

中国医师协会
系列期刊



ISSN 1671-6450

CN 13-1316/R

疑难病杂志

YINANBING ZAZHI

2025年11月 第24卷 第11期

CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT
AND COMPLICATED CASES

Volume 24 Number 11 November 2025

中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)

万方数据——数字化期刊群收录期刊

中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊

荷兰Scopus数据库收录期刊

美国《化学文摘(CA)》来源期刊

乌利希国际期刊指南(UPD)收录期刊

日本科学技术振兴机构数据库(JST)收录期刊

《国家科技学术期刊开放平台》全文收录

国家卫生计生委首届优秀期刊



中华人民共和国
国家卫生健康委员会 主管
中国医师协会 主办



主 管
中华人民共和国国家
卫生健康委员会

主 办
中国医师协会

编 辑
疑难病杂志编辑委员会

顾 问
王永炎 张 运 李春岩 张伯礼
葛均波 于金明 张英泽 刘 良
王 琦 丛 斌 黄璐琦 李佃贵

名誉总编辑
吴以岭

总编辑
贾振华

社长 主编
马 智

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

印 刷
石家庄市汇昌印刷有限公司

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

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

零 售
疑难病杂志编辑部

广告发布登记号
石高新 13010120190001 号

定 价
每期 20.00 元 全年 240.00 元

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

2025 年版权归疑难病杂志社所有

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

目 次

指南与共识

中国成人失眠共病阻塞性睡眠呼吸暂停诊治指南(2024 版)

要点解读 吴旭 刘子龙 宋元林 张炜 李善群 1281

呼吸系统疾病专题

宏基因组二代测序在糖尿病合并社区获得性肺炎患者中的

诊断价值 杜爽璐 努尔孜巴·艾力 杨海燕 张晓哲 夏宇 1286

外周血 CXCL10、eHSP72 在急性呼吸衰竭患者中的

表达及临床意义 何瑞锋 庞日成 郑衍创 李军 1292

胸部 CT 联合血清 CA242、CYFRA21-1 对肺结节良恶性的

诊断价值 ... 魏蛟 张鑫 华正锋 代金娥 杨银花 刘奕君 成友华 1297

肺腺癌组织中 LAMTOR1、RGS20 表达与患者临床病理特征的

相关性分析及预后价值
..... 李晗 赵伟 如斯坦木·牙森 龚新记 郝艳艳 克丽别娜·吐尔逊 1302

消化系统肿瘤专题

肝细胞肝癌组织中 PGAM1、ASS1 表达及其与患者

临床预后价值分析 赵明明 杨勇 吴超 杨军 1308

胰腺癌患者血清 TNC、BPTF 表达水平及其对生存预后的

评估价值 奚腾飞 宋玮佳 张景淳 蒋博睿 唐丽欣 1313

胰腺癌组织 SOX7、ZEB1 表达与临床病理特征及预后的

关系 郝法涛 李俭银 孟勇 王翔宇 于万迎 1318

术前短程放疗联合 PD-1 单抗治疗老年局部晚期直肠癌

疗效及对 SDC2 甲基化的影响
..... 文静 杨丽 张微 许琮 吴倩 方呈祥 1323

论著·临床

血清 sTREM-1、DPP3 水平在急性冠状动脉综合征合并心源性休克

患者中的表达及与预后的相关性
..... 阳睦媛 许婷 周平平 黎俏 欧阳过 李智斌 1329

急性胆汁型胰腺炎并发胰腺假性囊肿风险预测模型的构建与验证	
…… 努尔买买提·麦麦提吐尔逊 艾孜再木·玉苏普 努尔胡吉·麦麦提 鲁吐布拉·塔西甫拉提 田云平 曹彦龙	1335
血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平在评估脓毒症休克患者病情严重程度及不良预后中的	
价值分析 …………… 郑从波 胡芳宝 王文 窦红杰 林凌 王德强	1341
基于 NPR、PLR、SII 构建脓症患者弥散性血管内凝血发生风险列线图模型	
…………… 巴提马汗·苏来曼 雷婷茹 毛雨婷 包依夏姆·阿巴拜克力 柯比努尔·吐尔逊江	1347
脓毒症患者继发肝损伤的危险因素及血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 的预测价值	
…………… 杨峰霞 廖凯丽 吴思菲 房春晓	1353
FBXO45、SLC7A2 在乳腺癌患者中的表达及其对术后复发转移的预测价值	
…………… 吴菲 袁媛 何凡 杜秋丽 阮剑	1359
不同临床分期激素性股骨头坏死患者血清受体相互作用蛋白激酶水平特征分析	
…………… 日夏提·帕尔哈提 艾克热木江·阿尔肯 翟生 齐振飞 吕青	1364
论著·基础	
LncRNA RMRP 通过靶向调控 miR-580-3p/RhoA 轴抑制脂多糖诱导的肾小管上皮细胞损伤	
…………… 韩玲芝 张雪 卢祥云 刘堃 邵春芝	1369
荟萃分析	
中药注射液联合常规西医治疗对前列腺癌患者疗效及安全性的 Meta 分析 …………… 刘云波 孙琴 郭宏志	1378
罕见病例	
原发性双侧肾上腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤 1 例并文献复习 …………… 覃兰 汪茂荣 袁军 吴健	1385
WT1 基因变异致 Denys-Drash 综合征患儿 1 例并文献复习 …………… 李昕蓉 郑芳 周婷 刘强	1387
综 述	
脑卒中患者早期预警评分及静脉溶栓预后不良相关因素的研究进展 …………… 肖霞 宋彦丽 李晓晶	1389
酮体代谢在肝脏疾病中的作用及其机制研究进展 …………… 沈起艳 罗轲 郭金 张小雅 龚作炯	1394
基于“气分、血分、水分”探讨脓毒症中西医结合诊疗思路…………… 刘玉金 吴艳松	1399
基于“脑肠同治”探究中医药治疗抑郁伴失眠的思路 …………… 王珏 孙志高 张有志	1404
作者·编者·读者 ……………	1285、1328、1358、1377

期刊基本参数: CN13-1316/R * 2002 * m * A4 * 128 * zh * P * ¥ 20.00 * 1 500 * 24 * 2025-11

本期责任编辑: 赵建逸 英文编辑: 马晓海

CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT AND COMPLICATED CASES

Monthly Established in June 2002 Volume 24, Number 11 18 November, 2025

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

Sponsor
Chinese Medical Doctor Association

Editing
Editorial Board of Chinese Journal of Difficult
and Complicated Cases

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

Honorary Editor-in-Chief
Wu Yiling

Editor-in-Chief
Jia Zhenhua

Managing Director
Ma Zhi

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

Printing
Shijiazhuang Huichang Printing House

Overseas Distributor
China International Book
Trading Corporation
Code No.M6888

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

CSSN
ISSN 1671-6450 CN 13-1316/R

**Copyright 2025 by Publishing House of Chinese
Journal of Difficult and Complicated Cases**

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

CONTENTS

Special Topic on Respiratory Diseases

Diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in patients with diabetes mellitus combined with community-acquired pneumonia	<i>Du Shijun, Nuerziba Aili, Yang Haiyan, et al</i>	1286
The expression and clinical significance of CXCL10 and eHSP72 in peripheral blood of patients with acute respiratory failure	<i>He Ruifeng, Pang Richeng, Zheng Yanchuang, et al</i>	1292
The diagnostic value of chest CT combined with serum CA242 and CYFRA21-1 for benign and malignant pulmonary nodules	<i>Wei Jiao, Zhang Xin, Hua Zhengfeng, et al</i>	1297
The correlation between the expression of LAMTOR1 and RGS20 in lung adenocarcinoma tissues and the clinicopathological features and the prognostic value	<i>Li Han, Zhao Wei, Rusitanmu Yasen, et al</i>	1302

Special Topic on Digestive System Tumours

The expression of PGAM1 and ASS1 in hepatocellular carcinoma tissue and clinical prognostic value	<i>Zhao Mingming, Yang Yong, Wu Chao, et al</i>	1308
The expression levels of serum TNC and BPTF in patients with pancreatic cancer and their evaluation value for survival prognosis	<i>Xi Tengfei, Song Weijia, Zhang Jingchun, et al</i>	1313
Expression of SOX7 and ZEB1 in pancreatic cancer and their relationship with prognosis	<i>Hao Fatao, Li Jianyin, Meng Yong, et al</i>	1318
Effects of short-term preoperative radiotherapy combined with PD-1 monoclonal antibody on serum SDC2 levels in locally advanced elderly rectal cancer	<i>Wen Jing, Yang Li, Zhang Wei, et al</i>	1323

Original Artical: Clinical Research

The expression of serum sTREM-1 and DPP3 levels in patients with acute coronary syndrome complicated with cardiogenic shock and their correlation with prognosis	<i>Yang Muyuan, Xu Ting, Zhou Pingping, et al</i>	1329
---	---	------

Construction and validation of a risk prediction model for acute biliary pancreatitis complicated		
with pancreatic pseudocyst	 <i>Nuermaimaiti Maimaititueroxun, Aizizaimu Yusupu, Nuerhuji Maimaiti, et al</i>	1335
The relationship between serum HSP27, Omentin-1, CC16 levels and severity of septic shock patients and		
ROC analysis for predicting adverse prognosis	 <i>Zheng Congbo, Hu Fangbao, Wang Wen, et al</i>	1341
Construction of a nomogram model for predicting the risk of disseminated intravascular coagulation		
in sepsis patients based on NPR, PLR, and SII	 <i>Batimahan Sulaiman, Leitingru, Mao Yuting, et al</i>	1347
The risk factors for secondary liver injury in children with sepsis and the predictive value of serum S100A9,		
TRAF6, and PRDX1	 <i>Yang Fengxia, Liao Kaili, Wu Sifei, et al</i>	1353
Expression of FBXO45 and SLC7A2 in breast cancer patients and their predictive value for postoperative		
recurrence and metastasis	 <i>Wu Fei, Yuan Yuan, He Fan, et al</i>	1359
Characteristics of serum receptor-interacting protein kinase levels in patients with glucocorticoid-induced		
osteonecrosis of the femoral head at different clinical stages	 <i>Rixiati Paerhati, Aikeremujiang Aerken, Zhai Sheng, et al</i>	1364
Original Article ; Basic Research		
LncRNA RMRP inhibits lipopolysaccharide-induced renal tubular epithelial cell injury by targeting		
miR-580-3p/RhoA axis	 <i>Han Lingzhi, Zhang Xue, Lu Xiangyun, et al</i>	1369
Meta Analysis		
Meta-analysis of the efficacy and safety of traditional Chinese medicine injection combined with conventional		
western medicine in the treatment of prostate cancer patients	 <i>Liu Yunbo, Sun Qin, Guo Hongzhi</i>	1378
Rare Case Report		
Primary bilateral adrenal diffuse large B-cell lymphoma: A case report and literature review		
.....	<i>Qin Lan, Wang Maorong, Yuan Jun, et al</i>	1385
A case of a child with Denys-Drash syndrome due to a WT1 gene variant and literature review		
.....	<i>Li Xinrong, Zheng Fang, Zhou Ting, et al</i>	1387
Review		
The research progress on the early warning score of stroke patients and related factors of poor prognosis of		
intravenous thrombolysis	 <i>Xiao Xia, Song Yanli, Li Xiaojing</i>	1389
Research progress on the role of ketone metabolism in liver diseases and its mechanism		
.....	<i>Shen Qiyao, Luo Ke, Guo Jin, et al</i>	1394
To explore the diagnosis and treatment of sepsis based on "qi, blood and water phase "		
.....	<i>Liu Yujin, Wu Yansong</i>	1399
The exploration of the ideas of TCM for depression with insomnia based on "Brain and Intestine		
Combined Treatment"	 <i>Wang Jue, Sun Zhigao, Zhang Youzhi</i>	1404

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.001

指南与共识

中国成人失眠共病阻塞性睡眠呼吸暂停诊治指南 (2024 版) 要点解读

吴旭, 刘子龙, 宋元林, 张炜, 李善群



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82000095)

作者单位: 200032 上海, 复旦大学附属中山医院(吴旭、刘子龙、宋元林、李善群); 上海中医药大学附属曙光医院(张炜)

通信作者: 李善群, E-mail: li.shanqun@zs-hospital.sh.cn



李善群, 主任医师, 教授, 医学博士, 博士研究生和博士后导师, 现任职于复旦大学附属中山医院呼吸科, 兼任中国医药教育协会呼吸病康复专业委员会主任委员、世界中医药学会联合会肺康复专业委员会副主任委员、中国中西医结合学会呼吸病专业委员会常务委员、中国医师协会中西医结合医师分会呼吸病学专家委员会常务委员。主持科技部“十三五”重点研发课题《慢阻肺康复体系和策略的建立及其临床应用性研究》, 主持国家自然科学基金面上项目 4 项, 获国家实用新型专利 21 项, 以通信作者发表 SCI 论文 83 篇, 总分值共 300 余分。2019 年获中华医学科技奖二等奖(第二完成人)。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停; 失眠; 指南; 解读

【中图分类号】 R740; R766

【文献标识码】 A

失眠与阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)的共病现象(co-morbid insomnia and obstructive sleep apnea, COMISA)在临床中极为常见。研究显示, 30%~40% 的慢性失眠患者符合 OSA 诊断标准, 而主诉睡眠呼吸暂停相关症状(如打鼾、白天过度嗜睡、夜间呼吸异常)的人群中, 失眠症状发生率达 30%~50%^[1]。与单一疾病相比, COMISA 患者具有年龄偏小、女性占比更高的特点, 且存在睡眠感知下降、睡眠紊乱更显著、日间功能损害更严重、生活质量降低等问题, 同时合并躯体疾病(如心血管疾病、肺部疾病)及精神障碍的风险也更高^[1]。2022 年《欧洲呼吸杂志》发表的研究进一步证实, COMISA 患者患高血压、心血管疾病的风险及全因死亡率均显著升高^[2], 凸显了该疾病临床管理的重要性。

目前, COMISA 的因果关系尚未完全明确。OSA 的发病机制除肥胖等解剖因素外, 还与颈舌肌低张力、高环路增益及低唤醒阈值相关; 而失眠患者常表现为交感神经激活、对 CO₂ 反应性增高、呼吸觉醒阈值降低, 进而导致环路增益增强、浅睡眠占比增加及呼吸中枢调控不稳定, 最终引发日间社会功能受损, 形成失眠

症状的恶性循环。此外, OSA 患者反复出现的上气道塌陷、呼吸暂停及缺氧会导致微觉醒与睡眠片段化, 促使血浆皮质醇浓度升高, OSA 与失眠共同参与下丘脑-垂体-肾上腺轴的过度激活, 这可能是两者共病的关键机制^[3]。

这种双向作用不仅加重病情, 还对治疗产生显著影响: 一方面降低气道正压(positive airway pressure, PAP)治疗 OSA 的依从性, 另一方面影响失眠认知行为疗法(cognitive behavior treatment for insomnia, CBT-I)的疗效。因此, 对于睡眠维持困难且 CBT-I、催眠药物治疗效果不佳的患者, 临床需主动评估 OSA 相关体征与症状; 同时, 鉴于 COMISA 致病机制的复杂性, 需采用综合管理与多学科协作模式制定临床决策^[4]。

当前临床指南多聚焦于单一疾病的治疗, 缺乏针对 COMISA 的循证解决方案。2024 版共识通过系统梳理证据, 采用治疗性实践指南常用的 GRADE 评价系统进行证据质量分级与推荐强度评定^[5], 为 COMISA 的个性化诊疗提供了重要依据。2024 版指南通过系统文献回顾纳入 142 篇文献, 围绕 COMISA 的

诊断标准、评估方法、心理行为治疗、药物治疗及无创正压通气(non-invasive positive pressure ventilation, NPPV)治疗等核心临床问题提出推荐建议,本文将对其中关键内容展开分析。

1 COMISA 的临床评估

目前临床尚缺乏 COMISA 精准的诊断方法与评估工具,2024 版指南推荐通过主观评估与客观评估相结合的方式,全面获取患者睡眠状况与疾病严重程度信息,为治疗方案制定提供依据。

1.1 核心评估策略 指南明确提出两项强烈推荐建议:一是对主诉失眠的患者,需常规问诊 OSA 相关症状(如打鼾、呼吸暂停、夜间憋醒等);二是对临床可疑 OSA 的患者,需结合失眠相关症状问诊、标准化问卷及睡眠日记进行综合评估。若条件允许,建议通过多导睡眠监测(polysomnography, PSG)同步评估睡眠结构与 OSA 严重程度,其作为睡眠监测的“金标准”,可精准识别睡眠分期异常、呼吸事件频率及低氧情况。

1.2 量表与辅助检查选择 临床可根据患者具体情况选用量表评估相关指标:如通过爱泼沃斯嗜睡量表(Epworth sleepiness scale, ESS)评估日间嗜睡程度,弗林德斯疲劳量表(Flinders fatigue scale, FFS)评估疲劳对功能的影响,同时结合焦虑、抑郁相关量表(如 PHQ-9、GAD-7)排查精神共病。在病因排查方面,若怀疑甲状腺功能异常、肢端肥大症、上气道解剖畸形等因素参与 COMISA 发病,可选择性完善上气道三维 CT、鼻咽喉镜等检查,明确解剖结构异常或内分泌紊乱情况。

1.3 替代监测与远程管理工具 体动记录仪作为非侵入性监测设备,可评估昼夜节律、睡眠-觉醒节律及总睡眠时间,但无法提供详细睡眠分期信息,可在无 PSG 条件时作为替代手段,同时也可用于 CBT-I 治疗效果的补充监测。近年来,可穿戴设备的技术改进弥补了传统体动记录仪的不足,其功能已可粗略评估 OSA 严重程度与低氧负荷,未来有望成为 COMISA 患者长期居家远程监测与自我管理的重要工具^[6-7]。

此外,治疗过程中的动态评估同样关键:启动 PAP 治疗前 1~2 个月,需通过睡眠日记、日间症状问卷评估失眠改善效果;针对接受 CBT-I 的 COMISA 患者,则需通过可穿戴设备或嗜睡量表监测 OSA 严重程度变化,并记录每周睡眠日记、呼吸暂停及缺氧情况,为治疗方案调整提供依据。

2 CBT-I 改善失眠与提升 NPPV 依从性的双重价值

CBT-I 作为失眠治疗的一线方案,通过整合认知

治疗与行为治疗,帮助患者建立健康的睡眠习惯与认知模式,其核心组成包括睡眠教育、睡眠限制、刺激控制、认知重构、放松技巧、睡眠卫生指导及生活方式调整。需注意的是,睡眠限制作为 CBT-I 的关键环节,短期内可能加重日间嗜睡,临床应用时需结合患者日间功能状况调整。

2.1 CBT-I 的治疗推荐与证据支持 2024 版指南强烈推荐将 CBT-I 作为 COMISA 患者的初始治疗方案,同时建议联合健康教育、睡眠卫生教育等方式使用。对于合并日间过度思睡(excessive daytime sleepiness, EDS)的 COMISA 患者,使用刺激控制疗法与睡眠限制疗法时需密切监测 EDS 症状变化,避免症状加重。

多项研究证实了 CBT-I 在 COMISA 中的有效性:一项纳入 9 项研究的荟萃分析显示, CBT-I 可显著改善失眠严重程度(Hedges'g = -0.89, 95% CI -1.35 ~ -0.43),且对未经治疗的 OSA 患者(Hedges'g = -1.19, 95% CI -1.77 ~ -0.61)与已接受 OSA 治疗的患者(Hedges'g = -0.55, 95% CI -0.75 ~ -0.35)均有效^[8]。另一项大型随机对照试验纳入 145 例合并失眠的中重度 OSA 患者(AHI ≥ 15 次/h),对比 CBT-I 组与对照组的治疗效果,结果显示 CBT-I 组 AHI 平均减少 5.5(1.3~9.7)次/h,而对照组平均增加 2.0(-2.0~6.1)次/h,夜间觉醒总次数平均减少 5.6(0.6~10.6)次,觉醒持续时间平均减少 21.1(2.0~40.3)min,表明 CBT-I 可通过巩固睡眠周期、维持气道稳定性,使 COMISA 患者 AHI 指数降低 15%^[9]。此外,抑郁、焦虑或压力症状不会削弱 CBT-I 的疗效,因此合并此类精神症状的 COMISA 患者仍可通过 CBT-I 改善失眠,为后续 OSA 管理奠定基础^[10]。

2.2 CBT-I 与 NPPV 的联合治疗策略 大量临床研究与系统综述证实,PAP 与 CBT-I 联合是 COMISA 最有效的管理方案,且患者耐受性良好^[11]。与单纯 OSA 患者相比,COMISA 患者对 PAP 治疗的耐受性较差^[12],尽管有效使用 PAP 可改善 50% 维持性失眠患者的症状,但 2 年随访显示初始失眠症状仍可能持续,其原因与失眠的发病机制及亚型差异相关。

CBT-I 可通过提高觉醒阈值降低 OSA 严重程度,进而提升 PAP 依从性。一项 RCT 对比了 CBT-I 同步联合 PAP(CBT-I+PAP)与序贯 PAP 治疗的效果,纳入 45 例 COMISA 患者,结果显示:PAP 单独治疗在注意力、警觉性及言语记忆方面优于联合治疗;但无论何时启动 CBT-I,患者睡眠日记记录的睡眠参数(入睡潜伏期缩短、睡眠后觉醒减少、总睡眠时间延长、睡眠效率提高)及日间表现(ESS 评分、FFS 评分降低,睡眠功能

问卷评分提高)均显著改善^[13]。因此,指南建议及早采用联合治疗,以实现疗效最大化。

此外,针对 CBT-I 治疗中的特殊情况,Sweetman 等^[14]研究发现,睡眠限制治疗第一周患者 ESS 评分可能增加 15%,但随后几周可恢复至治疗前水平,提示基线 ESS 评分较高的患者对 CBT-I 反应更佳。临床实践中,需根据患者失眠亚型(慢性、短期或其他类型)与 OSA 严重程度(轻、中、重度),制定个性化的 CBT-I 与 NPPV 联合方案。

2.3 CBT-I 的实施挑战与未来方向 当前 CBT-I 的大规模应用面临两大限制:一是医疗成本较高,二是临床缺乏经过专业培训的 CBT-I 医师。随着人工智能技术的发展,将传统面对面 CBT-I 与数字化网络结合,开发智能化、自助式 CBT-I 工具,有望突破上述瓶颈,为 COMISA 患者提供更便捷的治疗服务。同时,指南强调在 CBT-I 基础上需结合生活方式干预(如饮食调整、规律运动),进一步优化治疗效果。

3 COMISA 的药物治疗选择

单纯使用镇静催眠药物可改善 COMISA 患者的睡眠症状,但无法缓解呼吸暂停与低氧问题,因此中重度 OSA 的一线治疗仍以持续气道正压通气为主。临床选择药物时需重点关注其对呼吸功能的影响,避免加重 OSA 病情。

3.1 苯二氮革类药物(benzodiazepines, BZDs) BZDs 具有呼吸抑制作用,可降低机体对高碳酸血症的敏感性、减弱上气道反射,进而加重 OSA 严重程度^[15-16]。指南强烈推荐不使用 BZDs 治疗 COMISA,仅在失眠症状严重或患者觉醒阈值极低且需联合治疗时,才谨慎考虑短期使用,不建议作为 OSA 患者的替代治疗方案^[17]。

3.2 非苯二氮革类催眠药物(non-benzodiazepine, non-BZDs) non-BZDs(如唑吡坦、右佐匹克隆)对气道的不良反应较小,是 COMISA 患者的优选药物之一。一项纳入 8 项对照试验的荟萃分析显示,与安慰剂相比,non-BZDs 可显著改善患者客观睡眠质量(入睡潜伏期缩短、睡眠效率提高、睡眠后觉醒时间减少, $P<0.01$),且对 AHI 及血氧饱和度无显著影响^[18]。

针对具体药物的研究进一步提供了循证依据:标准剂量佐匹克隆(7.5 mg)可提高呼吸觉醒阈值,但不改变 AHI^[19];一项多夜研究证实,7.5 mg 佐匹克隆不会加重 OSA 严重程度、日间嗜睡及警觉性损害,安全性良好^[20];而高剂量佐匹克隆(15 mg)对呼吸觉醒阈值及 AHI 均无明显影响^[21]。右佐匹克隆的研究显示,PAP 治疗前使用右佐匹克隆不仅可改善睡眠质量、减

少压力滴定次数,还能提高治疗半年后的 PAP 依从性^[22]。唑吡坦(10 mg)的随机安慰剂对照试验表明,虽不改变 AHI 与最低血氧饱和度,但可提高觉醒阈值,使低中等觉醒阈值的 OSA 患者睡眠效率提升 10%^[23]。基于上述证据,指南建议短期使用右佐匹克隆改善 COMISA 患者的失眠症状,唑吡坦的有效性仍需更多研究证实。

3.3 具有镇静作用的抗抑郁药物 曲唑酮是临床常用的镇静类抗抑郁药,可降低 OSA 患者的 AHI,且不会加剧低氧血症。尽管曲唑酮在改善主观睡眠质量方面效果显著,但对入睡潜伏期、总睡眠时间 & 睡眠后觉醒时间无明显影响。指南一般推荐使用曲唑酮治疗 COMISA 的失眠症状,同时建议可通过曲唑酮提高患者对 NPPV 的依从性。

3.4 食欲素受体拮抗剂(orexin receptor antagonists, ORAs) ORAs(如雷博拉坦、苏沃雷生)在 OSA 患者中耐受性良好,不会加重 AHI 与低氧血症^[24]。雷博拉坦已获批用于成人失眠治疗,2025 年一项雷博拉坦三期临床试验的事后分析探讨了其对 COMISA 患者睡眠结构的影响^[25],为临床应用提供了参考。指南建议短期使用 ORAs 治疗 COMISA,但其长期疗效仍需更多研究验证。

3.5 褪黑素 根据 2023 版《中国成人失眠诊断与治疗指南》,褪黑素仅用于昼夜节律失调型睡眠觉醒障碍(如昼夜节律延迟综合征、时差相关性失眠)的短期治疗,不推荐作为常规失眠治疗药物^[26]。因此,2024 版指南一般不推荐使用褪黑素治疗 COMISA 的失眠症状。

综上,COMISA 药物治疗需遵循三大原则:一是“按需使用”,仅在 CBT-I 无效或不可用时才考虑药物治疗;二是“短期使用”,避免长期用药导致的不良反应(如药物依赖、认知损害)及潜在风险(如加重呼吸事件、低氧血症);三是“个体化选择”,根据患者失眠亚型、OSA 严重程度、合并疾病及药物耐受性,制定精准的用药方案。

4 COMISA 的其他治疗

口腔矫治器通过使下颌骨及舌体前移,防止舌体后坠,维持上气道通畅,适用于轻度 OSA 合并慢性失眠的患者^[27]。国内学者钟榕槿等^[28]的研究显示,口腔矫治器可有效改善 COMISA 患者的主观失眠与 OSA 症状,减少入睡潜伏期、降低觉醒指数,同时显著提高睡眠效率、增加 N3 期睡眠占比,降低 AHI、最长呼吸暂停时间及最低血氧饱和度。然而,目前支持口腔矫治器的研究多为非随机对照试验,缺乏严格设计的

RCT 证据,因此指南谨慎推荐:对于不愿意接受或不耐受 NPPV 治疗,且 AHI 指数为 5 ~ 15 次/h 的 COMISA 患者,可考虑使用口腔矫治器。

目前,针对 COMISA 患者的下颌前移装置(MADs)、手术治疗、减重干预、光疗、经颅磁刺激、经颅电刺激及中医中药针灸治疗,均缺乏高质量临床研究证据,指南暂不推荐上述方法用于 COMISA 治疗。

5 总结与展望

自 COMISA 概念提出以来,临床已开展大量研究探索其诊疗策略,但仍存在诸多未解决的问题。COMISA 干预策略中面临的主要挑战包括:一是 CBT-I 中的睡眠限制可能导致短期神经认知功能下降,需进一步优化。二是缺乏针对 COMISA 的靶向药物,现有药物仅能缓解症状,长期用药需警惕是否增加睡眠呼吸事件、成瘾性,缺乏远期安全性数据^[29]。三是失眠亚型(如入睡困难、睡眠维持困难、清晨早醒、睡眠低估亚型)与 OSA 表型的关联尚不明确,限制了个体化治疗方案的制定;未来需开展大型 RCT 验证特定药物(如 ORAs、non-BZDs)在 COMISA 中的长期疗效、安全性及最佳剂量。四是部分 COMISA 患者的发病与低觉醒阈值相关,需探索潜在的基础病理生理机制^[30]。

COMISA 全程管理的核心在于关注患者的临床特征、治疗偏好、依从性及满意度,初始治疗方案需根据患者的主诉(以失眠为主、以 OSA 为主或两者并重)、疾病严重程度及对日间功能的影响制定。总体干预策略应基于疾病特点采用联合治疗,包括心理行为治疗、健康教育、体位治疗、NPPV、口腔矫治器等,以提升治疗依从性。无论选择何种初始治疗,均需对关键指标进行长期效果的随访评估。总体治疗目标是增加有效睡眠时间、减少睡眠呼吸事件、恢复社会功能,降低相关躯体和精神疾病的共病风险、避免干预带来的不良事件。

参考文献

[1] Lechat B, Loffler KA, Wallace DM, et al. All-cause mortality in people with co-occurring insomnia symptoms and sleep apnea: Analysis of the Wisconsin Sleep Cohort [J]. *Nature and Science Of Sleep*, 2022, 14: 1817-1828. DOI: 10.2147/NSS.S363464.

[2] Lechat B, Appleton S, Melaku YA, et al. Comorbid insomnia and sleep apnoea is associated with all-cause mortality [J]. *The European Respiratory Journal*, 2022, 60 (6): 2200489. DOI: 10. 1183/13993003.00489-2022.

[3] 钟榕槟, 饶明聪, 黄敏方. 阻塞性睡眠呼吸暂停与失眠共病的研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2022, 38 (1): 134-138. DOI: 10.3969/j. issn.1006-5725.2022.01.028.

[4] Sweetman A, Osman A, Lack L, et al. Co-morbid insomnia and sleep apnea (COMISA): recent research and future directions [J]. *Current*

Opinion in Pulmonary Medicine, 2023, 29 (6): 567-573. DOI: 10. 1097/MCP.0000000000000963.

[5] 中国医师协会睡眠医学专业委员会, 中国医师协会神经内科医师分会睡眠学组. 中国成人失眠共病阻塞性睡眠呼吸暂停诊治指南 (2024 版) [J]. *中国全科医学*, 2025, 28 (10): 1289-1303. DOI: 10.12114/j. issn.1007-9572.2025.00255.

[6] Gruwez A, Bruyneel AV, Bruyneel M. The validity of two commercially-available sleep trackers and actigraphy for assessment of sleep parameters in obstructive sleep apnea patients [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (11): e0210569. DOI: 10.1371/journal.pone.0210569.

[7] Gao X, Li Y, Xu W, et al. Diagnostic accuracy of level IV portable sleep monitors versus polysomnography for pediatric obstructive sleep apnea: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Sleep Medicine*, 2021, 87: 127-137. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.08.015.

[8] Sweetman A, Farrell S, Wallace DM, et al. The effect of cognitive behavioural therapy for insomnia in people with comorbid insomnia and sleep apnoea: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Journal of Sleep Research*, 2023, 32 (6): e13847. DOI: 10.1111/jsr.13847.

[9] Sweetman A, Lack L, McEvoy RD, et al. Cognitive behavioural therapy for insomnia reduces sleep apnoea severity: A randomised controlled trial [J]. *ERJ Open Research*, 2020, 6 (5): 00283-2019. DOI: 10.1183/23120541.00283-2019.

[10] Sweetman A, Lack L, McEvoy RD, et al. Effect of depression, anxiety, and stress symptoms on response to cognitive behavioral therapy for insomnia in patients with comorbid insomnia and sleep apnea: a randomized controlled trial [J]. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2021, 17 (3): 545-554. DOI: 10.5664/jcsm.8951.

[11] Sweetman A, Lack L, McEvoy RD, et al. Bi-directional relationships between co-morbid insomnia and sleep apnea (COMISA) [J]. *Sleep Medicine Reviews*, 2021, 60: 101519. DOI: 10. 1016/j. smrv. 2021.101519.

[12] Sweetman AM, Lack LC, Catcheside PG, et al. Developing a successful treatment for co-morbid insomnia and sleep apnoea [J]. *Sleep Medicine Reviews*, 2017, 33: 28-38. DOI: 10. 1016/j. smrv. 2016. 11.001.

[13] Turner AD, Ong JC, Jones AL, et al. Neurocognitive functioning in co-morbid insomnia and sleep apnea patients is better after positive airway pressure therapy, but worse after cognitive behavioral therapy for insomnia: exploratory analysis of cognitive outcomes from the Multi-disciplinary Approach to the Treatment of Insomnia and Comorbid Sleep Apnea study [J]. *Sleep*, 2023, 46 (11): zsad194. DOI: 10. 1093/sleep/zsad194.

[14] Sweetman A, McEvoy RD, Smith S, et al. The effect of cognitive and behavioral therapy for insomnia on week-to-week changes in sleepiness and sleep parameters in patients with comorbid insomnia and sleep apnea: A randomized controlled trial [J]. *Sleep*, 2020, 43 (12): zsaa183. DOI: 10.1093/sleep/zsaa183.

[15] Wang SH, Chen WS, Tang SE, et al. Benzodiazepines associated with acute respiratory failure in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 1513. DOI: 10. 3389/fphar. 2018.01513.

[16] Ekström MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, et al. Safety of

- benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: National prospective study [J]. *BMJ*, 2014, 348: g445. DOI: 10.1136/bmj.g445.
- [17] Messineo L, Sands SA, Labarca G. Hypnotics on obstructive sleep apnea severity and endotypes: A systematic review and Meta-analysis [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2024, 210(11): 1461-1474. DOI: 10.1164/rccm.202308-1664OC.
- [18] Zhang XJ, Li QY, Wang Y, et al. The effect of non-benzodiazepine hypnotics on sleep quality and severity in patients with OSA: A Meta-analysis [J]. *Sleep*, 2014, 37 (18): 781-789. DOI: 10.5665/sleep.4120.
- [19] Carter SG, Berger MS, Carberry JC, et al. Zopiclone increases the arousal threshold without impairing genioglossus activity in obstructive sleep apnea [J]. *Sleep*, 2016, 39(4): 757-766. DOI: 10.5665/sleep.5689.
- [20] Carter SG, Carberry JC, Cho G, et al. Effect of 1 month of zopiclone on obstructive sleep apnoea severity and symptoms: A randomised controlled trial [J]. *The European Respiratory Journal*, 2018, 52(6): 1800872. DOI: 10.1183/13993003.00872-2018.
- [21] Carter SG, Carberry JC, Grunstein RR, et al. Randomized trial on the effects of high-dose zopiclone on osa severity, upper airway physiology, and alertness [J]. *Chest*, 2020, 158(2): 374-385. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.046.
- [22] Lettieri CJ, Shah AA, Holley AB, et al. Effects of a short course of es-zopiclone on continuous positive airway pressure adherence: A randomized trial [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2009, 151(10): 696-702. DOI: 10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00006.
- [23] Messineo L, Eckert DJ, Lim R, et al. Zolpidem increases sleep efficiency and the respiratory arousal threshold without changing sleep apnoea severity and pharyngeal muscle activity [J]. *The Journal of Physiology*, 2020, 598(20): 4681-4692. DOI: 10.1113/JP279984.
- [24] Cheng JY, Lorch D, Lowe AD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of respiratory safety of lemborexant in moderate to severe obstructive sleep apnea [J]. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2024, 20(1): 57-65. DOI: 10.5665/jcsm.10814.
- [25] Kushida CA, Zammit GK, Cheng JY, et al. Effect of lemborexant on sleep architecture in participants with insomnia disorder and mild obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Medicine*, 2025, 127: 170-177. DOI: 10.1016/j.sleep.2024.10.017.
- [26] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南 (2023 版) [J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(6): 560-584. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240315-00144.
- [27] Proothi M, Grazina VJR, Gold AR. Chronic insomnia remitting after maxillomandibular advancement for mild obstructive sleep apnea: A case series [J]. *Journal of Medical Case Reports*, 2019, 13(1): 252. DOI: 10.1186/s13256-019-2124-9.
- [28] 钟榕滨, 饶明聪, 黄敏方. 口腔矫治器治疗阻塞性睡眠呼吸暂停与失眠共病的疗效 [J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(1): 92-96. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.01.017.
- [29] Thomas E, Micic G, Adams R, et al. Pharmacological management of co-morbid obstructive sleep apnoea and insomnia [J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2023, 24(23): 1963-1973. DOI: 10.1080/14656566.2023.2281196.
- [30] Carter SG, Eckert DJ. Effects of hypnotics on obstructive sleep apnea endotypes and severity: Novel insights into pathophysiology and treatment [J]. *Sleep Medicine Reviews*, 2021, 58: 101492. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101492.

(收稿日期: 2025-03-31)

作者 · 编者 · 读者

“诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

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

投稿邮箱: ynbzz@163.com

投稿系统: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>

联系电话: (0311) 85901735

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.002

呼吸系统疾病专题

宏基因组二代测序在糖尿病合并社区获得性肺炎患者中的诊断价值

杜爽琚, 努尔孜巴·艾力, 杨海燕, 张晓哲, 夏宇



基金项目: 省部共建中亚高发病因与防治国家重点实验室开放课题 (SKL-HIDCA-2021-JH4)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院呼吸与呼吸危重症中心

通信作者: 夏宇, E-mail: l501981@163.com

【摘要】目的 比较宏基因组二代测序 (mNGS) 对糖尿病 (DM) 合并社区获得性肺炎 (CAP) 患者病原学检测的诊断价值。**方法** 回顾性选取 2021 年 7 月—2024 年 12 月在新疆医科大学第一附属医院呼吸中心就诊的 DM 合并 CAP 患者 134 例的临床资料, 患者均接受传统微生物学检测 (CMTs) 及 mNGS 检测。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估并比较 2 种检测方法在 DM 合并 CAP 患者中的敏感度与特异度、阳性预测值 (PPV) 和阴性预测值 (NPV), 评价 2 种检测方法病原体分布及检出结果的一致性, 并计算混淆矩阵参数。**结果** mNGS 检出感染病原体的敏感度高于 CMTs ($\chi^2/P=9.481/0.002$), 2 种检测方法的 AUC、特异度、PPV、NPV 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 在病原体检出方面, mNGS 最常检测出的细菌为结核分枝杆菌 (19 例), 最常检测出的病毒为人疱疹病毒 (66 例); 通过 CMTs 检测出的病原体阴性 43 例中, 行 mNGS 检测出病原体阳性 30 例; DM 合并 CAP 患者行 mNGS 检测, 单一感染发生率为 31.34% (42/134), 混合感染的发生率为 51.49% (69/134), 其中最为常见的混合感染类型为细菌—病毒感染 28.99% (20/69)。**结论** mNGS 能够提高 DM 合并 CAP 的病原体检出率, 有效增加罕见、特殊病原体的检测效能, 为抗感染治疗方案的制订提出合理化建议。

【关键词】 宏基因组二代测序; 糖尿病; 社区获得性肺炎; 病原体; 诊断价值**【中图分类号】** R563.1; R587.1**【文献标识码】** A

Diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in patients with diabetes mellitus combined with community-acquired pneumonia Du Shijun, Nuerziba Aili, Yang Haiyan, Zhang Xiaozhe, Xia Yu. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830000, China
Funding program: Open Project of the State Key Laboratory of pathogenesis, Prevention and treatment of High Incidence Diseases in Central Asia Fund (SKL-HIDCA-2021-JH4)

Corresponding author: Xia Yu, E-mail: l501981@163.com

【Abstract】 Objective To compare the diagnostic value of metagenomics next-generation sequencing (mNGS) in etiological detection of diabetes mellitus complicated with community-acquired pneumonia (CAP). **Methods** The clinical data of 134 patients with diabetes mellitus complicated with community-acquired pneumonia who treated at the Respiratory Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from July 2021 to December 2024 were selected. All enrolled patients received The conventional microbiological tests (CMTs) and mNGS, and the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV), pathogen distribution and the consistency of detection results of the two methods were compared. The diagnostic efficiency of the two methods for diabetes mellitus complicated with community-acquired pneumonia was compared. **Results** Among 134 patients with DM complicated with CAP, the detection sensitivity of mNGS examination for infectious pathogens (94.3%) was higher than that of CMTs (78.3%), and the difference was statistically significant ($\chi^2=9.481, P=0.002$). However, in terms of detection efficacy (0.775), specificity (60.7%), PPV (90.09%), and NPV (73.91%), there was no statistically significant difference compared with mNGS ($P>0.05$). In terms of pathogen detection, the bacteria most frequently detected by mNGS were mycobacterium tuberculosis (19 cases). In terms of virus detection, the most frequently detected virus was human herpes virus (66 cases). The incidence of mixed infection detected by mNGS in diabetes mellitus patients with community-acquired pneumonia was 51.49% (69/134), and the most common type of mixed infection was bacteria-virus infection. **Conclusion** NGS can improve the pathogen detection rate of diabetes melli-

tus complicated with community-acquired pneumonia, effectively increase the detection efficiency of rare and special pathogens, and provide reasonable suggestions for the formulation of anti-infection treatment.

【Key words】 Metagenomics next-generation sequencing; Diabetes mellitus; Community-acquired pneumonia; Pathogens; Diagnostic value

社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 是一种发病率较高的感染性疾病,通常是指在医院外罹患的肺部炎性反应,包括具有明确潜伏期的病原体感染在入院后于潜伏期内发病的肺炎^[1]。而部分特殊人群对于 CAP 具有一定易感性,疾病进展快,需尽快明确病原体并予以对因治疗^[2]。糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种影响全身且较为常见的内分泌代谢性疾病。此类患者由于血液中胰岛素分泌不足、靶细胞胰岛素敏感性下降等因素引发全身代谢功能紊乱,继而出现炎症反应及肺间质、血管损伤^[3-4]。因此,此类患者更易并发 CAP,需早期明确病原体并调整患者治疗方案。传统检测方法 (CMTs) 检测时间较长,准确度欠佳,宏基因组二代测序 (metagenomics next-generation sequencing, mNGS) 检测速度快、覆盖病原体范围较广,具有无偏倚、敏感度较高等优势,是目前常用于临床工作的新兴检测方法^[5-6]。它能够对罕见、特殊病原体进行较为精准的检测,为临床医师提供较大帮助^[7-9]。本研究回顾性地选取 DM 合并 CAP 患者作为研究对象,分析 mNGS 在 DM 合并 CAP 患者中对病原微生物的诊断价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2021 年 7 月—2024 年 12 月在新疆医科大学第一附属医院呼吸中心就诊的 DM 合并 CAP 患者 134 例的临床资料。其中男 84 例,女 50 例,中位年龄 69 岁,吸烟史 27 例,DM 中位病程 7 年,慢性阻塞性肺疾病 9 例,高血压 68 例,冠心病 29 例。本研究已获得医院伦理委员会批准 (K202410-17),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

1.2.1 CAP 诊断标准: 根据《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (2016 年版)》制定^[10]。(1) 社区发病;(2) 肺炎相关临床表现:①新近出现的咳嗽、咯痰或原有呼吸道疾病症状加重,伴或不伴脓痰、胸痛、呼吸困难及咯血;②发热;③肺实变体征和/或闻及湿性啰音;④外周血白细胞计数 $\geq 10 \times 10^9/L$ 或 $< 4 \times 10^9/L$, 伴或不伴细胞核左移;(3) 胸部影像学检查显示新出现的斑片状浸润影、肺叶或段实变影、磨玻璃影或间质性改变伴或不伴胸腔积液。符合 (1) (3) 及

(2) 中任何 1 项并除外肺结核、肺部肿瘤、非感染性肺间质性疾病肺水肿、肺不张、肺栓塞、肺嗜酸粒细胞浸润症及肺血管炎等后,可建立临床诊断。

1.2.2 DM 诊断标准: 典型 DM 临床症状伴随相应检查指标^[11]。检查指标:(1) 随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$;(2) 空腹血糖 $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$;(3) OGTT 2 h $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$;(4) 糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ 。

1.2.3 纳入标准: (1) 年龄 18~90 岁;(2) 确诊为 DM 合并 CAP 患者;(3) 支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 被检至少 1 次 mNGS;(4) BALF 同步进行了传统检测方法,至少包括血液细菌培养+药敏或痰液细菌培养+药敏;

1.2.4 排除标准: (1) 未进行 mNGS 检查;(2) mNGS 无相匹配的传统检测方法;(3) 不可耐受支气管镜检查者;(4) 合并免疫功能缺陷病史或相关基础病的患者,如合并血液病或实体恶性肿瘤、结缔组织病及器官移植等;(5) 临床资料不完整。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 标本采集^[12]: 通过胸部影像学选择病变最显著部位,局限性病灶可选择新发或呈现进展趋势的病灶。支气管镜顶端嵌顿于病变肺段或亚段支气管开口位置,使用注射器将维持室温下的无菌生理盐水 20 ml 通过支气管镜操作通道分次快速注入,每次回收 5~15 ml,经 3~5 次灌洗后,以负压 25~100 mmHg 总共吸引回收 10~20 ml。通过聚丙烯容器收集标本 (BALF),标本交由基因公司进行检测。

1.3.2 CMTs 检测: 取 BALF 5 ml 进行细菌、真菌涂片与培养,并进行系统性真菌检测、结核分枝杆菌与利福平耐药基因快速检测 (Xpert MTB/RIF)。除此之外,对于高度怀疑结核病患者,需进一步完善 TB-DNA。若符合以上任意 1 项,可判断为 CMTs 阳性。

1.3.3 mNGS 检测: BALF 送至基因公司后,通过高通量的检测手段对样本中所提取到的核酸序列 (DNA 和 RNA) 进行分析,并与数据库中的微生物核酸序列进行对比,进而对病原体进行鉴定。通过 Illumina 高通量分析技术进行 mNGS 检测。mNGS 阳性结果标准:(1) 细菌 (不包括结核分枝杆菌)、真菌:检测到的病原体在属水平上的相对丰度 $> 30\%$,属于呼吸系统常见病原体且在同一属别中排名前 2 位;(2) 结核分枝杆

菌:检出至少 1 条特异性序列时,即有可能提示感染,需结合临床影像学及实验学等相关检查;(3)病毒:检出疱疹病毒时,检测到的病原体在属水平上的相对丰度>30%^[13-14]。若病原体符合上述条件之一,则定义为致病病原体。当检测结果提示 2 种或 2 种以上病原体感染时,则可定义为肺部混合感染。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估并比较 2 种检测方法在 DM 合并 CAP 患者中的敏感性与特异度、阳性预测值(PPV)和阴性预测值(NPV),评价 2 种检测方法病原体分布及检出结果的一致性,并计算混淆矩阵参数。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CMTs 与 mNGS 对 DM 合并 CAP 患者病原体检测的诊断价值比较 mNGS 检出感染病原体的敏感度高于 CMTs($P<0.01$),2 种检测方法的 AUC、特异度、PPV、NPV 比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1、图 1。

表 1 CMTs 与 mNGS 对 DM 合并 CAP 患者病原体检测的诊断价值比较

Tab.1 Diagnostic value of mNGS and CMTs for pathogen detection in patients mellitus with diabetes complicated with community-acquired pneumonia

项 目	AUC	95%CI	敏感度	特异度	PPV	NPV
CMTs	0.749	0.655~0.843	0.783	0.714	0.912	0.465
mNGS	0.775	0.681~0.870	0.943	0.607	0.901	0.739
χ^2 值	0.150		9.481	0.308	0.001	3.523
P 值	0.699		0.002	0.579	0.977	0.061

2.2 CMTs 与 mNGS 检出病原体种类 mNGS 检出结果显示,在细菌检测方面以结核分枝杆菌感染(19 例)、铜绿假单胞菌(18 例)、肺炎克雷伯杆菌(18 例)的检出率较高,同时也检出了纹带棒状杆菌、肺炎链球菌等细菌;而真菌检出率较高的是念珠菌(17 例)及曲霉菌(13 例),同时检出了耶氏肺孢子菌(6 例)。mNGS 检测结果提示,最常检测出的病毒为人疱疹病毒,其中以人疱疹病毒 4 型(22 例)感染为最常见。除此之外,还存在新型冠状病毒(4 例)、甲型流感病毒(3 例)感染。同时在非典型病原体检出方面,mNGS

检出了鹦鹉热衣原体感染 6 例。而在 CMTs 检测结果中,鲍曼不动杆菌(25 例)、肺炎克雷伯杆菌(19 例)、铜绿假单胞菌(12 例)为细菌感染的主要病原体,而在真菌检测方面则以念珠菌(72 例)、曲霉菌(19 例)居多。

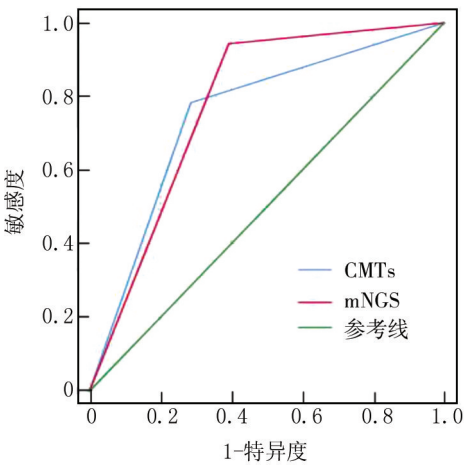


图 1 CMTs 与 mNGS 诊断 DM 合并 CAP 患者病原体检测的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for pathogen detection in the diagnosis of patients with DM combined with CAP using mNGS and CMTs

2.3 CMTs 阴性样本中通过 mNGS 鉴别的病原体 通过 CMTs 检测出的病原体阴性 43 例中,行 mNGS 检测出病原体阳性 30 例。通过 mNGS 检出主要细菌情况:结核分枝杆菌 5 例,金黄色葡萄球菌 2 例,大肠埃希菌 2 例;检出真菌情况:白色假丝酵母菌 3 例,黑曲霉菌 1 例。在上述检测结果中,mNGS 检出最多的病毒类型为人疱疹病毒 4 型 7 例,其次为人疱疹病毒 1 型 4 例、人疱疹病毒 7 型 3 例及人疱疹病毒 5 型 2 例。

2.4 mNGS 阴性样本中通过 CMTs 鉴别的病原体 通过 mNGS 检测出为阴性结果的 23 例样本中,行 CMTs 检测出 10 例阳性结果,其中白色念珠菌 5 例。

2.5 mNGS 与 CMTs 检出一致性分析 DM 合并 CAP 患者 134 例中,mNGS 和 CMTs 检查后均为阳性 81 例(60.45%),均为阴性 13 例(9.70%);mNGS 检测阳性 30 例(22.39%),CMTs 检测阳性 10 例(7.46%)。在 2 种检测方法均为阳性的 81 例样本中,mNGS 与 CMTs 检测完全一致 9 例(11.11%),部分一致 39 例(48.15%),完全不一致 33 例(40.74%),见图 2。

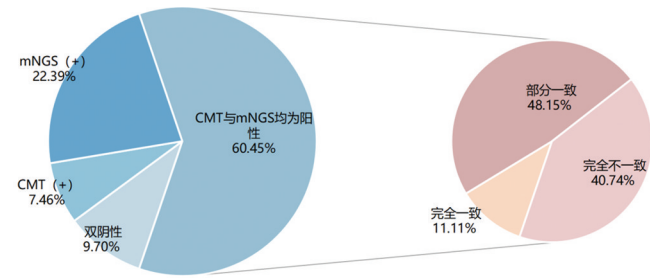


图 2 mNGS 与 CMTs 检测病原体的一致性比较

Fig.2 The consistency of mNGS with conventional microbiological tests for pathogens

2.6 mNGS 与 CMTs 对 DM 合并 CAP 患者混合感染检出率的比较 mNGS 检测结果表明,DM 合并 CAP 患者单一感染发生率为 31.34% (42/134),以细菌感染为主 (59.52%, 25/42),混合感染发生率为 51.49% (69/134),最常见的是细菌—病毒感染 (28.99%, 20/69),其次为细菌—真菌感染 (18.84%, 13/69)、细菌—细菌 (17.39%, 12/69)、细菌—真菌—病毒感染 (11.59%, 8/69)。在 CMTs 检测方法中,单一感染占 35.82% (48/134),其中以细菌感染最为常见 (50.00%, 24/48),混合感染检出率为 32.84% (44/134),最常见的混合感染类型为细菌—细菌感染 (81.82%, 36/44),见图 3。

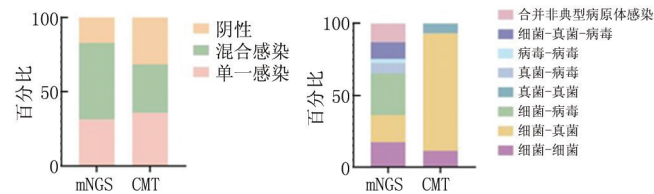


图 3 mNGS 与 CMTs 对 DM 合并 CAP 患者混合感染检出率的比较

Fig.3 Detection of mixed infections in DM combined with CAP patients by mNGS and CMTs

3 讨论

本研究回顾性选取了 DM 合并 CAP 患者作为研究对象,旨在评价 BALF 的 mNGS 对 DM 合并 CAP 患者的病原学检测及其诊断价值。随着气候环境的变化及年龄的增长,CAP 的发病率较前呈现出上升趋势,这对于老年人及免疫功能相对低下的人群带来了较为严重的影响。DM 患者通常以高血糖为主要临床特征,而长期高血糖会通过多种机制影响机体免疫功能,导致免疫功能受损,从而增加感染风险^[15-16]。研究表

明,高血糖还可能为某些病原体(如肺炎克雷伯杆菌、金黄色葡萄球菌等)提供有利的生长环境,增强其毒力及耐药性^[17-18]。故此类患者合并 CAP 时,疾病进展速度较快,病原体类型较为繁杂,因此,需精确识别病原体并制订相应治疗方案,而治疗期间最关键的问题是找到病原体,明确患者感染类型^[19-20]。传统检测方法对病原体检测的准确度、时效性等方面具有一定局限性,而且无法快速诊断罕见及特殊病原体,而 mNGS 因敏感度较高、诊断范围较广等优势,在感染性疾病诊治方面起到了较为重要的作用。

本研究中 mNGS 敏感度高于传统检测方法,其差异具有统计学意义,而检测效能、特异度、PPV 及 NPV 等差异无统计学意义。由此说明,mNGS 能够对病原体进行无偏倚的检测,且能揭示更广泛的病原体谱。而传统检测方法易受到抗生素、患者自身免疫功能状态、实验引物等因素影响,从而导致对于部分病原体检测方面存在一定困难,与之前部分研究结果相似^[21-22]。同时,Jin 等^[23]对 246 例疑似肺部感染患者分别进行 mNGS 及 CMTs 检测后,发现 mNGS 在病原体检出敏感度方面显著高于 CMTs。在检出病原体类型方面,传统检测方法对于念珠菌及曲霉菌的检出方面呈现出较大优势,而 mNGS 对病毒及罕见病原体的检出率较高。mNGS 具有覆盖病原体范围较广的优势,可以检出较为丰富的病原体类型,上述观点及结论与此前的研究结果一致^[24]。研究表明,DM 患者由于机体防御能力减弱、血糖升高及肺部微血管病变从而易受曲霉菌、隐球菌等真菌感染^[25]。此结果与本研究不一致,考虑与以下几方面相关,首先,部分真菌胞壁较厚,mNGS 检测过程中可能出现 DNA 提取率较低的情况,此外,CMTs 存在痰液假阳性的可能。因此,在临床解读过程中,需结合患者临床表现、CMTs、mNGS 检测结果共同评估患者病情,以便制订有效治疗方案,从而提高患者的治疗效果。

本研究中 mNGS 检出的致病病原体中较为常见的有结核分枝杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌、纹带棒状杆菌等,真菌中以念珠菌感染较为多见,病毒感染则以人疱疹病毒感染较为常见。在所有病原体检出中,结核分枝杆菌和铜绿假单胞菌及肺炎克雷伯杆菌占比相对较高,而在既往研究中发现,DM 患者中肺炎克雷伯菌、屎肠球菌及肺炎链球菌检出数量较多^[20]。而本研究中结核分枝杆菌及铜绿假单胞菌更常见,考虑与以下两方面相关,首先,本研究纳入患者曾于外院经验性使用抗生素治疗,效果欠佳后转入笔者医院继续治疗;其次,部分患者自身基础疾病较多,进入重症

监护室进一步治疗。此外,DM 患者由于自身代谢功能紊乱导致机体免疫功能受损,在感染结核分枝杆菌后更易发展为结核病,同时新疆为结核病高发地,因此大大增加了结核分枝杆菌的感染风险^[26]。

在 mNGS 与传统检测方法检出一致性方面,笔者发现仅有 9 例(11.11%)检测到了完全一致的病原体,考虑可能与 mNGS 覆盖病原体范围较广及受定植菌、污染菌影响相关。因此,mNGS 检测结果的解读需要与临床实际情况相结合。43 例样本通过传统检测方法检出为阴性结果,但再次送检 mNGS 后发现其中 30 例为阳性结果,考虑传统检测方法可能更适用于人类表皮组织的正常菌群检测,而 mNGS 对于特殊、潜在病原体感染检测更为精准。而 Xie 等^[27]通过研究发现,47.9%的患者通过传统方法检测后并未检测到病原体,而再次送检 mNGS 后呈现出阳性结果,这与本研究结果相似。通过 mNGS 检测为阴性的 23 例样本,完善传统检测方法后得到阳性结果 10 例,其中 5 例为白色念珠菌,考虑与以下两方面相关,首先,患者样本需送至第三方检测机构完成,因此需经历送检时间;其次,本研究纳入的 CMTs 的检测样本中部分为 BALF 及痰液,因此存在口腔定植菌污染的可能,从而影响样本检测及病原体的检出情况。因此在临床决策方面,临床医生也不能完全依赖 mNGS 检测结果,需要与患者的临床症状、体征及影像学表现等相结合,从而提高临床决策的准确性,精准指导患者治疗。此外,在 2 种检测方法均为阳性的患者中,发现 40.74% 的检出结果完全不一致。这与既往的研究结果具有相似的结论^[24,28]。这些不同病原体的检出结果可能会误导临床医生的决策制订,考虑与病原体的培养条件或样本受到污染相关。因此,当 2 种检测结果不一致时,可根据患者的临床表现及相关检查结果综合评估病情,或采取其余样本再次进行检测。

本研究结果表明,DM 合并 CAP 患者共有 69 例(51.49%)发生肺部混合感染,在感染类型上以细菌-病毒感染最多见。其中最常合并的病毒类型为人类疱疹病毒感染,这考虑与新型冠状病毒感染后机体抵抗力欠佳相关。此外,Voiriot 通过研究结果表明,细菌-病毒感染预后差且病程较为复杂^[29]。而本研究存在一定局限性的是 mNGS 对于病毒及支原体检出方面具有一定优势,但传统检测方法对于病毒及支原体感染方面检测程度较差,在细菌、真菌检测方面具有一定优势,因此会导致传统检测方法对病毒及非典型病原体混合感染的检出存在一定缺陷。在肺部混合感染患者治疗方案的制订过程中,需尽早明确病原体类型、及时

调整抗生素治疗方案,mNGS 具有检测速度快、准确性高、覆盖病原体范围广等优势,可有效帮助临床医生制订诊疗策略,有助于患者病情康复。

本研究也存在一定局限性。首先,本研究的研究样本较为有限,需要进一步扩大试验规模从而进行验证。其次,在血糖控制方面,未对患者发病前的血糖及糖化血红蛋白进行记录,导致对患者血糖控制效果评估欠佳。此外,mNGS 检测费用较高,部分患者由于经费受限未进行 mNGS 检测^[22]。关于 mNGS 检测结果解读方面,仍缺少相应标准,需要制定标准后使 mNGS 得到进一步规范^[30-31]。BALF 标本存在口腔定植菌或污染菌影响,需排除定植菌及污染菌等。

4 结 论

综上所述,传统检测方法对于已知病原体、皮肤及浅表组织的病原体检测较为精准,而 mNGS 对特殊、罕见及潜在病原体的检出方面具有一定优势,但在皮肤及浅表组织检出方面仍有一定不足,因此,两者可在临床诊治过程中相互结合以提高其诊断效能。对于 DM 合并 CAP 患者,病情较重或难以鉴别感染病原体时,可选择 BALF 完善 mNGS 检测,尽快提供相应的诊断依据,进而指导抗生素治疗方案的合理化调整。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杜爽琪:设计研究方案,实施研究过程,分析试验数据,论文撰写;努尔孜巴·艾力、杨海燕、张晓哲:资料搜集整理;夏宇:选择课题,论文修改,论文审核

参考文献

- [1] Davis D, Thadhani J, Choudhary V, et al. Advancements in the management of severe community-acquired pneumonia: A comprehensive narrative review [J]. *Cureus*, 2023, 2023, 15 (10): e46893. DOI: 10.7759/cureus.46893.
- [2] Mehta PB, Gosmanov AR. Inpatient glycemic control and community-acquired pneumonia outcomes in the pre-COVID-19 era: Reviewing the evidence to pave the road for future studies [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2022, 10 (4): e003011. DOI: 10.1136/bmjdr-2022-003011.
- [3] 杨力航,刘小令,李晶慧,等. 2 型糖尿病合并社区获得性肺炎住院患者短期死亡风险预测模型的构建 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2023, 15 (11): 1068-1075. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20230924-00185.
- [4] Barmanray RD, Cheuk N, Furlanos S, et al. In-hospital hyperglycemia but not diabetes mellitus alone is associated with increased in-hospital mortality in community-acquired pneumonia (CAP): A systematic review and meta-analysis of observational studies prior to COVID-19 [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2022, 10 (4): e002880. DOI: 10.1136/bmjdr-2022-002880.
- [5] 张天明,王虹. 血浆游离 DNA 宏基因组二代测序在感染性疾病诊断中的研究进展 [J]. *国际呼吸杂志*, 2022, 42 (16): 1255-

- 1262.DOI:10.3760/cma.j.cn131368-20220510-00374.
- [6] Zhou X, Wu H, Ruan Q, et al. Clinical evaluation of diagnosis efficacy of active Mycobacterium tuberculosis complex infection via metagenomic next-generation sequencing of direct clinical samples [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 18(9): 351. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00351.
- [7] Dulanto Chiang A, Dekker JP. From the pipeline to the bedside: Advances and challenges in clinical metagenomics [J]. The Journal of Infectious Diseases, 2020, 221(S3): S331-S340. DOI: 10.1093/infdis/jiz151.
- [8] Chiu Charles Y, Miller Steven A. Clinical metagenomics [J]. Nature Reviews, Genetics, 2019, 20(6): 341-355. DOI: 10.1038/s41576-019-0113-7.
- [9] 郑智俊,秦环龙,秦楠.新型冠状病毒肺炎与 mNGS 技术 [J].中国微生物学杂志, 2020, 32(8): 905-907. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202008008.
- [10] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [12] 孟现林,张蕾,范晓钦,等.宏基因组二代测序技术检测支气管肺泡灌洗液中病原体对器官移植患者肺部感染的诊断价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(12): 1440-1446. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211008-01439.
- [13] 中华医学会细菌感染与耐药防治分会. 呼吸系统感染中宏基因组测序技术临床应用与结果解读专家共识 [J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(2): 90-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.02.002.
- [14] Miao Q, Ma Y, Wang Q, et al. Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing when applied to clinical practice [J]. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2018, 67(S2): S231-S240. DOI: 10.1093/cid/ciy693.
- [15] 程思珺,陈愉. 糖尿病患者代谢紊乱对肺部细菌感染的影响 [J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(24): 1881-1885. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20200924-00865.
- [16] Kolahian S, Leiss V, Nürnberg B. Diabetic lung disease: Fact or fiction [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2019, 20(3): 303-319. DOI: 10.1007/s11154-019-09516-w.
- [17] Liu B, Yi H, Fang J, et al. Antimicrobial resistance and risk factors for mortality of pneumonia caused by Klebsiella pneumoniae among diabetics: A retrospective study conducted in Shanghai, China [J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 1089-1098. DOI: 10.2147/IDR.S199642.
- [18] Gupta K, Martinello RA, Young M, et al. MRSA nasal carriage patterns and the subsequent risk of conversion between patterns, infection, and death [J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53674. DOI: 10.1371/journal.pone.0053674.
- [19] Dib RW, Hachem RY, Chافتari AM, et al. Treating invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancy: Diagnostic-driven approach versus empiric therapies [J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 656. DOI: 10.1186/s12879-018-3584-9.
- [20] Zhang S, Ou J, Tan Y, et al. Metagenomic next-generation sequencing for pulmonary infections diagnosis in patients with diabetes [J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1): 142. DOI: 10.1186/s12890-023-02441-4.
- [21] Cai Y, Fang X, Chen Y, et al. Metagenomic next generation sequencing improves diagnosis of prosthetic joint infection by detecting the presence of bacteria in periprosthetic tissues [J]. Int J Infect Dis, 2020, 96: 573-578. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.125.
- [22] Huang J, Jiang E, Yang D, et al. Metagenomic next-generation sequencing versus traditional pathogen detection in the diagnosis of peripheral pulmonary infectious lesions [J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 567-576. DOI: 10.2147/IDR.S235182.
- [23] Jin X, Li J, Shao M, et al. Improving suspected pulmonary infection diagnosis by bronchoalveolar lavage fluid metagenomic next-generation sequencing: A multicenter retrospective study [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(4): e0247321. DOI: 10.1128/spectrum.02473-21.
- [24] Wang J, Han Y, Feng J. Metagenomic next-generation sequencing for mixed pulmonary infection diagnosis [J]. BMC Pulm Med, 2019, 19(1): 252. DOI: 10.1186/s12890-019-1022-4.
- [25] 夏初,许向华,黄怡. 糖尿病合并侵袭性肺真菌感染的研究进展 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(2): 128-131. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200509-00573.
- [26] Guo S, Lei S, Palittapongarnpim P, et al. Association between Mycobacterium tuberculosis genotype and diabetes mellitus/hypertension: A molecular study [J]. BMC Infect Dis, 2022, 22(1): 401. DOI: 10.1186/s12879-022-07344-z.
- [27] Xie G, Zhao B, Wang X, et al. Exploring the clinical utility of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of pulmonary infection [J]. Infect Dis Ther, 2021, 10(3): 1419-1435. DOI: 10.1007/s40121-021-00476-w.
- [28] Fang X, Mei Q, Fan X, et al. Diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing for the detection of pathogens in bronchoalveolar lavage fluid in ventilator-associated pneumonia patients [J]. Front Microbiol, 2020, 11: 599756. DOI: 10.3389/fmicb.2020.599756.
- [29] Voiriot G, Visseaux B, Cohen J, et al. Viral-bacterial coinfection affects the presentation and alters the prognosis of severe community-acquired pneumonia [J]. Crit Care, 2016, 20(1): 375. DOI: 10.1186/s13054-016-1517-9.
- [30] Huang C, Chen H, Ding Y, et al. A microbial world: Could metagenomic next-generation sequencing be involved in acute respiratory failure [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 738074. DOI: 10.3389/fcimb.2021.738074.
- [31] Chen P, Sun W, He Y. Comparison of the next-generation sequencing (NGS) technology with culture methods in the diagnosis of bacterial and fungal infections [J]. J Thorac Dis, 2020, 12(9): 4924-4929. DOI: 10.21037/jtd-20-930.

(收稿日期:2025-06-05)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.003

呼吸系统疾病专题

外周血 CXCL10、eHSP72 在急性呼吸衰竭患者中的表达及临床意义

何瑞锋, 庞日成, 郑衍创, 李军



基金项目: 广东省自然科学基金资助项目 (2024A1515012478)

作者单位: 519000 广东珠海, 南方医科大学附属珠海医院/珠海市中西医结合医院急诊内科 (何瑞锋、郑衍创、李军),

重症医学科 (庞日成)

通信作者: 李军, E-mail: 469273598@qq.com

【摘要】目的 探讨外周血 CXC 趋化因子配体 10 (CXCL10)、细胞外热休克蛋白 72 (eHSP72) 与急性呼吸衰竭 (ARF) 患者病情和预后的关系。方法 选取 2020 年 2 月—2024 年 6 月南方医科大学附属珠海医院/珠海市中西医结合医院急诊内科收治的 ARF 患者 359 例, 根据氧合指数 (OI) 将 ARF 患者分为轻度组 (201~300 mmHg, 102 例)、中度组 (101~200 mmHg, 157 例)、重度组 (≤ 100 mmHg, 93 例); 根据 ARF 患者住院 28 d 内死亡情况, 将患者分为死亡组 (106 例) 和存活组 (253 例)。多因素 Logistic 回归分析 ARF 患者不良预后的影响因素; 受试者工作特征曲线 (ROC) 评估外周血 CXCL10、eHSP72 水平对 ARF 患者住院 28 d 内死亡的预测价值。结果 ARF 患者外周血 CXCL10、eHSP72 水平比较, 重度组 > 中度组 > 轻度组 ($F/P = 371.739 / < 0.001, 629.200 / < 0.001$); 死亡组 ARF 患者外周血 CXCL10、eHSP72 水平高于存活组 ($t/P = 23.237 / < 0.001, 22.232 / < 0.001$); 多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄偏大、重度 ARF、高水平 CXCL10、高水平 eHSP72 是 ARF 患者住院 28 d 内死亡的独立危险因素 [$OR (95\% CI) = 3.762 (1.668 \sim 8.486), 2.640 (1.249 \sim 5.583), 2.201 (1.218 \sim 3.979), 1.864 (1.149 \sim 3.026)$]; CXCL10、eHSP72 及二者联合预测 ARF 患者住院 28 d 内死亡的 AUC 分别为 0.731、0.733、0.890, 二者联合预测的曲线下面积高于 CXCL10、eHSP72 单独预测 ($Z/P = 5.404 / < 0.001, 5.032 / < 0.001$)。结论 ARF 患者外周血 CXCL10、eHSP72 水平显著增高, 且与病情加重以及预后不良有关, 联合检测 CXCL10、eHSP72 可提高对 ARF 患者预后的预测价值。

【关键词】急性呼吸衰竭; CXC 趋化因子配体 10; 细胞外热休克蛋白 72; 病情严重程度; 预后; 预测价值

【中图分类号】R563.8

【文献标识码】A

The expression and clinical significance of CXCL10 and eHSP72 in peripheral blood of patients with acute respiratory failure He Ruifeng*, Pang Richeng, Zheng Yanchuang, Li Jun. *Emergency Internal Medicine, Zhuhai Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital/Zhuhai Hospital Affiliated to Southern Medical University, Guangdong, Zhuhai 519000, China

Funding program: Guangdong Provincial Natural Science Foundation (2024A1515012478)

Corresponding author: Li Jun, E-mail: 469273598@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the relationship between peripheral blood CXC chemokine ligand 10 (CXCL10), extracellular heat shock protein 72 (eHSP72), and the condition and prognosis of patients with acute respiratory failure (ARF). Methods A total of 359 patients with ARF admitted to the Department of Emergency Medicine of Zhuhai Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine / Zhuhai Hospital Affiliated to Southern Medical University from February 2020 to June 2024 were selected. According to the oxygenation index (OI), they were divided into a mild group (201~300 mmHg, 102 cases), a moderate group (101~200 mmHg, 157 cases), and a severe group (≤ 100 mmHg, 93 cases). The levels of CXCL10 and eHSP72 in peripheral blood were detected. Deaths of ARF patients within 28 days of hospitalization were recorded, and patients were categorized into a death group and a survival group. Risk factors affecting death within 28 days and the predictive value of CXCL10 and eHSP72 for mortality were analyzed. Results The levels of CXCL10 and eHSP72 in peripheral blood of ARF patients were higher in the severe group than in the moderate group, and higher in the moderate group than in the mild group ($F/P = 371.739 / < 0.001, 629.200 / < 0.001$). Among the 359 patients, 106 died and 253 survived. The levels of CXCL10 and eHSP72 in the death group were higher than those in the survival group ($t/P = 23.237 / <$

0.001, 22.232/ <0.001). Multivariate logistic regression analysis showed that older age, severe ARF, high CXCL10 level, and high eHSP72 level were risk factors for death within 28 days of hospitalization [$OR(95\% CI)=3.762(1.668-8.486), 2.640(1.249-5.583), 2.201(1.218-3.979), 1.864(1.149-3.026)$]. The AUCs of CXCL10, eHSP72, and their combination in predicting 28-day mortality were 0.731, 0.733, and 0.890, respectively. The AUC of the combination was higher than that of CXCL10 or eHSP72 alone ($Z=5.404, 5.032$, both $P<0.001$). **Conclusion** The levels of CXCL10 and eHSP72 in peripheral blood of ARF patients are significantly increased and are associated with disease severity and poor prognosis. The combination of CXCL10 and eHSP72 improves predictive value for the prognosis of ARF patients.

【Key words】 Acute respiratory failure; CXCL10; extracellular 72 kDa-heat shock protein; Severity of illness; Prognosis; Predictive value

急性呼吸衰竭(acute respiratory failure, ARF)是指肺通气和气体交换功能急性衰竭,由于呼吸系统功能恶化,不能满足机体氧合、通气或代谢需求,往往导致酸碱平衡紊乱并危及生命^[1]。CXC 趋化因子配体 10 (CXC chemokine ligand-10, CXCL10)能驱使巨噬细胞向肺部募集并诱导肺部炎症反应,参与急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征的发病过程^[2]。细胞外热休克蛋白 72 (extracellular 72 kDa-heat shock protein, eHSP72)具有促炎和促凋亡功能,研究显示与健康个体相比,重症新型冠状病毒感染患者血浆 eHSP72 水平显著增高,提示 eHSP72 参与重症肺部感染和损伤过程^[3-4]。本研究拟探讨 CXCL10、eHSP72 与 ARF 患者病情及预后之间的关系,旨在为临床预后评估提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 2 月—2024 年 6 月南方医科大学附属珠海医院/珠海市中西医结合医院急诊内科收治的 ARF 患者 359 例,男 221 例,女 138 例;年龄 43~67(55.74 $\pm$ 9.67)岁;吸烟史 191 例,饮酒史 154 例;合并症:高血压 174 例,高脂血症 155 例,糖尿病 190 例,心血管疾病 77 例;ARF 病因:慢性阻塞性肺疾病急性发作 148 例,脓毒症 102 例,重症肺炎 88 例,其他 21 例。根据氧合指数(OI)将 ARF 患者分为轻度组(201~300 mmHg, 109 例)、中度组(101~200 mmHg, 157 例)、重度组(≤ 100 mmHg, 93 例)^[5]。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2020-KL004-02),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通过血气分析、肺功能检查和临床表现确诊为 ARF^[6];②临床资料完整;③年龄 18~80 岁。(2)排除标准:①患有其他呼吸系统疾病;②心、肝、肾或其他器官功能障碍;③恶性肿瘤或先天性免疫系统疾病;④住院时间 <24 h。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集患者基本临床资料,包括性别、年龄、体质指数、吸烟史、饮酒史、基础疾病

(高血压、高脂血症、糖尿病、心血管疾病)、ARF 病因(慢性阻塞性肺疾病急性发作、脓毒症、重症肺炎)、ARF 严重程度、住院治疗情况(氧疗、无创正压通气、有创机械通气、抗感染、应用糖皮质激素)、急性生理与慢性健康状况评分 II (APACHE II)评分^[7]、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分^[8]以及实验室指标(白细胞计数、中性粒细胞计数、总胆红素、尿素氮、血肌酐、乳酸脱氢酶、C 反应蛋白、红细胞沉降率、凝血酶原时间、D-二聚体)等。

1.3.2 外周血 CXCL10、eHSP72 水平检测:ARF 患者入组当日治疗前采集肘静脉血 2 ml 注入含乙二胺四乙酸钠抗凝试管混匀备检。应用酶联免疫吸附试验检测 CXCL10(上海沪震实业有限公司 CXCL10 试剂盒,货号 HZ-0102)、eHSP72(武汉艾美捷科技有限公司 eHSP72 试剂盒,货号 ENZ-KIT-101),并在 MR-96A 酶标仪(深圳迈瑞国际医疗股份有限公司生产)450 nm 处定量检测外周血 CXCL10、eHSP72 水平。

1.3.3 预后评估:统计 ARF 患者入院 28 d 内死亡情况,并据此将患者分为死亡组(106 例)和存活组(253 例)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 29.0 统计学软件分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 student-*t* 检验或单因素方差分析(两两比较采用 LSD-*t* 检验);计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用卡方检验;多因素 Logistic 回归分析 ARF 患者不良预后的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估外周血 CXCL10、eHSP72 水平对 ARF 患者住院 28 d 内死亡的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病情 ARF 患者外周血 CXCL10、eHSP72 水平比较 ARF 患者外周血 CXCL10、eHSP72 水平比较,重度组 $>$ 中度组 $>$ 轻度组($P<0.01$),见表 1。

2.2 不同预后 ARF 患者外周血 CXCL10、eHSP72 水平比较 359 例 ARF 患者中死亡 106 例(29.53%),存活 253 例(70.47%)。死亡组 ARF 患者外周血 CXCL10、eHSP72 水平高于存活组($P<0.01$),见表 2。

表 1 不同病情 ARF 患者外周血 CXCL10、eHSP72 水平比较
($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of peripheral blood CXCL10 and eHSP72 levels in ARF patients with different disease severities

组 别	例数	CXCL10(ng/L)	eHSP72(μg/L)
轻度组	109	63.26±13.07	153.24±15.46
中度组	157	102.34±19.52	201.42±21.07
重度组	93	136.56±23.87	282.06±39.51
F 值		371.739	629.200
P 值		<0.001	<0.001

2.3 不同预后 ARF 患者临床资料比较 与存活组比较,死亡组年龄大,高血压、糖尿病、重度 ARF 比例高,APACHE II 评分、SOFA 评分高,C 反应蛋白、D-二聚体

水平高($P<0.01$);2 组其他临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 2 存活组与死亡组 ARF 患者外周血 CXCL10、eHSP72 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of peripheral Blood CXCL10 and eHSP72 levels between survival and non-survival groups of ARF patients

组 别	例数	CXCL10(ng/L)	eHSP72(μg/L)
存活组	253	85.04±14.18	180.90±28.41
死亡组	106	129.30±20.95	261.49±37.42
t 值		23.237	22.232
P 值		<0.001	<0.001

表 3 存活组与死亡组 ARF 患者临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical data between survival and non-survival groups of ARF patients

项 目		存活组($n=253$)	死亡组($n=106$)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	159(62.85)	62(58.49)	0.599	0.439
	女	94(37.15)	44(41.51)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		54.12±10.20	59.61±12.41	4.355	<0.001
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)		23.61±1.38	23.91±1.50	1.831	0.068
吸烟史[例(%)]		133(52.57)	58(54.72)	0.138	0.710
饮酒史[例(%)]		103(40.71)	51(48.11)	1.671	0.196
基础疾病[例(%)]	高血压	109(43.08)	65(61.32)	9.948	0.002
	高脂血症	106(41.90)	49(46.23)	0.571	0.450
	糖尿病	121(47.83)	69(65.09)	8.941	0.003
	心血管疾病	51(20.16)	26(24.53)	0.847	0.357
	慢阻肺急性发作	105(41.50)	43(40.57)	0.062	0.996
ARF 病因[例(%)]	脓毒症	71(28.06)	31(29.25)	29.797	<0.001
	重症肺炎	62(24.51)	26(24.53)		
	其他	15(5.93)	6(5.66)		
	轻度	83(32.81)	26(24.53)		
	中度	125(49.40)	32(30.19)		
ARF 严重程度[例(%)]	重度	45(17.79)	48(45.28)		
	氧疗	41(16.21)	11(10.38)	2.049	0.152
	无创正压通气	95(37.55)	50(47.17)	2.872	0.090
住院治疗情况[例(%)]	有创机械通气	117(46.25)	45(42.45)	0.434	0.510
	抗感染	175(69.17)	72(67.92)	0.054	0.816
	应用糖皮质激素	122(48.22)	53(50.00)	0.095	0.758
APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$,分)		16.35±3.08	19.63±4.74	7.772	<0.001
SOFA 评分($\bar{x}\pm s$,分)		9.35±2.28	11.42±2.61	7.512	<0.001
白细胞计数($\times 10^9$ /L)		11.46±2.51	12.02±2.93	1.833	0.068
中性粒细胞计数($\times 10^9$ /L)		8.97±2.03	9.35±2.41	1.528	0.127
总胆红素(μmol/L)		15.73±3.92	16.30±4.09	1.241	0.216
尿素氮(mmol/L)		6.87±2.08	6.98±2.17	0.451	0.652
血肌酐(μmol/L)		95.17±18.27	95.46±18.46	0.137	0.891
乳酸脱氢酶(U/L)		179.35±42.89	187.26±43.07	1.592	0.112
C 反应蛋白(mg/L)		12.34±2.79	15.32±4.61	7.515	<0.001
红细胞沉降率(mm/h)		12.91±1.33	13.02±1.24	0.729	0.467
凝血酶原时间(s)		12.17±0.53	12.21±0.64	0.612	0.541
D-二聚体(mg/L)		0.56±0.12	0.69±0.13	9.133	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 ARF 患者不良预后的影响因素 以 ARF 患者不良预后为因变量,以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:年龄偏大、重度 ARF、高水平 CXCL10、高水平 eHSP72 是 ARF 患者住院 28 d 内死亡的独立危险因素($P<0.01$),见表 4。

表 4 影响 ARF 患者不良预后的多因素 Logistic 回归分析
Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing poor prognosis in ARF patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄大	1.325	0.415	10.193	<0.001	3.762	1.668~8.486
高血压	0.206	0.179	1.324	0.341	1.228	0.865~1.745
糖尿病	0.186	0.170	1.197	0.612	1.204	0.863~1.681
重度 ARF	0.971	0.382	6.461	<0.001	2.640	1.249~5.583
APACHE II 评分高	0.323	0.284	1.293	0.512	1.381	0.792~2.410
SOFA 评分高	0.345	0.299	1.331	0.469	1.411	0.786~2.537
C 反应蛋白高	0.143	0.129	1.228	0.563	1.153	0.896~1.486
D-二聚体高	0.185	0.177	1.092	0.798	1.203	0.851~1.702
CXCL10 高	0.789	0.302	6.825	<0.001	2.201	1.218~3.979
eHSP72 高	0.623	0.247	6.361	<0.001	1.864	1.149~3.026

2.5 外周血 CXCL10、eHSP72 水平对 ARF 患者住院 28 d 内死亡的预测价值 绘制 CXCL10、eHSP72 预测 ARF 患者不良预后的预测效能 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示: CXCL10、eHSP72 及二者联合预测 ARF 患者住院 28 d 内死亡的 AUC 分别为 0.731、0.733、0.890,二者联合预测的 AUC 高于 CXCL10、eHSP72 单独预测 ($Z/P = 5.404/<0.001$ 、 $5.032/<0.001$),见表 5、图 1。

表 5 外周血 CXCL10、eHSP72 水平对 ARF 患者住院 28 d 内死亡的预测价值

Tab.5 Predictive value of peripheral blood CXCL10 and eHSP72 levels for death within 28 days of hospitalization in ARF patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
CXCL10	112.41 ng/L	0.731	0.682~0.776	0.698	0.806	0.504
eHSP72	230.24 μ g/L	0.733	0.684~0.778	0.736	0.783	0.519
二者联合		0.890	0.853~0.920	0.962	0.787	0.749

3 讨 论

ARF 是一种由各种肺内和肺外因素引起的严重肺部炎症反应综合征,表现为由氧合不足而导致的呼吸衰竭,尽管目前医学界进行了数十年的研究和大量的临床试验,但仍然缺乏有效的治疗药物和方法,病死率依然很高^[9-10]。ARF 发病过程涉及免疫细胞的激

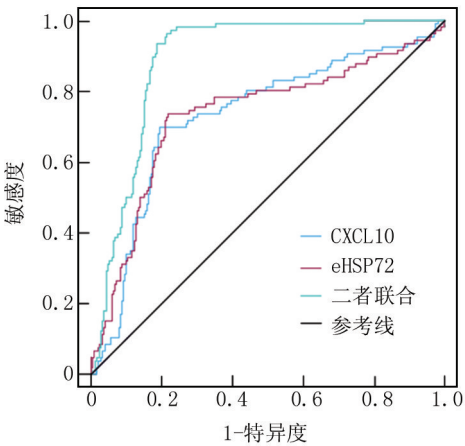


图 1 外周血 CXCL10、eHSP72 水平预测 ARF 患者住院 28 d 内死亡的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of peripheral blood CXCL10 and eHSP72 levels for predicting death within 28 days of hospitalization in ARF patients

活,促炎细胞因子和趋化因子的级联释放,促炎细胞因子和趋化因子能引起肺部广泛炎症反应,导致肺血管内皮损伤,增加血管通透性,引起肺水肿和肺毛细血管静水压增高,造成肺通气不足,肺泡弥散功能和换气功能障碍,继而出现呼吸频率增加、端坐呼吸等 ARF 症状^[11]。

CXCL10 是一种趋化因子配体,通过与其受体 C-X-C 基序趋化因子受体 3 (CXCR3) 结合触发趋化性,激活 Toll 样受体/核因子- κ B 信号通路,刺激炎症细胞的募集和激活,诱导炎症级联反应^[12-13]。在脓毒症诱导的急性肺损伤小鼠模型中可观察到 CXCL10-CXCR3 轴处于激活状态,并参与免疫细胞运输和促炎信号传导过程,与急性肺损伤的恶化有关^[14]。CXCL10 在呼吸机诱导的肺损伤中高表达,并通过 CXCL10/CXCR3 介导肥大细胞趋化性和炎症反应,参与肺损伤过程^[15]。本研究发现,CXCL10 与 ARF 病情严重程度及其住院 28 d 内死亡有关,提示 CXCL10 可能参与 ARF 病情进展过程。但是具体的机制尚不清楚,推测可能为:巨噬细胞是先天免疫细胞的主要类型,分布在肺微环境中,响应炎症反应、损伤等刺激后激活并发生表型转化,M1 巨噬细胞极化和促炎细胞因子的产生是导致肺部炎症反应和肺损伤的关键因素。CXCL10 不仅由巨噬细胞分泌,而且还激活并吸引巨噬细胞进入肺组织,诱导巨噬细胞 M1 极化,上调白介素-6 和肿瘤坏死因子- α 水平,加重肺部炎症反应和组织损伤,继而导致呼吸功能衰竭。活化中性粒细胞的积累与肺部炎症反应损伤以及呼吸功能衰竭也有

关,CXCL10 高表达能活化中性粒细胞,活化后中性粒细胞具有强大的趋化性和黏附性,能导致肺组织炎症反应、结构破坏、肺循环中断以及气体交换受限,引起呼吸衰竭^[16-18]。因此当 ARF 患者外周血 CXCL10 水平增高时,能警示病情较重以及不良预后风险。

HSP72 是一种黏附分子,在细胞内具有抗炎、抗凋亡和细胞保护作用,被释放到细胞外环境时,eHSP72 与 Toll 样受体结合,激活髓样分化因子 88、Toll/白介素-1 受体相关蛋白、促进核因子- κ B 和 c-Jun 氨基末端激酶等促炎途径,参与炎症反应过程,eHSP72 还能刺激免疫炎症反应系统,增强中性粒细胞的趋化性,同时促进各种免疫细胞释放细胞因子,触发促炎级联反应^[19-21]。本研究发现,eHSP72 与 ARF 病情也有关,eHSP72 水平增高是 ARF 患者院内 28 d 死亡的危险因素。eHSP72 如何参与 ARF 发病进程尚不清楚,分析可能的原因为 eHSP72 过高会导致细胞失去其蛋白质稳态性,激活核因子- κ B 信号通路,导致持续炎症反应状态,细胞功能障碍和细胞凋亡,引起肺损伤以及呼吸功能衰竭^[4]。当检测到 ARF 患者外周血 eHSP72 水平增高时,提示 ARF 病情加重以及院内 28 d 死亡的风险增加,临床应警惕不良预后的发生。

Logistic 回归分析显示,年龄较大、重度 ARF 是住院 28 d 内死亡的危险因素,老年患者免疫功能较弱,耐受性降低,导致病情恶化的风险增加。重度 ARF 患者氧合指数较低,提示肺功能严重受损,死亡风险增加^[22-26]。ROC 分析显示 CXCL10、eHSP72 预测 ARF 患者住院 28 d 内死亡具有较高的效能,且联合预测高于单独预测,提示 CXCL10、eHSP72 可能作为 ARF 患者预后预测的潜在生物学标志物,对临床风险评估和治疗指导均有重要意义。

4 结 论

综上所述,ARF 患者外周血 CXCL10、eHSP72 水平增高与病情加重以及不良预后有关,CXCL10、eHSP72 联合在 ARF 患者预后预测中具有较高的价值。本研究为 ARF 患者预后评估提供了新的指标,但也存在不足之处,首先,本研究在样本量有限的单中心医院进行,可能存在选择偏倚,缺乏群体代表性,其次,临床收集资料有限,可能存在其他的潜在混杂因素,未来应考虑多中心研究和完善临床资料,进一步探索其他的潜在预后因素,验证 CXCL10、eHSP72 在 ARF 中的应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

何瑞锋:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;庞日成:

实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;郑衍创:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;李军:提出研究思路,论文审核

参考文献

- [1] He Q, Hu S, Xie J, et al. The red blood cell distribution width to albumin ratio was a potential prognostic biomarker for acute respiratory failure: A retrospective study [J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2024, 24(1):253. DOI:10.1186/s12911-024-02639-4.
- [2] 苏睿,张丽艳,高志利,等.急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者血清 CXCL10 和 CXCL11 水平变化及临床意义[J].疑难病杂志,2022,21(4):383-388. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.010.
- [3] De Lemos Muller CH, Schroeder HT, Rodrigues-Krause J, et al. Extra and intra cellular HSP70 levels in adults with and without metabolic disorders: A systematic review and meta-analysis [J]. Cell Stress Chaperones, 2023, 28(6):761-771. DOI:10.1007/s12192-023-01368-3.
- [4] Borges Russo MK, Kowalewski LS, Da Natividade GR, et al. Elevated extracellular HSP72 and blunted heat shock response in severe COVID-19 patients [J]. Biomolecules, 2022, 12(10):1374. DOI:10.3390/biom12101374.
- [5] 何聪,龙玲,王志刚,等.床旁肺部超声对 ARDS 的诊断价值和严重程度评估[J].中华麻醉学杂志,2019,39(6):730-733. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2019.06.024.
- [6] 葛菌波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:28-45.
- [7] Kaymak C, Sencan I, Izdes S, et al. Mortality of adult intensive care units in Turkey using the APACHE II and SOFA systems (outcome assessment in Turkish intensive care units) [J]. Arch Med Sci, 2018, 14(3):510-515. DOI:10.5114/aoms.2016.59709.
- [8] Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients [J]. JAMA, 2001, 286(14):1754-1758. DOI:10.1001/jama.286.14.1754.
- [9] 王慧,张丽丽.急诊抢救重症哮喘合并呼吸衰竭患者的临床效果分析[J].中国防痨杂志,2024,46(z1):147-149. DOI:10.3969/j.issn.1000-6621.2024.z1.043.
- [10] Monet C, Renault T, Aarab Y, et al. Feasibility and safety of ultra-low volume ventilation (≤ 3 ml/kg) combined with extra corporeal carbon dioxide removal (ECCOR) in acute respiratory failure patients [J]. Crit Care, 2024, 28(1):433. DOI:10.1186/s13054-024-05168-8.
- [11] 陈辉,康文松,李海山.血清白蛋白和血钙可预测急性胰腺炎早期呼吸衰竭[J].肝胆外科杂志,2024,32(2):98-102. DOI:10.3969/j.issn.1006-4761.2024.02.006.
- [12] Lv Z, Zhang B, Zhang H, et al. Exploration of key mechanisms underlying the therapeutic effects of AMD3100 on attenuating lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. Peer J, 2024, 12:e18698. DOI:10.7717/peerj.18698.
- [13] 周玲,张霞,费海莹,等.血清 CXCL10 水平与社区获得性肺炎严重程度及预后的关系[J].东南大学学报:医学版,2023,42(4):553-559. DOI:10.3969/j.issn.1671-6264.2023.04.010

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.004

呼吸系统疾病专题

胸部 CT 联合血清 CA242、CYFRA21-1 对肺结节良恶性的诊断价值

魏蛟, 张鑫, 华正锋, 代金娥, 杨银花, 刘奕君, 成友华



基金项目: 云南省科技厅科技计划项目(202201AZ070001-108)

作者单位: 650032 昆明, 联勤保障部队第九二〇医院放射诊断科(魏蛟、华正锋、杨银花、刘奕君、成友华), 呼吸与危重症
医学科(张鑫、代金娥)

通信作者: 成友华, E-mail: chengyouhua76@163.com

【摘要】目的 探讨胸部 CT 联合血清糖类抗原 242(CA242)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)对良恶性肺结节的诊断价值。方法 回顾性选取 2023 年 1 月—2024 年 12 月联勤保障部队第九二〇医院呼吸与危重症医学科收治的恶性肺结节(肺癌)患者 98 例为肺癌组,另选取同期收治的良性肺结节患者 76 例为良性结节组。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测血清 CA242、CYFRA21-1 水平;采用 Kappa 检验分析胸部 CT 单独及联合血清 CA242、CYFRA21-1 诊断肺结节良恶性与病理诊断的一致性;受试者工作特征(ROC)曲线分析胸部 CT 及血清 CA242、CYFRA21-1 对肺结节良恶性的诊断价值。结果 肺癌组血清 CA242、CYFRA21-1 水平高于良性结节组($t/P=8.194/<0.001$ 、 $8.326/<0.001$);肺癌组结节直径及毛刺征、空泡征、胸膜凹陷征比例高于良性结节组($t/\chi^2/P=17.422/<0.001$ 、 $14.456/<0.001$ 、 $19.531/<0.001$ 、 $18.316/<0.001$);胸部 CT 单独及联合血清 CA242、CYFRA21-1 诊断肺结节良恶性的 Kappa 值分别为 0.738、0.884,与病理诊断的一致性分别为较高、极高($P<0.01$);ROC 曲线分析显示,胸部 CT、血清 CA242、CYFRA21-1 单独及三者联合诊断肺结节良恶性的曲线下面积(AUC)分别为 0.863、0.837、0.842、0.943,其中三者联合诊断 AUC 高于各自单独诊断的 AUC($Z/P=2.169/0.030$ 、 $2.873/0.004$ 、 $2.801/0.005$)。结论 胸部 CT 联合血清 CA242、CYFRA21-1 可显著提高肺结节良恶性的诊断准确度,有利于肺癌的早期筛查。

【关键词】 肺癌;肺结节;胸部 CT;糖类抗原 242;细胞角蛋白 19 片段;诊断

【中图分类号】 R734.2;R44

【文献标识码】 A

The diagnostic value of chest CT combined with serum CA242 and CYFRA21-1 for benign and malignant pulmonary nodules

Wei Jiao*, Zhang Xin, Hua Zhengfeng, Dai Jin'e, Yang Yinhua, Liu Yijun, Cheng Youhua.* Department of Radiological Diagnosis, the 920th Hospital of the Joint Logistics Support Force, Yunnan, Kunming 650032, China

Funding program: Science and Technology Plan Project of Yunnan Provincial Department of Science and Technology (202201AZ070001-108)

Corresponding author: Cheng Youhua, E-mail: chengyouhua76@163.com

【Abstract】 Objective To explore the diagnostic value of chest CT combined with serum carbohydrate antigen 242 (CA242) and cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) for benign and malignant pulmonary nodules. Methods From January 2023 to December 2024, 98 patients with malignant pulmonary nodules (lung cancer) admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of the 920th Hospital of the Joint Logistics Support Force were retrospectively selected as the lung cancer group, while 76 patients with benign pulmonary nodules admitted during the same period were selected as the benign nodule group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum CA242 and CYFRA21-1 levels. Kappa analysis was used to evaluate the consistency between chest CT alone and in combination with serum CA242 and CYFRA21-1 for diagnosing benign and malignant pulmonary nodules compared with pathological diagnosis. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was used to assess the diagnostic value of chest CT and serum CA242 and CYFRA21-1 for benign and malignant pulmonary nodules. Results Serum levels of CA242 and CYFRA21-1 in the lung cancer group were higher than those in the benign nodule group ($t/P=8.194/<0.001$, $8.326/<0.001$). The proportion of patients with larger nodule diameter, spiculation sign, vacuolar sign, and pleural indentation sign in the lung cancer group was higher than that in the benign nodule group ($t/\chi^2/P=17.422/<0.001$, $14.456/<0.001$, $19.531/<0.001$, $18.316/<0.001$). The Kappa values for chest

CT alone and in combination with serum CA242 and CYFRA21-1 for diagnosing benign and malignant pulmonary nodules were 0.738 and 0.884, respectively, indicating high and excellent consistency with pathological diagnosis ($P<0.01$). The area under the curve (AUC) for chest CT, serum CA242, CYFRA21-1 alone, and their combination in diagnosing benign and malignant pulmonary nodules were 0.863, 0.837, 0.842, and 0.943, respectively. The AUC of the combined diagnosis of all three was higher than that of each individual method ($Z/P=2.169/0.030$, $2.873/0.004$, $2.801/0.005$). **Conclusion** Chest CT combined with serum CA242 and CYFRA21-1 can significantly improve the diagnostic accuracy for benign and malignant pulmonary nodules, which is beneficial for early screening of lung cancer.

[Key words] Lung cancer; Benign nodules; Chest CT scan; Carbohydrate antigen 242; Cytokeratin 19 fragment; Diagnosis

2022 年全球癌症统计数据结果显示,肺癌在所有癌症中最常见,占全球所有癌症病例的 12.4%^[1]。由于早期肺癌无特异症状,多数患者确诊时已处于晚期,治疗机会有限,导致肺癌生存率较低^[2]。肺癌通常在胸部 CT 图像中表现为异常肺部小结节或肺部肿块,判断肺结节的良恶性是肺癌早期诊断的关键所在^[3]。胸部 CT 扫描对肺结节的性质虽有一定诊断准确性,但临床仍需辅以生物标志物,以便更准确地明确肺结节性质^[4]。血液生物标志物糖类抗原 242 (carbohydrate antigen 242,CA242)、细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin 19 fragment,CYFRA21-1)是目前传统的肿瘤相关抗原生物标志物,被广泛用作肺癌的参考诊断^[5-6]。单一生物标志物的敏感度和特异度有限,肿瘤标志物和影像学检查的组合可提高肺结节良恶性诊断的准确度^[6]。基于此,本研究旨在探讨胸部 CT 与血清 CA242、CYFRA21-1 联合诊断肺结节良恶性的价值,以期为区分肺癌患者和良性肺结节患者提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2023 年 1 月—2024 年 12 月联勤保障部队第九二〇医院呼吸与危重症医学科收治的恶性肺结节(肺癌)患者 98 例为肺癌组,其中腺癌 68 例,鳞状细胞癌 23 例,小细胞癌 7 例。另选取同期收治的良性肺结节患者 76 例为良性结节组,其中良性肉芽肿 13 例,肺结核 15 例,肺硬化性血管瘤 20 例,错构瘤 20 例,组织化肺炎 8 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究获得医院伦理委员会批准(2025 伦审 0520),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符合肺癌诊断标准^[7],患者均经病理诊断首次确诊;②年龄 >18 岁;③入组前未接受过放化疗等辅助治疗。(2)排除标准:①结节较小而无法提取影像检查参数者;②心、肝、肾等其他重要脏器出现功能障碍者;③自身免疫功能障碍、感染者;④合并其他恶性肿瘤者。

表 1 肺癌组与良性结节组一般资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between lung cancer group and benign nodule group

项 目	良性结节组 (<i>n</i> = 76)	肺癌组 (<i>n</i> = 98)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
男[例(%)]	44(57.89)	53(54.08)	0.252	0.615
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	57.68 $\pm$ 10.14	59.26 $\pm$ 10.93	0.976	0.330
吸烟史[例(%)]	40(52.63)	48(48.98)	0.228	0.633
家族史[例(%)]	4(5.26)	8(8.16)	0.561	0.454
肺气肿[例(%)]	4(5.26)	10(10.20)	1.412	0.235

1.3 观测指标与方法

1.3.1 胸部 CT 检查:64 排 CT 扫描仪(美国 GE 公司)对 2 组患者进行扫描,扫描参数为管电压 120 kV,管电流 160 mA,层厚 1.25 mm,层间距 1.25 mm,视野 320 mm $\times$ 320 mm,矩阵 512 $\times$ 512。所有患者检查后均由 2 名经验丰富的影像科临床医师单独阅片,结果不一致时协商得出一致意见。获取并记录肺结节相关特征:结节直径、结节位置、实性、磨玻璃样、分叶征、毛刺征、空泡征、支气管充气征、胸膜凹陷征、血管集束征、钙化等。

1.3.2 血清 CA242、CYFRA21-1 水平检测:采集 2 组患者清晨空腹静脉血 5 ml,离心后收集血清。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)测定血清 CA242(上海瓦兰生物科技有限公司,货号:E07063)、CYFRA21-1(武汉百意欣生物技术有限公司,货号:TD711257)水平,使用酶标仪(美国 Bio-Rad 公司,型号:iMark-680 型)在 450 nm 处读取吸光度,具体操作步骤严格按照说明书进行。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;采用 Kappa 检验分析胸部 CT 单独及联合血清 CA242、CYFRA21-1 诊断肺结节良恶性与病理诊断的一致性,当 Kappa 值 <0.4 、 $0.4\sim<0.6$ 、 $0.6\sim<0.8$ 、 ≥ 0.8 时,一致性分别为较低、中度、较高、

极高;绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析胸部CT及血清CA242、CYFRA21-1对肺结节良恶性的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组血清CA242、CYFRA21-1水平比较 肺癌组血清CA242、CYFRA21-1水平高于良性结节组($P<0.01$),见表2。

表 2 肺癌组与良性结节组血清 CA242、CYFRA21-1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum CA242 and CYFRA21-1 levels between lung cancer group and benign nodule group

组 别	例数	CA242(mg/L)	CYFRA21-1(μg/L)
良性结节组	76	4.15±1.08	2.45±0.63
肺癌组	98	6.63±2.46	3.38±0.80
<i>t</i> 值		8.194	8.326
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 2组胸部CT特征比较 2组结节位置、实性、磨玻璃样、分叶征、支气管充气征、血管集束征、钙化比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$);肺癌组结节直径及毛刺征、空泡征、胸膜凹陷征比例高于良性结节组($P<0.01$),见表3。

表 3 良性结节组和肺癌组胸部 CT 特征比较
Tab.3 Comparison of chest CT features between benign nodule group and lung cancer group

项 目	良性结节组 (<i>n</i> = 76)	肺癌组 (<i>n</i> = 98)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
结节直径($\bar{x}\pm s$, mm)	16.42±1.79	20.98±1.65	17.422	<0.001
结节位置[例(%)]			1.790	0.617
左肺上叶	19(25.00)	27(27.55)		
左肺下叶	21(27.63)	24(24.49)		
右肺上叶	15(19.74)	26(26.53)		
右肺中叶	0	0		
右肺下叶	21(27.63)	21(21.43)		
实性[例(%)]	63(82.89)	85(86.73)	0.497	0.481
磨玻璃样[例(%)]	5(6.58)	8(8.16)	0.155	0.693
分叶征[例(%)]	9(11.84)	19(19.39)	1.805	0.179
毛刺征[例(%)]	26(34.21)	62(63.27)	14.456	<0.001
空泡征[例(%)]	0	22(22.45)	19.531	<0.001
支气管充气征[例(%)]	32(42.11)	52(53.06)	2.058	0.151
胸膜凹陷征[例(%)]	24(31.58)	63(64.29)	18.316	<0.001
血管集束征[例(%)]	35(46.05)	59(60.20)	3.451	0.063
钙化[例(%)]	8(10.53)	4(4.08)	2.769	0.096

2.3 胸部CT单独及联合血清CA242、CYFRA21-1诊断肺结节良恶性与病理诊断的一致性比较 胸部CT单独及联合血清CA242、CYFRA21-1诊断肺结节良恶

性的假阳性率分别为15.5%(17/110)、4.2%(4/96),假阴性率分别为7.8%(5/64)、7.7%(6/78),Kappa值分别为0.738、0.884,与病理诊断的一致性分别为较高、极高($P<0.01$),见表4。

表 4 胸部 CT 单独及联合血清 CA242、CYFRA21-1 诊断肺结节良恶性与病理诊断的一致性比较 [例(%)]

Tab.4 Comparison of consistency between chest CT alone and in combination with serum CA242 and CYFRA21-1 in the diagnosis of benign and malignant pulmonary nodules and pathological diagnosis

诊断方法	病理诊断		Kappa 值	<i>P</i> 值
	肺癌 (<i>n</i> = 98)	良性结节 (<i>n</i> = 76)		
胸部 CT			0.738	<0.001
肺癌(<i>n</i> = 110)	93(84.5)	17(15.5)		
良性结节(<i>n</i> = 64)	5(7.8)	59(92.2)		
胸部 CT 联合血清 CA242、CYFRA21-1			0.884	<0.001
肺癌(<i>n</i> = 96)	92(95.8)	4(4.2)		
良性结节(<i>n</i> = 78)	6(7.7)	72(92.3)		

2.4 胸部CT及血清CA242、CYFRA21-1对肺结节良恶性的诊断价值 胸部CT、血清CA242、CYFRA21-1单独及三者联合作为检验变量,良性结节患者作为对照,绘制ROC曲线见图1。结果显示,胸部CT、血清CA242、CYFRA21-1单独及三者联合诊断肺结节良恶性的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.863、0.837、0.842、0.943,其中三者联合诊断AUC高于单独AUC($Z/P=2.169/0.030$ 、 $2.873/0.004$ 、 $2.801/0.005$),见表5。

表 5 胸部 CT 及血清 CA242、CYFRA21-1 对肺结节良恶性的诊断价值

Tab.5 Diagnostic value of chest CT and serum CA242 and CYFRA21-1 in the diagnosis of benign and malignant pulmonary nodules

指 标	截断值	<i>AUC</i>	95% <i>CI</i>	敏感度	特异度	约登指数
胸部 CT		0.863	0.801~0.924	0.949	0.776	0.725
CA242	5.18 mg/L	0.837	0.777~0.897	0.725	0.895	0.620
CYFRA21-1	2.91 μg/L	0.842	0.783~0.900	0.908	0.645	0.553
三者联合		0.943	0.903~0.983	0.939	0.948	0.887

3 讨 论

肺癌包括3种组织学亚型,分别为鳞状细胞癌、腺癌和小细胞癌,早期诊断和手术治疗目前被认为是降低肺癌患者病死率的主要方法^[8]。肺癌的最初诊断

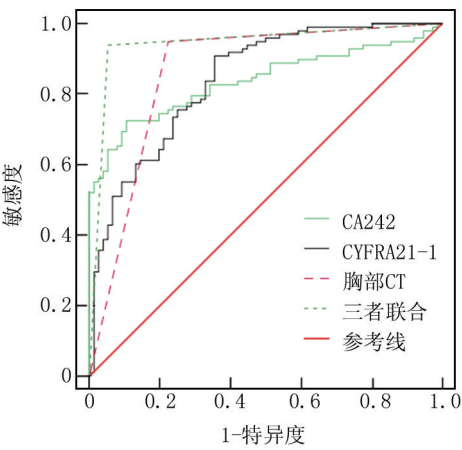


图 1 血清 CA242、CYFRA21-1 水平诊断肺结节良恶性的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum CA242 and CYFRA21-1 levels in the diagnosis of benign and malignant pulmonary nodules

方法包括临床表现、胸部 X 线、CT 扫描、血液生物标志物和活检等^[9]。组织病理学检查是诊断肺结节良恶性的金标准,且有多种侵入性方法来获取病理组织,如支气管镜检查 and CT 扫描引导的活检^[10]。但侵入性方式增加患者痛苦,不便捷且昂贵,因此,活检前的胸部 CT 和肿瘤标志物检测至关重要。

影像学检查手段中,MR 在肺结节诊断中的应用较少,X 线诊断肺结节的漏诊率较高,PET/CT 价格昂贵且诊断<8 mm 的肺结节敏感度较低^[11-12]。胸部 CT 扫描便捷度较高、所需时间较少,且对肿瘤内钙化有高敏感度,可有效明确肿瘤位置、形状、内部组成和周围浸润,进而实现准确的术前诊断目的^[13]。临床医师主要通过胸部 CT 影像特征,如分叶征、空泡征、支气管充气征等征象,给予患者初步诊断建议^[14]。鄢骑兵等^[15]研究发现,恶性肺结节患者出现毛刺征、气管征、空泡征、胸膜牵拉的比例高于良性结节患者。本研究结果中,肺癌患者和良性肺结节患者部分胸部 CT 特征的比例有明显差异。提示胸部 CT 检查结果中结节直径越大或有毛刺征、空泡征、胸膜凹陷征等影像特征时,肺结节为恶性的风险更大。此外,本研究中胸部 CT 单独鉴别诊断与病理诊断的一致性较高,其诊断敏感度超过 90%,但特异度相对较低。Deng 等^[16]研究发现,胸部光谱和灌注 CT 鉴别诊断外周肺癌和局灶性组织肺炎的敏感度为 0.86、0.71,特异度为 0.83、0.83。本研究敏感度高于上述研究,但特异度低于该研究,表明胸部 CT 在鉴别诊断良恶性肺结节时的特异度存在不足。分析认为肺结节在肺内占比较小,而胸部 CT 影像像素有限,部分良性 CT 征象的结节,如良

性肉芽肿结节,CT 诊断易出现假阳性,因此诊断需谨慎,可同其他指标联合使用。

肿瘤标志物是指肿瘤细胞或机体细胞受肿瘤刺激而产生并释放的一类物质,其主要是在细胞癌变过程中产生的特异性或相对特异性物质,此类物质在正常细胞中没有或含量极少^[17]。崔逐云等^[18]研究发现,CA242、CYFRA21-1 在肺癌患者血清中的水平高于良性患者。Li 等^[19]研究结果中,肺癌患者 CYFRA21-1 水平显著高于良性肺肿瘤患者和健康人群。本研究结果发现,肺癌患者血清 CA242、CYFRA21-1 水平较高。分析推测在癌细胞生长和发育过程中,CA242、CYFRA21-1 作为反映肿瘤生长和发育的物质而被肿瘤基因表达、合成和分泌,因此肺癌患者中血清 CA242、CYFRA21-1 检测水平显著高于良性肺结节患者。ROC 曲线分析结果证实,CA242、CYFRA21-1 对良恶性肺结节均有一定诊断价值,但 CA242 诊断敏感度较低(0.725),CYFRA21-1 诊断特异度较低(0.645)。分析认为可能是由于在肺结节恶性病变早期,疾病显示的肿瘤负荷较低,使得肿瘤标志物特征不明确,因此单独诊断价值有限。

既往研究显示,胸部 CT 与血清指标葡萄糖调节蛋白 78、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 1 诊断良恶性肺结节的准确度为 92.86%^[20]。Ding 等^[21]研究将人工智能 CT 图像识别和血清自身抗体进行联合,术前识别恶性肺结节的敏感度、特异度和阳性预测值分别为 0.823、0.905、0.972。因此本研究同样将胸部 CT 与血清 CA242、CYFRA21-1 检查进行联合,联合检查后对肺结节良恶性的诊断敏感度和特异度均高于 0.90,与上述研究诊断效能基本一致。表明影像学检查胸部 CT 在判断肺结节良恶性方面的特异度有限,而血清肿瘤标志物 CA242、CYFRA21-1 可以增强医师对肺结节的全面了解,如肺癌细胞的生长、分化,其对判断肺癌病情有重要意义,因此胸部 CT 与其联合后可增加诊断准确度。

4 结 论

综上所述,肺癌患者血清中 CA242、CYFRA21-1 水平显著升高,二者联合胸部 CT 可有效提高对良恶性肺结节患者的诊断特异度。表明胸部 CT 与血清肿瘤标志物联合检测肺癌具有较高的互补性,二者通过影像学和生物学信息综合反映肺癌进展。胸部 CT 联合 CA242、CYFRA21-1 的临床适用性较高,有利于临床医师在术前制定和选择合适的治疗方案。但作为小样本研究,本研究结论可能存在局限性,其可推广性有限,需联合多个中心进行外部验证,从而进一步证实研

究结果。其次,不同时间点的血清标志物可能不同,本研究未能动态监测 CA242、CYFRA21-1 水平变化,进而分析其疗效监测价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

魏蛟:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写、修改;张鑫、代金城:实施研究过程,资料搜集整理,论文撰写;华正锋、杨银花:资料搜集整理,统计学分析;刘奕君:资料收集、文献调研与整理;成友华:提出研究思路,分析数据,论文修改、审核

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74 (3):229-263. DOI:10.3322/caac.21834.
- [2] Soin S, Ibrahim R, Wig R, et al. Lung cancer mortality trends and disparities: A cross-sectional analysis 1999-2020[J]. Cancer Epidemiol, 2024, 92:102652. DOI:10.1016/j.canep.2024.102652.
- [3] Wang P, Martel P, Hajjam ME, et al. Incidental diagnosis of lung cancer on chest CT scan performed for suspected or documented COVID-19 infection[J]. Respir Med Res, 2024, 85:101084. DOI:10.1016/j.resmer.2024.101084.
- [4] Peeters D, Alves N, Venkadesh KV, et al. Enhancing a deep learning model for pulmonary nodule malignancy risk estimation in chest CT with uncertainty estimation[J]. Eur Radiol, 2024, 34(10):6639-6651. DOI:10.1007/s00330-024-10714-7.
- [5] 乔晓春, 祁冬, 田畅, 等. 胸部 CT 强化值联合血清 CEA、NSE、CA242、CA199 在老年肺癌中的临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(24):5914-5918. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2024.24.008.
- [6] Du Y, Wen Y, Huang J. Analysis of variation of serum CEA, SCC, CYFRA21-1 in patients with lung cancer and their diagnostic value with EBUS-TBNA[J]. J Med Biochem, 2024, 43(4):363-371. DOI:10.5937/jomb0-37083.
- [7] 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]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(6):591-621. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20210207-00118.
- [8] Roy-Chowdhuri S. Molecular pathology of lung cancer[J]. Clin Lab Med, 2024, 44(2):137-147. DOI:10.1016/j.cl.2023.08.002.
- [9] Meyer ML, Peters S, Mok TS, et al. Lung cancer research and treatment: Global perspectives and strategic calls to action[J]. Ann Oncol, 2024, 35(12):1088-1104. DOI:10.1016/j.annonc.2024.10.006.
- [10] Gristina V, Russo G, Bazan Russo TD, et al. Recent advances in the use of liquid biopsy for the diagnosis and treatment of lung cancer[J]. Expert Rev Respir Med, 2024, 18(12):991-1001. DOI:10.

- 1080/17476348.2024.2423824.
- [11] Woodworth CF, Frota Lima LM, Bartholmai BJ, et al. Imaging of solid pulmonary nodules[J]. Clin Chest Med, 2024, 45(2):249-261. DOI:10.1016/j.ccm.2023.08.013.
- [12] Li T, Mao J, Yu J, et al. Fully automated classification of pulmonary nodules in positron emission tomography-computed tomography imaging using a two-stage multimodal learning approach[J]. Quant Imaging Med Surg, 2024, 14(8):5526-5540. DOI:10.21037/qims-24-234.
- [13] Lee JE, Park KS, Kim YH, et al. Lung cancer staging using chest CT and FDG PET/CT free-text reports: Comparison among three ChatGPT large language models and six human readers of varying experience[J]. AJR Am J Roentgenol, 2024, 223(6):e2431696. DOI:10.2214/AJR.24.31696.
- [14] Marcinkiewicz AM, Buchwald M, Shanbhag A, et al. AI for multistucture incidental findings and mortality prediction at chest CT in lung cancer screening[J]. Radiology, 2024, 312(3):e240541. DOI:10.1148/radiol.240541.
- [15] 鄢骑兵, 喻茂文, 谭辉. 良恶性肺结节患者的 CT 影像学指标, 血清学指标及呼出气体中 VOCs 的差异[J]. 影像科学与光化学, 2023, 41(1):147-152. DOI:10.7517/issn.1674-0475.221005.
- [16] Deng L, Zhang G, Lin X, et al. Comparison of spectral and perfusion computed tomography imaging in the differential diagnosis of peripheral lung cancer and focal organizing pneumonia[J]. Front Oncol, 2021, 11:690254. DOI:10.3389/fonc.2021.690254.
- [17] Orive D, Echeperre M, Bernasconi-Bisio F, et al. Protein biomarkers in lung cancer screening: Technical considerations and feasibility assessment[J]. Arch Bronconeumol, 2024, 60(2):67-76. DOI:10.1016/j.arbres.2024.07.007.
- [18] 崔逐云, 卫佳佳, 田艳, 等. 中央型肺癌多层螺旋 CT 影像学特征及与癌胚抗原细胞角蛋白片段 21-1 糖链抗原 242 联合诊断价值研究[J]. 实用医学影像杂志, 2022, 23(2):148-151. DOI:10.16106/j.cnki.cn14-1281/r.2022.04.012.
- [19] Li J, Chen Y, Wang X, et al. The value of combined detection of CEA, CYFRA21-1, SCC-Ag, and pro-GRP in the differential diagnosis of lung cancer[J]. Transl Cancer Res, 2021, 10(4):1900-1906. DOI:10.21037/ter-21-527.
- [20] 冯苏, 张显文, 万兵. 胸部 CT 影像特征联合血清 GRP78 和 CST1 对良恶性肺结节的诊断价值[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(6):829-833. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2024.06.004.
- [21] Ding Y, Zhang J, Zhuang W, et al. Improving the efficiency of identifying malignant pulmonary nodules before surgery via a combination of artificial intelligence CT image recognition and serum autoantibodies[J]. Eur Radiol, 2023, 33(5):3092-3102. DOI:10.1007/s00330-022-09317-x.

(收稿日期:2025-05-14)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.005

呼吸系统疾病专题

肺腺癌组织中 LAMTOR1、RGS20 表达与患者临床病理特征的相关性分析及预后价值

李晗,赵伟,如斯坦木·牙森,龚新记,郝艳艳,克丽别娜·吐尔逊



基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2022D01C231)

作者单位:830002 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院呼吸科

通信作者:克丽别娜·吐尔逊,E-mail:1138858201@qq.com

【摘要】目的 探讨肺腺癌组织中晚期内体/溶酶体适配蛋白 1 (LAMTOR1)、G 蛋白信号通路调节蛋白 20 (RGS20)表达与临床病理特征及预后的关系。方法 选取 2020 年 1 月—2022 年 1 月新疆医科大学第一附属医院呼吸科收治的肺腺癌患者 144 例的临床资料。采用 qPCR 和免疫组织化学检测 LAMTOR1、RGS20 mRNA 和蛋白表达;Kaplan-Meier 曲线分析 LAMTOR1、RGS20 蛋白表达对肺腺癌患者生存预后的影响;Cox 比例风险回归模型评估肺腺癌患者预后的影响因素。结果 肺腺癌组织中 LAMTOR1、RGS20 mRNA 表达高于癌旁组织($t/P=29.154/<0.001$ 、 $32.925/<0.001$);肺腺癌组织中 LAMTOR1、RGS20 蛋白阳性率高于癌旁组织($\chi^2/P=129.968/<0.001$ 、 $110.411/<0.001$);有淋巴结转移、TNM 分期ⅢA 期的肺腺癌患者癌组织中 LAMTOR1、RGS20 蛋白阳性率高于无淋巴结转移、TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期患者($\chi^2/P=10.980/0.001$ 、 $6.534/0.011$ 、 $13.333/<0.001$ 、 $10.800/0.001$);LAMTOR1 阳性组、RGS20 阳性组 3 年无进展生存率低于 LAMTOR1 阴性组、RGS20 阴性组(Log-Rank $\chi^2=20.560$ 、 29.560 , P 均 <0.001);淋巴结转移、TNM 分期ⅢA 期、LAMTOR1 阳性、RGS20 阳性是肺腺癌患者预后不良的独立危险因素[$HR(95\%CI)=1.344(1.099\sim1.645)$ 、 $1.305(1.074\sim1.584)$ 、 $1.363(1.046\sim1.776)$ 、 $1.354(1.087\sim1.686)$]。结论 肺腺癌中 LAMTOR1、RGS20 高表达,且与不良临床病理特征相关,可作为潜在的预后生物标志物。

【关键词】肺腺癌;晚期内体/溶酶体适配蛋白 1;G 蛋白信号通路调节蛋白 20;预后

【中图分类号】R734.2

【文献标识码】A

The correlation between the expression of LAMTOR1 and RGS20 in lung adenocarcinoma tissues and the clinicopathological features and the prognostic value Li Han, Zhao Wei, Rusitanmu Yaseen, Gong Xinji, Hao Yanyan, Kelibiena Tuerxun. Respiratory Department, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830002, China
Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022D01C231)

Corresponding author: Kelibiena Tuerxun, E-mail: 1138858201@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the relationship between the expression of late endosomal/lysosomal adaptor, MAPK and MTOR activator 1 (LAMTOR1), regulator of G-protein signaling 20 (RGS20) and clinicopathological features and prognosis in advanced lung adenocarcinoma. Methods The clinical data of 144 patients with NSCLC admitted to the Department of Respiratory Medicine of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2020 to January 2022 were collected. The expressions of LAMTOR1 mRNA, RGS20 mRNA and protein were detected by qPCR and immunohistochemistry. Kaplan-Meier survival analysis and Cox proportional hazard regression model were used to evaluate the effect of LAMTOR1 and RGS20 expression on patient prognosis. Results The expressions of LAMTOR1 and RGS20 mRNA in lung adenocarcinoma tissues were (2.34 ± 0.56) and (2.63 ± 0.67), which were higher than those in adjacent tissues (0.84 ± 0.26) and (0.74 ± 0.16) ($t=29.154$, 32.925 , all $P<0.001$). The positive rate of LAMTOR1 in cancer tissues was 70.83% (102/144), which was higher than that in adjacent tissues 5.56% (8/144) ($\chi^2=129.968$, $P<0.001$); the positive rate of RGS20 in cancer tissues was 63.89% (96/144), which was higher than that in adjacent tissues 6.94% (10/144) ($\chi^2=110.411$, $P<0.001$). The positive rates of LAMTOR1 and RGS20 were higher in patients with TNM stage ⅢA than in those with TNM stage Ⅰ-Ⅱ, and higher in patients with lymph node metastasis than in those without lymph node metastasis ($\chi^2=10.980$, 6.534 , 13.333 , 10.800 ; $P=0.001$, 0.011 , <0.001 , 0.001). TNM stage ⅢA, lymph node metastasis, LAMTOR1 positive and RGS20 positive were risk factors for poor prognosis in patients with lung adenocarcinoma [$HR(95\%CI)=1.344(1.099-1.645)$,

1.305(1.074–1.584), 1.363 (1.046–1.776), 1.354 (1.087–1.686)]. **Conclusion** LAMTOR1 and RGS20 are highly expressed in lung adenocarcinoma, which is associated with poor clinicopathological features and can serve as potential prognostic biomarkers.

【Key words】 Lung adenocarcinoma; Late endosome/lysosome adaptor protein 1; Regulator of G-protein signaling 20; Prognosis

肺癌是全球发病率和病死率最高的恶性肿瘤,2020 年全球肺癌新发病例约 220 万例,死亡约 180 万例^[1]。肺腺癌是最常见的组织学亚型,尽管近年来靶向和免疫治疗的进展改善了患者的预后,但 5 年生存率仍然较低^[2]。晚期内体/溶酶体适配蛋白 1(late endosome/lysosomal adaptor, MAPK and mTOR activator 1, LAMTOR1) 是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路的关键调控分子,参与细胞增殖、代谢和自噬过程^[3]。研究表明, LAMTOR1 在乳腺癌、结直肠癌中高表达,其通过激活丝裂原活化通路,促进肿瘤增殖、转移和肿瘤进展^[4]。G 蛋白信号通路调节蛋白 20(regulator of G-protein signaling 20, RGS20) 属于 RGS 蛋白家族,调控 G 蛋白偶联受体信号转导^[5]。研究发现, RGS20 在阴茎癌、膀胱癌中高表达,可通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶通路,促进肿瘤发生、转移和耐药性形成^[6]。然而, LAMTOR1、RGS20 在肺腺癌中的表达及其临床意义尚未完全阐明。本研究旨在分析肺腺癌组织中 LAMTOR1、RGS20 表达水平及其与临床病理特征的相关性,以期为预后评估提供新的理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2022 年 1 月新疆医科大学第一附属医院呼吸科收治的肺腺癌患者 144 例的临床资料,其中男 64 例,女 80 例;年龄<60 岁 61 例,≥60 岁 83 例;病程 5~60 (18.12±6.32) d;基础病:高血压 23 例,糖尿病 12 例;吸烟史 22 例,饮酒史 18 例;均无明显诱因;均无家族遗传史;肿瘤直径:<3 cm 78 例,≥3 cm 66 例;分化程度:高/中分化 84 例,低分化 60 例;TNM 分期: I ~ II 期 90 例, III A 期 54 例;淋巴结转移 54 例。本研究已获得医院伦理委员会批准(2020-154),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①经病理学检查明确为肺腺癌;②原发性癌,初次治疗;③临床资料完整。(2) 排除标准:①合并其他恶性肿瘤病史;②术接受过新辅助治疗,如化疗、放疗、免疫治疗;③组织标本质量不佳,如严重坏死或固定不当;④随访中失访或随访时间不足 36 个月。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 LAMTOR1、RGS20 mRNA 表达检测: 取肺腺癌

癌组织及癌旁组织(距离肿瘤边缘>5 cm)约 30 mg,液氮研磨后,使用 TRIzol 试剂(Invitrogen, USA)提取总 RNA。采用 NanoDrop 2000(Thermo Fisher, USA)测定 RNA 浓度及纯度(A260/A280 比值 1.8~2.0),使用 PrimeScript™ RT 试剂盒(Takara, Japan)进行逆转录合成 cDNA。qRT-PCR 扩增采用 SYBR Green Premix Ex-Taq™ 试剂盒(Takara, Japan, 货号 DRR041A)。反应体系(20 μl): SYBR Green Mix 10 μl, cDNA 2 μl, 上下游引物各 0.8 μl(10 μmol), RNase-free H₂O 6.4 μl。反应条件:95℃ 5 min、95℃ 30 s、60℃ 34 s、72℃ 30 s,共计 40 个循环。引物序列: LAMTOR1 上游 5'-AGCTG-GAGGACCTGAAGAAA-3', 下游 5'-TGGTGCTAGGT-GCTGTTGTC-3', RGS20 上游 5'-CAGCAACAGCAC-CTACCAC-3', 下游 5'-GTCGTAGTCGTGCTGCTGAT-3', GAPDH 上游 5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAT-3', 下游 5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'。以 GAPDH 为内参,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 LAMTOR1、RGS20 mRNA 相对表达量。

1.3.2 LAMTOR1、RGS20 蛋白检测: 取肺腺癌组织和癌旁组织石蜡块,连续切片(4 μm),60℃ 烘烤 2 h,二甲苯 I/II 脱蜡,梯度乙醇水化。柠檬酸钠缓冲液高压热修复(121℃, 2 min),自然冷却。3% H₂O₂ 阻断内源性过氧化物酶,室温孵育 10 min。5% BSA 封闭,室温孵育 30 min。抗 LAMTOR1 抗体(Abcam, ab123456, 1:200),抗 RGS20 抗体(CST, #78901, 1:150)4℃ 过夜孵育。HRP 标记二抗室温孵育 30 min。DAB 显色,苏木素复染,中性树胶封片。显微镜(日本奥林巴斯公司,型号 BX53)镜下进行染色评分,染色强度:0 分(阴性)、1 分(弱)、2 分(中等)、3 分(强);阳性细胞比例:0 分(<5%)、1 分(5%~25%)、2 分(26%~50%)、3 分(51%~75%)、4 分(>75%)。总分=染色强度×阳性细胞比例,结果≥2 分为阳性,<2 分为阴性。

1.3.3 随访情况: 随访方式包括电话随访、门诊定期复查、电子病历系统查询。术后第 1 年每 3 个月随访 1 次,术后第 2~3 年每 6 个月 1 次,末次随访时间 2025 年 2 月,出现肿瘤进展或随访结束为研究终点。记录患者生存状态(存活/死亡)、疾病局部复发或远处转移情况、死亡原因(肿瘤相关/其他原因),肿瘤进展定

义为疾病局部复发、远处转移或死亡。

1.4 统计学方法 利用 SPSS 25.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 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;Kaplan-Meier 曲线分析 LAMTOR1、RGS20 蛋白表达对肺腺癌患者生存预后的影响;Cox 比例风险回归模型评估肺腺癌患者预后的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肺腺癌癌组织与癌旁组织中 LAMTOR1、RGS20 mRNA 表达比较 肺腺癌癌组织中 LAMTOR1 mRNA 与 RGS20 mRNA 表达分别为(2.34±0.56)和(2.63±0.67),高于癌旁组织的(0.84±0.26)、(0.74±0.16),差异有统计学意义($t/P=29.154/<0.001$ 、 $32.925/<0.001$)。

2.2 肺腺癌癌组织与癌旁组织中 LAMTOR1、RGS20 蛋白表达比较 LAMTOR1、RGS20 阳性染色位于细胞质和细胞膜。肺腺癌癌组织 LAMTOR1、RGS20 蛋白阳性率分别为 70.83%(102/144)、63.89%(96/144),高于癌旁组织的 5.56%(8/144)、6.94%(10/144)($\chi^2/P=129.968/<0.001$ 、 $110.411/<0.001$),见图 1。

2.3 肺腺癌癌组织中 LAMTOR1、RGS20 蛋白表达在不同临床/病理特征中的差异比较 有淋巴结转移、TNM 分期ⅢA 期的肺腺癌患者癌组织中 LAMTOR1、RGS20 蛋白阳性率高于无淋巴结转移、TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

2.4 癌组织中 LAMTOR1、RGS20 蛋白表达与肺腺癌患者生存预后的关系 肺腺癌患者 144 例至随访结束时死亡 40 例,复发 21 例,转移 9 例,3 年无进展生存率为 48.61%(70/144)。LAMTOR1 阳性组、RGS20 阳

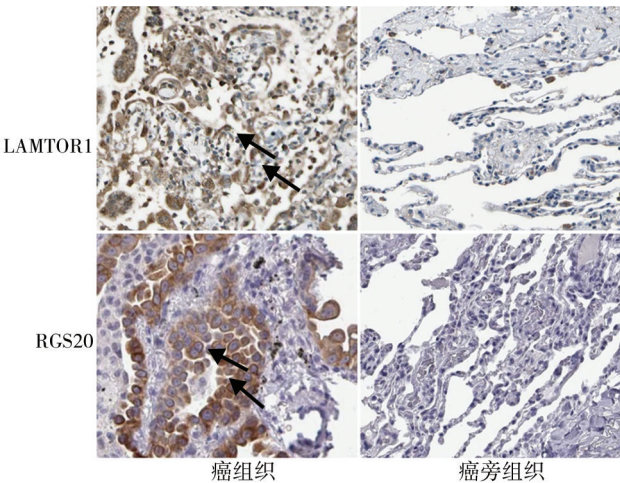


图 1 肺腺癌癌组织与癌旁组织中 LAMTOR1、RGS20 蛋白表达比较(免疫组化染色,×200)

Fig.1 Protein expression of LAMTOR1 and RGS20 in lung adenocarcinoma (Immunohistochemistry, ×200)

性组 3 年无进展生存率分别为 36.27%(37/102)、32.29%(31/96),低于 LAMTOR1 阴性组、RGS20 阴性组的 78.57%(33/42)、81.25%(39/48),差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=20.560$ 、 29.560 , P 均 <0.001),见图 2。

2.5 多因素 Cox 分析肺腺癌患者预后的影响因素 以肺腺癌患者预后不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:淋巴结转移、TNM 分期ⅢA 期、LAMTOR1 阳性、RGS20 阳性是肺腺癌患者预后不良的独立危险因素($P<0.01$),见表 2。

表 1 肺腺癌癌组织中 LAMTOR1、RGS20 蛋白表达在不同临床/病理特征中的差异比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of LAMTOR1 and RGS20 protein expression differences across various clinical/pathological characteristics								
项 目		例数	LAMTOR1 阳性 (n=102)	χ^2 值	P 值	RGS20 阳性 (n=96)	χ^2 值	P 值
性别	女	80	60(75.00)	1.513	0.219	57(71.25)	1.702	0.192
	男	64	42(65.63)			39(60.94)		
年龄	<60 岁	61	41(67.21)	0.671	0.413	40(65.57)	0.057	0.811
	≥60 岁	83	61(73.41)			56(67.47)		
分化程度	高中分化	84	58(69.05)	0.311	0.577	54(64.29)	0.514	0.473
	低分化	60	44(73.33)			42(70.00)		
肿瘤最大径	<3 cm	78	50(64.10)	3.731	0.053	47(60.26)	3.147	0.076
	≥3 cm	66	52(78.79)			49(74.24)		
淋巴结转移	有	54	45(83.33)	6.534	0.011	46(85.19)	13.333	<0.001
	无	90	57(63.33)			50(55.56)		
TNM 分期	Ⅰ~Ⅱ期	90	55(61.11)	10.980	0.001	51(56.67)	10.800	0.001
	ⅢA 期	54	47(87.04)			45(83.33)		

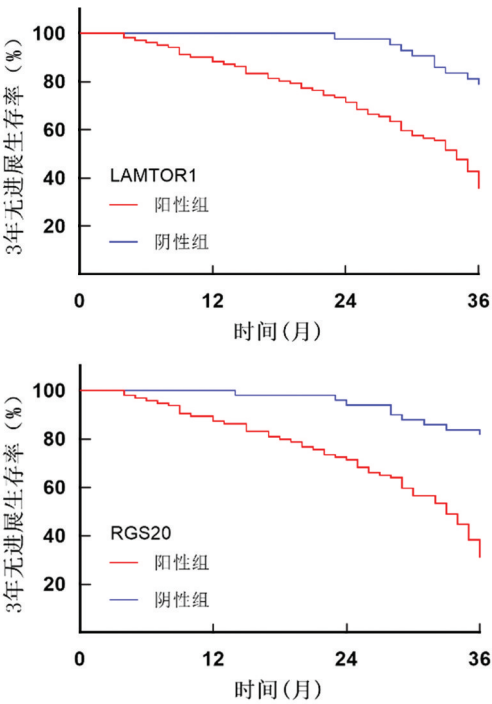


图2 Kaplan-Meier 曲线分析 LAMTOR1、RGS20 蛋白表达对肺腺癌患者生存预后的影响

Fig.2 Analysis of the Kaplan-Meier curve to investigate the impact of LAMTOR1 and RGS20 protein expression on the survival prognosis of lung adenocarcinoma patients

表2 多因素 Cox 分析肺腺癌患者预后的影响因素
Tab.2 Factors influencing poor prognosis in patients with lung adenocarcinoma identified through multi-factor Cox analysis

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
淋巴结转移	0.266	0.099	7.219	<0.001	1.305	1.074~1.584
TNM 分期ⅢA 期	0.296	0.103	8.259	<0.001	1.344	1.099~1.645
LAMTOR1 阳性	0.310	0.135	5.273	<0.001	1.363	1.046~1.776
RGS20 阳性	0.303	0.112	7.319	<0.001	1.354	1.087~1.686

3 讨论

肺腺癌是非小细胞肺癌最常见的组织学亚型,在女性和非吸烟人群中常见,其发病率有持续上升趋势^[7]。目前临床实践中,TNM 分期系统仍是肺腺癌预后评估的主要依据。但相同分期的患者可能表现出截然不同的临床转归;其次,TNM 分期难以准确预测个体对靶向治疗或免疫治疗的反应^[8]。此外,现有分子标志物如表皮生长因子受体、ALK 等虽然对治疗选择具有指导价值,但在预后预测方面的作用有限。探索新的预后相关分子标志物,有利于指导肺腺癌的临床诊治。

LAMTOR1 是一种分子量约 18 kDa 的溶酶体膜蛋白,包含 N 端的螺旋结构域和 C 端的酸性氨基酸富集

区,其作为 Ragulator 复合体的核心组分,在营养感应和细胞代谢调控中发挥关键作用^[9]。研究表明,乳腺癌中 LAMTOR1 表达上调,其通过招募 Rag GTPases 至溶酶体表面,促进 mTORC1 的活化和细胞自噬,导致肿瘤进展^[10]。本研究发现,LAMTOR1 在肺腺癌组织中高表达。研究表明,结直肠癌中肿瘤坏死因子受体相关因子 4 的表达下调能够抑制其与 LAMTOR1 相互作用,LAMTOR1 蛋白的稳定性增加,增强了 mTORC1 的活化,促进炎症反应诱导的肿瘤发生^[11]。本研究显示,LAMTOR1 高表达与肺腺癌的侵袭性特征(如晚期 TNM 分期和淋巴结转移)显著相关,提示其可能通过激活 mTORC1 通路促进肿瘤进展。mTORC1 的过度激活可增强蛋白质合成、脂质代谢及能量供应,从而促进肿瘤细胞的快速增殖和转移。研究表明,LAMTOR1 可通过持续激活人类哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1 信号通路,抑制自噬过程,导致受损细胞器积累和基因组不稳定性增加,促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移^[12]。此外,LAMTOR1 还可能通过调控溶酶体功能影响肿瘤微环境的酸化,进一步促进侵袭性表型。研究表明,非小细胞肺癌中 LAMTOR1 的表达上调能够抑制溶酶体介导的程序性死亡因子配体 1 的降解,促进外泌体的释放,抑制 CD8⁺T 细胞的免疫浸润,促进肿瘤进展^[13]。本研究中,LAMTOR1 阳性的肺腺癌患者 3 年无进展生存率显著降低。分析其机制,LAMTOR1 的表达能够增强癌细胞化疗耐药性形成,导致患者不良预后。研究表明,肿瘤中 LAMTOR1 的表达上调能与 cGAS 之间相互作用,促进 cGAS 在溶酶体中的积累和降解,抑制 cGAS-STING 通路的激活,减少由细胞质 DNA 刺激诱导的 I 型干扰素的产生,增强癌细胞对化疗耐药性形成,而敲低 LAMTOR1 的表达能够促进 T 淋巴细胞的浸润,抑制肿瘤生长并延长荷瘤小鼠的存活时间^[14]。

RGS20 属于 RGS 蛋白家族,其结构包含保守的 RGS 结构域和独特的 N 端延伸区,作为 G 蛋白信号转导的负调控因子,参与跨膜转运、胚胎发育等多种细胞功能的调节^[15]。研究表明,肾癌中 RGS20 高表达,其能够促进细胞周期 G0/G1 期的转换,增强癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[16]。本研究表明,RGS20 在肺腺癌中表达上调,RGS20 作为 G 蛋白信号通路的负调控因子,其高表达与 GPCR 信号异常激活相关。本研究结果与某些实体瘤(如肾癌)中 RGS20 的促癌作用一致,但与不同研究中 RGS20 的表达水平存在差异,这种组织特异性差异可能与 GPCR 上游效应分子的不同有关^[16-17]。在肺腺癌中,转录因子特异性蛋白 1 的分

离导致 DNA 结合结构域暴露,其能够促进超增强子组装,在转录水平上调 RGS20 mRNA 和蛋白表达,继而促进肺癌的肿瘤发生^[18]。本研究中,RGS20 表达与 TNM 分期及淋巴结转移有关,提示 RGS20 的表达促进肺腺癌的肿瘤进展。研究表明,肺癌中 RGS20 的激活能够抑制 YAP 的磷酸化,促进 YAP 的核转位,导致 Hippo 信号通路的过度激活,促进肺癌细胞的过度增殖^[17]。另有学者报道,肝癌中 RGS20 表达上调,其通过上调细胞周期蛋白依赖性激酶 2、B 细胞淋巴瘤-2 的表达,降低天冬氨酸半胱氨酸蛋白酶-3/8 的表达水平,促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭,抑制细胞凋亡^[19]。本研究多因素 Cox 分析显示,RGS20 阳性表达是影响肺腺癌预后的危险因素,表明 RGS20 的表达能反映肺腺癌患者预后,可能有利于指导术后辅助治疗决策。有学者发现,肺腺癌 RGS20 通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT/mTOR 信号通路,抑制免疫细胞的浸润,降低免疫治疗和化疗的疗效^[20-24]。此外,敲低肺癌细胞中 RGS20 的表达能够抑制丝氨酸/苏氨酸激酶 11,下调性别决定区 Y 框蛋白 2 的表达,抑制细胞自噬的发生,增强癌细胞对顺铂等化疗敏感性^[17,25-26]。

4 结 论

综上所述,LAMTOR1 和 RGS20 在肺腺癌中高表达,与 TNM 分期、淋巴结转移及不良预后密切相关,可作为潜在的预后生物标志物和治疗靶点。临床上可参考肺腺癌中LAMTOR1、RGS20 的表达,并结合 TNM 分期、淋巴结转移等评估患者的临床预后。本研究的局限是单中心样本设计,可能存在选择偏倚,未来将设计前瞻性多中心临床试验,进一步研究肺腺癌中 LAMTOR1、RGS20 表达的临床预后意义。本研究为肺腺癌的分子分型和精准治疗提供了新的理论基础,后续研究将着重解决临床转化过程中的关键技术瓶颈,推动 LAMTOR1、RGS20 从实验室走向临床应用。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李吟:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;赵伟:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;如斯坦木·牙森:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;龚新记:进行统计学分析;郝艳艳:实施研究过程,资料搜集整理,论文撰写;克丽别娜·吐尔逊:论文审核,论文修改

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] 杨帆,王浓燕,方蒙,等. 基于 m5C 修饰相关基因的肺腺癌预后

模型的建立与验证[J]. 肿瘤防治研究, 2025, 52(3): 208-216. DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2025.24.0992.

[3] 邹能星,王文秀,陈明月,等. LAMTOR1 在溶酶体代谢中的研究进展[J]. 生物技术, 2020,30(6):598-603. DOI:10.16519/j.cnki.1004-311x.2020.06.0094.

[4] Ou X, Tan Y, Xie J, et al. Methylation of GPRC5A promotes liver metastasis and docetaxel resistance through activating mTOR signaling pathway in triple negative breast cancer[J]. Drug Resist Updat, 2024, 73(8): 1010-1023. DOI: 10.1016/j.drug.2024.101063.

[5] 吕以东,李莹,张彦武,等. 三阴性乳腺癌患者 RGS20 mRNA 表达水平及与临床预后的关系分析[J]. 实验与检验医学, 2020,38(1):13-16. DOI:10.3969/j.issn.1674-1129.2020.01.004.

[6] Shi D, Tong S, Han H, et al. RGS20 promotes tumor progression through modulating PI3K/AKT signaling activation in penile cancer[J]. J Oncol, 2022, 20(2): 1293-1302. DOI: 10.1155/2022/1293622.

[7] Fick CN, Dunne EG, Vanstraelen S, et al. High-risk features associated with recurrence in stage I lung adenocarcinoma[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2025, 169(2): 436-444. DOI: 10.1155/2022/1293622.

[8] 赵静祯,范丽. 肺癌预后及疗效评价的影像学组学研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2022, 45(5): 553-557, 587. DOI: 10.19300/j.2022.Z19796.

[9] 王稳,陈迪,朴海龙. 基于超高效液相色谱—飞行时间质谱法测定 LAMTOR1 在肝脏炎症恶性转化中调控的代谢物[J]. 色谱, 2021,39(10):1118-1127. DOI:10.3724/SP.J.1123.2021.06006.

[10] Dunn S, Eberlein C, Yu J, et al. AKT-mTORC1 reactivation is the dominant resistance driver for PI3Kbeta/AKT inhibitors in PTEN-null breast cancer and can be overcome by combining with Mcl-1 inhibitors[J]. Oncogene, 2022,41(46):5046-5060. DOI: 10.1038/s41388-022-02482-9.

[11] Zhao L, Gao N, Peng X, et al. TRAF4-mediated LAMTOR1 ubiquitination promotes mTORC1 activation and inhibits the inflammation-induced colorectal cancer progression[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(12): 2301-2314. DOI: 10.1002/advs.202301164.

[12] Hertel A, Eimer S, Bremm A. LAMTOR1 ubiquitination restricts its interaction with the vacuolar-type H(+)-ATPase, promotes autophagy and is controlled by USP32[J]. Autophagy, 2023, 19(8):2406-2407. DOI: 10.1080/15548627.

[13] Wu B, Huang X, Shi X, et al. LAMTOR1 decreased exosomal PD-L1 to enhance immunotherapy efficacy in non-small cell lung cancer[J]. Mol Cancer, 2024,23(1):184-192. DOI: 10.1186/s12943-024-02099-4.

[14] Bie J, Li Y, Song C, et al. LAMTOR1 ablation impedes cGAS degradation caused by chemotherapy and promotes antitumor immunity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2024,121(41):1974-1985. DOI: 10.1073/pnas.2320591121.

[15] Zhang Q, Sjogren B. Palmitoylation of RGS20 affects Galpha(o)-mediated signaling independent of its GAP activity[J]. Cell Signal, 2023,107(6):1106-1112. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110682.

[16] Jiang L, Shen J, Zhang N, et al. Association of RGS20 expression with the progression and prognosis of renal cell carcinoma[J]. Oncol Lett, 2021, 22 (3) : 643-660. DOI: 10.3892/ol.2021.12904.

[17] Ding X, Li X, Jiang Y, et al. RGS20 promotes non-small cell lung carcinoma proliferation via autophagy activation and inhibition of the PKA-Hippo signaling pathway[J]. Cancer Cell Int, 2024, 24 (1) : 93-102. DOI: 10.1186/s12935-024-03282-9.

[18] Shan L, Wang W, Du L, et al. SP1 undergoes phase separation and activates RGS20 expression through super-enhancers to promote lung adenocarcinoma progression[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2024, 121 (29) : 1893-1905. DOI: 10.1073/pnas.2414313121.

[19] Su Y, Lu Y, An H, et al. MicroRNA-204-5p inhibits hepatocellular carcinoma by targeting the regulator of G protein signaling 20[J]. ACS Pharmacol Transl Sci, 2023, 6 (12) : 1817-1828. DOI: 10.1021/acspsci.3c00114.

[20] 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.

[21] 王倩,史英,苗恩萍.正元胶囊联合培美曲塞+顺铂方案治疗晚期肺腺癌的临床分析[J].河北中医, 2024, 46 (8) : 1288-1291, 1296. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2024.08.013.

[22] 高红果,魏娜,朱红梅.白蛋白紫杉醇联合顺铂对非小细胞肺癌患者 T 细胞亚群及血清肿瘤标志物水平的影响[J].中国临床实用医学, 2023, 14 (5) : 22-27. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20230828-01286.

[23] Zheng W, Zhou C, Xue Z, et al. Integrative analysis of a novel signature incorporating metabolism and stemness-related genes for risk stratification and assessing clinical outcomes and therapeutic responses in lung adenocarcinoma[J]. BMC Cancer, 2025, 25 (1) : 591-606. DOI: 10.1186/s12885-025-13984-6.

[24] 杨燕君,张晓董,董跃华,等.血清甲状腺转录因子 1 水平对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗肺腺癌效果的评估价值[J].中国医药, 2020, 15 (9) : 1372-1376. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.09.011.

[25] 于山珣,潘琳琳,张虹虹,等.长链非编码 RNA AFAP1-AS1 在肺腺癌吉非替尼耐药细胞中的作用及机制研究[J].中国当代医药, 2023, 30 (35) : 9-15. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2023.35.004.

[26] 李海斌,吴振虎,丁建峰.肿瘤相关巨噬细胞内 Notch-1 通过抑制组织蛋白酶 S 过表达影响非小细胞肺癌腺癌侵袭转移的机制研究[J].临床误诊误治, 2024, 37 (16) : 88-95. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2024.16.016.

(收稿日期: 2025-05-29)

(上接 1296 页)

[14] Zhang J, Xia Z, Dong C, et al. Study on the mechanism of UMI-77 in the treatment of sepsis-induced acute lung injury based on transcriptomics and metabolomics[J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 11197-11209. DOI: 10.2147/JIR.S495512.

[15] Xie Y, Zheng H, Mou Z, et al. High expression of CXCL10/CXCR3 in ventilator-induced lung injury caused by high mechanical power[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 6803154. DOI: 10.1155/2022/6803154.

[16] Tang N, Yang Y, Xie Y, et al. CD274 (PD-L1) negatively regulates M1 macrophage polarization in ALI/ARDS[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1344805. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1344805.

[17] Feng B, Feng X, Yu Y, et al. Mesenchymal stem cells shift the pro-inflammatory phenotype of neutrophils to ameliorate acute lung injury[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14 (1) : 197. DOI: 10.1186/s13287-023-03438-w.

[18] 黄若新.中性粒细胞/淋巴细胞比值、降钙素原、D-二聚体在慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭病情评估及疾病转归的预测价值[J].中国医药科学, 2022, 12 (24) : 156-160. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2022.24.039.

[19] Cheng JL, Williams JS, Hoekstra SP, et al. Improvements in vascular function in response to acute lower limb heating in young healthy males and females[J]. J Appl Physiol (1985), 2021, 131 (1) : 277-289. DOI: 10.1152/jappphysiol.00630.2020.

[20] 王亮,于鹏,王建,等.老年肺癌患者血清环氧化酶-2、 α 2-巨球蛋白水平与肺切除术后并发急性呼吸衰竭的关系[J].中国临床实用医学, 2022, 13 (6) : 32-36. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20221115-02339.

[21] 张茹,郭媛,宏欣,等.急性呼吸衰竭患者发生胃肠功能障碍的危险因素及预测模型的构建分析[J].疑难病杂志, 2023, 22 (7) : 725-729, 734. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.010.

[22] 吴艳丽,张炬炜,刘延丽,等.桃仁承气汤加减联合针刺疗法治疗肺肾气虚、阳明腑实证急性呼吸衰竭的临床疗效及对血清降钙素原、C 反应蛋白和白细胞介素 10 水平的影响[J].河北中医, 2024, 46 (2) : 215-219. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2024.02.009.

[23] 李植霖,牛莉,武自旺,等.血清 FIZZ2 对 AECOPD 患者合并呼吸衰竭的诊断及预后评估分析[J].疑难病杂志, 2024, 23 (8) : 919-923. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.005.

[24] Zhang W, Xiao H, Tong X, et al. Study on the clinical characteristics, treatment, and outcome influencing factors of severe pneumonia complicated with ARDS[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103 (45) : e40316. DOI: 10.1097/MD.00000000000040316.

[25] 王生浩,温林芳,杜小兵,等.经鼻高流量氧疗与无创机械通气在急性呼吸衰竭患者拔管后序贯治疗中的效果比较[J].中国医药, 2022, 17 (4) : 505-508. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.04.007.

[26] 顾馨雨,於江泉,杨艳霞,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发呼吸衰竭危险因素的 Meta 分析[J].实用心脑血管病杂志, 2023, 31 (5) : 82-88, 95. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.080.

(收稿日期: 2025-03-30)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.006

消化系统肿瘤专题

肝细胞肝癌组织中 PGAM1、ASS1 表达及其与患者临床预后价值分析

赵明明, 杨勇, 吴超, 杨军



基金项目: 江苏省卫生健康委医学科研项目 (H2023168)

作者单位: 221004 江苏徐州, 徐州医科大学第一临床医学院 (赵明明); 221006 江苏徐州, 徐州医科大学附属医院

肝胆胰外科 (赵明明、杨勇、吴超、杨军)

通信作者: 杨军, E-mail: 895211072@ qq.com

【摘要】目的 研究肝细胞肝癌(HCC)组织中磷酸甘油酸变位酶 1(PGAM1)、精氨酸琥珀酸合成酶 1(ASS1) 的表达及其与患者预后的意义。**方法** 收集 2020 年 1 月—2022 年 1 月徐州医科大学附属医院肝胆胰外科诊治的 HCC 患者 124 例的组织标本及临床资料。采用免疫组织化学检测 HCC 癌组织和癌旁组织 PGAM1、ASS1 蛋白水平; 比较不同临床特征 HCC 患者癌组织中 PGAM1、ASS1 蛋白水平差异; 采用 Spearman 秩相关分析 HCC 癌组织 PGAM1 与 ASS1 蛋白水平的相关性; Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析 HCC 患者预后的影响因素。**结果** HCC 癌组织 PGAM1 蛋白阳性率高于癌旁组织 (66.13% vs. 8.06%), ASS1 蛋白阳性率低于癌旁组织 (33.06% vs. 87.10%) ($\chi^2/P=89.579/<0.001, 75.471/<0.001$); Spearman 秩相关分析显示, HCC 癌组织中 PGAM1 与 ASS1 蛋白水平呈负相关 ($r_s/P=-0.795/<0.001$); CNLC 分期 II ~ III 期患者癌组织中 PGAM1 蛋白阳性率高于 I 期, ASS1 蛋白阳性率低于 I 期 ($\chi^2/P=22.689/<0.001, 6.933/0.008$); PGAM1 阳性组 3 年总体生存率为 43.90%, 低于阴性组的 76.19% (Log rank $\chi^2=13.440, P<0.001$), ASS1 阳性组 3 年总体生存率为 82.93%, 高于阴性组的 41.98% (Log rank $\chi^2=19.280, P<0.001$); 多因素 Cox 回归分析显示, CNLC 分期 II ~ III 期、PGAM1 阳性是 HCC 患者预后死亡的独立危险因素 [$HR(95\%CI)=1.602(1.175\sim 2.183), 1.684(1.228\sim 2.308)$], ASS1 阳性是独立保护因素 [$HR(95\%CI)=0.635(0.484\sim 0.834)$]。**结论** HCC 癌组织中 PGAM1 表达上调、ASS1 表达下调, 两者与 CNLC 分期相关, 是潜在的评估 HCC 患者预后的肿瘤标志物。

【关键词】 肝细胞肝癌; 磷酸甘油酸变位酶 1; 精氨酸琥珀酸合成酶 1; 预后; 临床意义

【中图分类号】 R735.7 **【文献标识码】** A

The expression of PGAM1 and ASS1 in hepatocellular carcinoma tissue and clinical prognostic value Zhao Mingming^{*},

Yang Yong, Wu Chao, Yang Jun. ^{*}First Clinical School of Xuzhou Medical University, Jiangsu, Xuzhou 221004, China

Funding program: Medical Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (H2023168)

Corresponding author: Yang Jun, E-mail: 895211072@ qq.com

【Abstract】Objective To investigate the expression of phosphoglycerate mutase 1 (PGAM1) and arginine succinate synthase 1 (ASS1) in hepatocellular carcinoma (HCC) tissues and explore their prognostic significance.**Methods** Tissue specimens and clinical data of 124 HCC patients treated in the Department of Hepatobiliary Pancreatic Hernia Surgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2020 to January 2022 were collected. The expression of PGAM1 and ASS1 proteins in HCC was detected by immunohistochemistry. The differential expression of PGAM1 and ASS1 proteins in cancer tissues of HCC patients with different clinical features was compared. Kaplan-Meier curve and Cox regression analysis were used to investigate the prognostic factors of HCC.**Results** The positivity rate of PGAM1 in HCC cancer tissues was higher than that in adjacent tissues (66.13% vs. 8.06%), while the positivity rate of ASS1 was lower than that in adjacent tissues (33.06% vs. 87.10%), with statistical significance ($\chi^2=89.579, 75.471, P<0.001$). The expression of PGAM1 and ASS1 proteins in HCC cancer tissues was negatively correlated ($r_s=-0.795, P<0.001$). The positivity rate of PGAM1 protein in cancer tissues was higher in CNLC stages II - III than in stage I, and the positivity rate of ASS1 protein in cancer tissues with CNLC stages II - III was lower than in stage I ($\chi^2/P=22.689/<0.001, 6.933/0.008$). The overall 3-year survival rates of PGAM1 positive and negative groups were 43.90% (36/82) and 76.19% (32/42), respectively, with a statistically significant

difference between the curves (Log-rank $\chi^2=13.440, P<0.001$). The overall 3-year survival rates of ASS1 positive and negative groups were 82.93% (34/41) and 41.98% (34/81), respectively, with statistically significant differences between the curves (Log-rank $\chi^2=19.280, P<0.001$). CNLC stage II-III and PGAM1 positivity were risk factors affecting the prognosis of HCC, while ASS1 positivity was a protective factor [HR(95% CI)=1.602(1.175–2.183), 1.684(1.228–2.308), 0.635(0.484–0.834)].

Conclusion The upregulation of PGAM1 expression and downregulation of ASS1 expression in HCC are associated with CNLC staging and are potential tumor markers for evaluating the prognosis of HCC patients.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Phosphoglycerate mutase 1; Argininosuccinate synthase 1; Prognosis; Clinical significance

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是原发性肝癌最常见的亚型, 占所有肝癌的 90%^[1]。HCC 的治疗包括手术切除、化疗栓塞及局部消融等, 但许多患者仍会发生肿瘤复发或转移, 远期预后不佳^[2]。磷酸甘油酸变位酶 1 (phosphoglycerate mutase 1, PGAM1) 是一种糖酵解酶, 催化 3-磷酸甘油酸转变为 2-磷酸甘油酸, 调控细胞内糖酵解过程^[3]。研究表明, 胰腺癌和胆管癌组织中 PGAM1 显著升高, 其能诱导组蛋白乙酰转移酶的琥珀酰化修饰, 促进癌细胞的糖酵解, 导致肿瘤的恶性进展^[4-5]。精氨酸琥珀酸合成酶 1 (argininosuccinate synthase 1, ASS1) 是催化精氨酸生物合成途径的关键酶, 催化瓜氨酸和天冬氨酸形成精氨酸琥珀酸, 促进调节尿素循环及代谢中间产物的合成^[6]。研究表明, 肺癌细胞中 ASS1 表达下调, 干扰谷氨酰胺进入三羧酸循环途径, 抑制线粒体衍生的脂质活性氧的产生, 减轻癌细胞铁死亡的发生^[7]。目前对于 HCC 癌组织中 PGAM1、ASS1 的表达情况和临床价值的相关研究较少, 本研究旨在分析 HCC 中 PGAM1、ASS1 表达的预后意义, 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 月徐州医科大学附属医院肝胆胰疝外科诊治的 HCC 患者 124 例, 男 74 例, 女 50 例; 年龄 29~80 (63.25±10.35) 岁; 病程 8~60 (18.12±6.34) d; 基础病: 高血压 22 例, 糖尿病 13 例; 吸烟史 31 例, 饮酒史 28 例; 均无明显诱因及家族遗传史; 中国肝癌 CNLC 分期^[8]: I 期 52 例, II~III 期 72 例; 病理分级: I~II 级 69 例, III~IV 级 55 例; 肿瘤最大径: <5 cm 74 例, ≥5 cm 50 例; 术前甲胎蛋白: ≤400 μg/L 84 例, >400 μg/L 40 例; 乙肝表面抗原阳性 56 例; 血管侵犯 38 例。本研究经医院伦理委员会审核批准 (XYFY2019-KL129-01), 患者或家属知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①初次接受手术治疗, 术后病理诊断为 HCC; ②术前未接受任何抗肿瘤治疗; ③临床资料及随访情况完整。 (2) 排除标准:

①病理检查为胆管细胞癌、转移性肝癌等其他肿瘤; ②术前有急性感染性疾病、血液系统疾病等; ③肝癌破裂行急诊手术者; ④术后随访时间小于 1 个月或其他原因死亡的患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 PGAM1、ASS1 蛋白水平检测: 采用免疫组织化学 (SP) 法检测 HCC 中 PGAM1、ASS1 的蛋白水平。将病理科存放的石蜡组织切片放入 65℃ 烤箱中烤片 45 min, 置入二甲苯脱蜡 2 次, 梯度乙醇水化, 于抗原修复液中微波炉加热, 100℃ 20 min, 双氧水避光孵育 10 min, 封闭液室温下孵育 10 min。滴加一抗, 免抗人 PGAM1、ASS1 多克隆抗体 (美国 Abcam 公司, 货号 ab279384, ab170952), PGAM1、ASS1 抗体均按照 1:100 比例稀释, 滴加生物素标记的羊抗兔 IgG 二抗, 室温孵育 30 min, DAB 显色, 苏木素染色液复染, 中性树胶封片, 用 PBS 缓冲液代替一抗作为空白阴性对照。染色强度评分: 未着色 0 分, 淡黄色 1 分, 棕褐色 2 分。阳性细胞占比评分: <5% 0 分, 5%~25% 1 分, 26%~50% 2 分, 51%~100% 3 分。二者计分乘积>2 分为阳性, ≤2 分为阴性。

1.3.2 随访情况: 患者术后按计划进行定期随访, 采用电话、门诊等方式进行, 间隔 3 个月随访 1 次, 起点为手术日期, 终点为 HCC 患者死亡或到达截止时间 (2025 年 2 月)。记录随访过程中患者生存状态, 疾病复发和转移等情况。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 24.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用 *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; 采用 Spearman 秩相关分析 HCC 癌组织 PGAM1 与 ASS1 蛋白水平的相关性; Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析 HCC 患者预后的影响因素。 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC 组织中 PGAM1、ASS1 蛋白表达情况 PGAM1、ASS1 蛋白定位于细胞浆和细胞膜。HCC 癌

组织 PGAM1 蛋白阳性率为 66.13% (82/124), 高于癌旁组织的 8.06% (10/124); ASS1 蛋白阳性率为 33.06% (41/124), 低于癌旁组织的 87.10% (108/124), 差异均有统计学意义 ($\chi^2/P=89.579/<0.001$ 、 $75.471/<0.001$), 见图 1。

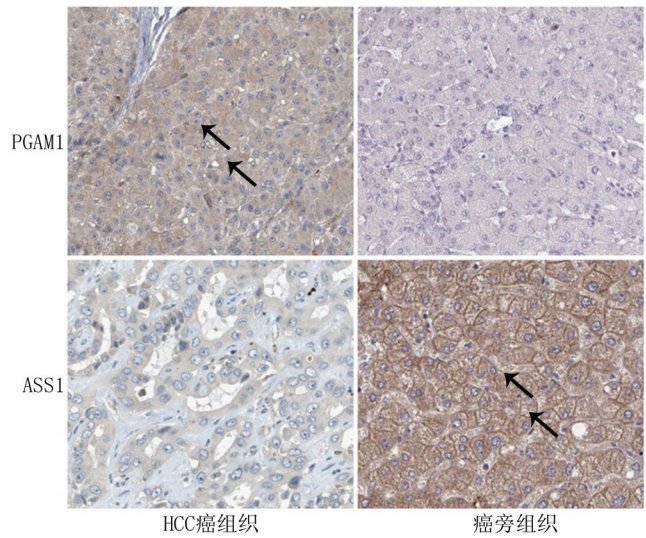


图 1 HCC 组织中 PGAM1、ASS1 蛋白表达情况 (免疫组化染色, ×200)

Fig.1 The expression of PGAM1 and ASS1 proteins in HCC tissues

2.2 HCC 癌组织中 PGAM1 与 ASS1 蛋白水平的相关性 Spearman 秩相关分析显示, HCC 癌组织中 PGAM1

与 ASS1 蛋白水平呈负相关 ($r_s/P=-0.795/<0.001$)。

2.3 HCC 癌组织中 PGAM1、ASS1 蛋白水平在不同临床/病理特征中的差异比较 CNLC 分期 II ~ III 期的癌组织中 PGAM1 蛋白阳性率高于 I 期, ASS1 蛋白阳性率低于 I 期 ($P<0.01$), 见表 1。

2.4 癌组织中 PGAM1、ASS1 蛋白水平对 HCC 患者生存预后的影响 HCC 患者 124 例至随访结束死亡 56 例, 3 年总体生存率为 54.84% (68/124)。PGAM1 阳性组 3 年总体生存率为 43.90% (36/82), 低于阴性组的 76.19% (32/42) ($\text{Log rank } \chi^2=13.440, P<0.001$); ASS1 阳性组 3 年总体生存率为 82.93% (34/41), 高于阴性组的 41.98% (34/81) ($\text{Log rank } \chi^2=19.280, P<0.001$), 见图 2。

2.5 多因素 Cox 回归分析影响 HCC 患者预后的因素以 HCC 患者预后为因变量 (1 = 死亡, 0 = 存活), 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: CNLC 分期 II ~ III 期、PGAM1 阳性是 HCC 预后死亡的独立危险因素, ASS1 阳性是独立保护因素 ($P<0.01$), 见表 2。

表 2 多因素 Cox 回归分析影响 HCC 患者预后的因素
Tab.2 Factors influencing the prognosis of HCC patients by multi-variate Cox regression analysis

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
CNLC 分期II~III期	0.471	0.158	8.886	<0.001	1.602	1.175~2.183
PGAM1 阳性	0.521	0.161	10.472	<0.001	1.684	1.228~2.308
ASS1 阳性	-0.454	0.139	10.668	<0.001	0.635	0.484~0.834

表 1 HCC 癌组织中 PGAM1、ASS1 蛋白水平在不同临床/病理特征中的差异比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of differences in PGAM1 and ASS1 expression in HCC tissues under different clinical/pathological features								
项 目		例数	PGAM1 阳性 (n=82)	t 值	P 值	ASS1 阳性 (n=41)	t 值	P 值
性别	男	74	51 (68.92)	0.638	0.425	22 (29.73)	0.922	0.337
	女	50	31 (62.00)			19 (38.00)		
年龄	<60 岁	54	32 (59.26)	2.016	0.156	20 (37.04)	0.682	0.409
	≥60 岁	70	50 (71.43)			21 (30.00)		
乙肝表面抗原	阳性	56	41 (73.21)	2.289	0.130	16 (28.57)	0.931	0.334
	阴性	68	41 (60.29)			25 (36.77)		
病理分级	I ~ II 级	69	42 (60.87)	1.921	0.166	18 (26.09)	3.422	0.064
	III ~ IV 级	55	40 (72.73)			23 (41.82)		
肿瘤最大径	<5 cm	74	45 (60.81)	2.317	0.128	20 (27.03)	3.022	0.082
	≥5 cm	50	37 (74.00)			21 (42.00)		
CNLC 分期	I 期	52	22 (42.31)	22.689	<0.001	24 (46.15)	6.933	0.008
	II ~ III 期	72	60 (83.33)			17 (23.61)		
术前甲胎蛋白	≤400 μg/L	84	52 (61.91)	2.075	0.150	29 (34.52)	0.251	0.617
	>400 μg/L	40	30 (75.00)			12 (30.00)		
血管侵犯	有	38	28 (73.68)	1.396	0.237	10 (26.32)	1.128	0.288
	无	86	54 (62.79)			31 (36.05)		

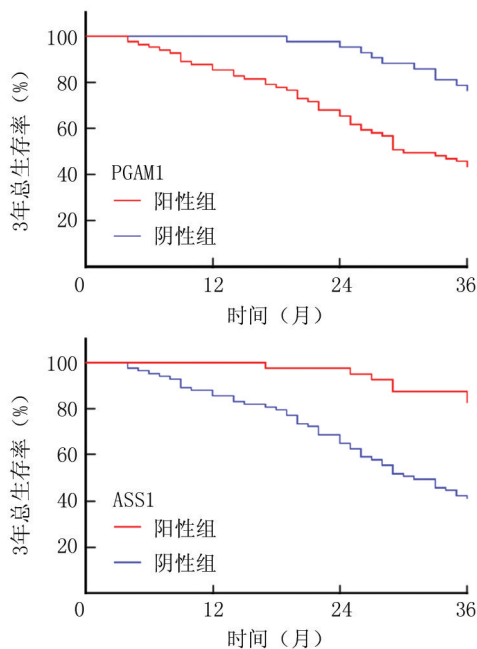


图2 PGAM1、ASS1 表达与 HCC 患者预后的关系

Fig.2 Relationship between PGAM1, ASS1 expression and prognosis of HCC patients

3 讨论

HCC 是常见肝脏恶性肿瘤,其发病与病毒感染、肝硬化及饮酒等因素有关。目前 HCC 的治疗包括外科手术、靶向治疗、免疫治疗等,但患者的长期预后仍然不佳,术后 5 年复发率高达 40%~60%^[9]。肿瘤细胞代谢重编程是 HCC 肿瘤发生发展的基本特征,涉及糖代谢、脂质代谢及尿素循环等代谢过程的改变,代谢物质的堆积促进肿瘤的增殖及转移,是潜在的 HCC 肿瘤预后评价指标及治疗靶点^[3,6]。

PGAM1 是糖酵解途径中关键酶,能催化 3-磷酸甘油酸生成 2-磷酸甘油酸,影响氨基酸、脂质和核苷酸等物质合成,在机体的能量代谢和生物合成过程中发挥重要作用。研究发现,卵巢癌中 PGAM1 表达上调,其能与微小 RNA-542-3p 相互作用,上调细胞分裂周期蛋白 5 的表达,促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[10]。本研究发现,HCC 癌组织中 PGAM1 表达升高,既往研究表明,HCC 中调节因子 X6 高表达,其能够结合到 PGAM1 基因的启动子区域并上调其表达,PGAM1 蛋白水平的升高可增强癌细胞的糖酵解,进一步促进了 HCC 的肿瘤发展^[11]。本研究中,CNLC 分期 II~III 期癌组织中 PGAM1 表达升高,与 Qiu 等^[11]报道一致,但本研究进一步发现其对 HCC 患者的预后分层价值,可能为手术切除后辅助治疗选择提供依据。PGAM1 作为糖酵解通路的关键酶,其过表达可能通过以下途

径促进 HCC 进展。有学者发现,HCC 中 miR-299-3p 表达下调,导致其下游靶点 PGAM1 mRNA 的稳定性显著增加,PGAM1 能够通过诱导癌细胞上皮间质转化及肿瘤干细胞特性形成,促进细胞增殖、侵袭^[12]。此外,乳腺癌中 PGAM1 的表达能够重塑肿瘤微环境,抑制抗肿瘤免疫细胞(如 CD8⁺T 细胞和 M1 巨噬细胞)的浸润,促进免疫抑制细胞(如髓源性抑制细胞、M2 巨噬细胞和调节性 T 细胞)的浸润,促进癌细胞的免疫逃逸,导致肿瘤转移^[13]。本研究中,PGAM1 阳性的 HCC 患者预后较差,表明 PGAM1 的表达是评估 HCC 预后的生物标志物。分析其机制,PGAM1 能够增强癌细胞糖酵解过程,增加肿瘤中丙酮酸和乳酸的产生,诱导癌细胞对紫杉醇的耐药性形成,导致患者不良预后^[14]。有学者报道,抑制 HCC 中 PGAM1 的表达可下调脂质运载蛋白 2,诱导活性氧产生及氧化应激反应,促进 HCC 癌细胞铁死亡的发生,同时增强抗 PD-1 免疫治疗的疗效,改善患者的生存预后^[15]。

ASS1 是尿素循环的关键酶,主要表达于内皮细胞及炎性细胞的细胞质中,能将天冬氨酸和瓜氨酸合成精氨酸代琥珀酸,经裂解等反应最终生成尿素和一氧化氮。研究表明,肺癌、乳腺癌等肿瘤中 ASS1 的表达缺失,内源性精氨酸合成不足导致磷脂酰肌醇 3 激酶/细胞外调节信号激酶的过度激活,促进癌细胞的恶性增殖^[16]。本研究中,HCC 中 ASS1 表达下调,这与既往研究报道一致^[17],但该研究并未在组织水平对 HCC 中 ASS1 的表达进行大样本验证。本研究验证了 ASS1 在 HCC 中的低表达趋势,与宋宜朋等^[3]在胃癌中的结果相反,反映不同肿瘤的代谢异质性。HCC 中 ASS1 表达下调的机制与 ASS1 基因多态性有关。HCC 中 ASS1 基因突变导致 ASS1 的蛋白表达显著下调,ASS1 基因突变促进 HCC 肿瘤上皮间质转化和多胺的产生,促进 HCC 肿瘤的发生发展^[17]。本研究中,CNLC 分期 II~III 期 HCC 癌组织中 ASS1 蛋白表达降低。分析其机制,ASS1 的表达能够显著改善细胞内内质网应激,维持细胞内环境稳定,发挥抑癌基因的作用。研究表明,HCC 中 ASS1 过表达通过激活有丝分裂素激活蛋白激酶-C/EBP 同源蛋白轴,抑制癌细胞的增殖和侵袭,增强体外和体内抗 HCC 联合化疗的疗效^[18]。此外,ASS1 的表达缺失导致磷酸甘油酸脱氢酶的蛋白稳定性增加,细胞内丝氨酸和甘氨酸合成增加,促进肿瘤发生及转移^[19]。本研究中,ASS1 阳性是影响 HCC 患者预后的保护因素,提示 ASS1 的表达能够反映 HCC 患者的预后。有学者报道,ASS1 的表达缺失能够增强癌细胞中 c-MYC 蛋白稳定性,c-MYC 易位到细胞核,

促进多药耐药基因的表达,增强癌细胞对吉西他滨等化疗药物的耐药性,导致患者不良预后^[20]。本研究HCC 癌组织 PGAM1 与 ASS1 蛋白水平呈负相关,提示 HCC 中 PGAM1 与 ASS1 可能存在相互调控的作用关系。研究表明,乳腺癌中 PGAM1 通过激活 cAMP/AMPK/CEBPB 轴,负调控癌细胞中 ASS1 的表达,增强癌细胞的增殖、侵袭、迁移和上皮间质转化,导致肿瘤恶性进展^[21]。但 HCC 中 PGAM1 与 ASS1 表达的相互作用关系仍有待进一步研究。

4 结 论

综上所述,HCC 中 PGAM1 表达上调,ASS1 表达下调,两者均与 CNLC 分期相关,是潜在的评估 HCC 患者预后的肿瘤标志物。本研究存在一定的局限性。首先,由于前瞻性研究设计,可能存在一定的选择偏倚;其次,本研究仅使用免疫组织化学法检测 HCC 中 PGAM1、ASS1 表达,但两者在 HCC 中的具体作用机制尚不清楚,未来能否通过调控 HCC 中 PGAM1、ASS1 的表达改善患者的预后,值得今后进行深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赵明明、杨勇:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;吴超:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;杨军:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

[1] Ganesan P, Kulik LM. Hepatocellular carcinoma; New developments [J]. Clin Liver Dis, 2023, 27(1): 85-102. DOI: 10.1016/j.cld.2022.08.004.

[2] 孙倍成. 肝癌免疫治疗的挑战与机遇[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(8): 1295-1301. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.08.001.

[3] 宋宜朋,高超. 磷酸甘油酸变位酶 1 (PGAM1) 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(4): 172-175. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.04.036.

[4] Fareed MM, El-Esawi MA, El-Ballat EM, et al. In silico drug screening analysis against the overexpression of PGAM1 gene in different cancer treatments[J]. Biomed Res Int, 2021, 20(1): 5515-5562. DOI: 10.1155/2021/5515692.

[5] Yang G, Yuan Y, Yuan H, et al. Histone acetyltransferase 1 is a succinyltransferase for histones and non-histones and promotes tumorigenesis[J]. EMBO Rep, 2021, 22(2): 50967-50974. DOI: 10.15252/embr.202050967.

[6] 何程,陈炜,张念志,等. 参七虫草方通过 ASS1/src/STAT3 信号通路改善肺纤维化大鼠的炎症反应[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(4): 644-651. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2024.04.04.

[7] Hu Q, Dai J, Zhang Z, et al. ASS1-mediated reductive carboxylation of cytosolic glutamine confers ferroptosis resistance in cancer cells [J]. Cancer Res, 2023, 83(10): 1646-1665. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-1999.

[8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(2): 16-53. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220124-00053.

[9] Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation; The 2022 update[J]. J Hepatol, 2022, 76(3): 681-693. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.

[10] Zhang C, Li Y, Zhao W, et al. Circ-PGAM1 promotes malignant progression of epithelial ovarian cancer through regulation of the miR-542-3p/CDC5L/PEAK1 pathway [J]. Cancer Med, 2020, 9(10): 3500-3521. DOI: 10.1002/cam4.2929.

[11] Qiu Z, Wang C, Huang P, et al. RFX6 facilitates aerobic glycolysis-mediated growth and metastasis of hepatocellular carcinoma through targeting PGAM1[J]. Clin Transl Med, 2023, 13(12): 1511-1522. DOI: 10.1002/ctm2.1511.

[12] Wang B, Wang H, Zhao Q, et al. Matrine induces hepatocellular carcinoma apoptosis and represses EMT and stemness through microRNA-299-3p/PGAM1 axis[J]. Growth Factors, 2022, 40(5-6): 200-211. DOI: 10.1080/08977194.2022.2113073.

[13] Zhang D, Wang M, Wang W, et al. PGAM1 suppression remodels the tumor microenvironment in triple-negative breast cancer and synergizes with anti-PD-1 immunotherapy [J]. J Leukoc Biol, 2024, 116(3): 579-588. DOI: 10.1093/jleuko/qiae065.

[14] Feng Y, Zhang X, Zhang S, et al. PGAM1 promotes glycolytic metabolism and paclitaxel resistance via pyruvic acid production in ovarian cancer cells [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2022, 27(9): 262-276. DOI: 10.31083/j.fbl2709262.

[15] Zheng Y, Wang Y, Lu Z, et al. PGAM1 inhibition promotes HCC ferroptosis and synergizes with anti-PD-1 immunotherapy [J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(29): 2301-2318. DOI: 10.1002/advs.202301928.

[16] 聂雅婷,丁兰,袁媛,等. 乳腺癌中 ASS1 的表达及其与临床病理特征和预后的相关性[J]. 西北大学学报: 自然科学版, 2023, 53(4): 627-634. DOI: 10.16152/j.cnki.xdbzr.2023-04-014.

[17] Bibi K, Fatima T, Sohrab S, et al. Polymorphic variants of ASS1 gene related to arginine metabolism and the risk of HCC [J]. Protein Pept Lett, 2023, 30(7): 587-596. DOI: 10.2174/0929866530666230529143121.

[18] Kim S, Lee M, Song Y, et al. Argininosuccinate synthase 1 suppresses tumor progression through activation of PERK/eIF2alpha/ATF4/CHOP axis in hepatocellular carcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 127-136. DOI: 10.1186/s13046-021-01912-y.

[19] Luo W, Zou Z, Nie Y, et al. ASS1 inhibits triple-negative breast cancer by regulating PHGDH stability and de novo serine synthesis [J]. Cell Death Dis, 2024, 15(5): 319-325. DOI: 10.1038/s41419-024-06672-z.

[20] Prudner BC, Rathore R, Robinson AM, et al. Arginine starvation and docetaxel induce c-Myc-driven hENT1 surface expression to overcome gemcitabine resistance in ASS1-negative tumors [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(16): 5122-5134. DOI: 10.1158/1078-0432.

[21] Liu M, Li R, Wang M, et al. PGAM1 regulation of ASS1 contributes to the progression of breast cancer through the cAMP/AMPK/CEBPB pathway [J]. Mol Oncol, 2022, 16(15): 2843-2860. DOI: 10.1002/1878-0261.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.007

消化系统肿瘤专题

胰腺癌患者血清 TNC、BPTF 表达水平及其对生存预后的评估价值

奚腾飞, 宋玮佳, 张景淳, 蒋博睿, 唐丽欣

基金项目: 黑龙江省自然科学基金(LH2023H086)

作者单位: 150001 哈尔滨, 黑龙江省医院消化病院消化科

通信作者: 张景淳, E-mail: zhangjingchun12@126.com



【摘要】目的 研究胰腺癌患者血清人肌腱蛋白 C(TNC)、溴区结构域转录因子(BPTF)表达水平及其对生存预后的评估价值。**方法** 选取 2020 年 1 月—2022 年 1 月黑龙江省医院消化病院消化科诊治的胰腺癌患者 102 例为胰腺癌组,另选取同期医院健康体检者 60 例为健康对照组。利用酶联免疫吸附试验检测 2 组血清 TNC、BPTF 水平;比较不同临床病理参数胰腺癌患者血清 TNC、BPTF 水平差异;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 TNC、BPTF 水平对胰腺癌患者预后的预测价值;Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析血清 TNC、BPTF 水平与胰腺癌患者预后的关系。**结果** 胰腺癌组患者血清 TNC、BPTF 水平高于健康对照组($t/P=34.850/<0.001$ 、 $26.931/<0.001$);肿瘤分期ⅡB~Ⅲ期、淋巴结转移胰腺癌患者血清 TNC、BPTF 水平高于Ⅰ~ⅡA 期、无淋巴结转移的患者(TNC: $t/P=16.041/<0.001$ 、 $11.132/<0.001$;BPTF: $t/P=16.377/<0.001$ 、 $11.416/<0.001$);血清 TNC、BPTF 及二者联合预测胰腺癌患者预后的 AUC 分别为 0.862、0.846、0.921,二者联合优于各自单独预测价值($Z/P=4.551/<0.001$ 、 $4.558/<0.001$);TNC 高表达亚组 3 年总生存率低于 TNC 低表达亚组(Log rank $\chi^2=16.120$, $P<0.001$),BPTF 高表达亚组 3 年总生存率低于 BPTF 低表达亚组(Log rank $\chi^2=13.380$, $P<0.001$);肿瘤分期ⅡB~Ⅲ期、淋巴结转移、TNC 高表达、BPTF 高表达是胰腺癌患者预后死亡的独立危险因素[OR(95%CI)=1.774(1.217~2.584)、1.587(1.272~1.981)、1.404(1.140~1.728)、1.507(1.150~1.975)]。**结论** 胰腺癌患者血清 TNC、BPTF 水平升高,与肿瘤分期、淋巴结转移有关,两者联合检测对胰腺癌患者预后有一定的预测效能。

【关键词】 胰腺癌;人肌腱蛋白 C;溴区结构域转录因子;生存预后

【中图分类号】 R735.9

【文献标识码】 A

The expression levels of serum TNC and BPTF in patients with pancreatic cancer and their evaluation value for survival prognosis Xi Tengfei, Song Weijia, Zhang Jingchun, Jiang Borui, Tang Lixin. Department of Gastroenterology, Heilongjiang Provincial Hospital, Heilongjiang, Harbin 150001, China

Funding program: Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (LH2023H086)

Corresponding author: Zhang Jingchun, E-mail: zhangjingchun12@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression and prognostic value of serum tenascin C (TNC) and bromo-domain PHD-finger transcription factor (BPTF) in patients with pancreatic cancer.**Methods** A total of 102 patients with pancreatic cancer diagnosed and treated in the Department of Gastroenterology, Heilongjiang Provincial Hospital from January 2020 to January 2022 were selected as the pancreatic cancer group, and 60 healthy subjects were selected as the healthy control group. Serum TNC and BPTF levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The expression levels of serum TNC and BPTF in pancreatic cancer patients with different clinicopathological parameters were compared. The prognostic value of serum TNC and BPTF levels was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Kaplan-Meier survival curves and Cox regression were used to analyze the relationship between serum TNC, BPTF levels and prognosis in pancreatic cancer patients.**Results** Serum TNC and BPTF levels in pancreatic cancer patients were significantly higher than those in healthy controls ($t/P=34.850/<0.001$, $26.931/<0.001$). Patients with tumor stages ⅡB-Ⅲ and lymph node metastasis showed higher serum TNC and BPTF levels compared to those with stages Ⅰ-ⅡA and no lymph node metastasis (TNC: $t/P=16.041/<0.001$, $11.132/<0.001$; BPTF: $t/P=16.377/<0.001$, $11.416/<0.001$). The AUC values of serum TNC, BPTF, and their combination for predicting pancreatic cancer prognosis were 0.862, 0.846, and 0.921, respectively. The combined predic-

tive value was superior to that of either biomarker alone ($Z/P=4.551/<0.001$, $4.558/<0.001$). The 3-year overall survival rate in the TNC high-expression subgroup was lower than that in the TNC low-expression subgroup (Log-rank $\chi^2=16.120$, $P<0.001$), and the 3-year overall survival rate in the BPTF high-expression subgroup was lower than that in the BPTF low-expression subgroup (Log-rank $\chi^2=13.380$, $P<0.001$). Tumor stage II B-III, lymph node metastasis, high TNC expression, and high BPTF expression were identified as independent risk factors for prognosis in pancreatic cancer patients [$OR(95\% CI)=1.774 (1.217-2.584)$, $1.587 (1.272-1.981)$, $1.404 (1.140-1.728)$, $1.507 (1.150-1.975)$]. **Conclusion** Elevated serum TNC and BPTF levels in pancreatic cancer are associated with tumor stage and lymph node metastasis. The combination of TNC and BPTF demonstrates good predictive value for the prognosis of pancreatic cancer patients.

[Key words] Pancreatic Cancer; Tenascin C; Bromodomain transcription factors; Survival prognosis

胰腺癌是常见的消化系统恶性肿瘤,每年发病例数居所有恶性肿瘤第 10 位^[1]。胰腺癌起病隐匿,确诊时常已有转移,虽然手术、放化疗等治疗手段已不断改进,但治疗抵抗等情况仍是胰腺癌治疗的难点^[2]。人肌腱蛋白 C(tenascin C, TNC)属于腱生蛋白家族成员,其作为细胞外基质糖蛋白,参与血栓形成、心力衰竭等病理生理学过程^[3]。研究表明,TNC 在肺癌、卵巢癌和结直肠癌组织中高表达,能与 avB1、avβ6 或膜联蛋白 II 结合并激活 Hedgehog 信号通路,促进恶性肿瘤的侵袭、转移^[4]。溴区结构域转录因子(bromodomain PHD-finger transcription factor, BPTF)是 BRD 家族成员之一,可以识别乙酰化修饰的组蛋白赖氨酸位点,在染色质重塑、转录调节和胚胎发育等方面发挥重要作用^[5]。非小细胞肺癌中 BPTF 表达上调,其能够激活血管内皮生长因子表达,促进肿瘤血管生成与肿瘤血行转移^[6]。既往关于胰腺癌患者血清 TNC、BPTF 水平和临床意义的研究报道较少。本研究通过检测胰腺癌患者血清 TNC、BPTF 水平,分析两者的预后价值,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 月黑龙江省医院消化病院消化科诊治的胰腺癌患者 102 例为胰腺癌组,其中男 56 例,女 46 例;年龄 35~79 (57.24 ± 8.38) 岁;病程 6~96 (18.21 ± 6.24) d;吸烟史 24 例,饮酒史 20 例;高血压 26 例,糖尿病 12 例;肿瘤直径 1.7~6.2 (3.51 ± 1.22) cm;胰头部 67 例,胰体尾部 35 例;高中分化 58 例,低分化 44 例;肿瘤分期:I~IIA 期 57 例,II B~III 期 45 例;淋巴结转移 54 例;均无明显诱因及家族遗传史。另选取同期医院健康体检者 60 例为健康对照组,其中男 33 例,女 27 例;年龄 34~78 (56.76 ± 8.09) 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。本研究通过医院伦理委员会审批(2019-036),入选者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①经病理学检查确诊为胰腺癌;②无放疗及化疗病史;③肝功能、肾功能及心功能检查无明显异常;④病历资料齐全。

(2) 排除标准:①合并或既往存在其他肿瘤病史;②合并自身免疫系统疾病或长期使用激素治疗;③有急性胰腺炎病史;④围术期死亡。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 TNC、BPTF 水平检测:抽取胰腺癌组和健康对照组人员清晨空腹肘静脉血 5 ml,离心留取上清,采用双抗体夹心法测定血清 TNC、BPTF 水平。TNC 酶联免疫试剂盒购自上海抚生生物科技公司(货号 A102630);BPTF 酶联免疫试剂盒购自上海沪震生物科技公司(货号 HZ-R11641)。以酶标仪(美国 Biorad, imark 型)在 450 nm 波长下测量吸光度值,并根据标准曲线计算血清样品中 TNC、BPTF 的浓度。

1.3.2 随访:所有胰腺癌患者自病理确诊后开始定期随访 3 年,采用电话或门诊复查的方式进行,每 3~6 个月随访 1 次,随访截至 2025 年 2 月。研究终点为患者出现肿瘤相关死亡或随访到达截止时间。随访内容为患者生存时间、死亡原因、死亡时间。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 TNC、BPTF 水平对胰腺癌患者预后的预测价值;Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析血清 TNC、BPTF 水平与胰腺癌患者预后的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 TNC、BPTF 水平比较 胰腺癌组患者血清 TNC、BPTF 水平分别为 (45.61 ± 7.69) $\mu\text{g/L}$ 、(22.31 ± 4.35) $\mu\text{g/L}$, 高于健康对照组的 (10.20 ± 2.13) $\mu\text{g/L}$ 、(6.25 ± 2.01) $\mu\text{g/L}$, 差异均有统计学意义($t/P=34.850/<0.001$, $26.931/<0.001$)。

2.2 胰腺癌患者血清 TNC、BPTF 水平在不同临床/病理参数中的差异比较 肿瘤分期 II B~III 期、淋巴结转移胰腺癌患者血清 TNC、BPTF 水平高于 I~II A 期、无淋巴结转移的患者($P<0.01$),见表 1。

表 1 胰腺癌患者血清 TNC、BPTF 水平在不同临床/病理参数中的差异比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum TNC and BPTF expression in different clinical/pathological parameters in patients with pancreatic cancer								
项 目		例数	TNC	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	BPTF	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别	男	56	46.67±7.90	1.550	0.124	22.85±4.69	1.364	0.176
	女	46	44.32±7.26			21.65±4.07		
年龄	<60 岁	44	43.91±7.46	1.951	0.054	21.64±4.22	1.363	0.176
	≥60 岁	58	46.90±7.82			22.82±4.41		
分化程度	高中分化	58	44.78±7.13	1.276	0.205	21.72±4.13	1.571	0.119
	低分化	44	46.70±8.02			23.09±4.65		
肿瘤直径(cm)	<4	64	44.77±7.29	1.459	0.148	21.98±4.11	1.002	0.319
	≥4	38	47.03±8.01			22.87±4.70		
肿瘤部位	胰头部	67	44.82±7.09	1.500	0.137	21.79±4.25	1.657	0.101
	胰体尾部	35	47.12±7.83			23.31±4.67		
肿瘤分期	I ~ II A 期	57	35.72±6.20	16.041	<0.001	16.14±4.00	16.377	<0.001
	II B ~ III 期	45	58.14±7.92			30.13±4.62		
淋巴结转移	无	48	36.82±6.92	11.132	<0.001	17.22±3.96	11.416	<0.001
	有	54	53.42±8.01			26.83±4.48		

2.3 血清 TNC、BPTF 水平评估胰腺癌患者预后的价值 截至随访结束时,102 例患者死亡 76 例,3 年总生存率 25.49% (26/102)。绘制血清 TNC、BPTF 水平预测胰腺癌患者预后的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示:血清 TNC、BPTF 及二者联合预测胰腺癌患者预后的 AUC 分别为 0.862、0.846、0.921,二者联合优于各自单独预测价值 ($Z/P=4.551/<0.001$ 、 $4.558/<0.001$),见表 2、图 1。

表 2 血清 TNC、BPTF 水平评估胰腺癌患者预后的价值
Tab.2 Evaluation value of serum TNC and BPTF in predicting the prognosis of pancreatic cancer

指 标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
TNC	47.24 μg/L	0.862	0.829~0.897	0.754	0.865	0.619
BPTF	25.17 μg/L	0.846	0.811~0.882	0.748	0.947	0.695
二者联合		0.921	0.861~0.952	0.892	0.838	0.730

2.4 血清 TNC、BPTF 水平与胰腺癌患者预后的关系 以血清 TNC、BPTF 的最佳截断值为临界值,将胰腺癌组患者分为 TNC 高表达亚组 ($\geq 47.24 \mu\text{g/L}$, $n=46$) 和低表达亚组 ($<47.24 \mu\text{g/L}$, $n=56$), BPTF 高表达亚组 ($\geq 25.17 \mu\text{g/L}$, $n=42$) 和低表达亚组 ($<25.17 \mu\text{g/L}$, $n=60$)。TNC 高表达亚组 3 年总生存率低于 TNC 低表达亚组 [13.04% (6/46) vs. 35.71% (20/56)] ($\text{Log rank } \chi^2=16.120, P<0.001$); BPTF 高表达亚组 3 年总生存率低于 BPTF 低表达亚组 [9.52% (4/42) vs. 36.67% (22/60)] ($\text{Log rank } \chi^2=13.380, P<0.001$), 见图 2。

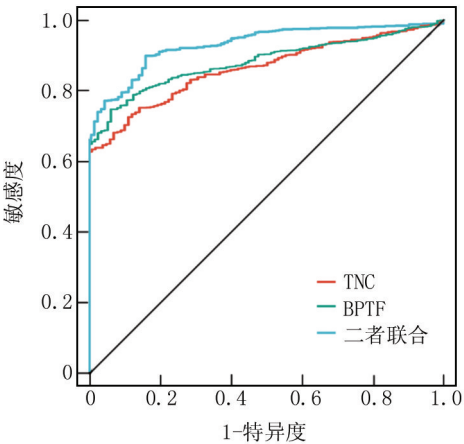


图 1 血清 TNC、BPTF 水平预测胰腺癌患者预后的 ROC 曲线
Fig.1 The prognostic value of serum TNC and BPTF in pancreatic cancer by ROC curve analysis

2.5 多因素 Cox 回归分析胰腺癌患者预后死亡的影响因素 以胰腺癌患者预后死亡为因变量 (是为“1”; 否为“0”), 以表 1 中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:肿瘤分期 II B ~ III 期、淋巴结转移、TNC 高表达、BPTF 高表达是胰腺癌患者预后死亡的独立危险因素 ($P<0.01$),见表 3。

表 3 多因素 Cox 回归分析胰腺癌患者预后死亡的影响因素
Tab.3 Multifactor Cox regression analysis of prognostic factors in patients with pancreatic cancer

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	HR 值	95%CI
肿瘤分期II B ~ III 期	0.573	0.192	8.906	<0.001	1.774	1.217~2.584
淋巴结转移	0.462	0.113	16.716	<0.001	1.587	1.272~1.981
TNC 高表达	0.339	0.106	10.228	<0.001	1.404	1.140~1.728
BPTF 高表达	0.410	0.138	8.827	<0.001	1.507	1.150~1.975

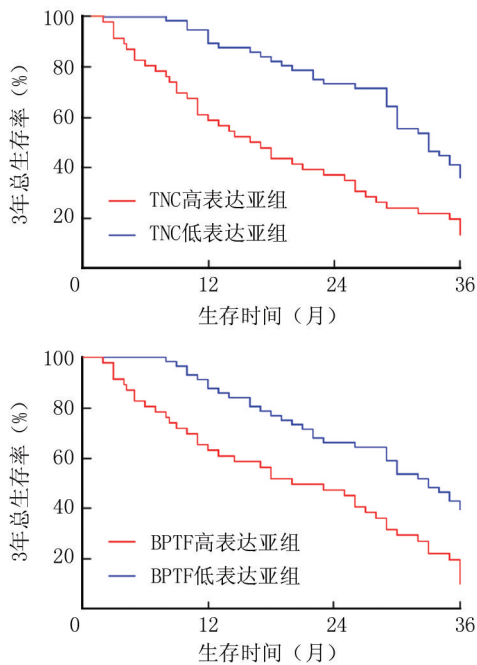


图2 Kaplan-Meier 曲线分析血清 TNC、BPTF 水平与胰腺癌患者预后的关系

Fig.2 Kaplan-Meier curve analysis of the association between serum TNC and BPTF levels and the prognosis of patients with pancreatic cancer

3 讨论

近年来随着分子生物学的发展,胰腺癌的临床治疗取得了长足的进展,患者的预后较前已有改善,但由于胰腺癌具体发病机制仍不完全清楚,患者远期预后依然极差^[7]。目前胰腺癌血清标志物包括糖类抗原 19-9、癌胚抗原等,有助于对晚期胰腺癌进行生存预测、转移监测和治疗效果的评估,但各肿瘤标志物在评估胰腺癌预后中的特异度较低^[8]。因此,迫切需要新的血清生物标志物评估胰腺癌患者的临床预后,以指导临床诊治。

TNC 又称为细胞粘素 C,其作为一种细胞外基质分子,主要参与胚胎形成、组织创伤后的修复和纤维化及细胞衰老等过程^[9]。既往研究发现,乳腺癌、肾癌中 TNC 表达上调,其能与肿瘤细胞膜表面受体结合,促进肿瘤的生长、转移、血管发生及免疫抑制,是新的肿瘤治疗靶点^[10]。本研究中胰腺癌患者血清 TNC 水平升高,这与既往学者在胰腺导管腺癌组织中的检测结果一致^[11],但该研究仅纳入 30 例患者,样本量较小,结果可能存在一定偏倚。胰腺癌中 N-myc 下游调节基因 1 表达下调,导致转录因子 N-myc 能够转录激活 TNC 的表达,TNC 能够通过激活癌细胞中 Wnt/ β -连环蛋白信号通路的信号传导,促进癌细胞的侵袭和

转移^[11]。Geleta 等^[11]报道早期胰腺癌患者 TNC 水平升高,本研究在胰腺癌患者血清中发现 TNC 水平升高更为显著,差异可能源于纳入中晚期病例比例较高(ⅡB~Ⅲ期占 44.12%)。本研究发现,肿瘤分期ⅡB~Ⅲ期、淋巴结转移的胰腺癌患者血清 TNC 升高更为显著,表明 TNC 升高与胰腺癌的肿瘤进展有关。分析其机制,TNC 的表达上调能够结合并激活表皮生长因子受体,促进癌细胞的增殖,同时诱导癌细胞的上皮间质转化,增强癌细胞的侵袭和转移能力,导致肿瘤恶性进展^[12]。本研究中,血清 TNC 高表达的胰腺癌患者预后较差,分析其原因,TNC 能够结合胰腺导管腺癌中肿瘤相关成纤维细胞整合素受体,诱导癌细胞上皮间质转化的发生,增强癌细胞肿瘤干性特征形成,增强肿瘤对化疗及免疫检查点抑制剂治疗的耐药性,导致患者不良预后,靶向 TNC 可能是新的提高胰腺癌免疫治疗疗效的潜在策略^[13]。本研究发现,血清 TNC 水平有助于评估胰腺癌患者的预后,既往研究表明,荷瘤小鼠血清 TNC 水平升高能够导致糖脂代谢紊乱,增强癌细胞的无氧糖酵解,促进三磷酸腺苷的产生,导致癌细胞恶性增殖,降低荷瘤小鼠的生存率^[14]。

BPTF 属于染色质重塑因子家族成员,具有富含谷氨酰胺的酸性结构域,可调节染色质重塑过程,影响胚胎发育、细胞增殖与分化等生物学过程^[15]。BPTF 在乳腺癌、肝癌等肿瘤中表达上调,其能表观遗传调节 DNA 的可及性和基因表达,激活 c-MYC 致癌信号通路的传导,激活癌细胞增殖和转移^[16]。本研究中,胰腺癌患者血清 BPTF 水平升高,既往研究显示,胰腺癌中 c-MYC 能够转录激活 BPTF 的表达,促进 NURF 染色质重塑,增加染色质的可及性,促进癌细胞的增殖、G1/S 期的进行^[17]。本研究中,肿瘤分期ⅡB~Ⅲ期、淋巴结转移的胰腺癌患者血清 BPTF 水平升高,表明 BPTF 的升高与胰腺癌的恶性进展相关。胰腺癌细胞中环状 RNA PDK1 能够结合并吸附微小 RNA-628-3p,上调 BPTF 的表达,增强 c-MYC 介导的胰腺癌细胞的增殖、迁移和糖酵解^[18]。有学者发现,B 细胞淋巴瘤中 BPTF 作为核小体重塑因子的核心亚基,其能够激活癌细胞中核因子 κ B 通路,促进癌细胞的侵袭和转移,导致肿瘤进展^[19]。本研究发现,血清 BPTF 高表达的胰腺癌患者预后较差,提示 BPTF 是潜在的评估胰腺癌预后的血清标志物,其原因可能是血清 BPTF 高表达的胰腺癌患者化疗耐药性较强,导致不良生存预后。研究表明,BPTF 的表达上调能够使 c-MYC 募集到 ABC 转运蛋白启动子区域,促进多药耐药蛋白的表达,显著增强人和小鼠胰腺癌细胞系对吉西他滨的

耐药性,而沉默 BPTF 的表达能够降低癌细胞对吉西他滨的半数致死量,增强了小鼠体内化疗治疗的疗效^[20]。本研究中,血清 TNC、BPTF 联合评估胰腺癌预后的曲线下面积优于各自单独的评估价值,提示两者联合能够有效评估胰腺癌患者的预后,是潜在的评估胰腺癌预后的新策略。

4 结 论

综上所述,胰腺癌患者血清 TNC、BPTF 表达升高,与肿瘤分期、淋巴结转移有关,两者是有价值的预后评估指标。本研究初步分析胰腺癌患者血清 TNC、BPTF 表达的临床意义,为胰腺癌肿瘤发生机制提供了新的见解,为胰腺癌的预后评估提供了新的生物标志物。由于时间方面的限制,本研究未能在动物实验水平探讨胰腺癌中 TNC、BPTF 作用的分子机制。此外,由于临床收集标本的原因,本研究仅为单中心研究,样本量稍有不足,未来将设计多中心临床试验进一步地研究和探讨。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

奚腾飞:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;宋玮佳:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;张景淳:提出研究思路,分析试验数据,进行统计学分析;蒋博睿:论文修改,检查统计数据;唐丽欣:资料搜集整理

参考文献

- [1] Danpanichkul P, Suparan K, Jaroenlapnopparat A, et al. The global burden of early-onset pancreatic cancer and its risk factors: A perspective from global burden of disease study 2019[J]. *Pancreas*, 2024,53(5):434-444. DOI: 10.1097/MPA.0000000000002331.
- [2] 吕胜男,彭新宇,张健,等.基于内质网应激相关基因构建胰腺癌预后预测模型[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023,39(12):2894-2900. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2023.12.021.
- [3] 张晓猛,热那提·依马木,石晓卉,等.血浆 D-二聚体联合肌钙蛋白 C 在老年急性 A 型主动脉夹层中的临床价值研究[J]. *河北医学*, 2025,31(1):78-84. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2025.01.014.
- [4] Dhaouadi S, Bouhaouala-Zahar B, Orend G. Tenascin-C targeting strategies in cancer[J]. *Matrix Biol*, 2024,130:1-19. DOI: 10.1016/j.matbio.2024.04.002.
- [5] 赵越,耿跃,倪艾琨,等.血清脑钠肽、白细胞介素-6、外泌体环状 RNA BPTF 对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的预后分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2024,34(14):20-27. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2024.14.004.
- [6] Dai M, Hua C, Wang M, et al. Targeting regulation of VEGF by BPTF in non-small cell lung cancer and its potential clinical significance[J]. *Eur J Med Res*, 2022,27(1):299-306. DOI: 10.1186/s40001-022-00935-1.
- [7] 周林,鲁号锋,东富强,等.胰腺癌外周血 miR-122-5p、NOC2L 表达与临床病理特征及预后的相关性[J]. *疑难病杂志*, 2024,23

- (11):1297-1302. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.11.004.
- [8] 王文哲,龙辉,张振,等.环状 RNA 在胰腺癌中的发病机制和作为肿瘤标志物的潜力[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2024,29(6):749-754. DOI:10.3969/j.issn.1672-2159.2024.06.020.
- [9] Lorena S, Kristina K, Vilma P, et al. Homing Peptide-based targeting of Tenascin-C and fibronectin in endometriosis [J]. *Nanomaterials*, 2021, 11 (12): 3257. DOI: 10.3390/NANO11123257.
- [10] Huang T, Lu C, Zhang Y, et al. Effect of activating cancer-associated fibroblasts biomarker TNC on immune cell infiltration and prognosis in breast cancer[J]. *Ann Med*, 2023,55(2):2250-2267. DOI: 10.1080/07853890.2023.2250987.
- [11] Geleta B, Tout FS, Lim SC, et al. Targeting Wnt/tenascin C-mediated cross talk between pancreatic cancer cells and stellate cells via activation of the metastasis suppressor NDRG1 [J]. *J Biol Chem*, 2022,298(3):1016-1028. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.101608.
- [12] Schlensog M, Ruehlmann AC, Haeberle L, et al. Tenascin-C affects invasiveness of EGFR-mutated lung adenocarcinoma through a putative paracrine loop [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023,1869(5):166684. DOI: 10.1016/j.bbadis.2023.166684.
- [13] Hartmann HA, Loberg MA, Xu GJ, et al. Tenascin-C potentiates Wnt signaling in thyroid cancer[J]. *Endocrinology*, 2025,166(3):30-42. DOI: 10.1210/endoer/bqaf030.
- [14] Sato K, Hikita H, Shigekawa M, et al. The serum tenascin C level is a marker of metabolic disorder-related inflammation affecting pancreatic cancer prognosis[J]. *Sci Rep*, 2024,14(1):12028. DOI: 10.1038/s41598-024-62498-x.
- [15] Lu T, Lu H, Duan Z, et al. Discovery of high-affinity inhibitors of the BPTF bromodomain [J]. *J Med Chem*, 2021,64(16):12075-12088. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00721.
- [16] Bezrookove V, Khan IA, Nosrati M, et al. BPTF promotes the progression of distinct subtypes of breast cancer and is a therapeutic target [J]. *Front Oncol*, 2022,12:1011173. DOI: 10.3389/fonc.2022.1011173.
- [17] Richart L, Carrillo-de SPE, Rio-Machin A, et al. BPTF is required for c-MYC transcriptional activity and in vivo tumorigenesis[J]. *Nat Commun*, 2016, 7 (8): 10153-10164. DOI: 10.1038/ncomms10153.
- [18] Lin J, Wang X, Zhai S, et al. Hypoxia-induced exosomal circPDK1 promotes pancreatic cancer glycolysis via c-myc activation by modulating miR-628-3p/BPTF axis and degrading BIN1 [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15 (1): 128-137. DOI: 10.1186/s13045-022-01348-7.
- [19] Richart L, Felipe I, Delgado P, et al. Bptf determines oncogenic addiction in aggressive B-cell lymphomas [J]. *Oncogene*, 2020, 39 (25):4884-4895. DOI: 10.1038/s41388-020-1331-3.
- [20] Munoz VR, Jimenez SP, Garcia GA, et al. Targeting BPTF sensitizes pancreatic ductal adenocarcinoma to chemotherapy by repressing ABC-transporters and impairing multidrug resistance (MDR) [J]. *Cancers (Basel)*, 2022,14(6):1518-1529. DOI: 10.3390/cancers14061518.

(收稿日期:2025-04-25)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.008

消化系统肿瘤专题

胰腺癌组织 SOX7、ZEB1 表达与临床病理特征及预后的关系

郝法涛, 李俭银, 孟勇, 王翔宇, 于万迎



基金项目: 济南市 2023 年卫健委科技计划项目 (2023-1-16)

作者单位: 250014 山东省济南市中心医院东院肝胆外科

通信作者: 郝法涛, E-mail: huul00@163.com

【摘要】目的 分析胰腺癌组织 SRY 盒相关基因 7(SOX7)、锌指 E 盒结合蛋白 1(ZEB1)表达与临床病理特征及预后的关系。方法 选取 2021 年 1 月—2022 年 4 月济南市中心医院东院肝胆外科收治的胰腺癌患者 115 例的癌组织和癌旁组织,随访 3 年评估预后,生存患者 48 例,死亡患者 67 例。采用免疫组化法检测胰腺癌组织中 SOX7、ZEB1 蛋白水平;分析 SOX7、ZEB1 蛋白水平与胰腺癌患者临床病理特征、预后的关系;多因素 Cox 回归分析胰腺癌患者预后的影响因素。结果 胰腺癌组织 SOX7 蛋白阳性率低于癌旁组织, ZEB1 蛋白阳性率高于癌旁组织 ($\chi^2/P=28.186/<0.001$ 、 $29.326/<0.001$);肿瘤分期Ⅲ期、淋巴结转移、浸润深度 T3~T4 的胰腺癌患者癌组织中 SOX7 蛋白阳性表达率低于肿瘤分期 I 期、无淋巴结转移、浸润深度 Tis~T2, ZEB1 蛋白阳性表达率高于肿瘤分期 I 期、无淋巴结转移、浸润深度 Tis~T2 ($\chi^2/P=9.534/0.009$ 、 $4.973/0.026$ 、 $45.083/<0.001$; ZEB1: $\chi^2/P=40.573/<0.001$ 、 $7.547/0.006$ 、 $7.952/0.005$);SOX7 阳性表达患者 3 年生存率高于阴性表达患者, ZEB1 阳性表达患者 3 年生存率低于阴性表达患者 ($\chi^2/P=47.077/<0.001$ 、 $18.633/<0.001$);多因素 Cox 回归分析显示, ZEB1 阳性表达是胰腺癌患者预后不良的独立危险因素 [$HR(95\%CI)=2.341(1.655\sim3.312)$], SOX7 阳性表达是独立保护因素 [$HR(95\%CI)=0.409(0.282\sim0.592)$]。结论 胰腺癌组织中 SOX7 阳性表达率下降, ZEB1 阳性表达率升高, 二者的表达变化与预后密切相关。

【关键词】 胰腺癌;组织 SRY 盒相关基因 7;锌指 E 盒结合蛋白 1;临床病理特征;预后

【中图分类号】 R735.9

【文献标识码】 A

Expression of SOX7 and ZEB1 in pancreatic cancer and their relationship with prognosis Hao Fatao, Li Jianyin, Meng Yong, Wang Xiangyu, Yu Wanying. Department of Hepatobiliary Surgery, East Hospital, Jinan Central Hospital, Shandong, Jinan 250014, China

Funding program: Jinan Municipal Health Commission Science and Technology Plan Project (2023-1-16)

Corresponding author: Hao Fatao, E-mail: huul00@163.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the expression levels of SRY box-related gene 7 (SOX7) and zinc finger E-box binding protein 1 (ZEB1) in pancreatic cancer tissues and their relationship with patient prognosis. **Methods** A total of 115 patients with pancreatic cancer admitted to the Department of Hepatobiliary Surgery, East Campus, Jinan Central Hospital from January 2021 to April 2022 were included in the study. During surgery, both cancerous and adjacent tissues were resected from the patients, and the expression levels of SOX7 and ZEB1 proteins in the tissues were detected by immunohistochemistry. Patient pathological characteristics were collected. The patients were followed up for 3 years, during which 48 patients survived and 67 patients died. Multivariate Cox regression analysis was performed to identify prognostic factors. The relationship between SOX7 and ZEB1 expression levels and prognosis was analyzed using the Kaplan-Meier method. **Results** Compared with adjacent tissues, the positive expression rate of SOX7 in cancer tissues decreased, while the positive expression rate of ZEB1 increased ($\chi^2/P=28.186/<0.001$). Compared with pancreatic cancer patients without lymph node metastasis, with stage I tumors, and invasion depth of Tis~T2, the positive expression rate of SOX7 in patients with lymph node metastasis, stage Ⅲ tumors, and invasion depth of T3~4 was decreased ($\chi^2/P=4.973$, 9.534 , $45.083/0.026$, 0.009 , <0.001), while the positive expression rate of ZEB1 increased ($\chi^2/P=7.547$, 40.573 , $7.952/0.006$, <0.001 , 0.005). The 3-year survival rate of patients with positive SOX7 expression (36/44, 81.82%) was higher than that of patients with negative SOX7 expression (12/71, 16.90%) ($\chi^2=47.077$, $P<0.001$). The 3-year survival rate of patients with positive ZEB1 expression (31/95, 32.63%) was lower than

that of patients with negative ZEB1 expression (17/20, 85.00%) ($\chi^2=18.633$, $P<0.001$). Positive expression of ZEB1 was identified as a risk factor for death in pancreatic cancer patients, while positive expression of SOX7 was a protective factor [$HR(95\% CI)=0.409(0.282-0.592)$, $2.341(1.655-3.312)$].**Conclusion** The positive rate of SOX7 is decreased and that of ZEB1 is increased in pancreatic cancer. Changes in the expression of both are closely related to patient prognosis.

【Key words】 Pancreatic cancer; SRY-box containing gene 7; Zinc finger E-box binding homeobox protein 1; Clinical pathological features; Prognosis

胰腺癌是恶性程度极高的一种消化系统肿瘤,大多数患者在晚期才被确诊,长期生存率较差,寻找高度特异性、有效的肿瘤标志物对于评估预后、改善患者的生存质量具有重要意义^[1-2]。SRY 盒相关基因 7 (SOX7)是 SOX 基因家族的一员,SOX7 mRNA 在食管癌组织中低表达,且与临床特征及预后有关^[3]。锌指 E 盒结合蛋白 1(ZEB1)是一种转录因子,参与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),结肠癌患者组织中 ZEB1 的阳性表达率显著高于结肠良性肿瘤患者,组织 ZEB1 可以用于辅助诊断结肠癌的发生,判定肿瘤发展程度,并预测患者预后水平^[4]。但关于 SOX7、ZEB1 在胰腺癌组织中的临床意义尚不清楚,因此,本研究将探讨胰腺癌组织中 SOX7、ZEB1 的表达水平,分析二者与患者预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2022 年 4 月济南市中心医院东院肝胆外科收治的胰腺癌患者 115 例为研究对象,其中男 72 例,女 43 例,年龄(54.50±8.21)岁,病程(7.49±2.25)年,吸烟史 29 例,饮酒史 19 例,慢性胰腺炎 43 例,糖尿病 20 例,胆道疾病 26 例,家族遗传史 9 例。本研究已获得医院伦理委员会批准(2020-LL-79),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符合胰腺癌诊断标准^[5],且经病理组织学检查确诊;②行手术治疗,术前未进行过抗肿瘤治疗;③临床资料完整。(2)排除标准:①合并心、肝、肾等脏器疾病、自身免疫性疾病、其他恶性肿瘤、全身性感染性疾病;②患严重精神类疾病;③依从性差。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 SOX7、ZEB1 蛋白水平检测:术中留取胰腺癌患者癌组织和癌旁组织(距癌组织>5 cm),浸泡于组织固定液中过夜,制作石蜡切片,使用免疫组化法检测组织蛋白水平。将切片组织置于烘箱(赛默飞世尔科技公司)中 1 h,脱蜡至水。使用 3%过氧化氢(碧云天生物公司,ST858-1L)浸泡切片 10 min,再置于柠檬酸钠抗原修复液(碧云天生物公司,P0081)中煮沸后再冷却循环 3 次,封闭抗原。滴加 SOX7(康朗生物科技公

司, KL12277R)、ZEB1(华美生物公司, CSB-PA026424GA01HU)抗体,4℃过夜。洗去一抗,滴加二抗(碧云天生物公司,A0208)孵育。经显色、复染后封片,观察染色情况。染色深度评分与染色面积评分的乘积≥2 分为阳性,<2 分为阴性^[6]。

1.3.2 预后随访:通过复诊、电话等方式对患者的生存情况进行 3 年随访,每 3 个月 1 次,以随访时间结束(2025 年 4 月)或患者死亡为终点。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件统计和分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;分析 SOX7、ZEB1 蛋白水平与胰腺癌患者预后的关系;多因素 Cox 回归分析胰腺癌患者预后的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胰腺癌组织中 SOX7、ZEB1 蛋白水平比较 SOX7、ZEB1 蛋白表达于细胞核,胰腺癌组织 SOX7 蛋白阳性率为 38.26%(44/115),低于癌旁组织的 73.04%(84/115);ZEB1 蛋白阳性率为 82.61%(95/115),高于癌旁组织的 48.70%(56/115),差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 1、图 1。

表 1 胰腺癌组织与癌旁组织 SOX7、ZEB1 蛋白水平比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of expression levels of SOX7 and ZEB1 in cancer tissues and adjacent tissues

组别	例数	SOX7 蛋白阳性	ZEB1 蛋白阳性
癌旁组织	115	84(73.04)	56(48.70)
癌组织	115	44(38.26)	95(82.61)
χ^2 值		28.186	29.326
P 值		<0.001	<0.001

2.2 胰腺癌组织中 SOX7、ZEB1 蛋白水平在不同临床/病理特征中的差异比较 肿瘤分期Ⅲ期、淋巴结转移、浸润深度 T3~T4 的胰腺癌患者癌组织中 SOX7 蛋白阳性表达率低于肿瘤分期Ⅰ期、无淋巴结转移、浸润深度 Tis~T2,ZEB1 蛋白阳性表达率高于肿瘤分期Ⅰ期、无淋巴结转移、浸润深度 Tis~T2($P<0.05$),见表 2。

表 2 不同临床/病理特征的胰腺癌患者组织 SOX7、ZEB1 表达水平比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of expression levels of SOX7 and ZEB1 in tissues of pancreatic cancer patients with different clinical/pathological characteristics

项 目		例数	SOX7 表达				ZEB1 表达			
			阳性(n=44)	阴性(n=71)	χ ² 值	P 值	阳性(n=95)	阴性(n=20)	χ ² 值	P 值
性别	男	72	29(40.28)	43(59.72)	0.332	0.565	57(79.17)	15(20.83)	1.588	0.208
	女	43	15(34.88)	28(65.12)			38(88.37)	5(11.63)		
年龄	<60 岁	74	32(43.24)	42(56.76)	2.181	0.140	61(82.43)	13(17.57)	0.004	0.947
	≥60 岁	41	12(29.27)	29(70.73)			34(82.93)	7(17.07)		
肿瘤最直径	<4 cm	69	26(37.68)	43(62.32)	0.025	0.876	55(79.71)	14(20.29)	1.009	0.315
	≥4 cm	46	18(39.13)	28(60.87)			40(86.96)	6(13.04)		
分化程度	中/高分化	85	35(41.18)	50(58.82)	1.173	0.279	71(83.53)	14(16.47)	0.192	0.661
	低分化	30	9(30.00)	21(70.00)			24(80.00)	6(20.00)		
肿瘤分期	I 期	12	9(75.00)	3(25.00)	9.534	0.009	2(16.67)	10(83.33)	40.573	<0.001
	II 期	80	30(37.50)	50(62.50)			72(90.00)	8(10.00)		
	III 期	23	5(21.74)	18(78.26)			21(91.30)	2(8.70)		
肿瘤位置	胰头	23	13(56.52)	10(43.48)	4.529	0.104	21(91.30)	2(8.70)	1.651	0.438
	胰颈	58	18(31.03)	40(68.97)			46(79.31)	12(20.69)		
	胰尾	34	13(38.24)	21(61.76)			28(82.35)	6(17.65)		
淋巴结转移	无	66	31(46.97)	35(53.03)	4.973	0.026	49(74.24)	17(25.76)	7.547	0.006
	有	49	13(26.53)	36(73.47)			46(93.88)	3(6.12)		
浸润深度	Tis~T2	38	31(81.58)	7(18.42)	45.083	<0.001	26(68.42)	12(31.58)	7.952	0.005
	T3~T4	77	13(16.88)	64(83.12)			69(89.61)	8(10.39)		

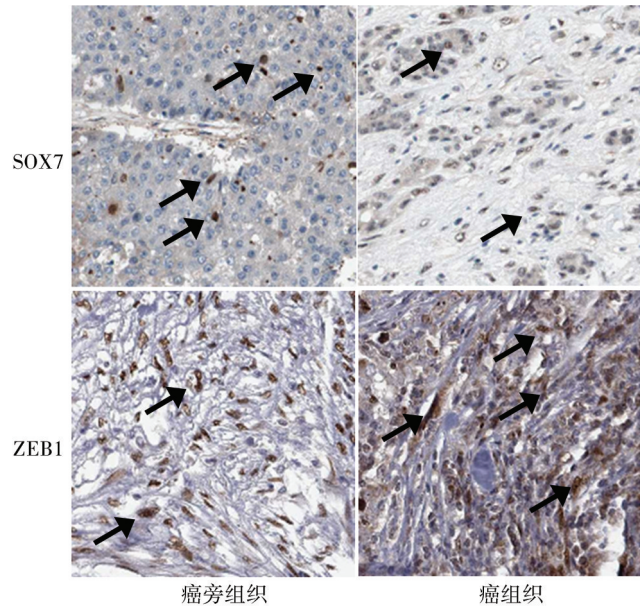


图 1 胰腺癌组织中 SOX7、ZEB1 蛋白水平比较(免疫组化染色,×200)

Fig.1 Comparison of SOX7 and ZEB1 protein levels in pancreatic cancer tissues

2.3 癌组织中 SOX7、ZEB1 蛋白水平对胰腺癌患者预后的影响 胰腺癌患者 115 例至随访结束时,存活 48 例,死亡 67 例,3 年总体生存率为 41.74%(48/115)。SOX7 阳性表达患者 3 年生存率为 81.82%(36/44),高

于阴性表达患者的 16.90%(12/71);ZEB1 阳性表达患者 3 年生存率为 32.63%(31/95),低于阴性表达患者的 85.00%(17/20),差异均具有统计学意义($\chi^2/P=47.077/<0.001$ 、18.633/<0.001)。

2.4 多因素 Cox 回归分析胰腺癌患者预后的影响因素 以胰腺癌患者预后不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目[肿瘤分期(III 期=1, I~II 期=0)、淋巴结转移(有=1,无=0)、浸润深度(T3~T4=1, Tis~T2=0)、SOX7(阳性表达=1,阴性表达=0)、ZEB1(阳性表达=1,阴性表达=0)]为自变量,进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:ZEB1 阳性表达是胰腺癌患者预后不良的独立危险因素,SOX7 阳性表达为独立保护因素($P<0.01$),见表 3。

表 3 多因素 Cox 回归分析胰腺癌患者预后的影响因素

Tab.3 Multivariate Cox regression analysis of the influencing factors of poor prognosis in patients with pancreatic cancer

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
肿瘤分期 III 期	0.344	0.258	1.774	0.183	1.410	0.850~2.338
淋巴结转移	0.128	0.215	0.357	0.550	1.137	0.747~1.733
浸润深度 T3~T4	0.135	0.240	0.314	0.575	1.144	0.715~1.831
SOX7 阳性表达	-0.894	0.189	22.376	<0.001	0.409	0.282~0.592
ZEB1 阳性表达	0.851	0.177	23.093	<0.001	2.341	1.655~3.312

3 讨论

胰腺癌是预后最差的肿瘤之一,手术后复发风险较高,特别是晚期胰腺癌患者的一线治疗选择较少,在临床中广受关注。现阶段,人们对胰腺癌靶向治疗的开发及指导胰腺癌治疗的生物标志物的研究越来越感兴趣^[7-8]。SRY 盒相关基因(SOX)家族由 20 多个成员组成,可以介导高迁移率族蛋白(HMG)结构域的 DNA 结合,被认为参与机体发育、细胞存活、细胞分化等特定生物过程的调节,在乳腺癌、肾细胞癌、前列腺癌、脑肿瘤、甲状腺癌、胃肠道肿瘤、肺肿瘤中均发挥作用^[9]。SOX7 在不同肿瘤中的表达水平存在差异,其主要在血管和淋巴管生成中起重要作用^[10]。在肿瘤内皮细胞中,含 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶(SHP2)被激活,通过下调 SOX7 的表达促进内皮细胞增殖、迁移和血管生成^[11]。在膀胱癌中,SOX7 与 DNA 甲基转移酶 3β(DNMT3B)的启动子结合,导致 DNMT3B 的转录受到抑制,造成 SOX7 + 细胞红蛋白启动子甲基化减少,最终抑制膀胱癌的进展^[12]。口腔鳞状细胞癌(OSCC)组织中血管生成模拟(VM)的存在与 SOX7 表达呈负相关,过表达 SOX7 通过降低 VE-钙黏蛋白的表达来损害 VM 的形成,从而抑制细胞迁移和侵袭^[13]。非小细胞肺癌(NSCLC)中,过表达表面活性蛋白 C 基因(SFTPC)通过在体内、外上调 SOX7,灭活无翅型 MMP 结合蛋白同源物(Wnt)/β-连环蛋白信号(β-catenin)通路,显著抑制肿瘤细胞 EMT 过程,为探索特发性肺纤维化(IPF)患者 NSCLC 发展的分子机制提供新的线索^[14]。但是 SOX7 在胰腺癌中的研究较少。本研究结果显示,胰腺癌组织 SOX7 低表达,且与临床特征及预后有关,SOX7 的低表达可能通过激活 Wnt/β-catenin 或其他信号通路,促进癌细胞的增殖和转移,加快疾病的恶化速度,降低生存率。

ZEB1 参与胚胎发育和肿瘤进展,其异常表达是几种癌症预后不良或生存不良的预测因子,会导致纤维化、癌症,甚至化疗耐药的发生。因此,ZEB1 可能被用作纤维化或癌症的生物标志物^[15]。ZEB1 是一种促癌基因,与肿瘤免疫抑制微环境有关,ZEB1 可以与 Hippo 通路效应子 YAP1 形成复合物,通过 YAP1/转录增强关联结构域(TEAD)结合位点激活整合素 α3(ITGA3)的转录,促进胰腺癌细胞 EMT 可塑性和肿瘤转移^[16-17]。激活 Wnt/β-catenin 信号通路,也会导致 ZEB1 上调,从而触发胰腺癌的 EMT,胰腺癌组织中 ZEB1 高表达,并与生存预后相关^[18-21]。ZEB1 与微小 RNA-429(miR-429)有靶向结合位点,通过下调 miR-429 水平,靶向负调控 ZEB1 mRNA 的表达,可以提高

胰腺癌细胞表面分子细胞程序性死亡-配体 1(PD-L1)表达水平,促进胰腺癌细胞免疫逃逸^[22-25]。糖基化修饰可以调控 ZEB1 蛋白的稳定性和铁死亡敏感性,其转录水平也可以促进多不饱和脂肪酸的合成,最终导致胰腺癌细胞铁死亡^[26]。本研究也发现,ZEB1 在胰腺癌组织中高表达,且与较严重的临床病理特征和较差的预后相关,推测 ZEB1 的高表达可能通过调节 EMT 过程,使上皮特征丧失,间质特征增强,增加肿瘤细胞的侵袭、转移能力,降低患者的生存率。多因素分析证实,癌组织中 SOX7、ZEB1 的异常表达水平是影响胰腺癌患者预后的主要因素,说明 SOX7、ZEB1 的表达水平可能与胰腺癌的发生、发展和预后密切相关。在临床工作中,参考组织中特定指标的表达,结合病理特征,或许可以辅助判断患者的预后,对制订治疗方式和护理工作可能大有裨益^[27-30]。

4 结论

综上所述,胰腺癌组织中 SOX7 阳性表达率下降,ZEB1 阳性表达率升高,二者的表达变化与预后密切相关。检测胰腺癌组织中 SOX7、ZEB1 的表达水平可能有助于评估患者的预后,为临床治疗提供参考依据。既往文献表明,SOX7、ZEB1 在多种肿瘤中都有表达的异常变化,靶向二者的表达可能对胰腺癌的治疗意义较大,本研究未在此做更深入的探究,后续需要进一步挖掘 SOX7、ZEB1 在胰腺癌发展中的作用机制,寻找新型治疗靶点。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

郝法涛:论文构思、设计与审核;李俭银:研究的实施与可行性分析;孟勇:数据收集、整理、分析;王翔宇:结果分析与解释;千万迎:论文撰写、修订

参考文献

- [1] Kolbeinson HM, Chandana S, Wright GP, et al. Pancreatic cancer: A review of current treatment and novel therapies[J]. J Invest Surg, 2023, 36(1): 2129884. DOI: 10.1080/08941939.2022.2129884.
- [2] Cai J, Chen H, Lu M, et al. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis[J]. Cancer Lett, 2021, 520:1-11. DOI:10.1016/j.canlet.2021.06.027.
- [3] 赵建霞, 李东辉, 申丽. 微小 RNA-452-5p 及 SRY 盒相关基因 7 在食管癌组织中的表达水平及与临床病理参数和预后的关系研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2024, 29(6): 670-674. DOI:10.3969/j.issn.1672-2159.2024.06.005.
- [4] 卢晓霞, 王静喆, 王佩. 结肠癌患者癌组织 ZEB1、血清 CCSA-2 的表达意义及预后转归的危险因素分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(20): 2152-2156. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2024.20.007.
- [5] 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会. 中国胰腺癌综合诊治指南

- (2020 版)[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(2):81-100. DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20201113-00794.
- [6] 马竹芳, 庞林元, 陈保银, 等. CUL4B、TRPM2 在胰腺癌组织中的表达和临床意义[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(4):395-400. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.003.
- [7] Brozos-Vázquez E, Toledano-Fonseca M, Costa-Fraga N, et al. Pancreatic cancer biomarkers: A pathway to advance in personalized treatment selection [J]. Cancer Treat Rev, 2024, 125: 102719. DOI:10.1016/j.ctrv.2024.102719.
- [8] O'Neill RS, Stoita A. Biomarkers in the diagnosis of pancreatic cancer: Are we closer to finding the golden ticket? [J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(26):4045-4087. DOI: 10.3748/wjg.v27.i26.4045.
- [9] Grimm D, Bauer J, Wise P, et al. The role of SOX family members in solid tumours and metastasis[J]. Semin Cancer Biol, 2020, 67(1):122-153. DOI:10.1016/j.semcancer.2019.03.004.
- [10] Hu W, Han Y, Yang W, et al. Novel role of sex-determining region Y-box 7 (SOX7) in tumor biology and cardiovascular developmental biology[J]. Semin Cancer Biol, 2020, 67(1):49-56. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.08.032.
- [11] Xu Z, Guo C, Ye Q, et al. Endothelial deletion of SHP2 suppresses tumor angiogenesis and promotes vascular normalization [J]. Nat Commun, 2021, 12(1):6310. DOI:10.1038/s41467-021-26697-8.
- [12] Zhang J, Zhang W, Liu J, et al. SOX7 inhibits the malignant progression of bladder cancer via the DNMT3B/CYGB axis[J]. Mol Biomed, 2024, 5(1):36. DOI:10.1186/s43556-024-00198-8.
- [13] Hong KO, Oh KY, Yoon HJ, et al. SOX7 blocks vasculogenic mimicry in oral squamous cell carcinoma[J]. J Oral Pathol Med, 2021, 50(8):766-775. DOI:10.1111/jop.13176.
- [14] Zhang Q, An N, Liu Y, et al. Alveolar type 2 cells marker gene SFTPC inhibits epithelial-to-mesenchymal transition by upregulating SOX7 and suppressing WNT/ β -catenin pathway in non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol, 2024, 14:1448379. DOI:10.3389/fonc.2024.1448379.
- [15] Cheng L, Zhou MY, Gu YJ, et al. ZEB1: New advances in fibrosis and cancer [J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(4):1643-1650. DOI:10.1007/s11010-020-04036-7.
- [16] Taki M, Abiko K, Ukita M, et al. Tumor immune microenvironment during epithelial-mesenchymal transition [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(17):4669-4679. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4459.
- [17] Liu M, Zhang Y, Yang J, et al. Zinc-dependent regulation of ZEB1 and YAP1 coactivation promotes epithelial-mesenchymal transition plasticity and metastasis in pancreatic cancer [J]. Gastroenterology, 2021, 160(5):1771-1783. DOI:10.1053/j.gastro.2020.12.077.
- [18] Li Y, Kong Y, An M, et al. ZEB1-mediated biogenesis of circNIPBL sustains the metastasis of bladder cancer via Wnt/ β -catenin pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1):191. DOI: 10.1186/s13046-023-02757-3.
- [19] 陈洪春. TWIST1 和 ZIP4 调节 EMT 在胰腺癌侵袭转移中的作用与机制[D]. 蚌埠:蚌埠医学院, 2022.
- [20] 马仰仰, 谢海燕, 陈晓泉, 等. ACLP、COL11A1 在胰腺癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(9):1106-1111. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.016.
- [21] 蒋庭德, 魏铮. 加味升降散联合 FOLFIRINOX 新辅助化疗方案对局部进展期胰腺癌患者的影响[J]. 河北中医, 2024, 46(8):1297-1300. DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2024.08.015.
- [22] 罗奇智, 林丽云, 周莉, 等. 血清相关因子联合循环 miRNA 在胰腺癌早期诊断中的应用研究[J]. 中国医药科学, 2019, 9(9):23-26. DOI:10.3969/j.issn.2095-0616.2019.09.007.
- [23] 张志超, 李光辉, 朱学河, 等. 高糖通过调控 miR-429/ZEB1 轴对胰腺癌细胞免疫逃逸的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(7):1166-1174. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.07.009.
- [24] 朱徽胤, 李驰, 葛毅, 等. 血清 miRNAs 作为诊断胰腺癌新型生物标志物的研究进展[J]. 河北医药, 2023, 45(22):3480-3483, 3488. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2023.22.028.
- [25] 常旭东, 李宏宇, 陈江, 等. 长链非编码 RNA GAS5 对胰腺癌 AsPC-1 细胞凋亡、迁移及侵袭能力调控作用[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(6):599-602. DOI:10.16680/j.1671-3826.2022.06.15.
- [26] 王昕. ZEB1 O-GlcNAc 糖基化修饰促进间质型胰腺癌细胞铁死亡的机制研究[D]. 镇江:江苏大学, 2022.
- [27] 崔彦杰, 宋金萍, 徐辉. 白细胞介素 6 与核因子 κ B 对胰腺癌的诊断价值及其与临床病理分期的关系研究[J]. 中国医药, 2024, 19(1):69-73. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2024.01.015.
- [28] 施景龙, 李博, 贺欢, 等. 胰腺癌组织中转化生长因子 β 1、上皮间质转化相关蛋白表达水平及其临床意义[J]. 中国当代医药, 2021, 28(5):4-8, 封3.
- [29] 余道武, 余天雾, 苟毅, 等. 胰腺癌组织 ICAM-1、LRG1、TRIM14 的表达及临床意义[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(3):49-53. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2022.03.012.
- [30] 马艳荣, 赵莉, 王永增, 等. 尼妥珠单抗联合吉西他滨和替吉奥方案用于晚期胰腺癌的疗效观察及对癌组织中 E 钙黏蛋白和 β -连环蛋白表达的影响[J]. 中国医药, 2021, 16(10):1480-1484. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2021.10.011.

(收稿日期:2025-06-17)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.009

消化系统肿瘤专题

术前短程放疗联合 PD-1 单抗治疗老年局部晚期直肠癌疗效及对 SDC2 甲基化的影响

文静, 杨丽, 张微, 许琼, 吴倩, 方呈祥

基金项目: 湖北省自然科学基金计划项目(2022CFB853);恩施州科技计划项目(D20220027)

作者单位: 445000 湖北恩施, 湖北民族大学附属民大医院肿瘤科

通信作者: 文静, E-mail: wenjing202503@163.com



【摘要】目的 探讨术前短程放疗(SCRT)联合抗程序性死亡受体1(PD-1)治疗局部晚期老年直肠癌患者的临床疗效及血清黏结蛋白聚糖2(SDC2)的变化。**方法** 采用回顾性研究方法,纳入2021年6月—2024年6月就诊于湖北民族大学附属民大医院肿瘤科的老年局部晚期直肠癌患者80例,按照治疗方法不同分为观察组($n=40$)和对照组($n=40$)。观察组予以SCRT(25 Gy/5F,持续5 d)联合替雷利珠单抗(第1天200 mg 静脉滴注;每3周1个周期,共2个周期)免疫治疗,上述治疗结束后行根治性手术;对照组在SCRT结束后8~12周行根治性手术治疗。比较2组患者血清SDC2的阳性率、围术期的指标、疾病缓解率、术后并发症。**结果** 与术前相比,2组术后SDC2阳性率均显著降低($P<0.01$),且观察组阳性率显著低于对照组(15.0% vs. 37.5%, $\chi^2=5.59$, $P=0.018$);与术前相比,对照组术后CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平均显著降低,观察组上述指标均升高($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.01$);2组手术时间、术中出血量、术后的首次排气、排便、拔出腹腔引流管及住院时间相比,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组客观缓解率与对照组比较,差异无统计学意义(75.00% vs. 62.50%, $\chi^2=1.455$, $P=0.228$);观察组疾病控制率显著高于对照组(95.00% vs. 77.50%, $\chi^2=5.165$, $P=0.023$);观察组手术并发症发生率与对照组比较差异无统计学意义(15.00% vs. 17.50%, $\chi^2=0.092$, $P=0.762$)。**结论** 术前SCRT结合PD-1单抗新辅助治疗能有效改善老年局部晚期患者的疾病控制率,降低血清SDC2阳性率,且安全性较好。

【关键词】 局部晚期直肠癌;术前短程放疗;PD-1单抗;黏结蛋白聚糖2;疗效;老年人**【中图分类号】** R735.3⁺7 **【文献标识码】** A

Effects of short-term preoperative radiotherapy combined with PD-1 monoclonal antibody on serum SDC2 levels in locally advanced elderly rectal cancer Wen Jing, Yang Li, Zhang Wei, Xu Qiong, Wu Qian, Fang Chengxiang. Department of Oncology, Minda Hospital Affiliated to Hubei Minzu University, Hubei, Enshi 445000, China

Funding program: Hubei Provincial Natural Science Foundation Project (2022CFB853); Enshi Prefecture Science and Technology Plan Project (D20220027)

Corresponding author: Wen Jing, E-mail: wenjing202503@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of preoperative short-course radiotherapy (SCRT) combined with anti-programmed death receptor-1 (PD-1) monoclonal antibody in elderly patients with locally advanced rectal cancer. **Methods** A retrospective study was conducted on rectal cancer patients admitted to Minda Hospital Affiliated to Hubei Minzu University from June 2021 to June 2024. After screening, 80 patients were enrolled and divided into an observation group ($n=40$) and a control group ($n=40$). The observation group received SCRT (25 Gy/5 fractions over 5 days) combined with tirelizumab (200 mg intravenous infusion on day 1, repeated every 3 weeks for 2 cycles) followed by radical surgery. The control group underwent radical surgery 8 to 12 weeks after SCRT alone. Perioperative indicators, disease remission rates, and postoperative complications were compared between the two groups. **Results** The positive rate of serum SDC2 decreased significantly after surgery in both groups compared to preoperative levels ($P<0.05$). The observation group showed a significantly greater reduction in SDC2 expression than the control group ($\chi^2=5.59$, $P=0.018$). Postoperative levels of CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ decreased significantly in both groups (all $P<0.05$), but these levels were significantly higher in the observation group than in the control group ($P<0.05$). No significant differences were observed in operative duration, intraoperative blood loss, time to first flatus, time to first bowel movement, duration of abdominal drainage, or length of hospital stay (all $P>0.05$).

The objective response rate did not differ significantly between the observation and control groups (75.00% vs. 62.50%, $\chi^2=1.455$, $P=0.228$), but the disease control rate was significantly higher in the observation group (95.00% vs. 77.50%, $\chi^2=5.165$, $P=0.023$). Postoperative complication rates were comparable between the two groups (15.00% vs. 17.50%, $\chi^2=0.092$, $P=0.762$).**Conclusion** Preoperative SCRT combined with PD-1 monoclonal antibody can effectively improve disease control rates, reduce serum SDC2 positivity, and enhance immune function without compromising surgical safety in elderly patients with locally advanced rectal cancer.

【Key words】 Advanced elderly rectal cancer; Short-course radiotherapy; Anti-programmed death receptor-1; SDC2; Therapeutic effect; Elderly

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在全球范围发病率居恶性肿瘤第三位,是最常见的恶性肿瘤之一。直肠癌约占CRC病例总数的30%,男性发病率高于女性^[1-2]。随着人口老龄化问题加剧,老年人群中CRC的发病率不断攀升。由于早期直肠癌患者症状表现不明显,多数人在诊断时已进入局部晚期。晚期CRC的治疗具有挑战性,传统治疗手段如手术、化疗及放疗虽有一定疗效,但对老年局部晚期直肠癌患者的长期效果并不理想,5年生存率较低^[3]。因此,局部晚期患者需要采用多模式治疗。有研究结果显示,约90%的直肠癌患者在接受新辅助放化疗和手术后3年内仍能存活^[4-5]。治疗方案中,放射治疗主要包含长程和短程2种选择。研究表明,与长程放疗相比,短程放疗(short-course radiotherapy, SCRT)直肠癌患者在更短的治疗时间内获得了相似甚至更好的总生存率及无病生存率,因此在临床上更受青睐^[6]。

近年来,免疫治疗作为一种新兴的治疗方式显示出良好的前景。针对程序性死亡受体1(programmed death receptor 1, PD-1)的单抗,可阻断PD-1与其配体PD-L1的相互作用,已逐渐成为肿瘤免疫治疗的热点^[7-8]。基于放射治疗和免疫治疗的协同效应,术前的新辅助放疗联合免疫抑制剂单抗的治疗方案为老年局部晚期直肠癌患者提供了新的希望^[9]。黏结蛋白聚糖2(syndecan-2, SDC2)是多配体聚糖家族的重要组成部分,作为一类跨膜蛋白,它在细胞表面执行多种生物功能,并且与多种癌症的形成和发展密切相连^[10]。在肿瘤微环境中,SDC2的表达异常可能促进癌细胞的侵袭和转移,使其成为癌症研究中的一个重要分子靶点。本研究旨在观察术前SCRT联合PD-1单抗治疗老年局部晚期直肠癌患者的疗效及安全性,为老年直肠癌患者治疗提供新的思路和方法,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性收集2021年6月—2024年6月湖北民族大学附属民大医院住院老年局部晚期直肠癌患者80例临床资料,按照治疗方法不同分为2组,

接受术前SCRT联合PD-1单抗治疗后手术的患者为观察组($n=40$),接受术前SCRT后等待8~12周行手术治疗的患者为对照组($n=40$)。2组患者性别、年龄、肿瘤分期等一般临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经医院伦理委员会审批通过(YXLS-2415),全部患者或家属知情同意并签署知情同意书。

表1 2组老年局部晚期直肠癌患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data of two groups of elderly patients with locally advanced rectal cancer

项 目	对照组 ($n=40$)	观察组 ($n=40$)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
男性[例(%)]	26(65.0)	27(67.5)	0.056	0.813
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	72.38 $\pm$ 4.96	71.98 $\pm$ 5.85	0.522	0.603
ECOG PS 评分			3.117	0.077
1 分	30(75.0)	36(90.0)		
0 分	10(25.0)	4(10.0)		
临床 T 分期			0.867	0.648
T2	12(30.0)	15(37.5)		
T3	26(65.0)	22(55.0)		
T4	2(5.0)	3(7.5)		
临床 N 分期			0.401	0.818
N0	10(25.0)	12(30.0)		
N1	27(67.5)	26(65.0)		
N2	3(7.5)	2(5.0)		
临床分期			0.346	0.556
Ⅱ	8(20.0)	6(15.0)		
Ⅲ	32(80.0)	34(85.0)		

1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准^[11]:①年龄65~75岁,病理诊断为直肠癌^[12],且无其他恶性肿瘤病史;②美国麻醉医师协会(ASA)评分Ⅰ~Ⅱ级;③经过MR检查确诊为T3~T4期或N⁺的初治非转移性直肠癌,并经过多学科讨论后建议患者进行新辅助治疗;④进行直肠癌根治手术,并需按照规定进行后续随访。

1.2.2 排除标准:①存在影响正常活动的基础疾病,或同时被诊断为其他恶性肿瘤;②新辅助治疗后无法进行手术者;③临床资料不完整或失访的患者;④既往

有盆腔放疗史;⑤患者的免疫组化分析结果表明存在错配修复蛋白缺失(dMMR),或基因检测显示为高度微卫星不稳定(MSI-H)。

1.3 治疗方法 观察组患者在术前进行 SCRT 和替雷利珠单抗免疫治疗^[7]。SCRT 方案具体如下:①患者采取标准仰卧位,应用热塑膜固定装置确保体位稳定性。静脉注射碘对比剂后,使用 GE 公司 Lightspeed RT 型 CT 扫描仪(美国)完成盆腔区域图像采集,所得数据经院内网络系统传输至 Pinnacle 治疗计划平台。②靶区勾画规范:临床靶区(CTV)范围上界定位在髂总动脉分叉水平,下界延伸至肛门外括约肌附着处,完整覆盖直肠原发肿瘤病灶、直肠系膜区域,以及闭孔、骶前和骶内淋巴引流区域。计划靶区(PTV)在 CTV 基础上进行 0.5 cm 三维外扩形成。③治疗实施参数:采用 ELEKTA Synergy 型图像引导放射治疗系统,以 6 MV X 射线实施调强放射治疗。处方剂量设置为 25 Gy/5F,确保 PTV 区域 95% 等剂量线覆盖度达到 100%。总剂量 25 Gy,5 Gy/次,每日 1 次,5 次/周。患者在完成放疗后 1~3 周内使用替雷利珠单抗进行免疫治疗,具体如下:第 1 天静脉滴注 200 mg;每 3 周为 1 个周期,共 2 个周期。新辅助放疗联合免疫治疗结束后,评估 2 组患者疗效,而后进行根治性手术。手术遵循全直肠系膜切除的原则。对照组 SCRT 方案同观察组,放疗后未行替雷利珠单抗治疗,在放疗结束后观察 6~8 周由同一治疗组进行根治性手术。

1.4 检测指标与方法

1.4.1 SDC2 表达检测:术前、术后均采集外周静脉血 5 ml,以 10 cm 为离心半径,以 2 000 r/min 速度离心 10 min,分离血清。将收集到的血清置于-20℃的环境中保存,以备后续检测。使用 SDC2 甲基化检测试剂盒[博尔诚(北京)科技有限公司]严格按照试剂盒说明书进行检测。

1.4.2 T 淋巴细胞亚群水平检测:术前、术后均采集患者外周静脉血 5 ml,常规处理样本后,应用流式细胞仪(美国贝克曼 FC500)测定外周 T 淋巴细胞亚群水平,检测步骤严格按照仪器说明书进行。

1.4.3 围手术期情况观察:包括手术持续时间、失血情况、首次下床时间、肛门排气排便时间、肠鸣音恢复时间、住院时长等。

1.4.4 术后随访及并发症观察:出院后随访 30 d。患者术后随访采用门诊复诊与电话回访相结合的方式进行。主要包括生命体征、腹部症状评估、肠道功能恢复情况、手术切口评估及引流管状态等。

1.5 疗效评估标准 参照实体肿瘤疗效评价标准于

放化疗周期结束后评估(基于 RECIST 1.1 指南)^[13]。(1)完全缓解(CR):靶病灶影像学检查显示完全消失,同时无新发病灶出现,上述状态需维持至少 4 周。(2)部分缓解(PR):靶病灶最大径总和较基线值缩小幅度≥30%,且疗效持续时间≥4 周。(3)疾病稳定(SD):靶病灶变化幅度介于 PR 阈值与 PD 阈值之间(即缩小未达 30%或增大未超 20%),需排除新发病灶。(4)疾病进展(PD):靶病灶最大径总和较治疗过程中最小值增大幅度>20%,或确认出现新发恶性病灶。客观缓解率(ORR)=(CR+PR)/总例数×100%;疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。分类变量采用频数或构成比(%)表示,组间比较使用χ²检验;符合正态分布的计量数据以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验或 ANOVA 分析;非正态分布数据则采用非参数检验(Mann-Whitney *U* 或 Kruskal-Wallis *H* 检验)。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 SDC2 阳性率比较 与术前相比,2 组术后 SDC2 阳性率显著降低(P<0.01);观察组 SDC2 阳性率显著低于对照组(P<0.05),见表 2。

表 2 2 组患者手术前后血清 SDC2 阳性率比较 [例(%)]
Tab.2 Comparison of the positive rate of serum SDC2 in the two groups of patients before and after surgery

组 别	例数	术前	术后	χ ² 值	P 值
对照组	40	32(80.0)	15(37.5)	14.907	<0.001
观察组	40	31(77.5)	6(15.0)	31.427	<0.001
χ ² 值		0.078	5.590		
P 值		0.785	0.018		

2.2 2 组患者术前、术后免疫功能比较 与术前相比,对照组术后 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺水平均显著降低(均 P<0.05);观察组上述指标均升高(P<0.05);且与对照组治疗后相比,观察组 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺水平均显著升高(P<0.01),见表 3。

2.3 2 组围手术期指标比较 2 组患者在手术持续时间、术中失血量、术后胃肠功能恢复时间(首次排气及排便)、引流管留置时间及术后住院天数比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表 4。

2.4 2 组临床疗效比较 放化疗结束后,观察组 ORR 高于对照组,但差异无统计学意义(χ² = 1.455, P = 0.228);DCR 显著高于对照组,差异有统计学意义(χ² = 5.165, P = 0.023),见表 5。

表 3 2 组患者术前、术后免疫功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of immune function indicators before and after surgery in the two groups of patients

组别	例数	CD3 ⁺		t 值	P 值	CD4 ⁺		t 值	P 值	CD4 ⁺ /CD8 ⁺		t 值	P 值
		术前	术后			术前	术后			术前	术后		
对照组	40	52.33±3.67	50.23±3.59	2.587	0.012	34.25±2.98	32.25±3.06	2.961	0.004	1.22±0.25	0.98±0.19	5.502	<0.001
观察组	40	52.16±3.21	60.19±4.37	9.366	<0.001	33.87±3.28	39.36±4.16	6.554	<0.001	1.19±0.15	1.76±0.21	13.969	<0.001
t 值		0.221	10.020			0.542	8.708			0.651	17.420		
P 值		0.826	<0.001			0.589	<0.001			0.518	<0.001		

表 4 2 组患者围手术期指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of perioperative indicators between the two groups of patients

组别	例数	手术时间(min)	术中出血量(ml)	首次排气时间(h)	首次排便时间(h)	拔管时间(d)	住院天数(d)
对照组	40	138.34±19.69	62.12±23.15	62.32±8.1	82.21±11.21	6.25±4.26	8.13±2.11
观察组	40	135.39±14.47	59.48±24.01	61.21±8.32	81.88±9.20	5.75±2.10	8.03±1.02
t 值		0.763	0.501	0.605	0.144	0.679	0.270
P 值		0.447	0.618	0.547	0.886	0.499	0.788

表 5 2 组患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab.5 Comparison of clinical efficacy between the two groups of patients

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	40	8(20.00)	17(42.50)	6(15.00)	9(22.50)	25(62.50)	31(77.50)
观察组	40	11(27.50)	19(47.50)	8(20.00)	2(5.00)	30(75.00)	38(95.00)
U/χ ² 值			U=5.325			χ ² =1.455	χ ² =5.165
P 值			0.149			0.228	0.023

2.5 2 组术后并发症比较 直肠癌根治术后常见的并发症主要包括吻合口瘘、肺部感染、心功能不全、肠梗阻等,观察组与对照组并发症的发生率比较,差异无统计学意义(15.00% vs. 17.50%, $\chi^2=0.092$, $P=0.762$),见表 6。

表 6 2 组术后并发症比较 [例(%)]

Tab.6 Comparison of postoperative complications between the two groups of patients

组别	例数	吻合口瘘	肺部感染	心功能不全	肠梗阻	总发生率(%)
对照组	40	2(5.00)	1(2.50)	3(7.50)	1(2.50)	17.50
观察组	40	1(2.50)	2(5.00)	2(5.00)	1(2.50)	15.00

3 讨论

CRC 作为消化系统最具异质特征的恶性疾病之一,其晚期治疗策略始终是临床研究的重点领域^[14]。近年来,随着分子生物学技术的快速发展和精准医疗理念的推进,CRC 的诊疗模式也在不断演变。尽管在治疗晚期 CRC 的研究中取得了一定的突破,但如何进一步提升患者的总生存期仍是当前亟待解决的关键临床问题。直肠癌作为老年人群中常见的恶性肿瘤之一,治疗挑战主要集中在肿瘤的控制及患者的耐受性

上。传统的治疗方法(手术、放疗及化疗)对于局部晚期患者往往效果有限^[15]。近年来,替雷利珠单抗作为新兴的 PD-1 位点的免疫治疗药物,在肿瘤治疗中的潜在优势备受关注^[16-17]。对于局部进展期(T3~4/N⁺)的中低位直肠癌患者,新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)序贯全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)已确立为标准的治疗模式。这一综合治疗方案通过术前放化疗实现肿瘤降期,结合 TME 手术的精准切除,显著提高了局部控制率和保肛率^[18],此治疗模式旨在通过缩小肿瘤体积、为后续手术创造更好的条件。通过放疗,肿瘤细胞受到直接破坏,能够有效减少肿瘤的负担,从而提高患者的综合治疗效果和预后^[19-20]。同时,放疗引起的局部免疫反应可为后续的免疫治疗打下基础。本研究在新辅助 SCRT 后应用替雷利珠单抗,旨在观察此临床治疗方案对老年局部晚期直肠癌患者的临床疗效以及对血清 SDC2 的影响。

本研究结果显示,2 组患者术后 SDC2 阳性率均显著下降($P<0.01$),且观察组较对照组降低趋势更显著($P<0.05$)。SDC2 作为 CRC 特异性甲基化生物标志物,其表达水平与肿瘤细胞增殖、侵袭转移等恶性生物学行为密切相关^[21-24]。术后阳性率的普遍降低可能归因于根治性手术有效切除了肿瘤组织,减少了异常

DNA 甲基化产物的释放。而观察组降幅更显著的原因,可能是其治疗方案通过表观遗传调控机制,进一步抑制了残余肿瘤细胞的甲基化修饰活性。

放疗引起的肿瘤细胞凋亡和释放的抗原可以激活机体的免疫系统,PD-1 单抗通过阻断 PD-1 与其配体的结合,增强 T 细胞的活性,进而提高机体对肿瘤细胞的免疫反应,有助于进一步控制残余肿瘤细胞^[25-28]。本研究观察患者的免疫功能发现,术后患者 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺水平均显著升高,可见此治疗方案相较于传统的治疗方案有助于提升患者免疫功能。本研究亦发现,对照组和观察组 ORR 分别为 62.50%和 75.00%,尽管差异无统计学意义,但 DCR 从对照组的 77.50%增加到观察组的 95.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明在短程放疗的基础上联合 PD-1 单抗可显著提高老年局部晚期直肠癌患者的疾病控制率,并有提高疾病缓解率的趋势。结合围手术期患者并发症来看,患者对使用 PD-1 单抗的治疗方案耐受良好,没有出现新的或意外的安全问题。与此同时,本研究结果显示观察组术后并发症的发生率低于对照组,虽然差异无统计学意义,但仍可表明术前短程放疗与 PD-1 单抗联合使用的患者通常能够良好耐受治疗,常见的不良反应大多轻微且可管理。通过这种联合治疗,患者术后安全系数不劣于常规治疗方案,从而可能延长疾病控制时间,使得老年患者及合并症患者更能接受该治疗方案。考虑到在新辅助治疗后出现临床完全反应的患者中,越来越倾向于避免手术,SCRT 结合 PD-1 单抗的免疫疗法作为新辅助治疗可能为患者提供器官保留的潜在机会,采取观察等待策略^[29-32]。

4 结论

综上,通过术前短程放疗控制肿瘤生长,联合放疗后 PD-1 单抗进行治疗,安全性高,满足了老年局部晚期直肠癌患者的特殊需求,提升了生活质量。同时,该方案为个体化治疗的发展提供了新的方向。未来的研究将进一步验证其长期效果,推动这一治疗策略在临床中的应用。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

文静:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;杨丽:分析试验数据,进行统计学分析;张微:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;许琼、吴倩:资料搜集整理;方呈祥:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

[1] Carbone F, Spinelli A, Ciardiello D, et al. Prognosis of early-onset versus late-onset sporadic colorectal cancer: Systematic review and

meta-analysis[J]. Eur J Cancer, 2025, 215: 115172. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.115172.

[2] Gratio V, Dragan P, Garcia L, et al. Pharmacodynamics of the orexin type 1 (OX1) receptor in colon cancer cell models: A two-sided nature of antagonistic ligands resulting from partial dissociation of Gq[J]. Br J Pharmacol, 2025, 182(7): 1528-1545. DOI: 10.1111/bph.17422.

[3] Fabregas JC, Ramnaraign B, George TJ. Clinical updates for colon cancer care in 2022[J]. Clin Colorectal Cancer, 2022, 21(3): 198-203. DOI: 10.1016/j.clcc.2022.05.006.

[4] Vogel JD, Felder SI, Bhamra AR, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the management of colon cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2022, 65(2): 148-177. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002323.

[5] Dienstmann R, Salazar R, Tabernero J. Personalizing colon cancer adjuvant therapy: selecting optimal treatments for individual patients[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(16): 1787-1796. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.0213.

[6] Cercek A. Neoadjuvant treatment of mismatch repair-deficient colon cancer - clinically meaningful[J]. N Engl J Med, 2024, 390(21): 2024-2025. DOI: 10.1056/NEJMe2404601.

[7] Lin ZY, Zhang P, Chi P, et al. Neoadjuvant short-course radiotherapy followed by camrelizumab and chemotherapy in locally advanced rectal cancer (UNION): early outcomes of a multicenter randomized phase III trial[J]. Ann Oncol, 2024, 35(10): 882-891. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.06.015.

[8] Lin Z, Cai M, Zhang P, et al. Phase II, single-arm trial of preoperative short-course radiotherapy followed by chemotherapy and camrelizumab in locally advanced rectal cancer [published correction appears in J Immunother Cancer, 2022 Feb, 10(2): e003554corr1. DOI: 10.1136/jitc-2021-003554corr1.][J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(11): e003554. DOI: 10.1136/jitc-2021-003554.

[9] 吴晓凤, 许云华, 付广, 等. 新辅助化疗方案在可切除结肠癌中的应用进展[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(4): 594-603. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.014.

[10] Yang SN, Zhong LY, Sun YH, et al. Downregulation of lncRNA SNHG16 inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration in cerebral atherosclerosis by targeting the miR-30c-5p/SDC2 axis[J]. Heart Vessels, 2022, 37(6): 1085-1096. DOI: 10.1007/s00380-022-02049-4.

[11] Yang SN, Zhong LY, Sun YH, et al. Downregulation of lncRNA SNHG16 inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration in cerebral atherosclerosis by targeting the miR-30c-5p/SDC2 axis[J]. Heart Vessels, 2022, 37(6): 1085-1096. DOI: 10.1007/s00380-022-02049-4.

[12] Diagnosis And Treatment Guidelines For Colorectal Cancer Working Group CSOCOC. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for colorectal cancer 2018 (English version) [J]. Chin J Cancer Res, 2019, 31(1): 117-134. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.07.

[13] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.

1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

[14] 温舒森, 李红菊, 陈晓杨, 等. lncRNA TNK2-AS1 调控 miR-802 表达对结直肠癌细胞增殖与迁移的影响[J]. 解剖学研究, 2024(6): 523-532, 539. DOI: 10.20021/j.cnki.1671-0770.2024.06.02.

[15] 张湘晨, 梁新军, 魏少忠. 结直肠癌免疫治疗的现状及研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2024, 51(11): 962-968. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2024.24.0008.

[16] 任艳玲, 杨泽锐, 李金贤, 等. 药物基因多态性对 PD-1/PD-L1 抑制剂抗肿瘤疗效及不良反应影响的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(22): 3227-3234. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232257.

[17] Chu X, Li X, Zhang Y, et al. Integrative single-cell analysis of human colorectal cancer reveals patient stratification with distinct immune evasion mechanisms[J]. Nat Cancer, 2024, 5(9): 1409-1426. DOI: 10.1038/s43018-024-00807-z.

[18] 柳燕冬, 李治斌, 代明, 等. 放疗定位 CT 影像组学对识别局部进展期直肠癌新辅助放疗后病理无反应患者的预测价值[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2024, 31(22): 1385-1392. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2024.22.06.

[19] 何宏, 陈思宇, 胡富碧. 基于磁共振的局部进展期直肠癌新辅助治疗后肿瘤退缩分级评分方法应用现状[J]. 磁共振成像, 2024, 15(7): 204-209. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2024.07.034.

[20] Huang X, Sun T, Wang J, et al. Metformin reprograms tryptophan metabolism to stimulate CD8⁺ T-cell function in colorectal cancer[J]. Cancer Res, 2023, 83(14): 2358-2371. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-3042.

[21] Yue C, Zhang Y, Wang Y, et al. The application value of syndecan-2 gene methylation for colorectal cancer diagnosis: a clinical study and Meta-analyses[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 753545. DOI: 10.3389/fmed.2022.753545.

[22] Hampel H, Kalady MF, Pearlman R, et al. Hereditary colorectal cancer[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2022, 36(3): 429-447. DOI: 10.1016/j.hoc.2022.02.002.

[23] Luo C, Cen S, Ding G, et al. Mucinous colorectal adenocarcinoma: clinical pathology and treatment options[J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 13.

[24] 陆美吉, 程伟, 郭晓晨, 等. 医务工作者结直肠癌筛查问卷与粪便 SDC2 基因甲基化联合筛查对结肠镜依从性的影响分析[J]. 中国医药科学, 2025, 15(2): 142-145. DOI: 10.20116/j.issn2095-0616.2025.02.34.

[25] 赵文俊, 柴亚欣, 侯孟岩, 等. 酰胺质子转移成像联合预后营养指数预测局部进展期直肠癌新辅助放疗疗效的价值分析[J]. 放射学实践, 2024, 39(9): 1207-1212. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.09.014.

[26] Wang H, Li X, Peng R, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for colorectal cancer liver metastasis[J]. Semin Cancer Biol, 2021, 71: 21-32. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.06.018.

[27] 哈肖别克·卡斯木, 季学闻, 吐尔逊江·托乎地外力, 等. 血清 CEA、CRP、IL-6 对中外晚期直肠癌新辅助化疗治疗反应的预测价值[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(7): 691-696. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.004.

[28] 孔羽, 熊勇, 刘俊, 等. 瑞戈非尼联合 PD-1 抑制剂治疗复发转移性结直肠癌的临床疗效观察[J]. 中国当代医药, 2023, 30(20): 50-53. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2023.20.013.

[29] 杜锦波, 邱文龙, 梅世文, 等. 局部进展期直肠癌新辅助同步化疗病理完全缓解的影响因素[J]. 中国临床新医学, 2024, 17(5): 485-490. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2024.05.02.

[30] 张渝昕, 丁士刚. 结直肠癌淋巴结转移分子标志物的研究进展[J]. 中国医药, 2022, 17(6): 944-948. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.06.034.

[31] 焦瑞, 李剑, 乔小梅, 等. 牙线牵引与提拉夹牵引行内镜下黏膜剥离术对结直肠癌治疗效果的影响[J]. 中国临床实用医学, 2024, 15(2): 52-56. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20240123-00050.

[32] 王立, 何维新, 谢鹏, 等. 循环肿瘤细胞在结直肠癌患者手术前后变化及其与肿瘤病理因素相关性[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(12): 1291-1293. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.12.22.

(收稿日期: 2025-03-17)

作者 · 编者 · 读者

关于对冒用我刊名义进行非法征稿活动的郑重声明

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

联系电话: 0311-85901735, 邮箱: ynbzz@163.com

投稿网址: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.010

论著 · 临床

血清 sTREM-1、DPP3 水平在急性冠状动脉综合征合并心源性休克患者中的表达及与预后的相关性

阳睦媛, 许婷, 周平平, 黎俏, 欧阳过, 李智斌



基金项目: 湖南省卫生健康委科研立项课题(20201300)

作者单位: 410000 长沙, 湖南中医药大学第一附属医院急诊科(阳睦媛、许婷、周平平、黎俏、欧阳过), 心血管内科(李智斌)

通信作者: 李智斌, E-mail: 13973593938@163.com

【摘要】目的 探讨血清可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1)、二肽基肽酶Ⅲ(DPP3)在急性冠状动脉综合征(ACS)合并心源性休克(CS)患者中的表达水平及其与预后的关系。**方法** 选取 2021 年 1 月—2024 年 12 月湖南中医药大学第一附属医院收治的 ACS 合并 CS 患者 137 例为 ACS 合并 CS 组, 根据入院 28 d 存活情况将患者分为生存亚组($n=86$)和死亡亚组($n=51$)。另选取同期医院单纯 ACS 患者 137 例为 ACS 组, 健康体检者 137 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 sTREM-1、DPP3 水平; 采用 Spearman 秩相关分析血清 sTREM-1、DPP3 水平与 CS 病情程度的相关性; Cox 比例风险回归分析 ACS 合并 CS 患者预后死亡的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 sTREM-1、DPP3 水平对 ACS 合并 CS 患者死亡风险的预测价值。**结果** 血清 sTREM-1、DPP3 水平比较, ACS 合并 CS 组>ACS 组>健康对照组($F/P=87.483/<0.001, 141.517/<0.001$); 不同病情程度 ACS 合并 CS 患者血清 sTREM-1、DPP3 水平比较, 终末期>恶化期>典型期>开始期>风险期($F/P=35.471/<0.001, 48.375/<0.001$); ACS 合并 CS 患者血清 sTREM-1、DPP3 水平分别与病情程度呈正相关($r_s/P=0.516/0.001, 0.559/0.001$); 多因素 Cox 比例风险回归模型显示, 典型期、恶化期、终末期、sTREM-1 高、DPP3 高是 ACS 合并 CS 患者预后死亡独立危险因素[$HR(95\%CI)=1.445(1.111\sim1.879), 2.670(1.521\sim4.686), 6.633(2.083\sim21.123), 1.626(1.280\sim2.065), 1.714(1.236\sim2.378)$], LVEF 高是独立保护因素[$HR(95\%CI)=0.875(0.815\sim0.939)$]; 血清 sTREM-1、DPP3 水平及二者联合预测 ACS 合并 CS 患者死亡风险的 AUC 分别为 0.866、0.859、0.935, 二者联合的 AUC 大于单独预测的 AUC($Z/P=2.089/0.036, 2.192/0.028$)。**结论** ACS 合并 CS 患者血清 sTREM-1、DPP3 水平升高, 并与 CS 病情程度和预后密切相关, 早期联合检测可作为评估病情和预测预后的潜在生物标志物。

【关键词】 急性冠状动脉综合征; 心源性休克; 可溶性髓样细胞触发受体-1; 二肽基肽酶Ⅲ; 预后

【中图分类号】 R541.4; R541.6⁺4

【文献标识码】 A

The expression of serum sTREM-1 and DPP3 levels in patients with acute coronary syndrome complicated with cardiogenic shock and their correlation with prognosis Yang Muyuan*, Xu Ting, Zhou Pingping, Li Qiao, Ouyang Guo, Li Zhibin. * Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Hunan, Changsha 410000, China

Funding program: Hunan Provincial Health Commission Scientific Research Project (20201300)

Corresponding author: Li Zhibin, E-mail: 13973593938@163.com

【Abstract】Objective To investigate the expression levels of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and dipeptidyl peptidase Ⅲ (DPP3) in patients with acute coronary syndrome (ACS) complicated with cardiogenic shock (CS) and their relationship with prognosis.**Methods** A total of 137 patients with ACS complicated with CS admitted to the First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine from January 2021 to December 2024 were selected as the ACS-CS group. According to 28-day survival after admission, patients were divided into a survival subgroup ($n=86$) and a death subgroup ($n=51$). Additionally, 137 patients with uncomplicated ACS during the same period were selected as the ACS group, and 137 healthy subjects were enrolled as the healthy control group. Serum sTREM-1 and DPP3 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Spearman rank correlation was used to analyze the correlation between serum sTREM-1, DPP3 levels and CS severity. Cox proportional hazards regression was used to analyze factors influencing prognosis and death in ACS patients with CS. The receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to

evaluate the predictive value of serum sTREM-1 and DPP3 levels for the risk of death in ACS patients with CS.**Results** Serum sTREM-1 and DPP3 levels in the ACS-CS group and ACS group were higher than those in the healthy control group, and levels in the ACS-CS group were higher than those in the ACS group ($P<0.05$). Serum sTREM-1 and DPP3 levels in the typical phase, deterioration phase, and end-stage phase were higher than those in the risk phase and initial phase, and levels in the deterioration and end-stage phases were higher than those in the typical phase ($P<0.05$). Serum sTREM-1 and DPP3 were positively correlated with disease severity ($r_s/P=0.516/0.001, 0.559/0.001$). Compared with the risk phase, the risk of death increased in patients in the typical phase, deterioration phase, and end-stage phase ($HR=1.445, 2.670, 6.633, P<0.05$). Elevated LVEF was a protective factor against death ($HR=0.875, P<0.05$), while elevated sTREM-1 and elevated DPP3 were independent risk factors ($HR=1.626, 1.714, P<0.05$). The AUC values of serum sTREM-1, DPP3, and their combination in predicting the risk of death were 0.866, 0.859, and 0.935, respectively. The combined predictive value was greater than that of either single indicator ($Z/P=2.089/0.036, 2.192/0.028$).**Conclusion** Serum sTREM-1 and DPP3 expression is upregulated in patients with ACS complicated with CS and is closely related to CS severity and prognosis. Early combined detection may serve as a potential biomarker for assessing disease status and predicting prognosis.

【Key words】 Acute coronary syndrome; Cardiogenic shock; Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1; Dipeptidyl peptidase III; Prognosis

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是临床常见的冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵蚀引起急性心肌缺血甚至坏死的心血管急重症^[1]。近年来, 尽管 ACS 的诊断和治疗取得显著进展, 但患者病死率仍较高, 心源性休克 (cardiogenic shock, CS) 是导致 ACS 患者死亡的主要诱因^[2]。CS 发病机制涉及心肌收缩力急剧下降、血流动力学紊乱及全身炎症反应激活等多重因素^[3]。寻找可靠的生物标志物评估 CS 病情程度及预测预后对改善 ACS 患者预后具有重要意义。可溶性髓样细胞触发受体-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1) 是主要表达于髓样细胞表面的炎症调节因子, 介导免疫细胞激活及炎症反应过程, 在感染性休克及急性呼吸窘迫综合征等危重症中表达上调, 并与病情程度及预后密切相关^[4-5]。二肽基肽酶 III (dipeptidyl peptidase III, DPP3) 是广泛分布于组织和

细胞的胞内锌依赖性酶, 参与调节机体血压及炎症反应等病理生理活动, 可引起心脏抑制及血流动力学不稳定而介导心力衰竭和心肌梗死等心血管疾病发病过程^[6-7]。基于以上研究, 本研究旨在探讨 sTREM-1、DPP3 与 ACS 合并 CS 患者疾病严重程度及预后的关系, 以期为临床早期识别高危患者并制订个体化治疗方案提供参考, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2024 年 12 月湖南中医药大学第一附属医院收治的 ACS 合并 CS 患者 137 例为 ACS 合并 CS 组, 另选取同期医院单纯 ACS 患者 137 例为 ACS 组, 健康体检者 137 例为健康对照组。3 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 审伦第 (04) 号], 受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 健康对照组、ACS 组、ACS 合并 CS 组临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data among control group, ACS group, and ACS with CS group					
项 目	健康对照组 (n=137)	ACS 组 (n=137)	ACS 合并 CS 组 (n=137)	χ^2/F 值	P 值
性别 [例 (%)]				0.726	0.696
男	78 (56.93)	71 (51.82)	75 (54.74)		
女	59 (43.07)	66 (48.18)	62 (45.26)		
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	56.34 $\pm$ 5.98	56.49 $\pm$ 6.01	55.28 $\pm$ 5.67	1.718	0.181
BMI ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.16 $\pm$ 3.02	22.76 $\pm$ 2.45	23.07 $\pm$ 2.51	0.845	0.430
高血压 [例 (%)]	33 (24.09)	37 (27.01)	43 (31.39)	1.855	0.396
糖尿病 [例 (%)]	19 (13.87)	22 (16.06)	29 (21.17)	2.721	0.257
高脂血症 [例 (%)]	34 (24.82)	46 (33.58)	51 (37.23)	5.132	0.077
吸烟史 [例 (%)]	61 (44.53)	55 (40.15)	62 (45.26)	0.852	0.653
饮酒史 [例 (%)]	25 (18.25)	21 (15.33)	27 (19.71)	0.933	0.627
原发疾病 [例 (%)]				0.949	0.330
STEMI	—	73 (53.28)	81 (59.12)		
NSTEMI	—	64 (46.72)	56 (40.88)		

注: BMI. 体质量指数; STEMI. ST 段抬高型急性心肌梗死; NSTEMI. 非 ST 段抬高型急性心肌梗死。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①STEMI 符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[8], NSTEMI 符合 2014 ACC/AHA《非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者管理指南》^[9];②CS 符合《心源性休克诊断和治疗中国专家共识(2018)》^[10],且患者存在低血压(持续时间超过 30 min 的收缩压<90 mmHg 或平均动脉压<65 mmHg)及脏器灌注不足征象;③所有患者均接受经皮冠状动脉介入治疗且无任何手术禁忌证;④年龄≥18 岁;⑤CS 为首次确诊,且发病至入院时间<24 h;⑥临床病历资料完整。(2)排除标准:①肝功能不全及肾功能障碍者;②先天性心脏病及既往有心脏手术史患者;③非 ACS 相关的 CS 患者;④急、慢性炎性反应性疾病及自身免疫性疾病患者;⑤恶性肿瘤及精神疾病患者;⑥纳入研究前 3 个月内接受过抗炎或抗凝药物治疗者;⑦妊娠期及哺乳期女性患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 sTREM-1、DPP3 水平检测:收集 ACS 合并 CS 组和 ACS 组入院治疗前、健康对照组体检当日的空腹肘静脉血 4 ml,离心收集血清置于-80℃冰箱中待检。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 sTREM-1、DPP3 水平,sTREM-1 ELISA 试剂盒(货号:ARD11225)购自广州奥瑞达生物科技有限公司,DPP3 ELISA 试剂盒(货号:EH1196)购自武汉菲恩生物科技有限公司,RT-6100 多功能酶标仪购自瑞士 Hamilton 公司,严格按照试剂盒说明书进行相关检测。

1.3.2 病情程度评估:根据美国心血管造影和介入学会发布的《心源性休克分类的临床专家共识声明》^[11]将 ACS 合并 CS 患者 137 例分为风险期 49 例,开始期 28 例,典型期 24 例,恶化期 20 例,终末期 16 例。各分期定义为:①风险期是指存在可能导致 CS 的病因但无低灌注或低血压;②开始期是指存在低血压但无低灌注表现;③典型期是指存在低血压和组织低灌注;④恶化期是指对初始治疗无反应而需升级支持治疗;⑤终末期是指循环衰竭并伴有多器官衰竭,即使积极干预仍然濒临死亡。

1.3.3 随访及分组:记录 ACS 合并 CS 患者入院 28 d 的生存情况,并分为生存亚组 86 例和死亡亚组 51 例。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 26.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用χ²检验,等级资料采用秩和检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验,多重比较采用 Dunnett-*t* 检验;采用 Spearman 秩相关分析血清 sTREM-1、DPP3 水平与 CS

病情程度的相关性;Cox 比例风险回归分析 ACS 合并 CS 患者预后死亡的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 sTREM-1、DPP3 水平对 ACS 合并 CS 患者死亡风险的预测价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 sTREM-1、DPP3 水平比较 血清 sTREM-1、DPP3 水平比较,ACS 合并 CS 组>ACS 组>健康对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 2。

表 2 健康对照组、ACS 组、ACS 合并 CS 组血清 sTREM-1、DPP3 水平比较 ($\bar{x}\pm s$,ng/L)

Tab.2 Comparison of serum sTREM-1 and DPP3 levels among control group, ACS group, and ACS with CS group

组 别	例数	sTREM-1	DPP3
健康对照组	137	265.62±61.35	15.26±5.91
ACS 组	137	323.50±66.97 ^a	21.04±6.03 ^a
ACS 合并 CS 组	137	376.27±79.14 ^{ab}	27.98±6.82 ^{ab}
<i>F</i> 值		87.483	141.517
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a*P*<0.05;与 ACS 组比较,^b*P*<0.05。

2.2 不同病情程度 ACS 合并 CS 患者血清 sTREM-1、DPP3 水平比较 不同病情程度 ACS 合并 CS 患者血清 sTREM-1、DPP3 水平比较,终末期>恶化期>典型期>开始期>风险期(*P*<0.01),见表 3。Spearman 秩相关分析结果显示,ACS 合并 CS 患者血清 sTREM-1、DPP3 水平分别与病情程度呈正相关($r_s/P=0.516/0.001,0.559/0.001$)。

表 3 不同病情程度 ACS 合并 CS 患者血清 sTREM-1、DPP3 水平比较 ($\bar{x}\pm s$,ng/L)

Tab.3 Comparison of serum sTREM-1 and DPP3 levels in ACS patients with CS stratified by disease severity

组 别	例数	sTREM-1	DPP3
风险期	49	331.25±46.21	22.16±4.03
开始期	28	351.22±49.36	25.13±4.25
典型期	24	379.64±53.19 ^a	28.69±4.29 ^a
恶化期	20	426.95±57.04 ^{ab}	35.25±4.67 ^{ab}
终末期	16	489.61±59.35 ^{ab}	40.63±4.92 ^{ab}
<i>F</i> 值		35.471	48.375
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:与风险期、开始期比较,^a*P*<0.05;与典型期比较,^b*P*<0.05。

2.3 2 亚组临床资料比较 死亡亚组 ACS 合并 CS 患者典型期、恶化期、终末期比例及血清 sTREM-1、DPP3 水平高于生存亚组,LVEF 低于生存亚组(*P*<0.01),见表 4。

表 4 生存亚组与死亡亚组 ACS 合并 CS 患者临床资料比较

Tab.4 Comparison of clinical data between survival subgroup and non-survival subgroup in ACS patients with CS

项 目	生存亚组 (n=86)	死亡亚组 (n=51)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]			2.099	0.147
男	43(50.00)	32(62.75)		
女	43(50.00)	19(37.25)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	54.79 $\pm$ 5.38	56.12 $\pm$ 6.04	1.343	0.184
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	22.69 $\pm$ 3.02	23.71 $\pm$ 3.16	1.879	0.063
高血压史[例(%)]	24(27.91)	19(37.25)	1.299	0.254
糖尿病史[例(%)]	14(16.28)	15(29.41)	3.308	0.069
高脂血症史[例(%)]	28(32.56)	23(45.10)	2.154	0.142
吸烟史[例(%)]	43(50.00)	19(37.25)	2.099	0.147
饮酒史[例(%)]	15(17.44)	12(23.53)	0.750	0.387
原发疾病[例(%)]			0.093	0.761
STEMI	50(58.14)	31(60.78)		
NSTEMI	36(41.86)	20(39.22)		
病情程度[例(%)]			33.879	<0.001
风险期	42(48.84)	7(13.73)		
开始期	20(23.26)	8(15.69)		
典型期	14(16.28)	10(19.61)		
恶化期	8(9.30)	12(23.53)		
终末期	2(2.33)	14(27.45)		
FPG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	5.78 $\pm$ 1.04	6.01 $\pm$ 1.22	1.173	0.243
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.97 $\pm$ 0.71	5.21 $\pm$ 0.76	1.862	0.065
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.68 $\pm$ 0.32	1.75 $\pm$ 0.34	1.208	0.229
HDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	0.73 $\pm$ 0.16	0.69 $\pm$ 0.12	1.554	0.125
LDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	3.34 $\pm$ 0.57	3.46 $\pm$ 0.58	1.176	0.239
LVEF($\bar{x}\pm s$, %)	45.17 $\pm$ 7.67	32.98 $\pm$ 6.13	9.657	<0.001
sTREM-1($\bar{x}\pm s$, ng/L)	351.16 $\pm$ 68.49	418.61 $\pm$ 75.38	5.368	<0.001
DPP3($\bar{x}\pm s$, ng/L)	25.19 $\pm$ 4.87	32.68 $\pm$ 5.39	8.362	<0.001

注: BMI. 体质量指数; FPG. 空腹血糖; 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; LVEF. 左心室射血分数。

2.4 Cox 比例风险回归分析 ACS 合并 CS 患者预后死亡的影响因素 以 ACS 合并 CS 患者生存情况为因变量(死亡=1,存活=0), 以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量构建多因素 Cox 比例风险回归模型, 结果显示: 典型期、恶化期、终末期、sTREM-1 高、DPP3 高是 ACS 合并 CS 患者预后死亡独立危险因素, LVEF 高是独立保护因素($P<0.01$), 见表 5。

表 6 血清 sTREM-1、DPP3 水平对 ACS 合并 CS 患者死亡风险的预测价值

Tab.6 Predictive value of serum sTREM and DPP3 levels for mortality risk in ACS patients with CS

指 标	截断值	AUC	95%CI	P 值	敏感度	特异度	约登指数
sTREM-1	391.28 ng/L	0.866	0.817~0.935	<0.001	0.708	0.951	0.659
DPP3	29.33 ng/L	0.859	0.805~0.912	<0.001	0.776	0.852	0.628
二者联合		0.935	0.892~0.976	<0.001	0.922	0.867	0.789

表 5 Cox 比例风险回归分析 ACS 合并 CS 患者预后死亡的影响因素

Tab.5 Cox proportional hazards regression analysis of mortality risk factors in ACS patients with CS

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
病情程度*						
开始期	0.176	0.098	3.225	0.067	1.192	0.984~1.445
典型期	0.221	0.101	7.546	0.001	1.445	1.111~1.879
恶化期	0.982	0.287	11.708	<0.001	2.670	1.521~4.686
终末期	1.892	0.591	10.249	<0.001	6.633	2.083~21.123
LVEF 高	-0.134	0.036	13.857	<0.001	0.875	0.815~0.939
sTREM-1 高	0.486	0.122	15.869	<0.001	1.626	1.280~2.065
DPP3 高	0.513	0.167	10.416	<0.001	1.714	1.236~2.378

注: * 以风险期作为参照水平。

2.5 血清 sTREM-1、DPP3 水平对 ACS 合并 CS 患者死亡风险的预测价值 绘制血清 sTREM-1、DPP3 水平单独与联合预测 ACS 合并 CS 患者死亡风险的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: 血清 sTREM-1、DPP3 水平及二者联合预测 ACS 合并 CS 患者死亡风险的 AUC 分别为 0.866、0.859、0.935, 二者联合的 AUC 大于单独预测的 AUC ($Z/P=2.089/0.036$ 、 $2.192/0.028$), 见表 6、图 1。

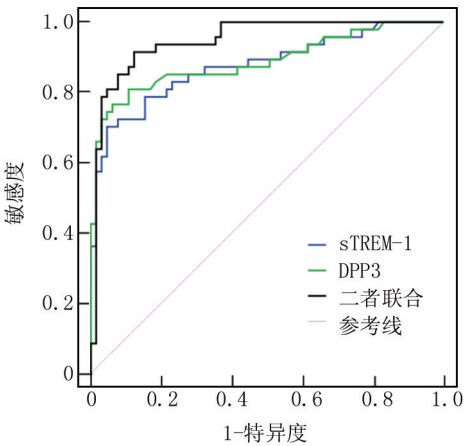


图 1 血清 sTREM-1、DPP3 预测 ACS 合并 CS 患者死亡风险的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve analysis of serum sTREM-1 and DPP3 for predicting mortality in ACS patients with CS

3 讨论

CS 是原发性心脏疾病引起心输出量降低导致组织灌注不足的临床疾病,心输出量骤然下降引起器官组织低灌注,全身脏器缺血缺氧和损伤,是患者死亡的主要原因之一^[12]。ACS 患者是 CS 高发人群,7%~10% 的 ACS 患者合并 CS,随着血运重建技术及心肺辅助技术迅猛发展,合并 CS 的 ACS 患者病死率显著下降,但仍高达 40%~50%^[13]。降低患者病死率,延长生存时间是当前急危重症医学亟待解决的热点问题。近年来,越来越多的分子被发现在 ACS 合并 CS 的病理生理过程中发挥重要作用,从中筛选出与疾病发病机制密切相关的生物标志物辅助评估病情并预测预后,对指导临床实施精准诊疗措施非常关键。

sTREM-1 是相对分子量为 90 kDa 的免疫受体,表达基因位于人第 6 号染色体,属于髓样细胞触发受体家族成员,正常生理状态下呈低水平表达,机体处于炎症反应状态时由活化的中性粒细胞和单核/巨噬细胞合成并与其受体结合放大由 Toll 样受体 (TLRs) 激活介导的炎症反应^[14]。sTREM-1 表达上调激活核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路促进炎症介质释放,诱发并加重脓毒症病情,且与患者短期病死率密切相关^[15]。溃疡性结肠炎患者血清 sTREM-1 表达上调,病情越重其水平越高,临床结局越差的患者其水平越高^[16]。sTREM-1 通过促进单核细胞合成,分泌白介素-1 α (IL-1 α)、IL-1 β 等炎症因子参与动脉粥样硬化病理过程,并可促进血管平滑肌细胞增殖、迁移及泡沫细胞形成^[17]。本研究发现,血清 sTREM-1 表达上调介导了 ACS 患者 CS 过程,推测可能是机体对炎症反应的适应性变化。sTREM-1 与其配体结合通过 DAP12 接头蛋白激活 NF- κ B 通路,促进肿瘤坏死因子 (TNF- α)、IL-1 β 等促炎因子释放而加剧炎症反应,炎症介质还可抑制心肌收缩力而致心肌顿抑,减少心输出量^[18]; sTREM-1 与病原体相关分子模式 (PAMPs) 结合促进中性粒细胞过度活化,释放髓过氧化物酶和弹性蛋白酶等,增加其吞噬作用和氧化爆发而加重心肌细胞损伤,中性粒细胞的活化还可增加白细胞和血管内皮细胞黏附而堵塞微血管,减少心肌灌注^[19]。本研究还发现,血清 sTREM-1 水平升高反映了病情的进展和恶化,sTREM-1 高表达与炎症反应强度有关,ACS 合并 CS 患者中,炎症反应加剧会导致心肌损伤进一步恶化,进而加重心功能不全和血流动力学紊乱。该结果提示血清 sTREM-1 可作为辅助评估病情严重程度的潜在生物标志物。

DPP3 是细胞内锌依赖性酶,表达基因位于人第

11 号染色体,属于脯氨酰寡肽酶家族,广泛表达于中性粒细胞及心、肝等组织器官,可降解血管紧张素 II、内啡肽及脑啡肽等细胞信号分子而调控脂质代谢、氧化应激、炎症反应及免疫激活等病理生理过程^[20-21]。脓毒症休克患者血液 DPP3 高浓度与 28 d 病死率及对器官支持的高需求 (包括对升压药、机械通气和肾脏替代治疗的长期需求) 密切相关^[22]。Innelli 等^[23]发现,静脉注射 DPP3 可诱导健康小鼠心肌抑制,用 Procizumab 抑制急性心力衰竭小鼠模型 DPP3 表达可使心肌功能正常化,表明 DPP3 可作为心力衰竭休克潜在治疗靶点。Garcia 等^[21]研究表明,心源性休克或出血性休克等危重患者 DPP3 过度激活可降解脑啡肽,促进心肌纤维化及功能障碍,并与严重器官功能障碍及高病死率有关。本研究结果显示,血清 DPP3 表达上调促进了 ACS 患者心源性休克。DPP3 可水解血管紧张素 II 和脑啡肽等具有心血管保护作用的活性肽,血管紧张素 II 的减少会削弱其抗纤维化、抗炎和血管舒张作用,加重心肌缺血和微循环障碍,而脑啡肽的降解可削弱内源性镇痛和心肌保护效应,促进心肌细胞凋亡^[24];DPP3 还可抑制 Keap1-Nrf2 抗氧化通路而增加活性氧 (ROS) 积累,导致心肌细胞氧化损伤,并且 ROS 进一步激活 NF- κ B 等促炎通路,促进 TNF- α 、IL-6 等炎症因子释放,加剧心肌顿抑和微血管功能障碍^[25];DPP3 还可干扰钙离子调控而损害心肌收缩力,导致心输出量下降而加重休克^[26]。本研究还发现,DPP3 与 CS 病情严重程度密切相关,提示早期监测该指标可辅助评估 CS 分期,从而指导临床制订针对性干预方案。

进一步分析发现,血清 sTREM-1 和 DPP3 升高是 ACS 合并 CS 患者入院 28 d 内死亡风险的独立危险因素,活化的中性粒细胞、巨噬细胞分泌的 sTREM-1 是免疫炎症反应的“放大器”,其水平越高提示 CS 患者存在全身炎症反应风暴,进一步引起顽固性低血压和多器官衰竭^[27]。CS 患者心肌细胞坏死释放入血的 DPP3 是心血管活性肽的“分子剪刀”,其水平越高提示心肌缺血坏死严重,越不利于预后^[20]。绘制 ROC 曲线结果发现,血清 sTREM-1 和 DPP3 可预测 ACS 合并 CS 患者短期死亡风险,并且两指标联合的预测价值更高,提示早期联合检测两指标可作为患者短期预后预测的生化标志物,从而指导临床诊疗实践。

4 结论

综上所述,血清 sTREM-1、DPP3 表达上调介导了 ACS 患者 CS 过程,并与 CS 病情程度及预后密切相关,早期联合检测两指标可辅助评估病情并预测预后,

从而指导临床制订精准干预方案。本研究样本来源于单中心且样本量相对较小,可能存在选择偏倚而影响其结果的外推性,未来需扩大样本量并开展前瞻性的多中心队列研究进一步检验结果。同时,sTREM-1 和 DPP3 在 ACS 合并 CS 中的具体作用机制仍需深入研究,以期为临床提供新的治疗靶点。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

阳睦媛:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;许婷:实施研究过程,资料搜集整理;周平平:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;黎俏:进行统计学分析;欧阳过:进行文献调研与整理,论文撰写;李智斌:分析试验数据,论文审核

参考文献

[1] 张超,孙定卫,张佳楠,等.急性冠状动脉综合征患者血清 Reg3β,OSM 水平的变化及临床意义[J].疑难病杂志,2024,23(6):681-686. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.008.

[2] Milne B, Dalzell JR, Kunst G. Management of cardiogenic shock after acute coronary syndromes[J]. BJA Educ, 2023, 23(5):172-181. DOI: 10.1016/j.bjae.2023.01.006.

[3] Sarma D, Jentzer JC. Cardiogenic shock: Pathogenesis, classification, and management[J]. Crit Care Clin, 2024, 40(1):37-56. DOI: 10.1016/j.ccc.2023.05.001.

[4] Francois B, Lambden S, Fizev T, et al. Prospective evaluation of the efficacy, safety, and optimal biomarker enrichment strategy for nangibotide, a TREM-1 inhibitor, in patients with septic shock (ASTONISH): A double-blind, randomised, controlled, phase 2b trial[J]. Lancet Respir Med, 2023, 11(10):894-904. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00158-3.

[5] Zheng S, Zhang W. Predictive values of sTREM-1, PCT and CRP for multiple trauma-induced acute respiratory distress syndrome complicated with pulmonary infection[J]. Clin Lab, 2022, 68(12):2475-2482. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2022.211258.

[6] Boersma EM, Ter Maaten JM, Damman K, et al. Dipeptidyl peptidase 3, a marker of the antagonist pathway of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(6):947-953. DOI: 10.1002/ehf.2158.

[7] Jaffe AS, Donato LJ. DPP3 in cardiogenic shock[J]. Clin Chem, 2024, 70(10):1200-1201. DOI: 10.1093/clinchem/hvae058.

[8] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2015,43(5):380-393. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.05.003.

[9] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2014, 130(25):2354-2394. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001133.

[10] 中华医学会心血管病学分会心血管急重症学组,中华心血管病杂志编辑委员会.心源性休克诊断和治疗中国专家共识(2018)[J].中华心血管病杂志,2019,47(4):265-277. DOI:10.3760/

cma.j.issn.0253-3758.2019.04.003.

[11] Baran DA, Grines CL, Bailey S, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2019, 94(1):29-37. DOI: 10.1002/ccd.28329.

[12] Lusebrink E, Binzenhofer L, Adamo M, et al. Cardiogenic shock[J]. Lancet, 2024, 404(10466):2006-2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01818-X.

[13] 林冰,蒋丽芳,郭应军.参附注射液治疗急性冠脉综合征并心源性休克的效果观察[J].华夏医学,2020,33(1):51-56. DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2020-01-013.

[14] Geng N, Wu Z, Liu Z, et al. sTREM-1 as a predictive biomarker for disease severity and prognosis in COVID-19 patients[J]. J Inflamm Res, 2024, 17:3879-3891. DOI: 10.2147/JIR.S464789.

[15] 王宇艳,王书华,孙文武.脓毒症休克患儿血清 LRG1、sTREM-1 及淋巴细胞亚群水平的临床意义[J].检验医学与临床,2025,22(2):262-267. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.02.022.

[16] 羊丹,徐菁,陈保银,等.溃疡性结肠炎患者血清 MUC1、sTREM-1 水平与病情严重程度及临床结局的关系[J].山东医药,2021,61(28):38-41. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2021.28.009.

[17] 范新俊,赵胜,戎李,等.急性冠脉综合征病人 sTREM-1 和 hs-CRP 水平与冠脉血管病变程度及短期临床预后相关性[J].蚌埠医学院学报,2024,49(5):585-589. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.05.006.

[18] Ait-Oufella H, Yu M, Kotti S, et al. Plasma and genetic determinants of soluble TREM-1 and major adverse cardiovascular events in a prospective cohort of acute myocardial infarction patients. Results from the FAST-MI 2010 study[J]. Int J Cardiol, 2021, 344:213-219. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.09.018.

[19] Kimmoun A, Duarte K, Harjola VP, et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is a marker of organ injuries in cardiogenic shock: Results from the CardShock Study[J]. Clin Res Cardiol, 2022, 111(6):604-613. DOI: 10.1007/s00392-021-01823-0.

[20] Chappell MC, Schaich CL, Busse LW, et al. Higher circulating ACE2 and DPP3 but reduced ACE and angiotensinogen in hyperreninemic sepsis patients[J]. Clin Sci (Lond), 2025, 139(1):43-53. DOI: 10.1042/CS20242168.

[21] Garcia B, Ter Schiphorst B, Santos K, et al. Inhibition of circulating dipeptidyl-peptidase 3 by procizumab in experimental septic shock reduces catecholamine exposure and myocardial injury[J]. Intensive Care Med Exp, 2024, 12(1):53. DOI: 10.1186/s40635-024-00638-3.

[22] Deniau B, Picod A, Van Lier D, et al. High plasma dipeptidyl peptidase 3 levels are associated with mortality and organ failure in shock: Results from the international, prospective and observational FROG-ICU cohort[J]. Br J Anaesth, 2022, 128(2):e54-e57. DOI: 10.1016/j.bja.2021.11.021.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.011

论著 · 临床

急性胆汁型胰腺炎并发胰腺假性囊肿风险预测模型的构建与验证

努尔买买提·麦麦提吐尔逊,艾孜再木·玉苏普,努尔胡吉·麦麦提,
鲁吐布拉·塔西甫拉提,田云平,曹彦龙



基金项目: 省部共建中亚高发病因与防治国家重点实验室开放课题(SKL-HIDCA-2024-KY2)

作者单位: 844000 新疆维吾尔自治区喀什地区第一人民医院普外科

通信作者: 曹彦龙, E-mail: 76826563@ qq.com

【摘要】 目的 分析急性胆汁型胰腺炎(ABP)并发胰腺假性囊肿(PPC)的危险因素,构建风险预测模型并加以验证。**方法** 回顾性选取 2022 年 6 月—2024 年 6 月于喀什地区第一人民医院普外科收治的 ABP 患者 149 例作为建模组,依据是否发生 PPC 将患者分为 PPC 亚组 30 例与非 PPC 亚组 119 例,另选取 2024 年 7—12 月收治的 27 例 ABP 患者作为验证组,对该预测模型的临床应用价值进行验证分析。多因素 Logistic 回归分析 ABP 并发 PPC 的影响因素;通过 Rstudio 4.2.2 绘制风险预警评分模型列线图,采用受试者工作特征(ROC)曲线及 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验与校准曲线评估模型一致性;决策曲线评估预测模型的临床效用。**结果** PPC 亚组的饮酒史、糖尿病史比例、发作次数、ABP 严重程度及空腹血糖(FPG)水平均显著高于非 PPC 亚组($t/\chi^2/P=6.256/0.012$ 、 $4.070/0.044$ 、 $10.883/<0.001$ 、 $10.227/0.001$ 、 $2.022/0.045$),而血清白蛋白(Alb)水平显著低于非 PPC 亚组($t/P=3.347/0.001$);多因素 Logistic 回归分析显示,饮酒史和 ABP 发作次数多是 ABP 患者发生 PPC 的独立危险因素[$OR(95\%CI)=10.959(1.740\sim 69.038)$ 、 $4.127(1.540\sim 11.065)$],而 Alb 高是 PPC 的保护因素[$OR(95\%CI)=0.372(0.176\sim 0.812)$];建模组的受试者工作特征(ROC)曲线下面积为 0.804,验证组 ROC 曲线下面积为 0.912;Hosmer-Lemeshow 检验结果显示,该模型的表现趋近于理想的预测性能($P>0.05$)。**结论** ABP 反复发作、患者嗜酒是 ABP 并发 PPC 的独立危险因素,而较高的 Alb 是其保护因素。基于这些因素构建的列线图预测模型具有良好的预测效能,可为临床早期识别高风险患者提供量化工具。

【关键词】 急性胆汁型胰腺炎;胰腺假性囊肿;风险预测模型;列线图

【中图分类号】 R657.5⁺1

【文献标识码】 A

Construction and validation of a risk prediction model for acute biliary pancreatitis complicated with pancreatic pseudocyst Nuermaimaiti Maimaituerxun, Aizizaimu Yusupu, Nuerhuji Maimaiti, Lutubula Taxifulati, Tian Yunping, Cao Yanlong. Department of General Surgery, The First People's Hospital of Kashi Prefecture, Xinjiang, Kashi 844000, China
Funding program: The Open Project of the State Key Laboratory of Causes and Prevention of High Incidence in Central Asia (SKL-HIDCA-2024-KY2)

Corresponding author: Cao Yanlong, E-mail: 76826563@ qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors of acute biliary pancreatitis (ABP) complicated with pancreatic pseudocyst (PPC), and to construct a risk prediction model and verify it. **Methods** A total of 149 ABP patients admitted to the Department of General Surgery of the First People's Hospital of Kashi Prefecture from June 2022 to June 2024 were retrospectively selected as the modeling group. According to the occurrence of PPC, the patients were divided into PPC group and non-PPC group. The baseline data of the two groups were compared, and the risk factors were determined by binary Logistic regression analysis, and the prediction model was constructed. At the same time, 27 patients with ABP admitted from July 2024 to December 2024 were selected as the validation group to verify and analyze the clinical application value of the prediction model. **Results** Of the 149 patients with ABP, 30 (20.13 %) patients with PPC were included in the PPC group, and 119 (79.87 %) patients without PPC were included in the non-PPC group. The drinking history, diabetes history, seizure frequency, ABP severity and fasting blood glucose level in PPC group were significantly higher than those in non-PPC group ($t/\chi^2/P=6.256/0.012$, $4.070/0.044$, $10.883/<0.001$, $10.227/0.001$), while the serum albumin level was significantly lower than that in non-PPC group ($t/P=3.347/0.001$). Binary Logistic regression analysis showed that drinking history and the number of ABP

episodes were independent risk factors for PPC in ABP patients [$OR(95\% CI) = 10.957 (1.740 - 69.038), 4.127(1.540 - 11.065)$], while high serum albumin was a protective factor for PPC [$OR(95\% CI) = 0.372(0.176 - 0.812)$]. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of the modeling group was 0.804, and the area under the ROC curve of the validation group was 0.912. The Hosmer-Lemeshow test showed that the performance of the model was close to the ideal predictive performance ($\chi^2 = 14.47, P = 0.071$). **Conclusion** Repeated episodes of ABP and alcohol abuse are independent risk factors for PPC in patients with ABP, while higher serum albumin is a protective factor. The nomogram prediction model based on these factors has good prediction efficiency and can provide a quantitative tool for early clinical identification of high-risk patients.

[Key words] Acute biliary pancreatitis; Pancreatic pseudocyst; Risk prediction model; Nomogram

急性胆汁型胰腺炎 (acute biliary pancreatitis, ABP) 是由胆道疾病诱发的一种急性胰腺炎, 其发病机制主要因胆汁异常逆流进入胰管, 激活胰腺消化酶, 导致胰腺自身消化功能受损并引发急性炎症反应^[1-2]。近年来, ABP 的发病率呈显著上升趋势, 已成为急性胰腺炎中最常见的类型^[3]。胰腺假性囊肿 (pancreatic pseudocyst, PPC) 是 ABP 常见且重要的并发症, 其发病率为 6%~8%^[4]。PPC 可继发感染、出血、消化道瘘及腹腔积液等严重并发症, 预后差, 且治疗和随访周期较长^[5]。尽管目前已有关于 PPC 危险因素分析的报道, 但尚缺乏相关的风险预测模型。因此, 本研究旨在通过分析 ABP 患者并发 PPC 的危险因素, 构建风险预测模型, 为临床评估 ABP 患者并发 PPC 的风险提供量化工具, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2022 年 6 月—2024 年 6 月于喀什地区第一人民医院普外科收治的 ABP 患者 149 例作为建模组, 根据是否并发 PPC 分为 PPC 亚组 ($n = 30$) 和非 PPC 亚组 ($n = 119$)。另选取 2024 年 7—12 月收治的 27 例 ABP 患者作为验证组。本研究经医院伦理委员会批准 [2025 快审研第 (18) 号], 患者和/或家属知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①根据《中国急性胰腺炎诊治指南 (2021)》^[6] 诊断标准, 明确诊断为 ABP 患者; ②具备完整的病历资料者。(2) 排除标准: ①非胆源性胰腺炎 (酒精性、高脂血症性等其他病因); ②既往胰腺手术史或存在胰腺囊性病变/肿瘤; ③合并慢性胰腺炎、炎性肠病、系统性红斑狼疮等慢性炎症反应/自身免疫性疾病; ④合并肝、肾、心功能障碍 (肝硬化、 $eGFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 或心功能 III~IV 级); ⑤临床数据缺失 >20% 或失访病例。

1.3 诊断标准

1.3.1 急性胰腺炎诊断标准: 根据《中国急性胰腺炎诊治指南 (2021)》标准^[6], 符合下列 3 项中至少 2 项: (1) 典型临床症状: 持续 >24 h 的中上腹痛, 可向腰

背部放射, 伴恶心、呕吐; (2) 酶学异常: 血清淀粉酶和/或脂肪酶 ≥ 3 倍正常参考值上限; (3) 影像学特征: 增强 CT/MR 显示胰腺水肿、胰周渗出或胰腺坏死。

1.3.2 ABP 诊断标准: 需同时满足以下条件。(1) 胆道梗阻证据: 影像学上存在结石或胆泥证据; (2) 胆道扩张: 胆总管直径 >8 mm (排除壶腹周围肿瘤及既往胆道手术史); (3) 肝功能异常: 丙氨酸氨基转移酶 >2 倍正常值上限 (男性 >80 U/L, 女性 >70 U/L)。

1.3.3 PPC 诊断标准: (1) 急性胰腺炎病史 ≥ 4 周; (2) 增强 CT/MR 显示边界清晰的囊性病灶 (直径 $\geq 3 \text{ cm}$), 囊壁强化但无上皮衬里; (3) 连续影像学监测显示囊腔与主胰管无交通 (排除胰管断裂相关囊肿); (4) 囊液癌胚抗原 <5 $\mu\text{g/L}$ 及淀粉酶 >250 U/L (经超声内镜引导细针穿刺证实)^[5]。

急性胰腺炎严重程度分级: (1) 轻症急性胰腺炎 (MAP), 不伴有器官功能障碍及局部或全身并发症, 通常在 1~2 周内恢复; (2) 中重症急性胰腺炎 (MSAP), 伴有一过性 ($\leq 48 \text{ h}$) 器官功能障碍和/或局部并发症; (3) 重症急性胰腺炎 (SAP), 伴有持续性器官功能衰竭 (>48 h), 且不能自行恢复, 涉及呼吸系统、心血管系统及肾脏等。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 临床资料: 收集性别、年龄、民族、体质指数 (BMI)、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、心血管病史、发作原因 (胆道结石、胆道炎性反应、肿瘤)、ABP 是否多次发作、严重程度分级、有无并发症 (腹水/肺部炎症反应/胸腔积液/低蛋白血症/凝血异常) 等。

1.4.2 实验室检查指标: 收集入院 24 h 内相关实验室检查指标, 包括白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞百分比 (NEU)、C-反应蛋白 (CRP)、总胆红素 (TBil)、直接胆红素 (DBil)、血清白蛋白 (Alb)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、血肌酐 (SCr)、空腹血糖 (FPG)、血钙、血淀粉酶 (AMY)、D-二聚体 (D-D) 等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 27.0 统计学软件处理数据。计数资料以频数或构成比 (%) 表示, 组间比较采

用 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;偏态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较行 Mann-Whitney U 检验;多因素 Logistic 回归分析 ABP 患者并发 PPC 的影响因素;通过 Rstudio 4.2.2 绘制风险预警评分模型列线图,采用受试者工作特征(ROC)曲线及 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验与校准曲线评估模型一致性;决策曲线评估预测模型的临床效用。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 亚组 ABP 患者临床资料比较 与非 PPC 亚组比较,PPC 亚组饮酒史比例、糖尿病史比例、ABP 发作次数、ABP 严重程度、FPG 水平升高,Alb 水平降低($P<0.05$),见表 1。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 ABP 患者并发 PPC 的影响因素 以 ABP 患者是否并发 PPC 为因变量(是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:有饮酒史、ABP 发作次数多是 ABP 患者并发 PPC 的独立危险因素,Alb 水平高为独立保护因素($P<0.05$),见表 2。

2.3 ABP 患者并发 PPC 的风险预测模型 基于单因素分析筛选的变量,采用 Rstudio 4.2.2 软件构建 ABP 并发 PPC 的风险预测模型,见图 1。在临床应用中,可根据患者的具体指标,在相应评分轴上确定得分位置,并通过垂直延伸线将各指标得分汇总至“总分”轴;随后,将总分垂直投影至“风险概率”轴,即可获得该患者 ABP 并发 PPC 的预测概率。

表 1 非 PPC 亚组与 PPC 亚组 ABP 患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data of ABP patients in the non-PPC subgroup and the PPC subgroup

项 目		非 PPC 亚组($n=119$)	PPC 亚组($n=30$)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
性别[例(%)]	男	57(47.90)	20(66.67)	3.379	0.066
	女	62(52.10)	10(33.33)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)		56.45 $\pm$ 17.08	49.23 $\pm$ 12.89	1.978	0.050
民族[例(%)]	汉族	13(10.92)	3(10.00)	0.021	0.884
	维吾尔族	106(89.08)	27(90.00)		
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)		26.42 $\pm$ 4.75	25.51 $\pm$ 4.43	0.956	0.341
吸烟史[例(%)]		3(2.52)	1(3.33)	0.061	0.806
饮酒史[例(%)]		3(2.52)	4(13.33)	6.256	0.012
糖尿病史[例(%)]		20(16.81)	10(33.33)	4.070	0.044
心血管疾病史[例(%)]		29(24.37)	6(20.00)	0.255	0.614
发作原因[例(%)]	胆道结石	109(91.60)	26(86.67)	4.884	0.181
	胆道炎症反应	8(6.72)	3(10.00)		
	肿瘤	2(1.68)	1(3.33)		
发作次数[例(%)]	初次	79(66.39)	10(33.33)	10.883	<0.001
	≥ 2 次	40(33.61)	20(66.67)		
严重程度[例(%)]	MAP	91(76.47)	14(46.67)	10.227	0.001
	MSAP, SAP	28(23.53)	16(53.33)		
并发症[例(%)]	无	77(64.71)	12(40.00)	7.221	0.205
	腹水	6(5.04)	3(10.00)		
	肺部炎症反应	22(18.49)	9(30.00)		
	胸腔积液	12(10.08)	5(16.67)		
	低蛋白血症	1(0.84)	1(3.33)		
	凝血异常	1(0.84)	0		
WBC($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)		11.74 $\pm$ 5.32	10.58 $\pm$ 6.10	1.038	0.301
NEU($\bar{x}\pm s$, %)		57.48 $\pm$ 33.70	52.05 $\pm$ 33.90	0.786	0.433
CRP[$M(Q_1, Q_3)$, mg/L]		42.82(6.55, 155.13)	26.50(11.01, 81.80)	2.142	0.146
TBil[$M(Q_1, Q_3)$, μ mol/L]		20.40(11.90, 48.87)	19.55(13.70, 40.80)	0.803	0.372
DBil[$M(Q_1, Q_3)$, μ mol/L]		7.00(3.50, 23.52)	6.55(4.80, 17.25)	0.965	0.328
Alb($\bar{x}\pm s$, g/L)		37.04 $\pm$ 5.85	33.05 $\pm$ 5.75	3.347	0.001
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		4.35 $\pm$ 1.63	3.95 $\pm$ 1.10	1.004	0.319
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		1.99 $\pm$ 3.18	1.67 $\pm$ 1.94	0.423	0.674
SCr($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)		64.14 $\pm$ 31.42	62.47 $\pm$ 16.38	0.274	0.784
FPG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		7.60 $\pm$ 3.80	9.37 $\pm$ 5.76	2.022	0.045
血钙($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		2.12 $\pm$ 0.20	2.10 $\pm$ 0.18	0.897	0.371
AMY[$M(Q_1, Q_3)$, U/L]		389.60(115.95, 1 210.00)	340.50(178.77, 797.90)	3.883	0.051
D-D($\bar{x}\pm s$, mg/L)		3.03 $\pm$ 5.32	4.44 $\pm$ 7.03	1.067	0.288

表 2 多因素 Logistic 回归分析 ABP 患者并发 PPC 的影响因素

Tab.2 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing complicated PPC in ABP patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
饮酒史	2.394	0.939	2.549	0.011	10.959	1.740~69.038
糖尿病史	0.442	0.653	0.676	0.499	1.555	0.432~5.597
多次发作	1.418	0.503	2.818	0.005	4.127	1.540~11.065
严重程度 MSAP SAP	0.916	0.513	1.784	0.074	2.498	0.907~6.896
Alb 高	-0.098	0.042	5.518	0.019	0.372	0.176~0.812
FPG 高	0.036	0.059	0.616	0.538	1.036	0.918~1.163

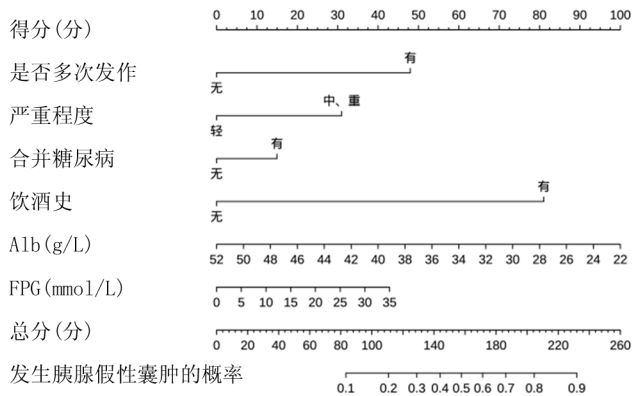


图 1 ABP 并发 PPC 的风险预测列线图

Fig.1 Risk prediction nomogram of ABP complicated with PPC

2.4 ABP 并发 PPC 风险模型的预测效果及验证 建模组 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.804 (95%CI 0.706~0.901), 敏感度为 0.851, 特异度为 0.700, 最佳临界点为 0.290, 最大约登指数为 0.551; 验证组 AUC 为 0.912 (95%CI 0.792~1), 敏感度为 0.882, 特异度为 0.875, 最佳临界点为 0.423, 最大约登指数为 0.757 (图 2)。通过 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评估列线图模型的校准度, 结果显示建模组和内部验证组的拟合曲线与理想曲线间差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 14.47, P = 0.071$), 表明模型具有良好拟合优度 (图 3)。进一步采用决策曲线分析评估模型的临床实用性, 结果显示该模型的预测能力显著优于极端参照曲线, 提示其在临床实践中具有较高的应用价值 (图 4)。

3 讨论

PPC 是 ABP 患者常见的局部并发症之一。该并发症若未得到及时有效的治疗, 可能引发一系列严重的临床后果: 首先, 囊肿压迫病灶区邻近血管可导致静脉瘀血或血栓形成; 其次, 囊肿对胃十二指肠的压迫可能引发消化道梗阻; 此外, 胆总管下段受压可导致胆道狭窄、梗阻及继发感染。更为严重的是, PPC 存在破裂风险, 一旦发生可导致腹腔内出血、腹膜炎, 甚至引

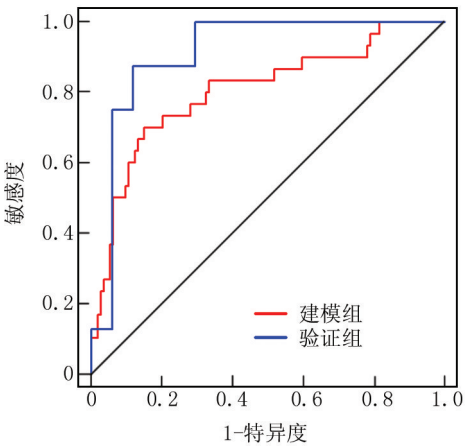


图 2 ABP 并发 PPC 的风险预测列线图模型的 ROC 曲线
Fig.2 ROC curve of risk prediction nomogram model for ABP complicated with PPC

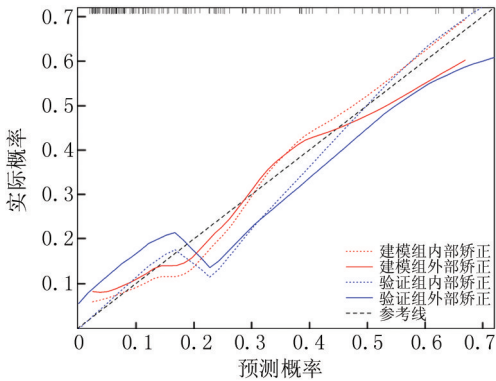


图 3 ABP 并发 PPC 的风险预测列线图模型的校正曲线
Fig.3 The calibration curve of the risk prediction nomogram model of ABP complicated with PPC

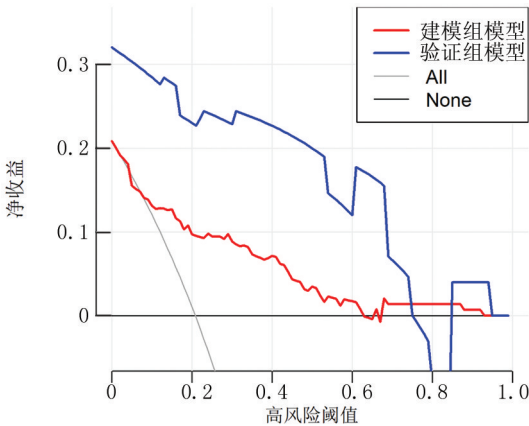


图 4 ABP 并发 PPC 的风险预测列线图模型的 DCA 决策曲线
Fig.4 Decision curve analysis of risk prediction nomogram model for ABP complicated with PPC

发感染性休克等危重情况^[7]。这些并发症不仅显著延长患者的住院时间,增加医疗费用负担,更对患者的生命安全构成严重威胁。因此,深入探讨 ABP 患者并发 PPC 的危险因素,构建有效的预测模型,实现早期识别和针对性干预,对于改善患者预后、降低医疗成本具有重要的临床意义。

本研究纳入 149 例 ABP 患者,其 PPC 发生率为 20.13%,显著高于全国平均水平,可能与地域、民族及饮食习惯等多因素相关。一项纳入 2 814 972 例急性胰腺炎患者的大规模研究证实,急性胰腺炎的病因构成具有显著的地域性差异^[8]。Vasilescu 等^[9]研究进一步指出,民族特征和营养状况是胰腺炎患者疾病严重程度和住院时间的重要影响因素。刘江伟等^[10]针对新疆地区的流行病学调查显示,维吾尔族人群的胆石症发病率显著高于其他民族,这一现象可能与以下因素密切相关:(1)人口学特征。研究地区维吾尔族人口占比高达 90%。(2)饮食结构。当地居民膳食以高动物性食物为主,植物性食物摄入不足。(3)社会经济因素。受限于经济发展水平和医疗卫生条件,居民对急性胰腺炎的认知度和预防意识相对薄弱。上述因素的协同作用可能是导致该地区 ABP 患者 PPC 发生率高于全国平均水平的重要原因。

本研究结果表明,ABP 发作次数和既往饮酒史是患者并发 PPC 的独立危险因素($P<0.05$)。杨子云等^[11]通过对 517 例 AP 患者的回顾性分析发现,既往急性胰腺炎病史是 PPC 发生的独立危险因素,这一结果与本研究结论相一致。其机制可能在于急性胰腺炎的反复发作会导致胰腺组织结构的持续性破坏,改变胰腺正常解剖结构,增加胰液积聚的风险,从而显著提高 PPC 的发生率,该机制同样得到 Kim 等^[12]研究的支持。此外,国内一项研究证实,既往饮酒史是 PPC 形成的独立危险因素^[13],这与本研究结果一致。从病理生理机制来看,酒精可通过以下途径促进 PPC 的形成:(1)直接刺激作用和细胞损伤效应导致胰酶和胰液分泌增加,胰酶破坏胰管上皮细胞,使胰蛋白酶浓度升高,胰管内压力增大^[14];(2)引起 Oddi 括约肌痉挛和十二指肠乳头水肿,进一步升高胰管内压力,导致胰管弥漫性损伤和胰液渗漏。在 ABP 病程中,酒精的上述作用与胆源性因素产生协同效应,加重胰管损伤程度,加剧胰腺微循环障碍,延缓积液吸收,最终导致大量胰液积聚,显著增加 PPC 的形成风险^[15-16]。

本研究还发现,Alb 水平高是 ABP 患者并发 PPC 的保护性因素($P<0.05$),这一结果与国内外相关研究结论相一致^[17-18]。其机制可能在于:急性胰腺炎发作

时,患者肝功能受到不同程度损伤,导致肝脏合成白蛋白的能力在疾病早期显著降低,继而引起 Alb 水平急剧下降^[19]。Alb 是维持机体胶体渗透压的主要成分,其水平的降低会通过多重机制影响疾病进程:(1)低蛋白血症可加重胰腺炎患者的胰液渗出;(2)削弱机体的抗炎及抗氧化能力;(3)导致血浆胶体渗透压下降,延缓胰周积液的吸收。这些病理生理改变增加了积液被纤维及肉芽组织包裹的可能性,从而促进 PPC 的形成^[20]。因此,维持适当的 Alb 水平对于预防 PPC 的发生具有重要的临床意义。

基于上述危险因素,本研究成功构建了列线图预测模型。模型验证结果表明,建模组和验证组的校准曲线与理想曲线均呈现良好的一致性,证实该模型具有可靠的预测效能,可作为临床决策的直观可视化工具。该预测模型具有以下显著优势:首先,能够实现 PPC 发生风险的个体化精准预测;其次,临床实用性强,医务人员可通过输入具体指标数值,利用垂直线定位获得各项评分及总分,从而准确计算 ABP 患者发生 PPC 的个体化概率;最后,模型所需指标易于获取且评价方法简便,有助于临床快速评估病情并及时制定个体化治疗方案。

然而,本研究仍存在以下局限性:首先,作为单中心回顾性研究,样本量相对有限,且可能存在选择偏倚;其次,纳入的影响因素尚需进一步完善。在后续研究中,笔者团队计划开展多中心、大样本的临床研究,进一步优化模型参数,并通过外部数据集验证模型的普适性和可靠性,以期临床提供更精准的预测工具。

综上所述,ABP 反复发作、嗜酒是 ABP 患者并发 PPC 的独立危险因素,而 Alb 水平高则是 PPC 的保护因素。基于这些关键因素构建的列线图预测模型具有良好的预测效能,展现出显著的临床实用价值。该模型可为临床早期识别高风险患者提供可靠的量化工具,有助于医务人员快速识别高危人群并实施针对性的预防干预措施,可有效降低 PPC 的发生率,提高患者治疗满意度,改善患者预后。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

努尔买买提·麦麦提吐尔逊:设计研究方案,统计分析,论文撰写;艾孜再木·玉苏普:文献调研与整理;努尔胡吉·麦麦提:录入数据、汇总数据;鲁吐布拉·塔西甫拉提:录入数据,统计学分析与整理;田云平:录入数据、数据质控;曹彦龙:课题设计,论文修改与指导

参考文献

- [1] Sohail Z, Shaikh H, Iqbal N, et al. Acute pancreatitis: A narrative review[J]. J Pak Med Assoc, 2024, 74 (5): 953-958. DOI: 10.

- 47391/JPMA.9280.
- [2] Hu JX, Zhao CF, Wang SL, et al. Acute pancreatitis: A review of diagnosis, severity prediction and prognosis assessment from imaging technology, scoring system and artificial intelligence [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29 (37) : 5268-5291. DOI: 10.3748/wjg.v29.i37.5268.
- [3] Zver T, Calame P, Koch S, et al. Early prediction of acute biliary pancreatitis using clinical and abdominal CT features[J]. *Radiology*, 2022, 302(1) : 118-126. DOI: 10.1148/radiol.2021210607.
- [4] Koo JG, Liao MYQ, Kryvoruchko IA, et al. Pancreatic pseudocyst: The past, the present, and the future [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2024 , 16(7) : 1986-2002. DOI: 10.4240/wjgs.v16.i7.1986.
- [5] Zhu H, Du Y, Wang K, et al. Consensus guidelines on the diagnosis and treatment of pancreatic pseudocyst and walled-off necrosis from a Chinese multiple disciplinary team expert panel[J]. *Endoscopic ultrasound*, 2024, 13 (4) : 205-217. DOI: 10.1097/eus.0000000000000080.
- [6] 李非,曹锋.中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J].*中国实用外科杂志*, 2021, 41 (7) : 739-746. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.07.03.
- [7] Liu Y, Wang D, Hao L, et al. Risk factors analysis and nomogram development for pancreatic pseudocyst in idiopathic chronic pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2020, 49 (7) : 967-974. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001610.
- [8] Li CL, Jiang M, Pan CQ, et al. The global, regional, and national burden of acute pancreatitis in 204 countries and territories, 1990-2019 [J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21 (1) : 332. DOI: 10.1186/s12876-021-01906-2.
- [9] Vasilescu A, Cuffari C, Santo Domingo L, et al. Predictors of severity in childhood pancreatitis: Correlation with nutritional status and racial demographics [J]. *Pancreas*, 2015, 44 (3) : 401-403. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000281.
- [10] 刘江伟,吕复君,吕辉琴,等.新疆地区维吾尔族、汉族和哈萨克族三个民族胆囊结石的流行病学分析[J/OL].*中华临床医师杂志:电子版*, 2013, 7 (21) : 9542-9548. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.21.035.
- [11] 杨子云,张海蓉,何佳薇,等.急性胰腺炎并发胰腺假性囊肿危险因素分析[J].*中国全科医学*, 2020, 23 (29) : 3682-3689. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.013.
- [12] Kim KO, Kim TN. Acute pancreatic pseudocyst: Incidence, risk factors, and clinical outcomes [J]. *Pancreas*, 2012, 41 (4) : 577-581. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182374def.
- [13] 徐太军,王翔,徐蕊,等.急性胰腺炎并发胰腺假性囊肿常见危险因素分析[J].*河北医药*, 2022, 44 (8) : 1215-1217. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.08.023.
- [14] 马明福,魏志国,何铁英.急性胰腺炎并发胰腺假性囊肿危险因素的 meta 分析 [J]. *临床荟萃*, 2023, 38 (4) : 293-301. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2023.04.001.
- [15] Shmelev A, Sill AM, Horrigan T, et al. Trends and seasonality in hospitalizations for acute alcohol-related and biliary pancreatitis in the USA [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2021, 20(2) : 173-181. DOI: 10.1016/j.hbpd.2020.10.003.
- [16] Klöppel G, Zamboni G. Acute and chronic alcoholic pancreatitis, including paraduodenal pancreatitis [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2023, 147 (3) : 294-303. DOI: 10.5858/arpa.2022-0202-RA.
- [17] 白建平.急性重症胰腺炎后假性囊肿形成早期危险因素分析 [J]. *中外医疗*, 2014, 33 (2) : 40-41. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2014.02.051.
- [18] Amri F, Rahaoui M, Aissaoui H, et al. Is serum albumin a pivotal biomarker in anticipating acute pancreatitis outcomes [J]. *BMC Gastroenterol*, 2024, 24(1) : 234. DOI: 10.1186/s12876-024-03314-8.
- [19] Wenzheng Z, Jiang H, Bihui Y, et al. Evaluation of early prognostic factors of mortality in patients with acute pancreatitis: A retrospective study [J]. *Gastroenterology Research & Practice*, 2017, 2017: 8363561. DOI: 10.1155/2017/8363561.
- [20] Mariadi IK, Somayana G, Shalim CP, et al. Prognostic value of C-reactive protein-to-albumin ratio in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis [J]. *F1000Res*, 2023, 12: 748. DOI: 10.12688/f1000research.134938.2.

(收稿日期:2025-04-16)

(上接 1334 页)

- [23] Innelli P, Lopizzo T, Paterno G, et al. Dipeptidyl Amino-Peptidase 3 (DPP3) as an early marker of severity in a patient population with cardiogenic shock [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13 (7) : 1350. DOI: 10.3390/diagnostics13071350.
- [24] Iborra-Egea O, Montero S, Bayes-Genis A. An outlook on biomarkers in cardiogenic shock [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2020, 26 (4) : 392-397. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000739.
- [25] Wenzl FA, Bruno F, Kraler S, et al. Dipeptidyl peptidase 3 plasma levels predict cardiogenic shock and mortality in acute coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44 (38) : 3859-3871. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad545.
- [26] Ozden O, Yesildas C, Demir M, et al. A novel indicator of myocardial injury after acute myocardial infarction: 'DPP-3' [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2022, 28: 10760296221145174. DOI: 10.1177/10760296221145174.
- [27] Shiber S, Kliminski V, Orvin K, et al. Elevated plasma soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 level in patients with acute coronary syndrome (ACS): A biomarker of disease severity and outcome [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 8872686. DOI: 10.1155/2021/8872686.

(收稿日期:2025-04-05)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.012

论著 · 临床

血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平在评估脓毒症休克患者病情严重程度及不良预后中的价值分析

郑从波, 胡芳宝, 王文, 窦红杰, 林凌, 王德强



基金项目: 上海市奉贤区科委科技发展基金项目(奉科 20221401)

作者单位: 201406 上海交通大学附属第六人民医院南院 ICU

通信作者: 王文, E-mail: 1535680438@ qq.com

【摘要】目的 探究血清热休克蛋白 27(HSP27)、网膜素-1(omentin-1)、Clara 细胞分泌蛋白 16(CC16)水平在评估脓毒症休克患者病情严重程度及不良预后中的临床应用价值。**方法** 选取 2022 年 4 月—2025 年 3 月上海交通大学附属第六人民医院南院 ICU 诊治的脓毒症患者 205 例为观察组, 根据不同病情将脓毒症患者分为脓毒症亚组 108 例与脓毒症休克亚组 97 例, 根据脓毒症休克患者入院治疗 28 d 内生存状态将脓毒症休克患者分为生存亚组 56 例和死亡亚组 41 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 HSP27、omentin-1、CC16 水平; 使用相对危险度(RR)分析不同 HSP27、omentin-1、CC16 水平对脓毒症休克患者预后死亡的影响; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平预测脓毒症休克患者预后死亡的价值。**结果** 观察组血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平高于健康对照组($t/P=46.398/<0.001$ 、 $12.406/<0.001$ 、 $27.184/<0.001$); 脓毒症休克亚组血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平高于脓毒症亚组($t/P=47.905/<0.001$ 、 $6.214/<0.001$ 、 $18.517/<0.001$); 死亡亚组脓毒症休克患者血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平高于生存亚组($t/P=6.191<0.001$ 、 $5.981<0.001$ 、 $5.249/<0.001$); RR 分析表明, 血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平高的脓毒症休克患者出现预后死亡的风险分别是低水平患者的 2.264 倍、2.796 倍、2.025 倍($\chi^2/P=9.840/0.002$ 、 $15.110/<0.001$ 、 $7.974/0.005$); 血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平单独及三者联合预测脓毒症休克患者预后死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.860、0.864、0.886、0.965, 三者联合优于各自单独预测($Z/P=2.823/0.005$ 、 $2.715/0.007$ 、 $2.386/0.017$)。**结论** 血清 HSP27、omentin-1、CC16 与脓毒症休克患者病情、预后有紧密联系, 三者联合检测具有更高价值, 可能作为预测脓毒症休克患者预后不良的潜在标志物。

【关键词】 脓毒症休克; 热休克蛋白 27; 网膜素-1; Clara 细胞分泌蛋白 16; 预后; 病情程度

【中图分类号】 R631⁺.4

【文献标识码】 A

The relationship between serum HSP27, Omentin-1, CC16 levels and severity of septic shock patients and ROC analysis for predicting adverse prognosis Zheng Congbo, Hu Fangbao, Wang Wen, Dou Hongjie, Lin Ling, Wang Deqiang. ICU of the Southern Hospital of the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201406, China

Funding program: Science and Technology Development Fund Project of Fengxian District Science and Technology Commission, Shanghai (Fengke 20221401)

Corresponding author: Wang Wen, E-mail: 1535680438@ qq.com

【Abstract】Objective To explore the relationship between serum heat shock protein 27 (HSP27), omentin-1, Clara cell secreted protein 16 (CC16) and the severity of septic shock patients, and to predict adverse prognosis using ROC analysis. **Methods** From April 2022 to March 2025, 205 sepsis patients in Southern Hospital of the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University were enrolled as the observation group. They were divided into a sepsis group ($n=108$) and a septic shock (SK) group ($n=97$) based on disease severity. According to the 28-day survival status, SK patients were further divided into a survival subgroup ($n=56$) and a death subgroup ($n=41$). Meanwhile, 100 healthy individuals undergoing physical examinations at our hospital served as the healthy control group. ELISA was used to measure serum HSP27, omentin-1, and CC16 levels, and differences were compared among the groups. Relative risk (RR) analysis was applied to evaluate the impact of different levels of HSP27, omentin-1, and CC16 on the prognosis and survival of SK patients. ROC analysis was used to assess the predictive value of HSP27, omentin-1, CC16, and their combination for adverse prognosis in SK. **Results**

The observation group showed higher serum HSP27, omentin-1, and CC16 levels than the healthy control group ($t/P=46.391/<0.001, 12.406/<0.001, 27.184/<0.001$). Compared with the sepsis group, the SK group had higher serum HSP27, omentin-1, and CC16 levels ($t/P=6.191/<0.001, 5.981/<0.001, 5.249/<0.001$). The death subgroup exhibited higher serum HSP27, omentin-1, and CC16 levels than the survival subgroup ($t/P=47.905/<0.001, 6.214/<0.001, 18.517/<0.001$). The risk of adverse prognosis in SK patients with high levels of serum HSP27, omentin-1, and CC16 was 2.264, 2.796, and 2.025 times higher than in those with low levels, respectively ($\chi^2/P=9.840/0.002, 15.110/<0.001, 7.974/0.005$). The AUC values of serum HSP27, omentin-1, CC16, and their combination for predicting poor prognosis in SK patients were 0.860, 0.864, 0.886, and 0.965, respectively. The combined prediction of all three markers was superior to the AUC of each individual prediction ($Z=2.823, 2.715, 2.386; P=0.005, 0.007, 0.017$). **Conclusion** Serum HSP27, omentin-1, and CC16 levels are closely related to the condition and prognosis of SK patients. ROC analysis indicates that combined detection has higher predictive value, may serve as potential biomarkers for predicting adverse prognosis in SK patients, and is beneficial for clinical evaluation of disease severity and prognosis.

【Key words】 Septic shock; Heat shock protein 27; Omentin-1; Clara cell secreted protein 16; Prognosis; Severity

脓毒症是全球范围内危重患者发病和死亡的主要原因,难治性脓毒性休克合并多器官功能障碍综合征是脓毒症患者死亡的核心危险因素,因此,寻找能够反映脓毒症休克病情严重程度的生物标志物对于临床改善患者预后具有重要意义^[1-2]。近年来,热休克蛋白 27 (heat shock protein 27, HSP27)、网膜素-1 (omentin-1)、Clara 细胞分泌蛋白 16 (Clara cell secreted protein 16, CC16) 等生物标志物在脓毒症领域逐渐受到关注。研究表明,脓毒症患者的血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平升高,且均与患者预后密切相关^[3-5]。基于此,本研究旨在探究血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平与脓毒症患者病情严重程度的关系,并分析其预测脓毒症休克患者不良预后的价值,以期为临床提供更加准确、可靠的预后预测辅助手段,协助改善脓毒症休克患者预后,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 4 月—2025 年 3 月上海交通大学附属第六人民医院南院 ICU 诊治的脓毒症患者 205 例为观察组,其中男 110 例,女 95 例,年龄 30~64 (45.51±12.82) 岁。另选取同期医院健康体检者 100 例作为健康对照组,其中男 54 例,女 46 例,年龄 29~62 (44.85±11.50) 岁。2 组性别、年龄比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准 [SYLL-2022 (科)-010008],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患者均符合脓毒症相关诊断标准^[6];②临床资料完整。(2) 排除标准:①合并其他严重疾病如恶性肿瘤;②心肺等重要器官功能不全或障碍的患者;③脑出血或器质性病变的患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平检测:于脓毒

症患者入院时/健康体检者体检当日采集肘静脉血 5 ml,静置 0.5 h 后离心留取血清存放于 -80℃ 环境中待测。严格按照 ELISA 试剂盒说明书检测血清 HSP27 (江莱生物科技有限公司,货号:JL11126)、omentin-1 (武汉华美生物工程有限公司,货号:CSB-E09745h)、CC16 (江莱生物科技有限公司,货号:JL10256) 水平。采用多功能酶标仪 [瑞孚迪生物医学 (上海) 有限公司,型号:EnVision Nexus] 在 450 nm 波长依序测量 OD 值,在坐标纸上绘出 HSP27、omentin-1、CC16 的标准曲线,根据样品的 OD 值并基于标准曲线计算血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平。

1.3.2 病情评估及预后分组:在脓毒症基础上,患者出现持续性低血压,在充分容量复苏后仍需服用药物来维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg 或血清乳酸水平 > 2 mmol/L 时即为脓毒症休克,根据病情严重程度将脓毒症患者分为脓毒症亚组 108 例与脓毒症休克亚组 97 例^[6]。另根据脓毒症休克患者入院治疗 28 d 内生存状态将脓毒症休克患者分为生存亚组 56 例和死亡亚组 41 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以频数或构成比 (%) 表示,组间比较采用 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;使用相对危险度 (RR) 分析不同 HSP27、omentin-1、CC16 水平对脓毒症休克患者预后死亡的影响;受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平预测脓毒症休克患者预后死亡的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平比较 观察组血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平高于健康对照

组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组和观察组血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of serum HSP27, omentin-1, and CC16 levels between healthy control group and observation group

组 别	例数	HSP27	omentin-1	CC16
健康对照组	100	1.95±0.33	468.81±105.25	10.06±2.41
观察组	205	5.86±0.81	719.54±188.16	19.58±3.07
t 值		46.398	12.406	27.184
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情脓毒症休克患者血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平比较 脓毒症休克亚组血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平高于脓毒症亚组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 脓毒症亚组与脓毒症休克亚组脓毒症患者血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.2 Comparison of serum HSP27, omentin-1, and CC16 levels in patients with sepsis subgroup and septic shock subgroup

组 别	例数	HSP27	omentin-1	CC16
脓毒症亚组	108	3.41±0.38	652.19±126.87	15.64±2.83
脓毒症休克亚组	97	8.59±1.05	794.53±196.88	23.96±3.59
t 值		47.905	6.214	18.517
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同预后脓毒症休克患者临床资料比较 不同预后脓毒症休克患者性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、基础病、感染来源等临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 不同预后脓毒症休克患者 HSP27、omentin-1、CC16 水平比较 死亡亚组脓毒症休克患者血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平高于生存亚组($P<0.01$),见表 4。

2.5 不同 HSP27、omentin-1、CC16 水平脓毒症休克患者预后死亡的相对危险度分析 以脓毒症休克患者

97 例血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平的平均值为分界点分为高、低水平。RR 分析表明,血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平高的脓毒症休克患者出现预后死亡的风险分别是低水平患者的 2.264 倍、2.796 倍、2.025 倍($P<0.01$),见表 5。

表 3 不同预后脓毒症休克患者临床资料比较
Tab.3 Comparison of clinical data of patients with different prognoses of septic shock

项 目	生存亚组 ($n=56$)	死亡亚组 ($n=41$)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]			0.869	0.351
男	34(60.71)	21(51.22)		
女	22(39.29)	20(48.78)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	43.18±10.08	47.15±12.19	1.753	0.083
体质量指数($\bar{x}\pm s, \text{kg/m}^2$)	21.65±2.36	20.91±2.04	1.614	0.110
吸烟史[例(%)]	31(55.36)	25(60.98)	0.306	0.580
饮酒史[例(%)]	25(44.64)	22(53.66)	0.770	0.380
基础病[例(%)]				
高血压	28(50.00)	19(46.34)	0.127	0.722
糖尿病	26(46.43)	23(56.10)	0.885	0.347
高脂血症	24(42.86)	21(51.22)	0.666	0.415
冠心病	21(37.56)	23(56.10)	3.303	0.069
感染来源[例(%)]			0.167	0.983
肺部感染	19(33.93)	13(31.71)		
腹部感染	16(28.57)	11(26.83)		
泌尿感染	12(21.43)	10(24.39)		
其他	9(16.07)	7(17.07)		

表 4 生存亚组与死亡亚组脓毒症休克患者 HSP27、omentin-1、CC16 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.4 Comparison of HSP27, omentin-1, and CC16 levels in survival subgroup and death subgroup of septic shock patients

组 别	例数	HSP27	omentin-1	CC16
生存亚组	56	8.02±0.95	692.15±190.63	22.11±3.32
死亡亚组	41	9.36±1.18	934.36±205.47	26.48±4.88
t 值		6.191	5.981	5.249
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 5 不同 HSP27、omentin-1、CC16 水平对脓毒症休克患者预后死亡的相对危险度分析
Tab.5 Analysis of the risk of poor prognosis in patients with septic shock based on the levels of HSP27, omentin-1, and CC16

指标	例数	生存亚组($n=56$)	死亡亚组($n=41$)	RR 值	95%CI	χ^2 值	P 值
HSP27	高水平	53	23	2.264	1.289~3.978	9.840	0.002
	低水平	44	33				
omentin-1	高水平	51	20	2.796	1.548~5.049	15.110	<0.001
	低水平	46	36				
CC16	高水平	50	22	2.025	1.199~3.418	7.974	0.005
	低水平	47	34				

2.6 血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平预测脓毒症休克患者预后死亡的价值 绘制血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平预测脓毒症休克患者预后死亡的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示:血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平单独及三者联合预测脓毒症休克患者预后死亡的 AUC 分别为 0.860、0.864、0.886、0.965,三者联合优于各自单独预测 ($Z/P = 2.823/0.005$ 、 $2.715/0.007$ 、 $2.386/0.017$),见表 6、图 1。

表 6 血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平预测脓毒症休克患者预后死亡的价值

Tab.6 Comparison of the predictive value of serum HSP27, omentin-1, and CC16 levels for poor prognosis in patients with septic shock

指 标	截断值 ($\mu\text{g/L}$)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登 指数
HSP27	8.357	0.860	0.774~0.922	0.878	0.679	0.557
omentin-1	776.279	0.864	0.780~0.925	0.854	0.750	0.604
CC16	23.739	0.886	0.805~0.941	0.829	0.768	0.597
三者联合		0.965	0.906~0.992	0.902	0.875	0.777

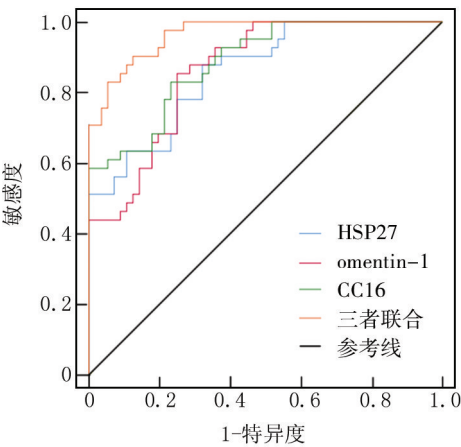


图 1 血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平预测脓毒症休克患者预后死亡的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting the mortality of septic shock patients based on serum HSP27, omentin-1 and CC16 levels

3 讨论

脓毒症是一种危及生命的器官功能障碍,源于宿主对感染的反应不受控制,而脓毒症休克是其最严重的表现,以血压下降、组织灌注压降低和缺氧为特征,需要及时诊断和治疗以降低死亡风险^[7]。目前临床对脓毒症休克病情评估主要依赖传统指标,但这些参数动态变化滞后,且难以准确预测脓毒症休克患者预后,而血清指标在脓毒症休克中的作用逐渐受到关

注^[8-9]。因此,本研究通过检测血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平,旨在揭示三者与患者病情严重程度及预后的关联性,为脓毒症休克患者预后不良的预测提供新型分子标志物。

本研究中,HSP27 在脓毒症患者血清中水平升高,且脓毒症休克亚组血清 HSP27 水平高于脓毒症亚组,提示 HSP27 参与脓毒症的发生发展,这或许是因为 HSP27 是一种应激蛋白,在机体受到应激刺激时表达水平会显著升高,本研究结果与既往研究一致^[10-11]。血清 HSP27 水平上升,表明脓症患者可能出现应激刺激。研究表明,HSP27 相关通路中热休克蛋白等的激活与败血症诱导的血管通透性有关^[12]。本研究显示,与生存亚组比较,死亡亚组血清 HSP27 水平升高,并且血清 HSP27 水平高的脓毒症休克患者出现不良预后是低水平脓毒症休克患者的 2.264 倍,提示在脓毒症中 HSP27 的变化与脓毒症休克患者预后紧密相关。ROC 曲线分析发现,血清 HSP27 预测脓毒症休克患者不良预后的 AUC 为 0.860,提示血清 HSP27 可作为预测脓毒症休克患者不良预后的有潜力的生物标志物。结合前期研究发现,高水平的 HSP27 可能反映了患者在应激状态下的反应,还可能通过其相关通路影响血管通透性等生理过程,从而在患者病情进展中发挥作用。本研究进一步证实了 HSP27 与病情严重程度及预后之间的紧密联系,高 HSP27 水平可能作为监测疾病加剧的指标。此外,HSP27 在预测脓毒症休克患者不良预后方面展现出了良好的敏感度,有利于临床改善患者预后。未来的研究可以进一步探讨 HSP27 在脓毒症休克中的作用,或其在不同人群中的表达差异。同时,结合其他生物标志物和临床指标,更全面地分析患者预后不良的风险,助力于改善脓毒症休克患者的预后。

omentin-1 是一种主要由脂肪组织分泌的脂肪因子,具有抗炎等生物学作用^[13]。本研究中,观察组血清 omentin-1 水平比健康对照组高,提示 omentin-1 可能在疾病过程中大量分泌发挥抗炎作用或对疾病进展具有保护意义。研究发现,omentin-1 在感染性疾病中水平上升^[14]。本研究发现,脓毒症休克亚组血清 omentin-1 水平高于脓毒症亚组,符合既往研究中 omentin-1 的趋势。研究表明,脓症患者血清 omentin-1 水平升高,并且在发病的第 1 周内,其变化趋势与脓毒症的严重程度和患者在 28 d 内的死亡风险有关,因此,omentin-1 有可能成为评估脓毒症严重程度和预测患者预后的一个有价值的生物标志物^[15]。本研究还发现,死亡亚组血清 omentin-1 水平高于生存

亚组,血清 omentin-1 高水平的脓毒症休克患者预后死亡率是水平较低患者的 2.796 倍,与周羽等^[4]研究结果相似,提示 omentin-1 水平的升高可能与脓毒症的严重程度和不良预后相关,可能是脓毒症休克患者预后不良的有效预测因子。本研究中 ROC 曲线分析可得,血清 omentin-1 的 AUC 为 0.864,提示血清 omentin-1 在预测脓毒症休克患者不良预后方面具有较好的敏感度,是有价值的辅助标志物。因此,血清 omentin-1 水平可能作为评估患者病情严重程度和预测预后的潜在生物标志物。这或许是因为 omentin-1 作为一种具有抗炎作用的脂肪因子,其水平上升可能反映了患者在严重感染或炎性反应状态下的反应,且其升高的程度与不良预后有关,提示在疾病进展过程中,omentin-1 不仅可能参与了炎性反应调控,其变化还可能反映疾病严重程度^[16-18]。未来研究可进一步探讨 omentin-1 在脓毒症休克中的作用,同时,监测 omentin-1 水平的趋势可能有助于更好地评估患者病情变化。结合更多其他生物标志物进行分析,可进一步提高预后预测的可靠性,为临床提供更多参考。

CC16 是一种主要由 Clara 细胞分泌的小分子蛋白,具有抗炎、抗氧化和免疫调节等作用^[19]。本研究中,与健康对照组比较,观察组血清 CC16 水平上升,提示 CC16 可能在疾病过程中发挥保护作用或对疾病进展具有调节意义,这与既往研究结果一致^[20]。本研究发现,与脓毒症亚组比较,脓毒症休克亚组血清 CC16 水平升高,提示 CC16 可能作为评估脓毒症疾病严重程度和监测疾病进展的潜在指标。研究显示,CC16 能影响脓毒症中免疫抑制性中性粒细胞的凋亡^[21]。脓毒症是患者发生肾损伤的影响因素,研究发现肾损伤患者治疗后血浆 CC16 水平降低,机体炎性反应减轻^[22]。本研究显示,死亡亚组血清 CC16 水平高于生存亚组,提示 CC16 水平的升高可能与脓毒症休克患者中性粒细胞凋亡的免疫抑制有关,进而可能与患者不良预后相关^[23-25]。本研究表明,血清 CC16 高水平脓毒症休克患者出现不良预后风险是低水平的 2.025 倍,血清 CC16 高水平提示脓毒症休克患者死亡风险增加。本研究中 ROC 曲线分析可得,血清 CC16 的 AUC 为 0.886,提示血清 CC16 对脓毒症休克患者不良预后的预测价值较高。根据以往研究与本研究结果,可以推测 CC16 可能通过抑制炎性反应、细胞凋亡等途径参与脓毒症的发生发展。进一步研究发现,HSP27、omentin-1、CC16 联合预测的 AUC 为 0.965,提示三者联合检测对脓毒症休克患者不良预后的预测效能显著提高,优于单独检测单一指标,有较高的预测价

值。基于上述发现,CC16 在脓毒症及脓毒症休克中的价值与临床意义在本研究中被进一步发掘,其不仅具有作为生物标志物的潜力,还可能涉及脓毒症病情发展。高血清 CC16 水平与不良预后的关联,提示其可能在疾病进展中发挥重要作用,高水平 CC16 可能表明患者死亡风险增加。本研究将 HSP27、omentin-1 和 CC16 联合检测的方法,展现了多指标联合分析在提高预测效能方面的显著优势。这种联合分析不仅增强了对脓毒症休克患者预后的判断能力,也为未来脓毒症的进一步研究提供了新的视角,应进一步探索 HSP27、omentin-1、CC16 联合检测在改善患者结局方面的运用。HSP27、omentin-1、CC16 等血清指标的研究有助于及时发现可能出现不良预后的高风险脓毒症休克患者,进而改进脓毒症休克患者的临床诊治方案,减少病死率。

4 结 论

综上所述,本研究揭示了血清 HSP27、omentin-1 和 CC16 水平与脓毒症休克患者病情严重程度及预后密切相关,这些指标在评估病情和预测不良预后方面具有重要价值,联合检测能提高对脓毒症休克患者不良预后的预测价值。然而,本研究样本量有限,未来需要更大样本的研究来验证这些发现,并进一步探索其在临床实践中的应用潜力。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

郑从波:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;胡芳宝、王文:实施研究过程,分析试验数据;窦红杰:资料收集整理;林凌:进行统计学分析;王德强:论文审核及修改

参考文献

- [1] Rababa M, Bani Hamad D, Hayajneh AA. Sepsis assessment and management in critically ill adults: A systematic review[J]. PLoS One, 2022, 17(7): e0270711-e0270729. DOI: 10.1371/journal.pone.0270711.
- [2] Sun Y, Lu Y, Xing R, et al. CD4 expression on monocytes correlates with recovery from multiple organ dysfunction syndrome and mortality in patients with septic shock[J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11(1): 1328719-1328724. DOI: 10.3389/fmed.2024.1328719.
- [3] Yao L, Fan Z, Yao F, et al. Prognostic value of HSP27 in 28-day mortality in septic ICU patients: A retrospective cohort study[J]. Front Med (Lausanne), 2025, 11(1): 1513788-1513796. DOI: 10.3389/fmed.2024.1513788.
- [4] 周羽, 欧有冠, 范路梅. 脓毒症患者网膜素-1 与预后的潜在关联: 基于 RCS 及阈值效应分析[J]. 中国急救医学, 2024, 44(3): 214-219. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2024.03.006.
- [5] 裴戎锋, 严友纪, 黄芳, 等. 血清 ESM-1、VE-Cad、CC16 水平与脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者炎性因子及预后的关系

- 研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(13):2570-2574. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.13.033.
- [6] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11):1181-1247. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.
- [7] Srzic I, Neseek Adam V, Tunjic Pejak D. Sepsis definition: What's new in the treatment guidelines[J]. *Acta Clin Croat*, 2022, 61(1):67-72. DOI: 10.20471/acc.2022.61.s1.11.
- [8] 赵静媛, 张玉红, 吴雪, 等. 血清 SAA、HBP、IL-8 水平与脓毒症患者病情严重程度及 28 天预后的关系[J]. *川北医学院学报*, 2024, 39(6):811-814. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2024.06.022.
- [9] Pandey S, Adnan Siddiqui M, Azim A, et al. Serum metabolic profiles of septic shock patients based upon co-morbidities and other underlying conditions[J]. *Mol Omics*, 2021, 17(2):260-276. DOI: 10.1039/d0mo00177e.
- [10] Taghavizadeh Yazdi ME, Amiri MS, Nourbakhsh F, et al. Bio-indicators in cadmium toxicity: Role of HSP27 and HSP70[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(21):26359-26379. DOI: 10.1007/s11356-021-13687-y.
- [11] Dörtbudak MB, Demircioglu M, Kapucuk FS. Micromeriacongesta alleviates LPS-induced inflammation, apoptosis, oxidative stress and DNA damage in rat heart and kidneys[J]. *Vet Med Sci*, 2025, 11(2):e70264-e70272. DOI: 10.1002/vms3.70264.
- [12] Angé M, De Poortere J, Ginion A, et al. Canagliflozin protects against sepsis capillary leak syndrome by activating endothelial $\alpha 1$ AMPK[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):13700-13712. DOI: 10.1038/s41598-021-93156-1.
- [13] Gültekin Y, Biri I, Gojayev A, et al. Can omentin-1 be a prognostic marker in surgical intensive care patients[J]. *Turk J Med Sci*, 2021, 51(5):2485-2493. DOI: 10.3906/sag-2009-158.
- [14] Peschel G, Weigand K, Grimm J, et al. Serum omentin-1 is correlated with the severity of liver disease in patients with chronic hepatitis C[J]. *World J Hepatol*, 2023, 15(12):1315-1324. DOI: 10.4254/wjh.v15.i12.1315.
- [15] Karampela I, Vallianou NG, Tsilingiris D, et al. Diagnostic and prognostic value of serum omentin-1 in sepsis: A prospective study in critically ill patients[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(5):833-834. DOI: 10.3390/medicina59050833.
- [16] 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.
- [17] 赵传志, 陈凤玲. 德谷胰岛素联合 GLP-1 RAs 对 2 型糖尿病患者 Omentin-1、VaspinRBP4 水平的影响[J]. *河北医药*, 2022, 44(5):704-707. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.05.014.
- [18] 任园园, 程功, 赵沁. 血清脂联素和网膜素-1 与冠心病患者发生冠状动脉钙化及其严重程度关系[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2025, 33(1):39-43. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.236.
- [19] Li JF, Zou Q, Li X, et al. Associations of serum Clara cell protein 16 with severity and prognosis in adults with community-acquired pneumonia[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16(10):4907-4917. DOI: 10.2147/IJGM.S429665.
- [20] Rohmann N, Stürmer P, Geisler C, et al. Brief research report: Serum clara cell 16 kDa protein levels are increased in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 or sepsis infection[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(10):1037115-1037120. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1037115.
- [21] Becker N, Störmann P, Janicova A, et al. Club cell protein 16 attenuates CD16brightCD62dim immunosuppressive neutrophils in damaged tissue upon posttraumatic sepsis-induced lung injury[J]. *J Immunol Res*, 2021, 21(1):e6647753-e6647766. DOI: 10.1155/2021/6647753.
- [22] 赖素红, 郭江云, 姜丽洋. 前列地尔联合 CRRT 对急性肾损伤患者血浆及尿 KIM-1、CC16 水平的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2023, 24(6):542-544. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2023.06.026.
- [23] 邝小忠, 高敏, 张劲夫, 等. 细菌性肝脓肿并发脓毒症进展为脓毒性休克相关危险因素及预后分析[J]. *中国医药*, 2023, 18(10):1505-1508. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2023.10.014.
- [24] 王平, 李辉, 苑晓姣, 等. 基于下腔静脉相关指标及其变异性对脓毒症休克液体复苏效果预测价值分析[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(5):505-509. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.012.
- [25] 张辉, 赵磊, 甄洁, 等. 人血白蛋白联合液体复苏对脓毒症休克并发急性呼吸窘迫综合征患者炎症因子水平及血流动力学的影响[J]. *中国医药*, 2024, 19(1):89-92. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2024.01.019.

(收稿日期:2025-06-05)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.013

论著 · 临床

基于 NPR、PLR、SII 构建脓毒症患者弥散性血管内凝血发生风险列线图模型

巴提马汗·苏来曼,雷婷茹,毛雨婷,包依夏姆·阿巴拜克力,柯比努尔·吐尔逊江



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目 (2024D01C415)

作者单位: 830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院感染病·肝病中心

通信作者: 柯比努尔·吐尔逊江, E-mail: kbne1005@126.com

【摘要】目的 基于中性粒细胞/血小板比值(NPR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、全身免疫炎症指数(SII)构建脓毒症患者弥散性血管内凝血(DIC)发生风险预测模型并验证其预测效能。**方法** 回顾性选取2022年12月–2024年12月新疆医科大学第一附属医院感染病·肝病中心收治的脓毒症患者353例为研究对象,根据是否发生DIC将脓毒症患者分为DIC组58例和非DIC组295例。多因素Logistic回归分析脓毒症患者合并DIC相关的影响因素,并构建基于NPR、PLR、SII等危险因素的风险预测模型;受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析模型的预测效能,通过校准曲线评价模型的拟合度。**结果** DIC组患者休克、肺部感染、血流感染比例及序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、急性生理和慢性健康评估II(APACHE II)评分高于非DIC组($\chi^2/t/P=4.109/0.043$ 、 $4.062/0.044$ 、 $4.053/0.044$ 、 $2.412/0.016$ 、 $2.757/0.006$);DIC组使用血管活性药物、机械通气、接受肾脏替代治疗比例高于非DIC组($\chi^2/P=4.538/0.033$ 、 $4.040/0.044$ 、 $4.304/0.038$);DIC组NPR、SII、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体(D-D)高于非DIC组,PLR、纤维蛋白原(Fib)低于非DIC组($t/P=4.735/<0.001$ 、 $3.812/<0.001$ 、 $2.622/0.009$ 、 $2.662/0.008$ 、 $3.221/0.001$ 、 $4.158/<0.001$ 、 $3.696/<0.001$);年龄大、SOFA评分高、APACHE II评分高、NPR高、SII高、PT高是脓毒症患者合并DIC的独立危险因素[OR(95%CI)=1.091(1.013~1.175)、3.807(1.616~8.967)、1.183(1.050~1.333)、4.680(2.080~6.092)、1.001(1.000~1.003)、1.050(1.008~1.094)],PLR高、Fib高是独立保护因素[OR(95%CI)=0.980(0.969~0.991)、0.501(0.301~0.833)];ROC曲线结果表明风险模型预测脓毒症患者合并DIC的AUC(95%CI)为0.821(0.715~0.868),校准曲线提示该模型的拟合度较好($\chi^2=6.400$, $P=0.603$)。**结论** 年龄、SOFA评分、APACHE II评分、NPR、PLR、SII、PT、Fib均与脓毒症患者合并DIC相关,基于NPR、PLR、SII等指标构建的模型对于脓毒症患者DIC风险具有较高的预测价值。

【关键词】 脓毒症;弥散性血管内凝血;中性粒细胞/血小板比值;血小板/淋巴细胞比值;全身免疫炎症指数;列线图

【中图分类号】 R631

【文献标识码】 A

Construction of a nomogram model for predicting the risk of disseminated intravascular coagulation in sepsis patients based on NPR, PLR, and SII Batimahan Sulaiman, Leitingru, Mao Yuting, Baoyixiamu Ababaike, Kebinuer Tuerxunjiang. Infectious Disease and Liver Disease Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830054, China

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2024D01C415)

Corresponding author: Kebinuer Tuerxunjiang, E-mail: kbne1005@126.com

【Abstract】 Objective To construct and validate a risk prediction model for disseminated intravascular coagulation (DIC) in sepsis patients based on neutrophil-to-platelet ratio (NPR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and systemic immune-inflammation index (SII). **Methods** A retrospective study was conducted on 353 sepsis patients admitted to the Infectious Disease and Liver Disease Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from December 2022 to December 2024. According to DIC occurrence, patients were divided into DIC group ($n=58$) and non-DIC group ($n=295$). Multivariate logistic regression analysis was used to identify independent risk factors for DIC in sepsis patients, and a nomogram prediction model was constructed based on NPR, PLR, SII, and other significant factors. The model's predictive performance was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve and area under the curve (AUC), while the calibration curve

assessed model fit.**Results** Among 353 sepsis patients, 58 developed DIC, with an incidence of 16.4%. Compared with the non-DIC group, the DIC group showed significantly higher values in: mean age, proportion with diabetes history, pulmonary infections, bloodstream infections, SOFA score, APACHE II score, shock incidence, vasoactive drug use, mechanical ventilation rate, renal replacement therapy rate, NPR, SII, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), and D-dimer (D-D). Conversely, PLR and fibrinogen (FIB) were significantly lower in the DIC group ($\chi^2/t/P=2.367/0.018, 4.173/0.041, 4.062/0.044, 4.053/0.044, 2.412/0.016, 2.757/0.006, 4.109/0.043, 4.538/0.033, 4.04/0.044, 4.304/0.038, 4.735/<0.001, -4.158/<0.001, 3.812/<0.001, 2.622/0.009, 2.662/0.008, -3.696/<0.001, 3.221/0.001$). Multivariate analysis identified older age, higher SOFA score, higher APACHE II score, elevated NPR, elevated SII, and prolonged PT as independent risk factors for DIC, while higher PLR and FIB were protective factors [$OR(95\% CI)=1.091 (1.013-1.175), 3.807 (1.616-8.967), 1.183 (1.050-1.333), 4.680 (2.080-6.092), 0.980 (0.969-0.991), 1.001 (1.000-1.003), 1.050 (1.008-1.094), 0.501 (0.301-0.833)$]. The ROC analysis showed an AUC of 0.821 (95% CI: 0.715-0.868) for DIC prediction. The calibration curve indicated good model fit (Hosmer-Lemeshow $\chi^2=6.400, P=0.603$).**Conclusion** The age, SOFA score, APACHE II score, NPR, PLR, SII, PT, and fibrinogen are associated with DIC in sepsis patients. The nomogram model incorporating NPR, PLR, SII, and other relevant indicators demonstrates high predictive value for DIC risk in sepsis patients.

【Key words】 Sepsis; Disseminated intravascular coagulation; Neutrophil-to-Platelet ratio; Platelet-to-Lymphocyte ratio; Systemic immune-inflammation index; Nomogram

脓毒症具有高发病率与高病死率的特点,我国脓毒症发病率为 0.3%~0.4%,在重症监护病房中脓症患者病死率可达到 25%~50%^[1-2]。弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)是脓症患者常见且严重的并发症之一,发生 DIC 的脓症患者病死率显著高于未发生者^[3-4]。目前脓症患者并发 DIC 的具体机制尚不明晰,多种原因导致的机体凝血/抗凝系统动态平衡破坏、持续感染引发的过度炎症反应相关血管内皮细胞损伤等均是 DIC 发生的潜在机制^[5-7]。中性粒细胞/血小板比值(neutrophil-to-platelet ratio, NPR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)等能反映机体炎症反应/免疫状态的新型标志物在多种疾病病情评估和预后预测中逐渐广泛应用,其也能更全面地反映机体的全身免疫炎症状态及凝血功能紊乱程度^[8-10]。基于此,本研究拟分析 NPR、PLR、SII 与脓症患者 DIC 发生风险之间的相关性,构建基于 NPR、PLR、SII 的脓症患者 DIC 发生风险预测模型,为临床早期识别脓症患者发生 DIC 风险提供可靠、便捷的预测工具,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2022 年 12 月—2024 年 12 月新疆医科大学第一附属医院感染病·肝病中心收治的脓症患者 353 例为研究对象,其中男 196 例,女 157 例,年龄 30~69 (50.39±5.35) 岁。根据是否发生 DIC 将脓症患者分为 DIC 组 58 例和非 DIC 组 295 例, DIC 组中入院当天发生 DIC 31 例(53.4%)、入

院后 7 d 内发生 DIC 27 例(46.6%)。与非 DIC 组比较, DIC 组年龄大、糖尿病占比高($P<0.05$); 2 组其他临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究获得医院伦理委员会批准(20241017033),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 非 DIC 组与 DIC 组脓症患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between non-DIC group and DIC group of sepsis patients

项 目	非 DIC 组 (<i>n</i> = 295)	DIC 组 (<i>n</i> = 58)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			0.269	0.604
男	162 (54.9)	34 (58.6)		
女	133 (45.1)	24 (41.4)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	50.09±4.81	51.90±7.42	2.367	0.018
体质量指数($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.40±1.24	23.58±1.38	0.928	0.354
基础疾病[例(%)]				
高血压	87 (29.5)	19 (32.8)	0.246	0.620
糖尿病	44 (14.9)	15 (25.9)	4.173	0.041
冠心病	25 (8.5)	6 (10.3)	0.212	0.645
慢性阻塞性肺疾病	20 (6.8)	5 (8.6)	0.048	0.826
既往手术史[例(%)]	59 (20.0)	14 (24.1)	0.506	0.477
吸烟史[例(%)]	149 (50.5)	31 (53.4)	0.168	0.682
饮酒史[例(%)]	98 (33.2)	20 (34.5)	0.035	0.852

1.2 病例选择标准与 DIC 诊断标准

1.2.1 病例选择标准:患者诊断均符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》^[11]中关于脓毒症的诊断标准,即证实或疑似感染,且序贯器官衰竭评估(SOFA)评分≥2 分。(1)纳入标准:①年龄≥18 岁;②确诊为脓毒症,明确感染部位及病原体;③住院治疗期间临床资料均完整可取。(2)排除标准:①合并白

血病、血小板减少性紫癜等其他血液系统疾病;②入院前 3 个月内接受过抗凝、抗血小板或免疫调节治疗;③存在严重的肝、肾功能障碍(如肝硬化失代偿期、急性肝衰竭、慢性肾衰竭尿毒症期等);④恶性肿瘤终末期患者;⑤妊娠或哺乳期妇女。

1.2.2 DIC 诊断标准:依据《脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识》^[12]应用国际血栓与止血协会(ISTH)DIC 积分系统判断:(1)血小板计数 $\geq 100\times 10^9/L$ 为 0 分, $50\times 10^9/L\sim <100\times 10^9/L$ 为 1 分, $<50\times 10^9/L$ 为 2 分;(2)凝血酶原时间(PT)延长时间 ≤ 3 s 为 0 分, $>3\sim \leq 6$ s 为 1 分, >6 s 为 2 分;(3)纤维蛋白原(Fib) ≥ 1.0 g/L 为 0 分, <1.0 g/L 为 1 分;(4)D-二聚体(D-D) ≤ 0.4 mg/L 为 0 分, $>0.4\sim 4.0$ g/L 为 2 分, >4.0 g/L 为 3 分。上述 4 项积分总和 ≥ 5 分即为显性 DIC。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 脓毒症病情评估指标:(1)记录感染部位(肺部、腹腔、泌尿系统、血流),通过血培养、痰培养、尿培养等病原学检查确定感染病原体(细菌、真菌、病毒);(2)SOFA 评分:通过对呼吸、凝血、肝、心血管、中枢神经、肾等 6 个系统的功能进行评估,每个系统 0~4 分,总分 0~24 分,得分越高表示器官功能障碍越严重;(3)急性生理和慢性健康评估 II (APACHE II) 评分:包括急性生理学评分、年龄评分、慢性健康状况评分 3 个维度,总分 0~71 分,分值越高表明患者病情越严重;(4)依据患者的临床表现及体征判断休克,收缩压 <90 mmHg 或平均动脉压 <70 mmHg,且伴有组织灌注不足的表现(如尿量减少、皮肤湿冷、意识改变等)。

1.3.2 治疗相关指标:记录患者抗菌药物使用种类(≤ 2 种、 >2 种)、血管活性药物(去甲肾上腺素、多巴胺等)、机械通气、机械通气时间(从开始机械通气至撤机的时间,通过呼吸机记录及护理记录获取),是否接受肾脏替代治疗、24 h 液体复苏量(指患者入院后 24 h 内的晶体液、胶体液等液体输入总量,通过出入量记录获取)等治疗相关特征。

1.3.3 实验室检验指标:在患者入院后 24 h 内、启动系统性治疗前采集外周静脉血 6 ml。以 LH780 全自动血细胞分析仪[贝克曼库尔特国际贸易(上海)有限公司]检测患者血常规并计算 NPR[中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)/血小板计数($\times 10^9/L$)]、PLR[血小板计数($\times 10^9/L$)/淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)]、SII[血小板计数($\times 10^9/L$) $\times$ 中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)/淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)] ;以 C3100 全自动凝血分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测 PT、活化部分凝血活

酶时间(APTT)、Fib、D-D;以 AU5800 全自动生化分析仪[贝克曼库尔特国际贸易(上海)有限公司]测定血清 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平;以 RAPIDLab 1200 血气分析仪(西门子股份公司)测定患者 pH、动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析统计数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;多因素 Logistic 回归分析脓症患者合并 DIC 相关的影响因素,并构建基于 NPR、PLR、SII 等危险因素的风险预测模型;受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析模型的预测效能,通过校准曲线评价模型的拟合度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组脓毒症病情特征比较 DIC 组患者休克、肺部感染、血流感染比例及 SOFA 评分、APACHE II 评分高于非 DIC 组($P<0.05$),见表 2。

表 2 非 DIC 组与 DIC 组脓症患者病情特征比较
Tab.2 Comparison of disease characteristics between non-DIC group and DIC group of sepsis patients

项 目	非 DIC 组 (<i>n</i> = 295)	DIC 组 (<i>n</i> = 58)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
休克[例(%)]	65(22.0)	20(34.5)	4.109	0.043
感染部位[例(%)]				
肺部	106(35.9)	29(50.0)	4.062	0.044
腹腔	61(20.7)	13(22.4)	0.088	0.767
泌尿系统	45(15.3)	10(17.2)	0.146	0.703
血流	92(31.2)	26(44.8)	4.053	0.044
感染病原体[例(%)]			0.173	0.917
细菌	218(73.9)	43(74.1)		
真菌	12(4.1)	3(5.2)		
病毒	65(22.0)	12(20.7)		
SOFA 评分($\bar{x}\pm s$,分)	6.33 $\pm$ 1.07	6.83 $\pm$ 2.62	2.412	0.016
APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$,分)	16.22 $\pm$ 3.16	17.52 $\pm$ 3.81	2.757	0.006

2.2 2 组治疗相关指标比较 DIC 组使用血管活性药物、机械通气、接受肾脏替代治疗比例高于非 DIC 组($P<0.05$),见表 3。

2.3 2 组实验室检验指标比较 DIC 组 NPR、SII、PT、APTT、D-D 高于非 DIC 组,PLR、Fib 低于非 DIC 组($P<0.01$),见表 4。

2.4 多因素 Logistic 回归分析脓症患者合并 DIC 的影响因素及预测模型构建 以脓症患者合并 DIC 为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中

$P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:年龄大、SOFA 评分高、APACHE II 评分高、NPR 高、SII 高、PT 高是脓毒症患者合并 DIC 的独立危险因素,PLR 高、Fib 高是独立保护因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 5。基于上述危险因素构建的脓毒症患者 DIC 风险预测模型为: $\text{logit}(p) = \ln[p/(1-p)] = -14.233+0.087 \times \text{年龄} + 1.337 \times \text{SOFA 评分} + 0.168 \times \text{APACHE II 评分} + 19.825 \times \text{NPR} - 0.020 \times \text{PLR} + 0.001 \times \text{SII} + 0.049 \times \text{PT} - 0.692 \times \text{Fib}$,转换为列线图模型见图 1。

表 3 非 DIC 组与 DIC 组脓毒症患者治疗相关指标比较
Tab.3 Comparison of treatment-related indicators between non-DIC group and DIC group of sepsis patients

项 目	非 DIC 组 (<i>n</i> = 295)	DIC 组 (<i>n</i> = 58)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
抗菌药物种类[例(%)]			0.080	0.777
≤2 种	92(31.2)	17(29.3)		
>2 种	203(68.8)	41(70.7)		
使用血管活性药物 [例(%)]	72(24.4)	22(37.9)	4.538	0.033
机械通气[例(%)]	74(25.1)	22(37.9)	4.040	0.044
机械通气时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	5.96±1.04	6.19±1.42	1.464	0.144
接受肾脏替代治疗 [例(%)]	60(20.3)	19(32.8)	4.304	0.038
24 h 液体复苏量 ($\bar{x} \pm s, ml$)	2 678.27±419.922	772.59±380.89	1.587	0.113

表 4 非 DIC 组与 DIC 组脓毒症患者实验室检验指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.4 Comparison of laboratory test indicators between non-DIC group and DIC group of sepsis patients

项 目	非 DIC 组 (<i>n</i> = 295)	DIC 组 (<i>n</i> = 58)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
NPR	0.07±0.02	0.09±0.04	4.735	<0.001
PLR	168.00±34.21	147.17±38.09	4.158	<0.001
SII	1 000.01±307.30	1 173.22±359.48	3.812	<0.001
PT(s)	13.55±3.02	14.68±2.94	2.622	0.009
APTT(s)	37.52±9.25	41.03±8.80	2.662	0.008
Fib(g/L)	2.90±0.87	2.45±0.68	3.696	<0.001
D-D(mg/L)	2.70±0.98	3.23±1.72	3.221	0.001
CRP(mg/L)	178.00±64.83	193.55±96.09	1.528	0.127
PCT(μg/L)	3.45±1.47	3.84±1.58	1.815	0.070
pH	7.30±0.09	7.28±0.10	1.763	0.079
PaO ₂ (mmHg)	78.55±8.70	77.34±8.33	0.968	0.334
PaCO ₂ (mmHg)	37.16±3.94	36.09±3.73	1.906	0.057

2.5 风险预测模型对脓毒症患者合并 DIC 的预测价值 基于上述构建的风险预测模型绘制 ROC 曲线,结果表明该模型预测脓毒症患者合并 DIC 的 AUC(95% *CI*)为 0.821(0.715~0.868),见图 2。校准曲线提示该

模型的拟合度较好($H-L$ 检验 $\chi^2=6.400, P=0.603$),见图 3。

表 5 多因素 Logistic 回归分析脓毒症患者合并 DIC 的影响因素
Tab. 5 Multivariate Logistic regression analysis of factors associated with DIC in patients with sepsis

因 素	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	0.087	0.038	5.317	0.021	1.091	1.013~1.175
糖尿病	0.648	0.471	1.889	0.169	1.911	0.759~4.814
休克	1.141	0.724	3.227	0.072	3.130	0.962~7.191
肺部感染	0.913	0.401	3.458	0.062	3.365	0.933~7.384
血流感染	0.704	0.382	3.388	0.066	2.022	0.955~4.279
SOFA 评分高	1.337	0.437	9.352	0.002	3.807	1.616~8.967
APACHE II 评分高	0.168	0.061	7.636	0.006	1.183	1.050~1.333
应用血管活性药物	0.100	0.122	0.665	0.415	1.105	0.869~1.404
接受机械通气	0.800	0.420	3.634	0.057	2.226	0.978~5.069
接受肾脏替代治疗	0.611	0.431	2.011	0.156	1.842	0.792~4.284
NPR 高	19.825	7.254	7.468	0.006	4.680	2.080~6.092
PLR 高	-0.020	0.006	12.742	<0.001	0.980	0.969~0.991
SII 高	0.001	0.001	5.381	0.020	1.001	1.000~1.003
PT 高	0.049	0.021	5.413	0.020	1.050	1.008~1.094
APTT 高	0.125	0.065	3.777	0.052	1.134	0.999~1.286
Fib 高	-0.692	0.259	7.103	0.008	0.501	0.301~0.833
D-D 高	0.302	0.165	3.354	0.067	1.353	0.979~1.869

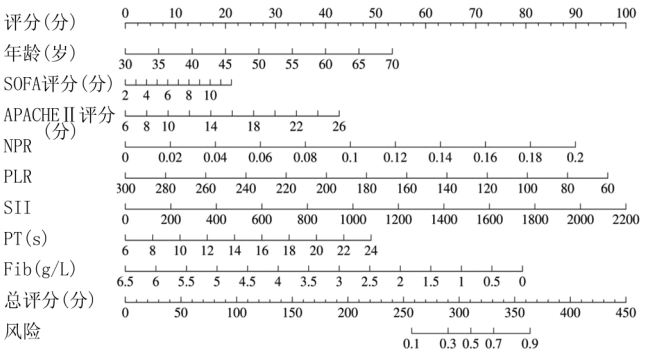


图 1 脓毒症患者 DIC 风险预测列线图模型
Fig.1 Risk nomogram model for DIC in patients with sepsis

3 讨论

本研究发现除 SOFA 评分、APACHE II 评分、年龄、PT、Fib 等与既往研究中提到的 DIC 发生风险强相关指标外,NPR、PLR、SII 等由外周血指标衍生的炎性标志物也与脓毒症患者 DIC 的发生风险密切相关。NPR 升高意味着中性粒细胞计数相对增加,而血小板计数相对减少。中性粒细胞在脓毒症的炎性反应中发挥着核心作用,当机体受到感染时中性粒细胞迅速活化并聚集到感染部位,通过释放多种炎性介质如活性氧、蛋白酶等参与免疫防御^[13]。然而,过度活化的中

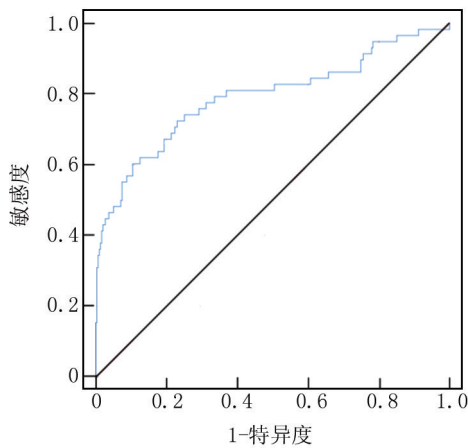


图 2 脓毒症患者合并 DIC 风险预测模型的 ROC 曲线分析
Fig.2 ROC curve analysis of the risk prediction model for DIC in patients with sepsis

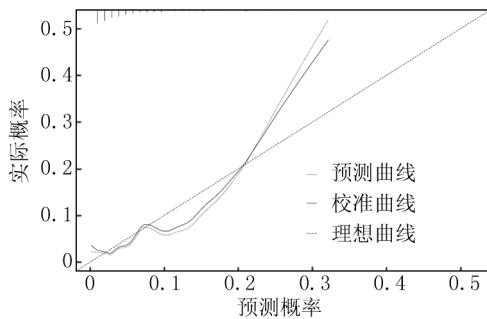


图 3 脓毒症患者合并 DIC 风险预测模型的校准曲线分析
Fig.3 Analysis of the calibration curve of the risk prediction model for DIC in patients with sepsis

性粒细胞也会导致血管内皮细胞损伤、暴露内皮下胶原纤维从而激活凝血因子 XII, 启动内源性凝血途径^[14]。同时, 中性粒细胞释放的组织因子也能激活外源性凝血途径并促使血栓形成^[15]。另一方面, 血小板不仅参与血栓的形成和止血, 还能通过释放多种细胞因子和趋化因子调节炎症反应^[16]。在脓毒症患者中血小板被大量消耗, 其数量减少是导致凝血功能受损的重要原因之一^[17]。此外, 血小板与中性粒细胞之间也可能存在相互作用, 血小板可通过表面受体与中性粒细胞结合增强中性粒细胞的活化和聚集, 进一步加剧炎症反应和凝血功能紊乱^[18]。因此, NPR 的升高提示机体炎症反应的加剧和凝血功能的异常, 可能是脓毒症患者发生 DIC 的重要危险因素。

PLR 降低反映了血小板计数的减少和淋巴细胞计数的相对增加, 其中淋巴细胞作为免疫系统的重要组成部分, 在脓毒症发生时其功能可能受到抑制, 导致

机体免疫功能下降^[19-21]。当淋巴细胞功能受损时, 机体对感染的免疫防御能力下降, 炎症反应失控可能进一步加重凝血功能紊乱, 增加患者 DIC 的发生风险^[22-23]。SII 综合了血小板、中性粒细胞和淋巴细胞的数量信息, 既往研究提示 SII 升高可能与脓毒症患者器官功能障碍相关, 且相比于单一外周血炎症指标能够更全面地反映患者全身免疫炎症状态^[24-25]。脓毒症患者体内较高 SII 水平提示机体处于过度炎症反应和免疫失衡状态, 这种状态会进一步导致凝血功能紊乱, 促进微血栓的形成并增加 DIC 的发生风险。

本研究基于上述指标进一步构建了风险预测模型, ROC 曲线提示包含 NPR、PLR 及 SII 的预测模型在脓毒症患者 DIC 发生风险评估中的 AUC 为 0.821 (95%CI 0.715 ~ 0.868), 这表明该联合模型具有较高的预测准确性。且校准曲线也证明该模型的拟合度较好。基于上述结果, 本研究构建的风险预测模型可帮助临床医生在脓毒症患者入院早期, 根据外周血检查结果快速推算 NPR、PLR、SII 等指标, 进而实现早期评估脓毒症患者 DIC 的发生风险, 为后续的治疗决策提供有力依据。

然而本研究也存在一定的局限性。首先, 本研究作为单中心回顾性研究, 研究结果可能受到医院地域、患者来源、医疗水平等因素的影响。未来的研究将通过开展多中心、前瞻性研究, 纳入来自不同地区的脓毒症患者, 进一步验证本研究结果的普遍性和可靠性。其次, 本研究选取的实验室检验指标仅包括患者入院后 24 h 内的外周血相关指标, 而脓毒症患者的病情变化较为复杂, 凝血功能和炎症反应状态可能在病程中发生动态变化。后续研究可以动态监测患者不同时间点的 NPR、PLR、SII 等指标, 更全面地了解这些指标与 DIC 发生风险之间的动态关系, 为临床治疗提供更及时、准确的指导。

4 结 论

综上所述, 并发 DIC 的脓毒症患者年龄、合并糖尿病病史占比、休克占比、肺部感染占比、血流感染占比、SOFA 评分、APACHE II 评分、使用血管活性药物占比、机械通气占比、接受肾脏替代治疗占比、NPR、SII、PT、APTT、D-D 水平均高于未并发 DIC 患者, PLR、Fib 则相对较低。其中年龄较大、SOFA 评分较高、APACHE II 评分较高、NPR、SII、PT 水平较高均是脓毒症患者并发 DIC 风险的危险因素, 而 PLR、Fib 水平较高均是脓毒症患者并发 DIC 风险的保护因素, 基于上述影响因素构建的列线图模型对于脓毒症患者 DIC 发生风险具有较高的预测价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

巴提马汗·苏来曼:实施研究过程,论文撰写;雷婷茹:文献调研;毛雨婷:数据分析;包依夏姆·阿巴拜克力:实施研究过程,数据收集;柯比努尔·吐尔逊江:研究指导,论文终审

参考文献

[1] 王伊帆,陈燕,彭劲民,等. 中国脓毒症流行病学的研究进展[J]. 中华重症医学电子杂志,2023,9(1):89-94. DOI:10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2023.01.015.

[2] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会,中华医学会急诊医学分会,中国医师协会急诊医师分会,等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. 中国急救医学,2020,40(7):577-588. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2020.07.001.

[3] Solanki D, Lal D, Sunny A, et al. Temporal trends, predictors, and outcomes of disseminated intravascular coagulation in hospitalizations with sepsis [J]. Cureus, 2022, 14 (7) : e27477. DOI: 10. 7759/ cureus.27477.

[4] 杜欣欣,于湘友. 2021 脓毒症指南:临床研究回顾与思考[J]. 中国急救医学,2022,42(4):281-284. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2022.04.002.

[5] 李娟珍,努尔加玛丽·则敏,项龙. 脓毒症凝血病内皮分子机制的研究进展[J]. 中国小儿急救医学,2024,31(2):136-140. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2024.02.011.

[6] Unar A, Bertolino L, Patauner F, et al. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis: A clinically focused overview[J]. Cells, 2023,12(17):2120. DOI:10.3390/cells12172120.

[7] Rinaldi I, Sudaryo MK, Prihartono NA. Disseminated intravascular coagulation in sepsis and associated factors[J]. J Clin Med, 2022, 11(21):6480. DOI:10.3390/jcm11216480.

[8] 何恩萍,李忠承,李静,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值和中性粒细胞/单核细胞比值参考区间的建立[J]. 标记免疫分析与临床,2024,31(3):464-467. DOI:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2024.03.014.

[9] 王乐霄,车霄,黄锐,等. 血小板计数/淋巴细胞计数比值在流感病毒性脓毒症早期筛查及预后预测中的应用价值[J]. 解放军医学院学报,2024,45(6):578-583. DOI:10.12435/j.issn.2095-5227.2024.089.

[10] 龚川江,刘利,刘佳佳,等. 全身免疫炎症指数联合外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值、D-二聚体/纤维蛋白原比值检测对急性胰腺炎患者预后评估价值[J]. 临床军医杂志,2024,52(3):324-326, 330. DOI:10.16680/j.1671-3826.2024.03.29.

[11] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 感染、炎症、修复,2019,20(1):3-22. DOI:10.3969/j.issn.1672-8521.2019.01.001.

[12] 中华医学会急诊医学分会,中华危重病急救医学杂志编辑委员会,脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识专家组. 脓

毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识[J]. 中华危重病急救医学,2017,29(7):577-580. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.001.

[13] Zhang J, Shao Y, Wu J, et al. Dysregulation of neutrophil in sepsis: Recent insights and advances [J]. Cell Commun Signal, 2025,23(1):87. DOI: 10.1186/s12964-025-02098-y.

[14] Jiang D, Jiao L, Li Q, et al. Neutrophil-derived migrasomes are an essential part of the coagulation system[J]. Nat Cell Biol, 2024,26(7):1110-1123. DOI: 10.1038/s41556-024-01440-9.

[15] Zhang H, Wang Y, Qu M, et al. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis[J]. Clin Transl Med, 2023,13(1):e1170. DOI: 10.1002/ctm2.1170.

[16] Denorme F, Campbell RA. Procoagulant platelets: Novel players in thromboinflammation [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2022, 323(4):C951-C958. DOI: 10.1152/ajpcell.00252.2022.

[17] Xu X, Wang Y, Tao Y, et al. The role of platelets in sepsis: A review[J]. Biomol Biomed, 2024,24(4):741-752. DOI: 10.17305/bb.2023.10135.

[18] Hug S, Bernhard S, Stratmann AEP, et al. Activation of neutrophil granulocytes by platelet-activating factor is impaired during experimental sepsis [J]. Front Immunol, 2021, 12: 642867. DOI: 10.3389/fimmu.2021.642867.

[19] Tang Y, Wu J, Tian Y, et al. Predictive value of peripheral lymphocyte subsets for the disease progression in patients with sepsis [J]. Int Immunopharmacol,2023,117:109922. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109922.

[20] 林文佳,黄瑾瑜,甘日志,等.重症脓毒症患者临床预后影响因素及相关指标对预后的预测效能分析[J].中国医药,2024,19(1):84-88.DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2024.01.018.

[21] 王历,彭适,蔡馨,等.血清 PKM2 与 PCT 联合对脓毒症患者的诊断价值研究[J].疑难病杂志,2023,22(12):1233-1237.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.12.001.

[22] Wang Z, Zhang W, Chen L, et al. Lymphopenia in sepsis: A narrative review [J]. Crit Care, 2024, 28 (1) : 315. DOI: 10. 1186/ s13054-024-05099-4.

[23] 吴蕾,高乃姝,陈桂芳,等.血小板和 PT、TAT 对重症急性胰腺炎并发脓毒症弥散性血管内凝血诊断及预后评估价值[J].临床误诊误治,2021,34(9):67-72.DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2021.09.014.

[24] 陈小莹,陈忆青.系统免疫炎症指数在脓毒症严重程度和预后判断中的应用价值[J].中国医药,2021,16(6):893-896.DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2021.06.023.

[25] Ma K, Zhang Y, Hao J, et al. Correlation analysis of systemic immune inflammatory index, Serum IL-35 and HMGB-1 with the severity and prognosis of sepsis[J]. Pak J Med Sci,2023,39(2):497-501. DOI: 10.12669/pjms.39.2.6651.

(收稿日期:2025-04-27)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.014

论著 · 临床

脓毒症患儿继发肝损伤的危险因素及血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 的预测价值

杨峰霞, 廖凯丽, 吴思菲, 房春晓

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82372228)

作者单位: 511300 广州, 广州医科大学附属妇女儿童医疗中心感染性疾病科

通信作者: 房春晓, E-mail: chunxiaocq@163.com



【摘要】目的 探讨脓毒症患儿继发肝损伤的危险因素及血清 S100 钙结合蛋白 A9(S100A9)、肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TRAF6)、过氧化物氧化还原酶-1(PRDX1)的预测价值。**方法** 选取 2022 年 1 月—2025 年 1 月广州医科大学附属妇女儿童医疗中心感染性疾病科收治的脓毒症患儿 209 例,其中继发肝损伤 83 例为肝损伤组,未继发肝损伤 126 例为无肝损伤组;根据肝损伤程度将脓毒症继发肝损伤患儿分为重度亚组 34 例、中度亚组 27 例、轻度亚组 22 例。采用 ELISA 法检测血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平;多因素 Logistic 回归分析脓毒症患儿继发肝损伤的影响因素;相对危险度分析不同血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平对脓毒症患儿继发肝损伤的影响;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平对脓毒症患儿继发肝损伤的预测价值。**结果** 肝损伤组急性生理和慢性健康评估 II(APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分及血清天门冬氨酸氨基转移酶(ALT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、S100A9、TRAF6、PRDX1 水平高于无肝损伤组($t/P=5.300/<0.001$ 、 $2.401/0.017$ 、 $15.638/<0.001$ 、 $17.510/<0.001$ 、 $8.160/<0.001$ 、 $8.716/<0.001$ 、 $7.770/<0.001$);不同病情程度脓毒症继发肝损伤患儿血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平比较,轻度亚组<中度亚组<重度亚组($F/P=11.973/<0.001$ 、 $14.261/<0.001$ 、 $14.659/<0.001$);多因素 Logistic 回归分析显示,APACHE II 评分高、AST 高、ALT 高、S100A9 高、TRAF6 高、PRDX1 高是脓毒症患儿继发肝损伤的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.672(1.141\sim2.450)$ 、 $2.683(1.436\sim5.014)$ 、 $2.945(1.495\sim5.802)$ 、 $3.065(1.709\sim5.497)$ 、 $3.271(1.799\sim5.947)$ 、 $2.986(1.573\sim5.668)$];血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 高水平的脓毒症患儿继发肝损伤的风险分别是低水平患儿的 1.584 倍、1.664 倍、1.579 倍;血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 单独及三者联合预测脓毒症患儿继发肝损伤的曲线下面积(AUC)分别为 0.844、0.818、0.833、0.936,三者联合优于各自单独预测($Z/P=3.336/0.001$ 、 $3.679/<0.001$ 、 $3.213/0.001$)。**结论** APACHE II 评分较高及 AST、ALT、S100A9、TRAF6、PRDX1 水平升高是影响脓毒症患儿继发肝损伤的危险因素,联合检测血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平对脓毒症患儿继发肝损伤的预测价值更高。

【关键词】 脓毒症;肝损伤;S100 钙结合蛋白 A9;肿瘤坏死因子受体相关因子 6;过氧化物氧化还原酶-1;危险因素;儿童

【中图分类号】 R631;R725

【文献标识码】 A

The risk factors for secondary liver injury in children with sepsis and the predictive value of serum S100A9, TRAF6, and PRDX1 Yang Fengxia, Liao Kaili, Wu Sifei, Fang Chunxiao. Department of Infectious Diseases, Women and Children's Medical Center Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangdong, Guangzhou 511300, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82372228)

Corresponding author: Fang Chunxiao, E-mail: chunxiaocq@163.com

【Abstract】 Objective To explore the risk factors for secondary liver injury in children with sepsis and the predictive value of serum S100 calcium-binding protein A9 (S100A9), tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6), and peroxiredoxin-1 (PRDX1). **Methods** Eighty-three children with sepsis secondary to liver injury admitted to the Department of Infectious Diseases of the Affiliated Women's and Children's Medical Center of Guangzhou Medical University from January 2022 to January 2025 were selected as the liver injury group, and 126 children without secondary liver injury were selected as the non-liver injury group. The liver injury group was further classified into 34 cases of severe, 27 cases of moderate, and 22 cases of mild according to the degree of liver injury. Serum levels of S100A9, TRAF6, and PRDX1 were detected using the

ELISA method. Multifactorial logistic regression analysis was used to identify risk factors affecting secondary liver injury. Relative risk analysis was performed to assess the impact of different serum levels of S100A9, TRAF6, and PRDX1 on secondary liver injury. The predictive value of serum S100A9, TRAF6, and PRDX1 for secondary liver injury was evaluated using ROC curve analysis. **Results** The liver injury group had higher APACHE II scores, SOFA scores, AST, ALT, S100A9, TRAF6, and PRDX1 levels than the non-liver injury group ($t=5.300, 2.401, 15.638, 17.510, 8.160, 8.716, 7.770, P<0.001$). Serum levels of S100A9, TRAF6, and PRDX1 in children with different degrees of liver injury increased with the severity of injury ($F=11.973, 14.261, 14.659, P<0.001$). Higher APACHE II scores and elevated levels of AST, ALT, S100A9, TRAF6, and PRDX1 were identified as risk factors for secondary liver injury in children with sepsis [$OR(95\% CI)=1.672(1.141-2.450), 2.683(1.436-5.014), 2.945(1.495-5.802), 3.065(1.709-5.497), 3.271(1.799-5.947), 2.986(1.573-5.668)$]. The AUCs of serum S100A9, TRAF6, PRDX1, and the combination of the three for predicting secondary liver injury in children with sepsis were 0.844, 0.818, 0.833, and 0.936, respectively. The combination of the three markers was superior to the AUCs predicted by each of serum S100A9, TRAF6, and PRDX1 individually ($Z=3.336, 3.679, 3.213, P=0.001, <0.001, 0.001$). **Conclusion** Higher APACHE II scores and elevated levels of AST, ALT, S100A9, TRAF6, and PRDX1 are risk factors for secondary liver injury in children with sepsis. The combined detection of serum S100A9, TRAF6, and PRDX1 has a high predictive value for secondary liver injury in children with sepsis.

【Key words】 Sepsis; Liver injury; S100 calcium-binding protein A9; Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6; Peroxiredoxin-1; Risk factors; Children

脓毒症是由病原微生物感染引发的全身炎症反应综合征,是儿科重症中最常见且挑战性较大的危重疾病之一^[1-2]。常伴有器官功能障碍,肝脏作为免疫和代谢核心器官,是最易受累的靶器官之一^[3-4]。约 30% 的脓毒症患者会继发肝损伤,病死率显著增加,早期识别高危因素对改善预后具有重要意义^[5]。近年来,炎症反应和氧化应激相关分子逐渐成为关注焦点。S100 钙结合蛋白 A9(S100 calcium binding protein A9, S100A9)参与调控免疫炎症反应,研究发现其在脓毒症患者中明显升高,可能与病情严重程度相关^[6]。肿瘤坏死因子受体相关因子 6(tumor necrosis factor receptor associated factor 6, TRAF6)是炎症反应信号通路中的关键介质,参与 NF- κ B 活化过程,在脓毒症相关的免疫失衡中发挥核心作用^[7]。过氧化物氧化还原酶-1(peroxiredoxin-1, PRDX1)作为一种促炎因子,能调控细胞内氧化应激反应,研究发现其水平升高可能在肝损伤病理过程中发挥免疫和炎症反应调节作用,具有潜在临床价值^[8]。本研究旨在分析血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平对脓毒症患者继发肝损伤的预测价值,以期对高危患儿的早期识别与个体化干预提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2025 年 1 月广州医科大学附属妇女儿童医疗中心感染性疾病科收治的脓毒症患者 209 例,其中继发肝损伤 83 例为肝损伤组,未继发肝损伤 126 例为无肝损伤组。根据肝损伤程度^[9],将脓毒症继发肝损伤患儿分为重度亚组 34

例、中度亚组 27 例、轻度亚组 22 例。肝损伤组急性生理和慢性健康评估 II(APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分及血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平高于无肝损伤组($P<0.05$ 或 0.01),2 组性别、年龄、感染部位、发病至就诊时间、家族肝病史、遗传代谢病家族史、白细胞计数(WBC)、总胆红素(TBil)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准(批字〔2021〕第 250A01 号),患儿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脓毒症患者均符合指南中的相关诊断标准^[10],并经过临床检查确诊;②肝损伤患儿均符合指南中的相关诊断标准^[11],经超声检查提示肝组织炎性病变;③年龄 1~14 岁。(2)排除标准:①患儿有恶性肿瘤、免疫缺陷;②心、肝、肾功能不全;③中毒或药物性肝损伤;④合并先天性心脏病等其他严重器官原发性疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 疾病严重程度评估:APACHE II 评分综合评估患者的急性生理状态、年龄和慢性健康状况,分值范围 0~71 分,得分越高提示病情越严重;SOFA 评分从呼吸、神经、心血管、肝功能、凝血、肾功能等 6 个方面评估器官功能障碍程度,每项评分 0~4 分,总分越高代表多器官功能不全越明显。

1.3.2 血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平检测:于患儿入院次日清晨采集空腹静脉血 3~5 ml,室温放置后离心收集上层血清,采用 ELISA 法检测血清 S100A9、

表 1 无肝损伤组与肝损伤组脓毒症患儿临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data of children in the non-liver injury group and the liver injury group

项 目	无肝损伤组 (<i>n</i> = 126)	肝损伤组 (<i>n</i> = 83)	<i>t</i> /χ ² 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			0.696	0.404
男	67(53.17)	49(59.04)		
女	59(46.83)	34(40.96)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	8.75 ± 2.31	9.16 ± 2.54	1.207	0.229
感染部位[例(%)]			0.969	0.616
呼吸道	38(30.16)	21(25.30)		
腹腔	75(59.52)	55(66.27)		
其他	13(10.32)	7(8.43)		
APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	17.56 ± 5.45	21.83 ± 6.06	5.300	<0.001
SOFA 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	6.75 ± 2.17	7.53 ± 2.48	2.401	0.017
发病至就诊($\bar{x} \pm s$, d)	3.72 ± 0.69	3.91 ± 0.85	1.774	0.077
家族肝病史[例(%)]	5(3.97)	9(10.84)	3.784	0.052
遗传代谢病家族史[例(%)]	4(3.17)	6(7.23)	1.025	0.311
实验室检查($\bar{x} \pm s$)				
WBC(×10 ⁹ /L)	8.96 ± 2.37	9.53 ± 2.43	1.684	0.094
ALT(U/L)	67.35 ± 16.14	132.18 ± 36.53	17.510	<0.001
AST(U/L)	75.63 ± 18.42	139.46 ± 39.84	15.638	<0.001
TBil(μmol/L)	32.97 ± 8.52	35.18 ± 8.76	1.814	0.071
hs-CRP(mg/L)	79.62 ± 16.64	84.39 ± 19.42	1.896	0.059

TRAF6、PRDX1 水平(试剂盒均购自武汉华美生物公司, 货号: CSB-E11834H、CSB-E14078H、CSB-EL018653HU)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或构成比(%)表示, 组间比较采用χ² 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用 *F* 检验; 多因素 Logistic 回归分析脓毒症患儿继发肝损伤的影响因素; 相对危险度分析不同血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平对脓毒症患儿继发肝损伤的影响; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平对脓毒症患儿继发肝损伤的预测价值。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平比较 肝损伤组血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平高于无肝损伤组, 差异有统计学意义(*P* < 0.01), 见表 2。

2.2 不同病情程度脓毒症继发肝损伤患儿血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平比较 不同病情程度脓毒症继发肝损伤患儿血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平比较, 轻度亚组 < 中度亚组 < 重度亚组(*P* < 0.01), 见表 3。

2.3 多因素 Logistic 回归分析脓毒症患儿继发肝损伤的影响因素 以脓毒症患儿继发肝损伤为因变量(赋

值: 是为“1”; 否为“0”), 以上述结果中 *P* < 0.05 项目(连续变量, 原值代入)为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: APACHE II 评分高、AST 高、ALT 高、S100A9 高、TRAF6 高、PRDX1 高是脓毒症患儿继发肝损伤的独立危险因素(*P* < 0.01), 见表 4。

表 2 无肝损伤组与肝损伤组脓毒症患儿血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum S100A9, TRAF6 and PRDX1 levels in children of the non-liver injury group and the liver injury group

组 别	例数	S100A9 (μg/L)	TRAF6 (ng/L)	PRDX1 (μg/L)
无肝损伤组	126	173.49 ± 32.18	1 348.59 ± 284.57	118.23 ± 24.76
肝损伤组	83	216.27 ± 43.51	1 762.31 ± 401.46	152.64 ± 39.28
<i>t</i> 值		8.160	8.716	7.770
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同病情程度脓毒症继发肝损伤患儿血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum levels of S100A9, TRAF6 and PRDX1 in children with mild, moderate and severe liver injury

组 别	例数	S100A9 (μg/L)	TRAF6 (ng/L)	PRDX1 (μg/L)
轻度亚组	22	182.51 ± 35.67	1 482.23 ± 301.52	128.68 ± 21.13
中度亚组	27	214.93 ± 41.35	1 692.79 ± 342.18	151.89 ± 26.41
重度亚组	34	239.18 ± 46.83	1 998.75 ± 411.36	168.74 ± 30.67
<i>F</i> 值		11.973	14.261	14.659
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 多因素 Logistic 回归分析脓毒症患儿继发肝损伤的影响因素

Tab.4 Logistic regression was used to analyze the risk factors influencing secondary liver injury in children with sepsis

指 标	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
APACHE II 评分高	0.514	0.195	6.949	0.008	1.672	1.141 ~ 2.450
SOFA 评分高	0.347	0.182	3.638	0.056	1.415	0.990 ~ 2.022
AST 高	0.987	0.319	9.572	0.002	2.683	1.436 ~ 5.014
ALT 高	1.080	0.346	9.745	0.002	2.945	1.495 ~ 5.802
S100A9 高	1.120	0.298	14.127	<0.001	3.065	1.709 ~ 5.497
TRAF6 高	1.185	0.305	15.098	<0.001	3.271	1.799 ~ 5.947
PRDX1 高	1.094	0.327	11.191	0.001	2.986	1.573 ~ 5.668

2.4 血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平对脓毒症患儿继发肝损伤的相对危险度分析 以血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平的平均值(194. 88 μg/L、1 555.45 ng/L、134.44 μg/L)为界, 将脓毒症继发肝损伤患儿血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平分为高、低

水平,相对危险度分析显示,血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 高水平的脓毒症患者继发肝损伤的风险分别是低水平患儿的 1.584 倍、1.664 倍、1.579 倍,见表 5。

表 5 血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平对脓毒症患者继发肝损伤的相对危险度分析

Tab.5 Analysis of the relative risk of secondary liver injury in children with sepsis by serum levels of S100A9, TRAF6 and PRDX1

指 标	肝损伤组 (n=83)	无肝损伤组 (n=126)	相对 危险度	95%CI	χ^2 值	P 值
S100A9					7.219	0.007
高水平	48(57.83)	49(38.89)	1.584	1.127~2.226		
低水平	35(42.17)	77(61.11)				
TRAF6					8.823	0.003
高水平	49(59.04)	48(38.10)	1.664	1.181~2.344		
低水平	34(40.96)	78(61.90)				
PRDX1					6.916	0.009
高水平	51(61.45)	54(42.86)	1.579	1.113~2.238		
低水平	32(38.55)	72(57.14)				

2.5 血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平对脓毒症患者继发肝损伤的预测价值 绘制血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平预测脓毒症患者继发肝损伤的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示:血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 单独及三者联合预测脓毒症患者继发肝损伤的 AUC 分别为 0.844、0.818、0.833、0.936,三者联合优于血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 各自单独预测的效能 ($Z/P=3.336/0.001$ 、 $3.679/<0.001$ 、 $3.213/0.001$),见表 6、图 1。

表 6 血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平对脓毒症患者继发肝损伤的预测价值

Tab.6 The predictive value of serum S100A9, TRAF6 and PRDX1 for secondary liver injury in children with sepsis

变量	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
S100A9	184.99 $\mu\text{g/L}$	0.844	0.788~0.890	0.880	0.667	0.547
TRAF6	1 502.60 ng/L	0.818	0.759~0.868	0.892	0.643	0.535
PRDX1	136.20 $\mu\text{g/L}$	0.833	0.775~0.881	0.711	0.818	0.529
三者联合		0.936	0.894~0.965	0.855	0.937	0.792

3 讨 论

脓毒症患者继发肝损伤是临床常见严重并发症,主要机制包括缺血缺氧、胆汁淤积及炎症反应介导的肝细胞损伤^[1]。炎症反应导致微循环障碍和中性粒细胞浸润,诱发肝细胞凋亡或坏死,胆汁排泄紊乱亦可加重肝损伤^[12]。临床上,血清转氨酶升高等常用于评

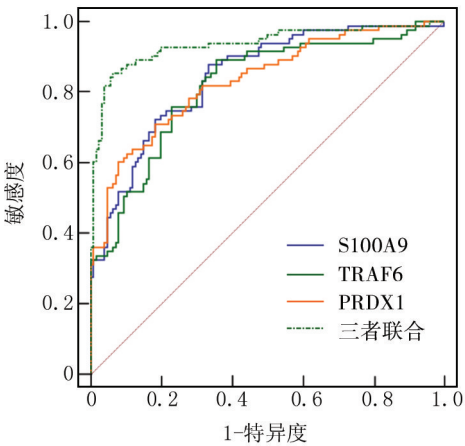


图 1 血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平预测脓毒症患者继发肝损伤的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum S100A9, TRAF6 and PRDX1 for predicting secondary liver injury in children with sepsis

估肝功能,但多在损伤发生后才明显,缺乏早期预警价值^[13]。肝穿刺为诊断肝损伤的金标准,但因其创伤性限制了在儿童中的应用^[2]。因此,迫切需要探索非侵入性的生物指标用于肝损伤的早期识别和风险评估。

S100A9 主要由中性粒细胞和单核细胞分泌,在炎症反应中通过激活 TLR4 通路和增强 NF- κ B 信号传导,促进多种炎症因子的释放^[14]。王敬等^[15]研究发现,败血症患儿血清 S100A9 水平升高,其水平对败血症患儿早期诊断及病情判断具有较高的临床价值。彭海琳等^[16]研究发现,重症肺炎支原体肺炎患儿血清 S100A9 水平升高,与重症肺炎支原体肺炎病情严重程度有关,S100A9 水平对评估重症肺炎支原体肺炎预后不良具有较高的预测价值。本研究中,肝损伤组脓毒症患者血清 S100A9 水平高于无肝损伤组,其水平升高是影响肝损伤发生的危险因素,S100A9 可能不仅反映炎症反应程度,还可能介导炎症细胞因子释放和肝细胞损害的过程,考虑到儿童在免疫调控能力上存在发育不成熟的特点,S100A9 的异常升高可能对肝组织形成更持久或过度的炎症反应刺激,提示其在小儿脓毒症肝损伤中具有更高敏感度与临床价值。

TRAF6 参与 Toll 样受体和白介素信号的下游传导,可介导 NF- κ B 通路的激活,从而增加促炎细胞因子的转录,导致炎症反应和组织损伤^[17-18]。有研究发现,脓毒症并发肺损伤患者血清 TRAF6 mRNA 表达升高,血清 TRAF6 mRNA 可作为预测脓毒症并发肺损伤的生物标志物^[19]。杨威等^[20]研究发现,外周血 TRAF6 表达与重症急性胰腺炎患者并发肝损伤有关,且外周血 TRAF6 对重症急性胰腺炎患者发生肝损伤

的预测效能较高。本研究中,肝损伤组脓毒症患儿血清 TRAF6 水平高于无肝损伤组,其水平升高是影响肝损伤发生的危险因素,原因可能是 TRAF6 在调控 Kupffer 细胞活化及肝内炎性反应放大中发挥重要作用,儿童在应对高负荷炎性反应时更易诱发免疫失衡,TRAF6 的持续激活可能导致肝组织内促炎环境长期存在,诱导肝细胞凋亡或坏死。对比既往研究,本研究提示 TRAF6 可能是儿童肝脏特异性炎性反应损伤中的关键信号节点之一。

PRDX1 作为过氧化氢还原酶,参与维持细胞内氧化还原稳态,在感染性疾病中,其表达上调有助于清除活性氧,但同时也能激活免疫反应并促进炎性因子的释放^[21]。李青等^[22]研究发现,血清 PRDX1 水平升高与自身免疫性肝病患者肝功能、疾病活动性密切相关,且对自身免疫性肝病患者具有一定临床评估价值。Zhang 等^[8]研究发现,急性肝损伤患者血清 PRDX1 水平升高,其升高是影响肝损伤发生的危险因素,可能是机体应对氧化应激的代偿反应,但在炎性反应持续激活状态下反而可能加剧组织损害,形成“抗氧化-促炎”协同失衡机制,提示其在脓毒症肝损伤中发挥重要作用。

从三者的生物学特性来看,S100A9 代表了炎症反应的快速放大机制,TRAF6 涉及免疫信号调控和细胞因子应答,而 PRDX1 则体现氧化应激的应激—损伤双相效应,三者作用机制上既相互独立又可能协同放大肝脏损伤信号,因此联合检测所显示出的高 AUC 值具有合理的生物学基础,这种整合炎症反应、免疫与氧化应激信号的联合预测方式,有望为临床提供更全面的评估工具,早期识别高风险患儿,指导精准干预^[23-24]。此外,本研究中肝损伤组患儿 APACHE II 评分、SOFA 评分、AST 与 ALT 水平升高,提示肝功能异常可能不仅是脓毒症的并发症,也是系统性病情进展的标志,进一步强调了其在早期评估脓毒症病情进展中的临床价值,联合评分与生物标志物检测,或可形成更精确的风险分层模型。

4 结 论

综上所述,APACHE II 评分及 AST、ALT、S100A9、TRAF6、PRDX1 水平均高是影响脓毒症患儿继发肝损伤的危险因素,联合检测血清 S100A9、TRAF6、PRDX1 水平对脓毒症患儿继发肝损伤的预测价值更高。但本研究因样本量有限,又是单中心研究,因此存在一定局限,未来会进一步扩大样本量并结合多中心研究,以提升研究结果的准确性与推广性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨峰霞:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;廖凯丽:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;吴思菲:实施研究过程,资料搜集整理;房春晓:进行统计学分析

参考文献

- [1] Saini K, Bolia R, Bhat NK. Incidence, predictors and outcome of sepsis-associated liver injury in children: A prospective observational study[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(4): 1699-1707. DOI: 10.1007/s00431-022-04374-2.
- [2] 符艺影, 冯小伟, 林坚, 等. 血清 miR-122a、MIF 和 HMGB1 对儿童脓毒症并发肝损伤的预测价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(9): 1428-1432. DOI: 10.11816/cn.ni.2024-231334.
- [3] Liang H, Song H, Zhang X, et al. Metformin attenuated sepsis-related liver injury by modulating gut microbiota[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 815-828. DOI: 10.1080/22221751.2022.2045876.
- [4] 潘玉. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对脓毒症患儿急性肝损伤的预测价值[J]. *中外医药研究*, 2024, 3(28): 158-160. DOI: 10.3969/j.issn.2096-6229.2024.28.052.
- [5] 张春林. 患儿脓毒症继发肝损伤的危险因素及血清高尔基体跨膜糖蛋白 73、微小 RNA-122a 水平变化[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(2): 236-238. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2020.02.036.
- [6] Zhang Y, Wu F, Teng F, et al. Deficiency of S100A9 alleviates sepsis-induced acute liver injury through regulating AKT-AMPK-dependent mitochondrial energy metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2112. DOI: 10.3390/ijms26030935.
- [7] Feng D, Guo R, Liao W, et al. Plantamajoside alleviates acute sepsis-induced organ dysfunction through inhibiting the TRAF6/NF- κ B axis[J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 897-906. DOI: 10.1080/13880209.2023.2215849.
- [8] Zhang Y, Zhang X, Zhang M, et al. Hepatocytes-derived Prdx1 regulates macrophage phenotypes via TLR4 activation in acute liver injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 127(1): 111439. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111439.
- [9] Kobashi H, Toshimori J, Yamamoto K. Sepsis-associated liver injury: Incidence, classification and the clinical significance[J]. *Hepatol Res*, 2013, 43(3): 255-266. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01069.x.
- [10] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(6): 557-581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.06.021.
- [11] Coccolini F, Catena F, Moore EE, et al. WSES classification and guidelines for liver trauma[J]. *World J Emerg Surg*, 2016, 11(1): 50. DOI: 10.1186/s13017-016-0105-2.
- [12] Xu X, Yang T, An J, et al. Liver injury in sepsis: Manifestations, mechanisms and emerging therapeutic strategies[J]. *Front Immunol*, 2025, 16(1): 1575554. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1575554.
- [13] 刘斐, 姚杰, 张丽蓉, 等. 32 例脓毒症相关性肝损伤患者临床特征及其影响因素分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2025, 28(1): 76-79. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2025.01.020.
- [14] Xia P, Ji X, Yan L, et al. Roles of S100A8, S100A9 and S100A12

in infection, inflammation and immunity [J]. Immunology, 2024, 171(3):365-376. DOI:10.1111/imm.13722.

[15] 王敬, 杨忠会, 王贤, 等. CAL、S100A8、S100A9 对新生儿败血症早期诊断及病情判断的临床价值[J]. 中国妇幼健康研究, 2024, 35(9):64-70. DOI:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.09.010.

[16] 彭海琳, 王从贵, 周天珍, 等. 重症肺炎支原体肺炎患儿血清 IL-17A、S100A8、S100A9 表达及在预后判断中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(24):3010-3015. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.24.013.

[17] 王敏, 周静, 马芮, 等. 妊娠期高血压疾病孕妇血清 TRAF6、CTRP9 水平与胎儿生长受限的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2025, 24(3):323-327. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.03.013.

[18] 赵文琪, 张震, 夏洪莲, 等. 右美托咪定对横纹肌溶解致急性肾损伤肾组织中 MyD88 和 TRAF6 蛋白的影响[J]. 中国医药科学, 2022, 12(23):31-34. DOI:10.3969/j.issn.2095-0616.2022.23.009.

[19] 唐永军, 张红玉, 吴勤奋. 血清 miR-98-5p、TRAF6 mRNA 表达与脓毒症并发肺损伤的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(25):11-15. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2022.25.003.

[20] 杨威, 黄咏宁, 吕元博, 等. 重症急性胰腺炎患者外周血 TLR4、TRAF6 的表达及与并发肝损伤的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(12):18-23. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2023.12.004.

[21] He Y, Peng Y, Tao L, et al. Peroxiredoxin-1 aggravates lipopolysaccharide-induced septic shock via promoting inflammation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 527(4):861-865. DOI:10.1016/j.bbrc.2020.04.149.

[22] 李青, 周路艳, 谭智, 等. 自身免疫性肝病患者血清 PRDX1、PTEN 水平及其与肝功能、疾病活动性的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(14):1682-1686. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.14.004.

[23] 王历, 彭适, 蔡馨, 等. 血清 PKM2 与 PCT 联合对脓毒症患者的诊断价值研究[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(12):1233-1237. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.12.001.

[24] 田广, 钱少兵, 沙艳萍, 等. 白介素-6、降钙素原和血清淀粉样蛋白 A 联合检测在脓症患者中的应用价值[J]. 河北医药, 2024, 46(2):250-253. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2024.02.020.

(收稿日期:2025-06-24)

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。仅需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.1671-6450.2025.11.015

论著 · 临床

FBXO45、SLC7A2 在乳腺癌患者中的表达及其对术后复发转移的预测价值

吴菲,袁媛,何凡,杜秋丽,阮剑

基金项目:湖北省知识创新专项自然科学基金(2018CFC831)

作者单位:430030 湖北省武汉市第一医院甲状腺乳腺外科

通信作者:阮剑,E-mail:hbwhruanjian@163.com



【摘要】目的 探讨血清 F 盒蛋白 45 (FBXO45)、溶质载体家族 7 成员 2 (SLC7A2) 在乳腺癌患者中的表达及其对术后复发转移的预测价值。**方法** 选取 2022 年 10 月—2023 年 10 月武汉市第一医院甲状腺乳腺外科手术治疗的乳腺癌患者 106 例为乳腺癌组,根据是否复发转移将其分为复发亚组 ($n=29$)、未复发亚组 ($n=77$),另选取同期乳腺良性病变患者 106 例为乳腺良性变组。采用 ELISA 法检测血清 FBXO45、SLC7A2 水平;多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者术后复发转移的影响因素;受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 FBXO45、SLC7A2 水平对乳腺癌患者术后复发转移的预测价值。**结果** 乳腺癌组血清 FBXO45 水平高于乳腺良性变组,血清 SLC7A2 水平低于乳腺良性变组 ($t/P=9.533/<0.001$, $7.431/<0.001$);复发亚组血清 FBXO45 水平高于未复发亚组,血清 SLC7A2 水平低于未复发亚组 ($t/P=7.852/<0.001$, $7.145/<0.001$);复发亚组临床分期Ⅲ期、淋巴结转移、脉管侵犯比例高于未复发亚组 ($\chi^2/P=12.626/0.002$, $5.667/0.017$, $8.022/0.005$);多因素 Logistic 回归分析显示,临床分期Ⅲ期、淋巴结转移、脉管侵犯、FBXO45 高是乳腺癌患者术后复发转移的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=1.721(1.125\sim2.633)$ 、 $2.128(1.080\sim4.193)$ 、 $2.576(1.133\sim5.856)$ 、 $1.954(1.052\sim3.630)$], SLC7A2 高是独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.585(0.387\sim0.885)$];血清 FBXO45、SLC7A2 水平及二者联合预测乳腺癌患者术后复发转移的 AUC 分别为 0.798、0.801、0.907,二者联合优于各自单独预测 ($Z/P=2.068/0.039$, $2.127/0.033$)。**结论** 乳腺癌患者血清 FBXO45 水平升高、SLC7A2 水平下降,二者联合检测对乳腺癌患者术后复发转移有较高的预测价值。

【关键词】 乳腺癌;F 盒蛋白 45;溶质载体家族 7 成员 2;复发;转移;预测价值

【中图分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

Expression of FBXO45 and SLC7A2 in breast cancer patients and their predictive value for postoperative recurrence and metastasis Wu Fei, Yuan Yuan, He Fan, Du Qiuli, Ruan Jian. Department of Thyroid and Breast Surgery, Wuhan NO.1 Hospital, Hubei, Wuhan 430030, China

Funding program: Natural Science Foundation of Hubei Province for Knowledge Innovation (2018CFC831)

Corresponding author: Ruan Jian, E-mail: hbwhruanjian@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of serum F-box protein 45 (FBXO45) and solute carrier family 7 member 2 (SLC7A2) in patients with breast cancer (BC) and their predictive value for postoperative recurrence and metastasis. **Methods** From October 2022 to October 2023, 106 BC patients who underwent surgical treatment in our hospital were selected as the study group. They were classified into a recurrence group ($n=29$) and a non-recurrence group ($n=77$) based on the presence or absence of recurrence or metastasis. During the same period, 106 patients with benign breast lesions served as the lesion group. ELISA was used to detect serum FBXO45 and SLC7A2 levels. Clinicopathological features and serum marker levels were compared between the recurrence and non-recurrence groups. The influencing factors for postoperative recurrence and metastasis in BC patients were explored. ROC curve analysis was used to evaluate the predictive value of serum FBXO45 and SLC7A2 for postoperative recurrence and metastasis in BC patients. **Results** Compared with the lesion group, the study group showed higher serum FBXO45 ($t/P=9.533/<0.001$, $7.431/<0.001$) and higher serum SLC7A2 ($t/P=7.852/<0.001$, $7.145/<0.001$). The recurrence group had higher proportions of clinical stageⅢ, lymph node metastasis, and vascular invasion than the non-recurrence group ($\chi^2/P=12.626/0.002$, $5.667/0.017$, $8.022/0.005$). Serum FBXO45, SLC7A2, clinical stage, lymph node metastasis, and vascular invasion were identified as influencing factors for postoperative recurrence and me-

tastasis in BC patients [$OR(95\% CI)=1.954(1.052-3.630),1.721(1.125-2.633),2.128(1.080-4.193),2.576(1.133-5.856),0.585(0.387-0.885)$]. The area under the curve (AUC) values of serum FBXO45, SLC7A2, and their combination in predicting postoperative recurrence and metastasis in BC patients were 0.798, 0.801, and 0.907, respectively. The combined prediction was superior to individual predictions (Z combination-FBXO45 = 2.068, Z combination-SLC7A2 = 2.127; $P=0.039$, $P=0.033$). **Conclusion** Serum FBXO45 is significantly increased and serum SLC7A2 is significantly decreased in BC patients. Combined detection of both markers has higher predictive value for postoperative recurrence and metastasis in BC patients.

【Key words】 Breast cancer; F-box protein 45; Solute carrier family 7 member 2; Recurrence; Metastasis; Predictive value

乳腺癌是全球第二大常见癌症,可发生在所有年龄段的女性中,其发病率也日益增加^[1]。目前,临床上主要采用手术切除病灶,对延长患者生存时间有显著成效,但术后因多种因素的影响,易发生复发转移,继而造成预后不良^[2-3]。因此,寻找与乳腺癌患者术后复发转移密切相关的有效标志物,对准确预测患者术后复发转移有积极意义。F 盒蛋白 45 (F-box protein 45, FBXO45) 是构成控制蛋白质降解的 SCF-E3 连接酶复合物,已被确定可调节各种癌症类型的肿瘤发生和肿瘤进展,可作为乳腺癌的潜在治疗靶点和预后生物标志物^[4-5]。溶质载体家族 7 成员 2 (solute carrier family 7 member 2, SLC7A2) 是溶质载体超家族的成员,较低 SLC7A2 表达与癌症的不良预后相关,其可能在恶性肿瘤的发展过程中起肿瘤抑制因子的作用^[6]。FBXO45、SLC7A2 在乳腺癌患者术后复发转移中的预测价值目前尚未明确,本研究拟探讨二者联合检测对乳腺癌患者术后复发转移的预测效能,为临床预后评估提供新思路,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 10 月—2023 年 10 月武汉市第一医院甲状腺乳腺外科手术治疗的乳腺癌患者 106 例为乳腺癌组,均为女性,年龄 33~65 (46.95±7.92) 岁,体质指数 (BMI) 18~27 (23.01±2.41) kg/m²。另选取同期乳腺良性病变患者 106 例为乳腺良性变组,均为女性,年龄 31~64 (45.92±7.63) 岁,BMI 18~26 (22.79±2.35) kg/m²。2 组年龄、BMI 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究获得医院伦理委员会批准 (KY2022-01036),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乳腺癌组符合乳腺癌的相关诊断标准^[7],均接受乳腺癌保乳术治疗,并经病理活检确诊;②乳腺良性病变患者经病理活检确诊。(2) 排除标准:①伴有其他恶性肿瘤者;②伴有严重感染性疾病及免疫功能异常者;③重要脏器功能异常者;④精神及认知异常者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集乳腺癌患者年龄、BMI、家族史、病理类型、临床分期、肿瘤直径、淋巴结转移、脉管侵犯、孕激素受体 (PR)、雌激素受体 (ER) 表达等临床资料。

1.3.2 血清 FBXO45、SLC7A2 水平检测:患者入组后采集空腹肘静脉血 5 ml,离心留取血清置于-80℃冰箱内待测。以 ELISA 法检测血清 FBXO45 (武汉维克赛思科技有限公司试剂盒,货号:EF004961)、SLC7A2 (上海百生跃生物科技有限公司试剂盒,货号:BR5588218) 水平,具体操作步骤严格按照说明书进行。

1.3.3 随访:对乳腺癌患者进行为期 1 年的随访,截止日期为 2024 年 10 月,采取门诊复查、电话随访,术后 3 个月、6 个月、12 个月各随访 1 次。根据随访调查结果统计乳腺癌患者术后复发转移情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或构成比 (%) 表示,组间比较采用 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 回归分析乳腺癌患者术后复发转移的影响因素;受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 FBXO45、SLC7A2 水平对乳腺癌患者术后复发转移的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 FBXO45、SLC7A2 水平比较 乳腺癌组血清 FBXO45 水平高于乳腺良性变组,血清 SLC7A2 水平低于乳腺良性变组 ($P<0.01$),见表 1。

表 1 乳腺癌组与乳腺良性变组血清 FBXO45、SLC7A2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum FBXO45 and SLC7A2 levels in patients of the breast cancer group and the benign breast lesion group

组别	例数	FBXO45 (μg/L)	SLC7A2 (ng/L)
乳腺良性变组	106	5.15±1.28	145.36±19.57
乳腺癌组	106	7.04±1.59	120.45±28.43
t 值		9.533	7.431
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组血清 FBXO45、SLC7A2 水平比较 随访结束,106 例患者中复发 29 例,未复发 77 例。复发亚组血清 FBXO45 水平高于未复发亚组,血清 SLC7A2 水平低于未复发亚组($P<0.01$),见表 2。

表 2 复发亚组与未复发亚组乳腺癌患者血清 FBXO45、SLC7A2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum FBXO45 and SLC7A2 levels between the recurrent subgroup and the non-recurrent subgroup			
组 别	例数	FBXO45($\mu\text{g/L}$)	SLC7A2(ng/L)
未复发亚组	77	6.52 $\pm$ 1.08	129.86 $\pm$ 24.65
复发亚组	29	8.43 $\pm$ 1.21	95.46 $\pm$ 12.83
t 值		7.852	7.145
P 值		<0.001	<0.001

2.3 2 亚组乳腺癌患者临床/病理特征比较 复发亚组临床分期Ⅲ期、淋巴结转移、脉管侵犯比例高于未复发亚组($P<0.05$),见表 3。

表 3 复发亚组与未复发亚组乳腺癌患者临床/病理特征比较

Tab.3 Comparison of clinical/pathological characteristics between the recurrent subgroup and the non-recurrent subgroup of patients				
项 目	未复发亚组 ($n=77$)	复发亚组 ($n=29$)	χ^2/t 值	P 值
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	46.85 $\pm$ 7.53	47.23 $\pm$ 7.65	0.231	0.818
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m^2)	22.95 $\pm$ 2.33	23.16 $\pm$ 2.38	0.411	0.682
家族史[例(%)]	42(54.55)	15(51.72)	0.067	0.795
病理类型[例(%)]			0.301	0.583
浸润型	47(61.04)	16(55.17)		
非浸润型	30(38.96)	13(44.83)		
临床分期[例(%)]			12.626	0.002
Ⅰ期	48(62.34)	10(34.48)		
Ⅱ期	23(29.87)	8(27.59)		
Ⅲ期	6(7.79)	11(37.93)		
肿瘤直径[例(%)]			0.452	0.501
<2 cm	48(62.34)	16(55.17)		
≥ 2 cm	29(37.66)	13(44.83)		
淋巴结转移[例(%)]	28(36.36)	18(62.07)	5.667	0.017
脉管侵犯[例(%)]	32(41.56)	21(72.41)	8.022	0.005
PR 阳性[例(%)]	34(44.16)	11(37.93)	0.334	0.563
ER 阳性[例(%)]	38(49.35)	19(65.52)	2.215	0.137
术后放疗[例(%)]	52(67.53)	18(62.07)	0.280	0.596
术后化疗[例(%)]	55(71.43)	22(75.86)	0.208	0.648

2.4 多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者术后复发转移的影响因素 以乳腺癌患者术后复发转移为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述 $P<0.05$ 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:临床分期Ⅲ期、淋巴结转移、脉管侵

犯、FBXO45 高是乳腺癌患者术后复发转移的独立危险因素,SLC7A2 高是独立保护因素($P<0.05$),见表 4。

表 4 影响乳腺癌患者术后复发转移的多因素 Logistic 回归分析

Tab.4 Logistic regression analysis of factors affecting postoperative recurrence and metastasis of patients						
项 目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
临床分期Ⅲ期	0.543	0.217	6.259	0.012	1.721	1.125~2.633
淋巴结转移	0.755	0.346	4.764	0.029	2.128	1.080~4.193
脉管侵犯	0.946	0.419	5.100	0.024	2.576	1.133~5.856
FBXO45 高	0.670	0.316	4.494	0.034	1.954	1.052~3.630
SLC7A2 高	-0.536	0.211	6.456	0.011	0.585	0.387~0.885

2.5 血清 FBXO45、SLC7A2 水平对乳腺癌患者术后复发转移的预测价值 绘制血清 FBXO45、SLC7A2 水平预测乳腺癌患者术后复发转移的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 FBXO45、SLC7A2 水平及二者联合预测乳腺癌患者术后复发转移的 AUC 分别为 0.798、0.801、0.907,二者联合优于血清 FBXO45、SLC7A2 水平各自单独预测($Z/P=2.068/0.039$ 、 $2.127/0.033$),见表 5、图 1。

表 5 血清 FBXO45、SLC7A2 水平对乳腺癌患者术后复发转移的预测价值

Tab.5 Predictive value of serum FBXO45 and SLC7A2 for post-operative recurrence and metastasis in breast cancer patients						
变 量	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
FBXO45	7.45 $\mu\text{g/L}$	0.798	0.709~0.870	0.724	0.805	0.529
SLC7A2	105.47 ng/L	0.801	0.712~0.872	0.655	0.818	0.473
二者联合		0.907	0.835~0.955	0.931	0.805	0.736

3 讨 论

乳腺癌是女性中最常见的癌症,以独特的流行病学模式和显著的异质性为特征,目前仍然是女性恶性肿瘤相关死亡的主要原因之一^[8]。乳腺癌病因较为复杂,遗传、环境和生活方式因素的复杂相互作用影响乳腺癌的全球分布,通过增生、癌前病变和原位癌等步骤驱动正常细胞转化的过程,可由各种环境因素或暴露于高雌激素因子引起的种系突变和随后的第二次体细胞突变导致基因组变化的积累,且 DNA 损伤或突变发展到一定程度,超过自我修复的极限,会导致乳腺癌的发生^[9-10]。大多数乳腺癌患者即使通过手术治疗,术后复发转移的发生率仍较高,对患者生活质量及心理健康造成严重影响^[11]。因此,为降低乳腺癌患者的

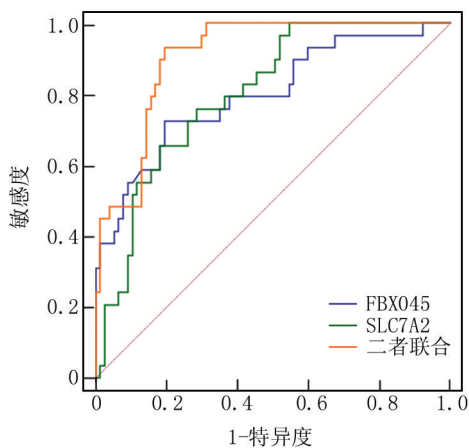


图 1 血清 FBXO45、SLC7A2 水平预测乳腺癌患者术后复发转移的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting postoperative recurrence and metatasic in breast patients using serum FBXO45 and SLC7A2

病死率,尽快寻找有效指标预测乳腺癌术后复发转移的风险,可为改善预后状况提供一定指导。

FBXO45 是一种非典型的 E3 泛素连接酶,可促进一些控制细胞存活或 DNA 损伤关键分子的泛素依赖性蛋白水解,能够作为癌基因促进癌细胞存活、肿瘤生长和化疗耐药性,并与癌症的不良预后及乳腺癌或前列腺癌中 EMT 相关转录因子的降解有关^[12]。Zhang 等^[13]研究发现,FBXO45 在膀胱癌细胞中表达水平显著升高,敲低 FBXO45 后,膀胱癌细胞的增殖被阻断、迁移和侵袭能力降低,并提高了凋亡率,提示 FBXO45 高表达加速膀胱癌细胞增殖、迁移,可能在癌症患者复发转移中扮演重要角色。Shao 等^[14]研究发现,FBXO45 在三阴性乳腺癌患者中显著升高,而 TWIST1 与 FBXO45 表达水平在三阴性乳腺癌肿瘤组织中呈负相关,FBXO45 调节三阴性乳腺癌细胞中 TWIST1 的表达,同时,FBXO45 的下调在体内和体外阻断了 RBX1 基因敲低引起的侵袭和转移,表明 RBX1 以 FBXO45-TWIST1 依赖性方式加速三阴性乳腺癌的转移,推测干预 FBXO45 可能是三阴性乳腺癌治疗的潜在策略。本研究结果发现,乳腺癌患者血清 FBXO45 水平高于良性病变患者,且乳腺癌术后复发转移患者的 FBXO45 水平高于未复发转移患者,表明 FBXO45 高表达可能参与乳腺癌患者术后复发转移的发展进程,并在其中可能发挥极其重要的作用,其作用机制可能是 FBXO45 可通过泛素化降解细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,使细胞周期加速发展,在乳腺癌细胞中,可能导致细胞增殖失控,促进肿瘤细胞的快速分裂和生

长,从而推动乳腺癌的复发转移^[15]。Zheng 等^[16]研究显示,FBXO45 在乳腺癌患者中明显升高,FBXO45 的上调促进乳腺癌中的细胞增殖,而 FBXO45 沉默诱导细胞凋亡,且 FBXO45 表达与乳腺癌患者生存率低有关,推测 FBXO45 上调可能与乳腺癌患者复发转移有紧密联系。本研究发现,血清 FBXO45 是乳腺癌患者术后复发转移的影响因素,且血清 FBXO45 预测乳腺癌术后复发转移的 AUC 较高,表明血清 FBXO45 有可能成为预测乳腺癌患者术后复发转移的潜在特异性标志物。

SLC7A2 是一种跨膜转运蛋白,可以将阳离子氨基酸转运到细胞中,有助于抗肿瘤药物的细胞内递送,可通过激活多个信号级联反应对转移性肿瘤的发展产生潜在的调节作用,可能在多个肿瘤中作为肿瘤抑制基因发挥作用^[17]。Jiang 等^[18]研究发现,非小细胞肺癌患者 SLC7A2 水平呈低表达,较低的 SLC7A2 表达与非小细胞肺癌较差的生存期相关,表明 SLC7A2 低表达与患者预后不良密切相关,这可能是因为 SLC7A2 基因转录本的水平与巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞浸润的程度相关,其低表达进一步促进癌细胞的增殖与侵袭。有研究报道,SLC7A2 在三阴性乳腺癌患者中下调,其低水平与临床分期、淋巴结转移有关,提示 SLC7A2 水平变化可能对乳腺癌患者预后发展有较大影响^[19]。本研究发现,乳腺癌患者中 SLC7A2 水平明显低于良性病变患者,乳腺癌复发转移患者的 SLC7A2 水平明显低于未复发转移者,提示 SLC7A2 低表达可能参与乳腺癌细胞侵袭、转移等恶性行为的发展过程,这可能与 SLC7A2 介导精氨酸等阳离子氨基酸的转运有关,精氨酸在乳腺癌等多种肿瘤的进展中起关键性作用,低表达的 SLC7A2 可能促进乳腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移,从而对预后产生消极影响^[20]。Du 等^[21]研究发现,乳腺癌患者 SLC7A2 水平明显下降,且经多因素 Cox 分析显示 SLC7A2 是乳腺癌患者预后结局的影响因素,表明 SLC7A2 水平变化可能反映乳腺癌患者预后发展的状况,推测可能对预测乳腺癌患者术后复发转移有一定的辅助作用。本研究发现,血清 SLC7A2 是乳腺癌患者术后复发转移的影响因素,血清 SLC7A2 预测乳腺癌患者术后复发转移的 AUC 较高,表明 SLC7A2 对乳腺癌患者术后复发有较好的预测价值,有望成为预测乳腺癌患者术后复发转移的潜在指标,血清 SLC7A2 低于 105.47 ng/L 时,患者发生复发转移的风险较高,可能为改善乳腺癌术后预后提供一定参考。此外,临床分期Ⅲ期、淋巴结转移、脉管侵犯是乳腺癌患者术后复发

转移的危险因素,提示医生关注这几个指标情况,避免病情进一步发展。本研究发现血清 FBXO45、SLC7A2 联合预测乳腺癌患者术后复发转移的 AUC 优于各指标单独预测,表明二者联合检测对乳腺癌患者术后复发转移有更高的预测价值,可能有助于提高乳腺癌患者生存时间及改善预后结局发展。

4 结 论

综上所述,乳腺癌患者血清 FBXO45 水平明显升高,血清 SLC7A2 水平明显下降,二者联合检测对乳腺癌患者术后复发转移有更高的预测价值。但是,血清 FBXO45、SLC7A2 参与乳腺癌术后复发转移的具体发病机制仍需进一步探讨,后续将会增加研究内容进一步验证本研究结果。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

吴菲、袁媛:选择课题,研究构思,课题设计,数据获取;何凡、杜秋丽:提出研究思路,分析试验数据,论文撰写;阮剑:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] Ben-Dror J, Shalamov M, Sonnenblick A. The history of early breast cancer treatment[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(6):960. DOI: 10.3390/genes13060960.
- [2] Criscitiello C, Corti C. Breast cancer genetics: Diagnostics and treatment[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(9):1593. DOI: 10.3390/genes13091593.
- [3] Andreani C, Bartolacci C, Persico G, et al. SIRT6 promotes metastasis and relapse in HER2-positive breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):22000. DOI: 10.1038/s41598-023-49199-7.
- [4] Liu Y, Pan B, Qu W, et al. Systematic analysis of the expression and prognosis relevance of FBXO family reveals the significance of FBXO1 in human breast cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):130. DOI: 10.1186/s12935-021-01833-y.
- [5] Wu L, Yu K, Chen K, et al. Fbxo45 facilitates pancreatic carcinoma progression by targeting USP49 for ubiquitination and degradation[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3):231. DOI: 10.1038/s41419-022-04675-2.
- [6] Xia S, Wu J, Zhou W, et al. SLC7A2 deficiency promotes hepatocellular carcinoma progression by enhancing recruitment of myeloid-derived suppressors cells[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6):570. DOI: 10.1038/s41419-021-03853-y
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8):609-679. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.08.009.
- [8] Upadhyay R, Bazan JG. Advances in radiotherapy for breast cancer[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2023, 32(3):515-536. DOI: 10.1016/j.soc.2023.03.002.
- [9] Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): Results

from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(1):77-90. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00694-5.

- [10] Xiong X, Zheng LW, Ding Y, et al. Breast cancer: Pathogenesis and treatments[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1):49. DOI: 10.1038/s41392-024-02108-4.
- [11] Mouabbi JA, Hassan A, Lim B, et al. Invasive lobular carcinoma: An understudied emergent subtype of breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 193(2):253-264. DOI: 10.1007/s10549-022-06572-w.
- [12] Wang Q, Xu C, Cai R, et al. Fbxo45-mediated NP-STEP46 degradation via K6-linked ubiquitination sustains ERK activity in lung cancer[J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(16):3017-3033. DOI: 10.1002/1878-0261.13290.
- [13] Zhang W, Liu Q, Zhang J, et al. FBXO45 knockdown restrains the progression of bladder cancer via the ERK/Cyclin D1/CDK4 pathway[J]. *Arch Esp Urol*, 2024, 77(7):796-804. DOI: 10.1002/1878-0261.13290.
- [14] Shao J, Feng Q, Jiang W, et al. E3 ubiquitin ligase RBX1 drives the metastasis of triple negative breast cancer through a FBXO45-TWIST1-dependent degradation mechanism[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(13):5493-5510. DOI: 10.18632/aging.204163.
- [15] Kim HY, Kim YM, Hong S. DNAB9 suppresses the metastasis of triple-negative breast cancer by promoting FBXO45-mediated degradation of ZEB1[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5):461. DOI: 10.1038/s41419-021-03757-x.
- [16] Zheng M, Wu L, Xiao R, et al. Fbxo45 facilitates the malignant progression of breast cancer by targeting Bim for ubiquitination and degradation[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1):619. DOI: 10.1186/s12885-024-12382-8.
- [17] Song K, Li Y, Yang K, et al. Regulatory effects of SLC7A2-CPB2 on lymphangiogenesis: A new approach to suppress lymphatic metastasis in HNSCC[J]. *Cancer Med*, 2024, 13(19):e70273. DOI: 10.1002/cam4.70273.
- [18] Jiang S, Zou J, Dong J, et al. Lower SLC7A2 expression is associated with enhanced multidrug resistance, less immune infiltrates and worse prognosis of NSCLC[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1):9. DOI: 10.1186/s12964-022-01023-x.
- [19] Sun Y, Li Y, Jiang C, et al. SLC7A2-mediated lysine catabolism inhibits immunosuppression in triple negative breast cancer[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2024, 34(5):31-43. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2024052503.
- [20] Qin H, Sun R, Guo X, et al. R1OK3 promotes mTORC1 activation by facilitating SLC7A2-mediated arginine uptake in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(4):1039-1051. DOI: 10.18632/aging.204528.
- [21] Du F, Zheng F, Han Y, et al. Novel immune-related gene signature for risk stratification and prognosis of survival in ER (+) and/or PR (+) and HER2 (-) breast cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13(1):820437. DOI: 10.3389/fphar.2022.820437.

(收稿日期:2025-05-22)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.016

论著 · 临床

不同临床分期激素性股骨头坏死患者血清受体相互作用蛋白激酶水平特征分析

日夏提·帕尔哈提, 艾克热木江·阿尔肯, 翟生, 齐振飞, 吕青

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01C426)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第五附属医院创伤外科(日夏提·帕尔哈提、翟生、吕青), 骨科中心

(艾克热木江·阿尔肯、齐振飞)

通信作者: 吕青, E-mail: 43022886@qq.com



【摘要】目的 探讨不同临床分期激素性股骨头坏死患者血清受体相互作用蛋白激酶(RIPK)水平的差异, 分析 RIPK 与激素性股骨头坏死病情进展的相关性。方法 选取 2022 年 1 月—2025 年 1 月就诊于新疆医科大学第五附属医院创伤外科的激素性股骨头坏死患者 267 例作为病例组, 另外选取同期医院健康体检者 40 例为健康对照组。病例组患者根据 Ficat 分期标准划分为 I 期~IV 期。比较 2 组、不同分期患者血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 水平特征的差异; Spearman 相关性分析血清各 RIPK 亚型水平与激素性股骨头坏死临床分期的相关性。结果 激素性股骨头坏死患者 267 例, 其中 Ficat I 期 65 例(24.3%)、II 期 78 例(29.2%)、III 期 69 例(25.8%)、IV 期 55 例(20.7%); 病例组患者血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 水平均高于健康对照组($t/P=9.936/<0.001$ 、 $10.744/<0.001$ 、 $13.996/<0.001$ 、 $10.016/<0.001$); 随着临床分期进展, 血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 水平均依次升高($F/P=62.221/<0.001$ 、 $77.028/<0.001$ 、 $58.896/<0.001$ 、 $57.522/<0.001$); Spearman 相关性分析表明激素性股骨头坏死患者血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 水平均与 Ficat 分期呈显著正相关($r_s=0.611$ 、 0.733 、 0.660 、 0.704 , 均 $P<0.01$)。结论 激素性股骨头坏死患者血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 水平显著升高, 且随着 Ficat 分期的进展各 RIPK 水平逐渐升高, RIPK 家族成员与激素性股骨头坏死的病情严重程度密切相关。

【关键词】 激素性股骨头坏死; 受体相互作用蛋白激酶; 相关性

【中图分类号】 R681.8 【文献标识码】 A

Characteristics of serum receptor-interacting protein kinase levels in patients with glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head at different clinical stages Rixiati Paerhati*, Aikeremujiang Aerken, Zhai Sheng, Qi Zhenfei, Lyu Qing. * Department of Trauma Surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830000, China

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2021D01C426)

Corresponding author: Lyu Qing, E-mail: 43022886@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the differences in serum receptor-interacting protein kinase (RIPK) levels among patients with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head (SONFH) at different clinical stages, and to analyze the correlation between RIPK and the progression of SONFH. Methods A total of 267 patients with SONFH who were treated in the Department of Traumatic Surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2022 to January 2025 were selected as the case group, and 40 healthy subjects who underwent physical examination in the same hospital during the same period were selected as the healthy control group. Patients in the case group were classified into stages I to IV according to the Ficat staging criteria. The differences in serum levels of RIPK1, RIPK2, RIPK3, and RIPK4 were compared between the two groups and among patients with different stages. Spearman correlation analysis was used to evaluate the correlation between serum levels of each RIPK subtype and the clinical staging of SONFH. Results Among the 267 patients with SONFH, 65 cases (24.3%) were in Ficat stage I, 78 cases (29.2%) in stage II, 69 cases (25.8%) in stage III, and 55 cases (20.7%) in stage IV. The serum levels of RIPK1, RIPK2, RIPK3, and RIPK4 in the case group were significantly higher than those in the healthy control group ($t/P=9.936/<0.001$, $10.744/<0.001$, $13.996/<0.001$, $10.016/<0.001$). With the progression of clinical staging (from stage I to IV), the serum levels of RIPK1, RIPK2, RIPK3, and RIPK4 increased sequentially

($F/P=62.221/<0.001$, $77.028/<0.001$, $58.896/<0.001$, $57.522/<0.001$). Spearman correlation analysis showed that serum levels of RIPK1, RIPK2, RIPK3, and RIPK4 in patients with SONFH were significantly positively correlated with Ficat staging ($r_s=0.611, 0.733, 0.660, 0.704$, all $P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of RIPK1, RIPK2, RIPK3, and RIPK4 in patients with SONFH are significantly higher than those in the healthy control group, and these RIPK levels gradually increase with the progression of Ficat staging. This suggests that members of the RIPK family are closely related to the severity of SONFH and may be involved in the progression of the disease.

[Key words] Glucocorticoid-induced osteonecrosis of the demoral head; Receptor-interacting protein kinase; Correlation

激素性股骨头坏死是非创伤性股骨头坏死的常见类型,在所有非创伤性股骨头坏死病例中占比高达40%~60%^[1]。目前临床上常用的激素性股骨头坏分期系统有 Ficat 分期、ARCO 分期等^[2-3]。不同的分期系统在指导临床治疗和评估预后方面均发挥了重要作用,但如何更准确、快捷判断激素性股骨头坏死患者的临床分期及病情仍是临床亟待解决的关键问题。血清受体相互作用蛋白激酶(receptor-interacting protein kinase, RIPK)家族在细胞凋亡、坏死性凋亡等过程中发挥着关键作用^[4-6]。近年来,有研究发现 RIPK 家族成员在多种疾病的发生发展过程中表达异常,其中 RIPK1 激酶活性升高可促进骨细胞凋亡水平,从而导致糖皮质激素暴露后骨修复能力下降^[7-8];RIPK3 介导的坏死性凋亡与股骨头内炎性因子水平升高呈正相关,可加速骨结构破坏^[9-10]。然而,目前尚不清楚 RIPK 家族成员在激素性股骨头坏死发病机制中的确切作用和临床意义。基于此,本研究旨在通过检测不同临床分期激素性股骨头坏死患者血清 RIPK 亚型水平特征,分析 RIPK 水平特征及与临床分期的相关性,为激素性股骨头坏死的早期诊断、病情评估提供潜在的生物标志物,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2025 年 1 月就诊于新疆医科大学第五附属医院创伤外科的激素性股骨头坏死患者 267 例作为病例组。另外选取同期医院健康体检者 40 例为健康对照组,健康对照人群无任何髋关节疾病症状和体征,通过详细的问诊、体格检查及髋关节 X 线检查进行排除。病例组患者平均病程(3.42±1.23)个月,2 组人员性别、年龄、吸烟史、饮酒史、糖尿病病史、高血压病史等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(20211019034),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有明确的糖皮质激素使用史,使用剂量、疗程符合临床常见导致股骨头坏死的情况;②符合 Ficat 分期诊断标准^[11],通过髋

表 1 健康对照组和病例组临床特征比较
Tab.1 Comparison of clinical characteristics between healthy control group and case group

指 标	健康对照组 (<i>n</i> = 40)	病例组 (<i>n</i> = 267)	<i>t</i> /χ ² 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			0.442	0.506
男	25(62.5)	152(56.9)		
女	15(37.5)	115(43.1)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	48.00±5.57	47.17±7.24	0.696	0.487
不良嗜好[例(%)]				
吸烟史	20(50.0)	120(44.9)	0.359	0.549
饮酒史	14(35.0)	89(33.3)	0.043	0.835
基础病[例(%)]				
糖尿病	6(15.0)	30(11.2)	0.182	0.670
高血压	8(20.0)	46(17.2)	0.184	0.668

关节正位 X 线、蛙式位 X 线及磁共振成像(MRI)等影像学检查进行综合判断;③年龄>18 岁。(2)排除标准:①合并其他原因导致的股骨头坏死,包括创伤性股骨头坏死、酒精性股骨头坏死等;②合并髋关节发育不良、类风湿性关节炎累及髋关节、髋关节肿瘤等严重的髋关节疾病;③存在严重的肝肾功能障碍;④合并恶性肿瘤或自身免疫性疾病活动期;⑤入组前 3 个月内使用过化疗药物或免疫抑制剂。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 股骨头坏死范围、程度评估:依据 ARCO 分期和 Ficat 分期标准共同判定^[11],采用双盲法对病例组患者进行分期。ARCO 分期和 Ficat 分期主要依据患者的临床症状、体征及影像学检查结果进行判断:(1)Ⅰ期:患者无明显临床症状或仅轻微髋关节疼痛,X 线检查显示股骨头外形正常,但骨扫描或 MRI 检查可能发现股骨头内有异常信号,组织学可见骨坏死证据;(2)Ⅱ期:患者髋关节疼痛加重且活动受限,X 线检查可见股骨头密度不均,出现硬化带、囊性变或骨质疏松,但股骨头形态完整且无软骨下塌陷,CT/MRI 可清晰显示骨小梁破坏、囊性变,股骨头轮廓正常;(3)Ⅲ期:患者疼痛显著,活动严重受限且可伴跛行,X 线检查可见股骨头软骨下骨塌陷,出现新月征但股骨头整

体轮廓未明显变形,关节间隙正常,CT/MRI 明确显示软骨下骨折、局部骨塌陷,骨髓水肿加重;(4)Ⅳ期:患者疼痛剧烈且关节功能严重丧失,出现骨性关节炎表现,X 线检查可见股骨头显著塌陷、变形,关节间隙变窄且髌臼受累,继发髌关节骨关节炎。

1.3.2 血清 RIPK 水平检测:在患者清晨空腹/健康对照组体检时采集肘静脉血 5 ml,在 4℃ 条件下离心留取上层血清备检,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 水平。试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司(货号:ml106373、ml107644、ml060654),严格按照试剂盒说明书进行操作;并在 Multiskan GO 全波长酶标仪(购自赛默飞世尔科技公司)450 nm 波长处测定各孔的吸光度(OD 值),根据各试剂盒中标准品的 OD 值绘制标准曲线,通过标准曲线计算出待测血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 的浓度。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 26.0 进行数据统计学分析。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用 One-way ANOVA 方差分析,进一步采用 SNK- q 检验进行两两比较;计数资料以频数/构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关分析探讨血清各 RIPK 亚型水平与激素性股骨头坏死临床分期的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病例组激素应用及临床分期情况 激素性股骨头坏死患者 267 例,160 例患者应用泼尼松,使用剂量 20.0~68.0 mg/d,平均(45.03±12.10)mg/d,疗程 2~12 个月,平均(6.59±2.10)月;107 例患者应用甲泼尼龙,使用剂量 15.0~55.0 mg/d,平均(35.85±9.38)mg/d,疗程 3~14 个月,平均(7.18±2.35)月。依据 ARCO 分期和 Ficat 分期标准共同判定:Ⅰ期 65 例(24.3%)、Ⅱ期 78 例(29.2%)、Ⅲ期 69 例(25.8%)、Ⅳ期 55 例(20.7%)。

2.2 2 组血清 RIPK 水平比较 病例组患者血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 水平均高于健康对照组($P<0.01$),见表 2。

2.3 不同分期患者血清 RIPK 水平比较 随着临床分期(Ⅰ→Ⅳ期)进展血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 水平均依次升高($P<0.01$),见表 3。

2.4 临床分期与血清 RIPK 水平的相关性 对激素性股骨头坏死患者 Ficat 分期进行赋值:Ⅰ期=1、Ⅱ期=2、Ⅲ期=3、Ⅳ期=4。Spearman 相关性分析表明,激素性股骨头坏死患者血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4

水平均与 Ficat 分期呈显著正相关($r_s=0.611、0.733、0.660、0.704,P$ 均 <0.01)。

表 2 健康对照组和病例组血清 RIPK 水平比较 ($\bar{x}\pm s$,ng/L)

Tab.2 Comparison of serum RIPK levels between healthy control group and case group

指 标	健康对照组 ($n=40$)	病例组 ($n=267$)	t 值	P 值
RIPK1	32.56±6.94	52.69±12.52	9.936	<0.001
RIPK2	25.68±5.82	45.98±11.72	10.744	<0.001
RIPK3	30.25±8.10	59.60±12.88	13.996	<0.001
RIPK4	28.54±6.37	48.22±12.16	10.016	<0.001

表 3 不同分期激素性股骨头坏死患者血清 RIPK 水平比较 ($\bar{x}\pm s$,ng/L)

Tab.3 Comparison of serum RIPK levels among patients with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head at different stages

分期	例数	RIPK1	RIPK2	RIPK3	RIPK4
Ⅰ 期	65	43.00±7.53	35.70±7.41	49.58±8.64	38.83±8.33
Ⅱ 期	78	48.56±8.52	42.56±8.52	55.68±9.31	44.68±10.76
Ⅲ 期	69	56.32±10.04	49.68±9.22	63.25±11.70	51.32±9.60
Ⅳ 期	55	65.45±12.40	58.32±9.20	72.45±10.20	60.45±8.75
F 多期间对比		62.221	77.028	58.896	57.522
P 多期间对比		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

本研究结果显示,病例组患者血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 水平均显著高于健康对照组,提示 RIPK 家族成员在激素性股骨头坏死的发病中可能发挥一定作用。RIPK 家族成员通过调控凋亡与坏死性凋亡信号转导在激素性股骨头坏死中发挥核心作用。RIPK1 具有激酶依赖性和非激酶依赖性双重功能^[12]。RIPK1 通过自身的激酶活性激活下游的半胱天冬酶依赖的凋亡通路或坏死小体依赖的坏死性凋亡通路^[13]。此外,RIPK1 与 RIPK3 结合形成坏死小体会激活 MLKL 通路,导致成骨细胞死亡和炎症因子释放并进一步抑制骨形成,加速股骨头塌陷^[14-15]。RIPK2 主要参与炎症反应和免疫调节。在激素性股骨头坏死患者中,血清 RIPK2 水平升高,提示炎症反应和免疫调节失衡可能参与了疾病的发生发展^[16]。激素的使用可能同时会导致股骨头内的组织细胞释放高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)等损伤相关分子模式(DAMPs)^[17]。DAMPs 可以被免疫细胞表面的模式识别受体识别进而激活 RIPK2 参与的炎症信号通路,导致 NF- κ B 等转录因子的激活并促进炎症因子大量释放^[18]。炎症因子的释放会引发局部炎症反应并导致

血管内皮细胞损伤、影响股骨头的血液供应;同时,炎症因子还会刺激破骨细胞的活性、抑制成骨细胞的功能并进一步破坏股骨头的结构和功能^[19]。

RIPK3 在坏死性凋亡中起核心作用,其水平升高可能意味着坏死性凋亡在激素性股骨头坏死发病过程中较为活跃。糖皮质激素可通过诱导氧化应激显著增加细胞内活性氧(ROS)水平,临床研究和动物模型均表明长期或高剂量激素使用会导致骨髓间充质干细胞(BMSCs)和骨微血管内皮细胞(BMECs)中线粒体功能障碍^[20-21]。ROS 不仅直接损伤 DNA、脂质和蛋白质,还可通过激活内质网应激和 JNK/p38 MAPK 信号通路上调坏死性凋亡关键蛋白 RIPK3 的表达^[22-23]。坏死性凋亡导致的细胞死亡具有强烈促炎特性,会释放 HMGB1、IL-1 β 等 DAMPs 并进一步激活巨噬细胞,加剧局部炎性级联反应,这种病理过程在临床表现为骨小梁微结构破坏、骨细胞凋亡增加及股骨头血供障碍,最终导致股骨头塌陷和关节功能障碍^[24]。RIPK4 与细胞增殖、分化和迁移等过程密切相关。激素可能会抑制骨髓间充质干细胞向成骨细胞的分化,使得成骨细胞数量减少及骨形成能力下降^[25]。同时,激素可能通过上调 RANKL 等通路增强破骨细胞活性及成骨—破骨平衡,使骨吸收超过骨形成^[26]。MAPK 信号通路在调控 BMSCs 成骨分化、线粒体功能及骨再生中起核心作用,其异常激活可能通过干扰自噬或细胞存活加剧骨代谢紊乱^[27]。尽管 RIPK4 的具体作用尚未在激素性股骨头坏死相关研究中明确,但跨膜信号分子对骨细胞功能的调控机制提示,RIPK4 可能通过类似途径影响 MAPK 通路活性进而参与骨修复异常过程^[28]。

本研究还观察到不同分期病例组间血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 水平差异均有统计学意义,且随着分期的进展各 RIPK 水平逐渐升高。进一步通过 Spearman 相关分析发现激素性股骨头坏死患者的临床分期与血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 水平呈显著正相关,提示随着疾病的进展 RIPK 家族成员在激素性股骨头坏死发病机制中的作用逐渐增强。在激素性股骨头坏死的早期,激素对股骨头内细胞的影响相对较小,细胞凋亡和坏死性凋亡等病理过程处于相对较低的水平,因此血清 RIPK 水平升高不明显。同时,炎症反应加剧会导致血管内皮细胞损伤,破坏股骨头微血管系统并引发局部血液供应障碍、加重组织缺血缺氧状态^[29-30]。基于本研究结果,RIPK 有潜力作为激素性股骨头坏死的疾病标志物和治疗靶点。在疾病诊断方面血清 RIPK 水平的检测可以作为一种简单、

便捷的辅助诊断方法,有助于早期发现激素性股骨头坏死并提高诊断的准确性。对于有长期使用激素病史且血清 RIPK 水平升高的患者应高度警惕股骨头坏死的发生,及时进行进一步的影像学检查以便早期诊断和治疗。

本研究也存在一些局限性。首先,本研究样本量相对较小,可能会影响研究结果的普遍性和可靠性。在后续研究中应进一步扩大样本量以更全面地了解激素性股骨头坏死患者血清 RIPK 水平的特征及其与临床分期的相关性。其次,本研究为横断面研究,虽然初步评估了血清 RIPK 水平与激素性股骨头坏死临床分期的相关性,但无法明确 RIPK 水平变化与疾病发生发展的因果关系。后续可开展前瞻性队列研究,对患者进行长期随访以动态监测血清 RIPK 水平的变化,同时应结合影像学检查和临床症状更准确地揭示 RIPK 在激素性股骨头坏死发病过程中的作用机制和动态变化规律。此外,应进一步开展基础研究以验证 RIPK 在激素性股骨头坏死中的作用及相关信号通路,为激素性股骨头坏死的临床治疗及潜在治疗靶点开发提供新思路。

综上所述,激素性股骨头坏死患者血清 RIPK1、RIPK2、RIPK3、RIPK4 水平显著高于健康对照组,且随着 Ficat 分期的进展各 RIPK 水平逐渐升高,提示 RIPK 家族成员与激素性股骨头坏死的病情严重程度密切相关,可能参与了疾病的进展过程。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

日夏提·帕尔哈提:实施研究过程,文章构思、撰写;艾克热木江·阿尔肯:文献调研与整理,文章修改;翟生:实施研究过程,文献调研与整理;齐振飞:数据整理,统计学分析;吕青:指导研究,论文终审

参考文献

- [1] 李欢欢,李军,王秋霞,等.基于股骨头坏死数据库分析激素性股骨头坏死的发病特征[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(7):988-991. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2020.07.010.
- [2] 杨帆.股骨头坏死分期与分型的系统评价及评估一致性研究[D].广州:广州中医药大学,2018.
- [3] 史珊,佟海滨,杨学东,等.股骨头坏死 ARCO 3A 期平片分期准确性及误分期原因分析[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2024,22(4):151-153. DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.04.046.
- [4] 丁京京,卢韵碧.受体相互作用蛋白家族在炎症中的作用研究进展[J].浙江大学学报:医学版,2018,47(1):89-96. DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2018.02.13.
- [5] Pati S, Singh Gautam A, Dey M, et al. Molecular and functional characteristics of receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1) and its therapeutic potential in Alzheimer's disease[J]. Drug Discov Today, 2023,28(12):103750. DOI:10.1016/j.drudis.2023.103750.

- [6] Larochelle J, Tishko RJ, Yang C, et al. Receptor-interacting protein kinase 2 (RIPK2) profoundly contributes to post-stroke neuroinflammation and behavioral deficits with microglia as unique perpetrators [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20 (1): 221. DOI: 10.1186/s12974-023-02907-6.
- [7] 张子浩. RIPK1--RIPK3--线粒体分裂融合失衡介导成骨细胞坏死性凋亡在糖皮质激素性骨质疏松症中的机制研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2024.
- [8] Zhang J, Wei Y, Yue Y, et al. RIPK4 promotes oxidative stress and ferroptotic death through the downregulation of ACSM1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121 (40): e2410628121. DOI: 10.1073/pnas.2410628121.
- [9] Veli Ö, Kaya Ö, Varanda AB, et al. RIPK1 is dispensable for cell death regulation in β -cells during hyperglycemia [J]. *Mol Metab*, 2024, 87: 101988. DOI: 10.1016/j.molmet.2024.101988.
- [10] Shao Y, Wang X, Zhou Y, et al. Pterostilbene attenuates RIPK3-dependent hepatocyte necroptosis in alcoholic liver disease via SIRT2-mediated NFATc4 deacetylation [J]. *Toxicology*, 2021, 461: 152923. DOI: 10.1016/j.tox.2021.152923.
- [11] Jawad MU, Haleem AA, Scully SP. In brief: Ficat classification; avascular necrosis of the femoral head [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2012, 470 (9): 2636-2639. DOI: 10.1007/s11999-012-2416-2.
- [12] 朱小敏, 陈炜, 符钰岚, 等. ZBP1/RIPK1/MLKL 通路介导 AD 小鼠神经元坏死性凋亡的作用研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2025, 41 (6): 1128-1133. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2025.06.009.
- [13] Zhou Y, Wu R, Wang X, et al. Activation of UQCRC2-dependent mitophagy by tetramethylpyrazine inhibits MLKL-mediated hepatocyte necroptosis in alcoholic liver disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 179: 301-316. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.11.008.
- [14] 彭伟, 朱立国, 尹逊路, 等. 基于 RIPK1/RIPK3/MLKL 通路探讨补肾活血方对髓核细胞坏死性凋亡的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2025, 32 (3): 69-75. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202409495.
- [15] Peng P, Nie Z, Sun F, et al. Glucocorticoids induce femoral head necrosis in rats through the ROS/JNK/c-Jun pathway [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11 (1): 312-321. DOI: 10.1002/2211-5463.13037.
- [16] Gao P, Liu H, Huang H, et al. The Crohn Disease-associated ATG16L1-T300A polymorphism regulates inflammatory responses by modulating TLR- and NLR-mediated signaling [J]. *Autophagy*, 2022, 18 (11): 2561-2575. DOI: 10.1080/15548627.2022.2039991.
- [17] Zou C, Liu L, Huang C, et al. Baiying qingmai formulation ameliorates thromboangiitis obliterans by inhibiting HMGB1/RAGE/NF- κ B signaling pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1018438. DOI: 10.3389/fphar.2022.1018438.
- [18] Li Q, Zhang S, Zhou Q, et al. Tocotrienol suppresses colitis-associated cancer progression through TLR4 signaling in a mouse model of colorectal cancer [J]. *Curr Res Toxicol*, 2024, 7: 100196. DOI: 10.1016/j.crttox.2024.100196.
- [19] Peng P, Nie Z, Sun F, et al. Glucocorticoids induce femoral head necrosis in rats through the ROS/JNK/c-Jun pathway [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11 (1): 312-321. DOI: 10.1002/2211-5463.13037.
- [20] 柯志飞, 曹春霞, 尚画雨, 等. RIPK1/RIPK3 介导的程序性坏死在离心运动骨骼肌损伤及修复中的作用 [J]. *中国体育科技*, 2024, 60 (4): 54-63. DOI: 10.16470/j.csst.2024042.
- [21] Yang Y, Jian Y, Liu Y, et al. Mitochondrial maintenance as a novel target for treating steroid-induced osteonecrosis of femoral head: a narrative review [J]. *EFORT Open Rev*, 2024, 9 (11): 1013-1022. DOI: 10.1530/EOR-24-0023.
- [22] 姜旭, 何哲希, 刘露, 等. 骨免疫对激素性股骨头坏死作用的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2025, 33 (6): 523-527, 534. DOI: 10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.110013.
- [23] Zhong Y, Zhang ZH, Wang JY, et al. Zinc finger protein 91 mediates necroptosis by initiating RIPK1-RIPK3-MLKL signal transduction in response to TNF receptor 1 ligation [J]. *Toxicol Lett*, 2022, 356: 75-88. DOI: 10.1016/j.toxlet.2021.12.015.
- [24] Zhang X, Yang Z, Xu Q, et al. Dexamethasone induced osteocyte apoptosis in steroid-induced femoral head osteonecrosis through ROS-mediated oxidative stress [J]. *Orthop Surg*, 2024, 16 (3): 733-744. DOI: 10.1111/os.14010.
- [25] Sun F, Zhou JL, Wei SX, et al. Glucocorticoids induce osteonecrosis of the femoral head in rats via PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway [J]. *Peer J*, 2022, 10: e13319. DOI: 10.7717/peerj.13319.
- [26] Wang J, Zhao C, Zhao W, et al. Deficiency of protein phosphatase 5 resists osteoporosis in diabetic mice [J]. *Heliyon*, 2024, 10 (13): e34027. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e34027.
- [27] 任翔宇, 沈飞, 金玲, 等. 运动促进骨骼肌健康的新视角: 基于 Rac1/PAK1/p38 MAPK 信号通路改善肌生成和糖代谢的研究进展与展望 [J]. *中国体育科技*, 2023, 59 (5): 79-87. DOI: 10.16470/j.csst.2021096.
- [28] Xu X, Liu S, Liu H, et al. Piezo channels: awesome mechanosensitive structures in cellular mechanotransduction and their role in bone [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (12): 6429. DOI: 10.3390/ijms22126429.
- [29] 王晓萍, 张亚衡, 周明旺. 激素性股骨头坏死发病机制研究进展 [J]. *陕西医学杂志*, 2025, 54 (3): 429-432. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2025.03.027.
- [30] Wang P, Shao W, Wang Y, et al. Angiogenesis of avascular necrosis of the femoral head: a classic treatment strategy [J]. *Biomedicines*, 2024, 12 (11): 2577. DOI: 10.3390/biomedicines12112577.

(收稿日期: 2025-06-13)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.017

论著 · 基础

LncRNA RMRP 通过靶向调控 miR-580-3p/RhoA 轴抑制脂多糖诱导的肾小管上皮细胞损伤

韩玲芝, 张雪, 卢祥云, 刘堃, 邵春芝



基金项目: 山东省自然科学基金创新发展联合基金项目(ZR2023LZY176)

作者单位: 266300 山东省青岛市胶州中心医院肾病内科(韩玲芝、张雪、卢祥云、刘堃), 感染性疾病科(邵春芝)

通信作者: 邵春芝, E-mail: 8441411086@qq.com

【摘要】目的 探讨长链非编码核糖核酸(LncRNA)线粒体 RNA 加工核糖核酸内切酶 RNA 组分(RMRP)是否可通过靶向调控微小核糖核酸(miR)-580-3p/Ras 同源基因家族成员 A(RhoA)轴抑制脂多糖(LPS)诱导的肾小管上皮细胞损伤。**方法** 于 2024 年 5—10 月在青岛市胶州中心医院中心实验室进行实验。将体外正常培养的人肾小管上皮细胞 HK-2 记为对照(Control)组,使用 LPS 建立细胞损伤模型,根据不同处理方式分为模型(Model)组、sh-NC 组、sh-RMRP 组、sh-RMRP+anti-NC 组、sh-RMRP+anti-miR-580-3p 组。实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 LncRNA RMRP、miR-580-3p、RhoA mRNA 表达;双荧光素酶实验检测 LncRNA RMRP 与 miR-580-3p、miR-580-3p 与 RhoA 调控关系;细胞计数试剂盒-8(CCK8)实验检测细胞增殖;酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平;流式细胞仪检测细胞凋亡;蛋白免疫印迹(WB)检测 RhoA、增殖细胞核抗原(PCNA)、B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)表达。**结果** 与 Control 组比较,Model 组中 LncRNA RMRP、RhoA mRNA 及蛋白表达、细胞凋亡率、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、Bax 蛋白表达升高,miR-580-3p、HK-2 细胞存活率、PCNA、Bcl-2 蛋白表达降低($P<0.01$);与 Model 组、sh-NC 组比较,sh-RMRP 组 LncRNA RMRP、RhoA mRNA 及蛋白表达、细胞凋亡率、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、Bax 表达降低,miR-580-3p、HK-2 细胞存活率、PCNA、Bcl-2 蛋白表达升高($P<0.01$);与 sh-RMRP 组、sh-RMRP+anti-NC 组比较,sh-RMRP+anti-miR-580-3p 组中 RhoA mRNA 及蛋白表达、细胞凋亡率、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、Bax 蛋白表达升高,而 miR-580-3p、HK-2 细胞存活率、PCNA、Bcl-2 表达降低($P<0.01$);双荧光素酶实验显示,与 mimic-NC 组比较,miR-580-3p mimic 组转染 WT-RMRP、WT-RhoA 的荧光素酶活性降低($P<0.01$)。**结论** 敲低 LncRNA RMRP 可通过靶向调控 miR-580-3p/RhoA 轴抑制 LPS 诱导的 HK-2 细胞炎症反应及细胞凋亡,从而发挥抑制肾小管上皮细胞损伤的作用。

【关键词】 急性肾损伤;肾小管上皮细胞;LncRNA RMRP;miR-580-3p/RhoA 轴;脂多糖

【中图分类号】 R692

【文献标识码】 A

LncRNA RMRP inhibits lipopolysaccharide-induced renal tubular epithelial cell injury by targeting miR-580-3p/RhoA axis Han Lingzhi*, Zhang Xue, Lu Xiangyun, Liu Kun, Shao Chunzhi. * Department of Nephrology, Jiaozhou Central Hospital of Qingdao, Shandong, Qingdao 266300, China

Funding program: Innovation and Development Joint Fund Project of Shandong Natural Science Foundation (ZR2023LZY176)

Corresponding author: Shao Chunzhi, E-mail: 8441411086@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate whether long non-coding RNA (LncRNA) mitochondrial RNA processing RNA endonuclease RNA component (RMRP) can inhibit lipopolysaccharide (LPS)-induced renal tubular epithelial cell injury by targeting the microRNA (miR)-580-3p/Ras homologous gene family member A (RhoA) axis. **Methods** The experiment was conducted in the Central Laboratory of Jiaozhou Central Hospital of Qingdao from May to October 2024. Normally cultured human renal tubular epithelial cells HK-2 were designated as the Control group. A cell injury model was established using LPS, and the cells were divided into the Model group, sh-NC group, sh-RMRP group, sh-RMRP+anti-NC group, and sh-RMRP+anti-miR-580-3p group according to different treatments. The expression levels of LncRNA RMRP, miR-580-3p, and RhoA mRNA were detected by quantitative real-time PCR (qRT-PCR). The regulatory relationships between LncRNA RMRP and miR-580-3p, and between miR-580-3p and RhoA were examined by dual-luciferase assay. Cell proliferation was assessed

by Cell Counting Kit-8 (CCK-8) assay. The levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Apoptosis was analyzed by flow cytometry. The protein expressions of RhoA, proliferating cell nuclear antigen (PCNA), B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), and Bcl-2 associated X protein (Bax) were detected by Western blot. **Results** Compared with the Control group, the Model group showed increased expression of LncRNA RMRP, RhoA mRNA and protein, apoptosis rate, IL-1 β , IL-6, TNF- α , and Bax protein expression, while miR-580-3p expression, HK-2 cell survival rate, and PCNA and Bcl-2 protein expression decreased ($P<0.01$). Compared with the Model group and sh-NC group, the sh-RMRP group exhibited decreased expression of LncRNA RMRP, RhoA mRNA and protein, apoptosis rate, IL-1 β , IL-6, TNF- α , and Bax protein expression, while miR-580-3p expression, HK-2 cell survival rate, and PCNA and Bcl-2 protein expression increased ($P<0.01$). Compared with the sh-RMRP group and sh-RMRP+anti-NC group, the sh-RMRP+anti-miR-580-3p group showed increased expression of LncRNA RMRP, RhoA mRNA and protein, apoptosis rate, IL-1 β , IL-6, TNF- α , and Bax protein expression, while miR-580-3p expression, HK-2 cell survival rate, and PCNA and Bcl-2 protein expression decreased ($P<0.01$). The dual-luciferase assay showed that, compared with the mimic-NC group, the luciferase activity in the miR-580-3p mimic group was decreased ($P<0.01$). **Conclusion** Knockdown of LncRNA RMRP inhibits the LPS-induced inflammatory response and apoptosis in HK-2 cells by targeting the miR-580-3p/RhoA axis, thereby exerting a protective effect against renal tubular epithelial cell injury.

【Key words】 Acute renal injury; Renal tubular epithelial cell; LncRNA RMRP; miR-580-3p/RhoA axis; Lipopolysaccharide

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是脓毒症常见并发症,以肾功能急剧恶化、尿量减少和血肌酐升高为特征,其发病涉及氧化应激、炎性反应、内皮功能障碍及细胞凋亡等多机制相互作用^[1-5]。因此,探究 AKI 的病理生理机制对治疗 AKI 具有重要意义。长链非编码核糖核酸(long non-coding ribonucleic acid, LncRNA)在细胞增殖、凋亡、炎性反应等生物学过程中发挥重要作用^[6-7]。研究发现,LncRNA 线粒体 RNA 加工核糖核酸内切酶 RNA 组分(mitochondrial RNA processing endonuclease RNA component, RMRP)在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)处理的 HK-2 细胞中表达上调,敲低它可减轻 AKI 小鼠肾损伤^[8]。LncRNA 可与 miRNA 竞争性结合,从而抑制 miRNA 对靶 mRNA 的沉默作用^[9]。Starbase 数据库显示,LncRNA RMRP 与 miR-580-3p 存在结合位点,miR-580-3p 与 Ras 同源基因家族成员 A(Ras homologous gene family member A, RhoA)的 3'非翻译区域存在互补序列。研究显示,LncRNA RMRP 可靶向负调控 miR-580-3p,且 LncRNA 可通过负调控 miRNA 激活 RhoA,加速肾脏炎性反应进程^[10-11]。miR-580-3p 在高糖诱导的 HK-2 细胞中低表达,而 RhoA 在 LPS 刺激的 HK-2 细胞中表达升高^[12-13]。基于此,本研究旨在探讨 LncRNA RMRP 是否可通过靶向调控 miR-580-3p/RhoA 轴影响 LPS 诱导的 HK-2 细胞损伤,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 (1)细胞:人 HK-2 细胞(美国 ATCC 公司,货号:bio-73050);(2)试剂:DMEM 培养基(美国

HyClone 公司,货号:SH30285);LPS(美国 Sigma-Aldrich 公司,货号:L5293);双荧光素酶检测试剂盒(美国 Promega 公司,货号:E1980);细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK8)试剂盒、96 孔荧光定量 PCR 板、双荧光素酶试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,货号:C0037、FTUB333、RG027);人白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海酶联生物科技有限公司,货号:ml058059、ml058097、ml077385);膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素/碘化丙锭(Annexin V-FITC/PI)细胞凋亡检测试剂盒[翌圣生物科技(上海)股份有限公司,货号:40302ES60];十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶制备试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,货号:P1200);一抗增殖细胞核抗原(PCNA)、B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、RhoA、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)及二抗羊抗兔、羊抗鼠(英国 Abcam 公司,货号:ab18197、ab182858、ab32503、ab187027、ab9485、ab205718、ab205719);(3)仪器设备:酶标仪(美国 Molecular Devices 公司,型号:SpectraMax M);流式细胞仪(美国 Invitrogen 公司,型号:Attune NxT);凝胶成像系统(美国 Thermo Fisher Scientific 公司,型号:BioSpectrum 810 Imaging System);实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)仪器(美国 ABI 公司,型号:QuantStudio 5)。

1.2 实验方法 于 2024 年 5—10 月在青岛市胶州中心医院中心实验室进行实验。将 HK-2 细胞复苏,在 DMEM 完全培养基中培养过夜,观察细胞贴壁情况,

并换用新鲜完全培养基继续培养。待细胞生长至 80%~90% 汇合度时,进行传代处理。经显微镜观察无纤维化状态的 HK-2 细胞接种在 6 孔板,并进行分组处理:对照 (Control) 组 (正常培养)、模型 (Model) 组 (给予含 10 mg/L LPS 培养液培养 12 h^[14])、sh-NC 组 (转染 sh-NC 6 h 后更换为含 10 mg/L LPS 培养液培养 12 h)、sh-RMRP 组 (转染 sh-RMRP 6 h 后更换为含 10 mg/L LPS 培养液培养 12 h)、sh-RMRP+anti-NC 组 (sh-RMRP 和 anti-NC 共转染 6 h 后更换为含 10 mg/L LPS 培养液培养 12 h)、sh-RMRP+anti-miR-580-3p 组 (sh-RMRP 和 anti-miR-580-3p 共转染 6 h 后更换为含 10 mg/L LPS 培养液培养 12 h)。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 qRT-PCR 检测细胞中 LncRNA RMRP、miR-580-3p、RhoA mRNA 表达:使用胰蛋白酶消化法收集各组细胞,并采用 Trizol 法提取总 RNA,加入适量无 RNase 水溶解 RNA,使用微量分光光度计测定 RNA 浓度和纯度,要求 OD260/OD280 比值为 (1.8~2.0):1, OD260/OD230 比值大于 2.0,以确保 RNA 质量符合后续实验要求。将提取得到的总 RNA,反转录成 cDNA。按照反转录试剂盒说明书进行。在反应体系 20 μl 中依次加入总 RNA (约 1 μg) 5 μl、1 μl 随机引物或特异性茎环引物 (用于 miRNA 反转录)、dNTP Mix 1 μl、反转录酶 1 μl、5×反应缓冲液 4 μl 及无 RNase 水 8 μl。轻柔混匀后,短暂离心,将反应体系置于 PCR 仪中,按照以下程序进行反转录:37℃ 15 min、85℃ 5 s、4℃ 保存。完成反转录后,进行 qRT-PCR 扩增。引物序列见表 1,反应体系:10 μl 2×SYBR Green Master Mix、0.8 μl 上游引物 (10 μmol)、0.8 μl 下游引物 (10 μmol)、2 μl cDNA 模板及 ddH₂O 6.4 μl。将反应体系充分混匀后,将 96 孔荧光定量 PCR 板置于 qRT-PCR 仪器中进行 qRT-PCR 扩增。反应过程:95℃ 预变性 5 min、95℃ 变性 30 s、57℃ 退火 30 s、72℃ 延伸 30 s,共计 40 个循环。以 GAPDH 和 U6 作为内参,使用 2^{-ΔΔCt} 方法计算 LncRNA RMRP、miR-580-3p、RhoA mRNA 相对表达量。

1.3.2 双荧光素酶实验检测 LncRNA RMRP 与 miR-580-3p、miR-580-3p 与 RhoA 调控关系:使用 starbase 在线生物信息学网站预测 LncRNA RMRP 与 miR-580-3p、miR-580-3p 与 RhoA 的作用位点。将处于对数生长期的 HK-2 细胞以每孔 1×10⁵ 个细胞的密度接种于 6 孔板中,37℃、5% CO₂ 培养至细胞密度达到 60%~70% 融合时,弃去原培养基,用无菌 PBS 轻轻冲洗细胞 2 次,去除残留的血清成分,随后加入含有 LPS

表 1 LncRNA RMRP、miR-580-3p、RhoA 及内参基因引物序列
Tab.1 Primer sequences for qRT-PCR of LncRNA RMRP, miR-580-3p and RhoA mRNA

基因	上游引物	下游引物
LncRNA RMRP	5'-GAGGACTCTGTTC-CTCCCT-3'	5'-TACGCTTCTTGGCG-GACTTT-3'
miR-580-3p	5'-GCGCTTGAGAATG-ATGAATC-3'	5'-TGGTGTCTGTGAGTC-G-3'
RhoA mRNA	5'-GAGCCGGTGAAAC-CTGAAGA-3'	5'-TTCCCACGTCTAGCT-TGCAG-3'
U6	5'-CTCGCTTCGGCAG-CACA-3'	5'-AACGCTTCACGAATT-TGCCT-3'
GAPDH	5'-CACCCACTCCTCC-ACCTTTG-3'	5'-CCACCACCTGTTGC-TGTAG-3'

1 mg/L 的无血清培养基处理细胞 12 h。在细胞接受 LPS 处理期间,构建 LncRNA RMRP、RhoA 的野生型报告基因载体 (WT-RMRP、WT-RhoA)、突变型报告基因载体 (MUT-RMRP、MUT-RhoA)。利用脂质体转染法 WT-RMRP、WT-RhoA、MUT-RMRP、MUT-RhoA 分别与 mimic-NC 或 miR-580-3p mimic 共转染至细胞。48 h 后,收集细胞,采用双荧光素酶试剂盒测定其荧光素酶活性。以海肾荧光素酶的活性作为内参,校正转染效率和上样量的差异,通过计算萤火虫荧光素酶活性与海肾荧光素酶活性的比值,得到相对荧光素酶活性。

1.3.3 CCK8 实验检测细胞的增殖:HK-2 细胞接种在 96 孔板中 (1×10⁴ 个/孔),按照 1.2.1 分组处理后,采用 CCK8 试剂 (10 μl/孔) 在 37℃、5% CO₂ 条件下孵育 2 h,使用酶标仪 (450 nm) 测定吸光度。并计算细胞存活率,细胞存活率= (实验组吸光度-空白组吸光度)/(对照组吸光度-空白组吸光度)×100%。

1.3.4 细胞中 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平检测:收集各组细胞培养液,4℃ 下离心留取上清液。依据 ELISA 试剂盒说明书稀释标准品,将处理好的细胞培养液上清加入酶标板孔中,37℃ 孵育 2 h。洗涤后,加入生物素化检测抗体工作液,37℃ 孵育 1 h。再次洗涤后,加入辣根过氧化物酶标记的亲合素工作液,37℃ 孵育 45 min。洗涤后,加入显色底物,室温避光孵育 30 min,加终止液终止显色反应。使用酶标仪检测 450 nm 吸光度,绘制标准曲线,并根据回归方程计算各组 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平。

1.3.5 流式细胞仪检测细胞凋亡:各组细胞用不含 EDTA 的胰蛋白酶 (0.25%) 37℃ 消化 1~2 min,加入含血清培养基终止消化。离心弃上清收集细胞沉淀。用预冷的 PBS 轻柔重悬细胞,再次离心洗涤

1 次,重复操作确保去除残留培养基。离心弃上清,加入 1×结合缓冲液 100 μl 轻柔重悬细胞,加入 Annexin V-FITC 5 μl,避光室温孵育 15 min,加入 PI 染液 5 μl,避光室温孵育 5 min。加 1×结合缓冲液 400 μl,混匀后立即上流式细胞仪测定细胞凋亡率(染色后 1 h 内完成)。

1.3.6 细胞中 PCNA、Bcl-2、Bax、RhoA 蛋白表达检测:采用蛋白免疫印迹(Western blot, WB)检测, RIPA 裂解液裂解细胞,4℃ 离心留取上清,使用二喹啉甲酸法测定蛋白浓度。蛋白样品加入上样缓冲液,100℃ 煮沸 5 min,立即冰浴 2 min。接着用 SDS-PAGE 分离蛋白,并将蛋白条带采用湿转法转移到 PVDF 膜上。TBST 洗膜 5 min 1 次,使用 5%脱脂奶粉,室温摇床封闭膜 2 h,膜与一抗 PCNA(1:1 000)、Bcl-2(1:1 000)、Bax(1:3 000)、RhoA(1:2 000)、GAPDH(1:2 000)在 4℃ 孵育过夜。一抗孵育后, TBST 洗膜 3 次, 10 min/次,与辣根过氧化物酶标记的二抗(1:3 000)室温避光孵育 1 h, TBST 洗膜 4 次, 10 min/次,用化学发光试剂显影,凝胶成像系统拍照,保存图像,在 ImageJ 软件中定量分析条带灰度值,以目的蛋白条带灰度值/GAPDH 条带灰度值进行归一化,比较各组蛋白相对表达量。

1.4 统计学方法 采用 GraphPad Prism 6 软件进行数据统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)和 Tukey 多重事后比较。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组细胞 LncRNA RMRP、miR-580-3p、RhoA mRNA 表达比较 与 Control 组比较, Model 组 LncRNA RMRP、RhoA mRNA 表达升高, miR-580-3p 表达降低($q/P = 17.828 / < 0.001, 16.895 / < 0.001, 8.342 / < 0.001$); 与 Model 组、sh-NC 组比较, sh-RMRP 组 LncRNA RMRP、RhoA mRNA 表达降低, miR-580-3p 表达升高($q/P = 10.094 / < 0.001, 9.504 / < 0.001, 27.979 / < 0.001, 9.700 / < 0.001, 9.353 / < 0.001, 27.632 / < 0.001$); 与 sh-RMRP 组、sh-RMRP+anti-NC 组比较, sh-RMRP+anti-miR-580-3p 组 LncRNA RMRP 表达差异无统计学意义($P > 0.05$), miR-580-3p 表达降低, RhoA 表达升高($q/P = 14.250 / < 0.001, 4.676 / 0.027, 13.903 / < 0.001, 4.827 / 0.021$), 见表 2。

2.2 双荧光素酶实验检测 LncRNA RMRP 与 miR-580-3p、miR-580-3p 与 RhoA 之间的靶向关系 生物信息学分析显示, LncRNA RMRP 与 miR-580-3p 存在

互补的结合位点, 见图 1; miR-580-3p 与 RhoA 的 3' 非翻译区域存在互补结合位点, 见图 2。双荧光素酶实验表明, 与 mimic-NC 组比较, miR-580-3p mimic 组转染 MUT-RMRP、MUT-RhoA 的荧光素酶活性差异无统计学意义($P > 0.05$), 转染 WT-RMRP、WT-RhoA 的荧光素酶活性降低($P < 0.01$), 见表 3。

表 2 各组转染后 HK-2 细胞中 LncRNA RMRP、miR-580-3p、RhoA mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Expression of LncRNA RMRP, miR-580-3p and RhoA mRNA in HK-2 cells after transfection in each group

组别	<i>n</i>	LncRNA RMRP	miR-580-3p	RhoA
Control 组	6	0.98±0.11	0.99±0.11	1.00±0.08
Model 组	6	2.34±0.24 ^a	0.51±0.05 ^a	2.12±0.20 ^a
sh-NC 组	6	2.31±0.23	0.53±0.06	2.11±0.21
sh-RMRP 组	6	1.57±0.16 ^{bc}	2.12±0.21 ^{bc}	1.49±0.15 ^{bc}
sh-RMRP+anti-NC 组	6	1.58±0.17	2.10±0.20	1.48±0.16
sh-RMRP+anti-miR-580-3p 组	6	1.55±0.18	1.30±0.13 ^{de}	1.80±0.14 ^{de}
<i>F</i> 值		46.433	157.958	42.341
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 Control 组比较, ^a*P* < 0.01; 与 Model 组比较, ^b*P* < 0.01; 与 sh-NC 组比较, ^c*P* < 0.01; 与 sh-RMRP 组比较, ^d*P* < 0.05; 与 sh-RMRP+anti-NC 组比较, ^e*P* < 0.05。



图 1 LncRNA RMRP 与 miR-580-3p 的结合位点
Fig.1 Binding sites of LncRNA RMRP and miR-580-3p

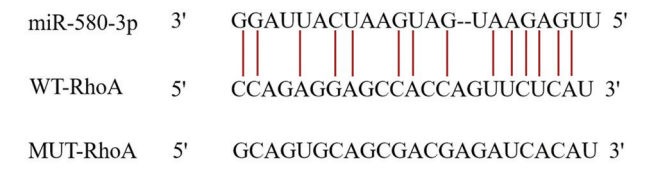


图 2 miR-580-3p 与 RhoA 的结合位点
Fig.2 Binding sites of miR-580-3p and RhoA

2.3 各组 HK-2 细胞增殖比较 与 Control 组比较, Model 组 HK-2 细胞存活率降低($q/P = 21.993 / < 0.001$); 与 Model 组、sh-NC 组比较, sh-RMRP 组 HK-2 细胞存活率升高($q/P = 11.625 / < 0.001, 11.203 / < 0.001$); 与 sh-RMRP 组、sh-RMRP+anti-NC 组比较, sh-RMRP+anti-miR-580-3p 组中 HK-2 细胞存活率降低($q/P = 5.561 / 0.006, 4.543 / < 0.034$), 见表 4。

表 4 各组 HK-2 细胞增殖比较 ($\bar{x}\pm s, \%$)

Tab.4 Comparison of cell proliferation in each group of HK-2 cells

组 别	<i>n</i>	存活率
Control 组	6	100.00±0.00
Model 组	6	54.16±4.42 ^a
sh-NC 组	6	55.04±5.50
sh-RMRP 组	6	78.39±6.44 ^{bc}
sh-RMRP+anti-NC 组	6	76.27±6.13
sh-RMRP+anti-miR-580-3p 组	6	66.80±5.25 ^{de}
<i>F</i> 值		67.936
<i>P</i> 值		<0.001

注:与 Control 组比较,^a*P*<0.01;与 Model 组比较,^b*P*<0.01;与 sh-NC 组比较,^c*P*<0.01;与 sh-RMRP 组比较,^d*P*<0.01;与 sh-RMRP+anti-NC 组比较,^e*P*<0.05。

2.4 各组 HK-2 细胞中 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平比较
与 Control 组比较,Model 组 IL-1β、IL-6、TNF-α 表达升高 ($q/P=27.988/<0.001$ 、 $20.490/<0.001$ 、 $23.456/<0.001$);与 Model 组、sh-NC 组比较,sh-RMRP 组中 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平降低 ($q/P=14.073/<0.001$ 、 $12.574/<0.001$ 、 $11.399/<0.001$ 、 $13.833/<0.001$ 、 $11.913/<0.001$ 、 $11.694/<0.001$);与 sh-RMRP 组、sh-RMRP+anti-NC 组比较,sh-RMRP+anti-miR-580-3p 组中 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平升高 ($q/P=7.424/<0.001$ 、 $6.009/0.002$ 、 $6.038/0.002$ 、 $6.944/<0.001$ 、 $5.841/0.003$ 、 $6.286/0.001$),见表 5。

2.5 各组 HK-2 细胞凋亡比较 与 Control 组比较,Model 组中细胞凋亡率升高 ($q/P=34.634/<0.001$);与

Model 组、sh-NC 组比较,sh-RMRP 组细胞凋亡率降低 ($q/P=17.747/<0.001$ 、 $20.621/<0.001$);与 sh-RMRP 组、sh-RMRP+anti-NC 组比较,sh-RMRP+anti-miR-580-3p 组细胞凋亡率升高 ($q/P=9.135/<0.001$ 、 $9.496/<0.001$),见表 6、图 3。

表 6 各组 HK-2 细胞凋亡比较 ($\bar{x}\pm s, \%$)

Tab.6 Comparison of apoptosis in each group of HK-2 cells

组 别	<i>n</i>	凋亡率
Control 组	6	2.51±0.30
Model 组	6	30.34±2.56 ^a
sh-NC 组	6	32.65±3.22
sh-RMRP 组	6	16.08±1.61 ^{bc}
sh-RMRP+anti-NC 组	6	15.79±1.24
sh-RMRP+anti-miR-580-3p 组	6	23.42±1.45 ^{de}
<i>F</i> 值		191.280
<i>P</i> 值		<0.001

注:与 Control 组比较,^a*P*<0.01;与 Model 组比较,^b*P*<0.01;与 sh-NC 组比较,^c*P*<0.01;与 sh-RMRP 组比较,^d*P*<0.01;与 sh-RMRP+anti-NC 组比较,^e*P*<0.01。

2.6 各组 PCNA、Bcl-2、Bax、RhoA 蛋白表达比较 与 Control 组比较,Model 组中 RhoA、Bax 蛋白表达升高,而 PCNA、Bcl-2 蛋白表达降低 ($q/P=15.021/<0.001$ 、 $17.394/<0.001$ 、 $21.452/<0.001$ 、 $17.668/<0.001$);与 Model 组、sh-NC 组比较,sh-RMRP 组 RhoA、Bax 蛋白表达降低,而 PCNA、Bcl-2 蛋白表达升高 ($q/P=8.088/<0.001$ 、 $8.495/<0.001$ 、 $10.726/<0.001$ 、 $9.319/<0.001$,

表 3 miR-580-3p 对 LncRNA RMRP、RhoA 荧光素酶活性的影响 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Effects of miR-580-3p on LncRNA RMRP and RhoA luciferase activities

组 别	<i>n</i>	WT-RMRP	MUT-RMRP	WT-RhoA	MUT-RhoA
mimic-NC 组	6	1.02±0.11	1.00±0.09	1.01±0.10	0.99±0.10
miR-580-3p mimic 组	6	0.50±0.06	1.02±0.12	0.47±0.05	0.97±0.12
<i>t</i> 值		10.166	0.327	11.831	0.314
<i>P</i> 值		<0.001	0.751	<0.001	0.760

表 5 各组 HK-2 细胞中 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$)

Tab.5 Comparison of the levels of IL-1β, IL-6, and TNF-α in each group of HK-2 cells

组 别	<i>n</i>	IL-1β	IL-6	TNF-α
Control 组	6	44.75±4.38	60.42±5.06	81.42±6.15
Model 组	6	147.21±11.73 ^a	135.98±12.60 ^a	195.87±15.29 ^a
sh-NC 组	6	146.33±10.86	133.54±11.87	197.31±16.02
sh-RMRP 组	6	95.69±7.57 ^{bc}	89.61±6.96 ^{bc}	140.25±10.12 ^{bc}
sh-RMRP+anti-NC 组	6	97.45±8.09	90.23±8.02	138.99±9.89
sh-RMRP+anti-miR-580-3p 组	6	122.87±9.22 ^{de}	111.77±7.18 ^{de}	169.66±11.34 ^{de}
<i>F</i> 值		111.691	62.512	80.280
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 Control 组比较,^a*P*<0.01;与 Model 组比较,^b*P*<0.01;与 sh-NC 组比较,^c*P*<0.01;与 sh-RMRP 组比较,^d*P*<0.01;与 sh-RMRP+anti-NC 组比较,^e*P*<0.01。

7.832/ <0.001 、8.697/ <0.001 、10.465/ <0.001 、9.902/ <0.001)；与 sh-RMRP 组、sh-RMRP + anti-NC 组比较，sh-RMRP+anti-miR-580-3p 组 RhoA、Bax 蛋白表达升高，而 PCNA、Bcl-2 蛋白表达降低 ($q/P=5.521/0.006$ 、4.854/0.020、5.755/0.004、5.048/0.014、5.264/0.010、5.259/0.010、4.971/0.016、5.436/0.007)，见表 7、图 4。

3 讨论

脓毒症是一种由失控的炎症反应导致的威胁生命

的器官功能障碍,其引起的 AKI 是最常见的脓毒症并发症之一,导致患者住院时间延长和预后不良^[15-16]。脓毒症诱发的 AKI 最显著的病理变化是肾小管上皮细胞的凋亡和肾间质剧烈炎症反应,多项研究已使用 LPS 诱导建立模型,以研究脓毒症 AKI 的机制及其潜在的治疗靶点^[17-20]。研究显示,炎症反应风暴和细胞凋亡是脓毒症 AKI 发生发展的关键病理机制。LPS 是革兰阴性菌细胞壁的主要成分,可通过激活机体免疫系统引发级联反应。当机体受到 LPS 刺激后,肾组织

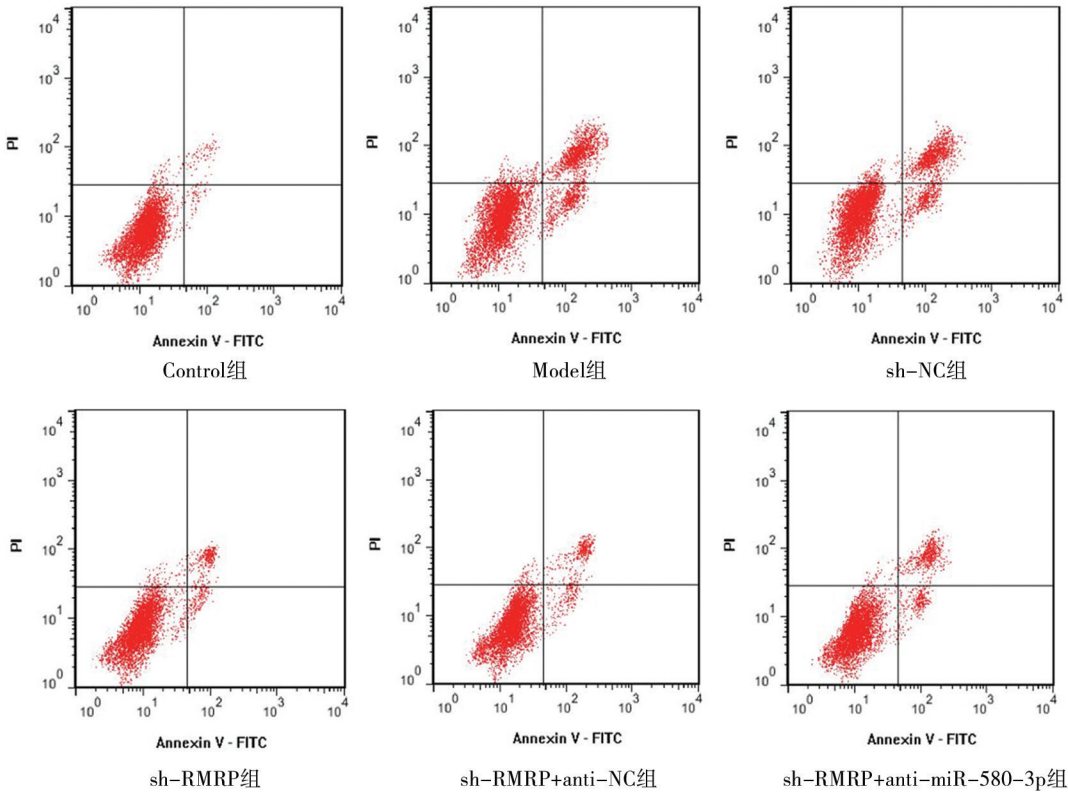


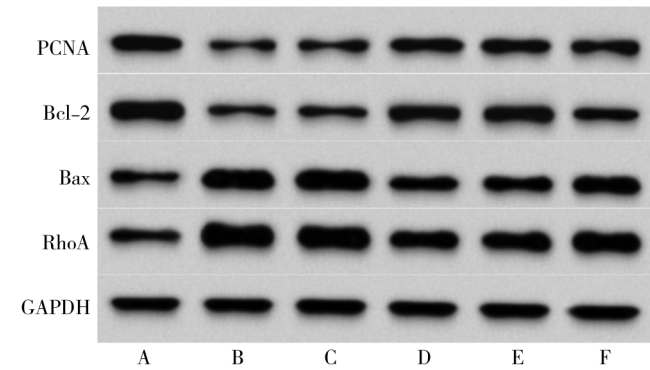
图 3 流式细胞仪检测各组 HK-2 细胞凋亡情况
Fig.3 Apoptosis of HK-2 cells was detected by flow cytometry

表 7 各组 HK-2 细胞中 PCNA、Bcl-2、Bax、RhoA 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.7 Comparison of protein expressions of PCNA, Bcl-2, Bax and RhoA in each group of HK-2 cells

组 别	<i>n</i>	PCNA	Bcl-2	Bax	RhoA
Control 组	6	1.41±0.14	1.75±0.18	0.66±0.07	1.04±0.13
Model 组	6	0.59±0.06 ^a	0.84±0.08 ^a	1.52±0.15 ^a	2.21±0.25 ^a
sh-NC 组	6	0.60±0.07	0.81±0.09	1.53±0.16	2.19±0.22
sh-RMRP 组	6	1.00±0.10 ^{bc}	1.32±0.13 ^{bc}	1.10±0.09 ^{bc}	1.58±0.16 ^{bc}
sh-RMRP+anti-NC 组	6	0.97±0.09 ^{bc}	1.34±0.14 ^{bc}	1.08±0.10 ^{bc}	1.60±0.17 ^{bc}
sh-RMRP+anti-miR-580-3p 组	6	0.78±0.08 ^{de}	1.06±0.11 ^{de}	1.34±0.13 ^{de}	2.01±0.19 ^{de}
<i>F</i> 值		65.030	48.005	44.734	33.807
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 Control 组比较,^a $P<0.01$;与 Model 组比较,^b $P<0.01$;与 sh-NC 组比较,^c $P<0.01$;与 sh-RMRP 组比较,^d $P<0.05$;与 sh-RMRP+anti-NC 组比较,^e $P<0.05$ 。



注: A. Control 组; B. Model 组; C. sh-NC 组; D. sh-RMRP 组; E. sh-RMRP+anti-NC 组; F. sh-RMRP+anti-miR-580-3p 组。

图 4 WB 检测各组 HK-2 细胞中 PCNA、Bcl-2、Bax、RhoA 蛋白表达

Fig.4 The expressions of PCNA, Bcl-2, Bax and RhoA proteins in HK-2 cells were detected by WB

中 TNF- α 、IL-6 等炎性因子的表达升高,这些炎性介质不仅能够激活肾固有细胞内的炎性反应信号通路,导致炎性反应的持续放大和组织损伤,还能通过调节 Bcl-2 家族蛋白等凋亡相关分子的表达,诱导肾小管上皮细胞发生凋亡。值得注意的是,LPS 可直接作用于肾小管上皮细胞,通过内源性或外源性凋亡途径加速细胞死亡,最终导致肾脏结构破坏和功能丧失。而靶向抑制炎性反应和细胞凋亡过程,能够有效阻断 LPS 诱导的 AKI 进程,为改善患者预后提供重要干预策略^[21-23]。因此,在 LPS 诱导的 AKI 模型中,探究如何有效减少炎性因子分泌并抑制细胞凋亡,对治疗 AKI 至关重要。

LncRNA 是一种不具有编码蛋白功能,同时长度大于 200 个碱基的 RNA,研究显示,LncRNA 可调节细胞多种生理代谢过程,参与多种疾病的发生发展,LncRNA RMRP 是第一个被发现由细胞核合成再定向转运至线粒体的 RNA 分子,可通过精细调控线粒体功能影响细胞的凋亡过程;同时与部分 miRNA 相互作用,参与调节免疫功能及相关炎性反应^[24]。Xia 等^[8]证实,LncRNA RMRP 激活前列腺素 E/janus 激酶 2/信号转导与转录激活因子 3 信号通路,靶向 ELAVL1 上调环氧化酶 2 蛋白,促进细胞凋亡、炎性因子分泌和氧化应激,加重 LPS 诱导的 AKI 小鼠 HK-2 细胞损伤。Zhang 等^[25]进一步证明,LncRNA RMRP 在 LPS 诱导的 HK-2 细胞中表达上调,敲低 LncRNA RMRP 可抑制 LPS 诱导的细胞凋亡,减少炎性因子的产生,减轻 AKI。本研究结果显示,经 LPS 处理 HK-2 细胞后,LncRNA RMRP 表达上调,炎性因子 IL-1 β 、IL-6、

TNF- α 水平升高,细胞凋亡增加,细胞增殖受到抑制,与 Zhang 等^[25]研究结果一致,说明 LPS 能够诱导 HK-2 细胞发生凋亡和炎性损伤,且 LncRNA RMRP 的表达增高可能是 LPS 诱导肾小管上皮细胞损伤的重要分子事件;而敲低 LncRNA RMRP 可以抑制由 LPS 诱导产生的上述不良影响,逆转 LPS 诱导的细胞损伤。An 等^[26]报道,在冠状动脉粥样硬化和人血管平滑肌细胞中,LncRNA RMRP 靶向负调控 miR-128-1-5P 上调 Gadd45g 表达,沉默 LncRNA RMRP 抑制了细胞中 IL-6 和 IL-8 的产生,并减弱凋亡相关蛋白的表达。本研究发现,敲低 LncRNA RMRP 可抑制 LPS 诱导的 HK-2 细胞凋亡及细胞炎性反应,进而抑制细胞损伤,减缓 AKI 疾病进展,与该结果类似。提示敲低 LncRNA RMRP 在不同疾病中可能具有相同的保护作用。然而,其能否通过调控 miRNA 发挥作用,需进一步探讨。

生物信息学分析结果显示,miR-580-3p 与 LncRNA RMRP 存在结合位点。miRNA 是一类长度约 22 个核苷酸的内源性非编码 RNA,在基因表达的转录后调控中起着关键作用^[27]。Liu 等^[12]研究表明,Circ-0068087 作为 miR-580-3p 海绵,靶向孕酮和脂联素受体 3。沉默 Circ-0068087 可以改善高糖诱导的 HK-2 细胞凋亡、炎性反应、氧化应激和上皮-间充质转化,但抑制 miR-580-3p 后减弱了沉默 Circ-0068087 的作用。本研究结果显示,LncRNA RMRP 与 miR-580-3p 具有靶向负调控关系,经 LPS 诱导的 HK-2 细胞中 miR-580-3p 表达减少,细胞凋亡及炎性因子增多,而敲低 LncRNA RMRP 可上调 miR-580-3p 表达,改善 LPS 诱导的细胞变化,且抑制 miR-580-3p 可减弱敲低 LncRNA RMRP 对 HK-2 细胞的影响。正如在肿瘤细胞中,LncRNA RMRP 可通过靶向 miR-580-3p 调控 ATP13A3,过表达 miR-580-3p 可减弱过表达 LncRNA RMRP 对癌症进程的促进作用^[10]。

研究表明,miRNA 通过与 mRNA 结合、抑制翻译、促进 mRNA 降解等方式控制疾病的生理和病理过程^[28]。本研究结果显示,RhoA 为 miR-580-3p 的靶向 mRNA,两者在 3'非翻译区域存在互补序列。RhoA 属于 Rho 家族,可参与维持正常的肾脏功能,并在肾小管上皮细胞、系膜细胞和足细胞等多种肾脏细胞中参与炎性反应等相关过程^[13,29-31]。本研究结果显示,经 LPS 诱导细胞损伤后,RhoA 的表达增加,提示 RhoA 可能作为 LPS 诱导肾小管上皮细胞损伤的关键效应分子参与 AKI 的发病过程。Chen 等^[32]证实,降低 RhoA 及其下游因子的表达,可以减轻肺损伤、肺水肿、肺泡灌洗液和肺组织的炎性反应。Chen 等^[11]证明,

NEAT1 可直接结合 miR-31 正向调控 RhoA 的表达, NEAT1 沉默抑制肾脏纤维化和炎症反应, 并抑制 RhoA/Rho 相关的卷曲螺旋激酶 1 信号通路; 而敲低 miR-31 可以逆转上述作用。本研究结果显示, miR-580-3p 可靶向负调控 RhoA; 且敲低 LncRNA RMRP 后, RhoA 表达降低、miR-580-3p 表达升高; 而抑制 miR-580-3p 后 RhoA 的表达上调, 部分逆转了上述反应。提示 LncRNA RMRP 可能通过靶向调节 miR-580-3p/RhoA 轴, 调控 LPS 诱导的 HK-2 细胞损伤^[33-34]。

4 结 论

综上所述, LPS 诱导 HK-2 细胞中 LncRNA RMRP、RhoA 表达上调, miR-580-3p 表达下调。敲低 LncRNA RMRP 可通过靶向调节 miR-580-3p/RhoA 轴, 抑制 LPS 诱导的 HK-2 细胞凋亡及细胞炎症反应, 进而抑制细胞损伤, 减缓疾病进展, 但其作用机制尚不清楚, 也未完全阐明, 期待未来构建动物模型, 进一步深入探讨 LncRNA RMRP 调控肾小管上皮细胞损伤的作用机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

韩玲芝:设计实验方案, 实施实验过程, 论文撰写, 论文修改; 张雪:可行性分析, 实施实验过程; 卢祥云:实施实验过程、数据收集与整理; 刘堃:进行统计学分析; 邵春芝:提出研究思路, 分析实验数据, 论文审核

参考文献

- [1] Kounatidis D, Tzivaki I, Daskalopoulou S, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: What's new regarding its diagnostics and therapeutics[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14(24):2845. DOI: 10.3390/diagnostics14242845.
- [2] Pais T, Jorge S, Lopes JA. Acute kidney injury in sepsis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11):5924. DOI: 10.3390/ijms25115924.
- [3] Aguilar MG, AlHussen HA, Gandhi PD, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: Pathophysiology and treatment modalities[J]. *Cureus*, 2024, 16(12):e75992. DOI: 10.7759/cureus.75992.
- [4] Kounatidis D, Vallianou NG, Psallida S, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: Where are we now[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(3):434. DOI: 10.3390/medicina60030434.
- [5] Liu AB, Tan B, Yang P, et al. The role of inflammatory response and metabolic reprogramming in sepsis-associated acute kidney injury: Mechanistic insights and therapeutic potential[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1487576. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1487576.
- [6] Lin S, Ren Z, Li L, et al. LncRNA AP001007 protects human renal tubular epithelial HK-2 cells and kidney organoids from LPS-induced injury[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):28578. DOI: 10.1038/s41598-024-79367-2.
- [7] Li J, Dong Z, Tang L, et al. LncRNA OIP5-AS1/miR-186-5p/NLRP3 axis contributes to sepsis-induced kidney injury through enhancing NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2025, 39(5):e70305. DOI: 10.1002/jbt.70305.
- [8] Xia H, Shanshan X, Sumeng L, et al. LncRNA RMRP aggravates LPS-induced HK-2 cell injury and AKI mice kidney injury by upregulating COX2 protein via targeting ELAVL1[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 23(3):109676. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109676.
- [9] Yang N, Yan N, Bai Z, et al. FTO attenuates LPS-induced acute kidney injury by inhibiting autophagy via regulating SNHG14/miR-373-3p/ATG7 axis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 128:111483. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111483.
- [10] Tan Z, Luan S, Wang X, et al. Mechanism study of LncRNA RMRP regulating esophageal squamous cell carcinoma through miR-580-3p/ATP13A3 axis[J]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1):150. DOI: 10.1007/s12672-024-00990-6.
- [11] Chen Y, Huang C, Duan ZB, et al. LncRNA NEAT1 accelerates renal fibrosis progression via targeting miR-31 and modulating RhoA/ROCK signal pathway[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 324(2):C292-C306. DOI: 10.1152/ajpcell.00382.2021.
- [12] Liu SY, Wang H, Yang B, et al. Circ_0068087 knockdown attenuates high-glucose-induced human tubular epithelial cell injury in a microribonucleic acid/progestin and adipoQ receptor 3-dependent manner in diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Investig*, 2024, 15(2):159-171. DOI: 10.1111/jdi.14107.
- [13] Qiao J, Tan Y, Liu H, et al. Histone H3K18 and ezrin lactylation promote renal dysfunction in sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(28):e2307216. DOI: 10.1002/advs.202307216.
- [14] 王亚静, 贾宝辉, 韩方方, 等. 人环状 RNA-0114428 对脂多糖诱导的人肾小管上皮 HK-2 细胞损伤的作用及其机制[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2023, 49(1):101-109. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20230113.
- [15] Shaoqun T, Xi Y, Wei W, et al. Neutrophil extracellular traps-related genes contribute to sepsis-associated acute kidney injury[J]. *BMC Nephrol*, 2025, 26(1):235. DOI: 10.1186/s12882-025-04126-y.
- [16] Wang T, Huang Y, Zhang X, et al. Advances in metabolic reprogramming of renal tubular epithelial cells in sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Front Physiol*, 2024, 15:1329644. DOI: 10.3389/fphys.2024.1329644.
- [17] Li B, Xia Y, Mei S, et al. Histone H3K27 methyltransferase EZH2 regulates apoptotic and inflammatory responses in sepsis-induced AKI[J]. *Theranostics*, 2023, 13(6):1860-1875. DOI: 10.7150/thno.83353.
- [18] Lu J, Hou Y, Liu SX, et al. Acetyl-CoA synthetase 2 induces pyroptosis and inflammation of renal epithelial tubular cells in sepsis-induced acute kidney injury by upregulating the KLF5/NF- κ B pathway[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):187. DOI: 10.1186/s12964-024-01556-3.
- [19] Deng Z, He M, Hu H, et al. Melatonin attenuates sepsis-induced acute kidney injury by promoting mitophagy through SIRT3-mediated TFAM deacetylation[J]. *Autophagy*, 2024, 20(1):151-165. DOI: 10.1080/15548627.2023.2252265.
- [20] 莫逊, 余姗姗, 贾静, 等. 茯苓酸通过抑制炎症反应和肾小管上

皮细胞凋亡减轻脂多糖诱导的急性肾损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(5):995-1005.DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2025.05.018.

[21] Lv W, Liao J, Li C, et al. Aquaporin 1 is renoprotective in septic acute kidney injury by attenuating inflammation, apoptosis and fibrosis through inhibition of P53 expression [J]. Front Immunol, 2024, 15:1443108. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1443108.

[22] Gong S, Xiong H, Lei Y, et al. Usp9x contributes to the development of sepsis-induced acute kidney injury by promoting inflammation and apoptosis in renal tubular epithelial cells via activation of the TLR4/nf-kb pathway [J]. Ren Fail, 2024, 46(2):2361089. DOI: 10.1080/0886022X.2024.2361089.

[23] Zhang B, Zeng M, Li B, et al. Arbutin attenuates LPS-induced acute kidney injury by inhibiting inflammation and apoptosis via the PI3K/Akt/Nrf2 pathway [J]. Phytomedicine, 2021, 28(1):153466. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153466.

[24] Hussien BM, Azimi T, Hidayat HJ, et al. Long non-coding RNA RMRP in the pathogenesis of human disorders[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9(4):676588. DOI: 10.3389/fcell.2021.676588.

[25] Zhang X, Huang Z, Wang Y, et al. Long non-coding RNA RMRP contributes to sepsis-induced acute kidney injury[J]. Yonsei Med J, 2021, 62(3):262-273. DOI: 10.3349/ymj.2021.62.3.262.

[26] An JH, Chen ZY, Ma QL, et al. Liraglutide improves atherosclerosis by regulating long non-coding RNA RMRP/miR-128-1-5P/Gadd45g axis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(5):2725-2737. DOI: 10.26355/eurev_202003_20545.

[27] Liu Z, Fu Y, Yan M, et al. microRNAs in kidney diseases: Regulation, therapeutics, and biomarker potential [J]. Pharmacol Ther, 2024, 46(10):108709. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2024.108709.

[28] Guo J, Fu R, Zhao B, et al. LncRNA TMC3-AS1 silence alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by suppressing Wnt5a-mediated autophagy and pyroptosis pathway [J]. Mol Cell Probes, 2025, 79:102006. DOI: 10.1016/j.mcp.2024.102006.

[29] Steichen C, Hervé C, Hauet T, et al. Rho GTPases in kidney physiology and diseases [J]. Small GTPases, 2022, 13(1):141-161. DOI: 10.1080/21541248.2021.1932402.

[30] Zhou L, Yang Y, Fu X, et al. The protective effect and molecular mechanism of glycyrrhizic acid glycosides against Tripterygium glycosides induced nephrotoxicity based on the RhoA/ROCK1 signalling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319(Pt 1):117100. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117100.

[31] 甘源, 范小光, 王丽姣, 等. 大黄素抑制 RhoA、ROCK 表达减轻脂多糖诱导的足细胞损伤[J]. 广州中医药大学学报, 2025, 42(4):962-968. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2025.04.024.

[32] Chen B, Gong S, Li M, et al. Protective effect of oxyberberine against acute lung injury in mice via inhibiting RhoA/ROCK signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 40(8):113307. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113307.

[33] 闫娅婷, 谭睿敏, 付优, 等. 脓毒症相关急性肾损伤发病机制的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(8):1006-1010.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.022.

[34] 黎金国, 何书典, 邢柏. 脓毒症患者血浆晚期糖基化终末产物和可溶性糖基化终末产物受体水平变化及其与并发急性肾损伤的相关性[J]. 中国医药, 2023, 18(3):395-399.DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2023.03.016.

(收稿日期:2025-06-04)

作者 · 编者 · 读者

《疑难病杂志》对形态学图片的质量和制作要求

作者提供的形态学图片既应用于论文的出版,也应用于论文的评审和编辑,除图片要足够的大小外,图像要能真实反映形态的原貌和特征。图片要清晰,对比度好,色彩正常。基本要求如下:

- 1.图片必须是原始图像或由原始图像加工成的照片,图像要能显示出形态特征,必要时需加提示或特指符号(如箭头等)。
- 2.数码照片的图像分辨率调整为 300 dpi 或以上,总像素至少要在 150 万~200 万像素或以上,图像文件用 tif 格式。
- 3.图像要有简明扼要、规范的形态描述,但不能简单到只写“电子显微镜形态改变”之类。
- 4.大体标本图片上应有标尺,显微镜图片应注明染色方法和图像的真正放大倍数,数码照片的放大率最好用比例尺来标注。
- 5.插入到文本文件中的图片,在调整其大小时要保持原图像的宽/高比例(即先按下计算机的 Shift 键,再进行缩放操作)。

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.018

荟萃分析

中药注射液联合常规西医治疗对前列腺癌患者疗效及安全性的 Meta 分析

刘云波, 孙琴, 郭宏志

基金项目: 山西省中医药管理局科研课题 (2023ZYB078)

作者单位: 048000 山西晋城, 晋城市人民医院泌尿外科 (刘云波), 中医科 (孙琴); 710021 西安市中医医院男科 (郭宏志)

通信作者: 郭宏志, E-mail: 122814622@qq.com



【摘要】目的 系统评价中药注射液联合常规西医治疗对前列腺癌患者的疗效及安全性, 为临床实践提供循证依据。**方法** 计算机检索 CNKI、万方、维普、CBM、PubMed、Cochrane Library 等中英文数据库 (自建库起至 2024 年 12 月 31 日), 纳入中药注射液联合西医治疗对比单纯西医治疗的随机对照试验 (RCT) 及回顾性研究。采用 Cochrane 手册 5.1.0 版评估文献质量, RevMan5.4 软件进行 Meta 分析。异质性检验采用 I^2 统计量, 低异质性 ($I^2 \leq 50\%$) 选择固定效应模型, 高异质性 ($I^2 > 50\%$) 采用随机效应模型, 发表偏倚通过漏斗图和 Begg 检验评估。**结果** 共纳入 20 项 RCT 及回顾性研究, 总样本量 1 972 例。Meta 分析显示: 试验组总有效率显著高于对照组 ($MD = 2.70, 95\% CI 2.06 \sim 3.54, P < 0.001$); KPS 评分优于对照组 ($MD = 2.21, 95\% CI 0.83 \sim 3.58, P = 0.002$); PSA 水平显著低于对照组 ($MD = -2.61, 95\% CI -3.35 \sim -1.88, P < 0.001$); VAS 评分改善优于对照组 ($MD = -1.02, 95\% CI -1.65 \sim -0.39, P = 0.001$); 前列腺体积差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验组不良反应发生率整体低于对照组, 但不同研究间异质性较高 (如血尿、贫血、潮热等)。**结论** 中药注射液联合常规西医治疗可提高前列腺癌患者的总有效率、改善生存质量及 PSA 水平, 且安全性较好, 但受限于研究异质性及方法学质量, 需更多高质量 RCT 验证其长期疗效与机制。

【关键词】 前列腺癌; 中药注射液; 系统评价; 疗效; 安全性**【中图分类号】** R737.25**【文献标识码】** A

Meta-analysis of the efficacy and safety of traditional Chinese medicine injection combined with conventional western medicine in the treatment of prostate cancer patients Liu Yunbo*, Sun Qin, Guo Hongzhi.* Department of Urological Surgery, Jincheng People's Hospital, Shanxi, Jincheng 048000, China

Funding program: Research Project of Shanxi Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (2023ZYB078)
Corresponding author: Guo Hongzhi, E-mail: 122814622@qq.com

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of traditional Chinese medicine injection combined with conventional Western medicine for the treatment of prostate cancer patients and to provide evidence-based support for clinical practice. **Methods** Chinese and English databases including CNKI, Wanfang, VIP, CBM, PubMed, and Cochrane Library were searched electronically from inception to 2024. Randomized controlled trials (RCTs) and retrospective studies comparing TCM injection combined with Western medicine versus Western medicine alone were included. The Cochrane Handbook 5.1.0 was used to assess the quality of the literature, and meta-analysis was performed using RevMan 5.4 software. Heterogeneity was evaluated using I^2 statistics, with a fixed-effects model applied for low heterogeneity ($I^2 \leq 50\%$) and a random-effects model for high heterogeneity ($I^2 > 50\%$). Publication bias was assessed using funnel plots and Begg's test. **Results** A total of 20 RCTs and retrospective studies were included, comprising 1972 patients. Meta-analysis showed that: ① The total response rate in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($MD = 2.70, 95\% CI: 2.06 \sim 3.54, P < 0.001$); ② KPS score: After treatment, the experimental group showed better improvement than the control group ($MD = 2.21, 95\% CI: 0.83 \sim 3.58, P = 0.05$), with no significant difference before treatment; ③ PSA level: After treatment, the experimental group had significantly lower PSA levels than the control group ($MD = -2.61, 95\% CI: -3.35 \sim -1.88, P < 0.001$), with no significant difference before treatment; ④ VAS score: Pain improvement in the experimental group was superior to that in the control group after treatment ($MD = -1.02, 95\% CI: -1.65 \sim -0.39, P = 0.001$); ⑤ Prostate volume: No significant difference was observed between the two groups. The overall incidence of adverse reactions in the experimental

group was lower than that in the control group, though heterogeneity among studies was high (e.g., hematuria, anemia, hot flashes). **Conclusion** Traditional Chinese medicine injection combined with conventional Western medicine can improve the total effective rate, quality of life, and PSA levels in prostate cancer patients, with favorable safety. However, due to study heterogeneity and methodological limitations, more high-quality RCTs are needed to verify its long-term efficacy and mechanisms.

【Key words】 Prostate cancer; Traditional Chinese medicine injection; Systematic evaluation; Efficacy; Safety

前列腺癌是全球男性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率呈逐年上升趋势,尤其在我国的,随着人口老龄化加剧,前列腺癌已成为严重威胁中老年男性健康的公共卫生问题^[1-2]。目前,常规西医治疗手段如手术、化疗、内分泌治疗等虽能有效控制病情,但长期使用易引发耐药性、骨髓抑制、免疫功能下降等不良反应,且对晚期患者生存质量改善有限^[3-4]。中医药在肿瘤治疗中具有独特优势,其通过多靶点、多途径协同作用,可增强机体免疫功能、减轻放化疗毒性、抑制肿瘤血管生成。中药注射液作为中药现代化的重要成果,具有生物利用度高、起效快等特点,已被广泛应用于前列腺癌的辅助治疗^[5]。然而,现有研究多集中于单一中药注射液的临床观察,且存在样本量小、研究设计异质性大、结局指标不统一等问题,其疗效与安全性尚缺乏高级别循证医学证据支持。本研究旨在通过 Meta 分析系统评价中药注射液联合常规西医治疗前列腺癌的临床价值,为优化中西医结合治疗方案提供科学依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 采用计算机检索与手工检索相结合的方式,系统收集国内外公开发表的相关文献,检索时间范围:自建库至 2024 年 12 月 31 日。检索数据库包括:中文数据库(CNKI、万方、维普、CBM)、英文数据库(PubMed、Cochrane Library、Web of Science、EMbase)。检索词包括主题词:前列腺肿瘤(Prostatic Neoplasms)、中药注射液(Chinese Herbal Injections)、中西医结合疗法(Integrative Chinese-Western Therapy)、随机对照试验(Randomized Controlled Trial)。自由词:“前列腺癌”AND“中药注射液”AND“化疗”OR“内分泌治疗”“OR”“手术”。语言限制:中文、英文。

1.2 文献选择标准 (1)纳入标准:①国内外公开发表的随机对照试验(RCT)或回顾性研究;②研究对象为经病理或影像学确诊的前列腺癌患者;③年龄 ≥ 18 岁;④未接受过放疗或免疫治疗(允许化疗、内分泌治疗或手术);⑤试验组中药注射液联合常规西医治疗,对照组单纯常规西医治疗;⑥全文发表的期刊论文或学位论文。(2)排除标准:①病例报告、综述、Meta 分

析、动物实验;②重复发表或数据严重缺失的研究;③干预措施中未明确中药注射液具体名称或剂量的研究;④研究对象合并其他恶性肿瘤或严重心脑血管疾病的研究。

1.3 文献筛选与资料提取 由 2 名研究者独立完成文献筛选与数据提取,依据 Cochrane 手册 5.1.0 版评估质量。通过 EndNote X9.1 去重后,经标题/摘要初筛排除非 RCT、综述等文献,全文复筛剔除设计缺陷或数据不全的研究,如有分歧由第 3 位研究者仲裁。采用 Excel 表格提取数据,内容涵盖:研究基本信息(作者、年份);方法学特征(随机分组、盲法、分配隐藏);样本特征(总例数、年龄、脱落情况);干预措施与对照方案;结局指标及安全性数据。

1.4 文献质量评价^[6] 文献质量评价采用 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 版的风险偏倚评估工具,从随机序列生成、分配隐藏、盲法实施、结果数据完整性、选择性报告及其他偏倚来源等 6 个领域进行系统评估:随机序列生成关注分组方法的科学性,分配隐藏考察分组方案的保密性,盲法实施强调干预措施的隐蔽性,结果数据完整性分析脱落/失访对结论的影响,选择性报告核查结局指标的完整性,其他偏倚来源则评估潜在利益冲突等外部因素。2 名研究者独立完成每项研究的风险判断(低风险、高风险或不确定),如有分歧通过讨论或第 3 位研究者仲裁,最终结合偏倚风险总结图/表对纳入研究整体质量进行分级(高质量/中等质量/低质量)。

1.5 统计学方法 采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析,连续变量以均数差(MD)及其 95%置信区间(CI)表示,二分类变量采用优势比(OR)及 95%CI 为效应指标;首先通过 χ^2 检验结合 I^2 统计量评估研究间异质性,以 $I^2 > 50\%$ 或 χ^2 检验 $P \leq 0.1$ 提示存在显著异质性,低异质性($I^2 \leq 50\%$ 且 χ^2 检验 $P > 0.1$)时采用固定效应模型(Mantel-Haenszel 法)合并效应量,中高异质性($50\% < I^2 \leq 95\%$)时先通过亚组分析、敏感性分析探索异质性来源,若无法消除则采用随机效应模型(DerSimonian-Laird 法),极高异质性($I^2 > 95\%$)时放弃 Meta 合并仅进行描述性定性分析;当纳入文献 ≥ 10 篇时,

绘制以效应量为横坐标、标准误为纵坐标的漏斗图,结合 Begg 检验(计算 Kendall's tau 系数)评估对称性,以 $P>0.05$ 视为无显著发表偏倚,文献 <10 篇时暂不进行漏斗图分析;所有统计检验均采用双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 纳入文献的基本特征及质量评价 数据库检索

获得文献 346 篇,经去重处理后剩余 287 篇。随后阅读标题与摘要进行初筛,保留 233 篇,排除无相关内容文献 144 篇、综述 27 篇,累计排除 171 篇。对剩余 62 篇文献阅读全文进一步筛查,排除无相关数据资料 22 篇、综述/Meta 分析 15 篇、专家述评 5 篇,共排除 42 篇。最终纳入 20 篇文献^[7-26],研究总样本量为 1 972 例。纳入文献基本情况及质量评价情况,见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征及质量评价
Tab.1 Basic characteristics and quality assessment of included studies

作者	年份	病例数 (T/C)	年龄 (岁)	临床分期	干预措施	疗程	结局指标	质量评价
陈磊 ^[7]	2017	75/75	T:50~75, C:50~75	晚期前列腺癌	T: 芪凌方联合 岩舒注射液 + ADT;C:ADT	14 天 1 疗程,连续 4 疗程	①、②、③、⑤、⑥	中
陈舜琦 ^[8]	2018	41/42	T:61~72, C:61~72	晚期前列腺癌	T: 参芪扶正注射液+曲普瑞林;C:曲普瑞林	3 周 1 疗程,连续 6 疗程	①、③、⑥	中
崔旭辉 ^[9]	2023	159/146	T:未明确, C:未明确	mCRPC	T: 参芪扶正注射液+多西他赛+泼尼松;C:多西他赛+泼尼松	未明确	①、⑥	低
段广超 ^[10]	2019	33/28	T:未明确, C:未明确	骨转移	T: 复方苦参注射液+药物去势;C:药物去势	2 个月	①、③、④、⑥	低
宫文宇 ^[11]	2019	75/75	T:41~69, C:42~68	Ⅱ~Ⅲ期	T: 复方苦参注射液+戈舍瑞林;C:戈舍瑞林	24 周	①、②、③、⑥	中
顾坚毅 ^[12]	2015	27/28	T:59~84, C:60~82	T2b~T4	T: 艾迪注射液+全雄阻断;C:全雄阻断	3 个月	③、⑥	中
李国燕 ^[13]	2023	31/31	T:54~75, C:56~76	未明确	T: 消癌平注射液直肠给药+化疗;C:化疗	12 周	①、③、⑥	中
李军 ^[14]	2015	25/25	T:55~85, C:55~85	骨转移	T: 复方苦参注射液+全雄阻断;C:全雄阻断	3 个月	③、④、⑥	低
林晨 ^[15]	2019	45/45	T:60~80, C:58~80	未明确	T: 康艾注射液+多西他赛+内分泌治疗;C:内分泌治疗(氟他胺)	6 个月	③、⑤、⑥	中
刘浩 ^[16]	2016	35/35	T:52~80, C:52~80	局部晚期	T: 复方苦参注射液+内分泌治疗;C:内分泌治疗	3 个月	②、③、⑥	中
南新记 ^[17]	2019	70/68	T:65.53±10.63, C:66.10±11.13	C~D 期	T: 鸦胆子油注射液+多西他赛+泼尼松;C:多西他赛+泼尼松	48 个月	③、⑥	低
乔大伟 ^[18]	2023	20/20	T:未明确, C:未明确	骨转移	T: 榄香烯乳注射液+唑来膦酸;C:唑来膦酸	4 个周期	①、③、④、⑥	中
田艳 ^[19]	2018	55/55	T:40~82, C:42~81	未明确	T: 华蟾素注射液+放化疗;C:放化疗	4 个疗程	①、③、⑥	中
汪有彪 ^[20]	2021	37/37	T:55~72, C:57~72	未明确	T: 参芪扶正注射液+亮丙瑞林;C:亮丙瑞林	6 个疗程	①、③、⑥	低
王文义 ^[21]	2022	23/23	T:51~82, C:52~81	去势抵抗性	T: 复方苦参注射液+多西他赛+卡铂;C:多西他赛+卡铂	4 个疗程	②、③、⑥	中
王先国 ^[22]	2019	50/50	T:未明确, C:未明确	未明确	T: 消癌平注射液直肠给药+化疗;C:化疗	6 个疗程	①、②、③、④、⑥	中
武俊平 ^[23]	2018	89/89	T:52~79, C:52~78	激素抵抗性	T: 康艾注射液+多西他赛+泼尼松;C:多西他赛+泼尼松	2 个疗程	①、⑥	中
杨邵波 ^[24]	2015	40/40	T:62~74, C:62~74	未明确	T: 参芪注射液+雄激素阻断;C:雄激素阻断(氟他胺+去势术)	2 个月	①、⑤、⑥	中
张胜景 ^[25]	2024	26/25	T:未明确, C:未明确	转移性激素敏感性前列腺癌	T: 艾迪注射液+ADT;C: ADT(戈舍瑞林+比卡鲁胺)	14 天×3 疗程	③、④、⑥	中
张仲楠 ^[26]	2021	40/39	T:50~78, C:50~79	M1b~M1c	T: 参附注射液+药物去势;C: 药物去势(亮丙瑞林+氟他胺+唑来膦酸)	3 个月	③、④、⑥	中

注:①总有效率;② KPS 评分;③PSA 水平;④VAS 评分;⑤前列腺体积;⑥不良反应。T.试验组;C.对照组。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 总有效率:总有效率分析共纳入 12 项研究,异质性检验显示研究间无显著异质性 ($P = 0.87, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行合并分析。结果显示,试验组的总有效率显著优于对照组,合并效应量 $MD = 2.70(95\%CI\ 2.06 \sim 3.54)$,差异具有统计学意义 ($P < 0.001$),见图 1。

2.2.2 KPS 评分:KPS 评分分析共纳入 5 项研究,异质性检验显示有高度异质性 ($P < 0.001, I^2 = 97\%$),采用随机效应模型,结果显示,试验组治疗后 KPS 评分显著高于对照组,差异有统计学意义 [$MD = 2.21, 95\%CI(0.83 \sim 3.58)$], $P = 0.002$],见图 2。

2.2.3 PSA 水平:PSA 水平分析共纳入 17 项研究。异质性检验显示有高度异质性 ($P < 0.001, I^2 = 97\%$),应用随机效应模型,结果发现,试验组治疗后 PSA 水平显著低于对照组,差异有统计学意义 [$MD = -2.61, 95\%CI(-3.35 \sim -1.88)$], $P < 0.001$],见图 3。

2.2.4 VAS 评分:VAS 评分共纳入 6 项研究,异质性检验提示有高度异质性 ($P < 0.001, I^2 = 93\%$),应用随机效应模型,结果表明,试验组治疗后 VAS 评分显著低于对照组,差异有统计学意义 [$MD = -1.02, 95\%CI(-1.65 \sim -0.39)$], $P = 0.001$],见图 4。

2.2.5 前列腺体积:前列腺体积分析纳入的 3 项研究,异质性检验显示高度异质性 ($P < 0.001, I^2 = 99\%$),应用随机效应模型,结果表明,试验组与对照组治疗后前列腺体积差异无统计学意义 [$MD = -8.25, 95\%CI(-19.57 \sim 3.07)$], $P = 0.15$],见图 5。

2.2.6 不良反应:共 17 项研究报道了不良反应,因各项研究不良反应判断标准不一,故本研究只进行描述性分析,各研究不良反应发生情况见表 2。

2.2.7 偏倚分析:在校正漏斗图分析中,结局指标的对称性检验显示图形呈现轻度不对称性,提示可能存在小样本偏倚或发表偏倚,以 PSA 水平为例,见图 6。

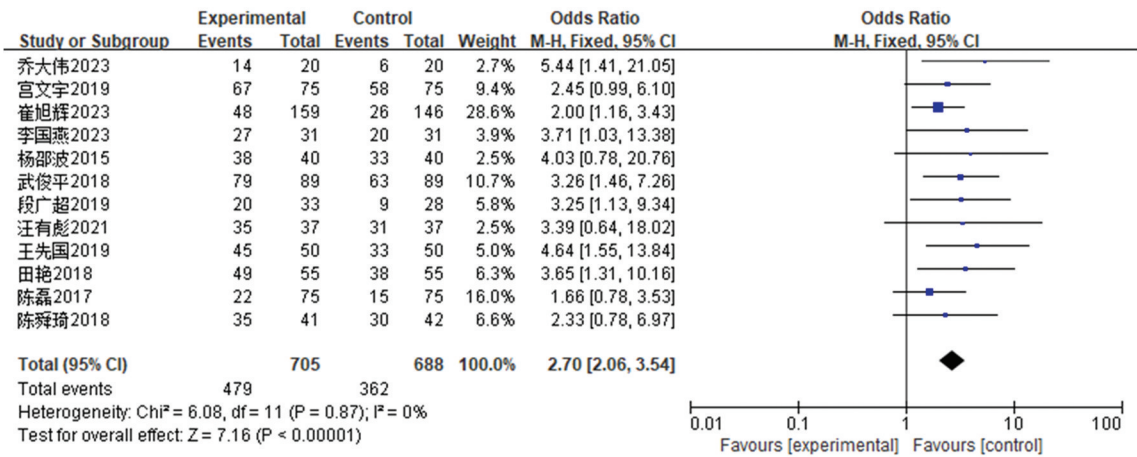


图 1 前列腺癌患者总有效率的 Meta 分析森林图

Fig.1 Forest plot of meta-analysis on overall response rate in prostate cancer patients

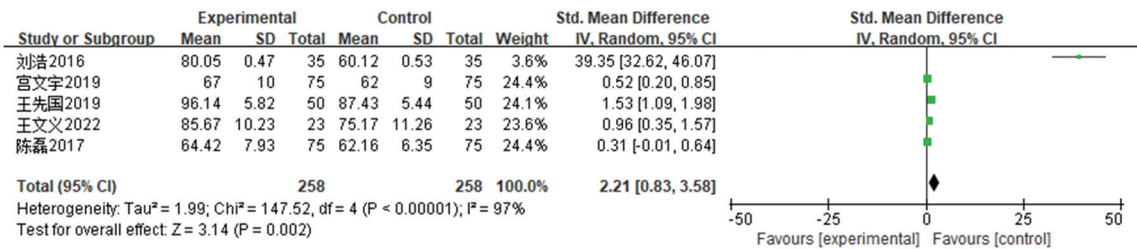


图 2 前列腺癌患者治疗后 KPS 评分的 Meta 分析森林图

Fig.2 Forest plot of meta-analysis on KPS score after treatment in prostate cancer patients

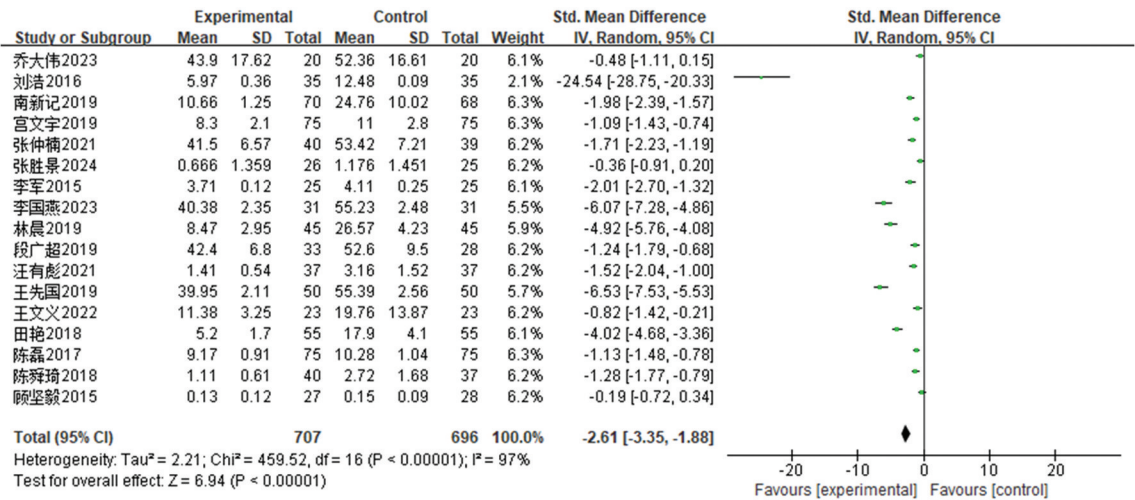


图 3 前列腺癌患者治疗后 PSA 水平的 Meta 分析森林图

Fig.3 Forest Plot of meta-analysis on PSA level after treatment in prostate cancer patients

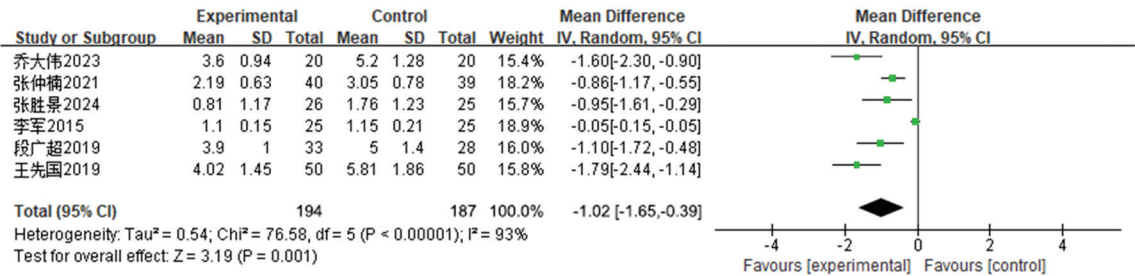


图 4 前列腺癌患者治疗后 VAS 评分的 Meta 分析森林图

Fig.4 Forest plot of meta-analysis on VAS score after treatment in prostate cancer patients

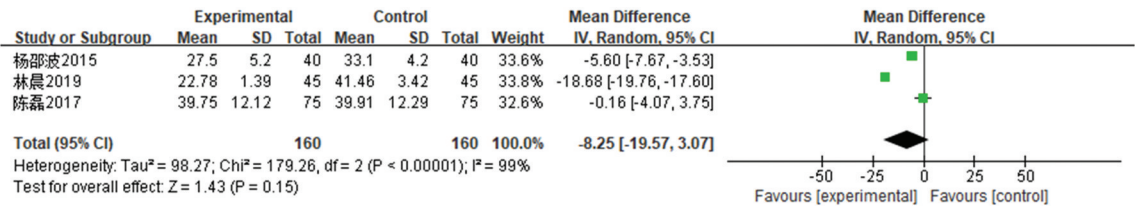


图 5 前列腺癌患者治疗后前列腺体积的 Meta 分析森林图

Fig.5 Forest plot of meta-analysis on prostate volume after treatment in prostate cancer patients

3 讨论

前列腺癌作为全球男性高发恶性肿瘤,其防治策略的优化一直是临床研究热点。在我国老龄化进程加速背景下,前列腺癌的疾病负担持续加重,尽管手术、内分泌治疗、化疗等西医手段构成基础治疗体系,但晚期患者的生存质量改善及耐药性问题仍亟待解决。中医药在肿瘤治疗中强调“扶正祛邪”,其整合调节作用与西医形成互补,而中药注射液作为中药现代化的典

型产物,凭借生物利用度高、作用迅速的特点,在前列腺癌辅助治疗中应用日益广泛。目前临床实践中,复方苦参、参芪扶正、康艾等多种中药注射液已被用于改善患者免疫功能、减轻放化疗毒性反应,但相关研究多聚焦单一药物的疗效观察,且存在研究设计异质性大、样本量不足、结局指标不统一等局限。现有证据显示,中药注射液可能通过诱导肿瘤细胞凋亡、调节免疫微环境、抑制血管生成等多途径发挥作用,但其临床价值

表 2 各项研究不良反应发生情况

Tab.2 Incidence of adverse reactions in each study

作者	年份	不良反应类型及发生例数(T/C)
陈磊 ^[7]	2017	血尿(29/56)、贫血(31/67)、骨质疏松(30/61)、去势综合征(16/46)、下肢浮肿(32/55)
陈舜琦 ^[8]	2018	性欲减退(1/2)、潮热(2/3)、关节疼痛(1/1)、皮肤过敏(1/2)
崔旭辉 ^[9]	2023	脱发(28/40)、腹泻(32/47)、恶心呕吐(16/27)、食欲减退(7/19)、外周水肿(10/22)、中性粒细胞下降(51/50)
段广超 ^[10]	2019	肌肉骨骼痛(4/5)、发热(3/2)、皮疹(4/1)、恶心呕吐(4/3)
宫文宇 ^[11]	2019	面部水肿、脸红、出汗、疲乏(具体例数未明确)
顾坚毅 ^[12]	2015	下肢水肿(1 例)、乳腺女性化(1 例) vs 乳房疼痛(1 例)
李国燕 ^[13]	2023	发热(3/2)、静脉炎(4/1)、肌肉疼痛(5/3)、恶心呕吐(7/5)
李军 ^[14]	2015	面部水肿及发红、出汗、疲乏(具体例数未明确)
林晨 ^[15]	2019	白细胞减少(3/15)、恶心呕吐(4/8)
刘浩 ^[16]	2016	不良反应发生率 12.19% vs 19.04%(具体例数未明确)
南新记 ^[17]	2019	发热、静脉炎、肌肉疼痛、恶心呕吐(具体例数未明确)
乔大伟 ^[18]	2023	发热(3/2)、静脉炎(4/1)、肌肉疼痛(5/3)、恶心呕吐(7/5)
田艳 ^[19]	2018	白细胞减少(4/19)、恶心呕吐(4/10)、腹泻(4/6)、肝功能损伤(2/3)、肾功能损伤(2/3)
汪有彪 ^[20]	2021	性欲减退(1/3)、潮热(2/2)、关节疼痛(0/1)、皮肤过敏(1/2)
王文义 ^[21]	2022	胃肠道反应(1/3)、脱发(1/2)、红斑(0/2)、低血压(1/3)
王先国 ^[22]	2019	胃肠道反应(1/3)、脱发(1/2)、红斑(0/2)、低血压(1/3)
武俊平 ^[23]	2018	骨髓抑制(10/9)、恶心呕吐(6/5)、皮疹(5/4)、体液潴留(2/1)

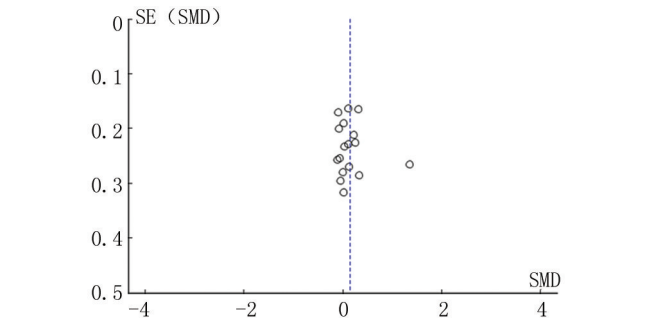


图 6 前列腺癌患者 PSA 水平的发表偏倚漏斗图

Fig.6 Funnel plot for publication bias of PSA levels in prostate cancer patients

仍缺乏高级别循证医学证据的系统评价。既往针对中药注射液治疗恶性肿瘤的 Meta 分析多集中于肺癌、肝癌等领域,针对前列腺癌的研究较少,且尚未有研究对不同类型中药注射液的协同机制及适用人群进行分层分析。本研究正是基于这一临床证据缺口,通过系统整合现有随机对照试验数据,从疗效、生存质量及安全性等维度,全面评估中药注射液联合西医治疗前列腺癌的临床价值,以期为中西医结合方案的精准化应用提供科学依据。

本研究通过系统整合 20 项 RCT 的 1 972 例患者数据,显著提升了结论的统计学效能。Meta 分析通过异质性检验与亚组分析,发现总有效率、VAS 评分等指标异质性较低,提示中药注射液联合西医治疗在改善临床结局方面具有稳定的协同作用;针对高异质性指标如治疗后 KPS 评分、PSA 水平等,采用随机效应

模型减少了单一研究偏倚的影响,增强了结果的稳健性;通过漏斗图分析和 Begg 检验评估发表偏倚,虽发现轻微不对称,但结合敏感性分析结果,仍支持核心结论的可靠性。此外,本研究覆盖了复方苦参注射液、参芪扶正注射液等 10 余种中药注射液类型,突破了单一药物研究的局限性,为临床个性化选择提供了依据。本研究中,中西医结合治疗总有效率与 PSA 水平显著改善,提示中药注射液可能通过多途径协同作用增强抗肿瘤效果。如复方苦参注射液中的苦参碱可诱导肿瘤细胞凋亡^[27],参芪扶正注射液通过调节 Th1/Th2 免疫平衡提升机体抗肿瘤能力^[28]。治疗后 KPS 评分和 VAS 评分的改善,表明中药注射液在缓解癌性疼痛、提高生存质量方面具有独特优势,这与中药“扶正固本”理论相契合^[29-30]。治疗后 KPS 评分和前列腺体积的高异质性可能与以下因素相关,中药注射液类型差异如康艾注射液侧重免疫调节^[31],而艾迪注射液以清热解毒为主^[32],作用靶点不同导致疗效差异;也可能与疗程长短不一有关,短期干预可能更易观察到症状改善,而长期治疗对前列腺体积的影响可能受激素水平波动干扰^[33];另外也可能与西医基础方案不同有关,西医基础治疗方案的多样性如 ADT、多西他赛化疗等,可能与中药注射液产生不同交互作用。

总之,本研究通过 Meta 分析证实,中药注射液联合西医治疗在提高前列腺癌患者疗效、改善生存质量及安全性方面具有一定优势,尤其在缓解癌性疼痛、降低 PSA 水平等方面表现突出。然而,研究仍存在以下局限性:(1)纳入研究的方法学质量普遍中等,多数未

描述盲法实施细节,可能导致实施偏倚;(2)不同中药注射液的成分、剂量及疗程差异较大,影响结论的普适性;(3)随访时间较短,最长 48 个月,长期疗效与生存获益尚不明确;(4)漏斗图提示可能存在发表偏倚,需更多阴性结果研究纳入以平衡结论。未来研究需开展多中心、大样本 RCT,明确不同中药注射液的最佳配伍方案;采用生物标志物(如 PSA 动态变化)结合生存质量量表进行综合评估;延长随访时间至 5 年以上,关注总生存期和无进展生存期等硬终点;加强机制研究,揭示中药注射液调控肿瘤微环境、逆转耐药的分子机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘云波:文献检索,数据收集,分析整理,论文撰写;孙琴:参与论文撰写;郭宏志:文献检索,数据收集,论文修改,论文审核

参考文献

[1] Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, et al. Prostate cancer review: Genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches[J]. *Molecules*, 2022, 27(17): 5730. DOI: 10.3390/molecules27175730.

[2] Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, et al. Prostate Cancer, Version 4. 2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(10): 1067-1096. DOI: 10.6004/jncn.2023.0050.

[3] He M, Xia L, Li J. Potential mechanisms of plant-derived natural products in the treatment of cervical cancer[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(10): 1539. DOI: 10.3390/biom11101539.

[4] Young M, Walsh DJ, Masters E, et al. Identification of staphylococcus aureus penicillin binding protein 4 (pbp4) inhibitors[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(10): 1351. DOI: 10.3390/antibiotics11101351.

[5] Fidan Ö, Sanlialp Zeyrek A, Arslan S. Subcutaneous injections: A cross-sectional study of knowledge and practice preferences of nurses[J]. *Contemp Nurse*, 2023, 59(3): 214-226. DOI: 10.1080/10376178.2023.2209207.

[6] Zhu P, Guan JZ, Hai QC, et al. The clinical effectiveness and safety of traditional Chinese medicine Jinfeng pill in adjuvant treatment of infertility with polycystic ovary syndrome: A protocol for systematic review and Meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(4): e28676. DOI: 10.1097/MD.00000000000028676.

[7] 陈磊,冯懿赓,郁超,等.芪凌方联合岩舒注射液治疗晚期前列腺癌的临床疗效[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(7): 1451-1453. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2017.07.039.

[8] 陈舜琦,王小利.参芪扶正注射液联合曲普瑞林治疗晚期前列腺癌的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(3): 617-620. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.03.037.

[9] 崔旭辉,王明,张璐.参芪扶正注射液联合多西他赛治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的疗效及安全性[J]. *中国药师*, 2023, 26(11): 272-278. DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202311114.

[10] 段广超,李源.复方苦参注射液治疗前列腺癌骨转移的疗效观察[J]. *癌症进展*, 2019, 17(5): 555-558. DOI: 10.11877/j.issn.1672-

1535.2019.05.15.

[11] 宫文宇,尉继伟,韩雪冰.复方苦参注射液联合戈舍瑞林对前列腺癌患者去势后免疫功能及生存质量的影响[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(18): 3194-3196. DOI: 10.11655/zgywylc.2019.18.060.

[12] 顾坚毅,赵建华,葛曼垚,等.艾迪注射液联合全雄阻断治疗中晚期前列腺癌的研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(27): 2983-2985, 2988. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.27.007.

[13] 李国燕.消癌平注射液直肠给药联合化疗治疗前列腺癌临床研究[J]. *湖北中医杂志*, 2023, 45(3): 6-8. DOI: 10.3760/cma.j.cn112271-20220812-00328.

[14] 李军,张强,郭斌,等.全雄激素阻断联合复方苦参注射液治疗前列腺癌骨转移的疗效观察[J]. *甘肃医药*, 2015, 34(8): 585-587. DOI: 10.15975/i.cnki.gsyy.2015.08.011.

[15] 林晨,刘湘鄂,吴天玉.康艾注射液辅助化疗联合内分泌治疗中晚期前列腺癌效果分析[J]. *中外医学研究*, 2019, 17(28): 7-9. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2019.28.003.

[16] 刘浩,张培宇,张葛.复方苦参注射液对局部晚期前列腺癌内分泌治疗耐药改善作用的临床研究[J]. *中国中医药科技*, 2016, 23(4): 385-387. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20250106.

[17] 南新记,张至慧,周冬冬.鸦胆子油注射液对激素抵抗性前列腺癌 VEGF-C 及患者血清 PSA 水平的影响研究[J]. *陕西中医*, 2019, 40(4): 490-492. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2019.04.026.

[18] 乔大伟,纪红娟,江杰雯,等.榄香烯乳注射液联合唑来膦酸治疗前列腺癌骨转移临床观察[J]. *云南中医中药杂志*, 2023, 44(8): 49-52. DOI: 10.3969/j.issn.1007-2349.2023.08.011.

[19] 田艳,吴炎卿.华蟾素注射液辅助治疗前列腺癌的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(5): 1176-1179. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.038.

[20] 汪有彪,徐焱江,江兴华,等.参芪扶正注射液联合亮丙瑞林治疗晚期前列腺癌效果[J]. *上海医药*, 2021, 42(7): 41-43. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2021.07.012.

[21] 王文义,吴冠信,薛超.复方苦参注射液辅助多西他赛联合卡铂治疗去势抵抗性前列腺癌临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(3): 134-135. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2022.03.037.

[22] 王先国,田宁,张山燕,等.消癌平注射液直肠给药联合化疗治疗前列腺癌临床研究[J]. *中国药业*, 2019, 28(16): 48-50. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2014.11.049.

[23] 武俊平,陈婷婷,宋文华,等.康艾注射液联合多西他赛及泼尼松治疗激素抵抗性前列腺癌的临床效果及安全性[J]. *临床误诊误治*, 2018, 31(3): 81-84. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2018.03.025.

[24] 杨邵波.参芪注射液合雄激素阻断治疗前列腺癌 40 例临床观察[J]. *湖南中医杂志*, 2015, 31(9): 60-61. DOI: 10.16808/i.cnki-issn1003-7705.2015.09.029.

[25] 张胜景,赵良伟,姚丽娟.艾迪注射液联合内分泌疗法治疗转移性激素敏感性前列腺癌临床观察[J]. *中医药临床杂志*, 2024, 36(10): 1986-1990. DOI: 10.16448/j.cjctm.2024.1032.

[26] 张仲楠,周青.参附注射液辅助治疗对中晚期前列腺癌骨转移患者免疫功能及癌性疼痛的影响[J]. *慢性病学杂志*, 2021, 22(8): 1291-1292, 1295. DOI: 10.16440/J.CNKI.1674-8166.2021.08.47.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.019

罕见病病例

原发性双侧肾上腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤 1 例并文献复习

覃兰,汪茂荣,袁军,吴健



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82074364)

作者单位: 445000 湖北恩施,湖北民族大学附属民大医院内分泌科(覃兰、汪茂荣); 430000 武汉,湖北中医药大学(袁军); 445000 湖北恩施,恩施土家族苗族自治州中心医院全科医学科(吴健)

通信作者: 汪茂荣, E-mail: asdxyhl@163.com

【摘要】 报道 1 例原发性双侧肾上腺弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的临床资料,并进行文献复习。

【关键词】 肾上腺;弥漫大 B 细胞淋巴瘤;肾上腺意外瘤;诊断;治疗

【中图分类号】 R736.6;R733.4

【文献标识码】 B

Primary bilateral adrenal diffuse large B-cell lymphoma: A case report and literature review Qin Lan, Wang Maorong, Yuan Jun, Wu Jian. Department of Endocrinology, Minda Hospital Affiliated to Hubei Minzu University, Hubei, Enshi 445000, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82074364)

Corresponding author: Wang Maorong, E-mail: asdxyhl@163.com

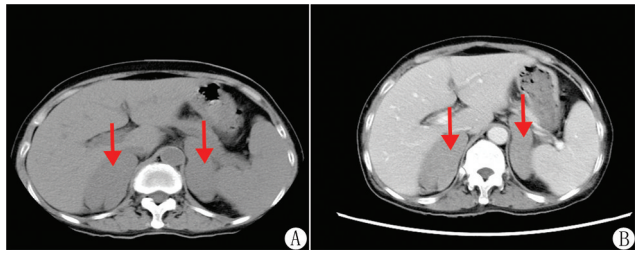
【Abstract】 This article reports a clinical case of primary bilateral adrenal diffuse large B-cell lymphoma and provides a comprehensive literature review.

【Key words】 Adrenal gland; Diffuse large B-cell lymphoma; Adrenal incidentaloma; Diagnosis; Treatment

患者,女,66岁,因“反复纳差、乏力、发热4个月余”于2024年8月16日入院。患者4个月前出现腹胀、间断腹痛、干咳不适,体质量减轻3kg,无明显头晕头痛,无恶心呕吐、厌油、腹泻,无胸闷气促、盗汗,既往否认特殊病史。入院查体:体温37.1℃,脉搏95次/min,呼吸18次/min,血压96/62mmHg。浅表淋巴结未扪及肿大,心肺未发现异常,腹软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未扪及。实验室检查:白细胞 $7.39 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $5.33 \times 10^9/L$,淋巴细胞 $1.06 \times 10^9/L$,红细胞 $3.12 \times 10^{12}/L$,血红蛋白75g/L,血小板 $56 \times 10^9/L$ 。红细胞沉降率120mm/h,血钠132.8mmol/L,乳酸脱氢酶543U/L, α -羟基丁酸脱氢酶444.5U/L。性激素六项、类风湿因子、感染标志物九项未见明显异常。皮质醇节律(8:00、16:00、0:00)5.59、11.30、3.82 $\mu g/dl$,促肾上腺皮质激素节律(8:00、16:00、0:00)54.90、14.10、14.50ng/L。骨髓穿刺示:粒/红/巨核系增生伴血小板减少骨髓象。骨髓免疫分型T细胞占总淋巴细胞59.8%,CD4/CD8=0.84,NK细胞占总淋巴细胞9.7%;成熟B细胞占总淋巴细胞21.0%,为多克隆B细胞。骨髓活检提示骨髓增生活跃,红系未见明显代偿,T细胞略增多。浅表淋巴结彩色超声示:双侧颈部、腋窝、肘窝、腹膜后、腹股沟区未见明显异常肿大淋巴结。腹部彩色超声示:肝内钙化灶,右肾上腺区实性包块(10.13cm×4.44cm),双肾小结石。垂体增强MR示:垂体右份可疑异常强化结节灶(6.5mm×7.4mm),考虑垂体瘤可能,蝶窦局限性积液可能。肾上腺CT平扫示(见图1A):两侧肾上腺明显增粗呈姜

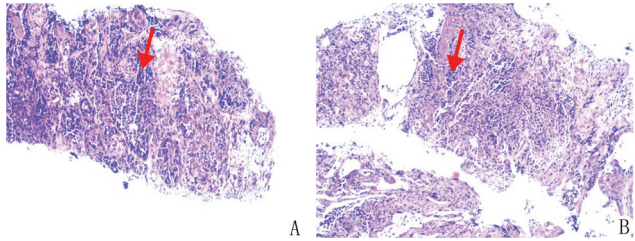
块样改变,CT值34HU,最大截面分别为65mm×44mm、64mm×42mm,肾上腺周围见少许条片状低密度影。肾上腺CT增强示(见图1B):两侧肾上腺明显增粗,呈渐进性强化,CT值分别51HU、62HU、74HU,强化尚均匀,考虑双侧肾上腺增生。为明确患者发热原因及肾上腺增生性质,行彩色超声引导下右侧肾上腺穿刺活检术,术后病理诊断(见图2):(右侧肾上腺肿块)弥漫大B细胞淋巴瘤,非特指,生发中心来源,伴MYC/Bcl-2双表达。免疫组化结果示:PCK(-),CgA(-),VIM(+),Ki67(+70%),HMB45(-),NSE(-),SYN(-),S-100(-),LCA(+),CD20(+),CD21(-),CD3(-),CD43(-),CD5(-),CD79a(+),Bcl-2(+>70%),Bcl-6(+30%),Pax-5(+),Mum-1(+),P53(野生型),MYC(+>40%),CD56(-),CD10(+>30%)。原位杂交结果示:EBER(-)。遂给予患者R-CHOP方案(利妥昔单抗联合环磷酰胺、表柔比星、长春新碱及泼尼松)进行规范化疗。患者于第2周期化疗完成后复查,肾上腺彩色超声示:双侧肾上腺分别可见3.4cm×1.7cm、4.4cm×2.0cm低回声区,边界清,内部未见明显血流信号。目前密切随访中,患者生活质量可。

讨论 原发性肾上腺淋巴瘤是淋巴瘤中极为罕见的类型,病变原发于肾上腺实质。流行病学调查表明,该疾病在淋巴瘤中的占比不足3%,其在原发性非霍奇金淋巴瘤中占比约为1%,在结外原发病灶中则占到3%^[1-3]。其发病具有明显的性别差异(男:女=2:1),中老年男性为高发人群,双侧肾上腺同时受累多见,因肾上腺没有淋巴组织,故原发性肾上腺淋巴瘤



注:A.肾上腺 CT 平扫;B.肾上腺 CT 增强扫描。

图 1 患者肾上腺 CT 表现



注:A.HE 染色,×40;B.HE 染色,×100。

图 2 彩色超声引导下右侧肾上腺穿刺活检病理表现

病因尚不清楚^[4]。单侧肾上腺淋巴瘤的病因可能涉及造血组织病变,而双侧病变的发病机制更可能与免疫功能缺陷、病毒感染有关。病理学统计显示,超过 70% 的病例为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,这是最主要的组织学亚型,其免疫表型多归类为生发中心或非生发中心来源,少数属于 T 细胞亚型^[5]。

原发性肾上腺淋巴瘤临床表现缺乏特异性,常以 B 症状(发热、盗汗和体质量减轻的全身症状)多见,少数患者以全身乏力、恶心、呕吐、腹胀、腰背部不适为主,极少部分体检发现双侧肾上腺肿块或不伴淋巴结肿大^[6]。研究显示,88% 原发性肾上腺淋巴瘤患者会出现乳酸脱氢酶升高,双侧病变升高的比例明显高于单侧,并且其升高程度与肿瘤负荷、预后不佳呈正相关。少数患者还会合并肾上腺皮质功能减退症状,如电解质代谢紊乱、低血压、贫血、血小板减少等,且双侧受累导致皮质功能不全发生率显著高于单侧,其病理机制主要归因于肿瘤细胞的直接浸润^[4,5]。

原发性肾上腺淋巴瘤确诊必须依靠组织病理学检查,其诊断标准包括:(1)无其他部位淋巴瘤病史;(2)即使存在淋巴结或其他器官受累,肾上腺仍应是主要病灶部位。因临床表现缺乏特异性,还需借助辅助检查来进行诊断,如 B 型超声、CT、MR、PET-CT、骨髓穿刺、免疫组化染色等,确诊需依靠病理学检查,如 B 型超声/CT 引导的肾上腺穿刺活检^[7-8]。但对于合并肾上腺皮质功能不全者应进行糖皮质激素替代治疗后再行穿刺活检,否则易引发肾上腺危象,危及患者生命。原发性肾上腺淋巴瘤需与继发性肾上腺淋巴瘤、肾上腺转移瘤、肾上腺腺瘤、肾上腺囊肿、嗜铬细胞瘤等鉴别^[4,9]。

本例患者有不明原因发热、体质量减轻症状,肾上腺增强 CT 示双侧肾上腺增生,穿刺活检结果提示弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;并排除其他部位淋巴结肿大;骨髓穿刺结果提示粒/红/巨核系增生伴血小板减少骨髓象,无肿瘤细胞浸润;外周淋巴

结均未见异常肿大,符合诊断标准。

目前针对原发性肾上腺淋巴瘤的治疗尚无明确指南参考,临床多采用综合治疗策略,如手术切除、化疗、放疗、干细胞移植、预防性鞘内注射等,其中 R-CHOP 化疗方案可作为原发性肾上腺淋巴瘤的一线治疗方案^[10]。原发性肾上腺淋巴瘤预后普遍较差,大多数患者在发现肿瘤或明确诊断后 1 年内死亡,中位生存时间仅为 20 个月^[7]。研究显示,该疾病预后受多种因素影响,包括患者年龄、肿瘤大小、血清乳酸脱氢酶水平、肿瘤负荷、肾上腺皮质功能减退、基因 Bcl-2、Bcl-6、p53 突变、Ki-67 指数等。此外,治疗过程中还可能并发严重感染、出血、肺栓塞、嗜血综合征、电解质及酸碱代谢紊乱等危及生命的并发症^[11]。总之,原发性肾上腺淋巴瘤极为罕见,症状不典型且发展迅速,预后不良,常造成漏诊或误诊,因此,临床医务人员需加强对该病的认识与学习,以便更有效地指导临床实践。

参考文献

- [1] Wang Y, Ren Y, Ma L, et al. Clinical features of 50 patients with primary adrenal lymphoma [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2020, 11:595.DOI:10.3389/fendo.2020.00595.
- [2] Villa D, Connors JM, Sehn LH, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with involvement of the kidney: Outcome and risk of central nervous system relapse [J]. *Haematologica*, 2011, 96(7): 1002-1007.DOI: 10.3324/haematol.2011.041277.
- [3] Zeng J, Yan F, Chen Y, et al. Primary adrenal lymphoma: Two case series from China [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2021, 12:778984. DOI:10.3389/fendo.2021.778984.
- [4] 颜艳芳,夏振元,莫欣鑫,等.原发性肾上腺淋巴瘤的 CT 征象及误诊分析[J].*中国 CT 和 MRI 杂志*, 2021, 19(6): 110-112. DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.06.035.
- [5] 姜涛,施晴,许彭鹏,等.肾上腺淋巴瘤临床病理特点及预后因素分析[J].*上海交通大学学报:医学版*, 2019, 39(9): 1033-1037, 1032.DOI:10.3969/j.issn.1674-8115.2019.09.015.
- [6] Li S, Wang Z, Wu Z, et al. Clinical characteristics and outcomes of primary adrenal diffuse large B cell lymphoma in a large contemporary cohort: A SEER-based analysis [J]. *Annals of Hematology*, 2019, 98(9): 2111-2119.DOI: 10.1007/s00277-019-03740-9.
- [7] 邓建华,李汉忠.原发性肾上腺淋巴瘤的诊断与临床处理[J].*协和医学杂志*, 2020, 11(1): 91-95. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20170164.
- [8] 王栋华,韩明丽,陈红燕.超声引导下穿刺诊断肾上腺淋巴瘤 1 例[J].*临床超声医学杂志*.2020, 22(8): 599. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2020.08.012.
- [9] 张颖,马婧,吴洋,等.原发性肾上腺淋巴瘤临床诊治的研究进展[J].*山东医药*, 2021, 61(4): 108-111. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.04.028.
- [10] 翁婉轩,高陆,任明强.老年弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的治疗进展[J].*中国肿瘤临床*, 2023, 50(21): 1119-1123. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230921.
- [11] 刘宇,张龙,贾占奎.原发性肾上腺淋巴瘤临床特征及预后相关因素分析[J].*临床泌尿外科杂志*, 2022, 37(6): 452-456. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2022.06.010.

(收稿日期:2025-03-24)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.020

罕见病病例

WT1 基因变异致 Denys-Drash 综合征患儿 1 例并文献复习

李昕蓉, 郑芳, 周婷, 刘强

作者单位: 276003 山东临沂, 山东第二医科大学附属临沂市人民医院新生儿儿科

通信作者: 刘强, E-mail: liuqiang539@163.com



【摘要】 报道 1 例 WT1 基因变异致 Denys-Drash 综合征患儿的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 Denys-Drash 综合征; WT1 基因; 先天性肾病综合征; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R722.11

【文献标识码】 B

A case of a child with Denys-Drash syndrome due to a WT1 gene variant and literature review Li Xinrong, Zheng Fang, Zhou Ting, Liu Qiang. Department of Neonatology, Linyi People's Hospital Affiliated to Shandong Second Medical University, Shandong, Linyi 276003, China

Corresponding author: Liu Qiang, E-mail: liuqiang539@163.com

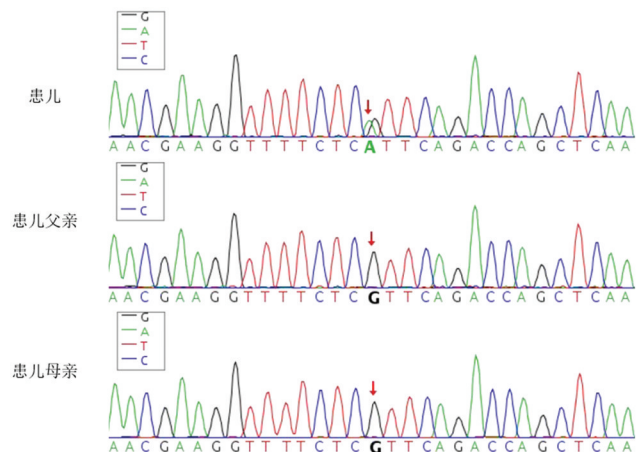
【Abstract】 This article reports the clinical data of a pediatric patient with Denys-Drash syndrome caused by a WT1 gene variant and provides a literature review.

【Key words】 Denys-Drash syndrome; WT1 Gene; Congenital nephrotic syndrome; Diagnosis; Treatment

患儿, 男, 1 d, 主因“生后呼吸急促 28 min”于 2024 年 3 月 28 日出生。患儿系第 3 胎, 第 1 产, 试管婴儿, 孕 36⁺1 周因母亲并发“重度先兆子痫、羊水过少”剖宫产娩出, 出生体质量为 1.85 kg。羊水Ⅲ度污染, 量少, 约 10 ml, 脐带、胎盘未见异常, 1 min Apgar 评分 9 分(肤色减 1 分)。父亲体健, 母亲有重度先兆子痫及髌骨手术史, 共妊娠 3 次, 流产 2 次, 均为胚胎停育, 家族无肾脏疾病史。

入院查体: T 36℃, P 130 次/min, R 60 次/min, BP 62/44 mmHg, SpO₂ 90%。患儿呈早产儿貌, 反应低下, 面色及肤色欠红润, 四肢末梢青紫, 皮肤黏膜粪染。呼吸急促, 吸气三凹征阳性, 双肺呼吸音粗, 闻及少许湿啰音, 心音有力, 律齐, 未闻及杂音, 腹部膨隆, 触诊软, 肝脾未触及肿大, 无移动性浊音, 下肢无水肿, 外生殖器为女性外观, 大阴唇未覆盖小阴唇, 肌张力稍低, 原始反射减弱。实验室检查: 总蛋白 31.7 g/L, 白蛋白 16.6 g/L, 球蛋白 15.1 g/L; 肌酐 49.9 μmol/L, 尿酸 161.2 μmol/L; 尿隐血(++), 尿蛋白(+++), 尿肌酐 608 μmol/L, 尿微量白蛋白 3 295.3 mg/L, 尿微量白蛋白/尿肌酐 47 912.8 mg/g。血常规、血脂、血气分析无明显异常。腹部彩色超声: 双肾皮质回声增强, 左肾孟旁囊肿。盆腔超声: 膀胱后方条样低回声。染色体核型分析及全外显子组测序: 患儿染色体核型为 46, XY, WT1 基因第 8 外显子存在 c.1316G>A 杂合变异(图 1), 致使氨基酸发生错义变异, 即第 439 号氨基酸由精氨酸变异为组氨酸(p.Arg439His), 患儿父母均不携带该变异。结合患儿临床表现及基因测序结果可确诊为 Denys-Drash 综合征(Denys-Drash syndrome, DDS)(OMIM: #194080)。患儿逐渐出现高血压、少尿伴重度水肿。采取降压、补充白蛋白及利尿治

疗, 但效果欠佳。4 月 22 日开始腹膜透析, 然而患儿仍存在低蛋白血症、水肿, 感染指标高, 电解质紊乱, 心功能不全, 多次出现呼吸衰竭。5 月 19 日家属放弃治疗出院, 5 月 20 日患儿死亡。



注: 患儿 WT1 基因第 8 外显子存在 c.1316G>A, 其父母均未检测出该变异, 箭头所示为 WT1 基因第 1 316 位碱基。

图 1 患儿及其父母 WT1 基因变异分析

讨论 Denys-Drash 综合征最早由 Denys 等^[1]于 1967 年提出, 随后 Drash 等^[2]于 1970 年再次报道, 是一种罕见的由 WT1 基因变异导致的常染色体显性遗传病, 全球报道的 DDS 不足 500 例, 其发病率尚无精确报道, DDS 主要表现为出生后 1 年内发生的类固醇耐药性肾病综合征(steroid resistant nephrotic

syndrome, SRNS)、性发育障碍 (disorders of sex development, DSD)、完全性男性假两性畸形和肾母细胞瘤 (nephroblastoma, Wilms' tumor, WT) 易感的临床综合征^[3], 其诊断依赖于典型的临床三联征及基因检测, 本例先证者符合 DDS 的典型临床表现, 基因测序提示 WT1 基因外显子 8 存在杂合变异, 位点为 c.1316G>A (p. Arg439His), 是 DDS 的热点变异^[4], 该变异在 Clin Var 数据库中可见报道, 根据美国医学遗传学与基因组学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南, 该变异可被判定为致病性突变 (PS2+PM2 _Supporting + PM5+ PP3+PS4_Moderate)。

WT1 基因编码一种 Cys2-His2 锌指样转录因子^[5], 定位于染色体 11p13, 包含 10 个外显子。外显子 1~6 编码负责蛋白质二聚化和转录调节的 N-末端结构域; 外显子 7~10 编码 4 个 C-末端锌指 (zinc finger, ZF), 其中最后 3 个主要负责 DNA 序列识别和靶标结合^[6]。在肾脏的发育中, WT1 基因可以激活 FGF 信号通路, 通过调节 Fgf 20/Fgf 16 和 Gas1 的表达, 拮抗 BMP-pSMAD 信号通路, 维持肾间充质的生存和自我更新, 在肾间充质—上皮转化后, WT1 基因表达随着足细胞祖细胞的发育继续增加, 因此 WT1 基因变异后可导致足细胞发育或维持中断, 进而出现肾小球疾病。成年小鼠 WT1 基因敲除后出现了足突消失、蛋白尿及肾小球硬化, 这一现象充分证实了 WT1 在足细胞成熟和维持中的重要作用^[7]。此外, WT1 基因同样在生殖嵴细胞中表达, 是生殖嵴细胞存活所必需的基因, 也促进了性腺的发育^[8]。因此不同分子生物学特征的 WT1 变异相关肾病具有不同的临床分型、病理特征及肾存活时间, 且基因型与临床表型之间存在较强的相关性^[9]。变异通常会导致一种标准类固醇治疗无效的进展性肾小球疾病^[10], 其临床表现多样, 可呈现为孤立性肾脏疾病, 也可能合并性腺发育综合征, 如 DDS、Frasier 综合征、Meacham 综合征和 WAGR 综合征等^[3]。

目前已报道与 DDS 相关的 WT1 基因变异有百余种, 其中大部分为错义变异^[4], 这些变异导致 ZF2 和 ZF3 改变, 进而使协调锌离子的 Cys 2-His 2 结构氨基酸或蛋白质-DNA 界面处的序列识别氨基酸发生改变, 最常见的变异是 R394W^[6]。DDS 肾脏活检通常显示为弥漫性系膜硬化, 病变初期系膜基质中纤维扩张增加, 足细胞肥大, 显微镜下可见肾小球毛细血管基底膜增厚, 病变后期肾小球基底膜增厚、系膜区大量扩张导致毛细血管管腔缩小, 系膜硬化加重, 足细胞肥大并出现空泡化, 足突消失, 同时伴有肾小管的严重损伤, 大多含有透明管型, 免疫荧光显示 IgM 及 C3 沉积于受损的肾小球周围^[11]。

先天性肾病综合征的根治方式目前仍为肾移植。国外报道 1 例 1 岁的 DDS 患儿, 因肾母细胞瘤行左肾切除及单侧肾移植术, 在移植后半年内, 尿蛋白逐渐减少, 血白蛋白逐渐恢复正常水平^[12]。本例患儿肾病综合征发病较早, 透析治疗后仍存在严重水肿、低蛋白血症, 同时合并重度感染、电解质紊乱及呼吸衰竭等情况, 未行积极的肾移植术, 故预后较差。

总之, Denys-Drash 综合征作为一种难治的罕见儿科疾病,

临床表现多样, 但根据其难治的肾病综合征、假两性畸形及合并肾母细胞瘤的主要症状, 对于疑似 DDS 的患儿应早期行基因检测明确诊断, 以指导后续治疗并为下一胎的产前检查提供依据。

参考文献

- [1] Denys P, Malvaux P, Van Den Berghe H, et al. Association of an anatomopathological syndrome of male pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, parenchymatous nephropathy and XX/XY mosaicism [J]. Arch Fr Pediatr, 1967, 24(7): 729-739.
- [2] Drash A, Sherman F, Hartmann WH, et al. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, hypertension, and degenerative renal disease [J]. J Pediatr, 1970, 76(4): 585-593. DOI: 10.1016/s0022-3476(70)80409-7.
- [3] Lopez-Gonzalez M, Ariceta G. WT1-related disorders: More than Denys-Drash syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2024, 39(9): 2601-2609. DOI: 10.1007/s00467-024-06302-y.
- [4] 曹雅清, 郭保程, 晏敏. WT1 基因变异与 Denys-Drash 综合征和 Frasier 综合征的基因型-表型关联性分析 [J]. 罕见病研究, 2024, 3(1): 63-76. DOI: 10.12376/j.issn.2097-0501.2024.01.009.
- [5] Wang D, Horton JR, Zheng Y, et al. Role for first zinc finger of WT1 in DNA sequence specificity: Denys-Drash syndrome-associated WT1 mutant in ZF1 enhances affinity for a subset of WT1 binding sites [J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(8): 3864-3877. DOI: 10.1093/nar/gkx1274.
- [6] Hashimoto H, Zhang X, Zheng Y, et al. Denys-Drash syndrome associated WT1 glutamine 369 mutants have altered sequence-preferences and altered responses to epigenetic modifications [J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(21): 10165-10176. DOI: 10.1093/nar/gkw766.
- [7] Dong L, Pietsch S, Englert C. Towards an understanding of kidney diseases associated with WT1 mutations [J]. Kidney Int, 2015, 88(4): 684-690. DOI: 10.1038/ki.2015.198.
- [8] Chen M, Cen C, Wang N, et al. The functions of WT1 in mouse gonad development and somatic cells differentiation [J]. Biol Reprod, 2022, 107(1): 269-274. DOI: 10.1093/biolre/iaoc050.
- [9] Chen H, Zhang M, Lin J, et al. Genotype-phenotype correlation of WT1 mutation-related nephropathy in Chinese children [J]. Front Pediatr, 2023, 11: 1192021. DOI: 10.3389/fped.2023.1192021.
- [10] Ahn YH, Park EJ, Kang HG, et al. Genotype-phenotype analysis of pediatric patients with WT1 glomerulopathy [J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(1): 81-89. DOI: 10.1007/s00467-016-3395-4.
- [11] Niaudet P, Gubler MC. WT1 and glomerular diseases [J]. Pediatr Nephrol, 2006, 21(11): 1653-1660. DOI: 10.1007/s00467-006-0208-1.
- [12] Mao Y, Feng SJ, Jin X, et al. A patient with Denys-Drash syndrome (DDS) underwent renal allotransplantation with preserved autologous kidney [J]. Asian J Surg, 2023, 46(3): 1313-1314. DOI: 10.1016/j.asjsur.2022.08.090.

(收稿日期: 2025-03-03)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.021

综 述

脑卒中患者早期预警评分及静脉溶栓预后不良相关因素的研究进展

肖霞,宋彦丽综述 李晓晶审校

基金项目:河北省卫生健康委员会医学科学研究课题计划项目(20211754)

作者单位:056002 河北邯郸,邯郸市第一医院

通信作者:李晓晶,E-mail:Xiaokkk1@163.com



【摘 要】 脑卒中发病急且进展快,早期识别、预警及积极救治是改善患者预后的关键。早期预警评分(EWS)结合神经功能缺损评分、实验室指标等在脑卒中病情评估、治疗指导中应用较多,且 EWS 及其改良评分在预测脑卒中预后中有较大的价值,但关于其在脑卒中预后中的应用缺乏系统报道。另外,静脉溶栓是脑卒中时间窗内最有效的手段之一,但部分患者仍预后不良,了解静脉溶栓患者预后相关因素至关重要,但目前不同研究报道结果不一,尚无统一观点。故文章对 EWS 在脑卒中患者中的应用及静脉溶栓患者预后不良相关因素作一综述,以期对脑卒中病情评估、预后改善提供更多依据。

【关键词】 脑卒中;静脉溶栓;早期预警评分;预后不良;影响因素;预测模型

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A

The research progress on the early warning score of stroke patients and related factors of poor prognosis of intravenous thrombolysis Xiao Xia, Song Yanli, Li Xiaojing. Handan First Hospital, Hebei, Handan 056002, China

Funding program: Medical Scientific Research Project Plan of Health Commission of Hebei Province (20211754)

Corresponding author: Li Xiaojing, E-mail: Xiaokkk1@163.com

【Abstract】 Stroke is characterized by acute onset and rapid progression. Early identification, early warning, and active treatment are key to improving patient prognosis. The Early Warning Score (EWS), combined with neurological deficit scores and laboratory indicators, is widely used in stroke condition assessment and treatment guidance. Both EWS and its modified versions hold significant value in predicting stroke prognosis; however, systematic reports on their application in stroke prognosis remain scarce. Additionally, intravenous thrombolysis is one of the most effective treatments within the stroke time window, yet some patients still experience poor prognosis. Understanding the prognostic factors in patients receiving intravenous thrombolysis is crucial. Nevertheless, current studies report varying results, and no unified consensus has been reached. Therefore, this article reviews the application of EWS in stroke and the factors associated with poor prognosis in patients undergoing intravenous thrombolysis, aiming to provide more evidence for stroke condition assessment and prognosis improvement.

【Key words】 Stroke; Intravenous thrombolysis; Early warning score; Poor prognosis; Influence factor; Prediction model

脑卒中包括出血性与缺血性两大类,是全球第二大死因,卒中后残疾负担也较重,且全球年轻人和中年人(即<55岁)的脑卒中发病率正在上升^[1]。据预测,脑卒中患者将由2020年的660万增加到2050年的970万,病死率增加50%,残疾调整生命年同期由1.45亿增加到1.89亿^[2]。因此,加强脑卒中监测、预防、急性救治及康复至关重要。发病时间窗(通常<4.5h)内静脉溶栓是治疗急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS,约占脑卒中的80%)最有效的方法之一^[3]。早期预警评分(early warning score, EWS)有利于临床医师早期、快速、有效地

评估 AIS 病情,为临床治疗特别是静脉溶栓争取更多时间,以促进患者预后改善^[4]。国家早期预警评分(national EWS, NEWS)在 EWS 基础上改良而来,基于 NEWS 评分的临床风险与患者出院状态显著相关,NEWS 评分较高的患者病死率显著增加^[5]。Zhang 等^[6]研究发现,相较于预后不良的 AIS 患者,预后良好者入院 24 h 内 NEWS 评分显著降低,其预测 AIS 患者预后的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.84,联合 IL-6、IL-8 预测预后的 AUC 高达 0.98。可见 AIS 患者预后除了与 NEWS 评分相关外,炎症指标也可能是预后影响因素。目前关于脑卒

中预后相关因素研究报道较多,但不同报道独立影响因素不一,尚无统一标准,且不同组合而成的预测模型研究成为热点。本文就脑卒中静脉溶栓患者 EWS 评分现状及预后不良相关因素研究作一综述,旨在为脑卒中早期病情评估工具选择、静脉溶栓预后改善提供参考。

1 EWS 的概念及发展

EWS 最早由 Morgan 等^[7]首次提出,涉及体温、呼吸、心率、意识等多种生理参数,均采取 0~3 分评估,评分越高表明病情可能越严重,在重症监护室(intensive care unit,ICU)、院前急救等危急重病评估中广泛应用。EWS 建立于生理参数之上,随其应用推广,临床逐步对 EWS 评分指标或参数进行改良。Subbe 等^[8]于 2001 年对 EWS 进行改良,形成改良早期预警评分(modified EWS,MEWS)。后有学者于 2005 年提出儿童 EWS,涉及体温、心血管系统、呼吸系统三部分,操作简单,易推行,便于患儿病情早期识别^[9]。唐维骏等^[10]于 MEWS 基础上补充了血氧饱和度(saturation of peripheral oxygen,SpO₂),提出了校正 MEWS,结果显示校正 MEWS 预测入住 ICU 及院前抢救、死亡的 AUC 分别为 0.976、0.997,较 MEWS 的 0.923、0.996 均升高,并认为相比 MEWS,校正 MEWS 评分在评估急诊患者病情严重程度、预测病死率上更有优势,且数据易获取,值得进一步推广使用。Prytherch 等^[11]于 2010 年研究出 EWS 重要性(vital PAC EWS,ViEWS),结果发现其预测病死率的 AUC 为 0.888,可用于急诊患者病情反映、预后评估。英国皇家医学院于 2012 年在 MEWS、ViEWS 等工具基础上开发了 NEWS,相比 MEWS 补充了 SpO₂、吸氧与否,且修改赋值情况,在英国相关医院广泛使用^[12]。目前 NEWS 涉及收缩压(mmHg)、体温(℃)、呼吸(次/min)、意识、心率(次/min)与 SpO₂(%)6 个项目,各项目根据数值范围赋予相应的分数,多在 0~3 分范围内,同时若患者有吸氧,则额外计 2 分,无吸氧则为 0 分,总分 0~20 分;且根据 NEWS 评分将患者分级:总分 0~4 分、5~6 分或单项指标 3 分、总分≥7 分对应低、中、高风险,低危者 12 h 监测 1 次(0 分),或 4~6 h 监测 1 次(1~4 分);中危者至少 1 h 监测 1 次,同时护士需马上告知主管医生;高危者需持续监测、紧急评估或转至 ICU^[13]。另外,有研究根据 NEWS 调整 SpO₂ 范围,且修订意识相关情况,形成 NEWS 2^[14],在慢性阻塞性肺疾病中有所应用,但关于其是否能预测急诊患者病情尚有争议,需进一步探析。虽然 NEWS 于病情评估上有明显优势,但其用于长期慢性疾病评估的敏感度可能有所下降,且不同疾病病情评估标准分值、截断值也不一致,临床需根据患者具体情况选择合适的评分工具,不断优化及调整,以提高病情评估准确度。

2 EWS 在脑卒中诊治中的应用

脑卒中尤其是 AIS 发病急且进展快,致残与死亡风险均较高,故早期及时识别病情,给予针对性的干预措施对改善患者预后具有重要临床意义。Kim 等^[15]研究发现,ICU 患者脑卒中发生率接近 34%,MEWS 与 NEWS 均能显著预测脑卒中发生,截断值均为 4 分,具体来说,MEWS 与 NEWS 预测脑卒中总体发生的 AUC 分别为 0.92、0.85,提示 MEWS 预测 ICU 患者脑卒中总体发生的能力略优于 NEWS。沈蓝等^[16]研究发现相比轻

中度 AIS 患者,重度患者 MEWS 评分显著升高,其预测 AIS 患者病情严重程度的 AUC 为 0.88,截断值为 7.5 分,特异度(0.959)显著高于格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score,GCS)的 0.576,敏感度(0.647)则显著降低(0.941)。认为 MEWS 与 GCS 评估 AIS 病情严重程度各有优劣,两者联合使用可能起协同效应,提高疾病预测准确性。临床上疾病评估主要目的在于及时有效干预与治疗,以提高疾病特别是危重症患者救治成功率,改善其预后。较多研究表明,根据早期预警评分可及时了解患者病情且给予干预,提高脑卒中救治成功率,缩短其住院时间,降低并发症或不良事件发生率,且能改善患者不良情绪及日常生活活动能力^[17-19]。可见 EWS 及其改良评分在脑卒中诊断、治疗中发挥重要作用,EWS 相关评分可成为脑卒中诊治有效工具之一。

3 EWS 对脑卒中预后的预测价值

急性脑卒中患者存在呼吸或循环系统受损导致生命不稳定的风险,这可借助 MEWS 或 NEWS 等评分工具来评估。Knoery 等^[20]研究发现,入院高 MEWS 与住院急性脑卒中患者病死率增加相关($OR=4.93,95\%CI\ 2.88\sim 8.42$),研究认为入院时 MEWS 上升可能是预测急性脑卒中患者死亡的一种有效工具。一项前瞻性研究发现,MEWS、NEWS、ViEWS、EWS 等 9 项 ESW 评分工具中,预测患者(AIS 占比 32%)ICU 入院需求的 AUC 最大的是 MEWS 与快速急性生理学评分,改良快速急诊医学评分在预测 2 d、28 d 病死率上评分最高。可见不同 EWS 相关评分工具对急性神经系统疾病患者不同时点 ICU 入院风险及死亡风险评估效果不一,建议急性情况下优先选择 MEWS 等 AUC 最大或评分最高的 3 个工具^[21]。秦继武等^[22]研究发现,MEWS 是自发性脑出血患者短期预后不良(依据急诊有创机械通气)的独立危险因素之一,且其预测预后的 AUC 为 0.76,略高于 SpO₂ 的 0.73,劣于呼吸频率氧合指数(SpO₂/吸入氧浓度与呼吸频率比值)的 0.85。可见 SpO₂ 可能在自发性脑出血患者短期预后预测中十分重要。陈天喜等^[23]研究发现基于 MEWS、SpO₂、收缩压、瞳孔反应等变量的决策树模型,预测急性创伤性脑损伤患者早期死亡的 AUC 为 0.92。脑卒中虽与脑损伤、自发性脑出血生理、病理存在不同,但均属于脑血管疾病,病情危重,理论上认为 MEWS、NEWS 等 EWS 相关评分工具对脑卒中预后有一定的预测价值。但也有研究称,AIS 患者生命不稳定性与死亡或依赖相关,这主要是由意识损伤造成的;所有类型脑卒中患者意识损伤均与死亡或依赖有关。可见 AIS 住院后 3 d 内生命不稳定与 90 d 死亡或依赖相关,其中意识损伤是驱动力,认为急性脑卒中患者可能不适合 NEWS,主要受意识水平分类的二分法影响,考虑对此类患者进行 NEWS 修改^[24]。对此笔者认为 EWS 相关评分工具虽能预测脑卒中预后,但临床价值不一,仍需结合患者瞳孔等其他生理指标、实验室指标和/或影像学检查综合评估。

4 脑卒中静脉溶栓患者预后不良相关因素

静脉溶栓能有效改善 AIS 患者缺血区血供,促进其神经功能恢复。一项系统回顾和荟萃分析表明,静脉溶栓治疗后循环卒中在标准(发病后<4.5 h)和延长(>4.5 h)时间窗内安全有

效,且标准时间窗内,静脉溶栓效果更高^[25]。但临床实际发现,静脉溶栓可能出现出血转化、神经功能恶化等不良预后,增加患者死亡风险。故分析并总结脑卒中患者静脉溶栓后预后相关因素十分必要。

4.1 独立影响因素 有研究称,在美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale,NIHSS)0~5 分的脑卒中患者中,0~1 分者接受静脉溶栓仅 2.00%,2~5 分者接受静脉溶栓有 13.90%,结果发现于 NIHSS 0~1 分患者中,静脉溶栓并未增加获得良好预后的可能性,且还观察到潜在的危害信号^[26]。Kumar 等^[27]研究表明,基于医疗保险索赔的 NIHSS 与 AIS 医疗保险患者 30 d 病死率显著相关。黄攀攀等^[28]通过 Logistic 回归分析可见,溶栓后 1 d、7 d NIHSS 评分上升与 AIS 患者重组组织型纤维蛋白酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator,rt-PA)静脉溶栓后预后不良独立相关(OR 值分别为 1.74、2.20),且不同时点 NIHSS 评分预测预后不良的 AUC 对应 0.90、0.94。认为 NIHSS 评分有利于 AIS 患者 rt-PA 静脉溶栓治疗及预后预测。一项 Meta 分析表明,AIS 患者静脉溶栓后出血转化发生与 NIHSS 评分相关($OR = 1.09$,95% CI 1.07~1.11)^[29]。这可能是因为 NIHSS 评分与脑卒中神经功能缺损密切相关,评分越高,提示患者梗死面积可能越大,缺血缺氧风险大,溶栓后可能出现脑出血,临床预后较差。较多研究表明,入院 NEWS 或 MEWS 评分是 AIS 患者预后不良的有效预测因素,与患者急诊有创机械通气、病死率有关^[6,20,22]。可见 EWS 相关评分对脑卒中患者预后有一定的价值,评分越高,卒中病情越严重,可能增加不良预后风险。另外,有研究称,基线与基于 Alberta 卒中项目的早期 CT 弥散加权成像评分低也是影响 AIS 静脉溶栓患者预后不良的独立危险因素^[30-31],其能半定量评估患者脑缺血范围,且对机体脑生理病理变化有所反映,评分越低提示脑缺血范围越大,神经损伤越明显,预后不良风险越大。

大动脉粥样硬化型(large artery atherosclerosis,LAA)为脑卒中常见分型之一,是导致脑缺血的主要原因,病情严重,多伴炎症反应、血流动力学变化等,结局相比其他类型卒中更差。有研究发现排除其他混杂因素后,LAA 是导致 AIS 患者静脉溶栓预后不良的独立危险因素^[32]。Yu 等^[33]调查显示,非心源性 AIS 患者静脉溶栓后出血转化发生率为 12.81%,预后不良率为 39.67%,且出血转化、预后不良与病变侧钙化体积相关(OR 值分别为 1.50、1.48)。此外,大面积脑梗死($OR = 7.57$)、中重度白质病变($OR = 3.47$)、大脑中动脉高密度征象($OR = 2.35$)也是影响 AIS 患者静脉溶栓后出血转化的有效预测因素^[29]。可见卒中本身与静脉溶栓预后相关,这可能是因为大面积梗死、钙化或中重度白质病变等患者病情更严重,缺血缺氧更明显,致使神经细胞损伤,对神经递质分泌及调节不同程度破坏,造成其失衡,静脉溶栓虽能恢复脑卒中患者脑血流,但损伤的神经细胞可能难以彻底恢复,引发神经功能早期恶化。同时早期神经功能恶化也被发现是 AIS 静脉溶栓患者预后不良的独立影响因素($OR = 11.46$)^[32]。

Liu 等^[34]研究表明,发病至溶栓时间预测急性脑梗死患者

出血转化的 AUC 为 0.87,但 Logistic 回归分析发现其并非独立危险因素。劳小平等^[35]研究表明,溶栓时间长(即发病至溶栓时间)是 AIS 患者静脉溶栓预后不良的独立危险因素。临床静脉溶栓效果与溶栓时间窗密切相关,溶栓时间越长,机体脑缺血缺氧时间更长,病灶坏死面积越大,静脉溶栓后再灌注损伤可能性越大。Huang 等^[36]研究可见,基线血糖($OR = 1.20$)、高脂血症($OR = 6.60$)为 AIS 静脉溶栓患者预后不良的独立危险因素。张燕等^[37]研究显示,高血压($OR = 6.90$)与轻型脑卒中患者静脉溶栓预后独立相关。提示合并高血糖、高脂血症或高血压等基础疾病可能是影响脑卒中静脉溶栓患者预后不良的危险因素。高血糖不仅能阻碍机体一氧化氮,导致血管舒张功能异常,而且能影响机体血液黏稠度,加重脑缺氧,诱导乳酸产生,增加酸中毒风险,对神经系统有所损伤,促使纤维蛋白(与血液凝固直接相关,影响出血转化等)溶解作用下降。高脂血症可能通过影响细胞膜完整性导致静脉溶栓出血转化,目前关于两者的关系尚不明确,仍需进一步研究。高血压可能通过影响脑血管壁、诱导炎症反应(如 IL-6、IL-8)发生、提高血脑屏障通透性或影响侧支循环以导致 AIS 静脉溶栓患者预后不良。周辉等^[38]研究发现,除了溶栓时间长、年龄、病灶体积、NIHSS 评分外,血清 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)水平、甘油三酯水平也与 AIS 患者静脉溶栓短期预后有关。高 CRP 水平、入院时白细胞计数被发现是影响 AIS 患者静脉溶栓预后不良的独立危险因素^[35]。Fan 等^[39]通过 Logistic 回归分析显示,高红细胞分布宽度水平与 AIS 患者溶栓后出血转化风险增加独立相关($OR = 2.50$)。田继文等^[40]根据 AIS 患者 rt-PA 静脉溶栓预后情况分组,结果显示相比预后良好者,预后不良患者 CRP、D-二聚体、平均血小板体积、血小板分布宽度均显著升高,后两者预测预后不良的 AUC 分别为 0.64、0.80,有一定的预测价值,但其并非预后不良独立危险因素,同时研究可见 CRP 是预后不良独立危险因素($OR = 1.32$)。CRP 一方面通过激活补体,影响机体纤溶系统,促进血栓形成以损伤 AIS 患者神经元,另一方面通过诱导炎症反应损伤脑组织。受样本量、研究设计或卒中对象选择等影响,不同研究得出脑卒中静脉溶栓患者预后的独立危险因素不一,仍需更多研究分析。

4.2 综合预测模型 近年来基于影像学、评分工具、临床特征和/或实验室指标的预测模型在脑卒中预后风险评估中应用增多,不同组合效果存在差异。林志超等^[30]经 Logistic 回归分析表明,高 NIHSS 评分与低 CT 弥散加权成像评分是 AIS 患者静脉溶栓预后不良的独立危险因素,且基于两者构建的预警模型预测预后不良的敏感度为 0.930,特异度为 0.730。张燕等^[37]通过列线图模型构建显示,基于年龄、溶栓时间、责任大动脉病变、溶栓前 CRP/高血压/溶栓前基质细胞衍生因子-1 及血浆信号肽 Cub-Egf 结构域蛋白 1 水平的模型预测脑卒中患者预后不良的 AUC 为 0.87,其风险阈值为 0.42~0.85 时,该模型临床净获益良好。田继文等^[40]研究表明,基于 NIHSS 评分、CRP、卒中预测工具-II、血小板指数评分构建的 AIS 患者 rt-PA 静脉溶栓预后预测模型的拟合度较好,该模型预测预后的 AUC 为 0.90,其阈值为 0.07~0.92 时,净获益率超过 0。劳小平等^[35]通过列

线图构建基于大面积梗死、溶栓前 NIHSS 评分、CRP、白细胞计数、高血压的风险预测模型,显示其预测 AIS 患者静脉溶栓预后不良的 AUC 高达 0.91,敏感度、特异度分别为 0.87、0.84,且模型区分度、校准度均较好。陈娜等^[32]研究发现,基于溶栓前后 NIHSS 评分、LAA、早期神经功能恶化、机械取栓的预测模型预测 AIS 患者静脉溶栓预后不良的 AUC 为 0.88,其风险阈值为 0.05~0.93 时,该模型临床适用性强。周辉等^[38]通过机器学习分类算法表明,极限梯度提升算法能有效预测静脉溶栓时间窗外 AIS 患者短期预后,权重从高到低分别为溶栓时间、CRP 水平、年龄、病灶体积、甘油三酯水平及 NIHSS 评分。Liu 等^[34]研究表明,基于心房颤动史、溶栓时间、溶栓前血糖、溶栓前/后 NIHSS 评分、大脑梗死患者比例的预测模型,预测急性脑梗死 rt-PA 溶栓后出血转化的敏感度、特异度分别为 0.750、0.900,准确度为 88.42%。Zhong 等^[29]共纳入 17 项研究,包含 26 个预测模型,所有模型建模时的 AUC 为 0.66~0.99,其中 16 个模型的 AUC>0.80,提示模型具有较好的预测性能,但大部分纳入研究存在偏倚风险。

5 小结与展望

缺血性脑卒中是全球健康关注重点,其早期识别与临床治疗对预防患者相关并发症发生,改善其预后具有重要作用。EWS 相关评分有利于脑卒中病情评估,指导其静脉溶栓等治疗,且在预测脑卒中患者静脉溶栓预后上有一定的价值。另外,脑卒中静脉溶栓患者预后不良除了与 EWS 相关评分有关外,还可能与 NIHSS 评分、卒中类型、病灶面积/体积、合并基础疾病(高血压、高脂血症或糖尿病)、实验室指标等其他多种因素相关,同时基于 Logistic 回归分析的列线图、受试者工作特征曲线分析构建的预测模型成为脑卒中静脉溶栓预后研究热点,但仍无统一标准,未来需更多研究深入分析,且可灵活运用学习机器、网络计算器开发或人工智能技术进一步探究,以为脑卒中预后改善、个体化干预提供参考。

参考文献

[1] Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World stroke organization: global stroke fact sheet 2025[J]. Int J Stroke, 2025, 20(2):132-144. DOI: 10.1177/17474930241308142.

[2] Feigin VL, Owolabi MO, World Stroke Organization-Lancet Neurology Commission Stroke Collaboration Group. Pragmatic solutions to reduce the global burden of stroke: a world stroke organization-lancet neurology commission[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(12):1160-1206. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00277-6.

[3] Palaiodimou L, Katsanos AH, Turc G, et al. Tenecteplase vs Alteplase in acute ischemic stroke within 4.5 hours: a systematic review and Meta-analysis of randomized trials[J]. Neurology, 2024, 103(9):e209903. DOI 10.1212/WNL.0000000000209903.

[4] 吴艳. 早期预警评分系统可有效评估急性脑卒中[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(4):1720-1725. DOI: 10.13417/j.gab.037.001720.

[5] Mohammadian Erdi A, Yousefian M, Isazadehfar K, et al. Evaluating the efficacy of the national early warning score in predicting the mortality of stroke patients admitted to intensive care units[J]. Anesth Pain Med, 2022, 12(2):e116358. DOI: 10.5812/aapm-116358.

[6] Zhang L, Xu D, Zhang T, et al. Correlation between interleukin-6, interleukin-8, and modified early warning score of patients with acute ischemic stroke and their condition and prognosis[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(1):148-155. DOI: 10.21037/apm-20-2200.

[7] Morgan RJM, Lloyd-Williams F, Wright M, et al. An early warning scoring system for detecting developing critical illness[J]. Clinical Intensive Care, 1997, 8(2):100-114.

[8] Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, et al. Validation of a modified early warning score in medical admissions[J]. QJM, 2001, 94(10):521-526. DOI: 10.1093/qjmed/94.10.521.

[9] Monaghan A. Detecting and managing deterioration in children[J]. Paediatr Nurs, 2005, 17(1):32-35. DOI: 10.7748/paed2005.02.17.1.32.c964.

[10] 唐维骏, 张绍权, 黄世梧, 等. 改良早期预警评分系统与校正改良早期预警评分系统在院前急救的应用对比研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(5):526-529. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-9572. 2011.05.022.

[11] Prytherch DR, Smith GB, Schmidt PE, et al. ViEWS--towards a national early warning score for detecting adult inpatient deterioration[J]. Resuscitation, 2010, 81(8):932-937. DOI:10.1016/j.resuscitation.2010.04.014.

[12] Jones M. NEWSDIG: The national early warning score development and implementation group[J]. Clin Med (Lond), 2012, 12(6):501-503. DOI:10.7861/clinmedicine.12-6-501.

[13] Williams B. The national early warning score: from concept to NHS implementation[J]. Clin Med (Lond), 2022, 22(6):499-505. DOI: 10.7861/clinmed.2022-news-concept.

[14] Smith GB, Redfern OC, Pimentel MA, et al. The national early warning score 2 (NEWS2)[J]. Clin Med (Lond), 2019, 19(3):260. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-3-260.

[15] Kim C, Lee JJ, Sohn JH, et al. Comparison of early warning scoring systems for predicting stroke occurrence among hospitalized patients: a study using smart clinical data warehouse[J]. PLoS One, 2025, 20(1):e0316068. DOI: 10.1371/journal.pone.0316068.

[16] 沈蓝, 郑江丽, 张杰清, 等. MEWS、GCS 在院前评价急性缺血性脑卒中患者病情严重程度中的应用[J]. 重庆医学, 2021, 50(19):3307-3309, 3313. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-8348. 2021. 19.014.

[17] 黎巧玲, 党兆, 屈彦, 等. 基于改良早期预警评分的脑卒中病人病情评价及其与传统护理评价的比较[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(5):685-687, 691. DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200. 2022.05.032.

[18] 吴珠娇, 温江华, 卓剑, 等. 早期预警分级联合急诊护理绿色通道对急性重症脑卒中患者的效果[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2023, 18(1):102-105. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-6966. 2023.01.025.

[19] 刘金金, 彭德清, 李文秀, 等. 早期预警分级联合预见性动态急救干预对急性缺血性脑卒中患者的效果[J]. 河北医药, 2021, 43(15):2388-2391. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2021.15.036.

[20] Knoery C, Barlas RS, Vart P, et al. Modified early warning score and risk of mortality after acute stroke[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2021, 202:106547. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106547.

- [21] Durantez-Fernández C, Polonio-López B, Martín-Conty JL, et al. Comparison of nine early warning scores for identification of short-term mortality in acute neurological disease in emergency department [J]. J Pers Med, 2022, 12(4):630. DOI: 10.3390/jpm12040630.
- [22] 秦继武, 邢晶晶, 李韦嘉, 等. 急诊 ROX 指数对自发性脑出血患者短期不良预后的评估价值[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2023, 18(12):1576-1579, 1584. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2023.12.009.
- [23] 陈天喜, 姜岱山, 沈艳, 等. 基于决策树的急性创伤性脑损伤患者早期死亡风险分诊模型的构建及验证[J]. 军事护理, 2023, 40(10):34-38. DOI:10.3969/j.issn.2097-1826.2023.10.009.
- [24] Van Valburg MK, Vernooij LM, Kalkman CJ, et al. Is NEWS of value for patients with acute stroke[J]. Eur Stroke J, 2025, 10(1):248-257. DOI: 10.1177/23969873241263195.
- [25] Knapen RRMM, Frol S, van Kuijk SMJ, et al. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke in the posterior circulation: a systematic review and meta-analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2024, 33(5):107641. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107641.
- [26] Sykora M, Krebs S, Simader F, et al. Intravenous thrombolysis in stroke with admission NIHSS score 0 or 1[J]. Int J Stroke, 2022, 17(1):109-119. DOI: 10.1177/1747493021991969.
- [27] Kumar A, Roy I, Bosch PR, et al. Medicare claim-based national institutes of health stroke scale to predict 30-day mortality and hospital readmission[J]. J Gen Intern Med, 2022, 37(11):2719-2726. DOI: 10.1007/s11606-021-07162-0.
- [28] 黄攀攀, 刘学文. 急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后预后不良危险因素的研究[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(2):101-104. DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.009.
- [29] Zhong K, An X, Kong Y, et al. Predictive model for the risk of hemorrhagic transformation after rt-PA intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2024, 239:108225. DOI: 10.1016/j.clineuro.2024.108225.
- [30] 林志超, 潘思金, 谢玉龙, 等. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓预后不良预警模型构建[J]. 中国医学物理学杂志, 2024, 41(4):421-425. DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2024.04.004.
- [31] Panni P, Lapergue B, Maier B, et al. Clinical impact and predictors of diffusion weighted imaging (DWI) reversal in stroke patients with diffusion weighted imaging alberta stroke program early CT score 0-5 treated by thrombectomy: diffusion weighted imaging reversal in large volume stroke[J]. Clin Neuroradiol, 2022, 32(4):939-950. DOI: 10.1007/s00062-022-01156-z.
- [32] 陈娜, 陈雪芳, 庄洁珊, 等. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓患者预后不良的影响因素及其预测模型的构建[J]. 海南医学, 2024, 35(20):2935-2940. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2024.20.010.
- [33] Yu Y, Zhang FL, Qu YM, et al. Intracranial calcification is predictive for hemorrhagic transformation and prognosis after intravenous thrombolysis in non-cardioembolic stroke patients[J]. J Atheroscler Thromb, 2021, 28(4):356-364. DOI: 10.5551/jat.55889.
- [34] Liu L, Luo GQ, Liu Q, et al. Hemorrhagic risk factors after rt PA thrombolysis in acute cerebral infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(12):5542-5551. DOI: 10.26355/eurev_202306_32791.
- [35] 劳小平, 罗世旺, 张炜志, 等. 急性缺血性脑卒中患者经阿替普酶静脉溶栓治疗后预后不良的危险因素及列线图风险预测模型的构建[J]. 广西医学, 2022, 44(21):2493-2497, 2503. DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2022.21.08.
- [36] Huang P, Yi XY. Risk factors and a model for prognosis prediction after intravenous thrombolysis with alteplase in acute ischemic stroke based on propensity score matching[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2024, 38(10204):1145-1158. DOI:10.1177/03946320241274231.
- [37] 张燕, 田娟, 柴玉梅. 静脉溶栓治疗轻型缺血性脑卒中患者预后不良结局的影响因素及列线图模型的构建[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2024, 27(10):1233-1237. DOI:10.12083/SYSJ.240368.
- [38] 周辉, 冯兵, 刘旭日, 等. 基于机器学习的静脉溶栓时间窗外急性缺血性脑卒中患者短期预后模型建立与验证[J]. 广西科学, 2024, 31(4):781-787. DOI:10.13656/j.cnki.gxkx.20240919.003.
- [39] Fan H, Liu X, Li S, et al. High red blood cell distribution width levels could increase the risk of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(16):20762-20773. DOI: 10.18632/aging.203465.
- [40] 田继文, 方晨光, 刘小菲, 等. 急性缺血性脑卒中患者 rt-PA 静脉溶栓治疗后预后的影响因素及其风险预测列线图模型构建并网络计算器开发[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(4):30-35. DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.089.

(收稿日期:2025-07-15)

(上接 1384 页)

- [27] Jin J, Fan Z, Long Y, et al. Matrine induces ferroptosis in cervical cancer through activation of piezo1 channel [J]. Phytomedicine, 2024, 122:155165. DOI:10.1016/j.phymed.2023.155165.
- [28] Dong J, Ping L, Cao T, et al. Immunomodulatory effects of the Bifidobacterium longum BL-10 on lipopolysaccharide-induced intestinal mucosal immune injury [J]. Front Immunol, 2022, 13:947755. DOI:10.3389/fimmu.2022.947755.
- [29] 杨满丽, 杜欣珂, 阚晓溪, 等. 呼吸系统感染性疾病与组织“损伤-修复”平衡——病理特征、治疗与中医药特色[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(24):6366-6376. DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20211009.601.
- [30] 付晨菲, 梁群, 李建龙. 中药单体治疗脓毒症急性肺损伤的研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(2):219-225. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2024.02.021.
- [31] 许斌, 阮鹏, 徐唐鹏, 等. 康艾注射液对ⅡB 和Ⅲ期结肠癌患者的免疫调节作用和远期临床疗效的影响[J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33(5):429-432. DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2018.05.009.
- [32] 甘美婵, 谭振华, 甄乐锋, 等. 4 种清热解暑类中药注射剂与溶剂配伍后的稳定性研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(2):197-199, 203. DOI:10.14009/j.issn.1672-2124.2020.02.018.
- [33] George G, Rudman S, Fleure L, et al. Qualitative analysis of interviews and focus groups exploring factors contributing to adherence to GnRH agonists in men with prostate cancer[J]. Semin Oncol Nurs, 2022, 38(4):151236. DOI: 10.1016/j.soncn.2021.151236.

(收稿日期:2025-04-09)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.022

综 述

酮体代谢在肝脏疾病中的作用及其机制研究进展

沈起艳, 罗轲, 郭金, 张小雅综述 龚作炯审校



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82270627)

作者单位: 430060 湖北武汉, 武汉大学人民医院感染科

通信作者: 龚作炯, E-mail: zjgong@163.com

【摘 要】 酮体作为肝脏脂肪酸 β 氧化代谢的终产物, 不仅是维持能量稳态的重要介质, 更是具有多重生物学效应的信号分子, 可通过表观遗传修饰和免疫调节网络参与机体的生理病理过程。而肝脏作为机体代谢中枢, 可通过复杂的调控机制维持酮体生成与代谢的动态平衡。近年研究证据表明, 酮体代谢紊乱与酒精性肝病(ALD)、急性肝衰竭、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD) 等肝脏疾病的病理进程存在显著相关性。文章系统阐述酮体代谢在肝脏疾病中的调控机制, 重点解析其不同疾病阶段中兼具细胞保护与病理损伤的双重特性, 并基于当前研究进展探讨其作为新型治疗靶点的潜在可能性及临床应用价值。

【关键词】 肝脏疾病; 酮体; 作用机制

【中图分类号】 R575

【文献标识码】 A

Research progress on the role of ketone metabolism in liver diseases and its mechanism Shen Qiyang, Luo Ke, Guo Jin, Zhang Xiaoya, Gong Zuojiang. Department of Infectious Disease, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei, Wuhan 430060, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82270627)

Corresponding author: Gong Zuojiang, E-mail: zjgong@163.com

【Abstract】 Ketone bodies, as terminal products of hepatic fatty acid β -oxidation, serve not only as crucial mediators in maintaining energy homeostasis but also as pleiotropic signaling molecules that participate in physiological and pathological processes through epigenetic modifications and immune regulatory networks. As the metabolic hub of the organism, the liver maintains the dynamic equilibrium of ketone body production and metabolism through sophisticated regulatory mechanisms. Emerging evidence indicates that dysregulated ketone body metabolism significantly correlates with the pathological progression of various hepatic disorders, including alcoholic liver disease (ALD), acute liver failure, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). This review systematically elucidates the regulatory mechanisms of ketone body metabolism in liver diseases, with particular emphasis on its dual role in cytoprotection and pathological injury manifestation during different disease stages. Furthermore, we critically evaluate the translational potential and clinical applicability of targeting ketone metabolism as a novel therapeutic strategy based on current research advancements.

【Key words】 Liver disease; Ketone body; Mechanism

酮体为肝脏脂肪酸 β 氧化的终末代谢产物, 主要包括 β -羟丁酸(β -hydroxybutyrate, β -HB)、乙酰乙酸和丙酮等 3 种分子形式, 其中 β -HB 占总酮体含量的 70% 以上, 不仅是主要的循环代谢物, 更是酮体发挥调控功能的核心活性分子^[1]。酮体在肝细胞线粒体中通过 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA) 合成酶催化生成后, 通过单羧酸转运蛋白扩散至肝外组织发挥作用。近年来研究揭示, 酮体不仅可作为替代性能量底物在大脑、心肌及神经组织等肝外场所发挥作用, 还可作为代谢—免疫调控网络的信号因子, 参与调控表观遗传、氧化应激、脂质代谢、衰老应激等一系列过程^[2]。肝脏作为机体代谢工厂, 对酮体的循环起着至关重要的作用。酮体

在肝脏疾病中的作用也逐渐被人们所认识, 作为一种信号代谢物, 酮体可通过参与组蛋白修饰调控脂质代谢相关基因的表达, 还可通过多种信号通路激活氧化应激, 还可偶联免疫—炎症反应网络参与调节免疫及炎症反应。此外, 酮体还可通过肠道菌群—肝脏代谢轴形成肝脏与肠道微环境之间的双向调控环路。本文系统综述近年来酮体代谢在不同肝脏疾病中的研究进展, 通过整合其参与表观遗传重编程、炎症信号通路及肠道—肝脏轴等相关过程的机制, 并分析外源性酮体补充、内源性酮症、菌群干预等靶点, 为理解及干预肝脏疾病的发生发展机制提供新的思路。

1 酮体代谢的生理基础

酮体的生成主要在肝细胞的线粒体中进行, 当机体处于葡

葡萄糖供应不足状态(如饥饿、禁食、长时间运动)时,脂解激素如胰高血糖素水平升高,并与脂肪细胞膜上的 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)结合,触发环磷酸腺苷/蛋白激酶 A(cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A, cAMP/PKA)信号通路,磷酸化激素敏感性甘油三酯酶及脂滴包被蛋白,使甘油三酯失去保护并裸露,实现脂肪水解,其中,3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合酶 2(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2, HMGCS2)释放游离脂肪酸和甘油入血。上述过程还会受到抗脂解激素的调控,如肥胖或糖尿病等病理状态下,胰岛素可激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)通路,使脂肪持续分解,游离脂肪酸蓄积,甚至导致酮症的发生。释放的游离脂肪酸可经蛋白白运输到达肝脏线粒体,经进一步 β -氧化,生成大量乙酰辅酶 A,在肝线粒体内以乙酰辅酶 A 为原料,在酮体合成酶系的催化下生成乙酰乙酸,乙酰乙酸可进一步转化为 β -羟丁酸与丙酮,其中,在 β -羟丁酸脱氢酶(β -hydroxybutyrate dehydrogenase 1, BDH1)的催化下可实现乙酰乙酸与 β -HB 的双向可逆转化,这也是酮体合成的限速反应。丙酮可经肺呼出,乙酰乙酸和 β -HB 则可通过单羧酸转运蛋白实现跨质膜转运。由于缺乏酮体分解的关键酶——3-酮酸转移酶 1(recombinant 3-oxoacid coenzyme A transferase 1, OXCT 1),酮体无法在肝内分解,因此肝内合成的酮体经血液运输至心、脑等肝外组织氧化利用。尽管肝脏是禁食状态下的主要生酮器官,但研究发现,在某些特定条件下,其他器官也可生成少量酮体。如长期生酮饮食时,肾脏可代偿性生酮,维持基础酮体水平,这主要与 HMGCS2 表达上调有关^[3]。这一代偿性机制在 BDH1 敲除动物尤为重要,也为糖尿病肾病的治疗提供了新的视野。除肾脏外,肠上皮细胞、星形胶质细胞也是体内酮体的来源^[4-6]。肝脏在酮体的生成与转化中发挥着重要作用,肝脏不仅是酮体的来源池,还是调控酮体代谢的核心枢纽。因此,当肝脏功能受损时,可导致线粒体氧化磷酸化障碍、触发氧化应激级联反应、炎症因子大量释放,酮体代谢网络失衡。值得注意的是,这种代谢网络与肝脏疾病发展之间存在着双向互作,正常生理状态下,酮体的及时清除与转化有利于肝脏自我净化并维持内环境稳态,酮体代谢异常可激活炎症反应—脂质代谢轴,参与肝脏疾病的发生发展。

2 酮体功能概述

酮体作为能量底物具有高效产能、快速供能、优先供应心脑等特点,在生理和病理状态下均扮演“代谢缓冲剂”角色。长期饥饿或低碳水饮食中,酮体为大脑的主要能量来源,可通过减少活性氧的产生、维持线粒体膜电位稳态、延缓神经退行性病变,从而发挥神经保护作用^[7]。心肌细胞在机体能量匮乏时,优先利用酮体而非脂肪酸,在心力衰竭等失稳态时保护心脏^[8]。酮体还可通过骨骼肌的氧化作用,参与维持机体运动稳态,如耐力运动时,酮体氧化比例增加,乳酸蓄积减少,此效应可有效延缓机体疲劳^[9]。酮体与其他能量底物之间还具有交互作用,如酮体升高可抑制肝脏糖异生,减少葡萄糖消耗。

酮体尤其是 β -HB 不仅是能量底物,还可通过表观遗传修

饰调控基因表达。 β -HB 作为内源性组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂,可增加组蛋白乙酰化水平,维持记忆性 T 细胞的发育与代谢^[10-11]。 β -HB 还可上调超氧化物歧化酶 2(superoxide dismutase 2, SOD2)、沉默调节蛋白 2(silence information regulator protein 2, SIRT2)、人叉头框蛋白 O3(forkhead box O3, FoxO3)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1- α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α , PGC1 α)等核心转录因子的表达^[12],并通过调节 SIRT2 介导的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺/NADH)动态平衡,降低线粒体活性氧水平,激活线粒体自噬,维持线粒体功能稳态。

酮体可通过多种机制调控机体脂质代谢及炎症反应。如 β -HB 可直接与核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NACHT, LRR and PYD domain-containing protein 3, NLRP3)结合,阻断炎症介质的成熟与释放,降低线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平,减轻心肌缺血再灌注损伤,并减少致病蛋白沉积,延缓神经退行性病变进展^[13-14]。 β -HB 作为 G 蛋白偶联受体 109A(G protein coupled receptor 109 A, GPR109A)的内源性配体,可阻断核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)核转位,减少肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-6 等促炎因子的释放,诱导巨噬细胞向 M2 抗炎型分化,减轻机体炎症反应^[15]。 β -HB 可激活脂肪细胞 GPR109A,抑制激素敏感性甘油三酯酶,阻断游离脂肪酸释放入血,减少肝脏脂质沉积并降低脂毒性^[16]。 β -HB 还可通过 GPR109A 作用于巨噬细胞,抑制 M1 促炎型巨噬细胞的极化并降低其水平,促进胆固醇外流,延缓动脉粥样硬化的进展^[17]。研究发现,高浓度乙酰乙酸可通过 ROS-p38 MAPK 轴上调整合素 LFA-1 水平,增加糖尿病患者的心血管病风险^[18]。

研究发现,酮体代谢与肠道微生物群及肠道屏障之间具有双向调节作用。生酮饮食可选择性抑制肠道特定菌群来改变肠道微生物环境,如将人类微生物组移植到无菌小鼠可有效降低肠道促炎性 T 细胞的水平,减少炎症因子的释放,缓解肠道炎症反应^[19]。肠道菌群也可反向参与肝脏胆汁酸代谢,如拟杆菌属可促进脂肪酸氧化,肝脏生酮增加,它还可与游离胆汁酸结合并激活肠道法尼醇 X 受体(Farnesoid X receptor, FXR)及其下游靶标成纤维细胞生长因子 15(fibroblast growth factor 15, FGF-15),继而参与鸟氨酸代谢诱导缓解酒精性肝损伤^[20]。通过调节肠道—肝脏轴的各个靶点,可有效调控肠—肝代谢,为干预肝脏疾病及肠道疾病提供了新的思路。

3 酮体代谢与肝病

3.1 酒精性肝病

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是由于长期大量饮酒所造成的肝损伤,其主要病理特征包括线粒体功能障碍、脂肪酸氧化受抑、脂肪堆积、脂肪变性和肝纤维化。慢性酒精暴露可下调肉毒碱棕榈酰转移酶-1A 和 HMGCS2,导致脂肪酸 β -氧化受抑、线粒体功能障碍,继而引起酮体合成不足,因此在 ALD 患者中,可观察到血清 β -HB 水平显著降低的现象^[21],且酮体严重缺乏会反过来加剧 ALD 的发生,这可能与 β -HB 作用于羧酸受体 2(hydroxycarboxylic acid

receptor 2, HCAR2) 有关。 β -HB 还可作为一种还原剂中和乙醇代谢产生的 ROS, 减少乙醇造成的脂质过氧化和线粒体损伤。如 β -HB 可通过激活核因子-红细胞因子 2-相关因子 2 (nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2, Nrf2)/雄激素反应元件 (androgen response element, ARE) 通路, 上调 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (recombinant glutathione peroxidase 4, GPX4) 等抗氧化酶的表达, 增强机体对乙醇诱导所致氧化应激的抵抗性^[22]。然而, 还有研究发现生酮饮食甚至可有效缓解酒精戒断症状^[23]。

3.2 非酒精性脂肪性肝病 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是遗传易感个体由于营养过剩和胰岛素抵抗导致脂肪分解增加的一种慢性进展性肝病, 包括非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 及其相关性纤维化和肝硬化。研究发现, 酮体代谢在 NAFLD 中呈现出双向性变化, 且表现出时间依赖性和浓度依赖性。在 NAFL 疾病早期, 胰岛素抵抗促进脂肪水解^[24], 游离脂肪酸大量释放入血且涌入肝脏, 肝内线粒体脂肪酸 β 氧化代偿性增强, 酮体生成增多。当疾病进展至后期时, HMGCS2 表达下调, 肝脏线粒体功能障碍, 脂肪酸氧化效率下降, 酮体生成反而受抑, 同时脂毒性加剧^[25-26]。研究发现, 酮体在 NAFLD 中的作用与酮体浓度及疾病发展阶段有关。生理浓度下, 酮体会转运至肝外组织作为替代性能源供能, 减少肝脏和外周组织对游离脂肪酸的依赖, 防止脂质过度沉积, 减轻脂毒性。 β -HB 可激活 PPAR α 促进脂肪酸氧化, 抑制脂肪生成。除此之外, 有研究证据显示血清 β -HB 可作为 NAFLD 期间肝脏脂肪酸氧化和肝损伤的潜在标志物^[27]。 β -HB 还可作为 HDAC 抑制剂, 可抑制 NLRP3 炎性小体, 阻碍 IL-1 β 和 IL-18 的成熟与释放, 减轻肝脏炎症反应^[28]。不仅如此, β -HB 还可上调抗氧化基因如 Foxo3a, 减轻氧化应激所致的肝损伤。生酮饮食以产生低碳水化合物为特征, 吸引了很多减肥人士的关注, 尽管可增加血液循环中的 FFA 含量, 但可有效逆转 NAFLD 和胰岛素抵抗, 为干预 NAFLD 的发生发展提供了新的靶点^[29]。有临床证据表明, 极低热量的生酮饮食较标准低热量饮食, 可降低 NAFLD 患者肝脏脂肪分数, 促进脂肪动员, 是治疗 NAFLD 的新型替代方案^[30]。

3.3 肝衰竭 肝衰竭 (liver failure, LF) 是一种由于各种致病因素导致肝细胞坏死、肝细胞功能严重受损的临床综合征。其主要生理病理特点为能量代谢紊乱、各种毒素蓄积、多器官功能障碍。酮体代谢在肝衰竭中呈现生成减少与能量代偿需求激增的矛盾效应。肝衰竭时, 糖代谢与脂质代谢异常, 糖异生受阻, 血糖水平下降, 肝细胞大量坏死导致脂肪酸 β -氧化能力下降^[31], 酮体合成减少, 在 HMGCS2 缺乏小鼠中可观察到此现象, 同时线粒体功能障碍会进一步抑制 CoA 转化为酮体。残余肝细胞为延缓机体能量崩溃可代偿性上调脂肪酸氧化, 短暂增加酮体生成, 但仍低于正常水平。与 NAFLD 类似, 低浓度 β -HB 可通过抑制 NLRP3 延缓因炎症反应造成的肝内外组织损伤。但酮体严重不足时可解除对 NLRP3 的抑制, 促进 IL-1 β 和 IL-18 释放, 驱动全身炎症反应, 并可驱动巨噬细胞向促炎型转化, 加

剧全身炎症反应。酮体可作为临床中提示肝衰竭预后的一种标志物, 有研究报道, 动脉血中乙酰乙酸与 β -HB 的比例可反映肝细胞的细胞能量电荷^[32], 可能与酮体竞争血脑屏障转运载体, 改变血脑屏障通透性, 增加氨及其他神经毒素入脑风险有关, 但具体机制尚未明确。除此之外, 血清乙酰乙酸/ β -HB 比值降低可提示肝脏能量代谢, 对肝性脑病严重程度及病死率具有一定提示意义^[33]。酮体生成减少还会导致脑组织依赖葡萄糖供能, 但肝衰竭时糖异生能力丧失, 容易诱发低血糖及肝性脑病, 加重脑功能障碍。因此, 动态监测血酮体水平对临床肝衰竭患者的预后具有重要意义。外源性酮体补充也是改善肝衰竭的有效靶点, 研究发现, 补充 β -HB 可减少肝内 ROS 沉积, 减轻肝脏氧化应激和脂质过氧化造成的肝脏损伤, 一定程度上诱导缓解 PPAR α 缺陷小鼠的 ALF^[34]。

3.4 肝硬化与肝细胞癌 肝硬化是慢性肝损伤的终末期表现, 伴随广泛纤维化及代谢重编程。随着研究的深入, 人们对酮体代谢与肝脏疾病之间的联系及酮体在肝脏疾病中的作用有了更深层次的理解。研究发现, 酮体可上调紧密连接蛋白 (zonula occludens-1, ZO-1) 增强肠屏障功能, 通过调控脂质代谢增强机体生物转化作用^[35]。外源性补充酮体代谢物成为干预肝脏疾病发生发展的新方向。如有研究探究了肝细胞—巨噬细胞乙酰乙酸穿梭机制, 发现是乙酰乙酸而非 β -HB 可保护肝脏瘢痕形成, 减缓肝脏纤维化进程^[36]。还有研究提出了一种由 β -HB 包埋的聚多巴胺纳米颗粒微胶囊, 学者们发现这种新型联合药物不仅可以减轻肝脏炎症反应及氧化应激, 还可以防止肝星状细胞的活化、缓解肝小叶的损伤, 为治疗肝纤维化开辟了药物递送新视野^[37]。生酮饮食已被发现可用于保护肾脏免受缺血和再灌注损伤^[38], 但也有研究发现酮体过载反而有可能会促进肝硬化的发展, 如高脂肪生酮饮食反而会增加肝脏中的胆固醇积累, 促进四氯化碳和硫代乙酰胺诱导的肝纤维化^[39]。

酮体代谢在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中的作用呈现出独特的促进肿瘤进展—抑制肿瘤生长双重效应。研究发现, 在肝细胞癌患者中可发生酮体利用重编程, 即癌变肝细胞通过上调酮体氧化酶如 OXCT1 重新利用酮体, 支持肿瘤增殖, 这也被称为“逆向 Warburg 效应”^[40-41]。酮体还可通过代谢竞争及表观遗传修饰抑制肿瘤生长。有研究发现, 通过去除或过表达肝细胞中 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase, HMGCL) 可调控 β -HB 介导的组蛋白 H3K9 乙酰化, 并以剂量依赖性方式调节二肽基肽酶-4 的表达, 增加 HCC 细胞的铁死亡易感性^[42]。生酮饮食还可增加 HCC 患者 HMGCS2 表达量, 发挥抑制肝细胞癌增殖、迁移和异种移植瘤生长的作用^[43]。这主要与 HMGCS2 可上调原癌基因表达、调控上皮间质转化及抑制含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶依赖性细胞凋亡途径来促进细胞增殖、细胞迁移和异种移植瘤发生有关。除此之外, 酮体与 HCC 的预后具有相关性, 可作为经导管动脉化疗栓塞术后 HCC 患者预后的一种新型预测因子^[44]。由于酮体在肝细胞癌中具有双向作用, 通过干预酮体代谢来干预肝细胞癌的疾病进程是一个亟待克服的难题。抑制酮解酶或阻断酮体受体、低剂量 β -HB 与 HDAC 抑制剂联

用及外源性酮体补充也许可作为未来治疗 HCC 的新靶点。

4 小结与展望

酮体作为高效、多功能的能量底物,在生理和病理状态下均扮演“代谢缓冲剂”角色。除维持能量稳态外,酮体作为一类具有代谢—信号双重属性的分子,可参与表观遗传调控、炎症级联反应、氧化应激等一系列过程,对肝脏疾病的发生发展起着动态、多面的作用。值得注意的是,酮体在肝脏疾病中呈现显著的时空特异性效应和浓度依赖性效应。生理浓度下,酮体可抑制肝内脂质过氧化、抗氧化应激和调节炎症反应。但酮体长期积累会通过线粒体超载、电子传递链失衡等机制,反向促进 ROS 爆发,加速肝细胞死亡。酮体超载还可诱导促炎因子如 TNF- α 、IL-1 β 释放,推动纤维化或癌变进程。酮体还可干扰正常脂质—糖代谢网络,加重酸中毒或胰岛素抵抗,形成代谢毒性的恶性循环。在慢性肝病早期,代偿性酮体生成增加可部分弥补糖代谢缺陷,维持全身能量供应。严重肝衰竭或终末期肝病中,酮体生成能力崩溃,加剧能量危机与多器官衰竭。在 HCC 进展期,酮体还可作为增殖燃料,同时抑制免疫监视,促进转移。通过外源性补充酮剂和发生内源性酮症,包括禁食、生酮饮食可能是治疗肝脏疾病,特别是 NAFLD 和 HCC 的有效策略,由于酮体的治疗窗狭窄,如何界定病理/生理酮体浓度及如何结合肝脏疾病差异化,仍需进一步研究。肠道菌群—酮体代谢互作网络也可能为未来干预肝脏疾病提供新的方向。

参考文献

- [1] Wei S, Binbin L, Yuan W, et al. β -Hydroxybutyrate in cardiovascular diseases: A minor metabolite of great expectations [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 823602. DOI: 10.3389/fmolb.2022.823602.
- [2] Wang L, Chen P, Xiao W. β -hydroxybutyrate as an anti-aging metabolite [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (10): 3420. DOI: 10.3390/nu13103420.
- [3] Nasser S, Solé T, Vega N, et al. Ketogenic diet administration to mice after a high-fat-diet regimen promotes weight loss, glycemic normalization and induces adaptations of ketogenic pathways in liver and kidney [J]. *Mol Metab*, 2022, 65: 101578. DOI: 10.1016/j.molmet.2022.101578.
- [4] Wan SR, Teng FY, Fan W, et al. BDH1-mediated β OHB metabolism ameliorates diabetic kidney disease by activation of NRF2-mediated antioxidative pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15 (22): 13384-13410. DOI: 10.18632/aging.205248.
- [5] Cheng CW, Biton M, Haber AL, et al. Ketone body signaling mediates intestinal stem cell homeostasis and adaptation to diet [J]. *Cell*, 2019, 178 (5): 1115-1131. DOI: 10.1016/j.cell.2019.07.048.
- [6] Takahashi S, Iizumi T, Mashima K, et al. Roles and regulation of ketogenesis in cultured astroglia and neurons under hypoxia and hypoglycemia [J]. *ASN Neuro*, 2014, 6 (5): 1759091414550997. DOI: 10.1177/1759091414550997.
- [7] Jensen NJ, Wodschow HZ, Nilsson M, et al. Effects of ketone bodies on brain metabolism and function in neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (22): 8767. DOI: 10.3390/ijms21228767.
- [8] Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, et al. Cardiac energy metabolism in heart failure [J]. *Circ Res*, 2021, 128 (10): 1487-1513. DOI: 10.1161/circresaha.121.318241.
- [9] Cox PJ, Kirk T, Ashmore T, et al. Nutritional ketosis alters fuel preference and thereby endurance performance in athletes [J]. *Cell Metab*, 2016, 24 (2): 256-268. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.07.010.
- [10] Luda KM, Longo J, Kitchen-Goosen SM, et al. Ketolysis drives CD8 (+) T cell effector function through effects on histone acetylation [J]. *Immunity*, 2023, 56 (9): 2021-2035. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.07.002.
- [11] Zhang H, Tang K, Ma J, et al. Ketogenesis-generated β -hydroxybutyrate is an epigenetic regulator of CD8 (+) T-cell memory development [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22 (1): 18-25. DOI: 10.1038/s41556-019-0440-0.
- [12] Gómora-García JC, Montiel T, Hüttenrauch M, et al. Effect of the ketone body, D- β -Hydroxybutyrate, on Sirtuin2-mediated regulation of mitochondrial quality control and the autophagy-lysosomal pathway [J]. *Cells*, 2023, 12 (3): 486. DOI: 10.3390/cells12030486.
- [13] Deng Y, Xie M, Li Q, et al. Targeting mitochondria-inflammation circuit by β -hydroxybutyrate mitigates HFpEF [J]. *Circ Res*, 2021, 128 (2): 232-245. DOI: 10.1161/circresaha.120.317933.
- [14] Shippy DC, Wilhelm C, Viharkumar PA, et al. β -Hydroxybutyrate inhibits inflammasome activation to attenuate Alzheimer's disease pathology [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17 (1): 280. DOI: 10.1186/s12974-020-01948-5.
- [15] Qi J, Yang Q, Xia Q, et al. Low glucose plus β -hydroxybutyrate induces an enhanced inflammatory response in Yak alveolar macrophages via activating the GPR109A/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (14): 11331. DOI: 10.3390/ijms241411331.
- [16] Lee AK, Kim DH, Bang E, et al. β -Hydroxybutyrate suppresses lipid accumulation in aged liver through gpr109a-mediated signaling [J]. *Aging Dis*, 2020, 11 (4): 777-790. DOI: 10.14336/ad.2019.0926.
- [17] Zhang SJ, Li ZH, Zhang YD, et al. Ketone body 3-hydroxybutyrate ameliorates atherosclerosis via receptor Gpr109a-mediated calcium influx [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8 (9): 2003410. DOI: 10.1002/advs.202003410.
- [18] Rains JL, Kanikarla-Marie P, Jain SK. Hyperketonemia induces up-regulation of LFA-1 in monocytes, which is mediated by ROS and P38 MAPK activation [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2012, 90 (12): 1642-1646. DOI: 10.1139/y2012-131.
- [19] Ang QY, Alexander M, Newman JC, et al. Ketogenic diets alter the gut microbiome resulting in decreased intestinal Th17 Cells [J]. *Cell*, 2020, 181 (6): 1263-1275. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.027.
- [20] Shen H, Zhou L, Zhang H, et al. Dietary fiber alleviates alcoholic liver injury via *Bacteroides acidifaciens* and subsequent ammonia detoxification [J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32 (8): 1331-1346. DOI: 10.1016/j.chom.2024.06.008.
- [21] Chen Y, Ouyang X, Hoque R, et al. β -Hydroxybutyrate protects from alcohol-induced liver injury via a Hcar2-cAMP dependent pathway [J]. *J Hepatol*, 2018, 69 (3): 687-696. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.04.004.
- [22] Panico G, Fasciolo G, Migliaccio V, et al. 1,3-Butanediol administration increases β -Hydroxybutyrate plasma levels and affects redox

- homeostasis, endoplasmic reticulum stress, and adipokine production in rat gonadal adipose tissue [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12 (7): 1471. DOI: 10.3390/antiox12071471.
- [23] Li X, Shi Z, Todaro DR, et al. Ketone supplementation dampens subjective and objective responses to alcohol: Evidence from a pre-clinical rat study and a randomized, cross-over trial in healthy volunteers [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2024, 27 (2): pyae009. DOI: 10.1093/ijnp/pyae009.
- [24] Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: Sites and mechanisms [J]. *Diabetologia*, 2005, 48 (4): 634-642. DOI: 10.1007/s00125-005-1682-x.
- [25] Asif S, Kim RY, Fatica T, et al. Hmgs2-mediated ketogenesis modulates high-fat diet-induced hepatosteatosis [J]. *Mol Metab*, 2022, 61: 101494. DOI: 10.1016/j.molmet.2022.101494.
- [26] Cotter DG, Ercal B, Huang X, et al. Ketogenesis prevents diet-induced fatty liver injury and hyperglycemia [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (12): 5175-5190. DOI: 10.1172/jci76388.
- [27] Moore MP, Shryack G, Alessi I, et al. Relationship between serum β -hydroxybutyrate and hepatic fatty acid oxidation in individuals with obesity and NAFLD [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2024, 326 (4): E493-e502. DOI: 10.1152/ajpendo.00336.2023.
- [28] Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease [J]. *Nat Med*, 2015, 21 (3): 263-269. DOI: 10.1038/nm.3804.
- [29] Luukkonen PK, Dufour S, Lyu K, et al. Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117 (13): 7347-7354. DOI: 10.1073/pnas.1922344117.
- [30] Cunha GM, Guzman G, Correa De Mello LL, et al. Efficacy of a 2-month very low-calorie ketogenic diet (vlckd) compared to a standard low-calorie diet in reducing visceral and liver fat accumulation in patients with obesity [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 607. DOI: 10.3389/fendo.2020.00607.
- [31] Moreau R, Clària J, Aguilar F, et al. Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF [J]. *J Hepatol*, 2020, 72 (4): 688-701. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.11.009.
- [32] Saibara T, Maeda T, Onishi S, et al. Plasma exchange and the arterial blood ketone body ratio in patients with acute hepatic failure [J]. *J Hepatol*, 1994, 20 (5): 617-622. DOI: 10.1016/s0168-8278 (05) 80349-6.
- [33] 牟为民. 对暴发性肝衰竭患者酮体比率的测定 [J]. *中国危重病急救医学*, 1991, 3 (4): 124-125.
- [34] Pawlak M, Baugé E, Lalloyer F, et al. Ketone body therapy protects from lipotoxicity and acute liver failure upon ppar α deficiency [J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29 (8): 1134-1143. DOI: 10.1210/me.2014-1383.
- [35] Li R, Liu Y, Wu J, et al. Adaptive metabolic responses facilitate blood-brain barrier repair in ischemic stroke via BHB-mediated epigenetic modification of ZO-1 expression [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11 (25): e2400426. DOI: 10.1002/advs.202400426.
- [36] Puchalska P, Martin SE, Huang X, et al. Hepatocyte-macrophage acetoacetate shuttle protects against tissue fibrosis [J]. *Cell Metab*, 2019, 29 (2): 383-398. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.10.015.
- [37] Zhao X, Fan Z, Zhu C, et al. Melanin inspired microcapsules delivering immune metabolites for hepatic fibrosis management [J]. *Mater Today Bio*, 2023, 21: 100711. DOI: 10.1016/j.mtbio.2023.100711.
- [38] Rojas-Morales P, León-Contreras JC, Sánchez-Tapia M, et al. A ketogenic diet attenuates acute and chronic ischemic kidney injury and reduces markers of oxidative stress and inflammation [J]. *Life Sci*, 2022, 289: 120227. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120227.
- [39] Liao YJ, Wang YH, Wu CY, et al. Ketogenic diet enhances the cholesterol accumulation in liver and augments the severity of CCl₄ and TAA-Induced liver fibrosis in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (6): 2934. DOI: 10.3390/ijms22062934.
- [40] Ma W, Sun Y, Yan R, et al. OXCT1 functions as a succinyltransferase, contributing to hepatocellular carcinoma via succinylating LACTB [J]. *Mol Cell*, 2024, 84 (3): 538-551. DOI: 10.1016/j.molcel.2023.11.042.
- [41] Guo D, Yu Q, Tong Y, et al. OXCT1 succinylation and activation by SUCLA2 promotes ketolysis and liver tumor growth [J]. *Mol Cell*, 2025, 85 (4): 843-856. DOI: 10.1016/j.molcel.2024.12.025.
- [42] Cui X, Yun X, Sun M, et al. HMGCL-induced β -hydroxybutyrate production attenuates hepatocellular carcinoma via DPP4-mediated ferroptosis susceptibility [J]. *Hepatol Int*, 2023, 17 (2): 377-392. DOI: 10.1007/s12072-022-10459-9.
- [43] Wang YH, Liu CL, Chiu WC, et al. HMGCS2 mediates ketone production and regulates the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (12): 1876. DOI: 10.3390/cancers11121876.
- [44] Sasaki R, Taura N, Miyazoe Y, et al. Ketone bodies as a predictor of prognosis of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization [J]. *Nutrition*, 2018, 50: 97-103. DOI: 10.1016/j.nut.2017.12.015.

(收稿日期: 2025-04-08)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.023

综 述

基于“气分、血分、水分”探讨脓毒症中西医结合诊疗思路

刘玉金综述 吴艳松审校



基金项目: 国家中医药多学科交叉创新团队项目(ZYYCXTD-D-202206); 河北省中医药管理局科研计划项目(2019194)

作者单位: 050091 石家庄, 河北以岭医院重症医学科

通信作者: 吴艳松, E-mail: wysxinqing@126.com

【摘 要】 脓毒症是由病原微生物感染所引发的以全身炎症反应、微循环障碍、毛细血管渗漏为特征的临床综合征, 大部分患者可出现周身指凹性水肿。笔者根据张仲景“气分、血分、水分”理论, 结合脓毒症的临床实践, 提出脓毒症的中西医结合诊疗思路, 即病原体感染符合热毒侵袭病机, 免疫防御功能减退与正气亏虚相符合, 早期炎症反应失调与代谢紊乱符合气分之气化气机紊乱病机, 微循环障碍、毛细血管渗漏与血分脉络瘀阻病机相符合, 液体过负荷则与水分水湿泛滥病机相符合。脓毒症为危重疾病, 往往表现为气分、血分、水分同病, 应根据脓毒症患者气分、血分、水分证候的轻重, 给予气、血、水分消同调, 以利于疾病的向愈。

【关键词】 脓毒症; 气分; 血分; 水分; 治疗

【中图分类号】 R631 **【文献标识码】** A

To explore the diagnosis and treatment of sepsis based on "qi, blood and water phase" Liu Yujin, Wu Yansong. Department of Intensive Care Medicine, Yiling Hospital of Hebei Province, Hebei, Shijiazhuang 050091, China

Funding program: Innovation Team and Talents Cultivation Program of National Administration of Traditional Chinese Medicine (ZYYCXTD-D-202206); Scientific Research Project Plan of Hebei Administration of Traditional Chinese Medicine (2019194)

Corresponding author: Wu Yansong, E-mail: wysxinqing@126.com

【Abstract】 Sepsis is a clinical syndrome characterized by systemic inflammation, microcirculation disturbance, and capillary leakage caused by infection with microorganisms. Most patients may have anasarca. Based on Zhang Zhongjing's theory of "Qi, blood, and water phase", and in combination with the clinical practice of sepsis, the author proposes a combined traditional Chinese and Western medicine diagnosis and treatment approach for sepsis. That is, pathogen infection conforms to the pathogenesis of heat-toxin invasion, the immunosuppression is in line with the deficiency of Qi, and the imbalance of early inflammatory response and metabolic disorder conform to the pathogenesis of Qi transformation and Qi movement disorder in the Qi phase. Microcirculation disorders and capillary leakage are in line with the pathogenesis of blood stasis in the blood phase, while fluid overload is in line with the pathogenesis of water and dampness flooding in water phase. Sepsis is a critical illness, often characterized by the coexistence of Qi, blood and water phase. According to the severity of the syndrome of Qi, blood and water phase in patients with sepsis, the regulation of Qi, blood and water should be given in a coordinated manner to facilitate the recovery of the disease.

【Key words】 Sepsis; Qi phase; Blood phase; Water phase; Treatment

脓毒症多发生于 65 岁以上的老年人, 病死率高达 30% ~ 50%^[1], 随着人口老龄化的加速, 脓毒症已成为影响人类健康的主要问题之一。脓毒症归属于中医外感热病范畴, 多依据伤寒六经辨证或温病卫气营血辨证论治, 大多数脓毒症患者入 ICU 时已过表证阶段, 并且很多脓毒症患者起病即表现为里证, 如急性化脓性胆管炎、呼吸机相关肺炎、导管相关血流感染、重症胰腺炎所致腹腔感染等。该病是由病原微生物感染所引发的全身炎症反应、微循环障碍、毛细血管渗漏、多器官功能障碍等一系列综合征, 临床大部分患者可出现周身指凹性水肿, 即液体体积聚或过负荷, 这会增加其病死率^[2]。医圣张仲景对水肿

性疾病根据病机与病情轻重、病位深浅分为“气分、水分、血分”3 种层次或阶段^[3], 故而笔者结合临床实践, 提出基于“气分、血分、水分”探讨脓毒症的中西医结合诊疗思路。

1 气分、血分、水分概念与病机诠释

水是机体最大的构成成分, 占体质量的 60%, 现代医学称之为体液, 中医学则名为津液, 以滋养脏腑组织、四肢百骸, 其排出体外则为泣、汗、涎、涕、唾与尿。在病理状态下, 津液运行、输布或排泄障碍, 则发为痰饮或水气病。水饮因水液停留于机体不同部位而有痰饮、悬饮、溢饮与支饮之分; 水气病则因水液停聚的病机、病位与病势之不同而有气分、血分、水分之

异。气分、血分、水分概念出自《金匱要略·水气病脉证并治》(后简称《水气病篇》),是张仲景根据水气病的病机、病位深浅与病势轻重所提出的 3 种层次或阶段,充分反映了中医学整体观、恒动观特点^[3-5]。根据该篇涉及气分之条文第 30~32 条所论,气分为因气而病水之水气病,张仲景从“寸口脉迟而涩”“趺阳脉微而迟”论述其病机,表明上焦心肺与中焦脾胃气血不足,阳气虚损,宗气运转不利,营卫循行不畅,导致水寒凝结,发为水气病,但此时水肿较轻或呈非显性水肿,以阳虚气滞为主^[3],故以心下坚大如杯盘、腹满肠鸣、手足逆冷麻木、身冷恶寒、骨疼为主要表现,其水液持续积聚则可呈现显性水肿。血分则是因血不利而病水之水气病,张仲景通过“寸口脉沉迟”“趺阳脉伏”“少阳脉卑”“少阴脉细”,阐述其病机为肺、脾(胃)、肾与三焦阳气亏虚,下焦血海之阴不生化,则阴内结而生水;紧接其后,又通过“寸口脉沉数”“趺阳脉微弦”“少阴脉沉滑”,论述肺热壅于上,胃气虚于中,血结于胞门而成血分病。由此推测张仲景是通过经水前断而后病水,揭示血分病机是由于各种原因导致阴血亏虚或血脉瘀阻引发水溢脉外而发水肿病^[3]。水分是因水而病血之水气病,即水肿病久后,水液停聚阻碍血行,表现出血瘀症状的水气病,除水肿外,可出现痛经、经闭、头痛、身痛、面色黎黑、唇舌紫黯、脉涩等。

值得注意的是,气、血、津液同为水谷精微所化生,生理功能上必然相互资生、密切联系,病理上也同样相互影响,故而张仲景根据水气病的主要病机将其分为气分、血分与水分。但在复杂危重疾病中,气分、血分与水分往往是同时存在的。更重要的是,张仲景气分、血分与水分理论不仅用于指导水气病论治,还可扩展应用到所有津液代谢障碍性疾病。脓毒症患者病程中往往存在周身水肿、肺间质水肿、胃肠道潴留或水肿、第三间隙积液等液体积聚现象,有学者称之为“液体积聚综合征”^[2],均属于中医津液代谢障碍,亦可依据“气分、水分、血分”理论辨证论治。

2 基于“气分、血分、水分”的脓毒症病机探讨

2.1 病原体感染符合热毒侵袭病机 病原体感染是脓毒症发病的外在病因^[6],这些病原体主要是细菌、病毒或真菌,可引发肺部、腹腔、泌尿道、神经系统或皮肤软组织、血流等部位感染。这些病原体当属中医外感邪毒范畴,且脓毒症患者的共性临床表现为发热、气促、心率增快,小便短赤,烦躁,甚至意识障碍,血白细胞、C 反应蛋白及降钙素原升高,舌红,苔黄,脉滑数,上述临床表现也符合中医热毒侵袭证^[7]。脓毒症虽归属外感热病范畴,当代医家也普遍认同依据叶天士“卫、气、营、血”进行辨证论治。但外感热病并非皆属于脓毒症,因无并发症的感染不能诊断为脓毒症,只有在宿主对感染反应失调导致危及生命的器官功能障碍,并且序贯器官衰竭评估评分 ≥ 2 分方能确诊脓毒症^[8]。所以在卫表阶段的外感热病基本可排除在脓毒症之外^[7],除非患者合并有危及生命的基础疾病,而此种病理状态又绝非单纯卫表证。

2.2 免疫防御功能减退符合正气亏虚病机 患者之所以发生脓毒症与其免疫功能减退或免疫屏障受损有关^[6],而脓毒症发展过程中又进一步损伤其免疫功能^[9],这与中医“因虚致病,因

病致虚”的机制相符,并且脓毒症往往病情重,发展快,呈现出“急性虚证”特征^[10],甚至出现阴竭阳脱危候。脓毒症早期之后所表现出的免疫抑制既有固有免疫功能不足,如中性粒细胞募集和迁移障碍,巨噬细胞分化与调控障碍,树突状细胞功能抑制及补体过度活化等;也有适应性免疫缺陷,如淋巴细胞减少,B 细胞功能受损,免疫球蛋白水平下降^[11-12];这种免疫功能抑制当属于中医“先天之本肾”及“后天之本脾”的亏虚状态,从而引发五脏气血、阴阳亏损^[13]。免疫功能抑制不利于患者康复,会导致不良结局,引发院内感染,甚至很多脓毒症患者出院后仍持续数年存在免疫功能低下。

2.3 早期炎症反应失调与代谢紊乱符合气分之气化气机紊乱病机 脓毒症的始动机制为病原微生物侵袭机体后引发炎症因子释放,造成促炎与抗炎反应失衡,激发炎症反应级联的细胞因子“瀑布样释放”,从而导致机体氧供与氧需失衡,细胞氧利用障碍,最终组织细胞代谢紊乱,出现多器官功能障碍。中医思维上这一病理生理过程与邪毒侵扰后导致机体气化与气机严重紊乱相符。邪毒侵袭后,机体气化太过,主要表现为阳化或阴化太过,此气化太过为邪化而非正化,会损伤人体精气。阳化气,气有余便是火,引发大量炎症因子释放;此阳化太过之火为壮火而非少火,壮火食气,导致机体热负平衡,则进一步消耗机体阳气,这也是脓毒症患者出现急性虚证和各脏腑之气衰竭的主要机制^[10]。阴成形,由于阳气亏虚或气机郁滞导致阴化太过则生成痰饮增多,会进一步阻滞气机,这便是张仲景所阐述水气病气分及水分阶段的主要机制。根据《水气病篇》所论,水气病在气分阶段并无明显水肿表现,仅仅表现为心下坚,大如盘,边如杯盘,但张仲景却明确提出此“水饮所作”,归纳其病机为阳气虚馁,大气不转,气化失司,气机停滞而形成水饮。这与脓毒症患者多有上腹部胀满、胃液潴留的表现是相符的,其产生虚气停滞的原因是由于气化太过损伤机体阳气所致。当然,脓毒症不仅有上腹胀满,也较多地出现胸部闷胀,或下腹部胀满,甚至大小便不通;其病机除虚气停滞生饮外,也可出现内生之热毒与燥屎相结而阻滞胸腹气机。

2.4 微循环障碍、毛细血管渗漏符合血分脉络瘀阻病机 脓毒症病情进行性加重,出现多器官功能障碍的关键机制为炎症反应引起全身微血管内皮细胞损伤,微血管扩张,血流淤滞,甚至微血栓形成,引发休克与弥散性血管内凝血,导致各器官灌注不足,组织细胞氧合障碍。并且由于微血管内皮细胞损伤,导致血管通透性增加,血浆成分外渗,形成毛细血管渗漏,导致血管内低血容量,血管外水液积聚,组织低灌注。患者表现为全身水肿,尿量减少,体质量增加,低血压,肺及肠道水肿等。这一病理生理过程与血分病机相符,即由于心、肺、脾胃、肾与三焦阳虚气弱血少,血脉瘀阻,血不利则为水^[3]。在《素问·气穴论》亦有关于孙络微循环不畅,导致营阴外溢为水饮,卫气耗散的类似论述,曰“孙络……以溢奇邪,以通荣卫。荣卫稽留,卫散荣溢,气竭血著。”对脓毒症而言,则因热毒壅盛,煎熬血液,导致脉络瘀阻,血瘀则津停,津液溢出脉外形成水饮。如此,则营阴亏损,卫阳被耗,脏腑失于气血濡养而出现功能衰竭。而且微血管内皮细胞损伤后也会释放组织因子、P 选择素、白介

素、促炎因子及糖萼降解产物等,进一步加重全身炎症反应失衡与代谢紊乱^[14-15]。即脉络瘀阻之后又会加重全身气化与气机紊乱,产生内生邪毒,进一步耗伤气血;而且热毒留滞营血或者侵袭脑络,也会扰乱心神,导致烦躁不安,甚至昏不识人。有学者将脓毒症微循环障碍分为 4 型,即血流异质型(1 型)、血液稀释型(2 型)、血流停滞型(3 型)和水肿型(4 型),后三者皆与不当液体复苏或应用血管活性药物有关^[16],对于 1 型和 3 型微循环障碍显然属于中医的血脉瘀阻表现。

2.5 液体过负荷则与水分水湿泛滥病机相符合 由于感染引发炎症反应失调,血管内皮细胞受损,导致毛细血管内富含蛋白的液体外渗,降低了血浆胶体渗透压,出现全身水肿,并且增加了毛细血管和组织细胞之间氧的弥散距离,最终影响组织灌注和氧合。而不当的液体复苏措施不仅可能无法恢复微循环,往往还可能加重组织水肿,使本已不足的组织灌注和氧合更加严重。换言之,组织水肿也是导致微循环障碍的重要因素之一^[14-15]。这种炎症反应导致的液体正平衡是脓毒症患者临床不良结局的独立风险因子,所以毛细血管渗漏综合征可能是治疗脓毒症的新靶点^[15]。这种组织水肿进一步影响微循环的现象与水气病水分的病机也是一致的,微循环改变中的血液稀释型和水肿型,显然属于中医的水分病。由于三焦为“元气之别使,津液之道路”,水肿病主要由三焦气化与气机紊乱所致,同时也包括三焦所涉及的脏腑功能障碍,故而张仲景在《水气病篇》所述之水分病亦主要是指三焦气化与气机失调后形成水饮所致的血脉瘀阻。现代医学认为血管内液体跨内皮转移是由内皮细胞屏障及毛细血管内流体静水压与胶体渗透压共同调节下完成的,水肿的形成除了毛细血管内皮屏障功能破坏外,主要是压力驱动的净滤过。毛细血管内皮屏障功能的破坏归属于中医脉络瘀阻、脉络损伤范畴,毛细血管内外压力的失衡则属于气机气化紊乱及阳气亏虚导致固摄与推动能力不足,正如《素问·汤液醪醴论篇》所说:“五脏阳以竭也,津液充郭,其魄独居,孤精于内,气耗于外。”脓毒症炎症反应所致的液体过负荷表现出以外周水肿与低血浆胶体渗透压、低血容量共存为特征。以中医辨证思维看,患者既存在三焦气化与气机紊乱,也同时存在气阴不足。值得注意的是,毛细血管内液体渗漏并非都是肉眼可见的,尤其是在液体渗漏之初,也可以表现为肺间质水肿,影响气体交换,而出现呼吸困难;也可表现为肠道水肿,导致麻痹性肠梗阻或腹内压增高,出现腹胀、便秘。从中医角度分析,水饮积聚于肺可影响肺之宣降,积聚于肠道可影响六腑通降。

3 基于“气分、血分、水分”的脓毒症治疗原则与方法

3.1 气分治疗原则与方法 脓毒症气分阶段主要表现为热毒症、腹气不通症或急性虚证,此时是决定患者预后的关键,应根据患者临床表现及时给予祛邪或扶正或扶正祛邪兼施,以防止脓毒症进一步恶化,具体治法如下。

3.1.1 清热解毒:在临床上,发展为脓毒症的患者多因迁延失治或误治,或基础疾病较多、较重,正不敌邪,或术后感染等原因而入住 ICU,此时绝大多数患者已过外感表证阶段,而呈现热毒入里表现。现代医学主张积极尽早地抗感染治疗^[17],而中医

治疗热毒之邪则须以清热解毒为法^[18],并要根据热毒所侵脏腑而选用适当归经药物。如热毒蕴肺,可选用黄芩、鱼腥草、金荞麦、桑白皮、石膏等;肝胆蕴热,则选用栀子、黄芩、柴胡、茵陈等;热结肠腑,则可先用黄芩、黄连、黄柏、败酱草,亦可选用大承气汤类方剂以泻热攻下。

3.1.2 调节气机与气化:通过上述方法若不能及时清除入里之热毒,热毒闭阻手太阴之气络,可致肺失通调水道之职,亦可瘀阻肺之脉络,导致血瘀水停,患者可表现为急性呼吸窘迫综合征。热毒也可直犯脾、肾,导致脾失运化水液,肾失主水之能,或煎熬营血导致血脉瘀阻,从而引发水气病,可表现为胃肠功能障碍、腹腔间隔室综合征或急性肾损伤。对于此种严重的代谢紊乱与炎症反应失调^[9,19],现代医学治疗主要在于改善氧供,营养支持,维持内环境稳定与器官功能支持,抑制炎症反应的药物主要是乌司他丁或西维来司他钠。中医对于气分阶段的治疗重点在于调节气化与气机,如为脾虚气滞饮停所致,可用枳术汤健脾行气以化饮^[20];如为阳虚寒凝饮停,可用桂枝去芍药加麻辛附子汤温阳散寒化饮^[21];若饮停上焦而胸闷胀,可用麻杏薏甘汤宣降肺气而化饮^[22];饮停中、下焦而胃脘或小腹胀满、小便不利者,可用苓桂术甘汤或五苓散化气利水;脓毒症初期,阳气受损不重,由于热毒入里,也可以出现饮热互结上焦,出现咳喘、身热、面赤、舌红、苔黄、脉滑数等症,治疗可选用越婢汤发越水气,清泻肺热^[23];严重者饮热互结三焦,表现为心下至少腹硬满、痛不可近,发热、烦躁、便秘、舌红、苔黄燥、脉沉而有力或紧,可选用大陷胸汤以逐饮泻热^[24];如热毒与燥屎互结形成腑气不通证,则可应用大柴胡汤或大承气汤通腑以泻热,临床上此种情况多见于重症胰腺炎^[25-26]。

3.1.3 扶正固本:调节患者免疫功能是改善患者预后,降低严重并发症的重要手段。现代医学主要应用粒细胞—巨噬细胞集落刺激因子、干扰素等提高固有免疫,或胸腺肽等提高适应性免疫来改善脓毒症患者预后,但其剂量及疗程仍需大样本循证医学研究证实^[14-15]。中医药则主要通过益气固本培元等治法来提高患者抗病与恢复能力,如研究显示参附注射液、参芪扶正注射液等益气中药能够改善脓毒症患者免疫功能^[27]。如果五脏之气虚损而不复,会影响肺之通调水道、心之运行血脉、脾之运化水液、肝之疏泄气机、肾之司开合之职,导致津液代谢障碍从而引发水气病。

3.2 血分治疗原则与方法 由于脉络瘀阻与损伤,导致血瘀津溢脉外而发为血分病,其现代医学机制为微循环障碍,血管内皮细胞损伤,屏障功能受损引发毛细血管渗漏。现代医学对此尚无确切有效的治疗方法,主要是积极控制感染,液体复苏与容量管理,应用血管活性药物保证组织灌注,这些措施可有效改善大循环,而微循环障碍仍可持续存在,并与不良结局相关^[16]。化瘀利水是血分阶段的重要治疗原则,而化瘀通络则为重中之重,在此方面临床研究显示活血化瘀药必净注射液能够改善脓毒症患者总血管密度、灌注血管密度和微血管流动指数^[28-29]。存在气虚血瘀时,则以益气活血为法,如通心络胶囊能够改善脓毒症患者毛细血管再充盈时间^[30],其主要成分人参皂苷 Rb1 能够保护脓毒症小鼠血管内皮完整性^[31];对于营热

内扰者,则需凉血化瘀,实验研究发现,凉血化瘀中药能够增加脓毒症小鼠肠道微循环血流并改善组织氧供^[32];若并发脓毒症心病时,则需要温阳益气活血以恢复血液运行动力,实验研究显示心阳片能够减轻脓毒症小鼠心肌炎性反应,改善心功能^[33]。

3.3 水分治疗原则与方法 对于存在液体积聚综合征(FAS)的脓毒症患者的液体管理要极其谨慎,既要补充不足的血管内容量,又要防止液体过负荷所致的不利影响,液体管理主要包括液体的种类、用量、疗程及降阶策略,还包括液体复苏的开始及停止时机,液体清除的开始及停止时机。有学者提出液体管理四阶段的“ROSE”模型,即复苏、优化、稳定和清除四阶段。在疾病初期的复苏阶段,给予补液以纠正低血容量;优化阶段需要仔细滴定液体输入量,以确保器官灌注充足;进入稳定阶段则需减少液体输入,以防止液体超负荷;最后进行液体清除阶段,需要尽力排出多余液体(包括限液、利尿剂或超滤技术),使患者恢复到正常血容量^[34]。液体过负荷固然不好,但液体清除过多同样增加病死率^[35]。国外重症医学工作者对液体过负荷做了较多的实验与临床研究,除了严格液体管理,并没有发现能明确改善毛细血管渗漏的药物。

目前尚未见中医药治疗脓毒症 FAS 的报道,然而中医药治疗水饮积聚导致的水肿具有明显优势,主要通过恢复机体气化功能,从而使积聚于组织内的多余液体主动排出体外,且无导致液体过负荷或清除过多的不利影响。早在《素问·汤液醪醴论篇》就已明确提出水肿病的治疗原则与方法,即“平治于权衡,去宛陈莖……开鬼门,洁净府”。如患者见咳喘、浮肿,脉浮而有力,可以应用越婢加白术汤或小青龙汤加减等开鬼门,宣肺平喘以化饮^[36-37];若小便不利,微热,烦渴而脉浮者,可应用五苓散化气利水以洁净府^[38],兼有阴伤者则选用猪苓汤育阴利水^[39];若乏力,周身水肿,脉浮而无力者,可用防己茯苓汤益气通阳而利水^[40-41];若见畏寒肢厥,小便不利,心悸不宁,筋肉瞤动,周身浮肿而脉沉细,则当用真武汤温阳以利水^[42-43];若周身水肿伴皮肤紫黯花斑,唇舌紫黯,脉细涩,则可用当归芍药散合桂枝茯苓丸去宛陈莖,化瘀利水兼施^[44-45]。

4 小结与展望

脓毒症是病原体感染引发的机体免疫与代谢紊乱,炎症反应失控,微血管内皮细胞受损,毛细血管渗漏,从而导致危及生命的病理生理状态。基于张仲景“气分、血分、水分”辨治水气病的思想,脓毒症的中医病因病机为热毒之邪侵袭人体,导致气机气化紊乱,脉络瘀阻,水饮停聚,脏腑功能受损,正气欲脱,应采用益气解毒,“气、血、水”同调分消的治疗原则。但目前,现代医学尚无法有效改善毛细血管内皮细胞通透性增加,而中医药在保护血管内皮功能及促进患者自恢复能力方面具有潜在优势。未来,尚需开展这种“气、血、水”同调的治法在临床疗效及作用机制上的研究,以进一步增加循证与实验数据,从而指导临床实践,并使患者受益。

参考文献

[1] Vincent JL, Jones G, David S, et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-

analysis[J]. Crit Care, 2019, 23 (1): 196. DOI: 10.1186/s13054-019-2478-6.

[2] Pfortmueller CA, Dabrowski W, Wise R, et al. Fluid accumulation syndrome in sepsis and septic shock: pathophysiology, relevance and treatment-a comprehensive review[J]. Ann Intensive Care, 2024, 14 (1): 115. DOI: 10.1186/s13613-024-01336-9.

[3] 刘玉金, 孟静岩. 水气病气分水分血分之涵义与关系[J]. 中华中医药学刊, 2008 (7): 1569-1571. DOI: 10.13193/j.2008.07.210.liuyj.048

[4] 谈发建, 陆鸿滨. 水气病气分、水分、血分病机初探[J]. 云南中医杂志, 1981 (6): 7-11. DOI: 10.16254/j.cnki.53-1120/r.1981.06.002.

[5] 江泳, 陈建杉. 论《金匮要略》水气病之在气在水在血[J]. 浙江中医杂志, 2004 (8): 5-7. DOI: 10.3969/j.issn.0411-8421.2004.08.002.

[6] Joosten SCM, Wiersinga WJ, Poll TV. Dysregulation of Host-Pathogen Interactions in Sepsis: Host-Related Factors[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2024, 45 (4): 469-478. DOI: 10.1055/s-0044-1787554.

[7] 李建生, 冯贞贞, 雷斯媛. 脓毒症中医证候诊断标准(2025)[J]. 中医杂志, 2025, 66 (11): 1193-1196. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2025.11.019.

[8] 黄翰武, 赵喆, 王义, 等. 2024 年《儿童脓毒症和脓毒性休克的国际共识 Phoenix 标准》解读[J]. 中国实用儿科杂志, 2024, 39 (6): 409-416. DOI: 10.19538/j.ek2024060602.

[9] Nedeva C. Inflammation and Cell Death of the Innate and Adaptive Immune System during Sepsis[J]. Biomolecules, 2021, 11 (7): 1011. DOI: 10.3390/biom11071011.

[10] 翁同锐, 闫国良. 中医“四证四法”治疗脓毒症肝损伤的研究进展[J]. 中国中医急症, 2024, 33 (5): 933-935, 940. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2024.05.046.

[11] Cajander S, Kox M, Scicluna BP, et al. Profiling the dysregulated immune response in sepsis: overcoming challenges to achieve the goal of precision medicine[J]. Lancet Respir Med, 2024, 12 (4): 305-322. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00330-2.

[12] 黄光仙, 王怡洁. 脓毒症免疫抑制机制及免疫治疗的研究进展[J]. 昆明医科大学学报, 2025, 46 (5): 1-11. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20250501.

[13] 张时浩, 潘郭海容, 冯文佳, 等. 基于急性虚证探讨脓毒症免疫紊乱机制[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38 (3): 341-345. DOI: 10.13463/j.cnki.czzy.2022.03.024.

[14] Wang H, Ding H, Wang ZY, et al. Research progress on microcirculatory disorders in septic shock: A narrative review[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103 (8): e37273. DOI: 10.1097/MD.00000000000037273.

[15] Saravi B, Goebel U, Hassenzahl LO, et al. Capillary leak and endothelial permeability in critically ill patients: a current overview[J]. Intensive Care Med Exp, 2023, 11 (1): 96. DOI: 10.1186/s40635-023-00582-8.

[16] Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation[J]. Crit Care, 2015, 19 (Suppl 3): S8. DOI: 10.1186/cc14726.

[17] De la Fuente-Nunez C, Cesaro A, Hancock REW. Antibiotic failure;

- Beyond antimicrobial resistance [J]. Drug Resist Updat, 2023, 71: 101012. DOI: 10.1016/j.drug.2023.101012.
- [18] 严静,谢胜,葛来安,等.中药调控 TLR4 信号通路干预脓毒症的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(19):282-291. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20231811.
- [19] Pandey S. Advances in metabolomics in critically ill patients with sepsis and septic shock [J]. Clin Exp Emerg Med, 2025, 12(1):4-15. DOI: 10.15441/ceem.24.211.
- [20] 赵玲艳,焦莉,寇伟.黄陈枳术汤联合双歧杆菌四联活菌治疗急性胰腺炎的疗效及临床应用价值[J].医学理论与实践,2025,38(10):1676-1679. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2025.10.016.
- [21] 熊兴江.基于临床重症病例的麻黄附子细辛汤方证特征及其治疗脓毒症、多脏器功能衰竭、气管插管术后高热不退、急性心梗合并糖尿病末梢神经病变剧烈疼痛研究[J].中国中药杂志,2019,44(18):3869-3875. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20190416.503.
- [22] 徐国亮,王天相,程思杰,等.基于 PI3K/Akt/NF- κ B 通路探讨加味麻杏薏甘汤治疗感染后咳嗽的作用机制[J].中医药信息,2025,42(8):9-15. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.20250802.
- [23] 姚天文,韩世盛,卢嫣,等.越婢汤的历史沿革及其治疗水肿病证的实质探讨[J].中国中医基础医学杂志,2023,29(7):1152-1155. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2023.07.029.
- [24] 潘俊娣,练庆武,杨上文,等.大陷胸汤在重症急性胰腺炎急性肺损伤治疗中的作用研究[J].中华中医药学刊,2025,43(5):226-229. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2025.05.042.
- [25] 黄娜,陈广美,考星宇,等.大柴胡汤辅助治疗“阳证”脓毒症的随机对照试验[J].中国实验方剂学杂志,2025,31(1):55-63. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20250696.
- [26] 李袁袁,钟旋,刘磊,等.大承气汤通过内源性抗菌肽 mCRAMP 对脓毒症小鼠肠屏障的保护作用及机制[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(6):20-28. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20231813.
- [27] 胡冠宇,胡亚坤,胡伊人,等.中医药对脓毒症免疫调节的研究进展[J].中国中医急症,2019,28(5):930-933. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.05.050.
- [28] 万荣文,龙华君,管燕,等.参麦注射液及血必净对重症脓毒症患者微循环的影响[J].深圳中西医结合杂志,2021,31(5):81-82. DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.05.034.
- [29] 窦志敏,尹超,刘健,等.血必净注射液对脓毒症患者微循环的影响[J].实用医院临床杂志,2018,15(3):196-199. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2018.03.061.
- [30] 刘玉金,董敬,孙雅莹,等.通心络胶囊治疗脓毒症疗效及对微循环的影响[J].疑难病杂志,2024,23(8):961-966. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.013.
- [31] 卢彩云,刘畅,黄敏,等.人参皂苷 Rb1 调控线粒体自噬对脓毒症血管内皮的保护作用及其机制研究[J].疑难病杂志,2024,23(10):1246-1251. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.10.017.
- [32] 王宇歆,周静,杜凡,等.凉血活血方有效组分对脓毒症大鼠肠道血液循环及氧供的影响[J].中国中西医结合外科杂志,2012,18(4):372-375. DOI: CNKI: SUN: ZGZX.0.2012-04-020.
- [33] 叶兴胜,彭健,何利伟,等.基于 Beclin-1 泛素化介导巨噬细胞极化探讨益气温阳活血法治疗脓毒症心功能障碍的机制研究[J].中国中医急症,2025,34(5):767-771. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2025.05.004.
- [34] Malbrain MLNG, Martin G, Ostermann M. Everything you need to know about dereuscitation [J]. Intensive Care Med, 2022, 48(12):1781-1786. DOI: 10.1007/s00134-022-06761-7.
- [35] Murugan R, Kerti SJ, Chang CH, et al. Association of net ultrafiltration rate with mortality among critically ill adults with acute kidney injury receiving continuous venovenous hemodiafiltration: A secondary analysis of the randomized evaluation of normal vs augmented level (RENAL) of renal replacement therapy trial [J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(6):e195418. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.5418.
- [36] 林涛.加味越婢汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者免疫功能及气道重塑的影响[J].湖南中医杂志,2020,36(7):38-40. DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.07.015.
- [37] 杨洞洞,张青,蒋饕.小青龙汤通过调节细胞外组蛋白 HATs/HDACs 平衡减轻脓毒症所致急性呼吸窘迫综合征[J].中国现代应用药学,2025,42(3):333-340. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20240817.
- [38] 李明,吴岚,刘松伍,等.基于网络药理学与分子对接探讨五苓散治疗脓毒症相关急性肾损伤的作用机制[J].中国急救医学,2023,43(7):525-532. DOI: CNKI: SUN: ZJJY.0.2023-07-004.
- [39] Yunhu C, Lihua F, Tao Z, et al. Effectiveness of Zhuling decoction (猪苓汤) on diuretic resistance in patients with heart failure: a randomized, controlled trial [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2022, 42(3):439-445. DOI: 10.19852/j.cnki.jtcm.20220311.003.
- [40] 应勤丽,余雪飞,王洪白,等.隔药饼灸联合防己茯苓汤治疗重症感染所致急性肾损伤的疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2021,41(11):1772-1776. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2021.11.021.
- [41] 黄俊鑫,王碧霞,邹汉斌,等.基于网络药理学和分子对接探究防己茯苓汤治疗缺血再灌注急性肾损伤的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(8):175-182. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220515.
- [42] 陶宁宁,李成才,尹玉婷,等.真武汤加减辅助血液净化对脓毒症合并急性肾损伤治疗效果的观察[J/OL].重庆医学,1-9[2025-09-30].https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250917.1628.012.
- [43] 薛敏,晏莉,杨芳,等.温阳利水法治疗感染性休克液体复苏后患者体液滞留临床研究[J].陕西中医,2024,45(8):1070-1073. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2024.08.013.
- [44] 侯静,项庆镇,王运来,等.当归芍药散对慢性心力衰竭大鼠机体水液代谢障碍的作用及其机制[J].安徽中医药大学学报,2023,42(2):46-53. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7246.2023.02.011.
- [45] 丁志松,刘平航,陈红虹,等.桂枝茯苓丸合当归芍药散加减辅助治疗气阴两虚、血瘀水停型慢性心力衰竭的研究[J].中医研究,2024,37(11):27-31. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6910.2024.11.08.

(收稿日期:2025-07-28)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.024

综 述

基于“脑肠同治”探究中医药治疗抑郁伴失眠的思路

王珏,孙志高综述 张有志审校



基金项目: 海南省自然科学基金面上项目(822MS193)

作者单位: 510006 广东广州,广东药科大学中医药研究院(王珏、张有志); 572013 海南三亚,中国人民解放军总医院海南医院中医科(孙志高)

通信作者: 张有志, E-mail: bcczyz@163.com

【摘 要】近年来抑郁等心理疾病受到高度关注,长期抑郁会导致患者失眠,而失眠亦能加重抑郁,两者互为因果,增加病郁共存相关疾病发生风险,除了影响患者日常生活外,还给临床医护带来困扰或挑战。现代医学发现脑—肠轴与抑郁、失眠发生、进展相关,其对应中医上的脑神和胃肠相通理论,且中医认为人体是围绕五脏六腑经由经络连接的整体,脑与肠之间有相应的生理关系,为脑肠同治提供依据。对此,文章以中医药调控人体脑肠轴为基点,对中医药治疗抑郁伴失眠的思路及相关文献作一综述,以期“脑肠同治”在抑郁伴失眠中医治疗中的作用提供更多参考。

【关键词】抑郁;失眠;脑肠同治;中医药;治疗

【中图分类号】 R749.4;R242

【文献标识码】 A

The exploration of the ideas of TCM for depression with insomnia based on "Brain and Intestine Combined Treatment" Wang Jue*, Sun Zhigao, Zhang Youzhi.* *Institute of Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangdong, Guangzhou 510006, China*

Funding program: General Project of Natural Science Foundation of Hainan Province (822MS193)

Corresponding author: Zhang Youzhi, E-mail: bcczyz@163.com

【Abstract】 In recent years, mental illnesses such as depression have received significant attention. Long-term depression can lead to insomnia, while insomnia can also exacerbate depression. These two conditions interact as both cause and effect, increasing the risk of comorbid disorders. Besides affecting patients' daily lives, this also poses challenges for clinical healthcare professionals. Modern medicine has found that the brain-gut axis is associated with the occurrence and progression of depression and insomnia, which aligns with the traditional Chinese medicine theory that the brain and gastrointestinal tract are interconnected. Furthermore, TCM views the human body as an integrated whole composed of internal organs connected by meridians. There exists a corresponding physiological relationship between the human brain and intestines, providing a theoretical basis for combined brain-intestine treatment. In this context, this article takes the regulation of the human brain-gut axis by traditional Chinese medicine as a starting point and reviews TCM approaches and related literature for treating depression with insomnia, aiming to provide more references for the role of "brain and intestine combined treatment" in TCM management of depression with insomnia.

【Key words】 Depression; Insomnia; Brain and intestine combined treatment; Traditional Chinese medicine; Treatment

抑郁症是一种严重影响机体功能与生活质量的疾病,受全球经济、教育、社会环境影响,年轻人(10~24岁)抑郁症发生率逐年上升^[1]。一项 Meta 分析发现,我国儿童青少年抑郁症患病率为 23.3%^[2]。抑郁症临床多表现出兴趣下降、社交退缩等症,严重时可能出现自杀行为,尤其是 15~29 岁的年轻人,自杀是其四大死因之一。故需高度重视抑郁症,特别是年轻人。失眠可以是抑郁症的一项症状,也可以单独存在,甚至失眠可能早于抑郁发生,两者相互影响,易共病。现代医学发现,抑郁、失眠发病均与脑肠轴有关,中枢/肠/自主神经及内分泌系

统等通过脑肠轴通路对人体大脑功能(如情感、学习)及胃肠道有不同程度影响,一旦失衡则可能引起相应病理改变,同时肠道微生物于脑肠轴中有重要作用,与炎症反应、免疫、神经递质、下丘脑—垂体—肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴等密切相关^[3-4]。抑郁伴失眠属于“郁证”和“不寐”范畴,均由情志不畅引起,发病于心、肝,与脾、肾相关,治疗需疏肝解郁、调气安神^[5]。中医药通过对脑肠轴调节以改善人体情志与睡眠,现对“脑肠同治”中医药治疗抑郁伴失眠的疗效及可能机制进行综述。

1 “脑肠同治”概述

“脑肠同治”以中医“脑肠同调”、整体观念为重要依据,其中“脑肠同调”源于《黄帝内经》,提出“胃不和则卧不安”一说,认为消化系统和神经系统密切相关。从功能上来说,脑是奇恒之腑之一,由地气所生,藏且下泄,分布在人体颅骨内,主宰人类生命活动,是神明之枢;肠属于六腑之一,部分分布在中下焦,多指消化道。脑、肠于人体中分布虽一上一下,但两者结构与生理方面紧密连接,协同运行,对脑—肠平衡维持发挥重要作用。同时整体观念认为人体是有机整体,五脏六腑之间相互影响,其中脑与肠相互为用,是有机整体中重要的一部分,即“脑—肠互动”^[6],为“脑肠同治”提供重要理论依据。从经络上来说,脑和肠经由经络及其附属组织连接,具体而言,手足六阳经均上行至头部,手阳明大/小肠经循行至头面部,表明脑和肠于经络方面存在关联。此外从经筋上来说,小肠经、大肠经分布于上额、上额角,前者结于额角,后者络头部,提示脑和手太阳经及手阳明经有关。中医认为五脏和情绪息息相关,消化道不仅是消化器官,还是情绪表达器官,能反映且影响人类情绪,这从侧面表明脑(情志)和肠相关。

现代医学提出胃肠道是“第二大脑”重要体现,其也被称为“肠脑”,肠管、肠神经系统(enteric nervous system,ENS)及微生物组成人类“第二大脑”,后续提出“脑—肠—微生物生态轴”这一理念,认为脑和肠之间存在双向交互作用,形成“脑肠轴”^[7-8]。具体而言,自主神经系统(autonomic nervous system,ANS)经由交感/迷走神经将相关信号传导至 ENS,随后传递至人体中枢神经系统(central nervous system,CNS),触发 HPA 轴调节,可影响肠道菌群、炎症反应—免疫、内分泌等多种功能,其中脑肠互动是核心与关键。从肠至脑来说,肠道将相关信号传导至神经系统、内分泌系统和/或 HPA,即脑肠轴上传至脑,对大脑纹状体、海马等作用,出现相应的效应;从脑至肠来说,大脑缺血等情况发生时,致使神经递质通过交感或副交感神经等相关通路对人体内脏功能造成不同程度影响。

2 脑肠轴与抑郁伴失眠

2.1 脑肠肽(brain-gut peptide,BGP) BGP 于脑肠轴相关通路协调运转中发挥关键基础作用,多由 CNS、ENS 等分泌,具有内分泌与神经传递双重功能,能经由胃肠激素对人体胃肠道直接作用^[9]。临床 BGP 常见指标有 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide,VIP)、P 物质(substance P,SP)等,通过上调 5-HT 等兴奋性 BGP 指标含量以促进人体胃肠动力,下调 VIP 等抑制性 BGP 指标含量以减轻患者抑郁症状;同时 BGP 能驱使人体中枢系统相关受体表达,进而减少抑郁症状^[10]。Zhang 等^[11]研究发现,相比卒中后非抑郁患者,卒中后抑郁(post-stroke depression,PSD)患者血清 SP 水平显著升高,5-HT、胆囊收缩素-8(cholecystokinin-8,CCK-8)水平显著降低,且随抑郁程度增加,SP 水平逐渐升高,CCK-8、5-HT 水平逐渐降低,Spearman 相关性分析可见三者与抑郁水平相关的顺序为 CCK-8>SP>5-HT。提示 CCK-8、SP、5-HT 等 BGP 指标与 PSD 相关。早期测定上述指标能更准确地反映 PSD 的早期诊断,进而为生化检验在 PSD 诊断中提供潜在的优先级。

阮莎等^[12]研究发现,相比单纯 PSD,PSD 伴失眠患者血清 5-HT、神经肽 Y(neuropeptide Y,NPY)水平均显著降低,且与失眠严重程度呈负相关。提示 5-HT 等 BGP 水平与 PSD 失眠发生相关,且其水平越低,失眠越严重,会加重抑郁症状及脑卒中患者躯体症状。

2.2 肠道菌群 脑—肠互动与肠道微生态平衡相关,其中肠道菌群为重要参与者,对 CNS 有间接调控作用,同时肠道菌群变化还会导致全身炎症反应,以不同方式影响 CNS 炎症调节通路,特别是小胶质细胞^[13]。有研究称,新提出的肠道菌群膳食指数与抑郁症患病率和患者健康问卷总分均呈负相关,且表型年龄、体质量指数存在显著的中介作用^[14]。认为肠道菌群异常可能引发抑郁症,影响患者健康。Wang 等^[15]研究证明,肠道微生物群缺失能改变睡眠行为,睡眠剥夺降低了特定病原体小鼠粪便内容物与下丘脑中的丁酸盐水平,但在无菌小鼠中并未改变。微生物代谢物丁酸盐可通过调节小鼠下丘脑外侧区食欲素神经元的活性来促进睡眠,这为睡眠障碍提供了潜在的治疗策略。

2.3 HPA 轴 HPA 轴是生理应激系统之一,关系到人体皮质醇(cortisol,Cor)与神经激素分泌,其是否发挥抗炎功能取决于其和免疫系统的平衡。动物实验发现,抑郁伴失眠大鼠血清及下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone,CRH)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone,ACTH)、Cor 与下丘脑谷氨酸浓度均上升,下丘脑 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid,GABA)、去甲肾上腺素、5-HT、多巴胺均显著下降,且 GABA 信号相关分子蛋白及基因表达均下降^[16]。提示抑郁伴失眠会造成大鼠 HPA 轴亢进,影响氨基酸类及单胺类递质表达,下丘脑神经元损伤明显。下丘脑释放 CRH,CRH 刺激垂体前叶分泌 ACTH,随之 ACTH 通过血液循环对肾上腺皮质作用,促进 Cor 分泌,可见 CRH、ACTH 与 Cor 之间关系密切,于人体压力应对、炎症反应—免疫中有重要作用。

2.4 免疫系统 人体免疫系统有与睡眠—觉醒类似的循环变化,且受炎症因子影响,人体夜间免疫细胞的活性比清晨高,这可能是因为肠内微生物异常导致促炎与抗炎因子失衡,直接影响人体免疫系统。Walker 等^[17]对 392 名护士进行调查,结果显示抑郁、失眠与炎症反应生物标志物无关;且护士年龄越大,白介素(interleukin,IL)-1 β 水平越高,年龄能调节抑郁症状对 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)的影响;同时只有老年护士的抑郁症状与 CRP、TNF- α 水平呈正相关。认为年龄可能影响炎症反应与抑郁、失眠的关系。王芳等^[18]研究发现,血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较,均失眠共病抑郁患者>慢性失眠患者>健康人员,且上述指标与患者记忆功能相关指标呈显著相关性。认为失眠共病抑郁患者记忆损害明显,这可能是促炎指标水平升高所致。

2.5 其他 失眠、抑郁与焦虑之间的关系损伤了心血管系统的免疫机制和功能,除了炎症反应外,氧化应激于睡眠障碍、心血管疾病中也发挥作用^[19]。另外 ANS、CNS 也可能介导抑郁、失眠,其中交感神经(ANS 重要部分)可能通过对松果体调节以促

进褪黑素分泌,褪黑素又能调节单胺类神经递质及细胞因子,进而影响抑郁与失眠症状。

3 基于脑肠同治的中医药治疗抑郁伴失眠

一项网络研究表明,PSD 是脑肠同治频数第三的疾病,频数第一的证候是肝郁脾虚证,其次是脾胃虚弱证,同时脑肠同治使用最多的方剂是四君子汤,药物第一是甘草,其次是茯苓,第三是白术;且脑肠轴调节涉及中药多味苦、辛与甘,归于肝、脾、肺^[20]。目前脑肠互动已然成为心理应激所致胃肠道症状及大脑情感、行为障碍的一个核心病机。中医药为中医治疗重要部分,具有内服、外敷等给药方式,且多辨证用药,强调整体观点,不良反应较少。基于网络、聚类分析发现,抑郁伴失眠的中医药治疗在于疏肝理气、燥湿祛痰、养心安神,且兼顾阴阳、气血调和^[21]。

3.1 中医药通过调节 BGP 治疗抑郁伴失眠 吴存虎等^[22]研究发现,相比常规西医治疗,加以舒肝解郁胶囊治疗能明显减轻 PSD 患者神经损伤功能及抑郁症状,降低血清 SP 水平,提高 5-HT、NPY 水平;同时该研究还通过受试者工作特征曲线分析发现,血清指标联合能有效预测 PSD 患者疗效,其曲线下面积为 0.840,敏感度为 0.850,特异度为 0.870。可见舒肝解郁胶囊能有效调节 BGP 相关因子水平,改善脑肠轴异常情况,进而改善 PSD 患者抑郁症状,同时 BGP 相关因子与 PSD 疗效密切相关。钮伟芳等^[23]研究发现,相比阿戈美拉汀单一治疗,加以六味安神胶囊治疗能进一步降低老年抑郁伴失眠患者血清 SP 水平,提高 5-HT 水平,抑郁、失眠症状改善更明显,总有效率显著升高。提示加以六味安神胶囊治疗能明显改善老年抑郁伴失眠临床症状,其可能与下调 SP,上调 5-HT 水平有关。吴芳等^[24]研究发现,相比常规西医处理,加以舒乳解郁汤+穴位贴敷干预能进一步缓解乳腺癌术后抑郁伴失眠症状,血清 SP 水平下降更明显,5-HT、NPY 上升更明显,总有效率显著升高(92.65% vs. 83.82%)且不良反应小(10.29% vs. 30.43%)。表明常规西医治疗基础上加以中医药口服及穴位贴敷能明显减轻抑郁、失眠症状,其机制可能与中医药调节血清 SP、5-HT、NPY 水平有关。动物实验发现,相比正常大鼠,睡眠剥夺大鼠 5-HT、5-HT₁/2A 受体 mRNA 表达均明显下降,且黄连阿胶汤治疗后大鼠 5-HT、5-HT₁/2A 受体 mRNA 表达均显著上升^[25]。提示黄连阿胶汤可能通过调节 5-HT 系统活性以改善睡眠剥夺大鼠失眠及抑郁样行为。程宏博等^[26]研究发现,酸枣仁提取物可能通过调节 5-HT 合成代谢过程以改善慢性不可预知温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)致抑郁失眠小鼠睡眠障碍与抑郁样行为。可见不论是中成药,还是汤剂,亦或是中药提取物,均可能通过调节 5-HT、SP 等 BGP 指标,激活脑肠轴相关通路以发挥神经传递作用,进而改善抑郁、失眠症状。

3.2 中医药通过调节肠道菌群治疗抑郁伴失眠 公维志等^[27]研究表明,相比常规处理,加以丹栀逍遥散配合调督任安神针刺(观察组)后 PSD 患者乳酸杆菌、双歧杆菌(有益菌)均显著增多,肠球菌、大肠埃希菌(致病菌)均显著减少,且观察组治疗后抑郁状态评分显著下降,免疫球蛋白 M/G/A 均显著上升。提示丹栀逍遥散配合调督任安神针刺可能通过调节 PSD 患者

肠道菌群及体液免疫,以缓解其抑郁症状。陈抒鹏等^[28]研究发现,相比空白组(正常大鼠),模型组(CUMS 所致抑郁失眠大鼠)结肠组织 GABA A/B 型受体蛋白与 mRNA 表达均减少;相比模型组,肝郁脾虚方低、高剂量组 GABA A 型受体蛋白与 mRNA 表达均增多, GABA B 型受体 mRNA 表达增多,而其蛋白表达减少,且高剂量与低剂量对比差异显著;同时研究发现厚壁菌门丰度与 GABA B 型受体蛋白表达呈负相关,拟杆菌门丰度与 GABA B 型受体 mRNA 及 GABA A 型受体蛋白表达均呈正相关。认为肝郁脾虚方可能通过调节肠道微生物分布及 GABA 受体表达发挥抗抑郁失眠的作用,且低剂量相对高剂量效果更好。刁华琼等^[25]通过动物实验表明,黄连阿胶汤不仅通过 5-HT 系统调节以发挥抗抑郁、失眠作用,而且其作用机制还包括肠道菌群调节;研究中还可见 5-HT 分别和厚壁菌门、拟杆菌门呈正、负相关,同时 5-HT 与乳酸杆菌属、普雷沃氏菌属均呈负相关,与拟杆菌属呈正相关。可见中医药调节 5-HT 系统也会影响大鼠肠道菌群,两者相互影响以协同改善大鼠失眠及抑郁样行为。Liu 等^[29]也通过 CUMS 构建抑郁大鼠模型,结果显示逍遥散能明显降低拟杆菌门/厚壁菌门比例及拟杆菌门、杆状杆菌丰度,增加乳酸杆菌及阿德勒克罗伊茨菌丰度,有效逆转了 CUMS 诱导的抑郁症大鼠肠道生态失调。

3.3 中医药通过调节 HPA 轴治疗抑郁伴失眠 王戈等^[30]研究发现,舒心汤治疗老年冠心病伴焦虑和抑郁(双心病)的总有效率为 78.57%,其联合温针灸治疗可提高至 95.24%,也显著高于温针灸单一治疗的 76.19%,同时联合治疗能进一步下调血清 ACTH、CRH、Cor 等 HPA 轴相关指标,且血清 CRP、IL-8、脂素素 A4、髓过氧化物酶水平也显著下降。认为舒心汤联合温针灸治疗老年双心病的疗效相比单一治疗有明显优势,能有效改善焦虑、抑郁及失眠症状,减轻炎症反应,调控 HPA 轴可能为其作用机制。张艳等^[31]研究表明,酸枣仁汤和百合知母汤加减(简称“ZLBH”)治疗能明显降低失眠伴抑郁、焦虑小鼠血清 Cor、CRH 水平,提高脑组织内 5-HT 含量,且给药 5 d 后小鼠脑组织 GABA 含量明显增多。提示 ZLBH 可能通过调节 HPA 轴因子、5-HT 等以发挥改善失眠、抑郁焦虑的目的。Jiang 等^[32]将围绝经期抑郁症小鼠随机分为低、中、高剂量桃红四物汤(简称“THSWT”)、大豆异黄酮、卵巢切除组与对照组 6 组,结果显示 THSWT 能上调海马促卵泡激素受体蛋白水平,下调 CRH 受体 1 蛋白水平;相比卵巢切除组,THSWT 治疗能明显降低小鼠血清皮质酮与 ACTH 水平。上述结果表明 THSWT 能刺激小鼠围绝经期神经组织,调节血清激素水平。另外,有动物实验发现,生五味子、酒五味子可能通过调节失眠小鼠 BGP、HPA 及炎症相关指标(IL-1 β 、TNF- α)发挥治疗作用,即其作用机制为神经—内分泌—免疫相关指标调节^[33]。可见中医药对抑郁、失眠症状改善不仅是 HPA 轴、BPG 或免疫系统单一作用,而是三者相互影响,协同增强其治疗效果。

3.4 中医药通过调节免疫系统治疗抑郁伴失眠 一项数据挖掘与网络药理学分析发现,中药治疗失眠伴抑郁、焦虑的核心成分为柴胡、白芍、酸枣仁等,核心靶点涉及 TNF 等,功能富集分析涉及神经递质等^[21]。认为中药治疗失眠伴抑郁、焦虑是多

靶点、多通路作用的结果。朱寅捷等^[34]研究表明,相比常规西药处理,加以疏肝解郁方治疗总有效率显著升高(91.67% vs. 72.92%),治疗后各量表评分及血清 TNF- α 、IL-6 水平均显著下降。认为炎症因子调节可能是疏肝解郁方缓解失眠伴抑郁患者临床症状的作用机制之一。Liu 等^[29]研究还发现,逍遥散能显著下调抑郁大鼠结肠及脑组织 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4,TLR4)/NOD 样受体家族 Pyrin 域蛋白 3(NOD-like receptors family pyrin domain containing 3,NLRP3)信号通路相关因子表达水平。可见逍遥散是从“微生物—TLR4/NLRP3 信号通路—屏障”上发挥抗抑郁作用。Qu 等^[35]研究发现,柴胡疏肝散可能通过抑制 IL-17/核转录因子- κ B(nuclear factor kappa B,NF- κ B)通路和调节小胶质细胞极化以显著改善小鼠抑郁样行为。Xu 等^[36]研究表明,牛蒡子苷通过高迁移率族蛋白 B1/TLR4/NF- κ B 和 TNF- α /TNF 受体 1/NF- κ B 信号通路调节,减轻过度的小胶质细胞激活与神经炎症反应,发挥抗抑郁样作用。

由上可见,中医药可能通过调节 BGP、肠道菌群、HPA 轴和/或免疫系统发挥治疗抑郁伴失眠的作用,且各作用机制之间存在一定的关联性,或单一作用,或协同作用,但其核心在于脑肠同治。另外,有研究表明中医药治疗抑郁伴失眠的作用机制还包括抗氧化、促褪黑素分泌,调节腺苷酸活化蛋白激酶/叉头盒 O 组转录因子 3a 信号通路,激活自噬等^[37-38]。同时关于中医药治疗抑郁伴失眠的作用机制多偏向动物实验,日后需要更多的临床研究。

4 小结与展望

抑郁伴失眠患病率近年来呈现逐年上升趋势,严重影响患者身心健康及日常生活,需及时发现并积极处理。中西医认为抑郁伴失眠发病与脑肠轴、脑肠同调密切相关,中医药能通过“脑肠同治”治疗抑郁伴失眠,具体机制包括调节 BGP、肠道菌群、HPA 轴和/或免疫系统等,其中 BGP 常见指标有 5-HT、SP、NPY 等,HPA 轴指标如 ACTH、CRH、Cor 等,免疫系统相关涉及 IL 系列指标、TNF- α 及 TLR4/NLRP3/NF- κ B 和 TNF- α /TNF 受体 1 相关通路,各指标之间可能存在关联性,从“脑肠同治”出发,进一步推广中医药治疗抑郁伴失眠的应用是可行的。但由于中药成分多,组方复杂,致使其具体作用机制仍不清楚,需深入进行药理机制研究;目前关于抑郁伴失眠的中医药临床干预报道有限,未来需扩大样本、增多研究进一步证实,且治法、方药等有待形成科学、统一的体系;此外,建议灵活运用现代先进医学设备、学习机器等,统筹不同证型抑郁伴失眠的靶点与分子机制,以便针对性给药。

参考文献

- [1] Yang CH, Lv JJ, Kong XM, et al. Global, regional and national burdens of depression in adolescents and young adults aged 10-24 years, from 1990 to 2019: findings from the 2019 Global Burden of Disease study[J]. Br J Psychiatry, 2024, 225(2):311-320. DOI: 10.1192/bjp.2024.69.
- [2] 冯月,王芳. 2015—2024 年我国儿童青少年抑郁症状患病率的 Meta 分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2025, 27(5):529-539. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2409109.
- [3] Patel RA, Panche AN, Harke SN. Gut microbiome-gut brain axis-

- depression: interconnection[J]. World J Biol Psychiatry, 2025, 26(1):1-36. DOI: 10.1080/15622975.2024.2436854.
- [4] 张晓娟,刘松涛,韩萃杰,等. 曲唑酮联合氟伏沙明治疗抑郁症状伴失眠的疗效及对多导睡眠图、血清肽类神经递质、IL-1 β 水平的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(5):760-763,818. DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2024.05.016.
- [5] 马振兴,郭春莉,王辉. 周绍华治疗顽固性失眠伴抑郁障碍经验[J]. 湖北中医药大学学报, 2023, 25(4):115-118. DOI: 10.3969/j.issn.1008-987x.2023.04.32.
- [6] 方秀才. 肠-脑互动异常概念对功能性胃肠病诊疗的影响[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(19):1477-1480. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250122-00190.
- [7] Wang XJ. Traditional Chinese medicine treatment of insomnia based on microbial-gut-brain axis theory[J]. World J Clin Cases, 2024, 12(36):6867-6870. DOI: 10.12998/wjcc.v12.i36.6867.
- [8] 肖雯迪,李灿东,王洋,等. 脑-肠轴在中医药领域的研究现状及思考[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(3):688-690. DOI:10.3969/j.issn.1008-0805.2024.03.42.
- [9] Taché Y, Saavedra JM. Introduction to the special issue "The Brain-Gut Axis" [J]. Cell Mol Neurobiol, 2022, 42(2):311-313. DOI: 10.1007/s10571-021-01155-7.
- [10] Mlynarska E, Gadzinowska J, Tokarek J, et al. The role of the microbiome-brain-gut axis in the pathogenesis of depressive disorder[J]. Nutrients, 2022, 14(9):1921. DOI: 10.3390/nu14091921.
- [11] Zhang X, Wang CB, Duan LH, et al. Correlation research of serum substance P, CCK-8, and 5-HT values with depression levels in stroke survivors[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(4):1248-1254. DOI: 10.26355/eurev_202302_31357.
- [12] 阮莎,师维. 血清 5-HT、NPY 以及 Hypocretin 水平与卒中后抑郁症状失眠患者失眠程度的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(1):4-6. DOI:10.3969/j.issn.1007-4287.2023.01.002.
- [13] Carlessi AS, Borba LA, Zugno AI, et al. Gut microbiota-brain axis in depression: The role of neuroinflammation[J]. Eur J Neurosci, 2021, 53(1):222-235. DOI: 10.1111/ejn.14631.
- [14] Zhang X, Yang Q, Huang J, et al. Association of the newly proposed dietary index for gut microbiota and depression: the mediation effect of phenotypic age and body mass index[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2025, 275(4):1037-1048. DOI: 10.1007/s00406-024-01912-x.
- [15] Wang Z, Wang Z, Lu T, et al. Gut microbiota regulate insomnia-like behaviors via gut-brain metabolic axis[J]. Mol Psychiatry, 2025, 30(6):2597-2611. DOI: 10.1038/s41380-024-02867-0.
- [16] 李春艳,王宇红,王华,等. 抑郁合并失眠对大鼠 HPA 轴及下丘脑中氨基酸类和单胺类神经递质的影响[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(6):815-822. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.06.014.
- [17] Walker JL, Slavish DC, Dolan M, et al. Age-dependent associations among insomnia, depression, and inflammation in nurses[J]. Psychol Health, 2021, 36(8):967-984. DOI: 10.1080/08870446.2020.1805450.
- [18] 王芳,高建国,张折折,等. 慢性失眠障碍共病抑郁症患者促炎症细胞因子水平与记忆功能改变的相关性研究[J]. 中国神经精

- 神疾病杂志, 2025, 51(3):156-161. DOI:10.3969/j.issn.1002-0152.2025.03.005.
- [19] Bin Heyat MB, Akhtar F, Sultana A, et al. Role of oxidative stress and inflammation in insomnia sleep disorder and cardiovascular diseases; Herbal antioxidants and anti-inflammatory coupled with insomnia detection using machine learning [J]. *Curr Pharm Des*, 2022, 28(45):3618-3636. DOI:10.2174/1381612829666221201161636.
- [20] 刘妍琪, 李雪莹, 张虹冰玉, 等. 脑肠同调治疗常见慢性病的中药药性及证-症-方-药网络研究[J]. *北京中医药*, 2023, 42(1):93-97. DOI:10.16025/j.1674-1307.2023.01.025.
- [21] 王瑞敏, 刘毅, 李菲, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨中药治疗失眠障碍伴抑郁、焦虑的分子机制[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(12):2146-2155. DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2022.12.005.
- [22] 吴存虎, 王岱, 王玉兰, 等. 基于“脑—肠轴”理论探讨舒肝解郁胶囊治疗肝郁脾虚型卒中后抑郁的临床疗效[J]. *精神医学杂志*, 2024, 37(4):337-341. DOI:10.3969/j.issn.2095-9346.2024.04.001.
- [23] 钮伟芳, 郑军然. 六味安神胶囊联合阿戈美拉汀片治疗老年抑郁症伴失眠的临床研究[J]. *转化医学杂志*, 2024, 13(7):1127-1131. DOI:10.3969/j.issn.2095-3097.2024.07.028.
- [24] 吴芳, 刘素珍, 刘丽芳. 舒乳解郁汤联合穴位贴敷治疗乳腺癌术后抑郁失眠临床疗效观察[J]. *西部中医药*, 2023, 36(12):113-116. DOI:10.12174/j.issn.2096-9600.2023.12.25.
- [25] 刁华琼, 魏丹, 丁海月, 等. 黄连阿胶汤对睡眠剥夺大鼠 5-羟色胺系统和肠道菌群的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(21):49-58. DOI:10.13422/j.cnki.syfx.20231043.
- [26] 程宏博, 刘献, 尚慧莹, 等. 酸枣仁提取物对慢性不可预知温和应激致抑郁失眠小鼠的治疗作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(7):1817-1829. DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20241210.401.
- [27] 公维志, 戴缙, 梁峰, 等. 丹栀逍遥散联合和调督任安神针刺法对卒中后抑郁患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2024, 46(5):1520-1523. DOI:10.3969/j.issn.1001-1528.2024.05.016.
- [28] 陈抒鹏, 唐娜娜, 王思梦, 等. 肝郁脾虚方对抑郁失眠模型大鼠结肠组织 GABA 能信号系统及肠道菌群的影响[J]. *中医杂志*, 2023, 64(12):1273-1281. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.12.014.
- [29] Liu X, Liu H, Wu X, et al. Xiaoyaosan against depression through suppressing LPS mediated TLR4/NLRP3 signaling pathway in "microbiota-gut-brain" axis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 335:118683. DOI:10.1016/j.jep.2024.118683.
- [30] 王戈, 庄云山, 王丹. 舒心汤、温针灸结合盐酸舍曲林片调控 HPA 轴治疗老年双心病的作用机制[J]. *河北医药*, 2024, 46(21):3217-3221. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2024.21.003.
- [31] 张艳, 云鹭, 施露, 等. 基于酸枣仁汤和百合知母汤的加减方治疗失眠伴抑郁焦虑的药效作用研究[J]. *中国现代中药*, 2025, 27(5):890-900. DOI:10.13313/j.issn.1673-4890.20250204001.
- [32] Jiang WJ, Jiang XF, Hu WM, et al. Tao-Hong-Si-Wu-Tang improves the depressive-like behaviors in mice experiencing perimenopausal depression through modulating activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal-ovary axis and activating the BDNF-TrkB-CREB signaling pathway[J]. *J Med Food*, 2024, 27(7):669-680. DOI:10.1089/jmf.2023.k.0042.
- [33] 王瑞英, 苏丹, 李惠珍, 等. 生、酒五味子对失眠小鼠神经-内分泌-免疫网络的影响及机制[J]. *中国药房*, 2023, 34(5):525-530, 536. DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.2023.05.03.
- [34] 朱寅捷, 李欧, 徐建, 等. 疏肝解郁方治疗失眠伴轻中度抑郁的疗效及对睡眠质量、负性情绪、血清炎症因子水平的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41(12):3132-3140. DOI:10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2024.12.007.
- [35] Qu Z, Li H, Qiang F, et al. Regulation of inflammation by Chaihu-Shugan-San: Targeting the IL-17/ NF-kappaB pathway to combat breast cancer-related depression [J]. *Phytomedicine*, 2025, 143:156836. DOI:10.1016/j.phymed.2025.156836.
- [36] Xu X, Piao HN, Aosai F, et al. Arctigenin protects against depression by inhibiting microglial activation and neuroinflammation via HMGB1/TLR4/NF-kappaB and TNF-alpha/TNFR1/NF-kappaB pathways[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(22):5224-5245. DOI:10.1111/bph.15261.
- [37] 刘莹, 李柏睿, 李永财, 等. 加味逍遥丸通过神经递质调节、抗炎抗氧化及肠道菌群调控改善大鼠的抑郁样行为[J]. *南方医科大学学报*, 2025, 45(2):347-358. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2025.02.16.
- [38] 舒一, 刘德果, 李姿蓉, 等. 复方柴金解郁方调控 AMPK/FOXO3a 信号改善抑郁合并失眠模型大鼠线粒体自噬损伤[J]. *中国医院药学杂志*, 2025, 45(10):1112-1123. DOI:10.13286/j.1001-5213.2025.10.05.

(收稿日期:2025-07-19)

爱卫新征程 健康中国行

公益广告

培养自主自律的生活方式

注重合理膳食

食物多样搭配

少油少盐少糖

拒食野生动物

坚持适量运动

保持健康体重

不吸烟不酗酒

重视心理健康

保持平和心态

铸健康



中国健康教育中心

ISSN 1671-6450

CN 13-1316/R

国内邮发代号 18-187

国内定价 20.00元/期