20.
- [27] Choi EK, Seo Y, Lim DG, et al. Postoperative nausea and vomiting after thyroidectomy: A comparison between dexmedetomidine and remifentanyl as part of balanced anesthesia [J]. *Korean Journal of Anesthesiology*, 2017, 70 (3) :299-304. DOI:10.4097/kjae.2017.70.3.299.
- [28] Lee J, Kim Y, Park C, et al. Comparison between dexmedetomidine and remifentanyl for controlled hypotension and recovery in endoscopic sinus surgery [J]. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 2013, 122 (7) : 421-426. DOI: 10.1177/000348941312200702.
- [29] Salman N, Uzun S, Coskun F, et al. Dexmedetomidine as a substitute for remifentanyl in ambulatory gynecologic laparoscopic surgery [J]. *Saudi Medical Journal*, 2009, 30 (1) :77-81.
- [30] Shirakami G, Teratani Y, Segawa H, et al. Omission of fentanyl

- during sevoflurane anesthesia decreases the incidences of postoperative nausea and vomiting and accelerates postanesthesia recovery in major breast cancer surgery [J]. *Journal of Anesthesia*, 2006, 20(3):188-195.DOI:10.1007/s00540-006-0413-x.
- [31] Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, et al. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery[J]. *Journal of Clinical Anesthesia*, 2006, 18(1):24-28.DOI:10.1016/j.jclinane.2005.05.009.
- [32] Feld JM, Laurito CE, Beckerman M, et al. Non-opioid analgesia improves pain relief and decreases sedation after gastric bypass surgery [J]. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 2003, 50(4):336-341.DOI:10.1007/BF03021029.
- [33] Ryu JH, Sohn IS, Do SH. Controlled hypotension for middle ear surgery: A comparison between remifentanyl and magnesium sulphate [J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2009, 103(4):490-495.DOI:10.1093/bja/aep229.
- [34] Cortínez LI, Brandes V, Munoz HR, et al. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanyl-based anaesthesia [J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2001, 87(6):866-869.DOI:10.1093/bja/87.6.866.
- [35] Goyal S, Gupta KK, Mahajan V. A Comparative evaluation of intravenous dexmedetomidine and fentanyl in breast cancer surgery: A prospective, randomized, and controlled trial [J]. *Anesthesia, Essays and Researches*, 2017, 11(3):611-616.DOI:10.4103/0259-1162.206860.
- [36] Senol Karatas S, Eti Z, Saracoglu KT, et al. Does perioperative opioid infusion increase postoperative opioid requirement [J]. *The Journal of the Turkish Society of Algology*, 2015, 27(1):47-53.DOI:10.5505/agri.2015.71676.
- [37] Lee JY, Lim BG, Park HY, et al. Sufentanil infusion before extubation suppresses coughing on emergence without delaying extubation time and reduces postoperative analgesic requirement without increasing nausea and vomiting after desflurane anesthesia[J]. *Korean Journal of Anesthesiology*, 2012, 62(6):512-517.DOI:10.4097/kjae.2012.62.6.512.
- [38] Techanivate A, Dusitkasem S, Anuwattanavit C. Dexmedetomidine compare with fentanyl for postoperative analgesia in outpatient gynecologic laparoscopy: A randomized controlled trial[J]. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*, 2012, 95(3):383-390.
- [39] Javaherforooshzadeh F, Monajemzadeh SA, Soltanzadeh M, et al. A comparative study of the amount of bleeding and hemodynamic changes between dexmedetomidine infusion and remifentanyl infusion for controlled hypotensive anesthesia in lumbar discopathy surgery: A double-blind, randomized, clinical trial [J]. *Anesthesiology and Pain Medicine*, 2018, 8(2):e66959.DOI:10.5812/aapm.66959.
- [40] Jung HS, Joo JD, Jeon YS, et al. Comparison of an intraoperative infusion of dexmedetomidine or remifentanyl on perioperative haemodynamics, hypnosis and sedation, and postoperative pain control [J]. *The Journal of International Medical Research*, 2011, 39(5):1890-1899.DOI:10.1177/147323001103900533.
- [41] Nafziger AN, Barkin RL. Opioid therapy in acute and chronic pain [J]. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2018, 58(9):1111-1122.DOI:10.1002/jcph.1276.
- [42] Campbell AL, Yu S, Karia R, et al. The effects of body mass index on pain control with liposomal bupivacaine in hip and knee arthroplasty[J]. *The Journal of Arthroplasty*, 2018, 33(4):1033-1039.DOI:10.1016/j.arth.2017.10.048.
- [43] Majchrzak M, Brzecka A, Daroszewski C, et al. Increased pain sensitivity in obese patients after lung cancer surgery [J]. *Frontiers In Pharmacology*, 2019, 10:626.DOI:10.3389/fphar.2019.00626.
- [44] Lopez PP, Stefan B, Schulman CI, et al. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery [J]. *The American Surgeon*, 2008, 74(9):834-838.
- [45] Kaw R, Chung F, Pasupuleti V, et al. Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome [J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2012, 109(6):897-906.DOI:10.1093/bja/aes308.
- [46] Blake DW, Chia PH, Donnan G, et al. Preoperative assessment for obstructive sleep apnoea and the prediction of postoperative respiratory obstruction and hypoxaemia [J]. *Anaesthesia and Intensive Care*, 2008, 36(3):379-384.DOI:10.1177/0310057X0803600309.
- [47] American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. Practice Guidelines for the Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea [J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(2):268-286.DOI:10.1097/ALN.0000000000000053.
- [48] Gross JB, Bachenberg KL, Benumof JL, et al. Practice Guidelines for the Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea [J]. *Anesthesiology*, 2006, 104(5):1081-1093.DOI:10.1097/0000542-200605000-00026.
- [49] Frauenknecht J, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, et al. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Anaesthesia*, 2019, 74(5):651-662.DOI:10.1111/anae.14582.
- [50] Grape S, Kirkham KR, Frauenknecht J, et al. Intra-operative analgesia with remifentanyl vs. dexmedetomidine: A systematic review and Meta-analysis with trial sequential analysis [J]. *Anaesthesia*, 2019, 74(6):793-800.DOI:10.1111/anae.14657.

(收稿日期:2024-08-02)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.019

罕见病病例

猫抓病合并人疱疹病毒 6 再激活 1 例报道及文献复习

杨光宇,王路娜,倪杰,储诚彪,沙杜鹃

作者单位: 210000 南京,南京鼓楼医院全科医学科(杨光宇、王璐娜、倪杰、沙杜鹃),病理科(储诚彪)

通信作者: 沙杜鹃, E-mail: tbwen0912@126.com



【摘要】 报道 1 例猫抓病合并人疱疹病毒 6 再激活患者的临床资料,并进行文献复习。

【关键词】 猫抓病;人疱疹病毒 6;宏基因组学;诊断;治疗

【中图分类号】 R513

【文献标识码】 B

Cat scratch disease combined with reactivation of human herpesvirus 6: A case report and literature review Yang

Guangyu*, Wang Luna, Ni Jie, Chu Chengbiao, Sha Dujuan.* Department of General Practice, Nanjing Drum Tower Hospital, Jiangsu, Nanjing 210000, China

Corresponding author: Sha Dujuan, E-mail: tbwen0912@126.com

【Abstract】 This paper reports a case of co-infection with Bartonella henselae and human herpesvirus 6 (HHV-6), along with a review of relevant literature.

【Key words】 Cat scratch disease; Human herpesvirus 6; Metagenomics; Diagnosis; Treatment

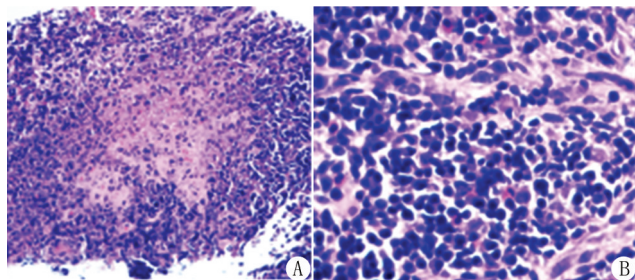
患者,男,50 岁,因“左侧腋窝淋巴结肿痛 2 周,发热 1 周”于 2024 年 9 月 6 日入院。患者发病前曾饲养流浪幼猫,有舔舐史,无皮肤破损或抓挠咬伤。2 周前左手腕及无名指掌指关节出现红色丘疹,2 d 后发现左侧腋窝肿块伴疼痛,口服头孢类药物效果欠佳。1 周前患者出现午后及夜间发热,热峰 39℃,无畏寒寒战。入院查体:体温 38.5℃,脉搏 90 次/min,呼吸 18 次/min,血压 120/72 mmHg。左侧腋窝可见一大小 7 cm×6 cm 肿大淋巴结,边界清、活动可、质韧、有压痛,无皮肤发红或皮温升高。左手掌及手腕可见红色丘疹结节,手腕处结节可见黄色鳞屑结痂,无明显脓液破溃(图 1)。实验室检查:C 反应蛋白 49.14 mg/L,红细胞沉降率 30 mm/h,肝素结合蛋白 96.71 μg/L,D-二聚体 0.97 mg/L。肝肾功能、肿瘤全套、自身抗体未见异常。肺炎支原体 IgM、传染病(乙肝、丙肝、HIV、梅毒)、EB 病毒 DNA、巨细胞 DNA、血培养阴性,新型冠状病毒、甲

流、乙流、呼吸道合胞病毒、腺病毒、鼻病毒、支原体核酸检测阴性。胸部+全腹部 CT 平扫:左侧腋窝多发肿大淋巴结,周围渗出,余无特殊。超声引导下淋巴结粗针穿刺病理:条索状淋巴组织,可见小灶凋亡坏死形成,周围可见淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞混杂增生,未见明确恶性肿瘤细胞,倾向感染性病变(图 2)。外周血宏基因组二代测序(mNGS):汉赛巴尔通体(序列数 3,相对丰度 1.88%)、人疱疹病毒 6A 型(HHV-6A)(序列数 1、相对丰度 0.64%)、HHV-6B(序列数 24,相对丰度 15%)。诊断:猫抓病合并 HHV-6 再激活。予阿奇霉素口服,每天 1 次,疗程 5 d,第 1 天 500 mg,第 2~5 天 250 mg;同时阿昔洛韦静脉滴注,每 8 h 一次,每次 250 mg,疗程 5 d。用药后患者热峰下降,第 4 d 体温恢复正常,后未再发热。左侧腋窝淋巴结逐渐缩小,用药后 3 周恢复正常。左手掌及手腕斑丘疹逐渐消退,分别于用药后第 5 周及第 12 周痊愈,未留疤痕。



注:A、B.左侧腋窝肿大淋巴结(直径约 7 cm);C.左手腕处红色丘疹结节可见黄色鳞屑结痂;D.左手中指掌指关节处红色丘疹。

图 1 患者腋窝淋巴结及手腕、手掌表现



注:A.可见乏细胞成分的坏死灶,内有较多核碎屑,提示细胞凋亡坏死(HE染色,×20);B.嗜酸性粒细胞浸润(HE染色,×40)。

图2 超声引导下淋巴结粗针穿刺病理表现

讨论 猫抓病是汉赛巴尔通体感染引起的急性人畜共患性疾病,典型临床表现为局部淋巴结肿大。发病率为4/10万~6/10万,多见于≤14岁及>50岁的人群,幼猫接触史是最重要的危险因素^[1]。汉赛巴尔通体属立克次体,是一种兼性胞内寄生的革兰阴性需氧杆菌,猫是其天然宿主。该病原体可藏匿于猫红细胞中,从而逃避免疫攻击,导致猫长期无症状带菌,并通过猫虱等节肢动物在猫群中传播^[2]。人通过虫媒或与猫接触而感染,但25%的患者没有猫亲密接触史^[1]。

猫抓病典型临床表现为接触部位皮疹及引流区淋巴结肿大,多呈自限性病程,预后良好。感染后3~10 d接触部位皮肤可出现丘疹或风团,随后引流区局部淋巴结肿大,通常为无痛性,大小可达8~10 cm,1~4个月自行消退,1/3~1/2的患者可出现高热或低热。10%~15%的猫抓病患者表现为非典型症状,如神经视网膜炎、癫痫、骨髓炎等^[1]。大多数患者痊愈后无后遗症且可获得终身免疫,但免疫功能低下的患者可能出现细菌性血管瘤或肝脓肿等严重并发症^[3]。

被猫抓咬后2~3周出现局部淋巴结肿大,特别是伴有原发皮损可拟诊该病,确诊依赖病原学检测^[4]。病原学诊断中,血清抗体在症状出现后4~5个月达到峰值,并可维持长达3年,缺乏敏感度及特异度,而细菌培养营养要求高且时间长(需10~21 d),因此血清抗体及细菌培养均不推荐用于病原学诊断^[1,3]。相比之下,分子检测敏感度高,在淋巴结脓液中检出率可达96%,皮肤原发灶、淋巴结细针穿刺、淋巴结活检中可达88%、85%、73%,优势明显^[5]。

阿奇霉素是治疗人感染汉赛巴尔通体的标准药物,其依据源自1998年发表的一项前瞻双盲对照试验^[6],该研究纳入29例猫抓病患者,结果显示阿奇霉素组中30 d淋巴结缩小≥80%的患者比例(50.00%)显著高于安慰剂组(6.67%)。此外,其他有效的药物包括利福平、环丙沙星、复方磺胺甲噁唑(SMZ-TMP)、庆大霉素^[7]。

本例患者有明确流浪幼猫密切接触史,首发症状为局部淋巴结肿大,符合猫抓病典型流行病学及临床表现,阿奇霉素治疗后恢复良好。患者外周血mNGS除检出汉赛巴尔通体外,还检出了HHV-6。HHV-6属DNA病毒,包括HHV-6A、HHV-6B 2个亚型。大多数人在原发感染后进入潜伏期,病毒可在免疫抑制状态下重新激活。已有研究报道HHV-6在药物超敏反应综合征、造血干细胞移植后、新型冠状病毒感染时再激活^[8]。本

例患者高热发生在淋巴结肿大1周后而非起病时,可能是病程中合并HHV-6再激活、双重感染导致免疫系统进一步激活而出现发热。此外,猫抓病淋巴结炎通常缺乏嗜酸性粒细胞浸润,典型的病理表现为坏死性肉芽肿伴中性粒细胞性微脓肿,伴有或不伴有栅栏状组织细胞^[9]。而HHV-6所致的淋巴结炎中,淋巴结内可观察到嗜酸性粒细胞^[10]。本例患者淋巴结病理可见嗜酸性粒细胞,推测与HHV-6再激活有关。

mNGS具有高通量、高敏感度、快速检出病原体的优势,文献报道猫抓病患者淋巴结及皮疹原发灶中检出率较高。本例患者通过外周血mNGS检测,未行破细胞处理即检出汉赛巴尔通体,提示其DNA片段可存在于外周血中。因此,外周血mNGS可作为发热伴淋巴结肿大患者重要的补充诊断方法。

综上所述,对于局部淋巴结肿大伴或不伴发热的患者,应考虑猫抓病并询问猫接触史,外周血mNGS可作为早期辅助诊断猫抓病的有效手段。

参考文献

- [1] Zangwill KM. Cat scratch disease and bartonellaceae: The known, the unknown and the curious [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2021, 40 (5S): S11-S15.DOI:10.1097/INF.0000000000002776.
- [2] Edouard S, Raoult D. Bartonella henselae, an ubiquitous agent of proteiform zoonotic disease[J]. *Med Mal Infect*, 2010, 40(6): 319-330.DOI:10.1016/j.medmal.2009.11.004.
- [3] Koutantou M, Kambas K, Makka S, et al. Limitations of serological diagnosis of typical cat scratch disease and recommendations for the diagnostic procedure [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2023, 2023: 4222511.DOI:10.1155/2023/4222511.
- [4] 陈灏珠,林果为. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009.
- [5] Goaz S, Rasis M, Binsky Ehrenreich I, et al. Molecular diagnosis of cat scratch disease: A 25-year retrospective comparative analysis of various clinical specimens and different PCR assays [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(2): e0259621.DOI:10.1128/spectrum.02596-21.
- [6] Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1998, 17(6): 447-452.DOI:10.1097/00006454-199806000-00002.
- [7] 刘淑玲,赵卫民.猫抓病1例[J]. 疑难病杂志, 2010, 9(5): 336. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2010.05.006.
- [8] Sokolovska L, Cistjakovs M, Matroze A, et al. From viral infection to autoimmune reaction: Exploring the link between human herpesvirus 6 and autoimmune diseases [J]. *Microorganisms*, 2024, 12(2): 362.DOI:10.3390/microorganisms12020362.
- [9] Jabcuga CE, Jin L, Macon WR, et al. Broadening the morphologic spectrum of bartonella henselae lymphadenitis: Analysis of 100 molecularly characterized cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(3): 342-347.DOI:10.1097/PAS.0000000000000552.
- [10] Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Ohshima K, et al. A case of human herpesvirus-6 lymphadenitis with infectious mononucleosis-like syndrome [J]. *Pathol Int*, 1995, 45(12): 947-951.DOI:10.1111/j.1440-1827.1995.tb03420.x.

(收稿日期:2025-01-07)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.020

罕见病病例

先天性肾上腺皮质增生症 17 α -羟化酶缺陷 1 例并文献复习

苏曼,王翠英,姜萌



基金项目: 石家庄市科技计划自筹资金项目(23200273)

作者单位: 050000 石家庄市第三医院内分泌科(苏曼、王翠英); 050000 石家庄医学高等专科学校(姜萌)

通信作者: 苏曼, E-mail: upuptodate@163.com

【摘要】 报道 1 例成人先天性肾上腺皮质增生症 17 α -羟化酶缺陷的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 先天性肾上腺皮质增生症; 17 α -羟化酶缺陷; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R586; R596.2

【文献标识码】 B

A case of congenital adrenal hyperplasia with 17 α -Hydroxylase deficiency and literature review Su Man*, Wang Cui-

ying, Jiang Meng. * Department of Endocrinology, Shijiazhuang Third Hospital, Hebei, Shijiazhuang 050000, China

Funding program: Shijiazhuang Municipal Science and Technology Plan Self-funded Project (23200273)

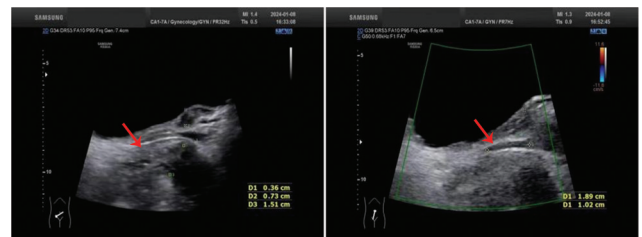
Corresponding author: Su Man, E-mail: upuptodate@163.com

【Abstract】 This article reports the clinical data of an adult patient with congenital adrenal hyperplasia due to 17 α -hydroxylase deficiency and provides a literature review.

【Key words】 Congenital adrenal hyperplasia; 17 α -Hydroxylase Deficiency; Diagnosis; Treatment

患者, 社会性性别女, 37 岁, 主因“发现血压升高 13 年, 双下肢乏力 1 周, 加重 1 d”于 2024 年 1 月 4 日入院。患者 13 年前因头晕伴恶心、乏力就诊于当地医院, 测收缩压 180 mmHg, 血钾 <3.5 mmol/L, 双肾上腺 CT 示左肾上腺腺瘤, 行射频消融术, 术后间断出现头晕、乏力等不适, 血压 180/110 mmHg 左右, 口服氨氯地平及休息后症状逐渐好转, 未复测血压。1 周前无明显诱因出现双下肢乏力, 未重视。1 d 前上述症状进行性加重, 伴四肢酸痛, 急诊查血钾 1.8 mmol/L 收入院。既往体健。患者未婚未育, 无月经来潮。母亲患“高血压”, 父亲曾患“糖尿病”, 已故; 有 1 个哥哥发育正常, 育有 1 女 2 子; 2 个表兄弟不育。查体: 身高 174 cm, 体质量 66 kg, 肤色偏黑, 无胡须、腋毛生长, 未见喉结, 双乳房 Tanner I 期。心肺腹未见明显异常。外阴呈幼女型, 无阴毛, 大阴唇、小阴唇不丰满, 男性骨盆, 腹股沟及盆腔内未及包块, 患者拒绝妇科内诊。实验室检查: 血钾 1.85 mmol/L, 卵泡期黄体生成素 23.35 mIU/ml (参考值 2.33~12.6 mIU/ml), 促卵泡生成素 55.94 mIU/ml (参考值 6.53~12.6 mIU/ml), 雌二醇 20.03 pg/L (参考值 6.53~12.6 pg/L), 睾酮 20.72 mg/L (参考值 0.11~0.57 mg/L), 08:00、16:00、24:00 皮质醇分别为 1.6、0.42、0.82 μ g/dL (参考值分别为 4.26~24.85、2.9~17.3、0~6.72 μ g/dL); 08:00、16:00、24:00 促肾上腺皮质激素分别为 325.56、66.58、66.76 ng/L (参考值分别为 7.2~63.4、3~32、0~32 ng/L); 卧位醛固酮 91.47 pg/L (参考值 10~160 pg/L), 卧位肾素活性 0.13 ng $\cdot$ ml⁻¹ $\cdot$ h⁻¹ (参考值 0.76~4.56 ng $\cdot$ ml⁻¹ $\cdot$ h⁻¹); 妇科彩色超声未见女性生殖器官 (图 1); 肾上腺 CT 提示双侧肾上腺多发结节 (图 2); 染色体核型检测:

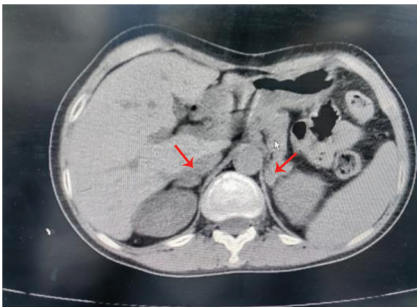
46,XY; 在 CYP17A1 基因编码区, 检出 c.1459-1467del 杂合突变及 c.932-939del 杂合突变 (图 3)。根据患者临床表现、辅助检查, 诊断: 先天性肾上腺皮质增生症 17 α -羟化酶缺陷。予以地塞米松 0.25 mg 口服, 每天 1 次替代治疗, 螺内酯 40 mg 口服, 每天 3 次控制血压, 碳酸钙 600 单位, 每天 1 次, 维生素 D₃ 5 000 单位, 每周 3 次, 阿仑膦酸钠 70 mg, 每周 1 次口服抗骨质疏松症治疗; 社会性别为女性, 建议雌激素替代治疗, 患者拒绝。出院后规律服用上述药物, 2 周复查血钾 4.60 mmol/L, 血压正常, 未再出现双下肢乏力、酸痛症状。



注: 妇科彩色超声检查未见子宫、输卵管, 未见阴道气线、隐睾。

图 1 妇科彩色超声检查结果

讨论 先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal hyperplasia, CAH) 是由 7 种肾上腺皮质类固醇生物合成的不同酶突变引起的一种常染色体隐性遗传的单基因疾病。该病是由糖皮质激素及盐皮质激素失衡引起的代谢紊乱^[1]。结合患者临床表现及 ACTH 兴奋试验、基因检测等辅助检查有助于诊断。但 CAH 的诊断具有挑战性, 其临床表现主要取决于疾病



注:双侧肾上腺多发结节,左侧肾上腺术后改变。

图 2 患者肾上腺 CT 结果

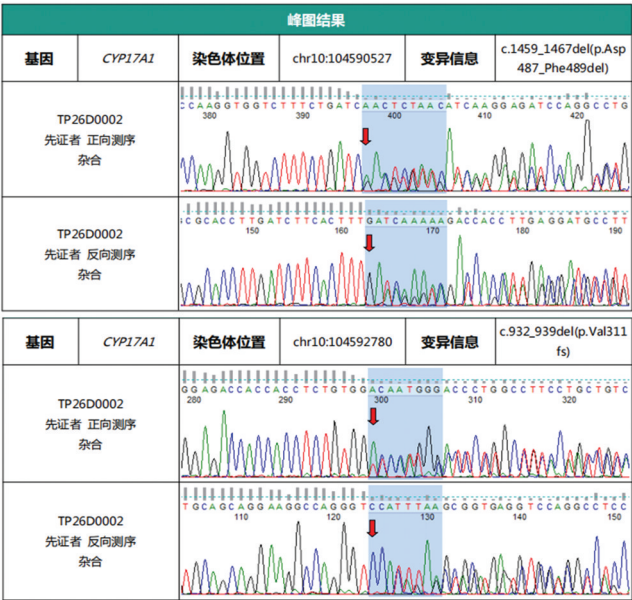


图 3 患者基因测序图

类型和酶缺乏严重程度^[2]。约 95% 的 CAH 病例是由 21-羟化酶缺乏引起,其余 5% 主要原因是 11 β -羟化酶缺乏^[3]。17 α -羟化酶缺陷(17 α -hydroxylase deficiency, 17-OHD)是一种较少见的 CAH,约占 1%。据估计年发病率约为 1/50 000^[4]。

17 α -羟化酶(CYP17)也称为 P450c17,该基因位于 10 号染色体(10q24.32-q25),由 8 个外显子组成^[3]。据报道,大约有 120 种不同的 CYP17A1 突变^[2,5]。CYP17A1 突变可导致皮质醇合成减少,负反馈刺激促肾上腺皮质激素的分泌,进一步激活盐皮质激素通路,增加孕酮、皮质酮和 11-脱氧皮质酮(DOC)的合成^[3]。糖皮质激素缺乏时可出现肾上腺危象,但是 11-脱氧皮质酮兼有糖皮质激素和盐皮质激素的双重作用,故 17-OHD 患者肾上腺危象发病率低。盐皮质激素具有保钠排钾作

用,临床表现为水钠潴留、钾离子流失,最终导致高血压和低钾血症^[6]。

在性发育上,CYP17 缺乏可导致性类固醇生成减少,代偿性减少促卵泡激素生成素(FSH)和黄体生成素(LH),导致去氢表雄酮及雄烯二酮合成障碍,最终出现雌激素、雄激素水平降低,导致原发性闭经和第二性征缺失^[5]。总的来说,17-OHD 患者通常表现为高血压、低钾血症、原发性闭经,并伴有第二性征缺失、骨量减少/骨质疏松、高促性腺激素性腺功能减退、促性腺激素升高和孕酮升高等。

治疗上,首先,糖皮质激素替代疗法是所有治疗的基础,氢化可的松、地塞米松、强的松均适用。糖皮质激素治疗的目的是抑制过量 ACTH 刺激肾上腺皮质带,减少过量的盐皮质激素,从而控制高血压和低钾血症^[6-7]。通常情况下用糖皮质激素替代疗法,高血压和低血钾均可逐渐缓解,不需要联合降压药物,但如果患者已经出现长时间无法控制的高血压和靶器官损伤时需要抗高血压药物治疗。其次,由于长期缺乏雌激素、雄激素,可导致骨矿化异常,骨骺闭合延迟,且伴有不同程度的骨质疏松。研究表明,雌激素治疗可提高骨量并减少持续性骨流失。

参考文献

[1] Oh YK, Ryoo U, Kim D, et al. 17 α -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency in three siblings with primary amenorrhea and absence of secondary sexual development[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2012, 25 (5): 103-105. DOI: 10.1016/j.jpag.2012.05.008.

[2] Fontenele R, Costa-Santos M, Kater CE. 17 α -hydroxylase deficiency is an underdiagnosed disease: High frequency of misdiagnoses in a large cohort of Brazilian patients[J]. Endocr Pract, 2018, 24(2): 170-178. DOI: 10.4158/EP171987.OR.

[3] Hannah-Shmouni F, Chen W, Merke DP. Genetics of congenital adrenal hyperplasia[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2017, 46: 435-458. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.01.008.

[4] Anon. Williams' textbook of endocrinology [J]. Intern Journal of the American Medical Association, 1988, 108(3): 503. DOI: 10.1001/jama.1987.03390110105044.

[5] Carvalho LC, de Brito VN, Martin RM, et al. Clinical, hormonal, ovarian, and genetic aspects of 46,XX patients with congenital adrenal hyperplasia due to CYP17A1 defects [J]. Fertil Steril, 2016, 105: 1612-1619. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.008.

[6] 赵芳玉. 17 α -羟化酶缺陷症的临床研究进展[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(12): 1391-1394. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.12.024.

[7] Auchus RJ. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic [J]. Steroid Biochem Mol Biol, 2017, 165(Pt A): 71-80. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.002.

(收稿日期: 2024-11-04)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.021

综 述

甘松及其化合物治疗心血管系统疾病的研究进展

王颖,刘睿综述 周亚滨审校



基金项目: 黑龙江省中医药科研计划项目(ZHY2020-135)

作者单位: 150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院中医内科(王颖、周亚滨);150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学(刘睿)

通信作者: 周亚滨, E-mail: 13936358291@163.com

【摘 要】 近年来甘松在临床上广泛应用,其在心血管疾病方面的应用逐渐受到临床重视。甘松也叫作甘松香,为我国传统中药及二级保护藏药,其主要成分为香豆素类、萜类、木质素类、黄酮类等化合物,文章对甘松及其化合物在治疗心血管系统疾病方面的研究做一综述,为临床探究甘松在心血管系统疾病中的应用理清思路。

【关键词】 心血管系统疾病;甘松;化学成分;研究进展

【中图分类号】 R243;R54 **【文献标识码】** A

Research progress on Rhizoma Nardostachyos and its compounds in the treatment of cardiovascular diseases Wang

Ying*, Liu Rui, Zhou Yabin. * Department of Traditional Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin 150040, China

Funding program: Heilongjiang Provincial Traditional Chinese Medicine Research Project (ZHY2020-135)

Corresponding author: Zhou Yabin, E-mail: 13936358291@163.com

【Abstract】 In recent years, the extensive clinical application of Rhizoma Nardostachyos has drawn increasing attention to its therapeutic potential in cardiovascular diseases. Rhizoma Nardostachyos (also known as Nardostachys sinensis), a traditional Chinese medicine and a second-class protected Tibetan medicinal herb in China, contains various active compounds including coumarins, terpenoids, lignans, and flavonoids. This review summarizes current research on Rhizoma Nardostachyos and its active compounds in the treatment of cardiovascular diseases, aiming to provide insights for further clinical studies on its application in this field.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Rhizoma Nardostachyos; Chemical constituents; Research progress

当前心血管系统疾病已成为危害全球公共卫生的重大问题,我国心血管系统疾病患者数量庞大,在全因死亡率中居第一位,且有逐年上升趋势。虽然现阶段医疗技术已取得巨大进步,但对于心血管系统疾病的防控与治疗仍需引起重视。甘松为一种天然药材,具有悠久的历史,在我国最早出现于《本草拾遗》一书中,并被收录于《中国药典》^[1]。该药属败酱科,性温,味甘、辛,具有开郁醒脾、理气止痛的效果。近年来,临床对甘松的药理作用进行了一系列研究,开发出了以甘松为主的一系列药物,在临床上应用较为广泛^[2]。目前有不少研究针对甘松化学成分、本草考证、药理作用等方面进行了研究,甘松除抗溃疡、抗疟疾、降血压等作用外,其在心血管疾病治疗中同样具有重要价值,目前临床上使用的稳心颗粒、参松养心胶囊等药物的有效成分均包含甘松^[3]。随着医疗技术的不断发展,甘松化合物同样被应用于心血管系统疾病的研究中,但目前临床对于甘松及其化合物在心血管疾病应用现状方面的研究欠缺且较为分散,基于此,本文针对甘松及其化合物的心血管疾病治疗作用相关研究做一综述,以期后续甘松治疗心血管疾病的研

究提供文献依据。

1 甘松的主要化合物

目前已经从甘松中分离出 100 多种化合物,包括糖苷类、木脂素类、萜类、黄酮类、香豆素类等。(1)糖苷类化合物主要包括刺槐苷、甘松多糖(由果糖、木糖、阿拉伯糖等糖类组成)。(2)木脂素类:采用浓度为 95% 的乙醇从甘松中提取出木脂素类化合物(化合物 63、64),其绝对构型为 8S、8R,分子式为 C₂₀H₂₂O₅。(3)萜类:甘松属植物的主要活性成分,主要包括倍半萜、环烯醚萜、三萜、二萜及单萜等。(4)黄酮类:既往有研究采用高效液相色谱方法(HPLC)、葡聚糖凝胶色谱、硅胶柱色谱等方法从甘松中分离出黄酮类化合物刺槐素及柚皮素^[4],另有研究从甘松乙酸乙酯提取物中分离出蒙花苷^[5]。从匙叶甘松中分离出的黄酮类化合物还有香叶木素、木犀草素。(5)香豆素类:甘松属植物中分离出的香豆素类化合物包括当归素、甘松素、山芹醇及甘松醇。 β -谷甾醇为甘松与匙叶甘松中均可提取出的化合物;7-二甲醚、隐丹参酮、8-羟基松脂醇-4-O- β -D-吡喃葡萄糖苷、柚皮素-4、丹参酮 II A 为甘松中可提取出的化合物;

花生酸甘六酯、异戊酸、正甘六烷醇、生物碱猕猴桃碱等为匙叶甘松中可提取出的化合物。

2 甘松及其化合物治疗心血管系统疾病的研究

2.1 治疗心律失常 心律失常为一种心血管疾病,主要发病原因为心脏活动异常^[6]。数据调查显示,每年心源性猝死人数高达 700 万,我国心律失常人数超过 2 000 万^[7]。多数心源性猝死由心律失常引起,若未得到及时治疗,将对患者生命安全造成威胁,因此探究抗心律失常的方法对于提升患者生存质量、延长生存期具有至关重要的作用^[8-9]。现阶段西医对于心律失常的治疗方法主要为非药物治疗与药物治疗 2 种方式,其中非药物治疗为射频消融术、电除颤等^[10];药物治疗则包括钾离子通道阻滞剂、钙离子通道阻滞剂、胺碘酮、 β 受体阻滞剂等,但部分药物可导致患者房室传导阻滞加重,另一部分药物则会引发其他脏器的不良反应,长期使用影响患者预后,临床应用存在一定局限性^[11-13]。

随着近年来中医药探究的逐渐深入,其在抗心律失常中的应用逐渐受到临床重视,中医辨证施治、注重整体观的理念在临床上具有重要意义^[14]。中药在抗心律失常中具有重要的作用与地位。既往大量中医研究表明,多种中药方或复方制剂对抗心律失常具有良好的效果^[15-17]。与西药相比,中药有价格低廉、不良反应少、远期疗效显著等优势。现阶段发现的关于抗心律失常的天然中药有 40 多种,以甘松为主的中药及复方药逐步应用于临床且具有较为满意的效果^[18]。

2.1.1 甘松抗心律失常的作用靶点及通路:邓雅文等^[19]通过检索甘松化学成分,筛选出核心交集成分对其进行靶点预测,结果显示 CAT、ADORA1、KL 及 KCNQ1 为甘松抗心律失常的靶点。在心肌、内耳中存在由 KCNQ1 组蛋白组成的通道,在每次的心脏跳动中这些通道均有参与,以保证心跳可维持正常的节奏^[20]。一项研究对 KCNQ1 基因进行分析,结果显示该基因发生突变后将导致通道功能障碍,患者发生心律失常的风险显著升高^[21]。由此可见,对于甘松作用靶点的探究对于抗心律失常具有重要的参考价值。蛋白互作网络(PPI)分析得出关键靶点蛋白共 14 个,其中 10 个分别为 AKAP9、GSR、GNAI2、KCNE(1、2、3)、SOD(1、2、3)、FGF23。进一步采用京都基因与基因组百科全书(KEGG)对甘松预测靶点的通路进行分析,共总结出包含长寿通路、调节脂肪细胞脂解作用信号通路、Foxo 信号通路、cAMP 信号通路、过氧化酶等在内的 17 条通路^[22-23]。

2.1.2 甘松及其化合物抗心律失常的研究:有研究采用微创心导管技术对甘松在人体中的影响进行探究,结果显示甘松具有延长心室及心房不应期的效果,而其产生的上述改变可在一定程度上发挥抗心律失常的作用^[24]。心室工作细胞除极的介导电流为钠电流,当钠电流被抑制时可导致除极速度降低,传导速度减慢以及兴奋性减弱。有研究将一定剂量的甘松应用于成年家兔中,结果显示其通过抑制钠电流起到了显著的抗心律失常的效果^[25]。甘松抗心律失常的另一作用机制可能为抑制 Ito 电流。Ito 电流主要分布于心室中外层,且左心室分布密度较低,当 Ito 增强时跨膜动作电位离散程度增加,易导致心室颤动、室性心动过速的发生。甘松或可通过抑制 Ito,恢复动作电

位穹隆,达到抗心律失常的作用^[26]。

有研究采用甘松提取物——甘松新酮对大鼠进行干预,结果显示甘松新酮通过 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制了心肌细胞低氧凋亡^[27]。甘松新酮的作用机制为通过对 cAMP-PKA 传导通路进行调节,具有良好的抗心律失常作用,可为临床治疗心律失常提供新思路。另一项动物研究将甘松新酮注射进入大鼠的腹腔中,采用显微镜对大鼠心肌细胞 Ca^{2+} 离子变化进行检测,结果显示注射甘松新酮后心肌细胞 Ca^{2+} 离子超载情况得到有效控制,表明甘松新酮具有促进心功能恢复的效果^[28]。目前采用的抗心律失常药物多通过静脉注射或口服进行给药,口服药物起效慢,静脉注射则需患者前往医院,两者临床应用均受到一定限制。目前尚未获取有效的挥发性治疗药物,甘松挥发油(浅绿色油状液体)为甘松的有效成分,其主要通过阴干后的甘松用水蒸馏后分离得到,包含土青木香烯酮、卡拉烯等单体成分。甘松挥发油较易挥发,主要通过吸入给药,具有方便携带、半衰期短、用药途径简单等优势,具有良好的临床应用价值。既往一项研究结果显示,甘松挥发油可抵抗心肌细胞缺氧/复氧(H/R)引起的细胞凋亡,对于心肌缺血再灌注损伤具有一定的保护作用^[29]。既往研究表明甘松挥发油可有效清除 ABTS⁺、DPPH,随着挥发油浓度的不断增加,其抗氧化活性也随之增强^[30]。除甘松挥发油外,甘松石油醚提取物同样具有较强的抗心律失常作用,可能与其对心肌的直接抑制相关^[31]。另有研究在甘松的石油醚、水、乙酸乙酯等提取物中筛选抗心律失常的最佳部位,结果显示甘松石油醚提取物对于因氯仿造成的心律失常具有良好的治疗效果。艾玉珍等^[32]通过对甘松及仙鹤草化学成分进行获取,选取 2 种药物的有效成分治疗心律失常并对其分子机制进行探究,结果显示 2 种药物联合治疗心律失常的主要活性成分包括金合欢素、槲皮素等,上述成分可分别通过保护心肌缺血再灌注损伤、促进钾离子外流、增强线粒体对钙的摄取等方式对抗心律失常。

2.2 治疗冠心病室性早搏 室性早搏又称室性期前收缩,由心室肌异位起搏引起。无实质性心脏疾病的患者发生室性早搏可通过改善生活方式、戒烟酒、保持良好的作息及饮食习惯等方面进行消除,而合并器质性心脏病的室性早搏患者则需采取措施进行治疗。合并心脏疾病的室性早搏中,以冠心病室性早搏最为常见,患者临床表现为心脏停搏感、胸闷、气短、心慌等症状,或伴有乏力、失眠。药物治疗以抗心律失常、治疗冠心病为主,非药物治疗常见的方式则包括心脏射频消融术、除颤器置入等方式,但上述方式存在复发率高、并发症发生风险大等缺点,临床应用存在一定局限性,因此临床需寻求更为有效的方式对冠心病室性早搏进行干预。

2.2.1 甘松治疗冠心病室性早搏的作用靶点及通路:邹美圣等^[33]对稳心颗粒(主要成分为甘松、党参、琥珀等)治疗室性早搏的作用机制进行分析,结果显示通过对 HERB 与 TCMS 的检索,甘松中包含 5 种活性成分及 183 个预测靶点蛋白数量,其中 AKT1、IL-1 β 、IL-6、PTGS2、EGFR、PPARG 等为治疗室性早搏的重要靶点。IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的释放可对心肌细胞的凋亡产生促进作用,室性心律失常易感性以及心肌梗死面积减

少,对此通路进行抑制有利于减少再灌注损伤^[34]。进一步对上述重要靶点进行 KEGG 及基因本体论 (GO) 分析,结果显示共 46 条通路与室性早搏相关,主要包含 FOXO 信号通路及代谢相关通路。室性早搏的靶点与信号转导酶、细胞膜受体及核内转录调控因子等涉及的蛋白功能与定位存在密切关联。甘松中对应的活性成分可能在代谢调控、细胞增殖、免疫反应与炎症反应等关键生物学过程中发挥重要作用。

2.2.2 甘松及其化合物治疗冠心病室性早搏的研究:冠心病室性早搏在中医中属“心悸”范畴,与心血不足、瘀血阻络等存在密切关联,中医认为活血化瘀、补养心气等方法可对该病进行治疗。既往有研究基于育心保脉理论对甘松作用于室性早搏的机制进行分析,其通过清除代谢产物、激活组织功能等方式促进代谢、增加血供,患者服用后病情获得显著改善^[35]。另有研究采用含甘松的桂甘定悸方对频发室性早搏患者进行治疗,患者症状得到改善^[36]。缬草酮为甘松的主要成分,其通过与特异蛋白结合对离子的内流与外流进行控制,延长动作电位,对折返环进行阻断进而起到治疗室性早搏的作用。目前关于甘松及其化合物治疗冠心病室性早搏的相关研究较少,需通过后续进一步研究甘松及其化合物对于冠心病室性早搏的治疗效果进行分析。

2.3 治疗心绞痛 心绞痛属于冠心病的常见类型,根据发病类型的不同临床将其分为不稳定型与稳定型 2 种,前者症状较轻,可通过休息或舌下含服硝酸甘油进行缓解;后者则为冠状动脉疾病的早期表现,临床以抗凝、控制血压、扩张血管、降脂等方式为治疗原则,经积极治疗后预后情况较好。但受到个体差异、不良反应等影响,西医对于心绞痛的治疗仍存在一定局限。介入治疗同样为治疗心绞痛的现代医疗手段之一,但该方案会使患者长时间卧床,易导致下肢深静脉血栓的发生,临床应用同样受限。

2.3.1 甘松治疗心绞痛的作用靶点及通路:目前关于甘松治疗心绞痛的作用靶点及通路研究较少,但有研究对其主要活性成分的作用靶点与通路进行探究。何斌等^[37]对甘松中倍半萜类化合物进行分析,其利用 WGCNA 中的相关函数对甘松转录因子进行检测,最终共获得表达基因 1 194 个。进一步验证结果的可靠性,通过分析对萜类化合物具有正向调控作用的转录因子,得出在甘松中上述基因的同源基因分别为 transcript-12507、14687、19352、27567、28276、33422。另外,甘松新酮可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路实现自噬调节以及抗心肌细胞凋亡;甘松中的相关化合物则可对 PDK-Akt-eNOS 通路进行激活,改善血管内皮功能进而起到治疗心绞痛的作用^[38]。

2.3.2 甘松及其化合物治疗心绞痛的研究:心绞痛在中医中属“胸痹心痛”范畴,该病的病因病机为本虚标实,临床辨证为气滞血瘀证。有研究采用甘松复脉汤加减对心绞痛患者进行治疗,结果显示该方对于血管壁炎症反应具有抑制作用,并可促进血管形成^[39]。另有研究采用甘松复脉汤对心绞痛患者进行治疗,可发挥缓解心痛、益气补血的效果,联合半夏、党参等中药后,心绞痛症状得到显著改善^[40]。邱克伟^[41]对冠心病心绞痛的治疗进行数据挖掘,除核心药物丹参、瓜蒌、川芎等外,加用甘松同样可对症状进行改善。甘松化合物—甘松挥发油具

有抑制离子通道失活的作用,可对心肌缺血及心肌兴奋性进行改善;甘松则具有通阻解郁、行气止痛之效,将其应用于心绞痛患者中,可使症状得到改善。

3 小结与展望

随着对甘松研究的不断深入,发现了较多的新化合物,但现阶段对甘松化学成分的研究多限于倍半萜类,对于黄酮类、木脂素类等其他化学成分的研究仍不充分。作为甘松的主要活性成分,甘松新酮在胃肠环境或高温环境下已被分解,易导致其在人体中发挥的效果降低,因此如何通过技术提升甘松在人体中的稳定性仍有待进一步探究。虽然甘松较西药具有不良反应轻、安全性高的优势,但甘松成分较为复杂,目前对于其有效成分治疗心律失常的含量难以控制,因此后续还需进一步研究。此外,目前对于甘松治疗心血管系统疾病的数据研究多为联合用药或中成药的使用,单一使用甘松进行治疗的相关研究较少,同时对其耐药性及安全性的监测仍有待更多数据进行完善。

未来可通过结合细胞测序技术、药理学、分子生物学等进行深度探讨,筛选更为有效的化合物对心血管系统疾病进行治疗。对于甘松相关成分稳定较差的问题,可通过探究前药设计、仿生膜材料等技术提升甘松在胃肠中的吸收率。后续研究中也可通过开展前瞻性大样本研究以及联合生物标志物对甘松的用药效果进行实时动态检测,进一步探究甘松单药在心律失常等心血管疾病中的应用价值,将中医技术与现代药理相结合,推动甘松从经验用药向精准用药发展,使其在临床中得到更具针对性的应用。同时后续对于甘松的研究逐步趋向于将现代医学与传统中医相联系,并以开展绿色药物研究为基础,实现精准化应用,为相关心血管系统疾病的治疗提供新的解决方案。

参考文献

- [1] 丰日落,土比林场,额其小里,等.ICP-MS 法结合化学计量学分析甘松不同药用部位无机元素的差异[J].西南大学学报:自然科学版,2024,46(11):81-99. DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2024.11.007.
- [2] 张小荣,崔治家,何海,等.甘松化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J].中国中医药信息杂志,2023,30(11):183-190. DOI:10.19879/j.cnki.1005-5304.202109173.
- [3] 王姿杨,邢耀奎,赵沙沙,等.基于 CNKI 和 WOS 的甘松研究现状和发展趋势分析[J].中国中医药图书情报杂志,2023,47(6):103-111. DOI:10.3969/j.issn.2095-5707.202211019.
- [4] 郝志禹,唐小慧,胡月莹,等.甘松倍半萜合成酶基因的克隆及表达分析[J].中药材,2024,47(11):2719-2723. DOI:10.13863/j.issn1001-4454.2024.11.008.
- [5] 刘英慧,雷鹏,朱露,等.RP-HPLC 法同时测定甘松中绿原酸和蒙花苷的含量[J].中药新药与临床药理,2012,23(3):318-321. DOI:10.3969/j.issn.1003-9783.2012.03.021
- [6] Wright JC, Sharma S, Potter AS. Arrhythmia challenges in cardio-oncology: High-risk therapies, management, and anticoagulation[J]. Cardiol Clin, 2025,43(1):43-56. DOI: 10.1016/j.ccl.2024.09.001.
- [7] 金晖,杨东辉.中外心房颤动流行病学特点比较[J].心血管病学进展,2024,45(7):622-626. DOI:10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.07.011.
- [8] 王露露,刘晓林,张琰琰.远程实时心电监测在预测急性心律失常患者心源性猝死中的价值[J].川北医学院学报,2023,38

- (12):1612-1615.DOI:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.12.006.
- [9] Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death[J]. Eur Heart J, 2022,43(40):3997-4126.DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262.
- [10] 司会莉,王帆,李浩翰,等. 快速性心律失常射频消融术围术期穿刺部位并发症危险因素分析及处理措施[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2025,27(1):53-56.DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2025.01.012.
- [11] 中华医学会心血管病学分会,中国生物医学工程学会心律分会. 抗心律失常药物临床应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(3): 256-269. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230130-00047.
- [12] 张景瑞,李昌义,马长生. 心房颤动节律控制时代如何用好抗心律失常药物[J]. 中华内科杂志,2021,60(4):289-293.DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20210131-00090.
- [13] Amuthan R, Curtis AB. Sex-specific considerations in drug and device therapy of cardiac arrhythmias; JACC Focus Seminar 6/7[J]. J Am Coll Cardiol, 2022,79(15):1519-1529.DOI: 10.1016/j.jacc.2021.11.066.
- [14] 王旭杰,李嘉茜,张雪雪,等. 基于文献计量学分析中医药领域缓慢性心律失常的研究现状与发展趋势[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(4): 1515-1523. DOI: 10.11842/wst.20210315005.
- [15] 张冬元,刘巍,刘红旭,等. 中药汤剂治疗缓慢性心律失常有效性及安全性的系统评价[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(17):3089-3101.DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2023.17.001.
- [16] 于欢欢,黄晨星,张健勇,等. 从心速宁胶囊的药理学研究进展探讨心律失常中药新药的研发未来[J]. 天津中医药, 2024, 41(12):1614-1619.DOI:10.11656/j.issn.1672-1519.2024.12.21.
- [17] 锥军强,仇卫锋. 中药汤剂三参救心汤辅助治疗心律失常的效果及复发率观察[J]. 贵州医药,2021,45(11):1731-1732.DOI:10.3969/j.issn.1000-744X.2021.11.026.
- [18] 王姿杨,邢耀莹,赵沙沙,等. 基于 CNKI 和 WOS 的甘松研究现状和发展趋势分析[J]. 中国中医药图书情报杂志,2023,47(6):103-111.DOI:10.3969/j.issn.2095-5707.202211019.
- [19] 邓雅文,陈恒文,武庆娟,等. 基于网络药理学探讨甘松干预心律失常的作用机制[J]. 中国现代中药,2020,22(9):1485-1493. DOI:10.13313/j.issn.1673-4890.20190921005.
- [20] Satish H, Machireddy RR. Computational study on effect of KCNQ1 P535T mutation in a cardiac ventricular tissue[J]. J Membr Biol, 2023,256(3):287-297.DOI: 10.1007/s00232-023-00287-9.
- [21] De Zio R, Gerbino A, Forleo C, et al. Functional study of a KCNH2 mutant; Novel insights on the pathogenesis of the LQT2 syndrome[J]. J Cell Mol Med, 2019,23(9):6331-6342.
- [22] Che MY, Yuan L, Min J, et al. Potential application of Nardostachyos Radix et Rhizoma-Rhubarb for the treatment of diabetic kidney disease based on network pharmacology and cell culture experimental verification[J]. World J Diabetes, 2024,15(3):530-551.DOI: 10.4239/wjd.v15.i3.530.
- [23] Shuyuan L, Haoyu C. Mechanism of Nardostachyos Radix et Rhizoma-Salidroside in the treatment of premature ventricular beats based on network pharmacology and molecular docking[J]. Sci Rep, 2023,13(1):20741.DOI: 10.1038/s41598-023-48277-0.
- [24] 李先进,蒋树中,李为东,等. 甘松对心脏腔内电生理影响的研究[J]. 中国综合临床,2010,26(11):1136-1138.
- [25] 唐其柱,黄峥嵘,史锡腾,等. 甘松提取物对家兔心室肌细胞钠、钙通道的影响[J]. 中华心血管病杂志,2004,32(z2):267-270.
- [26] Wang T, Lu M, Du Q, et al. An integrated anti-arrhythmic target network of compound Chinese medicine Wenxin Keli revealed by combined machine learning and molecular pathway analysis [corrected] [J]. Mol Biosyst, 2017, 13(5): 1018-1030. DOI: 10.1039/c7mb00003k.
- [27] 李红艳,梅显运,杨慧雅,等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 通路探讨甘松新酮对 H9c2 心肌细胞低氧损伤的保护作用[J]. 中国比较医学杂志,2023,33(7):41-47. DOI:10.3969/j.issn.1671-7856.2023.07.006.
- [28] 钱薇. 甘松新酮抗心律失常作用的应用基础研究[D]. 扬州:扬州大学,2020.
- [29] 张德馨. 甘松的化学成分分析及对体外心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究[D]. 济南:山东中医药大学,2023.
- [30] 李雨繁,李双,赵文吉,等. 不同来源甘松化学成分含量分析与抗氧化活性研究[J]. 成都医学院学报,2023,18(5):545-548. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2023.05.001.
- [31] 张小荣,何海,赵沙沙,等. 甘松不同提取物 GC-MS 分析及体外抗氧化活性研究[J]. 中兽医医药杂志,2023,42(1):26-33. DOI: 10.13823/j.cnki.jtvc.2023.005.
- [32] 艾玉珍,马晓娟,邢雅璇,等. 基于网络药理学分析调肝益气定悸药对甘松-仙鹤草治疗心律失常的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 204-211. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220213.
- [33] 邹美圣,李道帆,吴素红,等. 基于网络药理学分析稳心颗粒辅助治疗频发室性早搏的作用机制[J]. 临床研究,2025,33(6):24-31. DOI:10.12385/j.issn.2096-1278(2025)06-0024-08.
- [34] Kenig A, Nachman D, Aliev E, et al. Apoptotic cell-based therapy for the modification of the inflammatory response to hemorrhagic shock[J]. Mil Med, 2024,189(Suppl 3):416-422. DOI: 10.1093/milmed/usae143.
- [35] 智慧,王中华. 基于育心保脉理论通过网络药理学与分子对接技术探究甘松作用于室性早搏的作用机制[J]. 天津药学,2023,35(6):39-44. DOI:10.3969/j.issn.1006-5687.2023.06.010.
- [36] 陶洁. 桂甘定悸方治疗心阳不振型频发室性早搏的临早床疗效观察[D]. 广州:广州中医药大学,2024.
- [37] 何斌,曲别阿香,李敏,等. 调控甘松中倍半萜类化合物积累的转录因子分析[J]. 中草药,2024,55(15):5222-5229. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.15.021.
- [38] 杨涛,汪小鹏,徐李钢,等. 甘松挥发油对大鼠心肌缺血再灌注损伤及磷脂酰肌醇 3 激酶通路的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2018,22(15):14-17. DOI:10.7619/jcmp.201815003.
- [39] 李华,杨许伟. 甘松复脉汤对心绞痛患者血管内皮功能、CRP 和 TNF- α 的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(6):1140-1143. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2020.06.007.
- [40] 肖娟. 中药甘松复脉汤辅助治疗对心绞痛患者心功能、血管内皮功能、C 反应蛋白及肿瘤坏死因子- α 水平的影响[J]. 中医临床研究,2023,15(9):27-30. DOI:10.3969/j.issn.1674-7860.2023.09.007.
- [41] 邱克伟. “长安雷氏心病痰瘀流派”治疗冠心病心绞痛方药规律数据挖掘研究[D]. 咸阳:陕西中医药大学,2021.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.022

综 述

老年帕金森病患者非运动症状干预措施现状及其研究进展

杨蕊, 梁燕综述 陈德智审校



基金项目: 四川省成都市医学科研课题(2022187)

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院神经内科

通信作者: 陈德智, E-mail: hxchendezhi2006@126.com

【摘 要】 帕金森病(PD)是一种常见的中老年人神经系统退行性疾病,其临床特征不仅包括运动症状,如动作迟缓、震颤和肌强直,还包括多种非运动症状,涉及神经精神症状、自主神经功能障碍、睡眠障碍、感觉障碍等,由于这些症状缺乏特异性,且可能与其他老年慢性病的症状存在重叠,故其诊断及治疗存在一定挑战。文章系统综述了 PD 非运动症状的干预措施现状,包括药物治疗与非药物治疗等,并结合当前研究现状,讨论新兴技术如基因治疗、数字健康技术等 PD 非运动症状管理中的潜在应用,以期临床医生提供更全面的治疗策略,改善老年 PD 患者生活质量。

【关键词】 帕金森病;非运动症状;干预措施;治疗现状

【中图分类号】 R742.5

【文献标识码】 A

Current status and research progress of intervention measures for non-motor symptoms in elderly patients with Parkinson's disease Yang Rui, Liang Yan, Chen Dezhi. Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Sichuan, Chengdu 610041, China

Funding program: Chengdu Medical Research Project (2022187)

Corresponding author: Chen Dezhi, E-mail: hxchendezhi2006@126.com

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder in middle-aged and elderly populations. Its clinical manifestations encompass not only motor symptoms—such as bradykinesia, tremor, and rigidity—but also a variety of non-motor symptoms involving neuropsychiatric disturbances, autonomic dysfunction, sleep disorders, and sensory abnormalities. Due to the non-specific nature of these symptoms and their potential overlap with other age-related chronic conditions, treatment remains challenging. This article systematically reviews the current status of interventions for non-motor symptoms in PD, including both pharmacological and non-pharmacological approaches. Furthermore, in light of recent research advances, potential applications of emerging technologies—such as gene therapy and digital health tools—in the management of non-motor symptoms of PD are discussed, aiming to provide clinicians with more comprehensive treatment strategies and improve the quality of life for elderly PD patients.

【Key words】 Parkinson's disease; Non-motor symptoms; Intervention measures; Treatment status

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经系统退行性疾病,主要病理特征为中脑黑质多巴胺能神经元的进行性丢失和 α -突触核蛋白的异常聚集,临床表现不仅包括典型运动症状如运动迟缓、肌强直和姿势步态障碍,还包括一系列非运动症状,如神经精神症状、自主神经功能障碍、睡眠障碍及感觉障碍等,这些非运动症状可能在运动症状出现前数年甚至数十年就已存在,并影响患者生活质量^[1]。据流行病学调查显示,全球范围内 PD 的发病率和患病率呈上升趋势,尤其在老龄化社会更为显著,我国 65 岁以上人群的 PD 患病率约为 1.7%,从疾病的早期诊断到晚期的严重功能障碍,患者需长期医疗干预和生活照料,这对家庭经济和情感资源都是巨大的考验^[2]。然而,由于非运动症状的异质性高,且常与其他老年慢性病如

阿尔茨海默病、心血管疾病的症状有所重叠,其诊断和治疗面临较大挑战^[3]。目前,PD 的非运动症状管理主要包括药物治疗和非药物治疗。近年来,随着基因治疗、数字健康技术和多学科协作模式的发展,PD 的非运动症状干预策略也需不断优化。文章系统综述了 PD 非运动症状的干预现状,并探讨新兴技术的应用前景,以期临床实践提供更全面的治疗思路。

1 非运动症状分类及病理机制

1.1 神经精神症状 抑郁和焦虑是 PD 患者中最为常见的神经精神症状。既往研究发现,存在抑郁的 PD 患者脑脊液中,5-HT 代谢产物 5-羟吲哚乙酸、多巴胺代谢产物高香草酸和去甲肾上腺素代谢产物 3-甲氧基 4-羟苯乙二醇均减少^[4]。这表明在 PD 患者中,脑内多种神经递质的合成、释放或代谢过程出

现异常与抑郁和焦虑的发生密切相关,可进一步影响情绪调节相关的神经回路功能。此外,PD 患者在眶额区局部自发性神经活动增强,而在前额叶—边缘叶网络系统内功能整合减少,眶额区与情绪认知、评估和调节密切相关,其神经活动异常可能导致患者对情绪刺激的处理和反应出现偏差,引发抑郁和焦虑情绪^[5]。神经回路改变也是 PD 患者出现抑郁和焦虑的重要原因。

幻觉在老年 PD 患者中也较为常见,尤其是视幻觉,其发生率为 10%~40%,认知障碍在老年 PD 患者中的发生率也较高^[6]。路易小体是 PD 的重要病理标志,其主要成分是 α -突触核蛋白的异常聚集,路易小体在大脑中的广泛分布,尤其是在皮质和皮质下结构中的沉积,被认为是导致幻觉和认知障碍的重要原因^[7]。在出现幻觉的 PD 患者中,大脑广泛区域包括初级视觉皮质、视觉联结皮质区、脑干及小脑等部位的休息活动和功能连接与健康人存在明显差异,这些脑区的功能异常可能导致初级视觉感知及视觉感知整合出现问题,从而引发视幻觉^[8]。

1.2 自主神经功能障碍 自主神经功能障碍在 PD 中极为常见,主要包括便秘、体位性低血压和排尿障碍。便秘是 PD 最常见的胃肠道症状,PD 患者的肠道神经系统存在病理改变,包括肠神经元的丢失、神经纤维的变性以及 α -突触核蛋白在肠道神经丛中的异常聚集,这些病理变化导致肠道蠕动功能减弱,肠道传输时间延长,使得粪便在肠道内停留时间过长,水分被过度吸收,从而引发便秘^[9]。胃肠道功能紊乱除便秘外,还包括胃排空延迟、吞咽困难、恶心呕吐等症状,影响患者的营养摄入和消化吸收^[10]。另外,由于 PD 患者的交感神经节后神经元受损,导致去甲肾上腺素释放减少,血管收缩功能减弱,当患者从卧位或坐位突然转为站立位时,静脉血会积聚于下肢、内脏的静脉系统,回心血量减少,心脏腔室内充盈减少,短暂性心输出量减少及血压降低^[11]。此外,排尿障碍与泌尿系统问题也较为常见,而逼尿肌功能异常和尿道括约肌失调是导致排尿障碍的主要原因^[12]。

1.3 睡眠障碍 失眠在老年 PD 患者中十分常见,夜间运动症状是导致失眠的重要原因之一,此外,老年 PD 患者由于长期受疾病困扰,生活自理能力下降,会产生焦虑、抑郁等负面情绪,这些心理问题也会干扰睡眠—觉醒周期,导致失眠^[13]。快速眼动期睡眠行为异常(RBD)是 PD 患者特有的一种睡眠障碍,其特征为在 REM 睡眠期出现生动、激烈的梦境,并伴有与梦境相关的肢体动作或发声,在 REM 睡眠期 RBD 患者下颌和肢体肌电活动增加,失去正常 REM 睡眠期的肌肉弛缓现象,这是诊断 RBD 的关键指标^[14]。有研究表明,RBD 可能是 PD 的前驱症状之一,在 PD 运动症状出现前数年,患者可能已经出现 RBD,提示患者脑内存在 α -突触核蛋白的异常聚集和神经退行性病变,这些病理改变可能逐渐累及其他脑区,导致 PD 的发生发展^[15]。

1.4 感觉障碍 嗅觉减退是 PD 最早出现的非运动症状之一,80%~90%的患者存在不同程度的嗅觉障碍,这主要与嗅球和嗅上皮的病变有关,嗅球是嗅觉传导通路中的重要结构,PD 患

者的嗅球中存在明显的病理改变,包括多巴胺能神经元核团的异常、 α -突触核蛋白的聚集及神经纤维的变性,这些病理变化导致嗅球中多巴胺水平降低,影响嗅球对嗅觉信号的处理和传递^[16]。疼痛也是老年 PD 患者的常见主诉,其机制可能与中枢敏化、肌张力障碍或周围神经病变相关^[17]。

2 非运动症状干预措施现状

2.1 药物治疗

2.1.1 多巴胺能药物:多巴胺能药物是 PD 治疗的基础,主要用于改善运动症状,但部分药物对非运动症状也有一定疗效。多巴胺作为一种重要的神经递质,在情绪调节中发挥着关键作用,老年 PD 患者脑内多巴胺水平的降低,不仅会导致运动症状的出现,还可能影响情绪调节相关的神经回路,引发抑郁等情绪障碍,多巴胺能药物通过增加脑内多巴胺水平,可能有助于调节这些神经回路,改善患者的情绪状态^[18]。巩忠等^[19]分析普拉克索对 PD 患者非运动症状的治疗与预后情况,发现经盐酸普拉克索治疗后,PD 患者非运动症状改善显效率可达到 79.76%,证实其可应用于临床治疗 PD 患者非运动症状。但多巴胺能药物也存在一些不良反应,如恶心、呕吐、体位性低血压等,这些不良反应会降低患者对药物的耐受性和依从性,影响治疗效果^[20]。因此,在使用多巴胺能药物治疗 PD 非运动症状时,需要密切关注患者的症状变化和不良反应,根据患者的具体情况调整药物剂量和治疗方案。

2.1.2 非多巴胺能药物:在 PD 非运动症状的治疗中发挥重要作用。褪黑素及其受体激动剂可用于改善老年 PD 患者的睡眠障碍,褪黑素可调节睡眠—觉醒周期,对 RBD 患者可能有效^[21]。既往研究显示,褪黑素不仅具有抗氧化、抗炎和抗凋亡活性,还能减弱 Baml1 和 Per1 时钟基因遗传变异的影响,从而恢复昼夜节律,对 PD 具有多种治疗作用,但其具体机制需要进一步研究^[22]。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)如沃替西汀、氟西汀等,对 PD 抑郁症状有效。Cvitanovic 团队报道,沃替西汀可有效治疗抑郁症状,且不会加重 PD,治疗后患者汉密尔顿抑郁量表评分较基线降低至少 50%^[23]。文拉法辛也被证实可改善 PD 患者的抑郁症状。林宝平等^[24]采用文拉法辛联合劳拉西泮治疗 PD 合并焦虑抑郁患者,发现治疗后 PD 伴焦虑抑郁症状显著改善。此外,氯氮平作为一种常用的非典型抗精神病药物,对 PD 患者的精神症状具有较好的疗效,其作用机制是通过阻断多巴胺 D2 受体和 5-羟色胺 2A 受体,调节神经递质系统,减轻幻觉和妄想等精神症状^[25]。在一项临床研究中,对出现幻觉的 PD 患者使用氯氮平治疗后,患者精神症状明显减轻^[26]。尽管有其他抗精神病药物治疗,如喹硫平或匹莫色林,但氯氮平仍然是 PD 引起的精神病的首选治疗方法。胆碱酯酶抑制剂如卡巴拉汀、多奈哌齐等被用于治疗 PD 患者的认知障碍和痴呆。弥婉军等^[27]研究左旋多巴联合卡巴拉汀治疗 PD 患者的疗效,对照组采用左旋多巴治疗,观察组采用左旋多巴联合卡巴拉汀治疗,发现联合治疗可显著改善患者认知障碍、运动功能和平衡功能,安全性也较高,值得临床推广应用。基于此,在临床实践中,应根据患者的具体症状和病情,个体化地选择和调整药物治疗方案,以达到最佳的治疗效果。

2.2 非药物治疗

2.2.1 认知行为疗法: 认知行为疗法 (CBT) 是一种结构化、短程的心理治疗方法,通过改变患者的认知模式和行为习惯来缓解症状,老年 PD 患者由于长期受到疾病的困扰,会产生一些负面认知模式,如对自身病情的过度担忧、对未来的绝望等,这些负面认知会导致患者出现抑郁和焦虑等情绪障碍, CBT 通过帮助患者识别和挑战这些负面认知,改变不合理的思维方式,从而缓解抑郁和焦虑情绪^[28]。相关研究显示,对 PD 患者采取 CBT 8 周,患者的焦虑、抑郁及睡眠质量情况显著改善^[29]。此外,Alnajjar 等^[30] 研究结果显示, CBT 在减轻 PD 患者抑郁和焦虑方面具有疗效,鼓励医疗保健提供者将 CBT 纳入其治疗方案,这些结果表明, CBT 可显著改善 PD,应作为常规的临床干预措施。但在临床实践中, CBT 可以与其他治疗方法相结合,为 PD 患者提供更全面、个性化的治疗方案。

2.2.2 运动训练: PD 的典型病理特征是多巴胺能神经元的丢失,而运动训练可调节大脑中的多巴胺水平及其可用性,通过增强突触强度,促进新突触的形成,从而优化大脑功能环路,这种神经可塑性改变可改善 PD 患者的认知功能和情绪状态,通过增强神经连接和神经递质传递实现^[31]。目前,国内外针对 PD 患者的运动方式主要包括太极拳、八段锦、瑜伽、渐进抗阻力训练等。太极拳动作缓慢、柔和,强调身体的整体性和协调性,通过对身体各个部位的锻炼,改善患者平衡能力。Li 等^[32] 将接受过太极训练的老年 PD 患者和未进行运动的老年 PD 患者对比,随访 3.5 年后发现太极拳训练对 PD 具有长期有益作用,可改善运动和非运动症状,减少并发症发生。此外,王翔宇等^[33] 研究八段锦联合平衡训练改善 PD 运动和非运动症状的效果,发现八段锦训练对轻中度 PD 患者的非运动症状、运动症状均有改善作用,患者非运动症状量表评分显著下降。

相关研究指出,瑜伽的拉伸运动及身体姿势的延长可拉伸肌肉群,同时激活肌肉、韧带及关节部位的拉伸受体,提升身体力量与灵活性^[34]。Swink 等^[35] 结合瑜伽和 OT 治疗 PD,发现在干预期间,患者跌倒次数减少,跌倒管理和预防得到改善,平衡能力得到改善,表明瑜伽在改善患者运动功能、平衡能力方面效果显著。渐进式抗阻训练是一种系统化的训练方法,通过逐步增加训练负荷来提高肌肉力量、耐力和体积,其核心理念是根据个体的适应能力和训练反应,持续调整训练强度,从而实现肌肉的持续生长和功能提升^[36]。既往有研究报道,渐进式抗阻训练对老年 PD 患者康复期间的步态冻结、肌肉力量和提高生活质量有积极影响^[37]。综上所述,运动锻炼可有效改善 PD 患者非运动症状,临床可根据患者具体情况进行个性化选择。

2.2.3 物理治疗: 深部脑刺激 (DBS) 是通过立体定向手术将电极植入脑内特定核团,通过电刺激来调节神经活动的物理治疗方法。有研究表明, DBS 可以通过调节基底节—丘脑—皮质环路的神经活动,改善运动症状,进而缓解部分非运动症状^[38]。DBS 可以根据患者的症状进行调整,并针对介导疾病各种症状的基底神经节—丘脑回路的各个节点;丘脑中的 DBS 对震颤最有效,而苍白球中的 DBS 对强直和运动障碍最有效^[39]。经颅

磁刺激 (TMS) 是一种利用脉冲磁场作用于大脑皮质,产生感应电流,刺激神经细胞的物理治疗方法,可调节大脑皮质的兴奋性。Shaheen 等^[40] 纳入 40 例 PD 患者,并接受位于双侧顶叶皮质的真实 TMS 治疗,发现顶叶皮质上的高频 TMS 通过调节受影响的大脑区域并改善伴随的运动和情绪表现,显示出对睡眠质量的显著影响。但不同的刺激参数和部位可能会导致不同的治疗效果,因此需要根据患者的具体情况进行个体化的治疗方案制订。

3 挑战与未来研究方向

3.1 现有挑战 PD 非运动症状在不同患者间表现出显著异质性,这给个性化干预带来了极大挑战。在神经精神症状的治疗中,虽然已知神经递质失衡是重要的发病机制之一,但具体的神经递质变化模式和与之相关的脑区功能异常在不同患者中尚有区别,难以针对个体制定精确的治疗靶点。常用的量表如汉密尔顿抑郁量表、蒙特利尔认知评估量表等,虽然在一定程度上能够评估症状,但对于一些细微的症状变化和个体差异的捕捉不够敏感。药物治疗是帕金森病管理的基础手段,但对于老年患者而言,药物疗效与安全性之间存在显著矛盾,左旋多巴作为金标准药物,在长期使用中面临疗效递减和不良反应增加的双重困境^[41],几乎所有抗帕金森药物都会引起恶心、反胃和呕吐等胃肠道反应,且药物可能导致睡眠障碍、幻觉或意识障碍,如司来吉兰易引发失眠。随着用药时间延长,患者对药物的敏感性逐渐降低,需要不断增加剂量或更换药物种类,形成恶性循环。多巴胺治疗需限制蛋白质摄入,以避免影响药效,这种饮食限制对老年患者的营养状况构成挑战,可能加剧肌少症等老年综合征。

3.2 新兴技术与前沿进展

3.2.1 数字健康技术: 近年来,数字健康技术的迅猛发展为 PD 非运动症状的干预提供了新的思路与手段,其中可穿戴设备与人工智能辅助诊断技术在优化症状监测与康复训练方面展现出巨大潜力。可穿戴设备对老年 PD 患者的运动功能进行量化评估,通过分析加速度、角速度信号等,得到动作幅度、频率及疲劳程度等定量指标,为临床诊断和病情监测提供客观依据。AI 算法通过分析患者的步态、语音、手部微动作等数据,能够提前数年预警疾病风险。目前已开发的 AI 模型可通过智能手机摄像头捕捉手指敲击动作,准确识别早期运动障碍,利用语音分析技术,从音调变化中检测出与 PD 相关的细微异常,为早期诊断提供有力支持。在临床诊断中, AI 辅助运动功能评估技术利用计算机视觉和人工智能技术,分析结果可以直接与 UPDRS-III 等临床评分量表的描述对齐,极大提高疾病分析诊断的效率和一致性。未来,随着技术的不断进步与创新,数字健康技术有望为 PD 患者的非运动症状干预提供更加全面、精准、高效的支持,进一步改善患者的生活质量。

3.2.2 基因治疗与细胞替代疗法: 基因治疗通过将治疗基因递送至患者脑内,有望从根本上干预 PD 的病理进程。有研究人员发现腺相关病毒可作为注射液载体,利用脑立体定向注射技术,将治疗基因递送至小鼠脑内,促进多巴胺合成分泌,以阻止疾病发生发展^[42]。此外,近期研究发现神经元膜受体

FAM171A2 蛋白是致病蛋白传播的识别蛋白,抑制该蛋白可能有效控制帕金森样症状进展,这些研究为基因治疗提供了新的靶点和思路,有望通过调节基因表达或修复致病基因,改善 PD 患者的非运动症状,如认知障碍、抑郁等^[43]。细胞替代疗法通过移植健康的细胞来替代受损的多巴胺能神经元,为 PD 的治疗带来了新的希望。此外,随着诱导性多能干细胞技术的成熟,细胞移植或许可成为一种安全有效的疗法,非人类灵长类动物的移植物在移植后可以存活并保持功能超过 2 年,没有肿瘤发生的迹象,表明该治疗的安全性和有效性,然而,由于缺乏不会引起免疫应答的“通用干细胞”,仍然需要免疫抑制剂^[44]。这些研究证实基因治疗、细胞替代疗法在 PD 治疗中的潜在疗效,未来有望进一步改善患者的非运动症状,提高生活质量。

4 小结与展望

PD 作为一种复杂的神经系统退行性疾病,其非运动症状的管理一直是临床实践中的难点。文章系统综述了 PD 非运动症状的分类、病理机制及当前的干预措施现状,并探讨了新兴技术的应用前景。在干预措施方面,药物治疗仍是主要方法,但存在一定的局限性,如不良反应和耐受性问题,这限制了其长期应用的效果,而非药物治疗为患者提供了新的治疗选择。尽管已有多种干预措施,但 PD 非运动症状的管理仍面临诸多挑战,非运动症状的异质性高,个性化干预难度大,且药物不良反应问题亟待解决。未来的研究方向应聚焦于疾病修饰疗法的突破以及数字健康技术的临床转化,为症状监测和康复训练提供新思路。此外,基因治疗和细胞替代疗法等新兴技术也为 PD 的治疗带来了新的希望,同时也应加强多学科协作与个性化治疗策略。未来研究应进一步探索疾病修饰疗法,推动数字健康技术的临床应用,以实现更全面、精准的症状管理,改善老年 PD 患者的生活质量。

参考文献

[1] 陈秋霞,李蒙燕,王婷.帕金森病治疗现状及新进展[J].中华行为医学与脑科学杂志,2024,33(9):807-812. DOI: 10.3760/cma.j.cn371468-20240512-00220.

[2] 孙志芳,罗美玲,孙维震,等.帕金森病轻度认知障碍患者脑代谢与脑网络改变研究进展[J].中国康复医学杂志,2024,39(4):599-603. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2024.04.025.

[3] 程筱雨,毛成洁,刘春风.帕金森病非运动症状的临床处理[J].中国实用内科杂志,2023,43(10):802-806. DOI: 10.19538/j.nk2023100103.

[4] 孙陈希,张子豪,王慧青,等.帕金森病合并抑郁、焦虑的诊治及发病机制研究进展[J].中华神经医学杂志,2024,23(6):631-637. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20240507-00278.

[5] Atefeh A, Mojtaba AM, Hossein AV, et al. The origin of abnormal beta oscillations in the Parkinsonian corticobasal ganglia circuits[J]. Parkinson's Disease, 2022, 7(5): 24066. DOI: 10.1155/2022/7524066.

[6] Kiesmann M, Sauleau E, Perisse J, et al. Parkinsonian gait in elderly people: Significance of the threshold value of two and more falls per year[J]. Revue Neurologique, 2020, 72(4): 297-304. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.06.012.

[7] Jing XZ, Yuan XZ, Luo X, et al. An update on nondopaminergic

treatments for motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease[J]. Current Neuropharmacology, 2023, 21(8): 1806-1826. DOI: 10.2174/1570159X20666220222150811.

[8] 曹以婷,刘卫国,郭志颖,等.初诊帕金森病患者小幻觉患病率和相关危险因素分析[J].临床神经病学杂志,2024,37(2):86-90. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2024.02.004.

[9] 张哲,马伊笛,秦霏瑶,等.基于生物信息学,网络拓扑分析探讨针刺治疗帕金森便秘的机制[J].针灸临床杂志,2024,40(11):69-74. DOI: 10.19917/j.cnki.1005-0779.024217.

[10] 黄圣,陈志刚,陈路.从脾肾分期论治帕金森便秘[J].现代中医临床,2024,31(4):48-51. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6606.2024.04.008.

[11] 牛鸿婷,孙世娟,王琬.个体化干预在老年帕金森体位性低血压患者中的应用效果[J].河北医药,2024,46(1):147-150. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.01.034.

[12] Askari A, Zhu B, Lam J, et al. Impact of subthalamic nucleus stimulation on urinary dysfunction and constipation in Parkinson's disease[J]. Journal of Neurosurgery, 2023, 14(2): 1-8. DOI: 10.3171/2023.7.JNS23837.

[13] Kalinderi K, Papaliagkas V, Fidani L. The genetic landscape of sleep disorders in Parkinson's Disease[J]. Diagnostics, 2024, 14(1): 106. DOI: 10.3390/diagnostics14010106.

[14] 姬亚杰,刘海林,张许平,等.伴快速眼动期睡眠行为障碍帕金森病患者的睡眠结构及其与认知功能、抑郁状态、运动功能的相关性[J].实用临床医药杂志,2024,28(19):27-32. DOI: 10.7619/jcmp.20241289.

[15] 辛子悦,周祺宸,祁亚鹏,等.伴和不伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者自发脑活动的静态功能磁共振成像研究[J].磁共振成像,2024,15(4):1-8. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2024.04.001.

[16] Serrano Rubio HL, Young MV, Velarde GA, et al. Olfaction and cognitive performance in early-stage Parkinson's disease[J]. Alzheimer's & Dementia, 2023, 19(S18): 15146. DOI: 10.1002/alz.075161.

[17] Caroline F, Arnold L. Methodically manage pain in older patients with Parkinson's disease[J]. Drugs & Therapy Perspectives, 2022, 39(2): 58-64. DOI: 10.1007/s40267-022-00972-0.

[18] David M, Alejandro T, Blanco K, et al. Sensorimotor responses and emotional perception in empathy for pain: An study in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and healthy older adults[J]. Alzheimer's & Dementia, 2023, 19(4): 6262. DOI: 10.1002/alz.062620.

[19] 巩忠,许莉,王海鹏,等.帕金森综合征患者非运动症状发生的影响因素及其对盐酸普拉克索治疗预后的预测价值分析[J].中华保健医学杂志,2023,25(5):522-525. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2023.05.009.

[20] Zhang B, Shi D, Pu J, et al. Pharmacogenomics: a new frontier for individualized treatment of Parkinson's disease[J]. Current Neuropharmacology, 2023, 21(3): 536-546. DOI: 10.2174/1570159X21666221229154830.

[21] Srivastava A, Subhasree CR, Surajit K. Melatonin/polydopamine nanostructures for collective neuroprotection-based Parkinson's disease therapy[J]. Biomaterials science, 2020, 8(5): 1345-1363. DOI: 10.1039/c9bm01602c.

- [22] Hu XY, Li JW, Wang XY, et al. Neuroprotective effect of melatonin on sleep disorders associated with Parkinson's disease[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(2): 396. DOI: 10.3390/antiox12020396.
- [23] Cvitanovic MZ, Vukorepa D, Mustapic M, et al. Efficiency of vortioxetine in depressive symptoms in Parkinson's disease[J]. *European Psychiatry*, 2024, 67(S1): S365-S366. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2024.751.
- [24] 林宝平, 桂心. 文拉法辛联合劳拉西泮治疗 PD 合并焦虑抑郁的疗效观察[J]. *神经损伤与功能重建*, 2024, 19(11): 676-678. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220553.
- [25] Makani J, Kumar A, Hussain I, et al. Clozapine for Parkinson's disease psychosis in a septuagenarian: A nightmare turned into bliss[J]. *Neurological Sciences*, 2024, 46(3): 1-3. DOI: 10.1007/s10072-024-07852-7.
- [26] Sanz G, Setién P, Arroyo S, et al. Clozapine use in drug induced psychosis in Parkinson's disease: A case report and review of literature[J]. *European Psychiatry*, 2023, 66(1): 1041. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2024.786.
- [27] 弥婉军, 畅琳. 左旋多巴联合卡巴拉汀对帕金森患者认知障碍, 运动功能和平衡功能的影响[J]. *医学临床研究*, 2021, 38(2): 278-281. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2021.02.035.
- [28] Wu X, Shi M, Lian Y, et al. Cognitive behavioral therapy approaches to the improvement of mental health in Parkinson's disease patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Neurology*, 2024, 24(1): 352. DOI: 10.1186/s12883-024-03859-x.
- [29] Luo F, Ye M, Lv T, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy on mood disorders, sleep, fatigue, and quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12(2): 793804. DOI: 10.3389/fpsy.2021.793804.
- [30] Alnajjar ZA, Abouelmagd EM, Krayim A, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy for anxiety and depression in Parkinson's disease patients: An updated systematic review and meta-analysis[J]. *Neurological Sciences*, 2024, 45(11): 5277-5290. DOI: 10.1007/s10072-024-07659-6.
- [31] 李倩, 薄倩澜, 郝永慈, 等. 运动锻炼对帕金森病影响的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(1): 71-76. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2024.0014.
- [32] Li G, Huang P, Cui S, et al. Effect of long-term Tai Chi training on Parkinson's disease: A 3.5-year follow-up cohort study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2024, 95(3): 222-228. DOI: 10.1136/jnnp-2022-330967.
- [33] 王翔宇, 董青, 董双双, 等. 八段锦联合平衡训练改善 PD 运动和非运动症状的效果[J]. *中国康复理论与实践*, 2021, 27(1): 6. DOI: 10.3969/j.issn.1006.
- [34] 于鑫, 席家宁, 方伯言. 帕金森病呼吸功能障碍及其康复治疗策略的研究进展[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2025, 47(3): 283-288. DOI: 10.3760/cma.j.cn421666-20230210-00097.
- [35] Swink L, Fling B, Sharp J, et al. Merging yoga and OT for Parkinson's disease: Preliminary outcomes[J]. *American Journal of Occupational Therapy*, 2021, 75(2): 12156. DOI: 10.5014/ajot.2021.75S2-RP336.
- [36] 石峰, 关海艳, 高志涛, 等. 帕金森病伴睡眠障碍的临床特点及抗阻力运动干预的效果[J]. *国际精神病学杂志*, 2023, 50(4): 799-801. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2023.04.011.
- [37] Ariel FMDV, Nobre SC, Rodrigues WM, et al. Progressive resistance training improves bradykinesia, motor symptoms and functional performance in patients with Parkinson's disease[J]. *Clinical Interventions in Aging*, 2020, 15: 87-95. DOI: 10.2147/CIA.S231359.
- [38] 储建敏, 吴蕾, 陈金花, 等. 丘脑底核脑深部电刺激术对帕金森病非运动症状的长期疗效观察[J]. *中华医学杂志*, 2025, 105(19): 1544-1548. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240821-01930.
- [39] Viswas D, Ali R, Marjan J, et al. Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation for Parkinsonian disorders: A case series[J]. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2020, 99(4): 1-8. DOI: 10.1159/000511978.
- [40] Shaheen H, Gomaa M, Maarouf M, et al. Exploring the effect of transcranial magnetic stimulation on quality of sleep in Parkinson's disease[J]. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 2023, 59(1): 26459. DOI: 10.1186/s41983-023-00771-y.
- [41] 郑晓芬, 罗雪文. 左旋多巴对老年帕金森病患者疗效的影响因素分析[J]. *中国当代医药*, 2024, 31(30): 41-44. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.30.010.
- [42] 程越, 佟晴, 耿铄, 等. 迷走神经局部注射 AAV-A53T 诱导大鼠帕金森病样模型机制研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2023, 36(1): 49-55. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2023.01.012.
- [43] Wu MK, Xu HQ, Liu QY, et al. Neuronal FAMI171A2 mediates α -synuclein fibril uptake and drives Parkinson's disease[J]. *Science (New York, N. Y.)*, 2025, 38(6): 892-900. DOI: 10.1126/science.adp3645.
- [44] Fan Y, Winanto, Ng SY. Replacing what's lost: A new era of stem cell therapy for Parkinson's disease[J]. *Translational neurodegeneration*, 2020, 9(1): 2. DOI: 10.1186/s40035-019-0180-x.

(收稿日期: 2025-07-03)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.023

综 述

分子生物学技术在 COPD 合并下呼吸道感染诊断中的应用进展

黄小欢综述 温雅审校



基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目 (B2021378)

作者单位: 514031 广东梅州,梅州市人民医院感染性疾病科 (黄小欢),呼吸与危重症医学科 (温雅)

通信作者: 黄小欢,E-mail:hxx15107537870@163.com

【摘 要】 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者常合并下呼吸道感染 (LRTI), 导致病情加重, 病死率增加。如何快速准确地鉴别患者所感染的病原体对指导临床治疗、改善患者预后意义重大。传统的病原学检测方法存在敏感度低、耗时长等局限性。近年来, 随着分子生物学技术的快速发展, 聚合酶链式反应 (PCR)、第一代测序技术、宏基因组二代测序 (mNGS) 及靶向二代测序 (tNGS) 等新技术为 COPD 合并 LRTI 的病原学诊断提供了更高效、精准的解决方案。文章系统综述了上述分子生物学检测技术在 COPD 合并 LRTI 诊断中的应用, 分析其优势及局限性, 并展望未来发展方向, 以期临床诊疗提供参考。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 下呼吸道感染; 分子生物学技术; 诊断

【中图分类号】 R563.3; R446

【文献标识码】 A

Application progress of molecular biology techniques in the diagnosis of COPD combined with lower respiratory tract infection Huang Xiaohuan*, Wen Ya. *Department of Infectious Diseases, Meizhou People's Hospital, Guangdong, Meizhou 514031, China

Funding program: Guangdong Provincial Medical Science and Technology Research Fund Project (B2021378)

Corresponding author: Huang Xiaohuan, E-mail: hxx15107537870@163.com

【Abstract】 The incidence of lower respiratory tract infection (LRTI) is high in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which will aggravate disease severity, increase hospitalization rate and mortality. Therefore, how to quickly and accurately identify infection pathogens is of great significance for guiding clinical treatment and improving prognosis of patients. The traditional etiological detection methods have limitations such as low sensitivity and long duration. In recent years, with the rapid development of molecular biology techniques, new techniques such as polymerase chain reaction (PCR), first-generation sequencing technology, metagenomic next-generation sequencing (mNGS) and targeted next-generation sequencing (tNGS) have provided more efficient and accurate solutions for etiological diagnosis of COPD combined with LRTI. This article systematically reviews the application of the above-mentioned molecular biological detection techniques in the diagnosis of COPD combined with LRTI, analyzes their advantages and limitations and looks forward to the future development direction so as to provide reference for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Lower respiratory tract infection; Molecular biology technique; Diagnosis

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种常见的以持续性呼吸道症状和气流受限为特征的慢性炎症性疾病, 其发病率和病死率逐年上升, 已成为全球重要的公共卫生问题^[1-2]。据世界卫生组织预测, 到 2030 年, COPD 将成为全球第三大死亡原因^[3]。COPD 患者由于气道结构破坏、免疫功能受损及长期应用糖皮质激素, 极易合并下呼吸道感染 (lower respiratory tract infection, LRTI)^[4-5]。而感染又会进一步加重气道炎症反应, 导致病情急性加重, 形成恶性循环。研究指出^[6], 感染是 COPD 急性加重 (acute exacerbations of

COPD, AECOPD) 的主要诱因。且随病情进展长期反复使用抗生素, 导致患者感染病原谱改变, 耐药率增加, 严重影响患者预后, 加重医疗负担。因此, 快速准确地鉴定病原体对指导精准治疗具有重要意义。

传统的病原学诊断方法主要依赖于痰培养、血培养等微生物培养技术及血清学检测。然而, 痰培养受标本质量、抗生素使用等因素影响, 阳性率较低, 且培养周期长 (通常需 2~5 d), 难以满足临床快速诊断需求^[7-8]; 血清学检测存在窗口期^[9], 对病原体的特异度和敏感度均有限, 难以快速准确鉴定病原体。

此外, COPD 患者因长期使用糖皮质激素、抗生素等药物, 其感染病原体的谱型与普通人群存在差异, 且混合感染较为常见, 进一步增加了诊断难度。因此, 亟需寻找更为高效、准确的病原体检测技术。近年来, 随着分子生物学技术的出现, 为病原体检测带来了重要突破。该技术基于核酸检测, 具有敏感度高、特异度强、检测速度快等优势, 能够直接检测病原体的核酸, 突破了传统培养方法的限制, 尤其适用于难以培养或培养周期长的病原体检测, 在混合感染、罕见病原体及耐药基因检测方面展现出巨大潜力^[10-11]。目前, 临床常用的分子生物学检测技术包括聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR)、生物芯片技术、宏基因组二代测序 (metagenomic next-generation sequencing, mNGS) 及靶向二代测序 (targeted next-generation sequencing, tNGS) 等, 均已在 COPD 合并 LRTI 的诊断中展现出独特的应用价值, 但其优劣各有不同。深入理解各项技术的原理、优势及局限性, 对指导临床合理选择检测方法具有重要意义。因此, 本文旨在系统综述上述分子生物学技术在 COPD 合并 LRTI 诊断中的应用进展, 以期为临床实践提供循证依据。

1 PCR 技术

PCR 技术通过模拟体内 DNA 复制过程, 在体外对特定 DNA 片段进行指数级扩增, 从而实现微量核酸的快速检测, 具有较高的敏感度和特异度, 现已成为临床病原体检测的主要方法。然而, 普通 PCR 技术仅用于定性, 在定量检测上存在一定的局限性, 且 PCR 对样本质量要求较高, 痰液中抑制剂可能影响扩增效率。故近年来发展出多种改良技术, 主要包括多重 PCR 和实时荧光定量 PCR (real-time fluorescence quantitative PCR, RT-qPCR) 等。

1.1 多重 PCR 多重 PCR 是在传统 PCR 基础上通过优化反应体系, 实现在单一反应中同时扩增多个靶标序列的技术^[12-13]。相较于普通 PCR, 该技术极大提高了检测效率, 一次检测即可对多种病原体进行筛查, 并具有较高的敏感度, 有助于识别混合感染。多项研究证实, 多重 PCR 在呼吸道感染病原学诊断中具有显著优势。Buchan 等^[14] 研究中显示, BioFire FilmArray RP2.1 面板可同时检测 22 种呼吸道病原体 (包括细菌、病毒和非典型病原体), 且检测时间仅需 45 min, 极大缩短了诊断时间。Bergbrant 等^[15] 研究采用多重 PCR 面板进行呼吸道综合征鼻咽检测可有效识别病毒/细菌混合感染。一项研究分析了 COPD 患者急性加重期和稳定期的痰液样本, 发现多重 qPCR 检测到的细菌数量显著高于传统培养法, 并成功鉴定出肺炎链球菌、铜绿假单胞菌等常见病原体, 为临床精准治疗提供了依据^[16]。Wang 等^[17] 通过多重 qPCR 分析支气管肺泡灌洗液样本, 发现其病原体检出率显著高于传统培养法, 进一步验证了该技术的敏感性。叶泽辉等^[18] 研究也显示, 相较于传统的直接荧光免疫法检测, 多重 PCR 在 LRTI 诊断中表现出更高的敏感度和特异度。尽管多重 PCR 在 COPD 合并 LRTI 的诊断中展现出显著优势, 但其仍存在局限性, 如引物设计难度较大, 多种引物在同一体系中易发生相互干扰, 影响扩增效率和特异性。当样本中病原体含量过低或存在多种复杂病原体时, 可能出现假阴性或假阳性结果。此外, 该技术对实验设备和操作人员的要求较高, 需要专业技术人员进行操作和结果判读, 限制

了其在基层医疗机构的广泛应用。

1.2 RT-qPCR RT-qPCR 凭借其高敏感度、高特异度和快速定量分析的优势, 已成为呼吸道病原体检测的重要工具^[19]。该技术通过实时监测扩增过程中的荧光信号, 不仅能准确鉴别病毒亚型, 还能实现病原体载量的精确定量, 这对 COPD 的病因学诊断和治疗决策具有重要价值。伊合帕尔·吐依洪等^[20] 研究证实, 多重荧光 RT-PCR 技术在乌鲁木齐地区儿童急性呼吸道感染病毒感染检测中展现出优异的临床应用价值, 这一发现也为该技术在 COPD 病原学诊断中的应用提供了重要参考。值得注意的是, 赵春柳等^[21] 研究发现, 在 AECOPD 患者中, RT-qPCR 检测显示流感病毒感染与病情加重存在显著相关性, 这为临床早期识别高危感染患者和及时干预提供了重要诊断依据。然而, RT-qPCR 技术在临床应用中仍存在一定局限性, 首先, 该技术对样本质量和核酸提取效率要求较高, 在慢性呼吸道疾病患者痰标本处理中易受黏液成分干扰; 其次, 其检测范围受限于预设引物探针体系, 难以覆盖新发或罕见病原体; 最后, 设备成本高, 需要专门的荧光定量 PCR 仪器和试剂, 限制了部分基层医疗机构的应用。

2 生物芯片技术

生物芯片技术作为分子生物学领域的创新检测手段, 通过将 DNA、抗体等生物分子探针高密度固定于固相载体表面形成二维阵列, 与标记生物样品进行特异性结合, 再借助检测系统分析杂交信号, 实现了对多种病原体的快速、并行、高效检测。目前, 用于病原体微生物检测的生物芯片主要包括基因芯片、微流控芯片及蛋白芯片, 其中基因芯片因其技术成熟度高且已实现商品化而成为病原体检测的重要工具。其核心原理基于核酸杂交: 通过固定已知病原体的核酸序列探针, 可同步检测样本中数百种病原体特异性序列, 在临床诊断中应用广泛^[22-23]。方桂桔等^[24] 的研究探讨了基于高通量检测基因芯片测序技术对 COPD 合并社区获得性肺炎病原体的检测可行性, 表明该技术在 COPD 合并感染的病原体检测中具有潜力, 为复杂感染场景下的病原体鉴别提供了新路径。杨艳兵等^[25] 将基因芯片检测技术应用于成人 LRTI 病原学检测中, 结果发现, 与传统培养法及流感临床拟诊相比, 基因芯片检测技术有较高的符合率、特异度及阴性预测值, 进一步凸显了该技术在呼吸道感染诊断中的临床应用价值。然而, 基因芯片技术也存在局限性。如芯片上的探针是基于已知病原体序列设计, 难以检测新出现或未知病原体; 探针设计和制备过程复杂, 若探针特异性不足, 易产生假阳性或假阴性结果; 基因芯片检测所需仪器设备昂贵, 检测成本高。

相较于基因芯片, 微流控芯片更侧重于“微型化实验室”的功能集成, 其核心是通过微机电系统技术在芯片内部构建尺寸为微米至纳米级别的微通道、微反应室、微阀门等结构, 实现样本预处理、试剂混合、反应孵育、信号检测等全流程的集成化操作, 可显著减少样本与试剂用量, 降低检测成本与耗时。与基因芯片以“高通量检测”为核心优势不同, 微流控芯片的突出特点在于“流程集成化”与“场景适应性”, 尤其适合基层医疗、现场快速检测等资源有限的场景, 目前已在呼吸道病毒、血液病原体等检测领域展现出独特价值。徐佳楠等^[26] 研究指出, 呼吸

道病原体微流体芯片技术在儿童急性呼吸道病毒感染的诊断中具有良好的临床应用价值。陈毓等^[27]基于微流控芯片技术构建了一种集成核酸提取、扩增与检测的一体化诊断平台,实现了对 8 种常见呼吸道病原体的快速检测,具有简便、准确、高通量等优点,可用于临床呼吸道疾病的病原体筛查。尽管如此,微流控芯片技术也存在亟待突破的局限性,如规模化生产难度大、检测通量相对较低、稳定性与可靠性待提升等。

3 mNGS 技术

mNGS 作为一种新兴的分子生物学技术,能够直接从临床样本(如痰液、支气管肺泡灌洗液)中无偏倚地检测细菌、病毒、真菌、寄生虫等全部微生物的核酸序列,克服了传统培养方法耗时长、阳性率低及靶向 PCR 检测范围有限的局限性^[28-29]。该技术尤其适用于 COPD 合并 LRTI 患者的病原学诊断,因其广覆盖的特性可有效识别混合感染及罕见病原体,为临床精准治疗提供了关键依据。多项研究表明,mNGS 在 COPD 合并 LRTI 的病原体检测中展现出显著优势。COPD 患者常因反复感染而长期使用抗生素,导致耐药菌感染风险显著升高。传统耐药性检测需基于微生物培养,耗时较长,且仅能检测已知耐药表型,无法从分子层面解析耐药机制。mNGS 则可在识别病原体的同时,同步检测耐药基因,为临床及时调整抗生素方案提供依据。Li 等^[30]研究结果显示,mNGS 不仅能丰富肺部感染的病原体谱,还在 COPD 患者中检测到 TEM-183、PDC-5 和 PDC-3 等耐药基因,为抗感染治疗策略的优化提供了分子层面的参考。夏宇等^[31]通过 mNGS 技术系统分析了 COPD 合并 LRTI 患者的支气管肺泡灌洗液,发现特定微生物菌群结构与感染严重程度密切相关,提示 mNGS 在预测疾病进展及个体化治疗中的潜在价值。COPD 患者因气道防御功能下降,易发生混合感染(如细菌合并病毒感染、细菌合并真菌感染),传统培养方法常因优势菌抑制弱势菌或培养条件限制,难以全面检出所有病原体。程长昆等^[32]和董建等^[33]的对比研究进一步证实,mNGS 的病原体检出率显著高于传统培养方法,尤其对苛养菌、厌氧菌及非典型病原体的检测更具优势。此外,mNGS 在罕见及特殊病原体诊断方面表现突出。陆思芬等^[34]对 840 例疑似肺部感染患者的肺泡灌洗液进行 mNGS 检测,不仅检出常见病原体,还成功识别了鹦鹉热衣原体(9 例)和马尔尼菲篮状菌(1 例)等传统方法易漏诊的病原微生物。谢栓栓等^[35]的对比研究显示,mNGS 在结核分枝杆菌、真菌、病毒及厌氧菌检测中的阳性率较传统方法提高 3 倍以上,显著提升了病原学诊断的敏感度和准确度。上述研究均表明,mNGS 能够快速实现病原体的早期发现,加速靶向抗感染治疗方案的制订,从而提高治疗效果,改善患者预后。此外,mNGS 还具备检测速度快、通量高的特点,能够在 24~48 h 内完成从样本处理到结果报告的流程,显著优于传统培养方法所需数天甚至数周的周期。这使得临床医生能够更早制订或调整抗感染治疗方案,尤其在重症感染或免疫抑制患者中具有重要临床意义。但其应用仍面临一些挑战,如解读难度、假阳性率高和标准化不足等。未来还需通过技术优化、完善解读体系等进一步提高临床应用价值。

4 tNGS 技术

tNGS 是一种基于探针捕获或多重 PCR 扩增技术,针对特

定病原体基因组区域进行高通量测序的技术。该技术可通过设计特异性探针或引物,靶向富集临床样本中细菌、病毒、真菌、寄生虫等目标病原体的核酸序列,随后进行高通量测序与数据分析,从而实现病原体种类、亚型甚至耐药基因的精准鉴定,具有检测针对性强、敏感度高、成本低、报告时间快等优势。COPD 合并 LRTI 的临床诊断面临诸多特殊场景,如患者无法耐受侵入性样本采集、需反复监测感染情况、基层医院资源有限等,tNGS 凭借其技术特性,在这些场景中展现出独特价值,多项临床研究已证实其应用潜力。Deng 等^[36]研究显示,对于不宜行支气管肺泡灌洗的 COPD 患者,tNGS 可作为有效的替代检测方法,为临床提供可靠的病原学依据。Qin 等^[37]研究显示,tNGS 和 mNGS 在检测 LRTI 方面具有相似的总体病原体检出率,但 tNGS 成本更低、检测周期更短,因此建议优先使用 tNGS 进行 LRTI 的诊断。Sun 等^[38]研究进一步指出,tNGS 在细菌和真菌检测方面与 mNGS 性能相当,而在 DNA 病毒检测中可能更具优势。此外,tNGS 在识别混合感染与非典型病原体方面同样表现突出。Dai 等^[39]研究发现,tNGS 不仅可识别广泛的已知病原谱,还能有效检出混合感染及常规培养难以检测的非典型病原体(如肺炎支原体、军团菌等),显著提升诊断全面性和准确性。COPD 患者常因气道防御功能受损而反复发生 LRTI,需定期监测感染情况与病原耐药变化,以调整长期治疗策略。传统检测方法因检出率低、周期长,难以满足反复监测需求,而 tNGS 凭借快速、低成本、高敏感的特性,成为反复感染监测的理想工具。一项针对 108 例确诊或疑似 LRTI 患者的研究表明,tNGS 的诊断效能显著优于传统微生物检测方法,且其成本仅为 mNGS 的 1/4,使其成为 COPD 患者反复感染监测的理想选择^[40]。尽管 tNGS 在 COPD 合并 LRTI 的诊断中具有诸多优势,但其仍存在一定局限性。首先,其检测范围依赖于预设的探针或引物覆盖范围,可能遗漏未知或新发病原体;其次,若目标病原体核酸载量过低,可能因富集效率不足而导致假阴性结果。因此,在临床实践中需结合患者流行病学史、临床表现及其他检测方法,以优化病原学诊断策略。

5 小结与展望

分子生物学技术的快速发展为 COPD 合并 LRTI 的诊断带来了新突破。PCR 技术(包括多重 PCR 和 RT-qPCR)凭借高敏感性与特异性成为常规检测手段,尤其在混合感染鉴别中优势显著;生物芯片技术(基因芯片)通过高通量并行检测实现了病原体的快速筛查;mNGS 以其无偏倚的广覆盖特性,在罕见病原体和耐药基因检测中展现出独特价值;tNGS 兼具高效与成本优势。这些技术有效弥补了传统检测方法的不足,提高了病原体诊断的效率和准确性,为临床精准治疗提供了有力支撑。然而,现有技术仍存在各自的局限性,如对样本质量要求高、检测范围受限、数据分析复杂、设备及检测成本高昂等问题,限制了其广泛应用。未来仍需不断优化技术方法,降低检测成本,提高标准化程度,并探索多技术联合应用策略。同时,应进一步开展大样本临床研究,验证不同分子生物学技术在 COPD 合并 LRTI 诊断中的适用性,建立更完善的病原学检测体系,为 COPD 合并 LRTI 的诊断提供更精准、高效的检测技术。

参考文献

- [1] 彭清,蔡珊,钱敏,等.肺康复在老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中的应用[J].中国医师杂志,2020,22(10):1457-1460. DOI:10.3760/cma.j.cn431274-20200907-01246.
- [2] Kahnert K, Jörres RA, Behr J, et al. The diagnosis and treatment of COPD and its comorbidities[J]. Dtsch Arztebl Int, 2023,120(25): 434-444. DOI:10.3238/arztebl.m2023.027.
- [3] Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013,187(4):347-365. DOI:10.1164/rccm.201204-0596PP.
- [4] 刘冬,林智峰,张珂,等.慢阻肺合并下呼吸道感染患者痰液病原菌分布及血清 SAA 水平变化分析[J].中国病原生物学杂志,2023,18(12):1443-1447. DOI:10.13350/j.cjpb.231215.
- [5] 郭华平,田霞.头孢他啶联合莫西沙星对慢阻肺合并下呼吸道感染患者的临床分析[J].贵州医药,2024,48(2):262-264. DOI:10.3969/j.issn.1000-744X.2024.02.037.
- [6] 苏晓勇,胡强,张勇,等. AECOPD 患者呼吸道感染与气道重塑的相关性研究[J].临床肺科杂志,2021,26(2):230-234. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2021.02.015.
- [7] 田丽丽,杨新宇,代小伟,等.免疫学检测联合痰涂片和痰培养检测在活动性肺结核临床诊断中的价值[J].中国防痨杂志,2021,43(10):1073-1078. DOI:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.10.017.
- [8] 蔡恒洋.痰培养标本采集时间与采集方法对支气管肺炎患儿标本质量的影响研究[J].中国中西医结合儿科学,2020,12(5):466-468. DOI:10.3969/j.issn.1674-3865.2020.05.027.
- [9] 蔡正平,蔡雯,张士跃.联合采用血清学和核酸检测方法筛查 HBV 感染[J].中国国境卫生检疫杂志,2020,43(6):435-438. DOI:10.16408/j.1004-9770.2020.06.018.
- [10] 范月玲,王春蒲,高建伟,等.2019-2020 年山西省临汾市结核病分子生物学核酸检测技术应用情况分析[J].中国防痨杂志,2021,43(12):1280-1286. DOI:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.12.009.
- [11] 崔晓敬,魏栋,王春雷,等.分子生物学和液体培养方法提高综合医院结核病病原学诊断能力的价值[J].中国防痨杂志,2021,43(2):143-146. DOI:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.02.008.
- [12] 常颖,黄光举,张慧玉,等.多重 PCR 检测技术在儿童社区获得性肺炎病原学诊断中的临床应用价值[J].中国煤炭工业医学杂志,2023,26(3):299-302.
- [13] 袁青,史大伟,窦海伟,等.多重 PCR 技术检测儿童呼吸道病原的结果分析及临床应用价值评估[J].中国医药生物技术,2022,17(6):512-517. DOI:10.3969/j.issn.1673-713X.2022.06.005.
- [14] Buchan BW, Windham S, Balada-Llasat JM, et al. Practical comparison of the BioFire FilmArray pneumonia panel to routine diagnostic methods and potential impact on antimicrobial stewardship in adult hospitalized patients with lower respiratory tract infections[J]. J Clin Microbiol, 2020,58(7):e00135-20. DOI:10.1128/JCM.00135-20.
- [15] Berghrants S, Sundell N, Andersson LM, et al. Syndromic testing for respiratory pathogens but not National Early Warning Score can be used to identify viral cause in hospitalised adults with lower respiratory tract infections[J]. Infect Dis (Lond), 2024,56(7):554-563. DOI:10.1080/23744235.2024.2333973.
- [16] O'Farrell HE, Shaw JG, Goh F, et al. Potential clinical utility of multiple target quantitative polymerase chain reaction (qPCR) array to detect microbial pathogens in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. J Thorac Dis, 2019,11(Suppl 17):S2254-S2265. DOI:10.21037/jtd.2019.10.39.
- [17] Wang H, Gu J, Li X, et al. Broad range detection of viral and bacterial pathogens in bronchoalveolar lavage fluid of children to identify the cause of lower respiratory tract infections[J]. BMC Infect Dis, 2021,21(1):152. DOI:10.1186/s12879-021-05834-0.
- [18] 叶泽辉,郭惠玲,陈茂生,等.多重 PCR 病原体分子检测技术在下呼吸道感染诊断中的应用价值[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(4):518-521. DOI:10.3969/j.issn.1674-6929.2021.04.004.
- [19] 魏晶晶,张铮,沈华,等. qPCR 快速检测 ICU 下呼吸道感染患者鲍曼不动杆菌的临床价值[J].医学研究生学报,2022,35(11):1176-1179.
- [20] 伊合帕尔·吐依洪,比拉里·艾山,姜敏,等.乌鲁木齐地区 RT-PCR 法检测儿童急性呼吸道病毒的临床研究[J].国际呼吸杂志,2020,40(5):373-377. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2020.05.009.
- [21] 赵春柳,黄靛雯,张利,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重住院患者呼吸道感染与炎症细胞因子的相关性[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(12):942-948. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.12.009.
- [22] 杨映晖,伍定辉,苏伟明,等.基因芯片法在结核分枝杆菌耐药基因快速诊断中的应用价值[J].中国防痨杂志,2020,42(11):1191-1195. DOI:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.11.009.
- [23] 林秀华,叶嘉,张雷,等.基因芯片技术检测分枝杆菌和 IFN- γ 测定对结核性胸膜炎的诊断价值[J].临床肺科杂志,2020,25(4):487-490. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2020.04.001.
- [24] 方桂桔,张灿辉,刘志新,等.高通量检测基因芯片测序技术对 COPD 合并社区获得性肺炎病原体检测可行性研究[J].临床肺科杂志,2019,24(9):1578-1581.
- [25] 杨艳兵,胡海英,吴荣英,等.基因芯片技术在成人下呼吸道感染病原学检测中的临床应用及评价[J].广东医学,2019,40(21):3025-3029. DOI:10.13820/j.cnki.gdxy.20191088.
- [26] 徐佳楠,潘明,李天舒,等.多重 PCR 技术和呼吸道病原体微流体芯片在诊断儿童急性呼吸道感染中的应用[J].中华实验和临床病毒学杂志,2020,34(2):202-206. DOI:10.3760/cma.j.cn112866-20190906-00139.
- [27] 陈毓,吴紫伊,徐杭聪,等.基于微流控芯片技术同时检测 8 种常见呼吸道病原体方法的建立及应用[J].国际流行病学传染病学杂志,2025,52(1):24-31. DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20240511-00092.
- [28] 宋晓波,盛春风,赵邦凤.宏基因组二代测序在初始治疗无反应性肺部感染患者中的应用[J].中国医药导报,2023,20(10):152-155. DOI:10.20047/j.issn1673-7210.2023.10.35.
- [29] 朱孟静,张蕊,单楚笑,等.宏基因组二代测序对间质性肺疾病急性加重的病原学诊断价值[J].徐州医科大学学报,2023,43(9):637-643. DOI:10.3969/j.issn.2096-3882.2023.09.003.
- [30] Li W, Zhao M, Wu W, et al. The application prospect of metagenomic next-generation sequencing technology in diagnosing suspected lower respiratory tract infections[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025,15:1494638. DOI:10.3389/fcimb.2025.1494638.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.10.024

综 述

赖诺普利在脓毒症心肌损伤中的保护作用研究进展

陆宇综述 李红兵,田兴发审校



基金项目: 贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK〔2023〕重点 001)

作者单位: 550002 贵州贵阳,贵阳市第一人民医院全科

通信作者: 李红兵, E-mail: 344108392@qq.com

【摘 要】 脓毒症心肌损伤(SIMI)是脓症患者既常见又严重的并发症之一,显著影响患者的生存率和预后。赖诺普利为一种血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),近年来因其在心血管疾病中的保护作用而受到广泛的关注。现有研究表明,赖诺普利在脓毒症心肌损伤中的作用如减少心肌炎性反应、降低氧化应激、抵抗细胞凋亡及改善心肌能量代谢等方面表现突出。然而,尽管已有多项研究探讨了赖诺普利的作用机制,仍存在研究结果不一致、作用尚未完全明确等问题。文章旨在综述赖诺普利在脓毒症心肌损伤中的保护作用,并探讨其在临床应用中的潜在价值及未来研究方向,从而为下一步临床研究提供重要的参考。

【关键词】 脓毒症心肌损伤;赖诺普利;血管紧张素转换酶抑制剂;保护作用

【中图分类号】 R631 **【文献标识码】** A

Research progression on the protective effect of lisinopril in sepsis induced myocardial injury Lu Yu, Li Hongbing, Tian Xingfa. General Department of the First People's Hospital of Guiyang, Guizhou, Guiyang 550002, China
Funding program: Guizhou Science and Technology Plan Project (Qiankehejichu-ZK〔2023〕Key 001)
Corresponding author: Li Hongbing, E-mail: 344108392@qq.com

【Abstract】 Septic myocardial injury (SIMI) is one of the common and serious complications in sepsis patients, significantly affecting their survival rate and prognosis. In recent years, lisinopril has received widespread attention for its protective effects in cardiovascular disease as an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI). Existing studies have shown that the application of lisinopril in sepsis induced myocardial injury plays an important role in reducing myocardial inflammation, lowering oxidative stress, resisting cell apoptosis, and improving myocardial energy metabolism. However, despite multiple studies exploring the mechanism of action of lisinopril, there are still issues such as inconsistent research results and unclear effects. The article aims to review the protective effects of lisinopril in sepsis induced myocardial injury, and explore its potential value and future research directions in clinical applications, providing important references for further clinical research.

【Key words】 Septicemia induced myocardial injury; Lisinopril; Angiotensin converting enzyme inhibitors; Protective function

脓毒症是一种由感染引发的全身性炎症反应综合征,而脓毒症心肌损伤是脓症患者常见的并发症之一,此类患者的病死率会显著增加^[1],临床表现为心率加快和心排量降低,严重时甚至可导致心源性休克,严重威胁患者的生命安全^[2-3]。脓毒症心肌损伤的病理机制较为复杂,涉及炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、能量代谢障碍等多个方面^[4]。研究显示,脓症患者体内的炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)等水平显著升高,同时氧化应激反应也增强,这进一步加重了心肌损伤^[5]。因此,寻找能够有效降低炎症反应和氧化应激的治疗策略显得尤为重要。近年来,赖诺普利作为一种常用的血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物,在心血管保护方面的作用广受关注。研究表明,赖诺普利能够通过减轻心肌细胞的氧化应激和炎症反应,改善心功能,并降低心肌细胞的凋亡

率,从而发挥其心脏的保护作用^[3,6]。赖诺普利也可能通过调节心肌细胞内的能量代谢,来改善心脏对氧的需求和利用,从而进一步保护心肌功能^[7]。同时也能抑制血管紧张素 II 的生成,以实现降压效果,且有抗炎、抗氧化、抗凋亡等多种心血管保护作用^[8]。文章将近年来各种相关机制研究进行详细综述,以期临床治疗提供新的思路。

1 赖诺普利的药理作用

1.1 抑制血管紧张素 II 生成 赖诺普利可通过竞争性抑制血管紧张素转换酶(ACE),进而阻断血管紧张素 I (Ang I) 向血管紧张素 II (Ang II) 的转化过程。赖诺普利凭借其分子结构中含有的与 ACE 活性中心互补的羧基和脯氨酸结构,能与 ACE 含锌离子的催化中心特异性结合,其中羧基与 Zn^{2+} 形成稳定配位键,脯氨酸结构与 ACE 的疏水口袋结合,因结合力强于

Ang I 与 ACE 的结合力而竞争性占据活性位点,导致 ACE 空间构象改变,无法再识别和结合 Ang I,从而有效抑制 ACE 的催化功能,阻断 Ang I 向 Ang II 的转化,抑制体内 Ang II 的生成,最终引发血管平滑肌舒张、外周血管阻力降低,醛固酮分泌减少、水钠潴留减轻、血容量下降,以及抑制 Ang II 对心肌和血管壁的增殖刺激,延缓心肌肥厚和血管重构等一系列连锁反应,发挥降低血压、改善心功能的作用^[9-10]。研究表明,在实验性动物模型中,赖诺普利的使用显著降低了血浆中的 Ang II 水平,进而改善了肾脏和心脏的功能,在脓毒症的背景下,Ang II 的过度生成与心脏功能不全密切相关,抑制 Ang II 的生成可以显著降低心肌损伤的程度^[11-12]。研究表明,Ang II 可通过激活其类型 1 受体(AT₁R)引发心肌细胞凋亡和炎症因子的释放,导致心肌损伤和功能障碍^[13]。赖诺普利通过减少 Ang II 的生成,不仅降低了血压,还减轻了心肌的炎症反应和氧化损伤,从而改善心脏功能和病理状态^[14]。因此,赖诺普利通过抑制 Ang II 的生成,不仅在治疗高血压方面有效,也为脓毒症引起的心肌损伤的防治提供了新的思路和策略。

1.2 提高缓激肽水平 缓激肽是一种由肽酶生成的生物活性肽,具有强效的血管舒张作用和抗炎特性。当赖诺普利发挥作用时,缓激肽的降解被抑制,导致其在体内浓度升高,进而发挥生物活性^[15]。缓激肽在心肌细胞中通过其 B2 受体激活一系列信号通路,促进一氧化氮(NO)和前列腺素的产生,导致平滑肌细胞松弛,从而扩张血管,降低血压,这些物质共同作用于心血管系统,改善心脏功能并减少氧化应激^[16-17]。因此,赖诺普利通过提高缓激肽的水平,不仅抑制炎症反应,还可通过改善心肌细胞的环境,进一步增强心肌的保护作用。研究显示,缓激肽能够降低心肌细胞的凋亡率,并促进细胞存活,这对脓毒症引起的心肌损伤具有重要的临床意义^[18]。因为脓毒症常伴随低血压和循环衰竭,缓激肽的增加可以改善心肌灌注,确保心肌细胞获得足够的氧气和营养物质^[19]。其次,缓激肽在抗炎方面的作用也极为重要。缓激肽能够调节细胞因子的产生,进一步抑制炎症反应,帮助心肌细胞恢复正常的生理功能^[20]。最后,缓激肽能够通过增强抗氧化酶的活性,减少活性氧(ROS)的产生,保护心肌细胞免受氧化损伤。这一作用不仅保护心肌细胞的结构和功能,还促进心肌细胞的修复和再生,进一步提高心脏的耐受性和功能^[21-22]。

2 赖诺普利在脓毒症心肌损伤中的保护作用

2.1 抗炎作用 在脓毒症状态下,Ang II 会大量激活心肌细胞及血管内皮细胞表面的 AT₁ 受体,使受体构象改变同时启动胞内信号传导,激活核因子- κ B(NF- κ B)通路——NF- κ B 从胞质中与抑制蛋白解离后转入细胞核,结合促炎基因启动子区域,诱导 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的转录与释放,这些因子会刺激心肌细胞发生炎性水肿、促进中性粒细胞黏附浸润,加剧心肌损伤,而赖诺普利对 Ang II 生成的阻断可直接切断这一促炎链条,减少促炎因子对心肌组织的攻击,这一机制在多项研究中得到了验证^[23-24]。此外,在多项动物研究中显示,给予赖诺普利的脓毒症模型大鼠,其心肌组织中的 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平显著低于未接受治疗的对照组。这些结果表明,赖诺普利通过抑制

炎症反应,减轻心肌损伤程度,从而改善脓毒症患者的预后^[25]。同时,脓毒症常引发交感神经过度兴奋,导致儿茶酚胺如去甲肾上腺素、肾上腺素等大量释放,儿茶酚胺可通过激活心肌 β 受体增强 NF- κ B 通路活性,放大炎症反应,而赖诺普利也能通过减少 Ang II 生成,间接抑制交感神经的过度激活,降低儿茶酚胺的释放量,削弱其对心肌炎性反应的放大效应^[26]。

2.2 抗氧化作用 赖诺普利为一种抗高血压药物,近年来的研究显示其在抗氧化方面也具有显著作用。赖诺普利可通过抑制血管紧张素转换酶减少 Ang II 的生成,而 Ang II 是引发氧化应激的重要因素之一。Ang II 可与血管平滑肌细胞、心肌细胞等组织中的 AT₁ 受体结合,激活 NADPH 氧化酶,尤其是 NOX2 和 NOX4 亚型,该酶能催化 NADPH 生成超氧阴离子(O₂⁻)。超氧阴离子可进一步与一氧化氮(NO)反应生成过氧亚硝酸盐(ONOO⁻),这两种物质即表现为 ROS,会攻击细胞膜脂质、蛋白质及 DNA,造成细胞氧化损伤^[14]。总之,赖诺普利通过减少 Ang II 的生成抑制 NADPH 氧化酶,从而有效降低心肌细胞内的 ROS 水平,减轻心脏组织的氧化损伤^[27]。此外,赖诺普利也能够提高抗氧化酶的活性,特别是超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)。这些抗氧化酶在清除体内的 ROS 方面发挥着重要作用,能有效减少氧化应激引起的细胞损伤^[28]。Ang II 作为交感神经兴奋的强效驱动因子,可作用于延髓头端腹外侧区的 AT₁ 受体,增强交感神经传出冲动,同时刺激交感神经末梢释放去甲肾上腺素并通过抑制突触前膜的去甲肾上腺素转运体抑制其再摄取。赖诺普利抑制 ACE 减少 Ang II 后,中枢及外周交感神经的激活信号被削弱,交感神经兴奋程度降低,肾上腺髓质及神经末梢释放的儿茶酚胺量显著减少,从源头减少 β 受体激活引发的 ROS 生成^[29]。因此,赖诺普利的抗氧化作用不仅支持其在临床应用中的有效性,也为其在脓毒症心肌损伤中的潜在保护机制提供了理论依据。

2.3 抗凋亡作用 赖诺普利对线粒体凋亡通路的抑制尤为显著。首先通过抑制血管紧张素转换酶减少 Ang II 的产生,从而阻断 Ang II 介导的促凋亡信号。在脓毒症状态下,Ang II 与心肌细胞表面的 AT₁ 受体结合后,会激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)等促凋亡通路;p38 MAPK 被磷酸化激活后转入细胞核,促进促凋亡蛋白 Bax 的基因转录与表达,同时抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的合成;JNK 则通过磷酸化转录因子 c-Jun,增强 Bax 启动子的活性,进一步上调 Bax 水平^[30-31]。Bax 蛋白会插入线粒体膜形成通道,导致线粒体膜电位下降,促使线粒体释放细胞色素 C 至胞质,细胞色素 C 与凋亡蛋白酶激活因子-1(Apaf-1)及 caspase-9 结合形成凋亡小体,激活 caspase-9,进而启动 caspase 级联反应如激活 caspase-3,最终导致心肌细胞凋亡。赖诺普利减少 Ang II 生成后,上述通路激活被抑制,Bax/Bcl-2 的比例维持平衡,线粒体结构与功能稳定,进而阻断凋亡程序的启动。具体而言,赖诺普利能够调节线粒体内膜的电位,从而改善线粒体的功能,减少细胞凋亡的发生,同时降低由这些受体激活的凋亡信号,从而进一步保护心肌细胞免受凋亡的影响。此外,Bax/Bcl-2 平衡也有助于维持细胞存活,抑制心肌细胞的凋亡,从而增强了心肌

细胞对恶劣环境的耐受性^[32]。通过对这些关键蛋白的调节,赖诺普利不仅改善了心肌细胞的生存环境,还为临床治疗脓毒症相关的心肌损伤开辟了新的途径。

2.4 改善能量代谢 赖诺普利在脓毒症心肌损伤中通过多方面作用改善能量代谢。首先,在保护线粒体功能方面,脓毒症发生时大量生成的 Ang II 与心肌细胞 AT₁ 受体结合,会激活钙调磷酸酶等信号分子,导致线粒体钙超载,引发线粒体肿胀、嵴结构断裂,破坏氧化磷酸化场所;同时抑制呼吸链复合体 I、III 的活性,减少电子传递效率,使 ATP 生成减少。赖诺普利通过抑制 ACE 减少 Ang II 生成,阻断 AT₁ 受体介导的信号通路,减轻线粒体钙超载,维持线粒体膜的完整性及嵴结构的有序排列,同时增强呼吸链复合体 I、IV 的活性,促进电子顺畅传递及氧化磷酸化过程,增加 ATP 的合成量,为心肌细胞提供充足能量^[33]。同时,由于心脏的能量代谢受到严重干扰,线粒体功能异常导致 ATP 生成减少,这直接影响了心肌的收缩功能和整体心脏功能^[34]。在调节代谢底物方面,脓毒症过度激活的交感神经及炎性反应因子会促使心肌细胞优先利用脂肪酸供能,导致脂肪酸氧化酶如肉碱棕榈酰转移酶 I 活性异常升高,而葡萄糖转运体 (GLUT4) 表达下调,葡萄糖摄取和利用减少,造成代谢底物失衡^[35]。赖诺普利升高的缓激肽与 B₂ 受体结合后,激活 PI3K/Akt 通路,促使 GLUT4 从胞质转运至细胞膜,增强心肌细胞对葡萄糖的摄取^[36]。通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 的过度激活,降低肉碱棕榈酰转移酶 I 等脂肪酸氧化关键酶的活性,减少脂肪酸氧化的过度增强,使葡萄糖和脂肪酸代谢恢复平衡,改善脂肪酸和葡萄糖在心肌细胞中的利用率,为能量生成提供更多底物,进一步提高心肌的能量供应和功能^[37]。最后,在改善微循环方面,脓毒症引发的炎性反应和氧化应激会损伤心肌血管内皮细胞,导致血管收缩、微血栓形成及心肌血流灌注不足,同时代谢产物如乳酸堆积,进一步加重能量代谢障碍^[38]。

3 赖诺普利在脓毒症心肌损伤中的临床应用前景

赖诺普利具有价格低廉、使用方便和良好安全性的特点,这使其在临床推广中具备显著优势。其使用的便利性体现在口服给药方式及相对较少的不良反应,使得患者能够更好地遵循长期治疗方案。此外,赖诺普利在母乳中的转移量极低,对于母乳喂养的婴儿几乎没有显著的临床风险,这为其在妊娠期和哺乳期女性的使用提供了更为充足的临床依据^[39]。其不良反应相对较少且易于管理,使其在不同患者群体中适应性强,特别是在处理脓毒症及相关心肌损伤时成为理想选择。在脓毒症患者中,赖诺普利能够通过降低心脏负担和减轻炎性反应来改善心脏功能,从而降低病死率^[40]。因此,赖诺普利的推广应用不仅能有效提高患者的生存率,也为医疗体系带来了经济效益。综上所述,赖诺普利因其多重优势,适合在临床中广泛推广,尤其是在急性和慢性心血管疾病的管理中。除了主要的降压作用,赖诺普利还具有多重保护作用,使其在脓毒症心肌损伤的治疗中可能优于其他单一靶点药物。研究表明,赖诺普利通过抑制血管紧张素 II 的生成,减轻心脏负担,同时促进血管扩张,改善心脏的血供和氧合状态,这对于脓症患者尤为

重要^[40]。此外,赖诺普利还展现出抗炎和抗氧化特性,进一步保护心肌细胞免受损伤。这些多重作用机制使赖诺普利成为治疗脓毒症相关心肌损伤的潜在优选药物。赖诺普利在心脏保护方面的多重作用与其对神经内分泌系统的影响密切相关,通过调节交感神经和肾上腺素的释放,赖诺普利能够有效降低心脏的应激反应,这对于改善脓毒症患者的整体预后至关重要^[41]。与其他单一靶点药物相比,赖诺普利的多靶点作用不仅为治疗提供了更广泛的可能性,也为临床医生在制订个体化治疗方案时提供了更多选择。因此,赖诺普利的多重保护作用使其在脓毒症心肌损伤的治疗中显现出优越性,成为值得在临床推广的药物。

4 结论与展望

赖诺普利作为一种常用的血管紧张素转化酶抑制剂,在脓毒症心肌损伤中显示出巨大的应用价值。但目前对其最佳剂量、给药时机和疗程的研究仍显不足。赖诺普利的剂量通常依据患者的基础情况及肾功能而定,但在脓症患者中,由于复杂的生理变化,确定一个既能有效降低心肌损伤,又不会引起不良反应的最佳剂量仍需系统的临床试验验证。例如,研究表明赖诺普利的剂量与其心脏保护作用之间可能存在非线性关系^[42]。因此,未来研究应集中在根据患者具体病情制订个性化的剂量方案上。同时,给药时机也对赖诺普利的疗效具有重要影响。在脓毒症早期阶段,心肌损伤的机制可能与炎性反应及氧化应激密切相关,因此早期介入可能显著改善预后。在脓毒症心肌损伤的治疗中,单一药物的应用往往难以取得理想效果。因此,探索赖诺普利与其他药物的联合应用,以期提高疗效,成为未来研究的重要方向。例如,已有研究表明,赖诺普利与抗生素联合使用能够减轻脓症患者的心肌损伤,并改善心功能。这种联合用药策略不仅能够通过降低血压和改善心脏负担来保护心肌,还可能通过协同作用增强抗炎效果。此外,考虑到脓症患者常伴随多种合并症,特别是心血管疾病和糖尿病,结合其他治疗如 β -adrenergic 拮抗剂或 SGLT2 抑制剂可能进一步增强心脏保护效果。未来的研究应重点关注联合用药的安全性和耐受性,特别是在脓毒症这一脆弱患者群体中。通过大规模的随机对照试验,评估不同药物联合使用的效果及其潜在的药物相互作用,将为临床治疗提供更为坚实的证据支持。因此,关于赖诺普利在脓毒症心肌损伤中的研究方向,未来应深入探讨最佳剂量、给药时机、疗程及联合用药策略,以期临床提供更为科学和有效的治疗方案。

参考文献

- [1] Yang W, Cao Y, Li J, et al. Pathogenesis and treatment strategies of sepsis-induced myocardial injury: Modern and traditional medical perspectives [J]. International Journal of Biological Sciences, 2025, 21(8):3478-3504. DOI:10.7150/ijbs.111288.
- [2] Xie Y, Zhang J, Jin W, et al. Role of thrombospondin-1 in sepsis-induced myocardial injury [J]. Spandidos Publications, 2021, 24(6):869. DOI:10.3892/mmr.2021.12509.
- [3] Qian W, Han C, Xie S, et al. Prediction model of death risk in patients with sepsis and screening of biomarkers for prognosis of patients with myocardial injury [J]. Heliyon, 2024, 10(5):9. DOI:10.1016/

- j.heliyon.2024.e27209.
- [4] Li Y, Zhao Y, Qiu C, et al. Role of eotaxin-1/CCL11 in sepsis-induced myocardial injury in elderly patients[J]. *Aging (AlbanyNY)*, 2020, 12(5):4463-4473. DOI:10.18632/aging.102896.
- [5] Wang X, Tian Q, Li M, et al. METTL5 triggers the ferroptosis of cardiomyocytes in sepsis-induced myocardial injury[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2025, 237: 1-10. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.05.392.
- [6] Xu LJ, Yang Y, Yuan LF, et al. SP1-stimulated miR-208a-5p aggravates sepsis-induced myocardial injury via targeting XIAP[J]. *Experimental Cell Research*, 2024, 435(1): 10. DOI: 10.1016/j.yexcr.2023.113905.
- [7] Zhao J, Wu L, Zhang R, et al. Clostridium butyricum attenuates LPS-induced myocardial injury in septic mice by modulating CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg[J]. *Immunobiology*, 2025, 230(1): 152857. DOI: 10.1016/j.imbio.2024.152857.
- [8] Huang G, Yang W, Zhao X, et al. The expression of MALAT1, plasma brain natriuretic peptide, and Tei index in sepsis-induced myocardial injury[J]. *Cardiothorac Surg*, 2025, 20(1): 16. DOI: 10.1186/s13019-024-03274-w.
- [9] Guimaraes PB, Alvarenga EC, Siqueira PD, et al. Angiotensin II binding to angiotensin I-converting enzyme triggers calcium signaling[J]. *Hypertension*, 2011, 57(5): 965-975. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.167171.
- [10] Okuno K, Torimoto K, Sparks M, et al. Angiotensin II type 1A receptor expressed in smooth muscle cells is required for hypertensive vascular remodeling in mice infused with angiotensin II[J]. *Physiology*, 2023, 38(S1): 3. DOI: 10.1152/physiol.2023.38.S1.5732032.
- [11] Mao X, Tretter V, Zhu Y, et al. Combined angiotensin-converting enzyme and aminopeptidase inhibition for treatment of experimental ventilator-induced lung injury in mice[J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1109452. DOI: 10.3389/fphys.2023.1109452.
- [12] Wu C, Chen Y, Zhou P, et al. Recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 plays a protective role in mice with sepsis-induced cardiac dysfunction through multiple signaling pathways dependent on converting angiotensin II to angiotensin 1-7[J]. *Ann Transl Med*, 2023, 11(1): 13. DOI: 10.21037/atm-22-6016.
- [13] Garcia B, Ter Schiphorst B, Su F, et al. Alterations in the renin-angiotensin system in experimental septic shock[J]. *Crit Care Explor*, 2024, 6(10): e1163. DOI: 10.1097/CCE.0000000000001163.
- [14] Leisman DE, Privratsky JR, Lehman JR, et al. Angiotensin II enhances bacterial clearance via myeloid signaling in a murine sepsis model[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(34): e2211370119. DOI: 10.1073/pnas.2211370119.
- [15] Sravanthi MV, Suma Kumaran S, Sharma N, et al. ACE inhibitor induced visceral angioedema: An elusive diagnosis[J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 13(11): 236391. DOI: 10.1136/bcr-2020-236391.
- [16] Rex DAB, Deepak K, Vaid N, et al. A modular map of Bradykinin-mediated inflammatory signaling network[J]. *J Cell Commun Signal*, 2022, 16(2): 301-310. DOI: 10.1007/s12079-021-00652-0.
- [17] Ajibade TO, Awodele OA, Tijani MO, et al. L-arginine and lisinopril supplementation protects against sodium fluoride-induced nephrotoxicity and hypertension by suppressing mineralocorticoid receptor and angiotensin-converting enzyme 3 activity[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2023, 30(9): 23263-23275. DOI: 10.1007/s11356-022-23784-1.
- [18] Harper A, Chapel M, Hodgson G, et al. GYY4137, a hydrogen sulfide donor, protects against endothelial dysfunction in porcine coronary arteries exposed to myeloperoxidase and hypochlorous acid[J]. *Vascu Pharmacol*, 2023, 152(10): 107199. DOI: 10.1016/j.vph.2023.107199.
- [19] Grabie YY, Ahmed A, Acharya S, et al. Exemestane-everolimus-induced angioedema in a woman with metastatic breast cancer: A case report and review[J]. *Cureus*, 2023, 15(11): e48628. DOI: 10.7759/cureus.48628.
- [20] Munawar A, Zaman F, Ishaq MW, et al. Comparative study to characterise the pharmaceutical potential of synthesised snake venom bradykinin-potentiating peptides in vivo[J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(42): 6422-6432. DOI: 10.2174/0929867329666220203153051.
- [21] Zhang Y, Chen Z, Guo J, et al. Factor XIII and prekallikrein promote microvascular inflammation and psoriasis in mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(19): 3760-3778. DOI: 10.1111/bph.16428.
- [22] Sampson CS, Schwarz E. Delayed-onset angioedema following a snakebite in a patient on ACE inhibitors: A case report[J]. *Clin Pract Cases Emerg Med*, 2023, 7(3): 178-181. DOI: 10.5811/cpcem.1463.
- [23] Olivares-Silva F, De Gregorio N, Espitia-Corredor J, et al. Resolvin-D1 attenuation of angiotensin II-induced cardiac inflammation in mice is associated with prevention of cardiac remodeling and hypertension[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(12): 166241. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166241.
- [24] Jugdutt BI, Jelani A, Palaniyappan A, et al. Aging-related early changes in markers of ventricular and matrix remodeling after reper-fused ST-segment elevation myocardial infarction in the canine model: Effect of early therapy with an angiotensin II type 1 receptor blocker[J]. *Circulation*, 2010, 122(4): 341-351. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.948190.
- [25] Arab HH, Abd El-Aal SA, Ashour AM, et al. Targeting inflammation and redox perturbations by lisinopril mitigates Freund's adjuvant-induced arthritis in rats: Role of JAK-2/STAT-3/RANKL axis, MMPs, and VEGF[J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(5): 1909-1926. DOI: 10.1007/s10787-022-00998-w.
- [26] Lezama-Martinez D, Hernandez-Campos ME, Flores-Monroy J, et al. Time-dependent effects of individual and combined treatments with nebivolol, lisinopril, and valsartan on blood pressure and vascular reactivity to angiotensin II and norepinephrine[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2021, 26(5): 490-499. DOI: 10.1177/10742484211001861.
- [27] Al Suleimani YM, Ali BH, Ali H, et al. The salutary effects of diminazene, lisinopril or valsartan on cisplatin-induced acute kidney injury in rats: A comparative study[J]. *Physiol Res*, 2024, 73(2): 227-237. DOI: 10.33549/physiolres.935210.
- [28] Noguchi Y, Murayama A, Esaki H, et al. Angioedema caused by drugs that prevent the degradation of vasoactive peptides: A pharma-

- covigilance database study[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(23):5507. DOI:10.3390/jcm10235507.
- [29] Pontes RB, Girardi AC, Nishi EE, et al. Crosstalk between the renal sympathetic nerve and intrarenal angiotensin II modulates proximal tubular sodium reabsorption[J]. *Exp Physiol*, 2015, 100(5):502-506. DOI:10.1113/EP085075.
- [30] Bonnet F, Cao Z, Cooper ME. Apoptosis and angiotensin II: Yet another renal regulatory system[J]. *Exp Nephrol*, 2001, 9(5):295-300. DOI:10.1159/000052624.
- [31] He J, Xu Y, Yang L, et al. Regulation of inward rectifier potassium current ionic channel remodeling by AT1 -Calcineurin-NFAT signaling pathway in stretch-induced hypertrophic atrial myocytes[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(9):1149-1159. DOI:10.1002/cbin.10983.
- [32] Kang SH, Hwang IH, Son E, et al. Allergen-removed rhus verniciflua extract induces ovarian cancer cell death via JNK activation[J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(8):1719-1735. DOI:10.1142/S0192415X16500968.
- [33] Satoh S, Tanaka H, Ueda Y, et al. Transient receptor potential (TRP) protein 7 acts as a G protein-activated Ca^{2+} channel mediating angiotensin II-induced myocardial apoptosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2007, 294(1-2):205-215. DOI: 10.1007/s11010-006-9261-0.
- [34] Kuroshima T, Kawaguchi S, Okada M. Current perspectives of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9):4710. DOI:10.3390/ijms25094710.
- [35] Ferreira MR, Camberos Mdel C, Selsenig D, et al. Changes in hepatic lipogenic and oxidative enzymes and glucose homeostasis induced by an acetyl-L-carnitine and nicotinamide treatment in dyslipidaemic insulin-resistant rats [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2013, 40(3):205-211. DOI:10.1111/1440-1681.12050.
- [36] Rex DAB, Deepak K, Vaid N, et al. A modular map of Bradykinin-mediated inflammatory signaling network[J]. *J Cell Commun Signal*, 2022, 16(2):301-310. DOI:10.1007/s12079-021-00652-0.
- [37] Vecchie D, Wolter JM, Perry J, et al. The impact of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril on metabolic rate in drosophila melanogaster[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18):10103. DOI:10.3390/ijms251810103.
- [38] Orhan C, Gencoglu H, Tuzcu M, et al. Maca could improve endurance capacity possibly by increasing mitochondrial biogenesis pathways and antioxidant response in exercised rats[J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(7):e14159. DOI:10.1111/jfbc.14159.
- [39] Ajuwon OR, Adeleke TA, Ajiboye BO, et al. Fermented rooibos tea (*aspalathus linearis*) ameliorates sodium fluoride-induced cardiorenal toxicity, oxidative stress, and inflammation via modulation of NF- κ B/I κ B/I κ KB signaling pathway in Wistar rats[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2024, 24(3):240-257. DOI:10.1007/s12012-024-09826-9.
- [40] Chen T, Ye L, Zhu J, et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase 4 attenuates myocardial and mitochondrial injury in sepsis-induced cardiomyopathy[J]. *J Infect Dis*, 2024, 229(4):1178-1188. DOI:10.1093/infdis/jiad365.
- [41] Kanning JP, Abtahi S, Schnier C, et al. Prescribed drug use and aneurysmal subarachnoid hemorrhage incidence: A drug-wide association study[J]. *Neurology*, 2024, 102(12):e209479. DOI: 10.1212/WNL.0000000000209479.
- [42] Chugh J, Dai J, Datta P, et al. investigating the transfer of lisinopril into human milk: A quantitative analysis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2025, 85(1):84-87. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001642.

(收稿日期:2025-07-06)

(上接 1275 页)

- [31] 夏宇,考吾沙尔·巴合提江. 应用宏基因组二代测序技术分析慢性阻塞性肺疾病患者合并下呼吸道感染的 BALF 中微生物群落分布和载量[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2024, 23(6):414-422. DOI: 10.7507/1671-6205.202312059.
- [32] 程长昆,姜长舟. 宏基因组二代测序在下呼吸道感染患者支气管肺泡灌洗液中的病原学诊断价值[J]. *安徽医学*, 2024, 45(3):326-330. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.013.
- [33] 董建,李真真,刘紫霄. 支气管肺泡灌洗液病原体宏基因组二代测序在下呼吸道感染诊断中的应用价值[J]. *临床误诊误治*, 2024, 37(20):54-59. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2024.20.012.
- [34] 陆思芬,周永召,王刚,等. 基于宏基因组二代测序技术的 840 例疑似肺部感染患者下呼吸道微生物特征分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2022, 21(6):403-411. DOI: 10.7507/1671-6205.202112019.
- [35] 谢栓栓,李譔,李萍,等. 宏基因二代测序技术对感染性疾病患者的诊断价值及其临床应用[J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(9):641-646. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20191003-01366.
- [36] Deng Z, Li C, Wang Y, et al. Targeted next-generation sequencing for pulmonary infection diagnosis in patients unsuitable for bronchoalveolar lavage[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10:1321515. DOI: 10.3389/fmed.2023.1321515.
- [37] Qin L, Liang M, Song J, et al. Utilizing targeted next-generation sequencing for rapid, accurate, and cost-effective pathogen detection in lower respiratory tract infections[J]. *Infect Drug Resist*, 2025, 18:329-340. DOI: 10.2147/IDR.S494558.
- [38] Sun W, Zheng L, Kang L, et al. Comparative analysis of metagenomic and targeted next-generation sequencing for pathogens diagnosis in bronchoalveolar lavage fluid specimens[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14:1451440. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1451440.
- [39] Dai X, Xu K, Tong Y, et al. Application of targeted next-generation sequencing in bronchoalveolar lavage fluid for the detection of pathogens in pulmonary infections[J]. *Infect Drug Resist*, 2025, 18:511-522. DOI: 10.2147/IDR.S499265.
- [40] Yang J, Wang Y, Yang L, et al. Laboratory validation of targeted next-generation sequencing assay for pathogen detection in lower respiratory infection[J]. *Microbiol Spectr*, 2025, 13(7):e0175124. DOI: 10.1128/spectrum.01751-24.

(收稿日期:2025-05-29)