# 疑难病杂志

Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases

月刊　2002年6月创刊　第25卷第10期　2026年10月18日出版

主　管
中华人民共和国国家卫生健康委员会
主　办
中国医师协会
编　辑
疑难病杂志编辑委员会
顾　问
王永炎　张　运　李春岩　张伯礼
葛均波　于金明　张英泽　刘　良
王　琦　丛　斌　黄璐琦　李佃贵
名誉总编辑
吴以岭
总编辑
贾振华
社长　主编
马　智
出　版
疑难病杂志社
050035 石家庄市天山大街238号
电话(传真):(0311)85901735
E-mail:ynbzz@163.com
网址:http://www.ynbzz.com
印　刷
石家庄德文林彩色印刷有限公司
发行范围
国内外公开发行
国内:中国邮政集团有限公司河北省报刊发行局
海外总发行:中国国际图书贸易集团有限公司
海外发行代号:M6888
订　购
全国各地邮政局(所)
邮发代号:18-187
网址:http://bk.11185.cn
零　售
疑难病杂志编辑部
广告发布登记号
石高新13010120190001号
定　价
每期20.00元　全年240.00元
中国标准连续出版物号
ISSN　1671-6450
CN　13-1316/R

2026年版权归疑难病杂志社所有

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

## 目　次

**指南与共识解读**

《慢性阻塞性肺疾病中西医结合诊疗指南(2025版)》要点解读 …… 杨鸿鑫　袁雅冬　1153

**论著·临床**

血清FKN、FSTL1、Mst1水平与冠心病患者冠状动脉狭窄程度、氧化应激及预后的相关性研究 …… 丁大伟　张雨晨　徐蓓蓓　苏海明　肖平喜　1159

血清TEM1、HSP90、SIRT4联合对非体外循环冠状动脉搭桥术患者术后新发心房颤动的预测价值 …… 张丽　李亚雄　唐汉　杨茂东　1165

血清Dickkopf-3、PDGFRβ水平与急性缺血性脑卒中患者认知障碍及预后的关系 …… 郭银玲　王建桥　孙楠　徐彩娜　何涛　1171

血清ALDOC、SNTF、NSE表达与重症脑挫伤患者预后的关系分析 …… 李梦　刘建中　姚慧芳　陈丽薇　毋少华　1177

基于神经电生理指标构建面神经损伤患者的预后预测模型 …… 姜家奇　王晓虹　殷宏宇　梁杨　吴美美　1183

血清上皮细胞稳态-信号转导标志物对肝硬化患者发生临床显著性门静脉高压的预测价值 …… 燕慧　史美琴　刘浩然　洪慧杰　原辉东　李琴　1190

原发性肝癌患者血清KL-6、TRAP1水平与临床分期及预后的关系 …… 郑倩倩　雷炜　姜姗　田波彦　1196

甲状腺激素敏感性指标与老年H型高血压患者颈动脉粥样硬化斑块的相关性及预测价值研究 …… 江斓　刘珍　丁维　彭英　1201

IgG4相关性腹膜后纤维化13例临床病理特征分析 …… 刘雪霏　胡豪　李祎铭　石渝川　殷丽娟　何妙侠　1207

非肌层浸润性膀胱癌中PRMT6、UPP1表达与临床病理特征及术后复发转移的关系 …… 曹健　李光耀　耿新龙　高璐　韩鹏飞　1213

官颈 HSIL 患者行宫颈锥切术后早期阴道局部抗病毒治疗对预防术后阴道病变残留及宫颈病变复发的疗效研究 …… 吐尔逊古丽·海木都拉　祖丽菲娅·阿布力克木　陆萍　开丽比努尔·依马木　1219
宫颈癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 表达对肿瘤微环境及预后的影响 …… 王慧明　潘谷英　广怡　杨娟　王军　1225
腹壁外引流技术与颅骨钻孔外引流术在儿童化脓性脑膜炎合并硬膜下积液中的疗效及安全性比较 …… 丛德友　李大鹏　王文生　李清晨　王志兵　1231
血清维生素 D、PON1、NRP-1 与难治性哮喘患儿肺功能、免疫功能及预后相关性研究 …… 王丽丽　王继　李明　郝芮　1236

**论著·基础**

miR-132-3p 调节 Notch1/Hes1 通路对高脂血症急性胰腺炎大鼠肠道损伤的影响 …… 徐卉　单二波　葛继跃　穆龙龙　张楚　褚亮　1242

**荟萃分析**

中医内外合治对亚急性甲状腺炎的临床疗效与安全性的 Meta 分析 …… 程相稳　张颢龄　刘南阳　熊伟　1250

**罕少见病例**

以眼部症状为首发表现的显微镜下多血管炎多系统受累 1 例 …… 张清雯　肖静静　何星　何东初　1259

**综　述**

苦参活性成分及其保护心脏功能的药理作用机制研究进展 …… 王颖　周亚滨　1261
基于 MRI 影像组学及深度学习预测肝细胞癌微血管侵犯的研究进展 …… 芮江烨　戴琦　李双　张景峰　郑建军　1265
肠道菌群与代谢综合征的关联机制及预防干预研究进展 …… 骆俞淇　叶志荣　孔丹莉　丁元林　1270
富马酸卢帕他定调控变应性鼻炎炎性反应的分子机制研究进展 …… 张正刚　杨震　陈凯　1276
**作者·编者·读者** …… 1158、1258、1275

**期刊基本参数**：CN13-1316/R * 2002 * m * A4 * 128 * zh * P * ￥20.00 * 1 500 * 22 * 2026-10
本期责任编辑：蔡锦莉　　英文编辑：马晓海

# CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT AND COMPLICATED CASES

Monthly Established in June 2002 Volume 25, Number 10 18 October, 2026

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

**Sponsor**
Chinese Medical Doctor Association

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

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

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

**Editor-in-Chief**
Jia Zhenhua

**Managing Director**
Ma Zhi

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

**Printing**
Shijiazhuang Dewenlin Printing House

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

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

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

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

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

# CONTENTS

## Original Artical: Clinical Research

**Study on the correlation of serum FKN, FSTL1 and Mst1 levels with the degree of coronary artery stenosis, oxidative stress and prognosis in patients with coronary heart disease** ····· *Ding Dawei, Zhang Yuchen, Xu Beibei, et al* 1159

**The predictive value of the combination of serum TEM1, HSP90 and SIRT4 for postoperative new-onset atrial fibrillation in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting** ····· *Zhang Li, Li Yaxiong, Tang Han, et al* 1165

**The relationship between serum Dickkopf-3, PDGFR β levels, and cognitive dysfunction and prognosis in acute ischemic stroke** ····· *Guo Yinling, Wang Jianqiao, Sun Nan, et al* 1171

**Relationship between serum ALDOC, SNTF, and NSE levels and prognosis in patients with severe cerebral contusion** ····· *Li Meng, Liu Jianzhong, Yao Huifang, et al* 1177

**Prognostic prediction model for facial nerve injury patients based on neuroelectrophysiological parameters** ····· *Jiang Jiaqi, Wang Xiaohong, Yin Hongyu, et al* 1183

**Predictive value of serum epithelial cell homeostasis-signal transduction markers for clinically significant portal hypertension in patients with liver cirrhosis** ····· *Yan Hui, Shi Meiqin, Liu Haoran, et al* 1190

**The relationship between serum KL-6 and TRAP1 levels and clinical stage and prognosis in patients with primary liver cancer** ····· *Zheng Qianqian, Lei Wei, Jiang Shan, et al* 1196

**Correlation and predictive value of thyroid hormone sensitivity indices with carotid atherosclerotic plaque in elderly patients with H-type hypertension** ····· *Jiang Lan, Liu Zhen, Ding Wei, et al* 1201

**Clinicopathological analysis of thirteen cases of IgG4-related retroperitoneal fibrosis** ····· *Liu Xuefei, Hu Hao, Li Yiming, et al* 1207

**The relationship between the expression of PRMT6 and UPP1 in non-muscle invasive bladder cancer and clinicopathological features and postoperative recurrence and metastasis** ····· *Cao Jian, Li Guangyao, Geng Xinlong, et al* 1213

**Efficacy of early postoperative topical antiviral therapy in preventing residual vaginal lesions and recurrent cervical lesions in patients with high-grade squamous intraepithelial lesions undergoing cervical xonization** …… *Tursunquli Hemidula*, *Zulifiya Abulikemu*, *Lu Ping*, *et al* 1219

**Expression of BTN3A1 and BTN2A1 in cervical cancer tissue and their impact on tumor microenvironment and prognosis** …… *Wang Huiming*, *Pan Guying*, *Guang Yi*, *et al* 1225

**Comparison of efficacy and safety between abdominal wall external drainage technique and craniotomy external drainage in pediatric purulent meningitis with subdural fluid accumulation** …… *Cong Deyou*, *Li Dapeng*, *Wang Wensheng*, *et al* 1231

**Study on the correlation between serum vitamin D, PON1, NRP-1 and pulmonary function, immune function, prognosis in children with refractory asthma** …… *Wang Lili*, *Wang Ji*, *Li Ming*, *et al* 1236

## Original Article: Basic Research

**The effect of miR-132-3p adjusting the Notch1/Hes1 pathway on intestinal injury in rats with hyperlipidemia acute pancreatitis** …… *Xu Hui*, *Shan Erbo*, *Ge Jiyue*, *et al* 1242

## Meta Analysis

**Clinical efficacy and safety of pure traditional Chinese medicine internal and external treatment for subacute thyroiditis: A meta-analysis of 18 randomized controlled trials** …… *Cheng Xiangwen*, *Zhang Haoling*, *Liu Nanyang*, *et al* 1250

## Rare Case Report

**A case of microscopic polyangiitis with multiple system involvement presenting initially as scleritis** …… *Zhang Qingwen*, *Xiao Jingjing*, *He Xing*, *et al* 1259

## Review

**Research progress on active components of Sophora flavescens and pharmacological mechanisms of their cardioprotective effects** …… *Wang Ying*, *Zhou Yabin* 1261

**Advances in predicting microvascular invasion of hepatocellular carcinoma using MRI-based radiomics and deep learning** …… *Rui Jiangye*, *Dai Qi*, *Li Shuang*, *et al* 1265

**Research progress on the correlative mechanism between intestinal flora and metabolic syndrome and its prevention intervention** …… *Luo Yuqi*, *Ye Zhirong*, *Kong Danli*, *et al* 1270

**Research progress on the molecular mechanisms of rupatadine fumarate in regulating inflammatory responses in allergic rhinitis** …… *Zhang Zhenggang*, *Yang Zhen*, *Chen Kai* 1276

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.001

指南与共识解读

# 《慢性阻塞性肺疾病中西医结合诊疗指南(2025 版)》要点解读

杨鸿鑫,袁雅冬

作者单位: 050000　石家庄,河北医科大学第二医院呼吸与危重症医学科
通信作者: 袁雅冬,E-mail:yyd1108@163.com



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

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;中西医结合;诊断;治疗;指南解读
【中图分类号】 R563　　【文献标识码】 A

## 1　指南制定背景及中国特色

慢性阻塞性肺疾病(简称“慢阻肺病”)是一种以慢性呼吸道症状(呼吸困难、咳嗽、咯痰和/或急性加重)为特征的异质性疾病[1],具有高患病率、高致残率、高病死率的特点,严重损害患者的长期生命健康与生活质量[2-4]。随着人口老龄化加速及空气污染等危险因素的持续存在,其防控形势依然严峻。2024 年,慢阻肺病被正式纳入国家基本公共卫生服务项目,成为继高血压、2 型糖尿病之后第三个纳入该体系的慢性病,标志着我国慢阻肺病防治从以诊疗为主转向预防、筛查、综合管理并重的新阶段。

近年来,西医在慢阻肺病的发病机制、诊断技术和药物治疗方面取得长足进展,支气管舒张剂联合吸入糖皮质激素、磷酸二酯酶-4 抑制剂等,可有效缓解症状、减少急性加重。但部分患者在西医规范治疗后仍面临反复急性加重、生活质量下降及活动耐力不足等问题;长期使用糖皮质激素增加肺炎、口腔念珠菌感染等风险,抗生素耐药问题也日益突出。因此,如何在现有西医治疗基础上寻找更优的治疗策略,延缓疾病进展,降低急性加重概率,成为当前慢阻肺病管理的重要命题。

中医药学凝聚着深邃的哲学智慧和中华民族几千年的健康养生理念及其实践经验,是中国古代科学的瑰宝,也是打开中华文明宝库的钥匙。慢阻肺病属中医“喘症”“肺胀”“咳嗽”范畴,其病位在肺,常累及肾、脾二脏,肺虚不能化津、脾虚不能运化、肾虚不能固摄,肾虚气亏、气血瘀滞、气道壅塞和肺失宣降,治则以补肺、肾、脾为本,以补气、活血为主[5-6],中医学强调整体观念与辨证论治,注重“治未病”思想,通过中药复方、中成药、外治法及传统功法等多种手段,在缓解症状、减少急性加重、改善运动耐力等方面展现出独特优势。大量临床研究证实,中医药联合西医规范治疗可产生协同增效作用,且安全性良好。

但长期以来，慢阻肺病的中西医结合诊疗缺乏统一规范，为解决上述问题，慢性阻塞性肺疾病中西医结合诊疗指南工作组制定了《慢性阻塞性肺疾病中西医结合诊疗指南（2025 版）》，围绕 8 个临床问题提出中西医协同防治策略，旨在为各级医疗机构提供科学、规范、可操作的诊疗方案，提升慢阻肺病综合管理水平。本文结合慢性阻塞性肺疾病全球倡议（GOLD）2026 等国际标准与中国国情，重点解读疾病筛查、中医药内服与外治、肺康复及传统功法等核心内容。

## 2　慢阻肺病筛查

慢阻肺病的早诊早治可减缓肺功能下降并改善临床结局，然而我国漏诊率较高，许多患者出现症状就诊时，病情已进展至中度甚至重度[7]。肺功能检查作为慢阻肺病诊断的金标准（吸入支气管扩张剂后 $FEV_1$/FVC<70%），在基层的普及至关重要。便携式肺功能仪具有体积小巧，操作简便、成本较低等优势，具有良好的临床适用性，且与标准肺功能仪相比，具有可接受的敏感度和特异度[8]。因常规肺功能检查成本较高，目前指南已不再推荐对非选择性人群开展常规筛查[9]，单独使用问卷诊断慢阻肺病也存在明显局限：多数问卷仅在特定人群或特定医疗环境中开发，缺乏广泛代表性，且部分问卷未经独立外部验证，无法在不同人群中复现，不能作为独立诊断依据。为此，本指南推荐先对高危人群（年龄≥35 岁、长期吸烟史、生物燃料暴露史、职业粉尘接触史、慢性咳嗽咯痰或活动后气短者[10]）进行标准化问卷初筛[11-12]，初筛阳性者再行便携式肺功能仪检查，可显著提高诊断的敏感度与特异度。有研究表明，CAPTURE 评分 2~4 分的人群，问卷联合呼气峰流速检测的敏感度及特异度均可达 0.75 以上，显著优于单独使用问卷，并且每年 1 次的两步筛查具有较好的成本效益[11]。其他问卷如 COPD-PS、CDQ 也可作为备选[1,13]，见表 1。

## 3　稳定期管理

GOLD 2026 提出，慢阻肺病稳定期治疗的长期目标是减轻当前症状、降低未来急性加重风险，最终实现低疾病活动度状态[1]。根据 GOLD 2026 指南，A 组（症状少、急性加重风险低）初始治疗使用单种长效支气管舒张剂；B 组（症状多、急性加重风险低）使用 2 种长效支气管舒张剂；E 组（过去 1 年内发生≥1 次中度急性加重）初始使用 2 种长效支气管舒张剂。若患者血嗜酸性粒细胞计数≥$300\times10^6$/L 或合并哮喘，则推荐联合吸入糖皮质激素（ICS）[1]。慢阻肺病的反复急

**表 1**　慢阻肺病筛查不同问卷要点比较[13]

| 问卷 | 适用人群 | 评分标准 | 建议肺功能筛查 |
|---|---|---|---|
| CDQ[14] | 40 岁及以上有吸烟史或其他危险因素的人群 | 8 个条目：年龄、BMI、吸烟包年、天气对咳嗽的影响、非感冒引起的咯痰、晨起咯痰、喘息频率、过敏史。总分 38 分。 | ≥17 分 |
| 改良 CDQ[13] | 与 CDQ 类似，更适合中国人群 | 11 个条目：年龄、吸烟指数、BMI、天气影响咳嗽、喘息、过敏史、二手烟接触史、非感冒引起的咳嗽、呼吸困难、灰尘/化学颗粒长期接触史、呼吸系统疾病病史。总分 45 分。 | ≥17 分 |
| COPD-PS[14] | 40 岁以上人群，基层医疗机构初筛 | 5 个条目：呼吸困难频率、咯痰情况、活动受限、吸烟史（超过 100 支）、年龄。总分 10 分。 | ≥5 分 |
| CAT 量表[15] | 已确诊或疑似慢阻肺病患者，用于症状和生活质量评估 | 8 个条目：咳嗽、咯痰、胸闷、气促、活动受限、外出信心、睡眠、精力。总分 40 分。 | ≥7.5 分 |
| LFQ[14] | 40 岁及以上慢阻肺病高危患者 | 5 个条目：咯痰、喘息、呼吸困难、吸烟年限、年龄。总分 5 分。 | ≥3 分 |
| 改良 LFQ[13] | 与 LFQ 类似，优化了条目设计 | 将每个条目改为 5 个等级的有序变量，根据等级赋予 1~5 分。总分 25 分。 | ≤18 分 |
| COPD-SQ[13,16] | 40 岁及以上慢阻肺病高危患者 | 7 个条目：年龄、吸烟包年、BMI、咳嗽、气促、生物燃料暴露（煤炉/柴草烹饪或取暖）、呼吸道疾病家族史。总分 38 分。 | ≥16 分 |
| COPD 风险七项评分量表[13,17] | 40 岁及以上在基层医疗机构就诊的有高危因素患者 | 7 个条目：性别、年龄（40~59 岁=1 分，≥60 岁=2 分）、吸烟包年（>30 包年=2 分）、呼吸困难、慢性咯痰、慢性咳嗽、既往肺功能检查史。总分 9 分。 | ≥5 分，结合 PEF 检测可提高筛查价值 |
| CAPTURE[11] | 45~80 岁无既往慢阻肺病诊断，在初级保健机构就诊的患者 | 5 个条目：环境危险因素暴露、气候变化对呼吸的影响、呼吸相关问题对日常生活的影响、与同龄人相比易疲劳情况、过去 12 个月的呼吸事件。总分 6 分。 | 评分 5~6 分建议转诊；评分 2~4 分者联合 PEF |
| SCSQ[9] | 适用性尚需要进一步研究 | 5 个条目：呼吸问题、喘息、咳嗽、体力活动受限、吸烟。总分 9 分 | ≥2 分 |
| COPD-MH 问卷[13] | 40 岁以上社区居民，基于上海地区人群特征开发 | 5 个条目：呼吸情况、咯痰、咳嗽、吸烟史、年龄。总分 20 分。 | ≥7 分 |

性加重显著影响患者预后及生活质量，加速肺功能下降，并显著增加死亡风险。研究表明，过去 1 年内发生≥2 次急性加重的患者，其后续急性加重风险升高至原来的 5.72 倍[18]，因此，有效预防和治疗慢阻肺病患者的急性加重十分重要，中医药通过“扶正固本”调节免疫、改善气道炎性反应，可有效降低急性加重风险。对于 A、B 组患者，以改善症状、提高生活质量为目标，对于 E 组患者，中医药减少急性加重频次的获益更加显著。

指南推荐，所有稳定期患者均应在 GOLD 指南推荐的西医治疗基础上实施中药治疗方案[10]，根据肺气虚证、肺脾气虚证、肺肾气虚证、肺脾肾虚证等主要证型，从补肺、健脾、益肾、祛瘀、化痰等方面入手[19]，推荐了相应的中药复方、中成药及外治法，并强调传统功法作为非药物康复手段的独特价值。

3.1　肺气虚证　肺气虚证患者平素易感冒、气短、自汗、乏力，核心病机为卫表不固、肺气不足[19]，指南推荐加用玉屏风颗粒（B 级），用法：每次 5 g，每日 3 次。该方主要由黄芪、白术、防风组成，能通过调节免疫系统，抑制炎性因子表达，降低呼吸道感染风险。联合玉屏风颗粒治疗 1 年可使急性加重发生率降低 32%，CAT 评分降低约 2.6 分（超过最小临床重要差异 2 分，具有临床意义[20]），不良反应轻微，主要包括牙龈炎、头晕及胃肠道不适等。

3.2　肺脾气虚证　肺脾气虚证主要表现为喘息气短，活动加重，乏力易汗，纳差腹胀等[19,21]，针对此证型，指南推荐 3 个健脾益气方，临床需根据痰湿、气陷的偏重选择。

参苓白术散/颗粒健脾渗湿，适用于便溏、食欲不振明显者，该方在四君子汤基础上加山药、莲子、白扁豆、薏苡仁等，功效补肺益脾。用法：每次 6~9 g，每日 2~3 次，联合治疗 2~6 个月，$FEV_1$%提高约 4.71%，$FEV_1$/FVC 改善约 4.04%（B 级）；联合治疗 3~9 个月可改善临床症状和活动耐量：mMRC 评分降低 0.23 分（C 级）、CAT 评分降低 2.3 分（C 级）、6 min 步行距离（6MWD）增加约 30 m（B 级），糖尿病患者需选用无糖型。

六君子汤由人参、白术、茯苓、炙甘草、陈皮及半夏组成，功效益气健脾、燥湿化痰，适用于痰多、脘痞明显者。联合西医治疗可减少急性加重频次（C 级），降低 CAT 评分 2.39 分（C 级），治疗 3 个月可改善 $FEV_1$/FVC 约 3.09%（B 级），六君子汤合玉屏风散治疗 6 个月还可降低 mMRC 评分（C 级），未见相关不良反应报道。

补中益气丸侧重升阳举陷，适用于气坠感、疲乏无力明显者，方中黄芪大补脾肺之气，配以党参、白术、茯苓、山药、甘草等，共奏补气生津、健脾化痰功效，可改善肺通气功能及机体营养状态[22-24]。用法：每次6 g，每日 3 次，联合西医治疗 2 个月，可降低 CAT 评分4.11 分（C 级），增加 6MWD 约 38 m（C 级）。

3.3　肺肾气虚证　肺肾气虚证是稳定期最常见证型[25]，也是 E 组患者的主要中医分型[26]，特征为动则气喘、腰膝酸软、呼多吸少。指南推荐了口服中成药（百令胶囊、补肺活血胶囊、金水宝胶囊）与外治法（穴位贴敷、灸法、益肺灸）等方案。

补肺活血胶囊主要包括黄芪、赤芍及补骨脂等成分，有益气活血、固肾补肺的功效[27]，用法：每次 4 粒（每粒 0.35 g），每日 3 次，治疗 2~3 个月可改善 CAT 评分 2.43 分（C 级），6MWD 可增加约 51 m（C 级），$FEV_1$%改善 6.14%（C 级），未见不良反应报道。

百令胶囊主要成分为发酵虫草菌粉，具有免疫调节、抗氧化、抗纤维化、抗炎等作用，用法：每次 2~6 粒（每粒 0.5 g），每日 3 次，联合治疗 3 个月可降低 CAT 评分 1.6 分，治疗 6 个月可减少急性发作频次 1.61 次/年（95% *CI* −2.15 ~ −1.07），6MWD 增加约 60 m（C 级），$FEV_1$/FVC 可改善 3.62%（B 级），且无显著不良反应。

金水宝胶囊同为虫草制剂，与百令胶囊作用相似，用法：每次 3 粒（每粒 0.33 g），每日 3 次，联合治疗 3 个月可改善 mMRC 评分 0.42 分及 CAT 评分 3.12 分（C 级），治疗 3 ~ 12 个月可改善 $FEV_1$ 约 6.47% 及 $FEV_1$/FVC（5.37%）（C 级）。不良反应发生率低，主要表现为头痛、胃部不适、恶心等。

3.4　肺脾肾虚证　固本咳喘胶囊/颗粒适用于脾虚痰盛、肾气不固所致咳嗽、咯痰、喘息者，用法：每次 2 g，每日 3 次，联合治疗 3 个月可改善患者 $FEV_1$/FVC 约 7.14%（C 级），不良反应包括口干、恶心、头晕、皮疹等。

3.5　肺康复与传统功法　肺康复是慢阻肺病稳定期管理的重要组成部分，GOLD 2026 推荐主要肺康复手段包括呼吸训练（缩唇腹式呼吸等）、运动训练（上下肢抗阻训练、步行训练等）、远程医疗/远程康复、健康教育、营养支持等[1]，通过肺康复治疗提高患者运动耐力、生活质量和健康状况，能有效降低急性加重频率、减少再入院率。本指南在常规肺康复基础上，特别强调中国传统功法的重要应用价值。

传统功法符合 GOLD 指南推荐的肺康复运动训练原则，是肺康复的重要组成部分之一，无设备依赖、成

本低、安全性高。太极拳(B 级)联合西医规范治疗可增加患者 6MWD 约 57 m,偶有轻度肌肉酸痛,休息后可缓解。八段锦(B 级)可降低 CAT 评分,增加活动耐量,适合初学者。五禽戏(B 级)可改善呼吸困难/喘憋症状,降低 CAT 评分及 SGRQ 评分,增加活动耐量。六字诀(B 级)通过特定发音调节呼吸肌群,可降低 mMRC 评分、CAT 评分及 SGRQ 评分,增加活动耐量,无特殊体位要求,坐位或卧位均可,属于低强度呼吸训练,适用于重度患者,不良反应较少。

除主动运动康复外,穴位贴敷、灸法等中医外治法亦是稳定期非药物干预的重要组成部分,具有操作简便、依从性好的特点,可与传统功法协同应用。

穴位贴敷(B 级)选用白芥子、细辛、甘遂等辛温走窜药物姜汁调敷,贴于肺俞、定喘、肾俞、脾俞[28],通过经络传导调节脏腑功能[29]。西医基础治疗上联合穴位贴敷可降低血清 TNF-α、hs-CRP、IL-6 水平,减轻炎性反应状态,改善 mMRC 评分,增加活动耐力(C 级),并可降低感冒和急性加重频次(B 级)。联合西医治疗 2 年,SGRQ 评分可降低 7.61 分(B 级)。

督脉为“阳脉之海”,督灸可振奋阳气,联合治疗可降低 mMRC 评分 1.09 分,减少急性加重次数(*MD*=−0.60 次,95%*CI* −1.08~−0.12,C 级)。

益肺灸是指于督脉的脊柱段施以“隔药灸”,融合督脉、益肺灸粉、生姜泥和艾灸的作用,可改善 CAT 评分 2.03 分(B 级),增加 6MWD 约 38 m(C 级),改善患者 $FEV_1$(B 级),减少中重度患者急性加重次数(C 级),且随治疗时间延长而增强。

但需警惕,应用外敷药物有可能出现局部过敏、红斑、刺痛、水疱等局部反应,小水疱可自行吸收,若反应剧烈,需及时就医,合并皮肤病、感觉障碍者,益肺灸、穴位贴敷应禁用或慎用。

## 4　急性加重期管理

急性加重期治疗目标是快速缓解症状、缩短病程、减少住院时间。基础治疗包括氧疗(目标 $SpO_2 \geq 90\%$)、短效支气管舒张剂(沙丁胺醇或异丙托溴铵,雾化吸入)、全身糖皮质激素(泼尼松 40 mg/d×5 d)及抗生素(有脓痰或 CRP 升高时,疗程 5~7 d)[1]。中医药在急性加重期治疗中也具有独特价值,研究证实,多种中药复方及中药注射剂(如痰热清、清咳平喘颗粒等)可通过抑制 TNF-α、IL-6、IL-8 等炎性因子释放,减轻气道炎性反应,同时具有化痰、解痉、改善通气/血流比例等作用[30-31],在西医规范治疗基础上,应于入院 24~48 h 内尽早启动中医药干预,根据以下证型联合应用[10]。

4.1　外寒内饮证　外寒内饮证主要表现为受凉后发作,痰白稀多泡沫,恶寒无汗,指南推荐联合小青龙汤加减。该方出自《伤寒论》,由麻黄、法半夏、白芍、干姜等组成,解表散寒、温肺化饮,联合治疗 7 d 可降低患者 mMRC 评分,增加 6MWD 约 63 m(C 级),联合治疗 10 d 可改善咳嗽咯痰症状,7~14 d 可提高慢阻肺病急性加重者的 $PaO_2$ 约 5.9 mmHg(C 级),虽未见明显不良反应,但需注意,此方含麻黄,高血压未控制、冠心病、甲状腺功能亢进患者慎用。

4.2　痰浊阻肺证　痰浊阻肺证患者痰多黏稠,色白,胸闷脘痞,可联合三子养亲汤加减,该方由紫苏子、白芥子、莱菔子各 10 g,配合二陈汤:半夏 10 g,茯苓 10 g,陈皮 6 g,甘草 5 g 组成,降气化痰,联合治疗 14 d 可降低 mMRC 评分约 1.2 分、CAT 评分约 6.2 分(C 级),未见明显不良反应。

4.3　痰热壅肺证　痰热壅肺证是急性加重期最常见的证型,占 60%以上[32],特征为黄黏痰、口干、发热、舌红苔黄腻。指南针对该证型推荐了多种干预措施。

清咳平喘颗粒(B/C 级)由麻黄、石膏、苦杏仁、鱼腥草等组成,清热宣肺、化痰平喘,用法:每次 1 袋(10 g),每日 3 次,联合西医治疗 14 d 可缩短住院时间约 4.8 d,改善 mMRC 和 CAT 评分,增加 6MWD 约 27 m,并改善血气指标($PaO_2$ 升高约 8.7 mmHg,$PaCO_2$ 降低约 5.3 mmHg),偶见轻度胃肠不适或皮疹,但可自行缓解。

清气化痰丸主要由全瓜蒌、胆南星、法半夏、茯苓、陈皮等成分组成,是化痰止咳的经典方,适用于咳嗽剧烈、痰多黄稠、胸闷明显的患者,其加减方联合西医治疗(B/C 级)10 d,可降低咳嗽、咯痰症状评分,提高慢阻肺病急性加重患者 $PaO_2$,降低 $PaCO_2$,联合治疗10~14 d,可降低患者 mMRC 评分及 CAT 评分,有患者出现腹泻,停药后可自行恢复。

对于中重度患者,痰热清注射液(B/C 级)较为适用,该方由黄芩、熊胆粉、山羊角等提取物制成,清热化痰解毒,联合治疗 10~14 d 可缩短住院时间约 1.8 d[33],改善 mMRC、CAT 评分及咳嗽咯痰症状,改善血气指标($PaO_2$ 升高约 6.4 mmHg,$PaCO_2$ 降低约 3.9 mmHg);用法为静脉滴注,每日 1 次,需警惕出现变态反应,建议控制滴速及药物浓度,恶心呕吐、气短、皮疹、皮肤瘙痒等不良反应经对症处理后可消失。

其他方案包括十味龙胆花胶囊(减轻咳嗽、改善血气指标)、肺力咳合剂(改善症状)、喜炎平注射液(降低 CAT 评分、改善血气指标)等,均为 C 级。

4.4　痰蒙神窍证　对于痰蒙神窍证(神志淡漠、嗜睡

或烦躁,相当于肺性脑病早期),推荐涤痰汤加减(C级)联合无创/有创通气。该方由胆南星、石菖蒲等组成,豁痰开窍,联合治疗 7～10 d 可提高 $PaO_2$ 约 5.1 mmHg、降低 $PaCO_2$ 约 5.7 mmHg,但必须注意,中医药仅为辅助,不可因使用中药而延误机械通气。

## 5　结　语

《慢性阻塞性肺疾病中西医结合诊疗指南(2025版)》是我国第一部严格循证、覆盖全病程的中西医结合诊疗规范。指南强调辨证论治与精准干预有机结合,稳定期根据肺气虚、肺脾气虚、肺肾气虚等不同证型匹配个体化方案,急性加重期围绕痰热壅肺等证型开展治疗,并将传统功法纳入非药物康复体系。未来应继续推动高质量临床研究,积累更坚实的证据,降低慢阻肺病致残率与疾病负担,形成并推广具有中国特色的慢阻肺病防治方案。

**参考文献**


[1] Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2026 Report)[R]. Fontana: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2025.

[2] Boers E, Allen A, Barrett M, et al. Forecasting the global economic and health burden of COPD from 2025 through 2050[J]. CHEST, 2025, 168(4): 881-889. DOI: 10.1016/j.chest.2025.03.029.

[3] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): A national cross-sectional study[J]. The Lancet, 2018, 391(10131): 1706-1717. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30841-9.

[4] Boers E, Barrett M, Su JG, et al. Global burden of chronic obstructive pulmonary disease through 2050[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(12): e2346598. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.46598.

[5] 马原, 侯太辉. 百令胶囊对慢性阻塞性肺疾病肾阳虚证炎症因子及热休克蛋白水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(10): 61-62. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.10.012.

[6] 梁立杰, 苗苗, 王键玮, 等. 补肺活血胶囊联合布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂对慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺动脉高压的治疗效果研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(1): 38-42. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.01.008.

[7] Chen Q, Fan Y, Huang K, et al. Cost-effectiveness of population-based screening for chronic obstructive pulmonary disease in China: A simulation modeling study[J]. Lancet Reg Health-West Pac, 2024, 46: 101065. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2024.101065.

[8] Zhou J, Li X, Wang X, et al. Accuracy of portable spirometers in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: A Meta-analysis[J]. Npj Prim Care Respir Med, 2022, 32(1): 15. DOI: 10.1038/s41533-022-00275-x.

[9] Weiss G, Steinacher I, Lamprecht B, et al. Development and validation of the Salzburg COPD-screening questionnaire (SCSQ): A questionnaire development and validation study[J]. Npj Prim Care Respir Med, 2017, 27(1): 4. DOI: 10.1038/s41533-016-0005-7.

[10] 慢性阻塞性肺疾病中西医结合诊疗指南工作组. 慢性阻塞性肺疾病中西医结合诊疗指南(2025版)[J]. 中国全科医学, 2026, 29(4): 409-422. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2025.0390.

[11] Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, et al. A new approach for identifying patients with undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(6): 748-756. DOI: 10.1164/rccm.201603-0622oc.

[12] Schnieders E, Unal E, Winkler V, et al. Performance of alternative COPD case-finding tools: A systematic review and Meta-analysis[J]. Eur Respir Rev, 2021, 30(160): 200350. DOI: 10.1183/16000617.0350-2020.

[13] 林秀, 林凯洵, 徐海红, 等. 慢性阻塞性肺疾病筛查工具的研究进展[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2025, 33(1): 132-137. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.337.

[14] Guirguis-Blake JM, Senger CA, Webber EM, et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force[J]. JAMA, 2016, 315(13): 1378. DOI: 10.1001/jama.2016.2654.

[15] Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test[J]. Eur Respir J, 2009, 34(3): 648-654. DOI: 10.1183/09031936.00102509.

[16] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 中国慢性阻塞性肺疾病基层诊疗与管理指南(2024年)[J]. 中华全科医师杂志, 2024, 23(6): 578-602. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20240326-00174.

[17] López Varela MV, Montes De Oca M, Rey A, et al. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: The PUMA study[J]. Respirology, 2016, 21(7): 1227-1234. DOI: 10.1111/resp.12834.

[18] 马千里. 深入认识慢性阻塞性肺疾病的急性加重[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(3): 213. DOI: 10.7507/1671-6205.2016051.

[19] 慢性阻塞性肺疾病中西医结合管理专家共识写作组. 慢性阻塞性肺疾病中西医结合管理专家共识(2023版)[J]. 中国全科医学杂志, 2023, 26(35): 4359. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0348.

[20] Kon SSC, Canavan JL, Jones SE, et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: A prospective analysis[J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(3): 195-203. DOI: 10.1016/s2213-2600(14)70001-3.

[21] 冯超. 补中益气丸治疗肺脾气虚型慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床研究[D]. 烟台: 滨州医学院,2022.

[22] 韩云, 林琳, 许银姬, 等. 培土生金综合疗法对慢性阻塞性肺病稳定期患者生存质量的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2005, 22(2): 114-117, 122. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2005.02.010.

[23] 高洁, 张暮盈. 加味补中益气汤缓解慢阻肺稳定期呼吸肌疲劳的临床观察[J]. 现代中医药, 2014, 34(6): 11-13. DOI: 10.13424/j.cnki.mtcm.2014.06.006.

[24] 胡振明, 丁云东. 补中益气汤治疗慢性阻塞性肺病稳定期的临

床观察[J]. 江西中医药, 2005,36(11):22.DOI: 10.3969/j.issn.0411-9584.2005.11.014.
[25] 吴孝政, 王振兴, 刘丽耘, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期中医证候分布规律与 GOLD2017 综合评估的相关性探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(3): 562-566. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2019.03.036.
[26] 李潇宁, 陈明哲, 黄徐睿, 等. 慢性阻塞性肺疾病 E 组患者中医证型分布及急性加重相关因素的回顾性分析[J]. 中医杂志, 2023, 64(17): 1786-1791. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2023.17.011.
[27] 黄震, 郜启全, 顾苏静, 等. 补肺活血胶囊合盐酸氨溴索对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能、睡眠质量及免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(13): 2555-2558, 2494. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.13.030.
[28] 蒋玲笙, 吴龙传, 刘敏, 等. 温阳补气贴在慢性阻塞性肺疾病稳定期肺肾气阳不足证中的临床应用[J]. 中外医学研究, 2022, 20(24): 126-129. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2022.24.032.
[29] 许志茂, 赖慧晶, 李家春, 等. 穴位贴敷治疗肺肾气虚证慢性阻塞性肺病稳定期的疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(7): 1583-1589. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2022.07.022.
[30] 叶东珂, 李素云, 杨建雅, 等. 痰热清注射液治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭的系统评价[J]. 世界中医药, 2024, 19(5): 638-644. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2024.05.006.
[31] 张颖, 李廷谦, 王刚, 等. 痰热清注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰热阻肺证)的随机对照试验[J]. 中国循证医学杂志, 2004(5): 301-305, 336. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2004.05.004.
[32] 王至婉, 李建生, 王明航, 等. 基于文献的慢性阻塞性肺疾病急性加重期证候要素分布规律的研究[J]. 中华中医药杂志,2008, 23(4):325-327.
[33] 陈敏洁, 钱文霞, 宣晓峰, 等. 无创正压通气联合痰热清注射液在慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并呼吸衰竭的临床研究[J]. 中国中医急症, 2022, 31(4): 648-650. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745x.2022.04.022.

(收稿日期:2026-05-15)

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、合格证号及动物伦理委员会批准等。

2.2　药品、试剂及仪器、设备:药品及化学试剂使用通用名称,并注明剂量、单位、纯度、批号、生产单位及给药途径。仪器、设备应注明名称、型号、规格、生产单位、精密度或误差范围,无须描述工作原理。

2.3　观察指标与方法:选用相应观察指标,详述新创的方法及改良方法的改进之处,以备他人重复。采用他人方法,以引用参考文献的方式给出即可。

2.4　统计学方法　说明所使用的统计学软件及版本,明确资料的表达及统计学方法的选择。用 $\bar{x}\pm s$ 表达服从或近似服从正态分布的计量资料, 可采用 $t$ 检验、方差分析;用 $M(Q_1,Q_3)$ 表达呈偏态分布的计量资料或生存时间资料, 可采用秩和检验,若考虑协变量的影响,可采用协方差分析;用频数或构成比(%)表达计数资料或等级资料,可采用卡方检验或秩和检验。

3　结果　是指与设计的观察指标相对应的实(试)验所得数据、观察记录,经过综合分析和统计学处理的结果,而不是原始数据,更不是原始记录。按逻辑顺序在正文的文字、表格和图中描述所获得的结果。结果的叙述应实事求是,简洁明了,数据准确,层次清楚,逻辑严谨。以数据反映结果时,应注意不能只描述导数(如百分数),还应同时给出据以计算导数的绝对数。一般应对所得数据进行统计学处理,并给出具体的统计检验值,如:$t=2.85$, $P<0.01$。

4　讨论　是对研究结果的科学解释与评价,是研究所形成的科学理论,不必重述结果部分具体数据或资料。着重讨论研究结果的创新之处及从中导出的结论,包括理论意义、实际应用价值、局限性,及其对进一步研究的启示。应将本研究结果与其他有关的研究相比较,并将本研究结论与目的联系起来讨论,同时列出相关参考文献。

5　结论　是对研究结果和论点的提炼与概括,如果推导不出结论,可在讨论中写一结束语。

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.002

论著 · 临床

# 血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平与冠心病患者冠状动脉狭窄程度、氧化应激及预后的相关性研究

丁大伟，张雨晨，徐蓓蓓，苏海明，肖平喜

基金项目：江苏省卫生健康委 2022 年度医学科研立项项目（2022B146）

作者单位：210000　南京，南京医科大学第四附属医院心血管内科
通信作者：肖平喜，E-mail：18955525147@163.com

【摘　要】 **目的**　探讨血清不规则趋化因子（FKN）、卵泡抑素样蛋白-1（FSTL1）、哺乳动物不育系 20 样激酶 1（Mst1）水平与冠心病患者冠状动脉狭窄（CAS）程度、氧化应激及预后的相关性研究。**方法**　选取 2024 年 1 月—2025 年 1 月南京医科大学第四附属医院心血管内科收治的冠心病患者 204 例为冠心病组，将患者根据 Gensini 评分分为轻度亚组 77 例、中度亚组 69 例、重度亚组 58 例；根据预后情况分为良好亚组 152 例和不良亚组 52 例，另选取同期健康体检者 105 例作为健康对照组。ELISA 法检测血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平，采用比色法测定超氧化物歧化酶（SOD）、丙二醛（MDA）、谷胱甘肽过氧化酶（GSH-Px）水平；点二列及 Pearson 法分析血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平与 CAS 程度、氧化应激指标的相关性；多因素 Logistic 回归分析冠心病患者预后不良的影响因素；ROC 曲线评估血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平对冠心病患者预后不良的预测价值。**结果**　冠心病组血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平均高于健康对照组（$t/P$ = 58.392/<0.001、43.048/<0.001、45.009/<0.001）；轻度亚组、中度亚组、重度亚组患者血清 FKN、FSTL1、Mst1、MDA 水平依次升高，而 SOD、GSH-Px 水平依次降低（$F/P$ = 43.568/<0.001、31.507/<0.001、80.499/<0.001、69.392/<0.001、41.234/<0.001、59.089/<0.001）；冠心病患者血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平与 CAS 程度呈正相关（$r_{pb}/P$ = 0.498/<0.001、0.536/<0.001、0.461/<0.001）；冠心病患者血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平与 MDA 呈正相关（$r/P$ = 0.397/<0.001、0.453/<0.001、0.409/<0.001），与 SOD、GSH-Px 呈负相关（$r/P$ = −0.436/<0.001、−0.411/<0.001，−0.417/<0.001、−0.328/<0.001，−0.354/<0.001、−0.442/<0.001）；与良好亚组比较，不良亚组多支病变患者比例、Gensini 评分以及 CK-MB、cTnI、MDA、FKN、FSTL1、Mst1 水平升高，SOD、GSH-Px 水平降低（$\chi^2/P$ = 14.794/<0.001，$t/P$ = 28.000/<0.001、5.304/<0.001、5.731/<0.001、7.849/<0.001、8.235/<0.001、8.052/<0.001、8.821/<0.001、7.418/<0.001、7.817/<0.001）；多支病变、Gensini 评分升高、FKN 升高、FSTL1 升高、Mst1 升高是冠心病患者预后不良的危险因素［$OR$（95%$CI$）= 2.794（1.215～6.427）、3.758（2.320～6.086）、3.198（1.715～5.964）、3.015（1.545～5.882）、3.364（1.955～5.790）］；血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平单独及联合预测冠心病患者预后不良的 AUC 分别为 0.813、0.813、0.828、0.934，三者联合高于单一指标预测的 AUC（$Z/P$ = 4.018/<0.001、3.192/<0.001、3.713/<0.001）。**结论**　冠心病患者血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平升高，且与 CAS 程度、氧化应激及预后相关，三者联合检测可作为预测冠心病患者预后不良的生物学指标。

【关键词】 冠心病；冠状动脉狭窄；不规则趋化因子；卵泡抑素样蛋白-1；哺乳动物不育系 20 样激酶 1；预后
【中图分类号】 R541.4　　【文献标识码】 A

**Study on the correlation of serum FKN, FSTL1 and Mst1 levels with the degree of coronary artery stenosis, oxidative stress and prognosis in patients with coronary heart disease**

*Ding Dawei, Zhang Yuchen, Xu Beibei, Su Haiming, Xiao Pingxi. Department of Cardiology, The Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu, Nanjing* 210000, *China*

*Funding program: Jiangsu Provincial Health Commission* 2022 *Medical Research Project* (2022*B*146)

*Corresponding author: Xiao Pingxi, E-mail:* 18955525147@163.*com*

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the association between serum levels of fractalkine (FKN), follistatin-like protein 1 (FSTL1), and mammalian sterile 20-like kinase 1 (Mst1) and the severity of coronary artery stenosis (CAS), oxidative stress, and prognosis in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods**　Between January 2024 and January 2025, 204 patients with CHD admitted to the Department of Cardiology at the Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University were enrolled as the case group. Based on the Gensini score, patients were divided into a mild subgroup (77 cases), a moderate subgroup (69 cases), and a severe subgroup (58 cases). Based on prognosis, patients were further divided into a favorable prognosis subgroup (152 cases) and an unfavorable prognosis subgroup (52 cases). Additionally, 105 individuals who

underwent health check-ups during the same period were selected as the healthy control group. Serum levels of FKN, FSTL1, and Mst1 were measured by ELISA. Correlation analysis was performed to examine the relationships between serum FKN, FSTL1, and Mst1 levels and the severity of CAS. Multivariate LASSO-logistic regression analysis was used to identify factors associated with unfavorable prognosis in CHD patients. ROC curves were constructed to evaluate the predictive value of serum FKN, FSTL1, and Mst1 individually and in combination for unfavorable prognosis. **Results** Serum levels of FKN, FSTL1, and Mst1 were significantly higher in the case group than in the healthy control group ($t/P$=58.392/<0.001, 43.048/<0.001, 45.009/<0.001). Serum FKN, FSTL1, Mst1, and MDA levels progressively increased across the mild, moderate, and severe subgroups, while SOD and GSH-Px levels progressively decreased ($F/P$=43.568/<0.001, 31.507/<0.001, 80.499/<0.001, 69.392/<0.001, 41.234/<0.001, 59.089/<0.001). Serum FKN, FSTL1, and Mst1 levels were positively correlated with the severity of CAS ($r/P$=0.498/<0.001, 0.536/<0.001, 0.461/<0.001). Serum FKN, FSTL1, and Mst1 were positively correlated with MDA ($r/P$=0.397/<0.001, 0.453/<0.001, 0.409/<0.001) and negatively correlated with SOD and GSH-Px (FKN: $r/P$=−0.436/<0.001, −0.411/<0.001; FSTL1: −0.417/<0.001, −0.328/<0.001; Mst1: −0.354/<0.001, −0.442/<0.001). The unfavorable prognosis subgroup had significantly higher proportions of patients with multiple lesions, as well as higher FKN, FSTL1, Mst1, Gensini scores, CK-MB, cTnI, and MDA levels, while SOD and GSH-Px levels were significantly lower compared with the favorable prognosis subgroup ($\chi^2/t/P$=14.794/<0.001, 8.235/<0.001, 8.052/<0.001, 8.821/<0.001, 28.000/<0.001, 5.304/<0.001, 5.731/<0.001, 7.849/<0.001, 7.418/<0.001, 7.817/<0.001). Multiple lesions, elevated Gensini score, elevated FKN, elevated FSTL1, and elevated Mst1 were independent risk factors for poor prognosis in CHD patients [$OR$(95% $CI$)=2.794 (1.215−6.427), 3.758 (2.320−6.086), 3.198 (1.715−5.964), 3.015 (1.545−5.882), 3.364 (1.955−5.790)]. The AUCs for serum FKN, FSTL1, Mst1 alone, and their combination for predicting poor prognosis were 0.813, 0.813, 0.828, and 0.934, respectively. The combined AUC was significantly higher than that of any single marker ($Z/P$=4.018/<0.001, 3.192/<0.001, 3.713/<0.001). **Conclusion** Elevated serum levels of FKN, FSTL1, and Mst1 in CHD patients are associated with the severity of coronary artery stenosis, oxidative stress, and prognosis. The combination of these three markers may serve as a potential biomarker for predicting poor prognosis in patients with CHD.

**【Key words】** Coronary heart disease; Coronary artery stenosis; Fractalkine; Follistatin-like protein 1; Mammalian sterile 20-like kinase 1; Prognosis

心血管疾病是全球死亡的主要原因之一,而冠心病是其中最主要的疾病类型[1]。动脉粥样硬化是冠心病的主要病理基础,其特征是动脉内膜斑块形成,导致管腔狭窄,进而限制心肌供血,引发严重心血管事件[2]。因此,评估冠状动脉狭窄(coronary artery stenosis, CAS)程度及预后对冠心病的早期诊断和风险管理至关重要。研究表明,氧化应激是 CAS 发展的关键驱动因素[3]。不规则趋化因子(fractalkine, FKN)是一种Ⅰ型跨膜蛋白,参与心脏损伤与修复以及心肌纤维化过程,其表达升高与冠心病患者 CAS 程度密切相关[4]。卵泡抑素样蛋白-1(follistatin-like protein 1, FSTL1)作为一种分泌型糖蛋白,具有调控炎性反应、成纤维细胞激活、心肌细胞肥大及心脏重塑等功能,介导冠心病患者术后冠状动脉支架内再狭窄的发生[5-6]。哺乳动物不育系 20 样激酶 1(mammalian sterile 20-like kinase 1, Mst1)是一种蛋白激酶,参与氧化应激、心肌细胞凋亡及心肌梗死等病理过程,其高表达与冠状动脉疾病风险增加有关[7-8]。基于上述证据,本研究拟进一步探讨血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平与冠心病患者 CAS 程度、氧化应激及预后的关系,以期为临床诊断与治疗靶点的选择提供参考依据,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2024 年 1 月—2025 年 1 月南京医科大学第四附属医院心血管内科收治的冠心病患者 204 例为冠心病组,男 117 例,女 87 例;年龄 41~78(59.87±7.62)岁;体质量指数 19~26(22.39±3.39)kg/m$^2$;冠心病类型:稳定型心绞痛 30 例,不稳定型心绞痛 87 例,急性心肌梗死 87 例。另选取同期健康体检者 105 例作为健康对照组,男 56 例,女 49 例;年龄 40~77(59.14±6.68)岁;体质量指数 18~26(22.17±3.05)kg/m$^2$。2 组性别、年龄、体质量指数比较,差异无统计学意义($P$>0.05),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(20231018-K097),受试者和/或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合冠心病诊断标准[9];②经冠状动脉造影确诊;③初次诊断为冠心病;④意识清醒,可正常沟通;⑤临床资料完整。(2)排除标准:①入组前已进行治疗者;②合并恶性肿瘤者;③合并血液系统疾病;④存在感染性或自身免疫系统疾病;⑤近期有重大手术外伤史,或有创操作史;⑥严重肝、肺、肾功能损伤者;⑦不宜行冠状动脉造影者;⑧既往有血运重建史;⑨院内死亡者;⑩先天性心

脏病或合并心脏瓣膜病等其他心脏病。

1.3　观测指标与方法

1.3.1　血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平测定：于患者入院次日、健康体检者当日采集空腹肘静脉血 5 ml，离心（4℃，3 500 r/min，15 min）收集血清保存于-80℃环境中。采用 ELISA 法检测血清 FKN（武汉菲恩公司试剂盒，货号 EH0141）、FSTL1（武汉菲恩公司试剂盒，货号 EH20073）、Mst1（武汉华美公司试剂盒，货号 CSB-E09062h）水平，使用酶标仪（型号 Varioskan LUX，赛默飞世尔科技公司）测定 450 nm 处吸光度，具体操作严格遵照说明书进行操作。

1.3.2　氧化应激指标检测：取上述血清，采用比色法测定超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）（武汉艾美捷公司试剂盒，货号 K028-H1）、丙二醛（malondialdehyde，MDA）（武汉艾美捷公司试剂盒，货号 K077-H1）、谷胱甘肽过氧化酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）（上海雅吉公司试剂盒，货号 YS10036S）水平，具体操作严格遵照说明书进行操作。

1.3.3　CAS 程度评估：患者入院后均接受冠状动脉造影检查，采集患者多角度冠状动脉影像后，采用 Gensini 评分系统评估 CAS 程度，该评分根据每处冠状动脉病变部位评分与狭窄程度评分乘积计算[10]。依据 Gensini 评分将患者分为轻度亚组 77 例（<25 分）、中度亚组 69 例（25～80 分）、重度亚组 58 例（>80 分）。

1.3.4　预后判定：于患者出院当日起，通过电话、微信、门诊复查等方式进行随访（每 3 个月 1 次），随访 1 年，截止时间为 2026 年 1 月。主要不良心脏事件包括再次血运重建、心力衰竭、严重心肌梗死/心绞痛、支架内再狭窄、心源性死亡。根据是否发生主要不良心脏事件，将患者分为良好亚组 152 例与不良亚组 52 例。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 27.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比（%）表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验；符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，2 组间比较采用独立样本 $t$ 检验，多组间比较采用 $F$ 检验；点二列及 Pearson 法分析血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平与 CAS 程度、氧化应激指标的相关性；多因素 Logistic 回归分析冠心病患者预后不良的影响因素；ROC 曲线评估血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平对冠心病患者预后不良的预测价值。$P$<0.05 为差异有统计学意义。

## 2　结　果

2.1　2 组血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平比较　冠心病组血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平均高于健康对照组，差异有统计学意义（$P$<0.01），见表 1。

**表 1**　健康对照组与冠心病组血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平比较（$\bar{x}\pm s$，μg/L）

**Tab. 1**　Comparison of serum FKN, FSTL1 and Mst1 levels between the healthy group and the case group

| 组　别 | 例数 | FKN | FSTL1 | Mst1 |
|---|---|---|---|---|
| 健康对照组 | 105 | 1.38±0.21 | 7.14±1.11 | 8.69±1.25 |
| 冠心病组 | 204 | 6.64±0.91 | 19.62±2.86 | 24.40±3.46 |
| $t$ 值 | | 58.392 | 43.048 | 45.009 |
| $P$ 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2　不同 CAS 程度冠心病患者血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平及氧化应激指标比较　轻度亚组、中度亚组、重度亚组患者血清 FKN、FSTL1、Mst1、MDA 水平依次升高，而 SOD、GSH-Px 水平依次降低（$P$ 均<0.01），见表 2。

**表 2**　不同 CAS 程度冠心病患者血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平及氧化应激指标比较　（$\bar{x}\pm s$）

**Tab.2**　Comparison of serum FKN, FSTL1 and Mst1 levels and oxidative stress markers across different CAS severity levels

| 临床指标 | 轻度亚组（$n$=77） | 中度亚组（$n$=69） | 重度亚组（$n$=58） | $F$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|---|
| FKN（μg/L） | 5.97±0.76 | 6.71±0.94 | 7.46±1.08 | 43.568 | <0.001 |
| FSTL1（μg/L） | 17.87±2.65 | 19.72±2.81 | 21.83±3.21 | 31.507 | <0.001 |
| Mst1（μg/L） | 21.02±3.24 | 24.59±3.45 | 28.67±3.78 | 80.499 | <0.001 |
| SOD（U/ml） | 87.14±19.80 | 71.63±16.33 | 60.42±14.17 | 41.234 | <0.001 |
| MDA（μmol/L） | 11.14±2.62 | 15.27±3.44 | 18.38±4.69 | 69.392 | <0.001 |
| GSH-Px（mg/L） | 101.38±20.65 | 84.22±17.87 | 66.47±16.12 | 59.089 | <0.001 |

2.3　血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平与 CAS 程度、氧化应激指标的相关性分析　点二列相关性结果显示，冠心病患者血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平与 CAS 程度呈正相关（$P$<0.01）；Pearson 相关性结果显示，冠心病患者血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平与 MDA 呈正相关，与 SOD、GSH-Px 呈负相关（$P$<0.01），见表 3。

**表 3**　血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平与 CAS 程度、氧化应激指标的相关性

**Tab.3**　Correlation analysis between serum FKN, FSTL1 and Mst1 levels and the degree of CAS and markers of oxidative stress

| 指　标 | FKN | | FSTL1 | | Mst1 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $r/r_{pb}$ 值 | $P$ 值 | $r/r_{pb}$ 值 | $P$ 值 | $r/r_{pb}$ 值 | $P$ 值 |
| CAS 程度 | 0.498 | <0.001 | 0.536 | <0.001 | 0.461 | <0.001 |
| SOD | −0.436 | <0.001 | −0.417 | <0.001 | −0.354 | <0.001 |
| MDA | 0.397 | <0.001 | 0.453 | <0.001 | 0.409 | <0.001 |
| GSH-Px | −0.411 | <0.001 | −0.328 | <0.001 | −0.442 | <0.001 |

2.4　不同预后冠心病患者临床资料比较　与良好亚组比较，不良亚组多支病变患者比例、Gensini 评分以

及 CK-MB、cTnI、MDA、FKN、FSTL1、Mst1 水平升高，SOD、GSH-Px 水平降低（$P<0.01$），见表 4。

**表 4**　良好亚组与不良亚组冠心病患者临床资料比较

**Tab.4**　Comparison of clinical data between the poor-outcome and good-outcome subgroups of patients with coronary heart disease

| 项　目 | 良好亚组（$n=152$） | 不良亚组（$n=52$） | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|
| 性别[例(%)] | | | 0.500 | 0.480 |
| 　男 | 85(55.92) | 32(61.54) | | |
| 　女 | 67(44.08) | 20(38.46) | | |
| 年龄($\bar{x}\pm s$，岁) | 59.42±7.22 | 61.17±8.78 | 1.425 | 0.156 |
| 体质量指数($\bar{x}\pm s$，kg/m$^2$) | 22.15±3.36 | 23.08±3.48 | 1.707 | 0.089 |
| 吸烟史[例(%)] | 55(36.18) | 22(42.31) | 0.618 | 0.432 |
| 饮酒史[例(%)] | 62(40.79) | 27(51.92) | 1.953 | 0.162 |
| 基础疾病[例(%)] | | | | |
| 　高脂血症 | 46(30.26) | 19(36.54) | 0.703 | 0.402 |
| 　高血压 | 78(51.32) | 28(53.85) | 0.099 | 0.753 |
| 　糖尿病 | 31(20.39) | 11(21.15) | 0.014 | 0.907 |
| 冠心病类型[例(%)] | | | 2.495 | 0.287 |
| 　稳定型心绞痛 | 24(15.79) | 6(11.54) | | |
| 　不稳定型心绞痛 | 68(44.74) | 19(36.54) | | |
| 　急性心肌梗死 | 60(39.47) | 27(51.92) | | |
| 罪犯血管[例(%)] | | | 3.390 | 0.495 |
| 　左前降支 | 74(48.68) | 22(42.31) | | |
| 　右回旋支 | 15(9.87) | 3(5.77) | | |
| 　右冠状动脉 | 55(36.19) | 22(42.31) | | |
| 　左前降支+右冠状动脉 | 3(1.97) | 3(5.77) | | |
| 　右回旋支+右冠状动脉 | 5(3.29) | 2(3.84) | | |
| 病变支数[例(%)] | | | 14.794 | 0.001 |
| 　单支 | 59(38.82) | 6(11.54) | | |
| 　双支 | 52(34.21) | 21(40.38) | | |
| 　多支 | 41(26.97) | 25(48.08) | | |
| 治疗方法[例(%)] | | | 2.033 | 0.362 |
| 　药物治疗 | 30(19.74) | 9(17.31) | | |
| 　经皮冠状动脉介入治疗 | 113(74.34) | 36(69.23) | | |
| 　冠状动脉旁路移植术 | 9(5.92) | 7(13.46) | | |
| Gensini 评分($\bar{x}\pm s$，分) | 21.65±6.23 | 63.12±14.89 | 28.000 | <0.001 |
| TC($\bar{x}\pm s$，mmol/L) | 4.51±0.53 | 4.56±0.56 | 0.579 | 0.563 |
| TG($\bar{x}\pm s$，mmol/L) | 1.63±0.28 | 1.66±0.29 | 0.661 | 0.509 |
| HDL-C($\bar{x}\pm s$，mmol/L) | 1.14±0.16 | 1.10±0.24 | 1.357 | 0.176 |
| LDL-C($\bar{x}\pm s$，mmol/L) | 3.14±0.32 | 3.18±0.34 | 0.766 | 0.445 |
| CK-MB($\bar{x}\pm s$，U/L) | 148.78±40.55 | 186.46±53.63 | 5.304 | <0.001 |
| cTnI($\bar{x}\pm s$，μg/L) | 12.22±3.15 | 15.47±4.47 | 5.731 | <0.001 |
| SOD($\bar{x}\pm s$，U/ml) | 79.48±17.65 | 59.14±15.21 | 7.418 | <0.001 |
| MDA($\bar{x}\pm s$，μmol/L) | 13.46±3.27 | 17.89±4.15 | 7.849 | <0.001 |
| GSH-Px($\bar{x}\pm s$，mg/L) | 91.56±19.14 | 68.37±16.31 | 7.817 | <0.001 |
| FKN($\bar{x}\pm s$，μg/L) | 6.33±0.86 | 7.54±1.06 | 8.235 | <0.001 |
| FSTL1($\bar{x}\pm s$，μg/L) | 18.68±2.77 | 22.39±3.14 | 8.052 | <0.001 |
| Mst1($\bar{x}\pm s$，μg/L) | 23.15±3.34 | 28.06±3.81 | 8.821 | <0.001 |

2.5　多因素 Logistic 回归分析冠心病患者预后不良的影响因素　以冠心病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[病变支数（单支与双支=0，多支=1）、Gensini 评分、FKN、FSTL1、Mst1（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：多支病变、Gensini 评分升高、FKN 升高、FSTL1 升高、Mst1 升高是冠心病患者预后不良的危险因素（$P<0.05$ 或 0.01），见表 5。

**表 5**　多因素 Logistic 回归分析冠心病患者预后不良的影响因素

**Tab.5**　Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in patients with coronary heart disease

| 自变量 | $\beta$ 值 | $SE$ 值 | $Wald$ 值 | $P$ 值 | $OR$ 值 | 95%$CI$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 多支病变 | 1.027 | 0.425 | 5.845 | 0.016 | 2.794 | 1.215~6.427 |
| Gensini 评分高 | 1.324 | 0.246 | 28.962 | <0.001 | 3.758 | 2.320~6.086 |
| FKN 高 | 1.163 | 0.318 | 13.364 | <0.001 | 3.198 | 1.715~5.964 |
| FSTL1 高 | 1.104 | 0.341 | 10.474 | 0.001 | 3.015 | 1.545~5.882 |
| Mst1 高 | 1.213 | 0.277 | 19.180 | <0.001 | 3.364 | 1.955~5.790 |

2.6　血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平对冠心病患者预后不良的预测价值　绘制血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平单独及联合预测冠心病患者预后不良的 ROC 曲线，并计算 AUC，结果显示：血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平单独及联合预测冠心病患者预后不良的 AUC 分别为 0.813、0.813、0.828、0.934，三者联合高于单一指标（$Z/P$ = 4.018/<0.001、3.192/<0.001、3.713/<0.001），见表 6 和图 1。

**表 6**　血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平对冠心病患者预后不良的预测价值

**Tab.6**　Comparison of the predictive value of serum FKN, FSTL1 and Mst1, individually and in combination, for poor prognosis in patients with coronary heart disease

| 指　标 | 截断值（μg/L） | $AUC$ | 95%$CI$ | 敏感度 | 特异度 | 约登指数 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| FKN | 7.16 | 0.813 | 0.752~0.864 | 0.635 | 0.888 | 0.523 |
| FSTL1 | 21.05 | 0.813 | 0.751~0.866 | 0.654 | 0.849 | 0.503 |
| Mst1 | 25.57 | 0.828 | 0.769~0.877 | 0.885 | 0.691 | 0.576 |
| 三者联合 | | 0.934 | 0.891~0.964 | 0.904 | 0.836 | 0.740 |

## 3　讨　论

FKN 作为一种趋化因子参与炎性反应、血管生成及肿瘤发生等过程[11]。高血压并发冠心病患者中血清 FKN 水平升高，并具有一定的诊断价值[12]。本研究结果显示，冠心病组血清 FKN 水平高于健康对照组，并随 CAS 程度加重而升高，与 Potashnikova 等[13]研究结果相似，提示 FKN 水平升高可能会促进冠心病患者 CAS 进展。另外有研究显示，经药物治疗后，扩

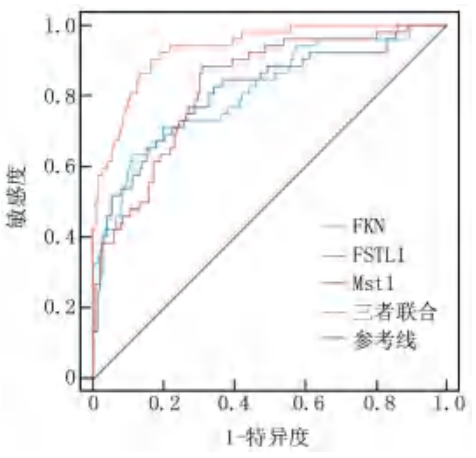



**图 1**　血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平预测冠心病患者预后不良的 ROC 曲线

**Fig.1**　ROC curve for serum FKN, FSTL1 and Mst1 in predicting poor prognosis in patients with coronary heart disease

张型心肌病患者血清 FKN 水平较治疗前显著降低[14]。结合本研究结果，不良亚组血清 FKN 水平高于良好亚组，且 FKN 升高是冠心病患者预后不良的危险因素，表明高水平 FKN 可增加冠心病患者预后不良风险。推测可能是炎性反应环境下，高水平 FKN 通过与其特异受体 CX3C 趋化因子受体 1 结合，诱导组织重塑和血管生成，同时 FKN/C-X3-C 趋化因子配体 1 还可导致单核细胞和血小板过度活化、斑块发育加速及斑块破裂风险增加，进而加重 CAS 程度和预后不良[15]。

FSTL1 作为一种多功能糖蛋白，参与免疫、代谢和组织重塑，在炎性反应性疾病、自身免疫性疾病及心血管疾病的病理学进展中发挥重要作用[16]。墨西哥一项研究发现，FSTL1 高表达与心血管疾病风险增加密切相关[17]。血浆 FSTL1 水平与冠状动脉疾病患者的 CAS 严重程度相关[18]。推测 FSTL1 可能参与冠心病患者 CAS 的发病机制。本研究观察冠心病患者血清 FSTL1 水平变化，发现冠心病组高于健康对照组，重度亚组>中度亚组>轻度亚组，表明 FSTL1 表达上调可能通过介导慢性炎性反应与斑块不稳定促进 CAS 加重。本研究还发现，FSTL1 水平升高是冠心病患者预后不良的危险因素，与徐晓文等[19]报道的老年不稳定型心绞痛患者 PCI 术后心力衰竭的研究结果一致，表明高水平 FSTL1 可能参与冠心病患者不良预后进程。推测代谢紊乱和炎性反应刺激血清 FSTL1 表达水平升高，而高表达 FSTL1 可通过激活多种促血管生成的信号通路，有效提高心肌毛细血管密度、改善血流灌注，从而发挥心脏保护功能[20]。因此，血清 FSTL1 高水平可作为反映冠心病 CAS 程度和预后的潜在生物标志物。但其发挥保护作用的具体分子机制，仍有待深入研究。

Mst1 是一种促凋亡激酶，参与线粒体功能障碍、氧化应激及细胞自噬等生物学过程，在心血管疾病进展中具有重要作用[21]。在不稳定型心绞痛患者中，血浆 Mst1 高水平与冠状动脉斑块负荷的程度加重密切相关[22]。沉默 Mst1 表达可抑制心肌细胞凋亡、氧化应激与钙过载，同时减轻内质网应激和线粒体裂变，缓解心脏功能障碍[23]。本研究与上述研究结果相符，血清 Mst1 水平随 CAS 程度加重而依次升高，表明 Mst1 高水平可能在冠心病患者 CAS 进展中的多个阶段发挥关键作用，尤其参与诱导细胞凋亡、介导氧化损伤及线粒体依赖性炎性反应等病理损伤机制。研究表明，促进 Mst1 表达可通过调控自噬介导心肌缺血/再灌注损伤[24]。本研究发现，不良亚组血清 Mst1 水平高于良好亚组，且 Mst1 升高是冠心病患者预后不良的危险因素，与上述研究结果相似，进一步说明 Mst1 异常高表达可增加冠心病患者预后不良风险。对于其作用机制，有研究发现，高水平 Mst1 可通过 Hippo 信号通路，促进心肌功能障碍及纤维化，加速冠心病进程，增加预后不良风险[23]。

氧化应激通过诱导内皮功能障碍、炎性反应、冠状动脉斑块形成及增加其不稳定性，成为促进 CAS 进展的关键病理机制。MDA 是脂质过氧化的终末产物，其水平升高反映氧化应激程度[25]。而 SOD、GSH-Px 作为机体的内源性抗氧化指标，其水平下调可削弱机体清除氧自由基的能力，加剧氧化应激所致的组织损伤[26]。本研究结果发现，MDA 水平随 CAS 严重程度增加而升高，SOD、GSH-Px 水平随 CAS 严重程度增加而降低，提示冠心病患者存在氧化应激失衡，且 CAS 严重程度进展与氧化应激有关。相关性分析进一步显示，血清 FKN、FSTL1、Mst1 与 CAS 程度、MDA 呈正相关，与 SOD、GSH-Px 呈负相关，提示 FKN、FSTL1、Mst1 可能协同参与并加剧患者氧化应激与炎性反应之间的恶性循环，共同促进冠心病患者的 CAS 进展与预后不良。基于血清 FKN、FSTL1、Mst1 构建预测冠心病患者预后不良的 ROC 曲线，结果显示，血清 FKN、FSTL1、Mst1 联合预测冠心病患者预后不良的 AUC 为 0.934，高于单一指标预测的 0.813、0.813、0.828。提示联合检测血清 FKN、FSTL1、Mst1 可提高单独指标的预测效能。

## 4　结　论

综上所述，冠心病患者血清 FKN、FSTL1、Mst1 水平升高，与 CAS 程度、氧化应激及预后相关，三者联合或可作为预测冠心病患者预后不良的生物学指标。然

而本研究存在一定的局限性，为单中心研究，缺乏治疗后血清 FKN、FSTL1、Mst1 动态变化，同时有待深入阐明三者在冠心病患者预后不良中的具体机制，以期为冠心病患者早期诊疗和改善预后提供新思路。

**利益冲突**：所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

丁大伟：提出研究方向、研究思路和选题，论文撰写；张雨晨：设计论文框架，进行文献调研与整理；徐蓓蓓：实施研究过程，数据收集，分析整理；苏海明：设计研究方案、研究流程；肖平喜：论文起草、修订及终审

**参考文献**


[1] Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. 2024 heart disease and stroke statistics: A report of US and global data from the American Heart Association[J]. Circulation, 2024, 149(8):347-913. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001209.

[2] Tu L, Deng Y, Chen Y, et al. Accuracy of deep learning in the differential diagnosis of coronary artery stenosis: A systematic review and Meta-analysis[J]. BMC Med Imaging, 2024, 24(1):243-251. DOI: 10.1186/s12880-024-01403-4.

[3] Midilibieke H, Gao Y, Hailati J, et al. Serum magnesium levels as a predictor of coronary artery stenosis and their association with oxidative stress biomarkers[J]. Am J Transl Res, 2025, 17(6):4779-4787. DOI: 10.62347/APEX4060.

[4] 左珺，王媛，肖园.冠状动脉 CTA 评价冠心病患者斑块和血清标志物预后关系的研究[J].心肺血管病杂志，2023，42(10)：1067-1072.

[5] Uyaner Kan M, Kilinc I, Akilli H, et al. Circulating organokines in coronary artery disease and metabolic syndrome: FABP4, adiponectin, irisin, FSTL1[J]. Biomol Biomed, 2025, 26(4):679-689. DOI: 10.17305/bb.2025.13188.

[6] 高宪玺，高蕴赫. 血清 CTRP6，FSTL1 联合检测对冠心病患者冠状动脉支架内再狭窄的预测价值[J]. 中国分子心脏病学杂志，2024，24(1)：5887-5892. DOI：10.16563/j.cnki.1671-6272.2024.02.010.

[7] Shao Y, Wang Y, Sun L, et al. MST1: A future novel target for cardiac diseases[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 239(1):124296. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.124296.

[8] Meena D, Huang J, Smith A, et al. Blood pressure, plasma proteins, and cardiovascular diseases: A network Mendelian randomization and observational study[J]. Eur Heart J, 2026, 47(3):331-342. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf725.

[9] 中华医学会心血管病学分会，中华心血管病杂志编辑委员会. 中国慢性冠脉综合征患者诊断及管理指南[J]. 中华心血管病杂志，2024，52(6)：589-614. DOI：10.3760/cma.j.cn112148-20240325-00168.

[10] 司大妞，乔雯雯，袁玲霞. 冠心病患者血清 miR-146a、miR-155 水平及与冠状动脉狭窄程度的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志，2022，14(4)：427-430. DOI：10.3969/j.issn.1674-4055.2022.04.10.

[11] Szukiewicz D. CX3CL1 (Fractalkine)-CX3CR1 axis in inflammation-induced angiogenesis and tumorigenesis[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(9):4679. DOI: 10.3390/ijms25094679.

[12] 谢丹，余敏，陈芬，等. 血清可溶性信号素 4D、不规则趋化因子联合检测对高血压患者并发冠心病的预测价值[J]. 岭南心血管病杂志，2025，31(2)：105-110. DOI：10.3969/j.issn.1007-9688.2025.02.01.

[13] Potashnikova D, Maryukhnich E, Vorobyeva D, et al. Cytokine profiling of plasma and atherosclerotic plaques in patients undergoing carotid endarterectomy[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2):1030. DOI: 10.3390/ijms25021030.

[14] 王孝生，余明敏，刘杨俊，等. 沙库巴曲缬沙坦钠联合曲美他嗪治疗扩张型心肌病的效果[J]. 中华保健医学杂志，2025，27(3)：526-529.DOI：10.3969/j.issn.1674-3245.2025.03.039.

[15] Stangret A, Sadowski KA, Jabłoński K, et al. Chemokine fractalkine and non-obstructive coronary artery disease-is there a link[J] Int J Mol Sci, 2024, 25(7):3885. DOI: 10.3390/ijms25073885.

[16] Velikova T, Bakopoulou K, Gulinac M, et al. Emerging therapeutic and inflammation biomarkers: The role of meteorin-like (Metrnl) and follistatin-like 1 (FSTL1) in inflammatory diseases[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(19):9711. DOI: 10.3390/ijms26199711.

[17] Ponce-Ruíz N, Herrera-Moreno JF, Rojas-García AE, et al. Follistatin-like 1 (FSTL1) levels as potential early biomarker of cardiovascular disease in a Mexican population[J]. Heart Vessels, 2024, 39(6):563-570. DOI: 10.1007/s00380-024-02364-y.

[18] Yamazaki Y, Kishimoto Y, Saita E, et al. Association between plasma follistatin-like protein 1 levels and the presence and severity of coronary artery disease[J]. Int Heart J, 2021, 62(6):1207-1212. DOI: 10.1536/ihj.21-203.

[19] 徐晓文，王春蕾，李如倩，等. 两种血清标志物水平与老年不稳定性心绞痛患者介入治疗后心力衰竭发生风险的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志，2026，28(2)：195-199. DOI：10.3969/j.issn.1009-0126.2026.02.013.

[20] Karisa P, Sylviana N, Fitria N, et al. FSTL-1 as a novel cardiokine of cardiac angiogenesis: A systematic review[J]. Vasc Health Risk Manag, 2025, 21(1):437-449. DOI: 10.2147/VHRM.S509482.

[21] 余彬彬，陈傲，陈章炜，等. 哺乳动物 STTEE20 样激酶家族在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国心血管病研究，2025，23(3)：266-272. DOI：10.3969/j.issn.1672-5301.2025.03.008.

[22] 田雅楠，宋海玖，刘佳梅，等. 不稳定型心绞痛患者血浆 RANTES 和 MST1 水平与冠状动脉斑块负荷的相关性[J]. 河北医学，2024，30(9)：1462-1467. DOI：10.3969/j.issn.1006-6233.2024.09.09.

[23] He X, Huang S, Yu C, et al. Mst1/Hippo signaling pathway drives isoproterenol-induced inflammatory heart remodeling[J]. Int J Med Sci, 2024, 21(9):1718-1729. DOI: 10.7150/ijms.95850.

[24] Liu Q, Lai G, Hu Y, et al. CircRbms1 fosters MST1 mRNA and protein levels to motivate myocardial ischaemia-reperfusion injury via autophagic status[J]. ESC Heart Fail, 2024, 11(2):1205-1217. DOI: 10.1002/ehf2.14673.

[25] Asfandiyar, Hadi N, Ali Zaidi I, et al. Estimation of serum malondialdehyde (a marker of oxidative stress) as a predictive biomarker for the severity of coronary artery disease (CAD) and cardiovascular outcomes[J]. Cureus, 2024, 16(9):69756. DOI: 10.7759/cureus.69756.

[26] Simantiris S, Papastamos C, Antonopoulos AS, et al. Oxidative stress biomarkers in coronary artery disease[J]. Curr Top Med Chem, 2023, 23(22):2158-2171. DOI: 10.2174/1568026623666230502140614.


（收稿日期：2026-04-07）

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.003

论著 · 临床

# 血清 TEM1、HSP90、SIRT4 联合对非体外循环冠状动脉搭桥术患者术后新发心房颤动的预测价值

张丽, 李亚雄, 唐汉, 杨茂东

基金项目：昆明市卫生科技人才培养项目(医学科技学科后备人才培养计划)[2025-SW(后备)-023]

作者单位：650051　云南省昆明市延安医院心脏大血管外科
通信作者：李亚雄, E-mail:liyaxiong62@ aliyun.com

**【摘　要】 目的**　探讨血清肿瘤内皮标志物 1(TEM1)、热休克蛋白 90(HSP90)、沉默调节蛋白 4(SIRT4)联合对非体外循环冠状动脉搭桥术(OPCABG)患者术后新发心房颤动(AF)的预测价值。**方法**　选取 2023 年 4 月—2025 年 9 月昆明市延安医院心脏大血管外科收治的行 OPCABG 的患者 269 例,根据患者术后有无新发 AF 分为 AF 组 64 例和非 AF 组 205 例。ELISA 法检测血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平;采用多因素 Logistic 回归分析患者行 OPCABG 术后新发 AF 的影响因素;ROC 曲线分析血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平对患者行 OPCABG 术后新发 AF 的预测价值;Bootstrap 法验证患者行 OPCABG 术后新发 AF 预测模型;决策曲线分析(DCA)评估血清 TEM1、HSP90、SIRT4 对患者行 OPCABG 术后新发 AF 预测模型的临床应用价值。**结果**　与非 AF 组比较, AF 组患者年龄大、右冠状动脉近段狭窄≥75%比例高、术后主动脉内球囊反搏(IABP)辅助比例高、术后机械通气时间短($t/\chi^2/P$ = 5.349/<0.001、37.128/<0.001、23.804/<0.001、4.973/<0.001);AF 组血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平高于非 AF 组($t/P$ = 15.817/<0.001、18.456/<0.001、11.578/<0.001);与非 AF 组比较,AF 组 LVEF 降低、LAVI 升高($t/P$ = 7.221/<0.001、8.973/<0.001);年龄大、右冠状动脉近段狭窄≥75%、术后 IABP 辅助、LAVI 高、TEM1 高、HSP90 高、SIRT4 高为患者行 OPCABG 术后新发 AF 的独立危险因素[$OR$(95%$CI$) = 2.102(1.298~3.404)、2.214(1.408~3.482)、3.018(1.484~6.136)、2.689(1.479~4.889)、2.741(1.686~4.457)、2.412(1.301~4.472)、3.104(2.081~4.630)],而术后机械通气时间长、LVEF 高是独立保护因素[$OR$(95%$CI$) = 0.462(0.251~0.852)、0.461(0.291~0.729)];血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平单独及三者联合预测患者行 OPCABG 术后新发 AF 的曲线下面积(AUC)分别为 0.793、0.789、0.775、0.909,三者联合优于各自单独预测的价值($Z/P$ = 2.721/<0.001、2.734/<0.001、2.742/<0.001);Bootstrap 法内部验证显示,模型预测患者行 OPCABG 术后新发 AF 的 C-index 为 0.869,H-L 检验为$\chi^2$ = 7.762, $P$ = 0.729,预测术后新发 AF 理想曲线与实际结果高度吻合;DCA 曲线显示,阈值在 0.21~0.94 时血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平联合预测患者行 OPCABG 术后新发 AF 的净获益率较高。**结论**　OPCABG 术后新发 AF 患者血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平均升高,三者联合对预测患者行 OPCABG 术后新发 AF 有一定的临床价值。

**【关键词】** 非体外循环冠状动脉搭桥术;心房颤动;肿瘤内皮标志物 1;热休克蛋白 90;沉默调节蛋白 4;预测
**【中图分类号】** R541.7+5;R654.2　　**【文献标识码】** A

**The predictive value of the combination of serum TEM1, HSP90 and SIRT4 for postoperative new-onset atrial fibrillation in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting**

*Zhang Li, Li Yaxiong, Tang Han, Yang Maodong.* [*] *Department of Cardiovascular and Major Vascular Surgery, Yan'an Hospital, Yunnan, Kunming* 650051, *China*

*Funding program: Kunming Health Science and Technology Talent Training Project (Medical Science Discipline Reserve Talent Training Program) (2025-SW (Reserve)-023)*

*Corresponding author: Li Yaxiong, E-mail: liyaxiong62@ aliyun.com*

**【Abstract】 Objective**　To explore the predictive value of the combination of serum tumor endothelial marker 1 (TEM1), heat shock protein 90 (HSP90), and sirtuin 4 (SIRT4) for postoperative new-onset atrial fibrillation (AF) in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG). **Methods**　A total of 269 patients scheduled for OPCABG were selected from the Department of Cardiovascular and Major Vascular Surgery at Yan' an Hospital, Kunming, from April 2023 to September 2025. Patients were divided into an AF group and a non-AF group based on the occurrence of new-onset AF after surgery. Serum levels of TEM1, HSP90, and SIRT4 were measured by ELISA. Multivariate logistic regression analy-

sis was used to identify factors influencing new-onset AF after OPCABG. ROC curve analysis was performed to evaluate the predictive value of serum TEM1, HSP90, and SIRT4 for postoperative new-onset AF. The Bootstrap method was used for internal validation of the prediction model, and decision curve analysis (DCA) was employed to assess its clinical applicability. **Results** Compared with the non-AF group, patients in the AF group were older, had a higher proportion of right coronary artery proximal stenosis≥75%, a higher proportion of postoperative intra-aortic balloon pump (IABP) support, and shorter postoperative mechanical ventilation time ($\chi^2/t$=5.349, 37.128, 23.804, 4.973; all $P$<0.001). The AF group had significantly higher serum levels of TEM1, HSP90, and SIRT4 than the non-AF group ($t$=15.817, 18.456, 11.578; all $P$<0.001). Left ventricular ejection fraction (LVEF) was lower and left atrial volume index (LAVI) was higher in the AF group than in the non-AF group ($t$=7.221, 8.976; both $P$<0.001). Older age, right coronary artery proximal stenosis ≥75%, postoperative IABP support, high LAVI, high TEM1, high HSP90, and high SIRT4 were independent risk factors for new-onset AF after OPCABG, while longer postoperative mechanical ventilation time and higher LVEF were independent protective factors [$OR$(95% $CI$)= 2.102 (1.298-3.404), 2.214 (1.408-3.482), 3.018 (1.484-6.136), 2.689 (1.479-4.889), 2.741 (1.686-4.457), 2.412 (1.301-4.472), 3.104 (2.081-4.630), 0.462 (0.251-0.852), 0.461 (0.291-0.729)]. The AUCs of serum TEM1, HSP90, SIRT4 alone, and their combination for predicting new-onset AF were 0.793, 0.789, 0.775, and 0.909, respectively. The combined model showed significantly greater predictive value than each individual marker ($Z$=2.721, 2.734, 2.742; all $P$<0.001). Internal validation using the Bootstrap method showed a C-index of 0.869 for the prediction model, with a Hosmer-Lemeshow test result of $\chi^2$=7.762, $P$=0.729. The calibration curve demonstrated good agreement between predicted and observed outcomes. DCA showed that within a threshold range of 0.21-0.94, the combined prediction model provided a relatively high net benefit. **Conclusion** Serum TEM1, HSP90, and SIRT4 levels are all elevated in patients with new-onset AF after OPCABG. The combination of these three biomarkers has clinical value in predicting postoperative new-onset AF in patients undergoing OPCABG.

**【Key words】** Off-pump coronary artery bypass grafting; Atrial fibrillation; Tumor endothelial marker 1; Heat shock protein 90; Sirtuin 4; Prediction

非体外循环冠状动脉搭桥术(off-pump coronary artery bypass grafting, OPCABG)可明显改善患者冠状动脉供血,建立血流通路,使血液抵达远端血管,解除心肌缺血,从而缓解患者临床症状[1]。OPCABG 虽可减少体外循环损伤及再灌注损伤,但并不能完全避免并发症的发生,术后新发心房颤动(atrial fibrillation, AF)是常见并发症之一,可导致心房收缩不协调,诱发血栓形成,进而影响患者心功能恢复及远期生存质量[2]。传统心肌损伤指标的总体反应时间及半衰期较长,难以有效预测术后心血管事件的发生[3]。因此,寻找可早期预测 OPCABG 术后新发 AF 的指标,对改善患者预后具有重要意义。肿瘤内皮标志物 1(tumor endothelial marker 1, TEM1)可参与心肌损伤过程,心脏损伤后 TEM1 表达增加,并作为功能性蛋白参与心脏重塑[4]。热休克蛋白 90(heat shock protein 90, HSP90)在心肌细胞中普遍表达,参与血管生成,研究表明其参与心肌梗死的进展[5]。沉默调节蛋白 4(sirtuin 4,SIRT4)可调节多个信号通路参与炎性反应及氧化应激反应,研究显示其参与心力衰竭的进展[6]。基于此,推测血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平与术后新发 AF 有关,且目前关于三者在该领域的研究报道较少,因此本研究旨在探讨血清 TEM1、HSP90、SIRT4 联合检测对患者行 OPCABG 术后新发 AF 的预测价值,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 4 月—2025 年 9 月昆明市延安医院心脏大血管外科收治的行 OPCABG 的患者 269 例,男 154 例,女 115 例,年龄 42~78(61.45±5.65)岁,BMI 21~27(24.00±2.86)kg/m$^2$。根据患者术后有无新发 AF 分为 AF 组 64 例和非 AF 组 205 例[7]。与非 AF 组比较,AF 组患者年龄大、右冠状动脉近段狭窄≥75%比例高、术后主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump, IABP)辅助比例高、术后机械通气时间短($P$<0.01);2 组其他临床资料比较,差异均无统计学意义($P$>0.05),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(L202301-98),患者和/或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合冠心病诊断标准[8],经冠状动脉造影检查确诊;②均符合 OPCABG手术指征;③年龄≥18 岁;④资料完整。(2)排除标准:①恶性肿瘤者;②存在心力衰竭、瓣膜狭窄;③重要脏器衰竭者;④先天性心脏病;⑤严重感染者;⑥免疫功能障碍者;⑦精神异常者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平检测:术前采集患者空腹肘静脉血 5 ml,静置后离心留取血清,使用

**表 1**　非 AF 组与 AF 组临床资料比较

**Tab.1**　Comparison of clinical data between non-AF group and AF group patients

| 项　目 | | 非 AF 组（$n$=205） | AF 组（$n$=64） | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|---|
| 性别[例(%)] | 男 | 116(56.59) | 38(59.38) | 0.155 | 0.694 |
| | 女 | 89(43.41) | 26(40.63) | | |
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | | 60.42±5.62 | 64.75±5.76 | 5.349 | <0.001 |
| BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m$^2$) | | 23.96±2.85 | 24.12±2.91 | 0.390 | 0.697 |
| 基础病[例(%)] | | | | | |
| 高血压 | | 114(55.61) | 41(64.06) | 1.427 | 0.232 |
| 糖尿病 | | 105(51.22) | 40(62.50) | 2.498 | 0.114 |
| 高脂血症 | | 94(45.85) | 34(53.13) | 1.034 | 0.309 |
| 吸烟史[例(%)] | | 115(56.10) | 38(59.38) | 0.214 | 0.644 |
| 饮酒史[例(%)] | | 97(47.80) | 33(51.56) | 0.276 | 0.600 |
| CHD 病程($\bar{x}\pm s$,年) | | 6.02±1.43 | 6.12±1.45 | 0.487 | 0.627 |
| NYHA 心功能分级[例(%)] | | | | 1.091 | 0.296 |
| Ⅰ～Ⅱ级 | | 124(60.49) | 34(53.13) | | |
| Ⅲ～Ⅳ级 | | 81(39.51) | 30(46.88) | | |
| 胸闷胸痛[例(%)] | | 115(56.10) | 42(65.63) | 1.822 | 0.177 |
| 心悸气短[例(%)] | | 128(62.44) | 43(67.19) | 0.475 | 0.491 |
| 口服药物[例(%)] | | | | | |
| 他汀类药物 | | 100(48.78) | 32(50.00) | 0.029 | 0.865 |
| β 受体拮抗剂 | | 101(49.27) | 34(53.13) | 0.290 | 0.590 |
| 钙离子通道阻滞剂 | | 116(56.59) | 40(62.50) | 0.700 | 0.403 |
| 病变及治疗[例(%)] | | | | | |
| 左主干病变 | | 78(38.05) | 27(42.19) | 0.351 | 0.554 |
| 右冠状动脉近段狭窄≥75% | | 34(16.59) | 35(54.69) | 37.128 | <0.001 |
| 搭桥支数≤3 支 | | 124(60.49) | 34(53.13) | 1.091 | 0.296 |
| 术后 IABP 辅助 | | 8(3.90) | 15(23.44) | 23.804 | <0.001 |
| 术后机械通气时间($\bar{x}\pm s$,min) | | 711.45±95.42 | 645.25±84.51 | 4.973 | <0.001 |
| TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | | 5.42±0.85 | 5.37±0.91 | 0.404 | 0.687 |
| TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | | 1.85±0.31 | 1.82±0.37 | 0.644 | 0.520 |
| LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | | 3.43±0.74 | 3.46±0.86 | 0.272 | 0.786 |
| HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | | 1.23±0.24 | 1.26±0.31 | 0.811 | 0.418 |
| FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | | 8.46±0.69 | 8.51±0.73 | 0.499 | 0.618 |

全自动酶标仪（美国赛默飞公司，Multiskan SkyHigh 型）以 ELISA 法检测血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平（试剂盒购自武汉菲恩公司，货号：QT-EH12892、P0700、P7087），按照说明书检测。

1.3.2　心功能指标检测：术前以超声诊断仪（飞利浦，型号 EPIC7C，频率 1～5 MHz）检查心脏超声，检查胸骨旁长轴切面、心尖四腔心切面，记录参数左心室舒张末期内径（left ventricular end-diastolic diameter，LVEDD）、左心房内径（left atrial diameter，LAD）、左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）和左心房容积指数（left atrial volume index，LAVI）。

1.3.3　新发 AF 的判定：患者均无 AF 病史，术后住院期间首次监测到 AF（心电图 P 波消失、f 波代之，AF 波频率 350～600 次/min，QRS 节律不规则，RR 间期不齐）[7]。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或构成比（%）表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验；符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，2 组间比较采用独立样本 $t$ 检验；采用多因素 Logistic 回归分析患者行 OPCABG 术后新发 AF 的影响因素；ROC 曲线分析血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平对患者行 OPCABG 术后新发 AF 的预测价值；采用 Bootstrap 法验证患者行 OPCABG 术后新发 AF 预测模型；决策曲线分析（DCA）评估血清 TEM1、HSP90、SIRT4 对患者行 OPCABG术后新发 AF 预测模型的临床应用价值。$P$<0.05为差异有统计学意义。

## 2　结　果

2.1　2 组血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平比较　AF 组血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平高于非 AF 组，差异有统计学意义（$P$<0.01），见表 2。

**表 2**　非 AF 组与 AF 组血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平比较（$\bar{x}\pm s$，μg/L）

**Tab.2**　Comparison of serum levels of TEM1, HSP90, and SIRT4 in non-AF and AF patients

| 组　别 | 例数 | TEM1 | HSP90 | SIRT4 |
|---|---|---|---|---|
| 非 AF 组 | 205 | 1.38±0.25 | 1.26±0.24 | 215.58±20.65 |
| AF 组 | 64 | 2.08±0.45 | 1.95±0.32 | 251.46±24.58 |
| $t$ 值 | | 15.817 | 18.456 | 11.578 |
| $P$ 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2　2 组心脏功能指标比较　与非 AF 组比较，AF 组 LVEF 降低、LAVI 升高，差异有统计学意义（$P$<0.01）；2 组 LVEDD、LAD 水平比较，差异无统计学意义（$P$>0.05），见表 3。

**表 3**　非 AF 组与 AF 组心功能指标比较　($\bar{x}\pm s$)

**Tab.3**　Comparison of cardiac function indicators between non-AF group and AF group patients

| 组　别 | 例数 | LVEDD(mm) | LAD(mm) | LVEF(%) | LAVI(ml/m$^2$) |
|---|---|---|---|---|---|
| 非 AF 组 | 205 | 48.16±4.16 | 37.98±4.24 | 61.49±6.45 | 50.49±5.01 |
| AF 组 | 64 | 48.72±5.16 | 38.41±4.31 | 54.96±5.86 | 57.12±5.62 |
| $t$ 值 | | 0.886 | 0.705 | 7.221 | 8.973 |
| $P$ 值 | | 0.377 | 0.481 | <0.001 | <0.001 |

2.3　多因素 Logistic 回归分析患者行 OPCABG 术后新发 AF 的影响因素　以患者行 OPCABG 术后新发 AF 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:年龄大、右冠状动脉近段狭窄≥75%、术后 IABP 辅助、LAVI 高、TEM1 高、HSP90 高、SIRT4 高为患者行 OPCABG 术后新发 AF 的独立危险因素,而术后机械通气时间长、LVEF 高是独立保护因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 4。

**表 4**　多因素 Logistic 回归分析患者行 OPCABG 术后新发 AF 的影响因素

**Tab.4**　Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing new-onset AF after OPCABG

| 自变量 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | OR 值 | 95%CI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 年龄大 | 0.743 | 0.246 | 9.120 | 0.003 | 2.102 | 1.298~3.404 |
| 右冠状动脉近段狭窄≥75% | 0.979 | 0.231 | 11.838 | 0.001 | 2.214 | 1.408~3.482 |
| 术后 IABP 辅助 | 1.105 | 0.362 | 9.311 | 0.002 | 3.018 | 1.484~6.136 |
| 术后机械通气时间长 | −0.772 | 0.312 | 6.125 | 0.013 | 0.462 | 0.251~0.852 |
| LVEF 高 | −0.774 | 0.234 | 10.951 | 0.001 | 0.461 | 0.291~0.729 |
| LAVI 高 | 0.989 | 0.305 | 10.518 | 0.001 | 2.689 | 1.479~4.889 |
| TEM1 高 | 1.008 | 0.248 | 16.531 | <0.001 | 2.741 | 1.686~4.457 |
| HSP90 高 | 0.880 | 0.315 | 7.813 | 0.005 | 2.412 | 1.301~4.472 |
| SIRT4 高 | 1.133 | 0.204 | 30.829 | <0.001 | 3.104 | 2.081~4.630 |

2.4　血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平对患者行 OPCABG 术后新发 AF 的预测价值　绘制血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平预测患者行 OPCABG 术后新发 AF 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平单独及三者联合预测患者行 OPCABG 术后新发 AF 的 AUC 分别为 0.793、0.789、0.775、0.909,三者联合优于各自单独预测的价值($Z/P$ = 2.721/<0.001、2.734/<0.001、2.742/<0.001),见图 1、表 5。

**表 5**　血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平预测患者行 OPCABG 术后新发 AF 的价值比较

**Tab.5**　Comparison of the predictive value of serum TEM1, HSP90, and SIRT4 for new-onset AF after OPCABG in patients

| 项　目 | 截断值(μg/L) | AUC | 95%CI | 敏感度 | 特异度 | 约登指数 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TEM1 | 1.942 | 0.793 | 0.719~0.868 | 0.764 | 0.795 | 0.559 |
| HSP90 | 1.843 | 0.789 | 0.722~0.856 | 0.775 | 0.770 | 0.545 |
| SIRT4 | 238.164 | 0.775 | 0.703~0.848 | 0.782 | 0.761 | 0.543 |
| 三者联合 | | 0.909 | 0.861~0.958 | 0.932 | 0.755 | 0.687 |

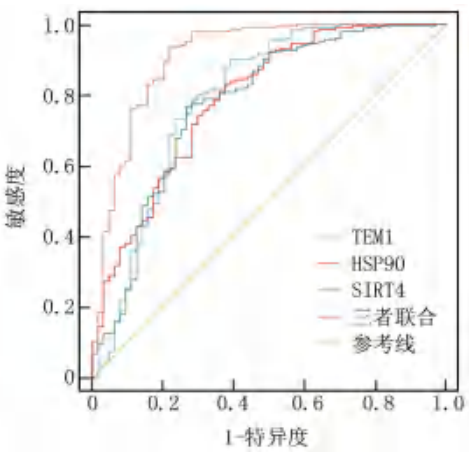



**图 1**　血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平预测患者行 OPCABG 术后新发 AF 的 ROC 曲线

**Fig.1**　ROC curve of serum TEM1, HSP90, and SIRT4 predicting new-onset AF after OPCABG in patients

2.5　患者行 OPCABG 术后新发 AF 预测模型的内部验证　Bootstrap 法(重复 1 000 次)内部验证显示,模型预测患者行 OPCABG 术后新发 AF 的 C-index 为 0.869,H-L 检验为 $\chi^2=7.762$,$P=0.729$,预测术后新发 AF 理想曲线与实际结果高度吻合,见图 2。

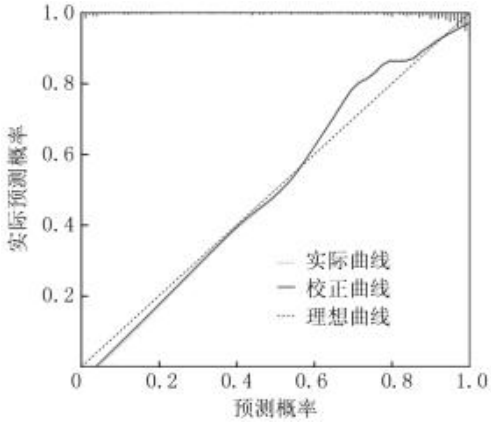



**图 2**　血清 TEM1、HSP90、SIRT4 对患者行 OPCABG 术后新发 AF 的预测模型内部验证

**Fig.2**　Internal validation of the prediction model for new-onset AF after OPCABG surgery in patients using serum TEM1, HSP90, and SIRT4

2.6　DCA 曲线分析血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平预测患者行 OPCABG 术后新发 AF 的效能　DCA 曲线显示,阈值在 0.21~0.94 时血清 TEM1、HSP90、SIRT4 水平联合预测患者行 OPCABG 术后新发 AF 的净获益率较高,高于三者单独预测,见图 3。

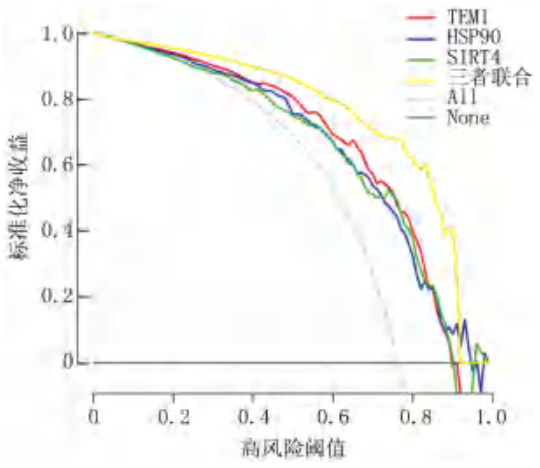



**图 3**　血清 TEM1、HSP90、SIRT4 对患者行 OPCABG 术后新发 AF 模型的 DCA 曲线

**Fig.3**　The DCA curve of the serum TEM1, HSP90, and SIRT4 models for the occurrence of new AF in patients after OPCABG surgery

## 3　讨　论

OPCABG 治疗冠心病的优势是无需使用体外循环，不在主动脉上进行人工插管，可避免侧壁钳损伤主动脉及体外循环引起的炎性反应，从而降低脏器损伤风险[9]。新发 AF 是术后常见的心律失常，症状表现为气短、心律不齐等，一般发生在术后 3～4 d 内，AF 可造成房室收缩不一致，降低心室射血能力，减少心输出量，甚至出现心源性休克，还可能引起血流瘀滞、增加血栓形成风险，引发心肌梗死、脑栓塞[10]。研究显示，冠心病术后 AF 的发生率为 25%～40%，本研究 269 例患者术后新发 AF 64 例(23.79%)，说明其发生率较高，仍是术后不可忽视的并发症，因此在临床寻找与术后新发 AF 有关的预测指标，尽早采取干预措施十分重要[11]。

TEM1 是一种跨膜蛋白，可表达于胚胎间充质谱系衍生细胞中，出生后在正常成年人中表达降低或无法检测到，而在病理条件下明显升高，TEM1 在肾脏、肝脏、肺纤维化和伤口愈合过程中表达，还可在活化的成纤维细胞中表达，并参与纤维化过程[12]。近年研究发现，AF 患者心房成纤维细胞中 TEM1 表达升高，与心房成纤维细胞增生和迁移增加有关，可促成心房纤维化过程[13]。有研究发现，TEM1 在老年慢性心力衰竭(CHF)患者血清中异常升高，与患者心功能分级有关，还可预测患者发生不良心血管事件[14]。本研究发现，AF 组患者血清 TEM1 水平升高，说明其可能参与术后新发 AF 的进展，分析可能是因为当其水平升高后通过激活 MAPKs 信号通路诱导内皮细胞内皮-间充质转化，从而参与 AF 进展[15]。

HSP90 在癌症领域有较为广泛的研究，可参与肿瘤细胞的侵袭转移，其水平升高可增加癌细胞增殖和转移[16]。近年研究发现，HSP90 可参与心肌缺血再灌注损伤，在小鼠心肌缺血再灌注损伤中明显升高，而抑制 HSP90 乙酰化可促进其与 NF-κB P65 结合，并抑制 NF-κB P65 通路激活，减轻炎性反应及细胞凋亡，改善心脏功能[17]。有研究发现，HSP90 在老年 CHF 患者血清中明显升高，与心功能损伤呈正相关，并对患者预后有一定的预测价值[18]。本研究发现，AF 组患者血清 HSP90 水平明显较高，说明其可能与术后新发 AF 有关，推测可能是因为当其水平升高后可影响下游效应因子，启动机体炎性反应及心肌重构，促进 AF 发生[19]。

SIRT4 主要在线粒体中表达，是依赖 $NAD^+$ 的脱酰酶，可经过去乙酰化作用调控细胞凋亡及氧化应激反应，其异常表达时可通过影响心肌组织的氧化应激水平，并参与心脏结构及功能异常过程[20]。SIRT4 过度表达会加重血管紧张素诱导的心肌肥厚，并在压力过载后的小鼠心肌细胞中升高，其过表达通过氧化应激介导的前纤维化转录信号增强，加速心力衰竭发生[6]。有研究发现，SIRT4 在 CHF 患者血清中异常升高，与患者心功能程度及预后有关[21]。本研究发现，AF 组患者血清 SIRT4 水平明显升高，说明其可能参与术后 AF 的进展，推测可能是因为当其水平升高后可隔离 SIRT3 与超氧化物歧化酶，并降低歧化酶的活性，造成活性氧不断合成，通过介导心肌纤维化和心肌细胞凋亡，导致心功能持续恶化，引起 AF 的发生[22]。

LVEF 和 LAVI 可反映左心室收缩功能及左心房增大，体现左心房功能负荷及心脏结构改变，当发生 AF 时其引起的心室应激反应会损伤舒张期左心室充盈，引起心房肌萎缩及纤维化，降低心室收缩力，扩大心房容积，所以 LVEF 降低，LAVI 升高[1,9]，与本研究结果相似。本研究 Logistic 回归分析得知年龄、右冠状动脉近段狭窄≥75%、术后 IABP 辅助、术后机械通气时间长、LAVI、LVEF、TEM1、HSP90、SIRT4 为患者行 OPCABG 术后新发 AF 的影响因素，说明其均与患者术后新发 AF 有关。ROC 曲线显示，血清 TEM1、HSP90、SIRT4 联合预测患者行 OPCABG 术后新发 AF 的 AUC 优于单独预测，且根据 Bootstrap 法内部验证显示，模型预测患者行 OPCABG 术后新发 AF 理想曲线与实际结果高度吻合，说明联合检测可提高对患者术后新发 AF 的预测价值。DCA 曲线显示，阈值在 0.21～0.94 时联合预测患者行 OPCABG 术后新发 AF 的净获益率较高，说明联合检测对预测术后新发 AF 有一定

的临床价值。

## 4　结　论

综上所述，OPCABG 术后新发 AF 患者血清 TEM1、HSP90、SIRT4 均升高，三者是 OPCABG 术后新发 AF 患者的影响因素，ROC 曲线显示其联合对预测患者行 OPCABG 术后新发 AF 有一定的临床价值，可作为预测患者行 OPCABG 术后新发 AF 的辅助指标，为用于早期识别和预测提供参考。本研究存在一定局限性，作为单中心研究，样本量较少，可能会引起选择偏倚，影响结果的普遍性；未完全纳入可能影响患者术后新发 AF 的混杂因素，可能引起结果偏倚。未来需扩大样本量、多中心研究，并进一步探讨三者在患者术后新发 AF 中的具体机制，进一步验证本研究结果的稳定性及临床应用价值。

**利益冲突**：所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

张丽：研究设计与实施，论文撰写和修改；李亚雄：数据收集，统计处理，论文审阅，研究指导；唐汉、杨茂东：数据收集，论文修改

**参考文献**


[1] Ding T, Gong Y, Fu Y, et al . Minimally invasive coronary bypass grafting for treating multivessel coronary disease: A single-center prospective pilot study[J]. JTCVS Open, 2025, 25(1):96-119. DOI: 10.1016/j.xjon.2025.03.030.

[2] Ofoegbu CKP, Manganyi RM. Off-pump coronary artery bypass grafting; is it still relevant? [J]. Curr Cardiol Rev, 2022, 18(2): e271021197431.DOI:10.2174/1573403X176 66211027141043.

[3] Li X, Shen Z, Qi Y, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictor of postoperative atrial fibrillation in off-pump coronary artery bypass grafting patients[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2025, 25(1): 754.DOI: 10.1186/s12872-025-05203-8.

[4] Chen PS, Feng WH, Tsai TH, et al. Tumor endothelial marker 1 is upregulated in heart after cardiac injury and participates in cardiac remodeling[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 10532-10538. DOI: 10.1038/s41598-022-14567-2.

[5] Marunouchi T, Iguchi A, Shindo A, et al. Involvement of Hsp90 in NLRP3 inflammasome activation in the failing heart following myocardial infarction in rats[J]. Biochem Pharmacol, 2023, 212(1): 115547-115564.DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115547.

[6] Byrne NJ, Koentges C, Khan E, et al. Sirtuin 4 accelerates heart failure development by enhancing reactive oxygen species-mediated profibrotic transcriptional signaling[J]. J Mol Cell Cardiol Plus, 2025, 12(1): 100299-100304. DOI: 10.1016/j.jmccpl.2025.100299.

[7] 黄从新，张澍，黄德嘉，等.心房颤动：目前的认识和治疗的建议-2018[J].中国心脏起搏与心电生理杂志，2018，32(4)：315-368.DOI:10.13333/j.cnki.cjcpe.2018.04.001.

[8] 中华医学会心血管病学分会.稳定性冠心病诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志，2018，46(9)：680-694. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.09.004.

[9] Kumtepe G, Ucaroglu ER. Predictive value of QT interval for postoperative atrial fibrillation in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery[J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2022, 37(6):848-856.DOI: 10.21470/1678-9741-2020-0571.

[10] 陈冰心，宋雪，古力努尔·依明，等.心电图 P 波参数联合体质量指数在阵发性房颤患者消融术后复发预测中的应用价值[J].疑难病杂志，2024，23(5)：518-522.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.002.

[11] Kumar A, Ranjan R, Adhikary AB. Prevalence of postoperative atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass graft surgery in elderly patients[J]. Cureus, 2023, 15(2): e34499.DOI: 10.5935/1678-9741.20150040.

[12] Feng WH, Chen PS, Chung HC, et al. Soluble tumor endothelial marker 1 in heart failure with reduced ejection fraction: A pilot study[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:1015471-1015476. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1015471.

[13] Li YH, Hu YN, Huang TC, et al. Expression of tumor endothelial marker 1 in cardiac fibroblast contributes to atrial fibrosis in atrial fibrillation[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 8685-8691. DOI: 10.1038/s41598-025-92719-w.

[14] 张霞，邢爱君，张晖，等.老年慢性心力衰竭患者血清 Fibulin-3、TEM1、PACAP-38 水平与心功能分级及预后不良的关系[J].检验医学与临床，2025，22(1)：112-118. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.01.022.

[15] 徐婷，黄薇，杨力，等.肿瘤内皮标记物 1 通过丝裂原活化蛋白激酶途径介导内皮细胞对血管新生及对心力衰竭心肌重塑[J].实用医学杂志，2024，40(6)：780-786.DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2024.06.009.

[16] Liang X, Chen R, Wang C, et al. Targeting HSP90 for cancer therapy: Current progress and emerging prospects[J]. J Med Chem, 2024, 67(18): 15968-15995. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.4c00966.

[17] 苍春阳，战东宇，张娜，等.热休克蛋白 90 乙酰化在心肌缺血再灌注损伤中的作用及机制研究[J].中国现代药物应用，2025，19(18)：175-180.DOI:10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2025.18.047.

[18] 原涛，任丽玮，王学智，等.老年慢性心力衰竭病人血清热休克蛋白 90 水平及其与心功能和预后的关系[J].安徽医药，2025，29(3)：546-550.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2025.03.022.

[19] 郝静宇，王金萍，管斌斌，等.血清组蛋白去乙酰化酶 3 和热休克蛋白 90 水平与急性心肌梗死患者心室重构的相关性及预后评估价值[J].中国心血管病研究，2023，21(9)：853-857.DOI:10.3969/j.issn. 1672-5301.2023.09.015.

[20] 崔晓敬，赵春梅，杨博.急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血清 Sirt4 水平与左心室重构及预后的关系[J].广东医学，2025，46(2)：289-294.DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20242332.

[21] 杨博，王艳丽，崔晓敬.慢性心力衰竭患者血清 miR-497、Sirt4 表达与病情严重程度及预后的关系[J].中国循证心血管医学杂志，2024，16(1)：45-49,55.DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2024.01.09.

[22] 王长义，田文娟，曾令伟.血清 MSTN、SIRT4、TRPC1 水平与老年慢性心力衰竭患者病情严重程度的相关性及对其发生主要不良心血管事件的预测价值[J].检验医学与临床，2025，22(15)：2142-2147.DOI:10. 3969/j.issn.1672-9455.2025.15.024.


（收稿日期：2026-03-06）

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.004

论著 · 临床

# 血清 Dickkopf-3、PDGFRβ 水平与急性缺血性脑卒中患者认知障碍及预后的关系

郭银玲, 王建桥, 孙楠, 徐彩娜, 何涛

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划资助项目(20211724)

作者单位: 065000　河北省廊坊市人民医院神经内科
通信作者: 何涛, E-mail: 18600580093@ 163.com

【摘　要】 **目的**　探讨血清 Dickkopf 相关蛋白 3(Dickkopf-3)、血小板衍生生长因子受体 β(PDGFRβ)水平与急性缺血性脑卒中(AIS)患者认知障碍及预后的关系。**方法**　回顾性选取 2021 年 3 月—2025 年 5 月廊坊市人民医院神经内科收治的 AIS 患者 148 例为研究对象,根据中文版蒙特利尔认知评估量表(MoCA)分为非认知障碍组 106 例和认知障碍组 42 例;根据 Rankin 修订量表(mRS)评分分为预后良好组 91 例和预后不良组 57 例。采用电化学发光技术检测血清 Dickkopf-3 水平,酶联免疫吸附试验检测血清 PDGFRβ 表达水平;多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者认知障碍及预后不良的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Dickkopf-3、PDGFRβ 水平对 AIS 患者认知障碍及预后不良的预测价值。**结果**　认知障碍组入院 NIHSS 评分及 TC、PDGFRβ 水平高于非认知障碍组,入院 BI 评分及 HDL-C、Dickkopf-3 水平低于非认知障碍组($t/P$ = 3.781/<0.001、9.134/<0.001、13.551/<0.001、8.744/<0.001、7.718/<0.001、16.403/<0.001);预后不良组发病至入院时间、入院 NIHSS 评分及 PDGFRβ 水平长于/高于预后良好组,入院 BI 评分及 Dickkopf-3 水平低于预后良好组($t/P$ = 7.142/<0.001、12.073/<0.001、11.204/<0.001、9.002/<0.001、13.560/<0.001)。TC 高、入院 NIHSS 评分高、PDGFRβ 高是 AIS 患者发生认知障碍的危险因素[$OR$(95%$CI$) = 2.123(1.216~3.704)、3.261(1.684~6.312)、2.145(1.412~3.255)],HDL-C 高、入院 BI 评分高、Dickkopf-3 高是保护因素[$OR$(95%$CI$) = 0.525(0.280~0.980)、0.564(0.377~0.842)、0.490(0.391~0.614)];发病至入院时间长、入院 NIHSS 评分高、PDGFRβ 高是 AIS 患者预后不良的危险因素[$OR$(95%$CI$) = 2.264(1.228~4.172)、3.142(1.570~6.289)、2.071(1.168~3.670)],入院 BI 评分高、Dickkopf-3 高是保护因素[$OR$(95%$CI$) = 0.552(0.388~0.784)、0.507(0.331~0.775)]。血清 Dickkopf-3、PDGFRβ 水平单独及二者联合预测 AIS 患者认知障碍的曲线下面积(AUC)分别为 0.776、0.767、0.846,二者联合预测的 AUC 大于单独检测($Z/P$ = 2.076/2.159、0.038/0.027);血清 Dickkopf-3、PDGFRβ 水平单独及二者联合预测 AIS 患者预后不良的 AUC 分别为 0.786、0.769、0.866,二者联合预测的 AUC 大于单独检测($Z/P$ = 2.114/2.376、0.031/0.019)。**结论**　血清 Dickkopf-3 水平降低、PDGFRβ 水平升高与 AIS 患者认知障碍及不良预后密切相关,两者有望作为卒中后认知障碍和不良预后的辅助性生物标志物。

【关键词】 急性缺血性脑卒中;Dickkopf 相关蛋白 3;血小板衍生生长因子受体 β;认知障碍;预后
【中图分类号】 R743.33　　【文献标识码】 A

**The relationship between serum Dickkopf-3, PDGFR β levels, and cognitive dysfunction and prognosis in acute ischemic stroke**

*Guo Yinling, Wang Jianqiao, Sun Nan, Xu Caina, He Tao. Department of Neurology, Langfang People's Hospital, Hebei, Langfang* 065000, *China*

*Funding program*: *Hebei Province Medical Science Research Project Plan Funding* (20211724)

*Corresponding author*: *He Tao*, *E-mail*: 18600580093@ 163.*com*

【**Abstract**】 **Objective**　To explore the relationship between serum Dickkopf-3 and PDGFR**β** levels and cognitive function in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods**　A total of 148 patients with AIS admitted to our hospital from March 2021 to May 2025 were selected as study subjects. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was used to divide patients into a non-cognitive impairment group ($n$ = 106) and a cognitive dysfunction group ($n$ = 42). According to the modified Rankin Scale (mRS) score, patients were divided into a good prognosis group ($n$ = 91) and a poor prognosis group ($n$ = 57). General information and clinical biochemical data were collected. Serum Dickkopf-3 level was detected using electrochemiluminescence technology, and serum PDGFR**β** level was detected using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Multivariate logistic regression analysis was used to identify factors associated with cognitive dysfunction and prognosis in AIS patients. ROC curve analysis was performed to evaluate the predictive value of serum Dickkopf-3 and PDGFRβ levels. **Results** The cognitive dysfunction group had significantly higher TC, admission NIHSS score, and PDGFRβ levels than the non-cognitive impairment group (*t/P* = −3.781/<0.001, −9.134/<0.001, 13.551/<0.001), while HDL-C levels, admission BI score, and Dickkopf-3 levels were significantly lower (*t/P* = 8.744/<0.001, 7.718/<0.001, 16.403/<0.001). The poor prognosis group had significantly longer time from onset to admission, higher admission NIHSS score, and higher PDGFRβ levels than the good prognosis group (*t/P* = −7.142/<0.001, −12.073/<0.001, −11.204/<0.001), while admission BI score and Dickkopf-3 levels were significantly lower (*t/P* = 9.002/<0.001, 13.560/<0.001). High TC, high admission NIHSS score, and high PDGFRβ were independent risk factors for cognitive dysfunction in AIS patients [*OR*(95% *CI*) = 2.123 (1.216−3.704), 3.261 (1.684−6.312), 2.145 (1.412−3.255)], while high HDL-C, high admission BI score, and high Dickkopf-3 were independent protective factors [*OR*(95% *CI*) = 0.525 (0.280−0.980), 0.564 (0.377−0.842), 0.490 (0.391−0.614)]. Long time from onset to admission, high admission NIHSS score, and high PDGFRβ were independent risk factors for poor prognosis [*OR*(95% *CI*) = 2.264 (1.228−4.172), 3.142 (1.570−6.289), 2.071 (1.168−3.670)], while high admission BI score and high Dickkopf-3 were independent protective factors [*OR*(95% *CI*) = 0.552 (0.388−0.784), 0.507 (0.331−0.775)]. The AUCs of serum Dickkopf-3, PDGFRβ, and their combination for predicting cognitive dysfunction were 0.776, 0.767, and 0.846, respectively, with the combined prediction showing a significantly larger AUC (*Z/P* = 2.076/0.038, 2.159/0.027). The AUCs for predicting poor prognosis were 0.786, 0.769, and 0.866, respectively, with the combined prediction also showing a significantly larger AUC (*Z/P* = 2.114/0.031, 2.376/0.019). **Conclusion** Decreased serum Dickkopf-3 and increased PDGFRβ levels are closely associated with cognitive prognosis in patients with acute ischemic stroke. These biomarkers may serve as potential auxiliary markers for post-stroke cognitive dysfunction and poor prognosis, aiding in the improvement of patient management and treatment strategies.

【**Key words**】 Acute ischemic stroke; Dickkopf-3; PDGFRβ; Cognitive dysfunction; Prognosis

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)约占全部卒中的 80%。研究证实,卒中后 20%～50%的患者会出现运动、感觉、认知、情感等多方面的功能障碍[1],其中卒中后认知障碍的发病率较高,严重影响患者生活质量和预后功能的恢复。因此,及时评估 AIS 患者的认知状态及预后显得尤为重要。Dickkopf 相关蛋白 3(Dickkopf-3)是 DKK 家族成员之一,在多种生物过程中发挥重要作用[2]。相关研究表明,卒中患者血清 Dickkopf-3 水平较健康者呈下降趋势,提示 Dickkopf-3 可能在缺血性脑损伤中扮演保护性角色[3]。血小板衍生生长因子受体 β(platelet-derived growth factor receptor β, PDGFRβ)属于Ⅲ型受体酪氨酸激酶家族,其激活对于维持血管稳态至关重要,尤其是在中枢神经系统的微血管系统中,能够调控神经细胞的增殖、存活和迁移,并通过与内皮细胞的相互作用发挥其功能[4]。鉴于 Dickkopf-3 和 PDGFRβ 的上述作用,本研究拟探讨血清 Dickkopf-3、PDGFRβ 水平与 AIS 患者认知障碍及预后的关系,以期为 AIS 的预后评估提供一定依据,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2021 年 3 月—2025 年 5 月廊坊市人民医院神经内科收治的 AIS 患者 148 例为研究对象,根据中文版蒙特利尔认知评估量表(MoCA)将患者分为非认知障碍组 106 例和认知障碍组 42 例。非认知障碍组:男 69 例,女 37 例,年龄 49～82(64.91±8.36)岁;高血压 57 例,高血脂 29 例,糖尿病 31 例;发病至入院时间 3～10(6.58±2.11)h;饮酒史 31 例,吸烟史 52 例。认知障碍组:男 25 例,女 17 例,年龄 47～83(65.03±8.84)岁;高血压 23 例,高血脂 13 例,糖尿病 17 例;发病至入院时间 3～11(6.81±2.35)h;饮酒史 7 例,吸烟史 25 例。2 组临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。依据 Rankin 修订量表(mRS)评分将患者分为预后良好组 91 例和预后不良组 57 例。本研究经医院伦理委员会批准(2025-0019),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合《中国急性缺血性卒中诊治指南 2023》[5]诊断标准;②经颅脑 CT 或 MR 确诊为 AIS;③年龄≥40 岁;④首次发病;⑤发病前无认知功能障碍。(2)排除标准:①头颅 CT/MR提示脑出血;②发病时间>7 d,并且美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分>24 分;③既往有明确的认知障碍或痴呆病史;④合并恶性肿瘤及严重的肝肾等脏器功能障碍;⑤合并急性、慢性感染及自身免疫疾病;⑥发病后接受溶栓治疗。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、病史、发病至入院时间、饮酒史、吸烟史、收

缩压、舒张压、梗死部位(颞叶、脑干或小脑、基底节、丘脑)、TOAST 分型(多发新发梗死灶、小动脉闭塞型、大动脉粥样硬化型、心源性疾病型、其他);收集 NIHSS 评分[6]、日常生活能力量表 Barthel 指数(BI)评分[7]、中文版 MoCA 评分[8];收集空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、血肌酐(SCr)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、白细胞计数(WBC)、尿酸(UA)等实验室指标。

1.3.2　血清 Dickkopf-3、PDGFRβ 水平检测:于患者入院后采集空腹肘静脉血 5 ml,低温离心留取血清置于-80℃下保存。采用电化学发光技术检测血清 Dickkopf-3 水平(试剂盒购自上海博湖生物科技有限公司,货号:abx496405),采用酶联免疫吸附试验检测血清 PDGFRβ 水平(试剂盒购自上海威奥生物科技有限公司,货号:EK1232),所有操作均按照制造商提供的说明书进行严格操作。

1.3.3　随访情况:于患者出院后,以门诊或电话的形式随访 3 个月,第 1 个月和第 3 个月各随访 1 次。采用 MoCA 评估其认知功能,MoCA 满分 30 分,MoCA≥26 分判定为非认知障碍,纳入非认知障碍组($n$=106),MoCA 评分<26 分判定为认知障碍,纳入认知障碍组($n$=42)。

1.3.4　预后判定:采用 mRS 评估急性脑卒中或其他神经系统疾病患者功能恢复和残疾程度,包括神经功能缺损程度,肢体运动、平衡及行走能力,日常生活自理能力,社会活动参与能力,是否需要他人照料及照料依赖程度,最终生存结局。得分范围 0~6 分,mRS≤2 分纳入预后良好组($n$=91),mRS≥3 分纳入预后不良组($n$=57)[9]。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 27.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 $t$ 检验;多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者认知障碍及预后不良的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Dickkopf-3、PDGFRβ 水平对 AIS 患者认知障碍及预后不良的预测价值。$P$<0.05 为差异有统计学意义。

## 2　结　果

2.1　认知障碍组与非认知障碍组临床资料及血清 Dickkopf-3、PDGFRβ 水平比较　认知障碍组入院 NIHSS 评分及 TC、PDGFRβ 水平高于非认知障碍组,入院 BI 评分及 HDL-C、Dickkopf-3 水平低于非认知障碍组($P$ 均<0.01);2 组其他临床资料比较,差异无统计学意义($P$ 均>0.05),见表 1。

**表 1**　非认知障碍组及认知障碍组患者临床资料及血清 Dickkopf-3、PDGFRβ 水平比较

**Tab.1**　Comparison of clinical data and serum Dickkopf-3 and PDGFRβ levels of patients in the non-cognitive impairment group and the cognitive impairment group

| 项　目 | 非认知障碍组($n$=106) | 认知障碍组($n$=42) | $\chi^2/t$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|
| 性别[例(%)] | | | 0.403 | 0.526 |
| 　男 | 69(65.09) | 25(59.52) | | |
| 　女 | 37(34.91) | 17(40.47) | | |
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 64.91±8.36 | 65.03±8.84 | 0.077 | 0.938 |
| BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m$^2$) | 23.11±1.63 | 23.42±1.69 | 1.032 | 0.304 |
| 饮酒史[例(%)] | 31(29.25) | 7(16.67) | 2.494 | 0.114 |
| 吸烟史[例(%)] | 52(49.06) | 25(59.52) | 1.320 | 0.251 |
| 高血压[例(%)] | 57(53.77) | 23(54.76) | 0.012 | 0.913 |
| 高血脂[例(%)] | 29(27.36) | 13(30.95) | 0.191 | 0.662 |
| 糖尿病[例(%)] | 31(29.25) | 17(40.48) | 1.731 | 0.188 |
| 发病至入院时间($\bar{x}\pm s$,h) | 6.58±2.11 | 6.81±2.35 | 0.579 | 0.567 |
| 收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg) | 141.59±10.52 | 144.27±11.86 | 1.347 | 0.180 |
| 舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg) | 84.92±13.18 | 85.11±14.27 | 0.077 | 0.939 |
| 入院 BI 评分($\bar{x}\pm s$,分) | 65.25±15.16 | 45.29±11.31 | 7.718 | <0.001 |
| 入院 NIHSS 评分($\bar{x}\pm s$,分) | 8.07±1.48 | 10.87±2.11 | 9.134 | <0.001 |
| 梗死部位[例(%)] | | | 0.781 | 0.854 |
| 　颞叶 | 18(16.98) | 7(16.67) | | |
| 　脑干或小脑 | 21(19.81) | 9(21.43) | | |
| 　基底节 | 35(33.02) | 11(26.19) | | |
| 　丘脑 | 32(30.19) | 15(35.71) | | |
| TOAST 分型[例(%)] | | | 0.213 | 0.995 |
| 　多发新发梗死灶 | 24(22.64) | 10(23.81) | | |
| 　小动脉闭塞型 | 16(15.09) | 7(16.67) | | |
| 　大动脉粥样硬化型 | 30(28.30) | 11(26.19) | | |
| 　心源性疾病型 | 32(30.19) | 12(28.57) | | |
| 　其他 | 4(3.77) | 2(4.76) | | |
| TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 4.11±0.95 | 4.72±0.69 | 3.781 | <0.001 |
| TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 1.86±0.40 | 1.88±0.37 | 0.280 | 0.780 |
| LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 2.53±0.48 | 2.58±0.51 | 0.561 | 0.575 |
| HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 1.07±0.11 | 0.89±0.12 | 8.744 | <0.001 |
| WBC($\bar{x}\pm s$,×10$^9$/L) | 6.35±1.87 | 6.47±1.92 | 0.349 | 0.727 |
| UA($\bar{x}\pm s$,μmol/L) | 271.32±49.87 | 263.47±52.45 | 0.851 | 0.396 |
| SCr($\bar{x}\pm s$,μmol/L) | 62.76±16.27 | 61.88±15.29 | 0.302 | 0.763 |
| FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 6.37±2.03 | 6.92±2.11 | 1.469 | 0.144 |
| Dickkopf-3($\bar{x}\pm s$,ng/L) | 781.30±102.60 | 502.90±89.10 | 16.403 | <0.001 |
| PDGFRβ($\bar{x}\pm s$,μg/L) | 1.03±0.24 | 2.11±0.73 | 13.551 | <0.001 |

2.2　不同预后 AIS 患者临床资料及血清 Dickkopf-3、PDGFRβ 水平比较　预后不良组发病至入院时间、入院 NIHSS 评分及 PDGFRβ 水平长于/高于预后良好组,入院 BI 评分及 Dickkopf-3 水平低于预后良好组($P$ 均<0.01);2 组其他临床资料比较,差异均无统计学意义($P$ 均>0.05),见表 2。

**表 2**　预后良好组和预后不良组患者临床资料及血清 Dickkopf-3、PDGFRβ 水平比较

**Tab.2**　Comparison of clinical data and serum levels of Dickkopf-3 and PDGFRβ between the good prognosis group and the poor prognosis group of patients

| 项　目 | 预后良好组（$n$=91） | 预后不良组（$n$=57） | $\chi^2/t$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|
| 性别[例(%)] | | | 0.963 | 0.326 |
| 　男 | 55(51.89) | 39(92.86) | | |
| 　女 | 36(33.96) | 18(42.86) | | |
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 64.87±8.42 | 65.19±8.65 | 0.223 | 0.824 |
| BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m$^2$) | 23.27±1.65 | 23.39±1.67 | 0.429 | 0.669 |
| 饮酒史[例(%)] | 25(23.58) | 13(30.95) | 0.856 | 0.355 |
| 吸烟史[例(%)] | 54(50.94) | 23(54.76) | 2.810 | 0.094 |
| 高血压[例(%)] | 55(51.89) | 25(59.52) | 0.706 | 0.401 |
| 高血脂[例(%)] | 28(26.42) | 14(33.33) | 0.708 | 0.400 |
| 糖尿病[例(%)] | 32(30.19) | 16(38.1) | 0.858 | 0.354 |
| 发病至入院时间($\bar{x}\pm s$,h) | 4.75±1.53 | 7.24±2.71 | 7.142 | <0.001 |
| 收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg) | 142.59±10.57 | 143.64±11.81 | 0.562 | 0.575 |
| 舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg) | 84.38±13.05 | 85.42±14.68 | 0.449 | 0.654 |
| 入院 BI 评分($\bar{x}\pm s$,分) | 68.36±14.29 | 47.86±12.07 | 9.002 | <0.001 |
| 入院 NIHSS 评分($\bar{x}\pm s$,分) | 7.95±1.37 | 11.54±2.25 | 12.073 | <0.001 |
| 梗死部位[例(%)] | | | 1.290 | 0.731 |
| 　颞叶 | 14(13.21) | 11(26.19) | | |
| 　脑干或小脑 | 17(16.04) | 13(30.95) | | |
| 　基底节 | 31(29.25) | 15(35.71) | | |
| 　丘脑 | 29(27.36) | 18(42.86) | | |
| TOAST 分型[例(%)] | | | 2.163 | 0.706 |
| 　多发新发梗死灶 | 21(19.81) | 13(30.95) | | |
| 　小动脉闭塞型 | 14(13.21) | 9(21.43) | | |
| 　大动脉粥样硬化型 | 26(24.53) | 15(35.71) | | |
| 　心源性疾病型 | 28(26.42) | 16(38.10) | | |
| 　其他 | 2(1.89) | 4(9.52) | | |
| TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 4.29±0.94 | 4.48±0.71 | 1.039 | 0.192 |
| TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 1.85±0.41 | 1.87±0.36 | 0.302 | 0.763 |
| LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 2.55±0.51 | 2.59±0.47 | 0.478 | 0.633 |
| HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 0.96±0.12 | 0.94±0.10 | 1.050 | 0.295 |
| WBC($\bar{x}\pm s$,×10$^9$/L) | 6.41±1.89 | 6.45±1.91 | 0.125 | 0.901 |
| UA($\bar{x}\pm s$,μmol/L) | 269.54±50.05 | 265.11±51.83 | 0.517 | 0.606 |
| SCr($\bar{x}\pm s$,μmol/L) | 62.11±16.42 | 62.04±15.17 | 0.026 | 0.979 |
| FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 6.42±2.01 | 6.87±2.13 | 1.295 | 0.197 |
| Dickkopf-3($\bar{x}\pm s$,ng/L) | 762.40±108.70 | 538.60±90.20 | 13.560 | <0.001 |
| PDGFRβ($\bar{x}\pm s$,μg/L) | 1.14±0.25 | 2.03±0.69 | 11.204 | <0.001 |

2.3　多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者认知障碍及预后不良的影响因素　以 AIS 患者发生认知障碍（赋值：是为“1”；否为“0”）及预后不良（赋值：是为“1”；否为“0”）为因变量，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：TC 高、入院 NIHSS 评分高、PDGFRβ 高是 AIS 患者发生认知障碍的危险因素，HDL-C 高、入院 BI 评分高、Dickkopf-3 高是保护因素（$P$<0.05 或 0.01）；发病至入院时间长、入院 NIHSS 评分高、PDGFRβ 高是 AIS 患者预后不良的危险因素，入院 BI 评分高、Dickkopf-3 高是保护因素（$P$<0.05 或 0.01），见表 3。

2.4　血清 Dickkopf-3、PDGFRβ 水平对 AIS 患者认知障碍及预后不良的预测价值　绘制血清 Dickkopf-3、PDGFRβ 水平预测 AIS 患者认知障碍和预后不良的 ROC 曲线，并计算曲线下面积（AUC），结果显示：血清 Dickkopf-3、PDGFRβ 水平单独及二者联合预测 AIS 患者认知障碍的 AUC 分别为 0.776、0.767、0.846，二者联合预测 AIS 患者认知障碍的 AUC 大于二者单独检测（$Z/P$=2.076/2.159、0.038/0.027）；血清 Dickkopf-3、PDGFRβ 水平单独及二者联合预测 AIS 患者预后不良的 AUC 分别为 0.786、0.769、0.866，二者联合预测 AIS 患者预后不良的 AUC 大于二者单独检测（$Z/P$=2.114/2.376、0.031/0.019），见表 4、图 1、2。

**表 4**　血清 Dickkopf-3、PDGFRβ 水平对 AIS 患者认知障碍及预后不良的预测价值

**Tab.4**　The predictive value of serum Dickkopf-3 and PDGFRβ levels for the occurrence of cognitive impairment and poor prognosis in patients with AIS

| 指　标 | 截断值 | $AUC$ | 95%$CI$ | 敏感度 | 特异度 | 约登指数 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 认知障碍 | | | | | | |
| 　Dickkopf-3 | 589.30 ng/L | 0.776 | 0.701～0.850 | 0.786 | 0.805 | 0.591 |
| 　PDGFRβ | 1.83 μg/L | 0.767 | 0.674～0.861 | 0.773 | 0.833 | 0.606 |
| 　二者联合 | | 0.846 | 0.783～0.909 | 0.857 | 0.688 | 0.545 |
| 预后不良 | | | | | | |
| 　Dickkopf-3 | 567.50 ng/L | 0.786 | 0.711～0.861 | 0.807 | 0.816 | 0.623 |
| 　PDGFRβ | 1.67 μg/L | 0.769 | 0.687～0.851 | 0.795 | 0.842 | 0.637 |
| 　二者联合 | | 0.866 | 0.807～0.926 | 0.877 | 0.693 | 0.570 |

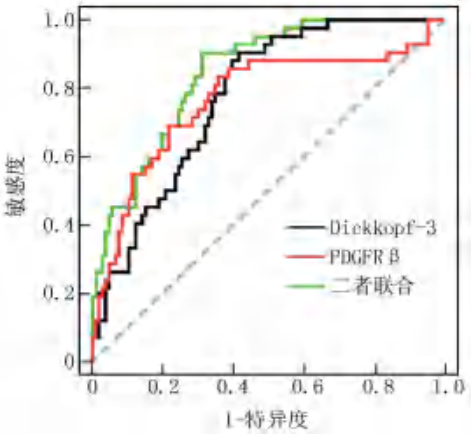



**图 1**　血清 Dickkopf-3、PDGFRβ 水平预测 AIS 患者认知障碍的 ROC 曲线

**Fig.1**　ROC curve of serum Dickkopf-3 and PDGFRβ levels in predicting the occurrence of cognitive impairment in patients with AIS

**表 3**　多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者发生认知障碍及预后不良的影响因素

**Tab.3**　Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors for cognitive impairment and poor prognosis in AIS patients

| 自变量 | *β* 值 | *SE* 值 | *Wald* 值 | *P* 值 | *OR* 值 | 95%*CI* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 认知障碍 | | | | | | |
| 发病至入院时间长 | 0.424 | 0.263 | 2.118 | 0.113 | 1.528 | 0.912~2.558 |
| TC 高 | 0.753 | 0.284 | 4.761 | 0.009 | 2.123 | 1.216~3.704 |
| HDL-C 高 | −0.645 | 0.319 | 4.132 | 0.045 | 0.525 | 0.280~0.980 |
| 入院 BI 评分高 | −0.573 | 0.205 | 4.905 | 0.006 | 0.564 | 0.377~0.842 |
| 入院 NIHSS 评分高 | 1.182 | 0.337 | 5.617 | 0.001 | 3.261 | 1.684~6.312 |
| Dickkopf-3 高 | −0.713 | 0.115 | 7.376 | <0.001 | 0.490 | 0.391~0.614 |
| PDGFRβ 高 | 0.763 | 0.213 | 5.692 | <0.001 | 2.145 | 1.412~3.255 |
| 预后不良 | | | | | | |
| 发病至入院时间长 | 0.817 | 0.312 | 4.729 | 0.010 | 2.264 | 1.228~4.172 |
| TC 高 | 0.376 | 0.254 | 1.989 | 0.145 | 1.456 | 0.885~2.396 |
| HDL-C 高 | −0.281 | 0.159 | 2.471 | 0.083 | 0.755 | 0.597~0.953 |
| 入院 BI 评分高 | −0.594 | 0.179 | 5.428 | 0.001 | 0.552 | 0.388~0.784 |
| 入院 NIHSS 评分高 | 1.145 | 0.354 | 5.344 | 0.002 | 3.142 | 1.570~6.289 |
| Dickkopf-3 高 | −0.679 | 0.217 | 5.311 | 0.002 | 0.507 | 0.331~0.775 |
| PDGFRβ 高 | 0.728 | 0.292 | 4.603 | 0.014 | 2.071 | 1.168~3.670 |

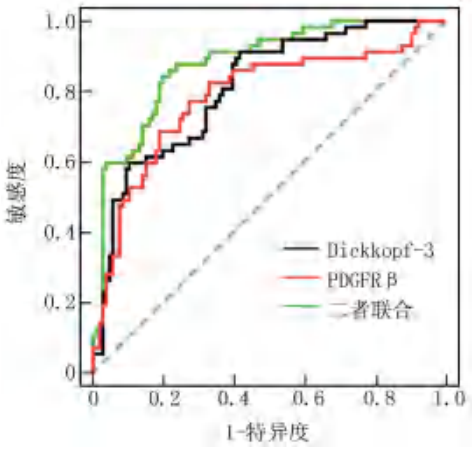



**图 2**　血清 Dickkopf-3、PDGFRβ 水平预测 AIS 患者预后不良的 ROC 曲线

**Fig.2**　ROC curve of serum Dickkopf-3 and PDGFRβ levels for predicting poor prognosis in patients with AIS

## 3　讨　论

急性缺血脑卒中是由于局部脑组织血流中断，病变区域灌注不足、脑组织缺氧，最终造成神经元坏死并出现相应神经功能缺损，严重影响患者的生活质量[10]。随着中老年人口比例持续上升，脑卒中危险因素的流行以及预后的管理不当，导致脑卒中疾病负担日益增加。缺血性脑卒中患者通常出现脑卒中后认知功能障碍，而且卒中后认知障碍的发病率可达 20%以上，患者会出现执行功能障碍、记忆障碍、注意力障碍、视空间障碍等各种认知功能的减退，若不进行及时干预，卒中后认知障碍患者的认知功能可能出现恶化，甚至进展为卒中痴呆，因此及早诊断和治疗至关重要[11-13]。另外，在急性缺血性脑卒中患者中，由于神经功能受损导致不良结局的发生率在 25%以上，尽早识别早期功能预后风险高的患者，确定快速可靠的标志物，可以优化急性缺血性脑卒中功能结局的风险分层[14]。

Dickkopf-3 是一种分泌型糖蛋白，编码基因位于染色体 11p15.3 上，相对分子质量约为 3 813 kDa，是 Dickkopf 家族的一员[15]。Dickkopf-3 分子与 Dickkopf-1、Dickkopf-2 和 Dickkopf-4 家族成员不同，除了 2 个进化保守富半胱氨酸结构域，还含有 1 个 N 端信号肽，而且 Dickkopf-3 的编码基因也不与其他成员共享同一组染色体[16]。Dickkopf-3 通过 Wnt/β-catenin 途径参与各种细胞过程，在细胞的生长增殖、凋亡、分化、免疫调节等过程中充当关键因子，并广泛表达于大脑、心脏、肺脏、肝脏、肾脏等组织[17]。Dickkopf-3 在多种神经系统疾病中也被广泛应用，研究表明，Dickkopf-3 在缺血性卒中患者中下调，并显示出作为预测急性缺血性脑卒中患者终末神经病变的生物标志物的潜力，Dickkopf-3 的过表达有助于神经恢复，并减轻大脑中动脉持续性栓塞模型小鼠的脑损伤[18]。本研究结果显示，认知障碍组患者血清中 Dickkopf-3、HDL-C 水平及入院 BI 评分显著低于非认知障碍组，预后不良组患者血清中 Dickkopf-3 水平及入院 BI 评分低于预后良好组，Dickkopf-3、HDL-C、入院 BI 评分均是影响急性缺血性脑卒中患者认知障碍的保护因素，Dickkopf-3、入院 BI 评分是影响急性缺血脑卒中患者预后不良的保护因素，对急性缺血性脑卒中患者认知障碍和不良

预后均具有预测价值。说明 Dickkopf-3 低水平不仅与认知障碍发生相关,还与不良预后相关,提示其在卒中后神经修复和长期恢复中可能扮演重要角色。王淑存等[19]研究表明,急性缺血性脑卒中患者血清 Dickkopf-3 水平降低,与病情加重和神经功能结局不良相关,Dickkopf-3 与 Homer1 二者联合预测急性缺血性脑卒中患者神经功能结局的效能较高。也有研究报道,血清 Dickkopf-3 可能是急性缺血性脑卒中患者神经功能恶化的潜在预测生物标志物,且低水平的 Dickkopf-3 与住院病死率增加独立相关[20]。

PDGFRβ 是血小板衍生生长因子受体家族的一个亚型,作为一种重要的细胞信号转导分子,在神经血管单元功能和维持血脑屏障的完整性中起着至关重要的作用,PDGFRβ 的异常表达与缺血性脑损伤的关系密切[21-22]。本研究发现,认知障碍组患者血清 PDGFRβ、TC 水平及入院 NIHSS 评分明显高于非认知障碍组,预后不良组患者血清中 PDGFR β 水平及发病至入院时间、入院 NIHSS 评分明显高于预后良好组,PDGFRβ 与 TC、入院 NIHSS 评分均为影响患者认知障碍的危险因素,PDGFRβ 与发病至入院时间、入院 NIHSS 评分均为影响患者预后的危险因素,对患者认知障碍和不良预后均具有预测价值[23-24]。说明 PDGFRβ 有望成为一个辅助性的血液生物标志物,用于早期识别 AIS 后认知障碍和不良预后的高风险患者。相关研究表明,血清 PDGFRβ 与 AIS 的发生存在着相关性,PDGFRβ 可作为 AIS 病情、预后的一种预测因子[25]。本研究还发现,血清 Dickkopf-3、PDGFRβ 联合检测预测急性缺血脑卒中患者认知障碍及不良预后的 AUC 均明显高于二者单独检测,有助于临床医师对高危患者进行识别和管理,改善患者的认知障碍及预后。

## 4 结 论

综上所述,血清中 Dickkopf-3 降低和 PDGFRβ 升高与 AIS 患者认知障碍和不良预后的关系密切,可能成为卒中后认知障碍和不良预后的潜在标志物,有助于改善患者的管理和治疗策略。本研究也存在一定的不足之处,样本量少,属于单中心的研究,后续还需要大样本量和多中心前瞻性的研究,并探讨 Dickkopf-3、PDGFRβ 在急性缺血性脑卒中后认知障碍和预后中的相关机制,以评估其普适性、稳定性和制定更好的预防策略,改善患者的认知障碍和预后。

**利益冲突**:所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

郭银玲:设计研究方案,论文撰写;王建桥、何涛:论文修改,论文终审;孙楠:进行统计学分析;徐彩娜:实施研究过程,数据收集及整理

**参考文献**

[1] Sharma R, Lee K. Advances in treatments for acute ischemic stroke [J]. BMJ, 2025, 32 (11): 389-397. DOI: 10.1136/bmj-2023-076161.

[2] Travers J, Bazaar C. Nursing management of acute ischemic stroke [J]. Nursing Made Incredibly Easy, 2024, 22(5): 146-152. DOI: 10.1097/nme.00073.

[3] Zheng PF, Rong JJ, Zheng ZF, et al. Investigating the causal effect of Dickkopf-1 on coronary artery disease and ischemic stroke: A Mendelian randomization study [J]. Aging, 2023, 15 (18): 9797-9808. DOI: 10.18632/aging.205050.

[4] Busceti CL, Carrizzo A, Bianchi F, et al. Role of Dickkopf-3 in blood pressure regulation in mice and hypertensive rats [J]. Circ Res, 2023, 132 (11): 1489-1504. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321744.

[5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性卒中诊治指南 2023[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57 (6): 523-559. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240410-00221.

[6] 胡周全,江朋,唐勇,等. 全身免疫炎症指数及美国国立卫生研究院卒中量表评分对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后短期预后的评估效力分析[J]. 华西医学,2024,39(5):699-704. DOI:10.7507/1002-0179.202311160.

[7] 施加加,孙悦,孙莹,等. 简短版扩展 Barthel 指数量表的编制及心理计量学分析[J]. 中华物理医学与康复杂志,2025,47(3):198-203. DOI:10.3760/cma.j.cn421666-20240914-00749.

[8] 庞婷,张亚萍,陈仁伟,等. 简短版蒙特利尔认知评估量表在社区中老年人群中判别认知障碍的有效性及成本结果分析[J]. 中国医学科学院学报,2025,47(3):382-389. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.16242.

[9] 熊兵,王康,桂红,等. FVH-DWI 不匹配与脑梗死后认知功能障碍发生及预后的相关性研究[J]. 卒中与神经疾病,2024,31(6):541-546,556. DOI:10.3969/j.issn.1007-0478.2024.06.006.

[10] 阮洁贞,李毅,欧念飞,等. 血管内治疗急性缺血脑卒中不良预后的相关因素及其风险模型构建[J]. 血管与腔内血管外科杂志,2025,11(5):696-700,710.DOI:10.19418/j.cnki.issn2096-0646.

[11] 王昕瑶,王玺博,魏然. 多种血液学指标预测中老年急性缺血性脑卒中后认知功能障碍[J]. 卒中与神经疾病, 2025,32(1):22-26.DOI:10.3969/j.issn.1007-0478.2025.01.004.

[12] 王一丹,张小兔,曲子涵,等. 基于 Citespace 的脑卒中后认知功能障碍研究热点与趋势的可视化分析[J]. 河北医药, 2024,46(12):1883-1889. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2024.12.027.

[13] Khan R, Devlin P, Urayama A, et al. Models and mechanisms of post-stroke dementia and cognitive impairment [J]. Front Stroke, 2025,41(4):1563-1571. DOI:10.3389/fstro.2025.1563924.

[14] Lu J, Yassin MM, Guo Y, et al. Ischemic perfusion radiomics: Assessing neurological impairment in acute ischemic stroke [J]. Front Neurol, 2024, 33 (17): 615-624. DOI: 10.3389/fneur.2024.1441055.

(下转 1182 页)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.005

论著 · 临床

# 血清 ALDOC、SNTF、NSE 表达与重症脑挫伤患者预后的关系分析

李梦，刘建中，姚慧芳，陈丽薇，毋少华

基金项目：河南省医学科技攻关计划联合共建项目（LHGJ20240013）

作者单位：472000　河南三门峡，黄河三门峡医院神经重症科（李梦、陈丽薇、毋少华），神经外科（刘建中），神经内科（姚慧芳）
通信作者：刘建中，E-mail：18639881179@163.com

【摘　要】 **目的**　探讨血清醛糖酶 C（ALDOC）、αⅡ-谱蛋白 N 端片段（SNTF）、神经元特异性烯醇化酶（NSE）表达与重症脑挫伤（CC）患者预后的关系。**方法**　选取 2023 年 2 月—2026 年 2 月黄河三门峡医院收治的 CC 患者 333 例，根据病情程度将 CC 患者分为轻症组 78 例、中症组 95 例、重症组 160 例；根据 28 d 预后将重症 CC 患者分为预后不良亚组 81 例和预后良好亚组 79 例。采用酶联免疫吸附法检测血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平；Spearman 秩相关系数分析 CC 患者血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平与病情程度的相关性；多因素 Logistic 回归分析重症 CC 患者预后不良的影响因素；ROC 曲线分析血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平对重症 CC 患者预后不良的预测效能。**结果**　轻症组、中症组、重症组 CC 患者血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平依次升高（$F/P$ = 169.912/<0.001、200.003/<0.001、26.810/<0.001）；CC 患者血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平均与病情程度呈正相关（$r_s/P$ = 0.731/<0.001、0.689/<0.001、0.739/<0.001）；与预后良好亚组比较，预后不良亚组患者瞳孔散大比例、基底池异常比例、中线移位≥5 mm 比例高，年龄大，GCS 评分低，血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平高（$\chi^2/P$ = 9.489/0.002、7.936/0.005、8.472/0.004，$t/P$ = 2.779/0.006、2.496/0.014、6.475/<0.001、6.582/<0.001、3.161/0.002）；瞳孔散大、基底池异常、中线移位≥5 mm、ALDOC 升高、SNTF 升高、NSE 升高为重症 CC 患者预后不良的独立危险因素［$OR$（95%$CI$）= 3.499（1.321～9.270）、2.859（1.032～7.920）、2.395（1.089～5.264）、3.421（1.976～5.925）、1.144（1.078～1.214）、1.327（1.164～1.513）］，GCS 评分高为独立保护因素［$OR$（95%$CI$）= 0.288（0.126～0.657）］；血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平单独及三者联合预测重症 CC 患者预后不良的 AUC 分别为 0.764、0.771、0.746、0.915，三者联合优于各自单独预测效能（$Z/P$ = 4.412/<0.001、4.377/<0.001、4.897/<0.001）。**结论**　CC 患者血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平升高，且与病情加重密切相关，三者均为重症 CC 患者预后不良的独立预测因子，联合检测的预测效能较高。

【关键词】 脑挫伤，重症；醛糖酶 C；αⅡ-谱蛋白 N 端片段；神经元特异性烯醇化酶；预后
【中图分类号】 R651.1+5　　【文献标识码】 A

**Relationship between serum ALDOC, SNTF, and NSE levels and prognosis in patients with severe cerebral contusion**

*Li Meng**, *Liu Jianzhong*, *Yao Huifang*, *Chen Liwei*, *Wu Shaohua*. **Department of Neurocritical Care*, *Yellow River Sanmenxia Hospital*, *Henan*, *Sanmenxia* 472000, *China*

*Funding program*: *Joint Construction Project of Henan Medical Science and Technology Research Plan* (*LHGJ*20240013)

*Corresponding author*: *Liu Jianzhong*, *E-mail*: 18639881179@163.com

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the relationship between the expression of serum aldolase C (ALDOC), αⅡ-spectrin N-terminal fragment (SNTF), and neuron-specific enolase (NSE) and the prognosis of patients with severe cerebral contusion (CC). **Methods**　A total of 333 patients with CC admitted to Sanmenxia Hospital of the Yellow River from February 2023 to February 2026 were selected and divided into a mild group (78 cases), a moderate group (95 cases), and a severe group (160 cases) according to disease severity. Serum levels of ALDOC, SNTF, and NSE were detected, and the correlation between serum ALDOC, SNTF, and NSE levels and the condition of patients with CC was analyzed. According to the 28-day prognosis, patients with severe CC were divided into a poor prognosis group and a good prognosis group. The influencing factors of prognosis and the predictive efficacy of serum ALDOC, SNTF, and NSE levels in patients with severe CC were analyzed. **Results**　Serum levels of ALDOC, SNTF, and NSE increased progressively across the mild, moderate, and severe

groups ($F/P$= 169.912/<0.001, 200.003/<0.001, 26.810/<0.001). Serum levels of ALDOC, SNTF, and NSE in patients with CC were positively correlated with disease severity ($r_s/P$ = 0.731/<0.001, 0.689/<0.001, 0.739/<0.001). The 28-day poor prognosis rate among the 160 patients with severe CC was 50.63% (81/160). Compared with the good prognosis group, patients in the poor prognosis group were older and had higher proportions of pupillary dilation, abnormal basal cisterns, and midline shift ≥5 mm, lower Glasgow Coma Scale (GCS) scores, and higher serum ALDOC, SNTF, and NSE levels ($\chi^2/t/P$= 2.779/0.006, 9.489/0.002, 7.936/0.005, 8.472/0.004, 2.496/0.014, 6.475/<0.001, 6.582/<0.001, and 3.161/0.002). Mydriasis, abnormal basal cisterns, midline shift ≥5 mm, elevated ALDOC, elevated SNTF, and elevated NSE were independent risk factors for poor prognosis in patients with severe CC [*OR* (95% *CI*) = 3.499 (1.321-9.270), 2.859 (1.032-7.920), 2.395 (1.089-5.264), 3.421 (1.976-5.925), 1.144 (1.078-1.214), 1.327 (1.164-1.513)], and a high GCS score was an independent protective factor [*OR* (95% *CI*) = 0.288 (0.126-0.657)]. The AUCs of serum ALDOC, SNTF, NSE, and their combination for predicting poor prognosis in patients with severe CC were 0.764, 0.771, 0.746, and 0.915, respectively. The combined prediction was superior to each individual marker ($Z/P$ = 4.412/<0.001, 4.377/<0.001, 4.897/<0.001). **Conclusion** Elevated serum ALDOC, SNTF, and NSE levels are associated with disease aggravation in patients with CC. They are independent predictors of poor prognosis in patients with severe CC, and their combined application demonstrates higher predictive value.

**【Key words】** Severe cerebral contusion; Aldolase C; α Ⅱ-spectrin N-terminal fragment; Neuron-specific enolase; Prognosis

脑挫伤(cerebral contusion, CC)是创伤性颅脑损伤(traumatic brain injury, TBI)中常见且较严重的类型,重症 CC 更是导致患者死亡和长期致残的重要原因[1-2]。因此,早期识别重症 CC 患者对预后评估具有重要意义。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)作为经典的神经元损伤标志物,虽与 CC 患者病情及预后相关,但其临床评估价值有限[3]。神经炎性反应在 CC 继发性损伤过程中发挥重要作用[4]。醛缩酶 C(aldolase C, ALDOC)是一种糖酵解酶,其水平升高与星形胶质细胞损伤加重相关[5]。蛋白质组学分析发现,血清 ALDOC 在大鼠 TBI 模型中表达升高[6]。αⅡ-谱蛋白 N 端片段(αⅡ-spectrin N-terminal fragment, SNTF)是一种代谢产物,其水平升高提示轴突结构破坏及神经元功能受损[7]。研究发现,TBI 患者及动物模型脑组织中的 SNTF 阳性轴突与弥漫性轴索损伤密切相关[8]。本研究拟分析 CC 患者血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平与病情及预后的相关性,以期为早期干预提供新的依据,报道如下。

## 1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2023 年 2 月—2026 年 2 月黄河三门峡医院收治的 CC 患者 333 例,根据病情程度[格拉斯哥昏迷量表评分[9](Glasgow coma scale, GCS)]将 CC 患者分为轻症组(13~15 分,78 例)、中症组(9~12 分,95 例)、重症组(3~8 分,160 例)。轻症组:男 50 例,女 28 例,年龄 20~79(51.24±11.65)岁;中症组:男 56 例,女 39 例,年龄 20~80(51.56±11.53)岁;重症组:男 101 例,女 59 例,年龄 25~81(52.74±12.16)岁。3 组性别与年龄比较,差异无统计学意义($P$>0.05),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(EC2022111),患者家属知情同意并签署知情同意书。

1.2　病例选择标准　(1)纳入标准:①年龄≥18 岁;②经头颅 CT/MR 确诊 CC;③受伤至入院时间≤12 h;④有完整的临床资料。(2)排除标准:①2 周内使用过免疫抑制剂者;②妊娠及哺乳期妇女;③合并卒中史或合并脑膜炎、癫痫、阿尔茨海默病等神经系统疾病或精神疾病者;④恶性肿瘤患者;⑤自身免疫性疾病、血液系统疾病者。

1.3　观测指标与方法

1.3.1　临床资料收集:收集患者性别、年龄、烟酒史、基础疾病、损伤原因、受伤至入院时间、瞳孔散大、蛛网膜下腔出血、基底池异常、中线移位≥5 mm、颅腔积气、颅底骨折、GCS 评分和入院时 WBC、CRP 等临床资料。

1.3.2　血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平检测:于入院当日采集患者空腹肘静脉血 3 ml,离心留取血清。采用酶联免疫吸附法检测 ALDOC(武汉科鹿生物科技有限责任公司试剂盒,货号 P09972)、NSE(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司试剂盒,货号 E-EL-H1047);采用电化学发光免疫分析法检测 SNTF 水平,检测方法参照文献[10],以 Meso Scale Discovery 电化学发光平台为基础,以 Abcam 公司的 D8/B7 单克隆抗体作为捕获抗体,采用 SNTF 裂解位点特异性抗体进行检测。

1.3.3　重症 CC 患者预后评估及分组:根据入院后 28 d预后将重症 CC 患者分为预后不良亚组 81 例和预后良好亚组 79 例,预后不良定义为格拉斯哥预后量表评分≤3 分[11]。

1.4　统计学方法　应用 SPSS 28.0 软件处理数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用 $F$ 检验;Spearman 秩相关系数分析 CC 患者血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平与病情程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析重症 CC 患者预后不良的影响因素;ROC 曲线分析血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平对重症 CC 患者预后不良的预测效能。$P$<0.05 为差异有统计学意义。

## 2　结　果

2.1　不同病情程度 CC 患者血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平比较　轻症组、中症组、重症组 CC 患者血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平依次升高,差异有统计学意义($P$<0.001),见表 1。

**表 1**　轻症组、中症组、重症组 CC 患者血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平比较　($\bar{x}\pm s$, μg/L)

**Tab.1**　Comparison of serum ALDOC, SNTF, and NSE levels among patients with different severities of cerebral contusion

| 组　别 | 例数 | ALDOC | SNTF | NSE |
|---|---|---|---|---|
| 轻症组 | 78 | 3.97±0.87 | 43.97±9.10 | 22.57±8.13 |
| 中症组 | 95 | 4.92±1.03 | 61.95±6.68 | 29.85±10.66 |
| 重症组 | 160 | 6.51±1.14 | 69.04±10.20 | 34.85±14.47 |
| $F$ 值 | | 169.912 | 200.003 | 26.810 |
| $P$ 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2　血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平与 CC 患者病情程度的相关性　Spearman 相关性分析显示,CC 患者血清ALDOC、SNTF、NSE 水平均与病情程度呈正相关($r_s$/$P$=0.731/<0.001、0.689/<0.001、0.739/<0.001)。

2.3　不同预后重症 CC 患者临床资料及血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平比较　重症 CC 患者 160 例的 28 d 预后不良率为 50.63%(81/160)。与预后良好亚组比较,预后不良亚组患者年龄大,瞳孔散大比例、基底池异常比例、中线移位≥5 mm 比例高,GCS 评分低,血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平高($P$<0.05),见表 2。

2.4　多因素 Logistic 回归分析重症 CC 患者预后不良的影响因素　以重症 CC 患者预后不良为因变量(赋值:是为"1";否为"0"),以上述结果中 $P$<0.05 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:瞳孔散大、基底池异常、中线移位≥5 mm、ALDOC 升高、SNTF 升高、NSE 升高为重症 CC 患者预后不良的独立危险因素,GCS 评分高为独立保护因素($P$<0.05),见表 3。

**表 2**　预后良好亚组与预后不良亚组重症 CC 患者临床资料及血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平比较

**Tab.2**　Comparison of clinical characteristics and serum ALDOC, SNTF, and NSE levels between severe cerebral contusion patients with different prognoses

| 项　目 | 预后良好亚组($n$=79) | 预后不良亚组($n$=81) | $\chi^2/t$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|
| 性别[例(%)] | | | 0.488 | 0.485 |
| 　男 | 52(65.82) | 49(60.49) | | |
| 　女 | 27(34.18) | 32(39.51) | | |
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 50.09±11.48 | 55.32±12.31 | 2.779 | 0.006 |
| 吸烟史[例(%)] | 30(37.97) | 34(41.98) | 0.267 | 0.606 |
| 饮酒史[例(%)] | 20(25.32) | 25(30.86) | 0.609 | 0.435 |
| 基础疾病[例(%)] | | | | |
| 　稳定型冠心病 | 16(20.25) | 20(24.69) | 0.452 | 0.501 |
| 　糖尿病 | 10(12.66) | 13(16.05) | 0.374 | 0.541 |
| 　高血压 | 24(30.38) | 29(35.80) | 0.531 | 0.466 |
| 损伤原因[例(%)] | | | 1.606 | 0.658 |
| 　打击 | 8(10.13) | 7(8.64) | | |
| 　高处坠落 | 28(35.44) | 24(29.63) | | |
| 　交通事故 | 38(48.10) | 41(50.62) | | |
| 　其他 | 5(6.33) | 9(11.11) | | |
| 受伤至入院时间($\bar{x}\pm s$,h) | 3.23±1.38 | 3.64±1.43 | 1.845 | 0.670 |
| 瞳孔散大[例(%)] | 17(21.52) | 36(44.44) | 9.489 | 0.002 |
| 蛛网膜下腔出血[例(%)] | 39(49.37) | 47(58.02) | 1.206 | 0.272 |
| 基底池异常[例(%)] | 21(26.58) | 39(48.15) | 7.936 | 0.005 |
| 中线移位≥5 mm[例(%)] | 24(30.38) | 43(53.09) | 8.472 | 0.004 |
| 颅腔积气[例(%)] | 16(20.25) | 21(25.93) | 0.724 | 0.395 |
| 颅底骨折[例(%)] | 23(29.11) | 28(34.57) | 0.548 | 0.459 |
| GCS 评分($\bar{x}\pm s$,分) | 6.87±2.53 | 5.95±2.12 | 2.496 | 0.014 |
| WBC($\bar{x}\pm s$,×10$^9$/L) | 13.35±3.63 | 14.08±3.71 | 1.256 | 0.211 |
| CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L) | 33.14±11.44 | 36.35±13.85 | 1.596 | 0.112 |
| ALDOC($\bar{x}\pm s$,μg/L) | 5.98±1.09 | 7.02±0.95 | 6.475 | <0.001 |
| SNTF($\bar{x}\pm s$,μg/L) | 64.26±9.15 | 73.70±8.99 | 6.582 | <0.001 |
| NSE($\bar{x}\pm s$,μg/L) | 31.80±10.98 | 37.82±13.00 | 3.161 | 0.002 |

2.5　血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平对重症 CC 患者预后不良的预测效能　绘制血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平预测重症 CC 患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平单独及三者联合预测重症 CC 患者预后不良的 AUC 分别为 0.764、0.771、0.746、0.915,三者联合优于各自单独预测效能($Z$/$P$ = 4.412/<0.001、4.377/<0.001、4.897/<0.001),见表 4、图 1。

## 3　讨　论

CC 是指外力作用下引起的脑实质局部出血或挫裂性损伤,常伴随严重神经功能损害,尤其是重症 CC 患者,常因脑组织破坏、颅内压升高、弥漫性轴突损伤等导致病情快速进展,致死、致残率较高[12]。尽管近年来脱水降颅压、镇静镇痛、手术清除血肿等综合治疗措施取得一定进展,但由于重症 CC 患者继发性脑损

**表 3**　多因素 Logistic 回归分析重症 CC 患者预后不良的影响因素

**Tab. 3**　Multivariate Logistic regression analysis of factors associated with poor prognosis in patients with severe cerebral contusion

| 自变量 | *β* 值 | *SE* 值 | *Wald* 值 | *P* 值 | *OR* 值 | 95%*CI* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 年龄大 | 0.754 | 0.522 | 2.086 | 0.149 | 2.125 | 0.764～5.913 |
| 瞳孔散大 | 1.252 | 0.497 | 6.347 | 0.012 | 3.499 | 1.321～9.270 |
| 基底池异常 | 1.051 | 0.520 | 4.083 | 0.043 | 2.859 | 1.032～7.920 |
| 中线移位≥5 mm | 0.873 | 0.402 | 4.722 | 0.030 | 2.395 | 1.089～5.264 |
| GCS 评分高 | −1.245 | 0.421 | 8.745 | 0.003 | 0.288 | 0.126～0.657 |
| ALDOC 高 | 1.230 | 0.280 | 19.279 | <0.001 | 3.421 | 1.976～5.925 |
| SNTF 高 | 0.135 | 0.030 | 19.962 | <0.001 | 1.144 | 1.078～1.214 |
| NSE 高 | 0.283 | 0.067 | 17.931 | <0.001 | 1.327 | 1.164～1.513 |

**表 4**　血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平对重症 CC 患者预后不良的预测效能

**Tab.4**　Predictive performance of serum ALDOC, SNTF, and NSE levels for poor prognosis in patients with severe cerebral contusion

| 指　标 | 截断值 | *AUC* | 95%*CI* | 敏感度 | 特异度 | 约登指数 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ALDOC | 6.57 μg/L | 0.764 | 0.691～0.828 | 0.753 | 0.671 | 0.424 |
| SNTF | 70.93 μg/L | 0.771 | 0.698～0.834 | 0.679 | 0.785 | 0.464 |
| NSE | 35.13 μg/L | 0.746 | 0.672～0.812 | 0.864 | 0.494 | 0.358 |
| 三者联合 | | 0.915 | 0.861～0.953 | 0.827 | 0.873 | 0.701 |

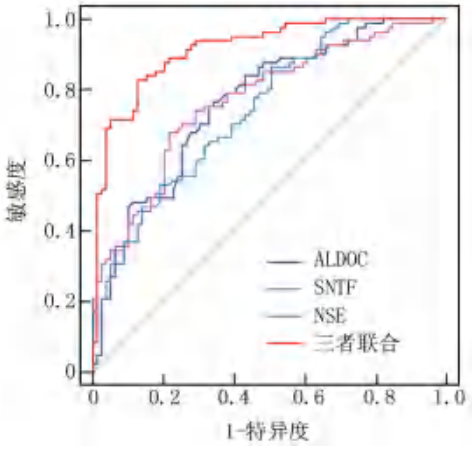



**图 1**　血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平预测重症 CC 患者预后不良的 ROC 曲线

**Fig.1**　ROC curve of serum ALDOC, SNTF, and NSE levels for predicting poor prognosis in patients with severe cerebral contusion

伤过程复杂，整体预后较差[13]。因此，早期准确评估 CC 患者病情并预测重症 CC 患者预后，对指导个体化治疗和改善预后的意义重大。

CC 过程中原发性机械损伤可破坏神经元及轴突结构，诱发强烈炎性反应、氧化应激及能量代谢紊乱，诱导神经元凋亡、坏死并增强血脑屏障破坏，从而促进继发性脑损伤进展[4]。ALDOC 是主要由星形胶质细胞表达的一种参与糖酵解的脑型醛缩酶，当星形胶质细胞结构被破坏则会导致胞内 ALDOC 释放进入细胞外间隙和体液，因此其被认为是反映星形胶质细胞损伤的重要标志物[14]。一项前瞻性队列研究也指出，轻度 TBI 患者血清 ALDOC 水平升高，且与脑部 CT 扫描的病理变化显著相关，对轻度 TBI 具有一定诊断价值[15]。但既往研究多集中于 TBI 患者，对 CC 尤其是重症 CC 患者的预后评估研究较少。本研究发现，CC 患者血清 ALDOC 水平随着病情加重而升高，且是重症 CC 患者预后不良的独立危险因素。这与既往报道中 TBI 患者 ALDOC 表达升高的结果一致[15]。CC 发生后，原发性机械损伤及继发性损伤能破坏星形胶质细胞膜结构，使胞内 ALDOC 迅速释放至细胞外间隙，并通过受损的血脑屏障进入外周循环，导致血清 ALDOC 水平随着 CC 患者病情加重而升高。一方面，血清 ALDOC 水平升高提示星形胶质细胞存在严重损害，导致重症 CC 患者预后降低；另一方面，ALDOC 在维持脑内能量代谢稳态、清除谷氨酸及维持离子平衡方面具有重要作用，星形胶质细胞内 ALDOC 减少可破坏细胞内糖酵解过程，导致能量供应不足并诱发兴奋性氨基酸毒性反应，进一步加重神经元损伤，从而降低重症 CC 患者预后[16-17]。

SNTF 是主要来源于神经元轴突细胞骨架结构的一种特异性 N 端片段，神经轴突细胞受损时，机械性剪切力及继发性钙超载能激活钙蛋白酶系统，使轴突内 αⅡ-谱蛋白降解并产生 SNTF 进入细胞外环境，因此被作为反映轴突损伤的重要标志物[7]。Johnson 等[8]报道，TBI 患者轴突 SNTF 蛋白呈阳性。Siman 等[18]还指出，血清 SNTF 水平在轻度 TBI 后 24 h 内升高 92%，有助于轻度 TBI 患者诊断，同时与脑功能障碍加重相关。但既往研究多集中于轻度 TBI 患者，关于血清 SNTF 水平对 CC 患者的临床价值报道较少。本研究发现，CC 患者血清 SNTF 水平随着病情加重而升高，且是重症 CC 患者预后不良的独立危险因素，这符合既往报道结果[8,19]。考虑原因是，CC 相关损伤可导致轴突牵拉性损伤，细胞内钙离子大量内流并激活钙蛋白酶，使 αⅡ-谱蛋白裂解形成 SNTF 并释放入细胞外间隙，导致血清 SNTF 水平随着 CC 患者病情加重而升高。血清 SNTF 升高不仅提示轴突细胞骨架结构发生不可逆损害，同时轴突结构破坏还能引起神经网络连接中断及突触功能紊乱，影响神经信号整合和传递，

可进一步加重神经功能缺损，导致重症 CC 患者预后不良[19-20]。

NSE 是主要表达于中枢神经系统神经元及神经内分泌细胞胞质中的一种糖酵解关键酶，参与细胞能量代谢过程，当神经元细胞膜完整性被破坏时，胞内 NSE 释放入细胞外间隙并进入外周循环，是反映神经元损伤的经典标志物[21]。本研究结果显示，血清 NSE 水平升高与 CC 患者病情加重及重症 CC 患者预后不良相关，这与既往研究报道其对 TBI 患者的临床意义相似[21-22]。但 NSE 主要反映神经元损伤，难以精确反映胶质细胞及轴突等脑组织轻微损伤，对 TBI 患者预后的预测效能不足[3,23-24]。本研究 ROC 曲线显示，血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平预测重症 CC 患者预后的 AUC 分别为 0.764、0.771、0.746，也提示单一 NSE 的预测效能有限，而新型指标血清 ALDOC、SNTF 水平具备更高的预测效能。血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平联合预测重症 CC 患者预后的 AUC 显著增加至 0.915，与陈瑶等[25]基于常规临床资料构建预测模型的 0.91，和韩冰莎等[26]基于局部脑氧饱和度、经颅多普勒超声监测参数构建列线图预测模型的 0.90 相近。这说明血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平联合对重症 CC 患者预后具有较高的预测效能，可能与 3 个指标分别反映不同类型神经组织损伤有关。血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平升高分别反映星形胶质细胞损伤、轴突结构破坏和神经元损伤，三者联合可更全面评估脑组织整体损害情况，从而更准确地反映预后。

## 4　结　论

综上所述，血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平升高与 CC 患者病情加重相关，是重症 CC 患者预后不良的独立预测因子，三者联合应用价值较高。但本研究仅检测入院时血清 ALDOC、SNTF、NSE 水平，未进行动态监测，难以全面反映其随病情变化的趋势；同时本研究为单中心小样本研究，可能存在选择偏倚，且预后随访时间较短。未来可开展多中心大样本前瞻性研究，并结合动态监测和延长随访时间，以进一步验证本研究结果的稳定性。

**利益冲突**：所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

李梦：设计研究方案，实施研究过程，论文撰写；刘建中：提出研究思路，分析试验数据，论文审核；姚慧芳：实施研究过程，资料搜集整理，论文修改；陈丽薇、毋少华：实施研究过程，资料搜集整理，进行统计学分析

**参考文献**

[1] Liu J, Xu A, Zhao Z, et al. The Burden of traumatic brain injury, its causes, and future trend predictions in 204 countries and territories (1990-2021): Results from the global burden of disease study 2021[J]. Neuroepidemiology, 2026, 60(1): 1-15. DOI: 10.1159/000547563.

[2] Smith PD, Shukla I, Azam F, et al. Predictive factors for traumatic cerebral contusion volume, expansion, and outcomes[J]. J Neurosurg, 2025, 142(6): 1616-1624. DOI: 10.3171/2024.8.JNS241051.

[3] Nagappan R, Das S, Chaudhari VA, et al. Post-mortem utility of neuron specific enolase (NSE) and calcium binding protein B (S100B) for differentiating traumatic brain injury from other causes of death[J]. Int J Legal Med, 2025, 139(1): 95-103. DOI: 10.1007/s00414-024-03332-x.

[4] Zhang H, Zhang X, Chai Y, et al. Astrocyte-mediated inflammatory responses in traumatic brain injury: Mechanisms and potential interventions[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1584577. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1584577.

[5] Rahimian R, Perlman K, Fakhfouri GM et al. Proteomic evidence of depression-associated astrocytic dysfunction in the human male olfactory bulb[J]. Brain Behav Immun, 2024, 122: 110-121. DOI: 10.1016/j.bbi.2024.08.016.

[6] Thelin EP, Just D, Frostell A, et al. Protein profiling in serum after traumatic brain injury in rats reveals potential injury markers[J]. Behav Brain Res, 2018, 340: 71-80. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.08.058.

[7] Schallerer C, Neuschmid S, Ehrlich BE, et al. Calpain in traumatic brain injury: From cinderella to central player[J]. Cells, 2025, 14(16): 1253. DOI: 10.3390/cells14161253.

[8] Johnson VE, Stewart W, Weber MT, et al. SNTF immunostaining reveals previously undetected axonal pathology in traumatic brain injury[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(1): 115-135. DOI: 10.1007/s00401-015-1506-0.

[9] 中国医师协会急诊医师分会，解放军急救医学专业委员会，北京急诊医学学会，等.成人创伤性颅脑损伤院前与急诊诊治中国专家共识[J].中华急诊医学杂志，2025，34(5)：626-635. DOI：10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2025.05.004.

[10] Siman R, Giovannone N, Hanten G, et al. Evidence that the blood biomarker SNTF predicts brain imaging changes and persistent cognitive dysfunction in mild TBI patients[J]. Front Neurol, 2013, 18(4): 190. DOI: 10.3389/fneur.2013.00190.

[11] Mansoori N, Raheja A, Sinha S, et al. A prospective clinical study correlating serum interleukin-6 levels and IL-6 gene polymorphisms with the outcome after severe traumatic brain injury[J]. Neurol India, 2025, 73(6): 1167-1172. DOI: 10.4103/neurol-india.Neurol-India-D-25-00532.

[12] Gallagher AP, Marinelli S, Wahlster S, et al. Teaching neuroimage: Evolving traumatic contusion mimicking a cerebral abscess on neuroimaging[J]. Neurology, 2025, 105(7): e214171. DOI: 10.1212/WNL.0000000000214171.

[13] He H, Liu J, Li C, et al. Predicting hematoma expansion and prognosis in cerebral contusions: A radiomics-clinical approach[J]. J Neurotrauma, 2024, 41(11-12): 1337-1352. DOI: 10.1089/neu.2023.0410.

[14] Kim J, Yang H, Kim SS, et al. AldoC BAC-GFP transgenic mice as

a reliable model for astrocyte identification and functional studies in the brain[J]. Mol Brain, 2025, 19(1): 2. DOI: 10.1186/s13041-025-01264-0.

[15] Haddadi K, Moradi S, Asadian L, et al. Aldolase C profiling in serum after mild traumatic brain injury: A prospective cohort study[J]. Iran J Med Sci, 2022, 47(1): 33-39. DOI: 10.30476/ijms.2021.87692.1831.

[16] Rui T, Li Q, Song S, et al. Ferroptosis-relevant mechanisms and biomarkers for therapeutic interventions in traumatic brain injury[J]. Histol Histopathol, 2020, 35(10): 1105-1113. DOI: 10.14670/HH-18-229.

[17] 任陈,李璐,徐艳侠,等.丹参酮ⅡA 通过 Nrf2 调节 ALDOC 减轻海马神经元放射性损伤的机制[J].实用医学杂志,2019,35(13):2040-2044. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2019.13.003.

[18] Siman R, Cui H, Wewerka SS, et al. Serum SNTF, a surrogate marker of axonal injury, is prognostic for lasting brain dysfunction in mild TBI treated in the emergency department[J]. Front Neurol, 2020, 11: 249. DOI: 10.3389/fneur.2020.00249.

[19] Sapin V, Gaulmin R, Aubin R, et al. Blood biomarkers of mild traumatic brain injury: State of art[J]. Neurochirurgie, 2021, 67(3): 249-254. DOI: 10.1016/j.neuchi.2021.01.001.

[20] Bi D, Gao B, Shen Y, et al. Traumatic brain injury and neurodegenerative diseases: The role of axonal injury and amyloid-β[J]. Brain Res, 2025, 1865: 149873. DOI: 10.1016/j.brainres.2025.149873.

[21] 陈正,王瑞丹,钱树坤,等. 急性脑梗死患者病情及预后与 VASH-1、PN、NSE 水平的关系研究[J]. 疑难病杂志,2026,25(4):440-445. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2026.04.011.

[22] Behzadi F, Luy DD, Schaible PA, et al. A systematic review and meta-analysis of major blood protein biomarkers that predict unfavorable outcomes in severe traumatic brain injury[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2024, 242: 108312. DOI: 10.1016/j.clineuro.2024.108312.

[23] 华会,李维强,杨洋,等.胞磷胆碱钠联合叶酸对缺血性脑卒中溶栓术后患者神经认知功能、免疫炎性指标的影响[J].疑难病杂志,2024,23(6):687-691,696. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.009.

[24] 张要田,王军宝,马昌宝,等.创伤性脑出血患者脑水肿体积与血清 NSE、MMP-9、NGAL 的关系[J].实用心脑肺血管病杂志,2023,31(11): 31-34. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.288.

[25] 陈瑶,孙文斌,梅海峰,等.重型创伤性脑损伤患者预后不良预测模型构建与验证[J].中华创伤杂志,2025,41(12):1157-1163. DOI:10.3760/cma.j.cn501098-20250626-00365.

[26] 韩冰莎,李娇,栗艳茹,等.基于局部脑氧饱和度和经颅多普勒超声监测参数的中重型创伤性脑损伤预后预测模型的构建与验证[J].中华创伤杂志,2024,40(5):411-419. DOI:10.3760/cma.j.cn501098-20231104-00282.

(收稿日期:2026-06-24)

(上接 1176 页)

[15] Xing H, Jiang Z, Wu Y, et al. The role of urinary Dickkopf-3 in the prediction of acute kidney injury: A systematic review meta-analysis[J]. Int Urol Nephrol, 2023, 55(12): 3175-3188. DOI: 10.1007/s11255-023-03593-2.

[16] Ke X, Yang M, Luo JM, et al. The role of serum Dickkopf-1 in predicting 30-day death in severe traumatic brain injury[J]. Brain Behav, 2020, 43(13): 503-512. DOI: 10.1002/brb3.1589.

[17] Wang YX, Xu JH, Zhao ZD, et al. Dickkopf-3 enhances the chondroprotective effect of chondrogenic progenitor cells in a rat model of posttraumatic osteoarthritis[J]. J Orthop Surg Res, 2025, 20(1): 1032-1039. DOI: 10.1186/s13018-025-06470-z.

[18] Zhou D, Miao L, Feng L, et al. Mechanism of DKK3 protecting brain tissues in ischemic stroke by regulating LGI1 expression and activity[J]. Eur J Med Res, 2025, 30(1): 996-1005. DOI: 10.1186/s40001-025-03260-5.

[19] 王淑存,王娇,任尧,等. 血清 Homer1、DKK3 水平在急性缺血性脑卒中患者中的表达及其与神经功能结局的关系[J]. 疑难病杂志,2025,24(12):1446-1451. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.12.008.

[20] Zhou D, Qin H, Miao L, et al. Predictive value of glycoprotein DKK3 for early neurological deterioration after ischemic stroke[J]. Clinics (Sao Paulo), 2024, 79(27): 1003-1016. DOI: 10.1016/j.clinsp.2024.100360.

[21] Irwin S, van Daelen M, Almaraz I, et al. Fidaxomicin reduces collagen expression in intestinal fibroblasts via platelet-derived growth factor receptor beta and glycogen synthase kinase-3 beta inhibition[J]. Gastroenterology, 2025, 169(5): 925-941.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2025.04.028.

[22] Morris GP, Gowing EK, Courtney JM, et al. Vascular perfusion differs in two distinct PDGFRβ-positive zones within the ischemic core of male mice 2 weeks following photothrombotic stroke[J]. J Neurosci Res, 2023, 101(2): 278-292. DOI: 10.1002/jnr.25146.

[23] 王楠,孙嘉林,张蕊蕊,等.外周血 LMP2、RVD1 水平与急性缺血性脑卒中患者认知障碍的相关性[J].疑难病杂志,2025,24(8):900-905. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.08.002.

[24] 陈洋,耿德勤.sST2、Lp-PLA2、IGF-1 水平与急性脑梗死患者神经功能缺损程度、预后的关系研究[J].实用心脑肺血管病杂志,2025,33(10): 77-81. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2025.00.202.

[25] 周森,贾丽君,王莉蓉,等. 血清血小板衍生生长因子受体β对急性缺血性脑卒中严重程度的预测价值[J]. 实用医院临床杂志,2025,22(6): 142-145. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2025.06.028.

(收稿日期:2026-02-13)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.006

论著 · 临床

# 基于神经电生理指标构建面神经损伤患者的预后预测模型

姜家奇, 王晓虹, 殷宏宇, 梁杨, 吴美美

基金项目：大连市生命健康领域指导计划项目(2024ZDJH01PT024)

作者单位：116000　辽宁大连, 大连理工大学附属中心医院/大连市中心医院神经电生理科
通信作者：王晓虹, E-mail: Xhwang75@163.com

【摘　要】 **目的**　构建基于神经电生理指标的面神经损伤患者预后预测模型, 为临床早期评估预后、制定个体化治疗方案提供客观参考依据。**方法**　回顾性选取 2022 年 1 月—2024 年 11 月大连理工大学附属中心医院/大连市中心医院收治的面神经损伤患者 146 例为研究对象, 患者均接受标准治疗方案和眼部护理, 治疗 6 个月后根据 House-Brackmann(HB)面神经功能分级系统的预后评估分为预后良好组 116 例和预后不良组 30 例。所有患者进行面神经电图(ENoG)、瞬目反射(BR)、表面肌电图(sEMG)检测, 获取神经电生理核心指标面神经复合肌肉动作电位(CMAP)波幅及潜伏期、R1 波波幅及潜伏期、F 波潜伏期及出现率、静息态均方根值(RMS)、收缩态积分肌电值(iEMG); 采用 Pearson 或 Spearman 法分析神经电生理指标与基线 HB 分级Ⅳ ~ Ⅵ级、基线 Sunnybrook 评分的相关性; 多因素 Logistic 回归分析面神经损伤患者预后不良的影响因素; 结合回归结果绘制列线图预测模型, 通过 Bootstrap 自抽样法(抽样次数=1 000)进行内部验证, 采用校准曲线、受试者工作特征(ROC)曲线、决策曲线(DCA)分析评估模型的区分度、校准度及临床实用性。**结果**　预后不良组 CMAP 潜伏期、R1 波潜伏期、F 波潜伏期长于预后良好组, 静息态 RMS 高于预后良好组, CMAP 波幅、R1 波波幅、F 波出现率、收缩态 iEMG 低于预后良好组($t/P$ = 13.539/<0.001、13.464/<0.001、4.659/<0.001、14.476/<0.001、12.431/<0.001、9.604/<0.001、14.931/<0.001、7.567/<0.001); 面神经损伤患者 CMAP 波幅、R1 波波幅、F 波出现率、收缩态 iEMG 与基线 HB 分级均呈显著负相关($r_s/P$ = −0.829/<0.001、−0.728/<0.001、−0.860/<0.001、−0.675/<0.001), 与基线 Sunnybrook 评分呈正相关($r/P$ = 0.791/<0.001、0.696/<0.001、0.832/<0.001、0.643/<0.001); CMAP 潜伏期、R1 波潜伏期、F 波潜伏期、静息态 RMS 与基线 HB 分级呈正相关($r_s/P$ = 0.847/<0.001、0.842/<0.001、0.516/<0.001、0.812/<0.001), 与基线 Sunnybrook 评分呈负相关($r/P$ = −0.815/<0.001、−0.808/<0.001、−0.478/<0.001、−0.776/<0.001); CMAP 潜伏期长、R1 潜伏期长、静息态 RMS 高是面神经损伤患者预后不良的独立危险因素[$OR$(95%$CI$) = 1.421(1.115 ~ 1.813)、1.505(1.047 ~ 2.163)、1.088(1.018 ~ 1.164)]; 基于回归结果构建的列线图预测模型经验证, 模型预测值与实际预后结局一致性良好(Hosmer-Lemeshow $\chi^2$ = 5.236, $P$ = 0.703), 预测面神经损伤患者预后效能显著(曲线下面积为 0.856, 敏感度 0.800, 特异度 0.781), 在广域范围内(0.1 ~ 0.6)模型临床净收益率均较高。**结论**　基于 CMAP 潜伏期、R1 潜伏期、静息态 RMS 构建的列线图预测模型, 对面神经损伤患者预后具有良好的预测效能, 且临床实用性强, 可为临床医生早期识别预后不良高危人群、优化治疗方案提供科学依据。

【关键词】 面神经损伤; 预后; 神经电生理; 面神经电图; 瞬目反射; 表面肌电图; 列线图
【中图分类号】 R745.1+2　　【文献标识码】 A

**Prognostic prediction model for facial nerve injury patients based on neuroelectrophysiological parameters**

*Jiang Jiaqi, Wang Xiaohong, Yin Hongyu, Liang Yang, Wu Meimei. Neuroelectrophysiology Department, Central Hospital of Dalian University of Technology/Dalian Central Hospital, Liaoning, Dalian* 116000, *China*

*Funding program: Dalian Life and Health Field Guidance Plan Project* (2024*ZDJH*01*PT*024)

*Corresponding author: Wang Xiaohong, E-mail: Xhwang*75@163.*com*

【**Abstract**】 **Objective**　To construct a prognostic prediction model for patients with facial nerve injury based on neuroelectrophysiological parameters, providing an objective reference for early clinical prognosis assessment and personalized treatment planning. **Methods**　A total of 146 patients with facial nerve injury admitted to the Central Hospital Affiliated to Dalian University of Technology (Dalian Central Hospital) from January 2022 to November 2024 were enrolled. All patients received standardized treatment and eye care. Clinical characteristics were assessed before treatment. Electroneurography

(ENoG), blink reflex (BR), and surface electromyography (sEMG) were performed to obtain key neuroelectrophysiological indicators, including compound muscle action potential (CMAP) amplitude and latency, R1 wave latency and amplitude, F-wave latency and occurrence rate, resting root mean square (RMS) value, and integrated electromyography (iEMG) during voluntary contraction. At six months after treatment, the House-Brackmann (HB) grading system was used to evaluate prognosis. Pearson or Spearman correlation analysis was applied to examine the correlations between neuroelectrophysiological indicators and baseline HB grade Ⅳ - Ⅵ as well as baseline Sunnybrook score. Multivariate logistic regression analysis was used to identify risk factors for poor prognosis. Based on the regression results, a nomogram prediction model was constructed. Internal validation was performed using the bootstrap method (resampling times = 1,000). The discrimination, calibration, and clinical utility of the model were assessed by calibration curve, receiver operating characteristic (ROC) curve, and decision curve analysis (DCA). **Results** At 6 months after onset, 116 patients (79.45%) had a good prognosis and 30 (20.55%) had a poor prognosis. Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had significantly longer CMAP latency, R1 wave latency, and F-wave latency, higher resting RMS, and significantly lower CMAP amplitude, R1 wave amplitude, F-wave occurrence rate, and iEMG during contraction ($t/P$=13.539/<0.001, 13.464/<0.001, 4.659/<0.001, 14.476/<0.001, 12.431/<0.001, 9.604/<0.001, 14.931/<0.001, 7.567/<0.001). CMAP amplitude, R1 wave amplitude, F-wave occurrence rate, and iEMG during contraction were significantly negatively correlated with baseline HB grade ($r_s$=−0.860 to −0.675, all $P$<0.001) and significantly positively correlated with baseline Sunnybrook score ($r$= 0.643 to 0.832, all $P$<0.001). CMAP latency, R1 wave latency, F-wave latency, and resting RMS were significantly positively correlated with baseline HB grade ($r_s$=0.516 to 0.847, all $P$<0.001) and significantly negatively correlated with baseline Sunnybrook score ($r$=−0.815 to −0.478, all $P$<0.001). Logistic regression analysis showed that CMAP latency, R1 wave latency, and resting RMS were independent risk factors for poor prognosis in patients with facial nerve injury (all $P$<0.05). **Conclusion** The nomogram prediction model based on CMAP latency, R1 wave latency, and resting RMS demonstrates excellent predictive performance and strong clinical utility for prognostic assessment in patients with facial nerve injury. It provides a scientific basis for early identification of high-risk patients and optimization of treatment strategies.

【**Key words**】 Facial nerve injury; Prognosis; Neuroelectrophysiology; Surface electromyography; Blink reflex; Electroneurography; Nomogram

面神经损伤是临床常见问题,表现为面部肌肉瘫痪、感觉异常等,影响患者生活质量[1-2]。部分患者可遗留永久性功能障碍,故早期精准评估预后具有重要意义[3]。目前临床评估多依赖量表工具,主观性较强,难以客观量化神经恢复程度,然而神经电生理技术可提供量化指标[4]。面神经电图(electroneurography, ENoG)通过记录复合肌肉动作电位(compound muscle action potential, CMAP)的波幅和潜伏期,反映轴索损伤及脱髓鞘病变程度,其中 CMAP 潜伏期延长是预后不良的预测因素[5-6]。瞬目反射(blink reflex, BR)用于评估三叉神经-面神经反射弧功能,其 R1 波潜伏期恢复是早期功能改善的信号[7];F 波可反映近端神经传导功能[8]。表面肌电图(surface electromyography, sEMG)则可评估肌肉失神经支配及异常再支配情况[9]。然而,单一指标的预测效能有限,目前尚缺乏综合多指标的预测模型。本研究拟纳入多项神经电生理数据,联合构建并验证预后预测模型,以期为早期识别面神经损伤高危患者及实施分层治疗提供依据,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2022 年 1 月—2024 年 11 月大连理工大学附属中心医院/大连市中心医院收治的面神经损伤患者 146 例为研究对象,患者均在治疗后 6 个月采用 House-Brackmann(HB)面神经功能分级系统进行预后评估,HB 分级Ⅰ~Ⅱ级定义为预后良好组(116 例),Ⅲ~Ⅵ级定义为预后不良组(30 例)[10]。与预后良好组比较,预后不良组患者年龄大、基线 HB 分级Ⅳ~Ⅵ级比例高、基线 Sunnybrook 评分低($P$<0.01);2 组其他临床资料比较,差异均无统计学意义($P$>0.05),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(YN2024-135-02),患者和家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①经临床症状、体格检查结合 ENoG 或 BR 神经电生理检查明确诊断为面神经损伤(病因包括特发性面神经炎、外伤、感染等);②典型单侧面瘫症状,病史 2 周以内;③年龄18~75 岁,性别不限,具备基本沟通能力与随访条件。(2)排除标准:①存在神经电生理检查禁忌证,如植入心脏起搏器、体内有金属异物等;②患有严重基础疾病,如重度心力衰竭、肝硬化失代偿期、肾功能衰竭尿毒症期、造血系统恶性肿瘤等;③面瘫病史、面部手术史或

双侧面瘫；④合并其他神经系统疾病；⑤入组前已接受糖皮质激素冲击、手术减压等治疗。

**表 1**　预后良好组与预后不良组面神经损伤患者临床资料比较

**Tab.1**　Comparison of clinical data between the poor prognosis group and the good prognosis group

| 项　目 | 预后良好组（$n$=116） | 预后不良组（$n$=30） | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|
| 性别[例(%)] | | | 0.025 | 0.875 |
| 　男 | 60(51.72) | 16(53.33) | | |
| 　女 | 56(48.28) | 14(46.67) | | |
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 45.21±9.43 | 52.36±8.75 | 3.755 | <0.001 |
| 体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m$^2$) | 23.12±3.05 | 23.85±2.91 | 1.179 | 0.240 |
| 吸烟史[例(%)] | 35(30.17) | 8(26.67) | 0.141 | 0.707 |
| 饮酒史[例(%)] | 25(21.55) | 7(23.33) | 0.044 | 0.833 |
| 基础病[例(%)] | | | | |
| 　糖尿病 | 31(26.72) | 12(40.00) | 2.022 | 0.155 |
| 　高血压 | 45(38.79) | 16(53.33) | 2.072 | 0.150 |
| 　高脂血症 | 29(25.00) | 11(36.67) | 1.631 | 0.202 |
| 病程($\bar{x}\pm s$,d) | 9.65±2.47 | 10.16±3.26 | 0.940 | 0.349 |
| 受伤原因[例(%)] | | | 0.502 | 0.973 |
| 　特发性面神经炎 | 75(64.66) | 18(60.00) | | |
| 　外伤 | 20(17.24) | 6(20.00) | | |
| 　感染 | 12(10.34) | 3(10.00) | | |
| 　手术相关损伤 | 7(6.03) | 2(6.67) | | |
| 　其他 | 2(1.72) | 1(3.33) | | |
| 基线 HB 分级[例(%)] | | | 37.492 | <0.001 |
| 　Ⅱ～Ⅲ级 | 89(76.72) | 5(16.67) | | |
| 　Ⅳ～Ⅵ级 | 27(23.28) | 25(83.33) | | |
| 基线 Sunnybrook 评分($\bar{x}\pm s$,分) | 48.32±9.64 | 38.52±8.45 | 5.083 | <0.001 |

注：Sunnybrook 面神经功能评分.包括面部静止状态（20 分）、自主运动（60 分）、联带运动/挛缩/半面痉挛（20 分）三个维度，满分 0～100 分，得分越高提示功能越好[11]。

1.3　治疗方法　患者均采用标准化综合治疗方案，并同时配合针对性眼部护理。（1）药物治疗：急性期（病程≤2 周）给予糖皮质激素抗炎消肿，口服泼尼松（或泼尼松龙）30～60 mg/d，连续 5 d，之后于 5 d 内逐步减量至停用（总疗程 10 d）；合并病毒感染者联合抗病毒药物，口服阿昔洛韦 0.2～0.4 g/次，每日 3～5 次，或口服伐昔洛韦 0.5～1.0 g/次，每日 2～3 次，疗程 7～10 d；全程给予营养神经药物（甲钴胺注射液）促进神经髓鞘修复，0.5 mg 肌内注射或静脉注射，每日 1 次，每周 3 次，持续给药至神经功能明显恢复。（2）病程≥2 周的患者开展面部康复训练，并联合物理因子治疗，以改善局部血液循环与神经肌肉功能。面部康复训练（如抬眉、闭眼、示齿、鼓腮、努嘴等动作）具体方法：抬眉训练，双眉尽力上抬保持 1～2 s，重复 30 次；闭眼训练，用力完全闭合眼睑保持 1～2 s 后睁开，重复 30 次；鼓腮训练，双侧颊部尽力鼓气保持 5～6 s，重复 30 次；示齿训练，口角向两侧尽力牵开露出牙齿保持 5～6 s，重复 30 次。每日训练 2～3 次。物理因子治疗方法：急性期在茎乳孔附近给予超短波无热量治疗，每次 10 min，每日 1 次。（3）眼部护理：眼睑闭合不全者白天使用玻璃酸钠滴眼液（浓度 0.1%），每次 1 滴，每日 4～6 次；夜间睡前将红霉素眼膏涂于下眼睑结膜囊内，闭眼 3～5 min 使药膏均匀分布，以保护角膜。必要时佩戴眼罩或眼贴遮盖患眼，预防暴露性角膜炎。

1.4　神经电生理检查

1.4.1　ENoG 检查：采用 Keypoint.Net 肌电图诱发电位仪（丹麦丹迪公司）检测患侧 CMAP 波幅、CMAP 潜伏期。电极位置：刺激电极采用表面电极，置于患侧茎乳孔下方面神经主干体表投影处，记录电极采用表面电极，置于患侧眼轮匝肌中点（记录眼支功能）及口轮匝肌口角处（记录颊支功能）；参考电极分别置于眼外眦旁 1 cm 处（对应眼轮匝肌记录）、下颌缘中点旁 1 cm 处（对应口轮匝肌记录）；接地电极置于同侧肩部三角肌区。刺激参数：刺激波宽 0.1 ms，刺激频率 1 Hz，刺激强度从 5 mA 开始逐步递增至最大反应波幅不再增加（超强刺激，通常为 10～25 mA），双侧对称刺激。记录参数：灵敏度 200 μV/DIV，扫描速度 2 ms/DIV，滤波范围 20～2 000 Hz。

1.4.2　BR 检查：检测仪器同上。电极位置：刺激电极置于一侧眶上切迹（眶上神经体表投影处），采用表面电极；记录电极采用表面电极，放置于双侧眼轮匝肌下缘中点处；参考电极置于同侧眼外眦旁 0.5 cm 处；接地电极置于上肢前臂内侧。刺激参数：刺激波宽 0.1 ms，刺激频率 1 Hz，刺激强度 10～20 mA，依次对称刺激左右两侧眶上神经。记录参数：灵敏度 500 μV/DIV，扫描速度 5 ms/DIV，滤波范围 20～1 000 Hz。观察指标：患侧 R1 波潜伏期，R1 波波幅。

1.4.3　F 波检查：检测仪器同上。电极位置：记录电极采用同心圆针电极，与皮肤表面呈 30°角插入患侧颏肌（下颌正中下方颏肌肌腹处），用医用胶带固定于下颌；刺激电极置于面神经下颌缘支体表投影处（下颌角前下方 1.5 cm 处），阴极与记录点距离保持 2.0～2.5 cm；参考电极置于记录电极旁开 1 cm 处的皮肤表面；接地电极置于同侧上肢肘部内侧。刺激参数：刺激时程 0.1 ms，采用超强刺激强度（通常为 15～30 mA），连续刺激 20 次，刺激频率 1 Hz。记录参数：灵敏度 200 μV/DIV，扫描速度 5 ms/DIV，滤波范围 30～10 kHz，将离开基线且波幅>40 μV 的晚电位判定为 F 波。观察指标：F 波出现率（20 次刺激中可识别 F 波

的次数占比）、F 波潜伏期。

1.4.4　sEMG 检查：采用 Nihon Kohden 肌电诱发电位系统（日本光电公司）。电极位置：采用一次性银-氯化银表面电极，分别粘贴于患侧眼轮匝肌（额部、眶周）、颧肌、口轮匝肌、颏肌的肌腹中心位置；参考电极粘贴于各记录电极旁开 2 cm 处的无肌肉附着区皮肤；接地电极粘贴于胸前正中皮肤。记录参数：采样频率 1 000 Hz，滤波范围 20～500 Hz，灵敏度 100 μV/DIV，扫描速度 100 ms/DIV。检测流程：患者在安静状态下完成标准动作（闭眼、皱眉、示齿、鼓腮、吹口哨），每个动作维持 5 s，休息 10 s，重复 3 次，同步记录肌肉收缩时的肌电信号。观察指标：静息态均方根值（root mean square，RMS）、收缩态积分肌电值（integrated electromyography，iEMG）。

1.5　统计学方法　采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以频数或构成比（%）表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验；符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，2 组间比较采用独立样本 $t$ 检验；采用 Spearman 或 Pearson 法分析神经电生理指标与基线 HB 分级、基线 Sunnybrook 评分的相关性；多因素 Logistic 回归分析面神经损伤患者预后不良的影响因素；结合回归结果绘制列线图预测模型，通过 Bootstrap 自抽样法（抽样次数=1 000）进行内部验证，采用校准曲线、受试者工作特征（ROC）曲线、决策曲线（DCA）分析评估模型的区分度、校准度及临床实用性。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2　结　果

2.1　2 组神经电生理指标比较　预后不良组 CMAP 潜伏期、R1 波潜伏期、F 波潜伏期长于预后良好组，静息态 RMS 高于预后良好组，CMAP 波幅、R1 波波幅、F 波出现率、收缩态 iEMG 低于预后良好组（$P<0.01$），见表 2。

2.2　神经电生理指标与基线 HB 分级、基线 Sunnybrook 评分的相关性分析　面神经损伤患者 CMAP 波幅、R1 波波幅、F 波出现率、收缩态 iEMG 与基线 HB 分级呈负相关，与基线 Sunnybrook 评分呈正相关（$P<0.01$）；CMAP 潜伏期、R1 波潜伏期、F 波潜伏期、静息态 RMS 与基线 HB 分级呈正相关，与基线 Sunnybrook 评分呈负相关（$P<0.01$），见表 3。

2.3　多因素 Logistic 回归分析面神经损伤患者预后不良的影响因素　以面神经损伤患者预后不良为因变量（赋值：是为“1”；否为“0”），以年龄、基线 HB 分级（赋值：Ⅳ～Ⅵ级为“1”；Ⅱ～Ⅲ级为“0”）、基线 Sunnybrook 评分、CMAP 波幅、CMAP 潜伏期、R1 波潜伏期、R1 波波幅、F 波出现率、F 波潜伏期、静息态 RMS、收缩态 iEMG（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：CMAP 潜伏期长、R1 潜伏期长、静息态 RMS 高是面神经损伤患者预后不良的独立危险因素（$P<0.05$ 或 0.01），见表 4。

**表 2**　预后良好组与预后不良组面神经损伤患者神经电生理指标比较　（$\bar{x}\pm s$）

**Tab.2**　Comparison of neuroelectrophysiological indicators between the poor prognosis group and the good prognosis group

| 项　目 | 预后良好组（$n$=116） | 预后不良组（$n$=30） | $t$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|
| CMAP 波幅（mV） | 1.82±0.63 | 0.38±0.12 | 12.431 | <0.001 |
| CMAP 潜伏期（ms） | 3.26±0.53 | 4.85±0.72 | 13.539 | <0.001 |
| R1 波潜伏期（ms） | 11.05±1.34 | 15.26±2.11 | 13.464 | <0.001 |
| R1 波波幅（mV） | 359.67±96.42 | 185.52±45.23 | 9.604 | <0.001 |
| F 波出现率（%） | 38.19±5.03 | 23.08±4.57 | 14.931 | <0.001 |
| F 波潜伏期（ms） | 15.53±4.09 | 19.65±5.12 | 4.659 | <0.001 |
| 静息态 RMS（μV） | 7.52±1.07 | 11.51±2.11 | 14.476 | <0.001 |
| 收缩态 iEMG（μV · s） | 132.53±35.49 | 81.32±20.65 | 7.567 | <0.001 |

**表 3**　神经电生理指标与基线 HB 分级、基线 Sunnybrook 评分的相关性分析

**Tab.3**　Correlation of neuroelectrophysiological indicators with baseline HB grade and baseline Sunnybrook score

| 指　标 | 基线 HB 分级 | | 基线 Sunnybrook 评分 | |
|---|---|---|---|---|
| | $r_s$ 值 | $P$ 值 | $r$ 值 | $P$ 值 |
| CMAP 波幅 | −0.829 | <0.001 | 0.791 | <0.001 |
| CMAP 潜伏期 | 0.847 | <0.001 | −0.815 | <0.001 |
| R1 波潜伏期 | 0.842 | <0.001 | −0.808 | <0.001 |
| R1 波波幅 | −0.728 | <0.001 | 0.696 | <0.001 |
| F 波出现率 | −0.860 | <0.001 | 0.832 | <0.001 |
| F 波潜伏期 | 0.516 | <0.001 | −0.478 | <0.001 |
| 静息态 RMS | 0.812 | <0.001 | −0.776 | <0.001 |
| 收缩态 iEMG | −0.675 | <0.001 | 0.643 | <0.001 |

2.4　面神经损伤患者预后不良的预测模型构建　基于多因素 Logistic 回归分析结果构建列线图预后预测模型，根据各危险因素的回归系数（$\beta$ 值）赋予相应赋分权重，所有指标赋分总和范围设定为 0～100 分，见图 1。

2.5　面神经损伤患者预后不良预测模型验证　内部验证显示，模型预测值与实际预测值的一致性高，拟合度良好（C-index = 0.856，Hosmer-Lemeshow $\chi^2$ = 5.236，$P$ = 0.703），见图 2；ROC 曲线显示，模型预测面神经损伤患者预后不良的曲线下面积为 0.856（95%$CI$ 0.820～0.892），敏感度 0.800、特异度 0.781，见图 3；DCA 曲线显示，在 0～0.9 高风险阈值范围内，列线图模型临床

净收益高于“全干预”与“无干预”策略，见图 4。

**表 4**　多因素 Logistic 回归分析面神经损伤患者预后不良的影响因素

**Tab.4**　Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing poor prognosis in patients with facial nerve injury

| 变　量 | *β* 值 | *SE* 值 | *Wald* 值 | *P* 值 | *OR* 值 | 95%*CI* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 年龄大 | 0.069 | 0.051 | 1.830 | 0.176 | 1.071 | 0.970～1.184 |
| CMAP 潜伏期长 | 0.352 | 0.124 | 8.058 | 0.005 | 1.421 | 1.115～1.813 |
| R1 波潜伏期长 | 0.409 | 0.185 | 4.887 | 0.027 | 1.505 | 1.047～2.163 |
| 静息态 RMS 高 | 0.085 | 0.034 | 6.250 | 0.012 | 1.088 | 1.018～1.164 |
| 基线 HB 分级Ⅳ～Ⅵ级 | 0.518 | 0.382 | 1.839 | 0.175 | 1.679 | 0.794～3.551 |
| 基线 Sunnybrook 评分高 | −0.021 | 0.019 | 1.238 | 0.266 | 0.979 | 0.943～1.016 |
| F 波潜伏期长 | 0.063 | 0.051 | 1.529 | 0.216 | 1.065 | 0.964～1.177 |
| CMAP 波幅大 | −0.478 | 0.421 | 1.289 | 0.256 | 0.620 | 0.272～1.415 |
| R1 波波幅大 | −0.002 | 0.002 | 0.896 | 0.344 | 0.998 | 0.994～1.002 |
| F 波出现率高 | −0.042 | 0.044 | 0.911 | 0.340 | 0.959 | 0.880～1.045 |
| 收缩态 iEMG 高 | −0.006 | 0.008 | 0.563 | 0.453 | 0.994 | 0.978～1.010 |

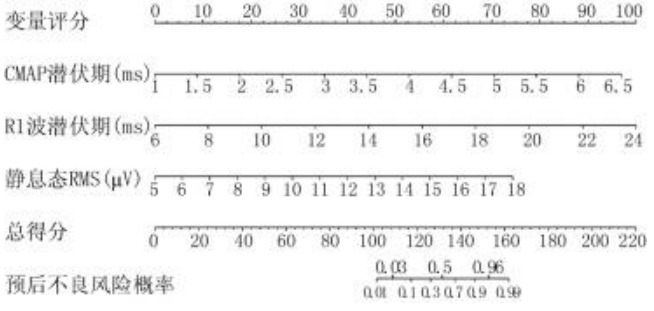



**图 1**　面神经损伤患者预后不良的列线图预测模型

**Fig.1**　Nomogram prediction model for poor prognosis in patients with facial nerve injury

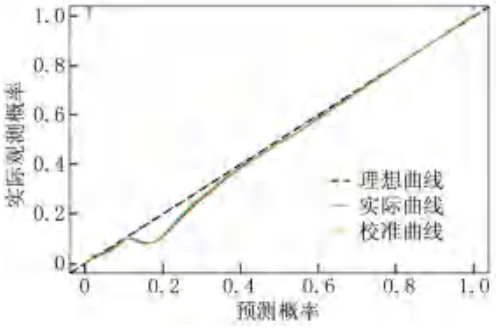



**图 2**　列线图预测模型的校准曲线

**Fig.2**　Calibration curve of the Nomogram prediction model

## 3　讨　论

面神经损伤病因复杂，其功能恢复过程存在显著的个体差异，部分患者可遗留面部不对称、联带运动及社会心理障碍等长期后遗症，严重影响生活质量。因

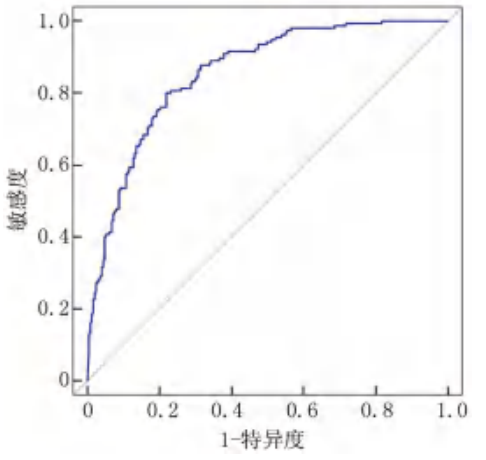



**图 3**　列线图模型预测面神经损伤患者预后不良的 ROC 曲线

**Fig.3**　ROC curve of the Nomogram model for predicting prognosis in patients with facial nerve injury

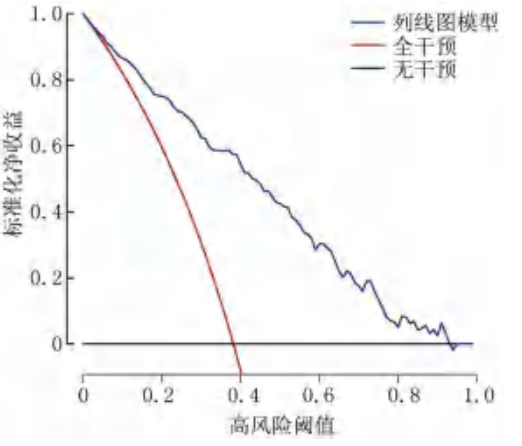



**图 4**　列线图模型的 DCA 曲线

**Fig.4**　Decision curve analysis of the Nomogram model

此，对面神经损伤后功能恢复的评估与预后预测是临床诊疗的核心需求，精准识别预后相关的关键因素并构建高效的预测工具，对优化治疗方案、改善患者预后具有重要意义[12-14]。神经电生理检测能够客观量化神经损伤程度及功能状态，相较于传统临床评分具有更高的敏感性与客观性[15-16]。本研究围绕神经电生理指标，系统探讨了面神经损伤患者预后的影响因素。结果显示：CMAP 潜伏期长、R1 波潜伏期长及静息态 RMS 高是预后不良的独立危险因素。这三项指标分别从不同生理层面揭示了神经损伤的病理机制，共同构成面神经功能状态的综合评价体系。基于上述关键预测因素构建的列线图预后预测模型，经验证具有较高的预测效能与临床实用性，可为临床医生早期识别预后不良高风险患者、制定个体化治疗策略提供客观、

量化的参考依据。

CMAP 潜伏期作为评估面神经运动支传导功能的核心电生理指标，其延长直接反映神经纤维因脱髓鞘病变或轴索损伤导致的冲动传导延迟。正常生理状态下，髓鞘的绝缘作用可保障神经冲动以跳跃式快速传导，而面神经损伤后，髓鞘脱失或轴索连续性破坏会直接干扰这一过程，使 CMAP 潜伏期呈现特征性延长，且延长程度与神经损伤的严重程度呈正相关[17-18]。R1 波潜伏期的临床意义更具特异性，其延长不仅提示面神经本身的传导功能障碍，更关键的是，该指标涵盖了从三叉神经传入纤维、脑干反射中枢到面神经传出纤维的完整通路，因此其延长意味着整个脑干反射弧的结构完整性受损，由于 R1 波主要反映面神经近端的传导功能，对神经近端损伤的检出敏感性显著高于其他外周指标，尤其在早期损伤或隐匿性损伤中具有独特诊断价值[19-20]。静息态 RMS 的升高是评估肌肉失神经支配的客观量化标志，其升高的核心机制在于轴索损伤后肌纤维膜稳定性丧失，导致大量自发性纤颤电位和正锐波发放，RMS 值越高，提示受损轴索支配的肌纤维数量越多，肌肉组织的结构与功能破坏越严重，后续神经－肌肉接头再生修复的难度也越大[21-22]。本研究中预后不良组 CMAP 潜伏期、R1 波潜伏期、静息态 RMS 值显著高于预后良好组，并经 Logistic 回归证实为面神经损伤患者预后不良的核心影响因素。分析潜在的原因为：面神经损伤后的功能恢复依赖神经传导通路完整性与神经–肌肉再生修复潜力，CMAP 与 R1 波潜伏期的延长证实神经纤维存在严重的脱髓鞘改变，髓鞘是保证神经冲动跳跃式高效传导的基础，其脱失不仅导致传导速度减慢，更会使动作电位振幅衰减、同步化丧失，使中枢下达的运动指令无法被精准、及时地传递至靶肌肉，进而导致面神经功能性恢复不佳[23-24]。与此同时，轴索损伤引发的远端轴变性会使肌纤维失去神经支配，导致肌纤维膜离子通道功能紊乱，静息状态下自发性电活动增强，引起静息态 RMS 值升高，若损伤持续进展，受累肌纤维逐渐萎缩并被纤维组织替代，即使后续神经再生，也难以恢复正常的肌肉收缩功能，最终导致预后不良[25-28]。以上 3 项神经电生理指标全面反映面神经损伤的病理状态，成为构建预后预测模型的核心变量。

基于 CMAP 潜伏期、R1 波潜伏期、静息态 RMS 构建的列线图预测模型，经 Bootstrap 法进行内部验证显示，该模型 C-index 达 0.856，表明模型区分预后良好与不良患者的能力良好；校准曲线显示预测概率与实际观察概率之间具有较高一致性；DCA 进一步证实该模型在较宽阈值范围内具有显著的临床净收益。以上结果提示本列线图模型具有良好的预测效能与临床应用潜力，可作为面神经损伤患者个体化预后评估的辅助工具。

## 4　结　论

综上所述，本研究系统评估了神经电生理指标在面神经损伤预后评估中的价值，明确识别出 CMAP 潜伏期长、R1 波潜伏期长及静息态 RMS 高为预后不良的独立危险因素，并基于上述指标构建了列线图预测模型。该模型具备良好的区分度与校准度，有助于临床医生在早期阶段准确识别高风险患者，进而制定个体化治疗策略，改善患者功能结局。然而，本研究存在若干局限性。第一，本研究为单中心回顾性研究，样本量相对有限，模型的泛化能力尚需通过多中心、前瞻性、大样本研究进一步验证。第二，研究主要聚焦于神经电生理参数，未能纳入神经影像学特征、血清生物标志物等可能影响预后的变量，导致预测信息的遗漏。第三，本研究缺乏外部验证集，模型的稳定性和临床应用价值仍需在独立人群中加以检验。未来研究应致力于整合多模态数据，融合电生理、影像学及分子生物学指标，借助机器学习算法构建更为全面、精准的预测体系，以推动面神经损伤预后评估向精准化、智能化方向发展。

**利益冲突**：所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

姜家奇：设计研究方案，实施研究过程，论文撰写；王晓虹：提出研究思路，分析试验数据，论文审核；殷宏宇：实施研究过程，资料搜集整理，论文修改；梁杨：进行统计学分析；吴美美：实施研究过程，资料搜集整理

**参考文献**

[1] 张玮洵，高震，马梦叶，等.跨颅内外面神经桥接吻合术治疗面神经损伤的临床分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2024，38(5)：376-379.DOI：10.13201/j.issn.2096-7993.2024.05.005.

[2] Yoo MC, Kim JH, Kim YJ, et al. Effects of electrical stimulation on facial paralysis recovery after facial nerve injury: A review on preclinical and clinical studies[J]. J Clin Med, 2023, 12(12): 4133. DOI: 10.3390/jcm12124133.

[3] Sun J, Wang R, Chen X, et al.Surgical management and the prognosis of iatrogenic facial nerve injury in middle ear surgery: A 20-year experience[J]. Head Face Med, 2023, 19(1): 31. DOI: 10.1186/s13005-023-00377-y.

[4] 张婧，宋启民，程彦昊，等.多模式神经电生理监测在面肌痉挛MVD中的应用[J].中国临床神经外科杂志，2024，29(1)：19-21.DOI：10.13798/j.issn.1009-153X.2024.01.006.

[5] 桑亚茹，张李娜，方莹，等.聚焦式低强度脉冲超声联合富血小板血浆局部注射修复大鼠面神经损伤效果观察[J].山东医药，2024，64(11)：52-56. DOI：10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2024.

11.011.

[6] Heo MY, Choi S, Shim GY, et al. Integration of five electrophysiological test results for predicting outcome of patients with Bell´s Palsy [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2025, 282(10): 5039-5048. DOI: 10.1007/s00405-025-09419-4.

[7] Zheng L. Clinical and electrophysiological prognostic factors in predicting poor outcomes in patients with idiopathic facial nerve paralysis[J]. J Clin Neurosci, 2024, 128: 110776. DOI: 10.1016/j.jocn.2024.110776.

[8] Bjerring B, Maarbjerg S, Heinskou T, et al. Comparison of the blink reflex in classical and idiopathic trigeminal neuralgia [J]. Cephalalgia, 2023, 43 (7): 3331024231191136. DOI: 10.1177/03331024231191136.

[9] Franz L, Marioni G, Daloiso A, et al. Facial surface electromyography: A novel approach to facial nerve functional evaluation after vestibular schwannoma surgery[J]. J Clin Med, 2024, 13(2): 590. DOI: 10.3390/jcm13020590.

[10] Vrabec JT, Backous DD, Djalilian HR, et al. Facial nerve grading system 2.0[J]. Otolaryngology Head and Neck Surgery, 2009, 140(4): 445-450. DOI: 10.1016/j.otohns.2008.12.031.

[11] Di Pietro A, Cameron M, Campana V, et al. Efficacy of adding selective electrical muscle stimulation to usual physical therapy for Bell´s palsy: Immediate and six-month outcomes[J]. Eur J Transl Myol, 2023, 33(4): 11630. DOI: 10.4081/ejtm.2023.11630.

[12] Kenny HL, Jonas RH, Oyer SL. Postoperative radiotherapy and facial nerve outcomes following nerve repair: A systematic review [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2023, 168(6): 1346-1352. DOI: 10.1002/ohn.224.

[13] Frutos-Reoyo EJ, López-Izquierdo R, Luque-Linero P, et al. Analysis of predictive factors for the poor prognosis of peripheral facial paralysis[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2024, 103(3): 245-250. DOI: 10.1097/PHM.0000000000002328.

[14] Heman-Ackah SM, Blue R, Quimby AE, et al. A multi-institutional machine learning algorithm for prognosticating facial nerve injury following microsurgical resection of vestibular schwannoma[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 12963. DOI: 10.1038/s41598-024-63161-1.

[15] 季骋远,刘浩,倪红斌,等.神经电生理监测在健侧颈 7 神经移位手术治疗上肢痉挛性偏瘫中的应用价值[J].中华神经外科杂志, 2025, 41(7): 704-710. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20241106-00347.

[16] 胡高,显杨,赵建武.神经电生理监测技术在脊柱骨折脱位手术中的应用[J].中国实验诊断学, 2023, 27(4): 402-405. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2023.04.005.

[17] 康丽,秦星,靳娇婷,等.肌萎缩侧索硬化症患者巴氏征的影响因素分析[J].西安交通大学学报:医学版, 2023, 44(2): 257-262. DOI: 10.7652/jdyxb202302016.

[18] Di Pietro G, Falco P, D´Elia C, et al. Predicting value for incomplete recovery in Bell´s palsy of facial nerve ultrasound versus nerve conduction study[J]. Clin Neurophysiol, 2024, 158: 35-42. DOI: 10.1016/j.clinph.2023.11.020.

[19] 蒋玲玲,田永攀,刘莉莉,等.柴芍葛根汤联合泼尼松治疗小儿面神经炎的疗效及对血清 TGF-β1, IL-17 的影响[J].安徽医药, 2025, 29(5): 1036-1040. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2025.05.035.

[20] Gunduz A, Valls-Solé J, Serranová T, et al. The blink reflex and its modulation-Part 2: Pathophysiology and clinical utility[J]. Clin Neurophysiol, 2024, 160: 75-94. DOI: 10.1016/j.clinph.2024.02.006.

[21] 李肖伟,陈嘉杰,舒玉铃,等.基于表面肌电图观察针刺对急性期贝尔氏面瘫患者的影响[J].针刺研究, 2025, 50(3): 327-333. DOI: 10.13702/j.1000-0607.20240016.

[22] Bueno CRS, Buchaim DV, Barraviera B, et al. Delayed repair of the facial nerve and its negative impacts on nerve and muscle regeneration[J]. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis, 2024, 30: e20230093. DOI: 10.1590/1678-9199-JVATITD-2023-0093.

[23] 陈梨花,梁海,黄翔,等.心理干预联合低频脉冲电刺激在大学生周围性面瘫患者中的应用效果[J].中国当代医药, 2025, 32(24): 51-55. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2025.24.10.

[24] 朱婷鸽,陈芬英,孙世辉,等.重症吉兰-巴雷综合征电生理特征以及预后不良相关因素分析[J].中风与神经疾病杂志, 2023, 40(4): 310-316. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2023.0076.

[25] 胡霞,王刚,邹怡.Mendelsohn 手法联合低频脉冲电刺激在缺血性脑卒中后吞咽障碍患者中的应用效果[J].实用心脑肺血管病杂志, 2025, 33(6): 114-118. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2025.00.101.

[26] 魏静然,杜文军,芦慧雅,等.高频重复经颅磁刺激联合舌压抗阻反馈训练促进脑梗死后吞咽障碍康复的效果评价[J].河北医药, 2022, 44(22): 3393-3396. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.22.007.

[27] 史皓威,郭文昌,王银占,等. 原发性三叉神经痛患者经皮穿刺三叉神经半月节球囊压迫术围手术期瞬目反射变化特点及其与患者术后长期疗效的关系[J]. 中国医药, 2024, 19(8): 1173-1177. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2024.08.012.

[28] 李新洲.放散式冲击波循经取穴对慢性颈部疼痛表面肌电图及疼痛递质的影响[J].安徽医药, 2024, 28(2): 299-303. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.02.019.

(收稿日期:2026-01-07)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.007

论著 · 临床

# 血清上皮细胞稳态-信号转导标志物对肝硬化患者发生临床显著性门静脉高压的预测价值

燕慧, 史美琴, 刘浩然, 洪慧杰, 原辉东, 李琴

基金项目：山西省卫生健康科研课题(2022045)

作者单位：037001　山西大同, 国药同煤总医院消化内科
通信作者：李琴, E-mail：liqin203100@ 126.com

【摘　要】 **目的**　探讨血清上皮细胞稳态-信号转导标志物细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、β-抑制素 2(β-arrestin-2)对肝硬化患者发生临床显著性门静脉高压(CSPH)的预测价值。**方法**　选取 2021 年 4 月—2025 年 10 月国药同煤总医院消化内科收治的肝硬化患者 287 例作为肝硬化组,根据肝静脉压力梯度(HVPG)检测结果将肝硬化患者分为 CSPH 亚组 80 例和非 CSPH 亚组 207 例,另选取同期医院健康体检者 287 例作为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平;Pearson 分析血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平与 HVPG 值的相关性;多因素 Logistic 回归分析肝硬化患者发生 CSPH 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平预测肝硬化患者发生 CSPH 的价值。**结果**　肝硬化组患者血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平高于健康对照组($t/P$ = 23.097/<0.001、26.485/<0.001);CSPH 亚组血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平高于非 CSPH 亚组($t/P$ = 13.927/<0.001、10.981/<0.001);血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平与 HVPG 呈正相关($r/P$ = 0.615/<0.001、0.553/<0.001);CSPH 亚组食管胃底静脉曲张、Child-Pugh 分级 C 级比例及肝脏硬度值、FIB-4 指数、INR 高于非 CSPH 亚组,Alb、PLT 低于非 CSPH 亚组($\chi^2/t/P$ = 22.182/<0.001、26.093/<0.001、22.177/<0.001、14.979/<0.001、12.222/<0.001、11.280/<0.001、18.463/<0.001);肝脏硬度值高、CYFRA21-1 高、β-arrestin-2 高是肝硬化患者发生 CSPH 的危险因素[$OR$(95%$CI$) = 1.203(1.087~1.332)、1.844(1.286~2.645)、2.450(1.498~4.008)],PLT 高是保护因素[$OR$(95%$CI$) = 0.972(0.955~0.990)];血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平单独及二者联合诊断肝硬化患者发生 CSPH 的曲线下面积(AUC)分别为 0.794、0.799、0.884, 二者联合诊断的 AUC 高于单独诊断($Z/P$ = 3.738/<0.001、2.713/0.006)。**结论**　肝硬化患者血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平显著升高,且与 HVPG 及 CSPH 发生均密切相关,二者联合检测对肝硬化患者发生 CSPH 具有较高的预测价值。

【关键词】 肝硬化;门静脉高压;临床显著性门静脉高压;细胞角蛋白 19 片段;β-抑制素 2;信号转导;诊断价值
【中图分类号】 R575.2　　【文献标识码】 A

**Predictive value of serum epithelial cell homeostasis-signal transduction markers for clinically significant portal hypertension in patients with liver cirrhosis**

*Yan Hui*, *Shi Meiqin*, *Liu Haoran*, *Hong Huijie*, *Yuan Huidong*, *Li Qin*. *Department of Gastroenterology*, *Sinopharm Tongmei General Hospital*, *Shanxi*, *Datong* 037001, *China*

*Funding program*: *Shanxi Province Health Research Project* (2022045)

*Corresponding author*: *Li Qin*, *E-mail*: *liqin*203100@ 126.*com*

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the predictive value of serum epithelial cell homeostasis-signal transduction markers—cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) and **β-**arrestin-2—for the development of clinically significant portal hypertension (CSPH) in patients with liver cirrhosis. **Methods**　A total of 287 patients with liver cirrhosis admitted to the Department of Gastroenterology, Sinopharm Tongmei General Hospital from April 2021 to October 2025 were enrolled as the cirrhosis group, and 287 healthy individuals undergoing physical examinations at the same hospital during the same period were selected as the healthy control group. The cirrhosis group was further divided into a CSPH subgroup (80 cases) and a non-CSPH subgroup (207 cases) based on hepatic venous pressure gradient (HVPG) measurements. Serum levels of CYFRA21-1 and **β-**arrestin-2 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis was performed to assess the correlation between CYFRA21-1, **β-**arrestin-2, and HVPG values. Multivariate logistic regression analysis was used to identify risk factors for CSPH in patients with liver cirrhosis. Receiver operating characteristic (ROC) curves were applied to evaluate the value of CYFRA21-1 and **β-**arrestin-2 in predicting CSPH in cirrhotic patients. **Results**　Serum levels of CYFRA21-1 and **β-**arrestin-2 in the cirrhosis group were significantly higher than those in the healthy control group ($t$ =

23.097, 26.485; both $P$<0.001). Serum levels of CYFRA21-1 and β-arrestin-2 in the CSPH subgroup were significantly higher than those in the non-CSPH subgroup ($t$=13.927, 10.981; both $P$<0.001). Serum CYFRA21-1 and β-arrestin-2 levels were positively correlated with HVPG values ($r$=0.615, 0.553; both $P$<0.001). The proportions of esophagogastric varices, Child-Pugh grade C, liver stiffness measurement, FIB-4 index, and INR in the CSPH subgroup were significantly higher than those in the non-CSPH subgroup, while albumin and platelet counts were significantly lower ($\chi^2$/$t$=22.182, 26.093, 22.177, 14.979, 12.222, 11.280, 18.463; all $P$<0.001). High CYFRA21-1, high β-arrestin-2, and high liver stiffness measurement were independent risk factors for CSPH in patients with cirrhosis, while high platelet count was an independent protective factor [$OR$ (95% $CI$)=1.844 (1.286-2.645), 2.450 (1.498-4.008), 1.203 (1.087-1.332), 0.972 (0.955-0.990)]. The AUCs of serum CYFRA21-1, β-arrestin-2, and their combination for diagnosing CSPH in patients with cirrhosis were 0.794, 0.799, and 0.884, respectively. The combined diagnosis showed significantly higher AUC than either single marker ($Z$=3.738, 2.713; $P$<0.001, 0.006). **Conclusion**　Serum levels of CYFRA21-1 and β-arrestin-2 are significantly elevated in patients with liver cirrhosis and are closely associated with HVPG and the development of CSPH. Combined detection of these two markers demonstrates high predictive value for CSPH in cirrhotic patients.

**【Key words】** Liver cirrhosis; Portal hypertension; Clinically significant portal hypertension; Cytokeratin 19 fragment; β-Arrestin-2; Signal transduction; Diagnostic value

肝硬化是各类慢性肝病进展的终末阶段，门静脉高压（portal hypertension，PH）及其导致的失代偿是病程进展的关键环节。当进展至临床显著性门静脉高压（clinically significant portal hypertension，CSPH）时，患者发生静脉曲张破裂出血、肝性脑病及腹水等并发症的风险显著增加，预后明显恶化[1-2]。早期精准预测肝硬化患者 CSPH 的发生，对于优化诊疗策略、延缓病情进展及改善预后具有重要临床意义。目前，肝静脉压力梯度（hepatic venous pressure gradient，HVPG）检测仍是评估门静脉压力的金标准，但其作为侵入性操作，存在并发症风险，且操作复杂、费用较高，难以作为常规筛查手段广泛开展[3]。细胞角蛋白 19 片段（cytokeratin 19 fragment，CYFRA21-1）主要表达于胆管上皮细胞及肝祖细胞，可反映上皮细胞损伤与再生，其在失代偿期肝硬化患者中显著升高[4]。已有研究证实，CYFRA21-1 在失代偿期乙型肝炎肝硬化患者血清中显著升高，可作为评估肝硬化病情严重程度的潜在指标[5]。β-抑制素 2（β-arrestin-2）作为信号转导适配蛋白，参与细胞增殖、凋亡及血管生成，其上调可加速肝纤维化进程[6-7]。然而，目前尚缺乏 CYFRA21-1、β-arrestin-2 与肝硬化 CSPH 相关性的系统研究。鉴于此，本研究拟以二者为核心标志物，探讨其与肝硬化患者 CSPH 发生的相关性，旨在为 CSPH 早期筛查与个体化诊疗提供理论依据，报道如下。

## 1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2021 年 4 月—2025 年 10 月国药同煤总医院消化内科收治的肝硬化患者 287 例作为肝硬化组，男 180 例，女 107 例；年龄 41～68（54.00±10.95）岁；体质量指数 19.32～28.34（23.74±3.29）kg/m$^2$；肝硬化病因：乙型肝炎 150 例，丙型肝炎 41 例，酒精性肝病 41 例，非酒精性脂肪性肝病 28 例，自身免疫性肝病 16 例，其他 11 例；基础疾病：糖尿病 59 例，高血压 80 例，高脂血症 37 例。另选取同期医院健康体检者 287 例作为健康对照组，男 192 例，女 95 例；年龄 40～67（54.34±11.27）岁；体质量指数 20.02～28.21（23.19±3.42）kg/m$^2$。2 组性别、年龄、体质量指数比较，差异无统计学意义（$P$>0.05），具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准（2021-K-51），受试者和/或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2　病例选择标准　（1）纳入标准：①符合《肝硬化诊治指南》相关诊断标准[8]；②年龄 18～75 岁，性别不限；③入院后 1 周内完成 HVPG 检测，可明确是否存在 CSPH；④自愿参与研究，能配合完成血清标志物检测、临床资料采集。（2）排除标准：①合并肝细胞癌、肝脓肿、胆道梗阻等其他肝脏相关疾病；②合并严重心、脑、肾、肺等重要器官功能衰竭，或凝血功能障碍、自身免疫性疾病、恶性肿瘤；③近 3 个月内接受过抗病毒、抗纤维化、介入或手术治疗；④合并严重感染、胃肠道出血、肝性脑病等肝硬化急性并发症；⑤妊娠期、哺乳期女性；⑥精神疾病。

1.3　观测指标与方法

1.3.1　临床资料收集：通过查阅电子病历系统及检验报告获取，所有指标均以患者入组时或 HVPG 测定前 1 周内的最新结果为准，收集人口学特征、实验室指标、无创门静脉高压评估指标及肝脏储备功能评分等。（1）一般资料与生命体征：性别、年龄、体质量指数、入院时收缩压、舒张压、心率；（2）肝硬化病因及基础疾病：病因（乙型肝炎、丙型肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝病、其他）、基础疾病（糖尿病、高血压、高脂血症）；（3）并发症，食管胃底静脉曲

张、腹水；(4)无创肝纤维化指标：肝脏硬度值(采用瞬时弹性成像技术检测)、FIB-4 指数[基于年龄、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)及 PLT 计算][9]；(5)实验室指标：Alb、总胆红素(TBil)、ALT、AST、γ-谷氨酰转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、国际标准化比值(INR)、凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血活酶时间(APTT)、Hb、白细胞计数(WBC)、PLT、中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)、血钠、血钾；(6)肝脏储备功能：Child-Pugh 分级[10]、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分。

1.3.2　血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平检测：于患者入院/健康者体检时采集空腹肘静脉血 5 ml，离心留取血清置于不含抗凝剂的真空采血管中待测。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清 CYFRA21-1(武汉益普生物科技有限公司试剂盒，货号 E-EL-H2077)、β-arrestin-2水平(美国 My BioSource 公司试剂盒，货号 MBS765831)，以 Infinite Eplex Plus 全自动酶标仪(瑞士 Tecan 公司)于 450 nm 波长处测定各孔吸光度值，根据待测样本吸光度值从标准曲线计算相应浓度，样本最终浓度乘以稀释倍数即为血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2实际浓度。所有样本均设置复孔检测，取平均值作为最终结果。

1.3.3　CSPH 评估：患者于入院 1 周内完成 HVPG 检测，患者取仰卧位，经右侧股静脉或颈内静脉穿刺，置入血管造影导管至肝右静脉，依次测定肝静脉楔压与自由肝静脉压，HVPG = 肝静脉楔压 − 自由肝静脉压，连续测量 3 次取平均值作为最终结果。以 HVPG ≥ 10 mmHg 诊断为 CSPH，HVPG < 10 mmHg 为非 CSPH[11]。以 HVPG 检测结果将肝硬化组进一步分为 CSPH 亚组 80 例和非 CSPH 亚组 207 例。

1.4　统计学方法　采用 SPSS28.0 软件进行数据整理与统计学分析。计数资料以频数或构成比(%)表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验；符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，2 组间比较采用独立样本 $t$ 检验；Pearson 分析血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平与 HVPG 值的相关性；多因素 Logistic 回归分析肝硬化患者发生 CSPH 的影响因素；受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平预测肝硬化患者发生 CSPH 的价值。$P$<0.05 为差异有统计学意义。

## 2　结　果

2.1　2 组血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平比较　肝硬化组患者血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平高于健康对照组，差异有统计学意义($P$<0.01)，见表 1。

**表 1**　健康对照组与肝硬化组血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平比较　($\bar{x}\pm s$, μg/L)

**Tab.1**　Comparison of serum CYFRA21-1 and β-arrestin-2 levels between the liver cirrhosis group and the healthy control group

| 组　别 | 例数 | CYFRA21-1 | β-arrestin-2 |
|---|---|---|---|
| 健康对照组 | 287 | 1.92±0.45 | 1.32±0.23 |
| 肝硬化组 | 287 | 3.49±1.06 | 2.31±0.59 |
| $t$ 值 | | 23.097 | 26.485 |
| $P$ 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.2　2 亚组血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平比较　肝硬化患者 287 例中发生 CSPH 80 例(27.87%)，CSPH 亚组血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平高于非 CSPH 亚组($P$<0.01)，见表 2。

**表 2**　非 CSPH 亚组和 CSPH 亚组血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平比较　($\bar{x}\pm s$, μg/L)

**Tab.2**　Comparison of serum CYFRA21-1 and β-arrestin-2 levels between CSPH subgroup and non-CSPH subgroup

| 组　别 | 例数 | CYFRA21-1 | β-arrestin-2 |
|---|---|---|---|
| 非 CSPH 亚组 | 207 | 3.02±0.67 | 2.13±0.41 |
| CSPH 亚组 | 80 | 4.69±1.35 | 2.79±0.56 |
| $t$ 值 | | 13.927 | 10.981 |
| $P$ 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.3　血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平与 HVPG 的相关性分析　Pearson 相关分析显示分析，血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平与 HVPG 呈正相关($r/P$ = 0.615/<0.001、0.553/<0.001)。

2.4　2 亚组临床资料比较　CSPH 亚组食管胃底静脉曲张、Child-Pugh 分级 C 级比例及肝脏硬度值、FIB-4 指数、INR 高于非 CSPH 亚组，Alb、PLT 低于非 CSPH 亚组($P$<0.01)；2 亚组其他临床资料比较，差异无统计学意义($P$>0.05)，见表 3。

2.5　多因素 Logistic 回归分析肝硬化患者发生 CSPH 的影响因素　以肝硬化患者发生 CSPH 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：肝脏硬度值高、CYFRA21-1 高、β-arrestin-2 高是肝硬化患者发生 CSPH 的危险因素，PLT 高是保护因素($P$<0.01)，见表 4。

2.6　血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平预测肝硬化患者发生 CSPH 的价值　绘制血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2水平预测肝硬化患者发生 CSPH 的 ROC 曲线，并计算曲线下面积(AUC)，结果显示：血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平单独及二者联合诊断肝硬

**表 3**　非 CSPH 亚组与 CSPH 亚组临床资料比较

**Tab.3**　Comparison of clinical data between CSPH subgroup and non-CSPH subgroup of patients

| 项　目 | 非 CSPH 亚组（$n$=207） | CSPH 亚组（$n$=80） | $t/Z/\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|
| 性别[例(%)] | | | 0.051 | 0.822 |
| 　男 | 129(62.32) | 51(63.75) | | |
| 　女 | 78(37.68) | 29(36.25) | | |
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 53.87±11.02 | 54.32±10.45 | 0.315 | 0.753 |
| 体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m$^2$) | 23.82±3.45 | 23.54±3.21 | 0.629 | 0.530 |
| 基础疾病[例(%)] | | | | |
| 　糖尿病 | 41(19.81) | 18(22.50) | 0.256 | 0.613 |
| 　高血压 | 58(28.02) | 22(27.50) | 0.008 | 0.930 |
| 　高脂血症 | 27(13.04) | 10(12.50) | 0.015 | 0.902 |
| 入院时 SBP($\bar{x}\pm s$,mmHg) | 126.12±14.97 | 124.36±15.28 | 0.888 | 0.375 |
| 入院时 DBP ($\bar{x}\pm s$,mmHg) | 77.21±10.03 | 76.43±9.74 | 0.595 | 0.552 |
| 入院时心率($\bar{x}\pm s$,次/min) | 74.92±11.86 | 75.68±12.34 | 0.481 | 0.631 |
| 肝硬化病因[例(%)] | | | 3.217 | 0.667 |
| 　乙型肝炎 | 108(52.17) | 42(52.50) | | |
| 　丙型肝炎 | 29(14.01) | 12(15.00) | | |
| 　酒精性肝病 | 31(14.98) | 10(12.50) | | |
| 　非酒精性脂肪性肝病 | 20(9.66) | 8(10.00) | | |
| 　自身免疫性肝病 | 11(5.31) | 5(6.25) | | |
| 　其他 | 8(3.86) | 3(3.75) | | |
| 并发症[例(%)] | | | | |
| 　食管胃底静脉曲张 | 41(19.81) | 38(47.50) | 22.182 | <0.001 |
| 　腹水 | 53(25.60) | 22(27.50) | 0.108 | 0.743 |
| 肝脏硬度值($\bar{x}\pm s$,kPa) | 15.32±3.46 | 32.46±9.65 | 22.177 | <0.001 |
| FIB-4 指数($\bar{x}\pm s$) | 3.28±1.17 | 6.60±2.58 | 14.979 | <0.001 |
| Alb($\bar{x}\pm s$,g/L) | 37.68±4.93 | 30.15±5.42 | 11.280 | <0.001 |
| TBil($\bar{x}\pm s$,μmol/L) | 17.88±3.95 | 18.89±4.16 | 1.914 | 0.057 |
| ALT($\bar{x}\pm s$,U/L) | 42.38±6.49 | 43.05±6.59 | 0.781 | 0.436 |
| AST($\bar{x}\pm s$,U/L) | 47.56±8.42 | 48.13±9.35 | 0.498 | 0.619 |
| GGT($\bar{x}\pm s$,U/L) | 52.16±6.42 | 53.09±6.29 | 1.107 | 0.269 |
| ALP($\bar{x}\pm s$,U/L) | 81.74±7.09 | 83.45±7.42 | 1.808 | 0.072 |
| INR($\bar{x}\pm s$) | 1.12±0.18 | 1.48±0.31 | 12.222 | <0.001 |
| PT($\bar{x}\pm s$,s) | 13.97±2.05 | 14.34±3.12 | 1.174 | 0.242 |
| APTT($\bar{x}\pm s$,s) | 37.25±5.48 | 38.02±6.73 | 0.999 | 0.319 |
| Hb($\bar{x}\pm s$,g/L) | 112.78±18.92 | 110.45±20.36 | 0.916 | 0.361 |
| WBC($\bar{x}\pm s$,×10$^9$/L) | 4.56±0.57 | 4.48±0.65 | 1.024 | 0.307 |
| PLT($\bar{x}\pm s$,×10$^9$/L) | 148.73±30.48 | 82.36±16.35 | 18.463 | <0.001 |
| NEUT($\bar{x}\pm s$,×10$^9$/L) | 2.59±0.45 | 2.70±0.43 | 1.880 | 0.061 |
| LYM($\bar{x}\pm s$,×10$^9$/L) | 1.39±0.31 | 1.35±0.29 | 0.998 | 0.319 |
| 血钠($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 135.91±3.75 | 136.26±4.83 | 0.652 | 0.515 |
| 血钾($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 3.49±0.47 | 3.52±0.51 | 0.473 | 0.636 |
| Child-Pugh 分级[例(%)] | | | 26.093 | <0.001 |
| 　A 级 | 108(52.17) | 20(25.00) | | |
| 　B 级 | 68(32.85) | 28(35.00) | | |
| 　C 级 | 31(14.98) | 32(40.00) | | |
| MELD 评分($\bar{x}\pm s$,分) | 9.59±3.02 | 10.23±2.95 | 1.620 | 0.106 |

化患者发生 CSPH 的 AUC 分别为 0.794、0.799、0.884，二者联合诊断的 AUC 高于单独诊断（$Z/P$=3.738/<0.001、2.713/0.006），见表 5、图 1。

## 3　讨　论

CSPH 作为肝硬化进展至失代偿期的关键病理生理节点，其发生机制复杂，涉及肝内结构与肝外血管功能的协同改变：一方面，肝硬化进程中持续的肝损伤触发胆管反应与异常组织修复，增生的胆管上皮细胞及活化的肝祖细胞分泌大量促纤维化因子，导致细胞外基质过度沉积与肝小叶结构扭曲，肝内血管阻力随之

**表 4**　多因素 Logistic 回归分析肝硬化患者发生 CSPH 的影响因素

**Tab.4**　Collinearity analysis of risk factors for developing CSPH in patients with liver cirrhosis using multivariate Logistic regression equation

| 自变量 | $\beta$ 值 | $SE$ 值 | $Wald$ 值 | $P$ 值 | $OR$ 值 | 95%$CI$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 常数项 | −5.123 | 1.234 | 17.240 | <0.001 | | − |
| 食管胃底静脉曲张 | 0.263 | 0.241 | 1.1909 | 0.275 | 1.301 | 0.811～2.086 |
| 肝脏硬度值高 | 0.185 | 0.052 | 12.656 | <0.001 | 1.203 | 1.087～1.332 |
| FIB-4 指数高 | 0.182 | 0.162 | 1.262 | 0.261 | 1.199 | 0.873～1.648 |
| Alb 高 | −0.072 | 0.063 | 1.306 | 0.253 | 0.930 | 0.822～1.053 |
| INR 高 | 0.065 | 0.051 | 1.624 | 0.202 | 1.067 | 0.966～1.179 |
| PLT 高 | −0.028 | 0.009 | 9.679 | 0.002 | 0.972 | 0.955～0.990 |
| Child-Pugh 分级 C 级 | 0.302 | 0.276 | 1.197 | 0.274 | 1.352 | 0.787～2.323 |
| CYFRA21-1 高 | 0.612 | 0.184 | 11.062 | 0.001 | 1.844 | 1.286～2.645 |
| β-arrestin-2 高 | 0.896 | 0.251 | 12.739 | <0.001 | 2.450 | 1.498～4.008 |

**表 5**　血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平预测肝硬化患者发生 CSPH 的价值

**Tab.5**　Comparison of the value of serum CYFRA21-1 and β-arrestin-2 in predicting the occurrence of CSPH in patients with liver cirrhosis

| 指　标 | 截断值 | $AUC$ | 95%$CI$ | 敏感度 | 特异度 | 约登指数 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CYFRA21-1 | 3.97 μg/L | 0.794 | 0.723～0.865 | 0.613 | 0.928 | 0.540 |
| β-arrestin-2 | 2.49 μg/L | 0.799 | 0.737～0.861 | 0.613 | 0.884 | 0.497 |
| 二者联合 | | 0.884 | 0.831～0.938 | 0.788 | 0.874 | 0.662 |

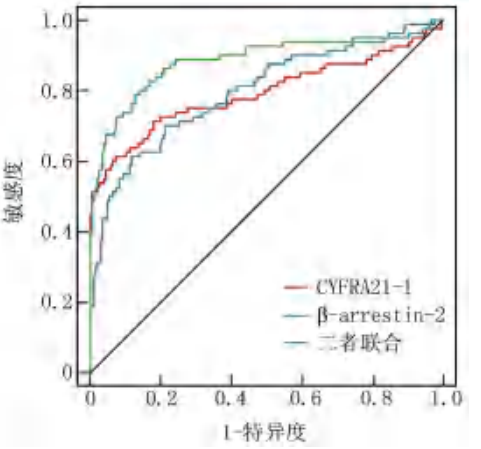



**图 1**　血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平预测肝硬化患者发生 CSPH 的 ROC 曲线

**Fig.1**　ROC curve of serum CYFRA21-1 and β-arrestin-2 for predicting the occurrence of CSPH in patients with liver cirrhosis

升高;另一方面,全身性血管功能障碍进一步加剧门静脉系统血流淤滞,内脏血管舒张及高动力循环状态使门静脉血流量显著增加,二者共同推动门静脉压力持续攀升[12]。CSPH 患者发生食管胃底静脉曲张破裂出血、难治性腹水、肝肾综合征等致死性并发症的风险急剧上升,生存质量严重受损,病死率显著增高[13]。因此,早期识别 CSPH 高危人群并实施分层管理,对延缓肝硬化进展、改善患者预后具有重要临床价值。

CYFRA21-1 作为胆管上皮细胞及肝祖细胞骨架的重要组成成分,在维持细胞形态完整性及上皮屏障功能中发挥关键作用[14]。生理状态下,胆管上皮细胞更替缓慢,CYFRA21-1 极少释放入血,但当肝脏遭受持续性损伤时,胆管上皮细胞及肝祖细胞被异常激活并大量增殖,形成典型的胆管反应,这一过程中细胞增殖旺盛,同时伴随凋亡或坏死增加,导致角蛋白 19 骨架降解,其裂解片段 CYFRA21-1 随之释放进入血液循环,因此,血清 CYFRA21-1 水平可视为反映肝内胆管反应强度及上皮细胞稳态破坏程度的敏感指标[15]。既往研究表明,晚期慢性肝病患者血清 CYFRA21-1 水平显著增高,并与不良预后有关[16]。在乙型肝炎肝硬化患者中,CYFRA21-1 不仅与 Child-Pugh 分级密切相关,其对失代偿期肝硬化的识别价值亦被证实,可作为评估病情严重程度的潜在血清学指标[5]。本研究在既往基础上进一步探讨 CYFRA21-1 与肝硬化 CSPH 的相关性,发现 CYFRA21-1 水平越高,门静脉压力越高,CSPH 发生风险也随之增加。多因素回归分析进一步证实,CYFRA21-1 高是肝硬化患者发生 CSPH 的危险因素。可能机制在于:肝纤维化是导致肝内血管阻力升高、门静脉压力增高的核心病理基础,增生的胆管上皮细胞及活化的肝祖细胞通过分泌转化生长因子-β 等促纤维化因子,激活肝星状细胞,促进细胞外基质沉积与纤维间隔形成,直接增加肝内血管阻力[17]。CYFRA21-1 作为上皮细胞稳态破坏的标志物,其水平升高直接反映肝上皮细胞损伤、肝祖细胞活化及肝纤维化进展,从而与门静脉压力的升高形成内在关联。

β-arrestin-2 是抑制素家族的重要成员,隶属于 arrestin蛋白家族,其核心功能是介导 G 蛋白偶联受体(GPCRs)的脱敏与内吞,同时可作为信号枢纽,参与调控细胞增殖、凋亡、血管生成及炎性反应等多种病理生理过程,是维持细胞信号转导稳态的关键分子[18]。近年来,β-arrestin-2 在慢性肝病中的作用日益受到关注,研究显示,β-arrestin-2 在自身免疫性肝炎组织中表达增高,抑制 β-arrestin-2 表达可阻止巨噬细胞浸润受损肝脏,减轻肝细胞凋亡[19]。β-arrestin-2 在肝硬化患者肝组织中表达显著升高,且与 α-平滑肌肌动蛋白、血小板-内皮细胞黏附分子等纤维化指标,以及血小板源性生长因子、血管内皮生长因子血管新生指标呈正相关,提示其可能通过促进肝窦内皮细胞血管生成而加速肝硬化进程[20]。本研究结果显示,肝硬化患者血清 β-arrestin-2 水平增高与门静脉压力的升高密切相关,且随着 β-arrestin-2 表达升高,门静脉压力呈现同步升高趋势。多因素回归分析进一步证实,β-arrestin-2高是肝硬化患者发生 CSPH 的危险因素。原因可能是:(1)β-arrestin-2 通过激活血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体 2 途径促进肝窦内皮细胞血管新生,加剧肝内血管结构紊乱与纤维化进程,直接增加肝内血管阻力[20];(2)β-arrestin-2 通过介导血管 GPCR 脱敏、G 蛋白功能障碍和 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶抑制,导致内脏血管对缩血管物质反应性降低,促进高动力循环状态的形成与维持,从而增加门静脉血流量[21],二者共同推动门静脉压力升高。因此,β-arrestin-2 作为信号转导功能紊乱的关键标志物,其水平升高综合反映了肝内外血管功能障碍的严重程度,与门静脉压力的升高形成密切相关。

回归分析显示,除 CYFRA21-1 与 β-arrestin-2 外,PLT、肝脏硬度值亦与 CSPH 的发生密切相关,原因为:肝硬化门静脉高压导致脾静脉回流受阻,长期脾淤血可引起脾脏肿大及脾功能亢进,进而导致血小板在脾脏内过度滞留及破坏增加,引起外周血 PLT 下降[22]。因此,PLT 降低是门静脉高压已经存在并导致脾脏血流动力学改变的间接标志,PLT 越低,往往提示脾功能亢进越严重,门静脉压力越高。肝脏硬度值作为肝纤维化程度的量化指标,其升高直接反映肝内结构重塑程度加重,肝内血流阻力及门静脉压力升高[23]。ROC 曲线分析显示,CYFRA21-1、β-arrestin-2 鉴别肝硬化患者发生 CSPH 均具有中等偏上的诊断效能,且二者联合检测鉴别 CSPH 的 AUC 高于任一单一标志物,提示联合检测可显著提升对 CSPH 的鉴别能力,有望实现对肝硬化患者 CSPH 风险更精准地识别与分层,为早期干预提供依据。

## 4　结　论

综上,肝硬化患者血清 CYFRA21-1、β-arrestin-2 水平显著增高,且与 HVPG 增高以及 CSPH 的发生密切相关,二者联合检测对肝硬化患者发生 CSPH 具有较高的诊断价值,有望为肝硬化患者 CSPH 的早期识别与风险分层提供新的无创评估手段。然而,本研究尚存在以下局限性:第一,本研究纳入的样本量较小,且所有病例来源于同一研究中心,可能存在选择偏倚,

未来需开展多中心、大样本的前瞻性研究，以验证本研究结果的稳定性和普适性。第二，本研究仅检测了单一时点的血清标志物水平，无法明确 CYFRA21-1、β-arrestin-2 升高与 CSPH 发生的时间先后关系及动态演变规律，未来应开展纵向队列研究，动态监测肝硬化患者血清 CYFRA21-1 与 β-arrestin-2 水平变化及其与门静脉压力进展的时序关联，以进一步揭示二者的因果关系。

**利益冲突**：所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

燕慧：设计研究方案，实施研究过程，论文撰写；史美琴：提出研究思路，分析试验数据，论文审核；刘浩然：实施研究过程，资料搜集整理，论文修改；洪慧杰：进行统计学分析；原辉东：实施研究过程，资料搜集整理；李琴：进行文献调研与整理

**参考文献**


[1] 朱昌鹏，林勇，谢渭芬.肝硬化门静脉高压药物治疗现状与挑战[J].中华消化杂志，2024，44(11)：721-724.DOI：10.3760/cma.j.cn311367-20240820-00316.

[2] Mattos AA，Mattos AZ，Sartori GDP，et al. The role of elastography in clinically significant portal hypertension[J].Arq Gastroenterol，2023，60(4)：525-535.DOI：10.1590/S0004-2803.230402023-64.

[3] 赖瑞敏，朱月永.门静脉高压症：经颈静脉肝内门体分流术的合理应用及其相关并发症的预防和处理[J].实用肝脏病杂志，2023，26(1)：4-7.DOI：10.3969/j.issn.1672-5069.2023.01.002.

[4] 黄燕，杨志勇，黄骞，等.肝内胆管细胞癌患者血清 CEA，CA125，CYFRA21-1 和 VEGF 水平判断预后价值研究[J].实用肝脏病杂志，2025，28(3)：442-445.DOI：10.3969/j.issn.1672-5069.2025.03.031.

[5] 夏笑笑，史冬涛.失代偿期乙型肝炎肝硬化患者血清 PA，MMP-2，CYFRA21-1 水平及意义[J]. 医学临床研究，2020，17(11)：1691-1694.DOI：10.3969/ji.ssn.1671-7171.2020.11.028.

[6] Iwakiri Y，Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis：Pathophysiological mechanisms and therapy[J]. JHEP Rep，2021，3(4)：100316.DOI：10.1016/j.jhepr.2021.100316.

[7] Sun WY，Gu YJ，Li XR，et al.β-arrestin2 deficiency protects against hepatic fibrosis in mice and prevents synthesis of extracellular matrix[J].Cell Death Dis，2020，11(5)：389.DOI：10.1038/s41419-020-2596-8.

[8] 中华医学会肝病学分会.肝硬化诊治指南[J].中华肝脏病杂志，2019，27(11)：846-865.DOI：10.3969/j.issn.1009-5519.2020.02.062.

[9] Garcia-Tsao G，Abraldes JG，Berzigotti A，et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis：Risk stratification，diagnosis，and management：2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases[J]. Hepatology，2017，65(1)：310-335. DOI：10.1002/hep.28906.

[10] Rockey DC，Alsawas M，Duarte-Rojo A，et al. Noninvasive liver disease assessment to identify portal hypertension：Systematic and narrative reviews supporting the AASLD Practice Guideline[J]. Hepatology，2025，81(3)：1086-1104. DOI：10.1097/HEP.0000000000000841.

[11] Sterling RK，Asrani SK，Levine D，et al. AASLD Practice Guideline on noninvasive liver disease assessment of portal hypertension[J]. Hepatology，2025，81(3)：1060-1085. DOI：10.1097/HEP.0000000000000844.

[12] Trebicka J，Hernaez R，Shawcross DL，et al. Recent advances in the prevention and treatment of decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure (ACLF) and the role of biomarkers[J]. Gut，2024，73(6)：1015-1024.DOI：10.1136/gutjnl-2023-330584.

[13] Rabiee A，Deng Y，Ciarleglio M，et al. Noninvasive predictors of clinically significant portal hypertension in NASH cirrhosis：Validation of ANTICIPATE models and development of a lab-based model[J]. Hepatol Commun，2022，6(12)：3324-3334. DOI：10.1002/hep4.2091.

[14] Li S，Wei W，Feng Z，et al.Role of serum CYFRA 21-1 in diagnosis and prognostic in colorectal liver metastases[J]. Cancer Manag Res，2023，15：601-614.DOI：10.2147/CMAR.S410477.

[15] Cheng T，Chen J，Ying P，et al. Clinical risk factors of carbohydrate antigen-125，cytokeratin fragment 19，and neuron-specific enolase in liver metastases from elderly lung cancer patients[J]. Front Genet，2022，13：1013253.DOI：10.3389/fgene.2022.1013253.

[16] 吴艳，宋亚佩，黄白艳，等.晚期慢性肝病患者血清 Apelin，CYFRA21-1，sMR 水平变化及其预后分析[J].中西医结合肝病杂志，2022，32(6)：562-564.DOI：10.3969/j.issn.1005-0264.2022.06.022.

[17] Brown RS Jr，Brown KA，Flamm S，et al. Screening and management of portal hypertension and varices in cirrhosis：Expert perspectives[J]. Hepatol Commun，2025，9(4)：e0682.DOI：10.1097/HC9.0000000000000682.

[18] Yan JT，Zhu YZ，Liang L，et al. NE-activated β-AR/β-arrestin 2/Src pathway mediates duodenal hyperpermeability induced by water-immersion restraint stress[J]. Am J Physiol Cell Physiol，2023，324(1)：C133-C141.DOI：10.1152/ajpcell.00412.2022.

[19] Chen TT，Li XQ，Li N，et al.β-arrestin2 deficiency ameliorates S-100-induced autoimmune hepatitis in mice by inhibiting infiltration of monocyte-derived macrophage and attenuating hepatocyte apoptosis[J].Acta Pharmacol Sin，2023，44(10)：2048-2064.DOI：10.1038/s41401-023-01103-9.

[20] Gao F，Mu W，Fan J，et al.β-arrestin2 promotes angiogenesis of liver sinusoidal endothelial cells through the VEGF/VEGFR2 pathway to aggravate cirrhosis[J]. Toxicol Lett，2024，401：1-12. DOI：10.1016/j.toxlet.2024.08.011.

[21] Chen W，Sang JY，Liu DJ，et al. Desensitization of G-protein-coupled receptors induces vascular hypocontractility in response to norepinephrine in the mesenteric arteries of cirrhotic patients and rats[J].Hepatobiliary Pancreat Dis Int，2013，12(3)：295-304. DOI：10.1016/s1499-3872(13)60047-8.

[22] 蒋帆荣，颜华东.基于肝静脉压力梯度测定的代偿期肝硬化患者临床显著性门静脉高压的相关危险因素分析[J].中华肝脏病杂志，2021，29(10)：995-1000. DOI：10.3760/cma.j.cn501113-20210829-00437.

[23] Liu C，You H，Zeng QL，et al.Carvedilol to prevent hepatic decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension stratified by new non-invasive model (CHESS2306)[J]. Clin Mol Hepatol，2025，31(1)：105-118. DOI：10.3350/cmh.2024.0198.


（收稿日期：2026-04-16）

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.008

论著 · 临床

# 原发性肝癌患者血清 KL-6、TRAP1 水平与临床分期及预后的关系

郑倩倩，雷炜，姜姗，田波彦

基金项目：陕西省重点研发计划项目（2022SF-036）

作者单位：710061　西安，西安交通大学第一附属医院肝胆外科
通信作者：田波彦，E-mail：tianboyan029@163.com

**【摘　要】 目的**　探究血清涎液化糖链抗原-6（KL-6）、肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1（TRAP1）在原发性肝癌（PLC）中的水平变化及其与临床分期和预后的关系。**方法**　选取 2021 年 8 月—2023 年 8 月西安交通大学第一附属医院肝胆外科收治的 PLC 患者 135 例为 PLC 组，将 PLC 患者根据临床分期标准分为Ⅰ期 36 例、Ⅱ期 45 例、Ⅲ期 38 例、Ⅳ期 16 例，根据复发、转移、生存情况分为预后良好亚组 83 例和预后不良亚组 52 例，另选取同期体检健康志愿者 120 例作为健康对照组。采用 ELISA 检测血清 KL-6、TRAP1 水平；Spearman 法分析血清 KL-6、TRAP1 水平与临床分期的相关性；多因素 Logistic 回归分析 PLC 患者预后不良的影响因素；采用 ROC 曲线和 DCA 曲线分析血清 KL-6、TRAP1 水平对 PLC 患者预后不良的预测价值；相对危险度（RR）分析不同血清 KL-6、TRAP1 水平与 PLC 患者预后不良的关系。**结果**　PLC 组血清 KL-6、TRAP1 水平高于健康对照组（$t/P$ = 14.500/<0.001、28.592/<0.001）；不同分期 PLC 患者血清 KL-6、TRAP1 水平比较，Ⅰ期<Ⅱ期<Ⅲ期<Ⅳ期（$F/P$ = 22.194/<0.001、55.861/<0.001）；血清 KL-6、TRAP1 水平与 PLC 患者临床分期呈正相关（$r_s/P$ = 0.544/<0.001、0.734/<0.001）；预后不良亚组淋巴结转移、肿瘤分期为Ⅲ~Ⅳ期、有门静脉癌栓比例及血清 KL-6、TRAP1 水平高于预后良好亚组（$\chi^2/t/P$ = 12.622/<0.001、6.756/0.009、6.204/0.013、6.994/<0.001、6.206/<0.001）；淋巴结转移、肿瘤分期Ⅲ~Ⅳ期、门静脉癌栓、KL-6 高、TRAP1 高是 PLC 患者预后不良的危险因素［$OR$（95%$CI$）= 1.528（1.108~2.107）、1.329（1.061~1.665）、1.743（1.139~2.667）、2.046（1.246~3.359）、1.835（1.491~2.259）］；血清 KL-6、TRAP1 水平单独及二者联合预测 PLC 患者预后不良的曲线下面积（AUC）分别为 0.788、0.789、0.896，二者联合预测的价值高于单独预测（$Z/P$ = 2.212/0.013、2.155/0.031）；在 0.10~0.92 高风险阈值内，KL-6 与 TRAP1 联合预测 PLC 患者预后不良的净收益优于各自单独预测；RR 分析结果显示，血清 KL-6、TRAP1 高水平的 PLC 患者预后不良风险是低水平患者的 3.375、4.400 倍（$\chi^2/P$ = 30.111/<0.001、28.927/<0.001）。**结论**　PLC 患者血清 KL-6、TRAP1 水平升高，二者水平与临床分期呈正相关，且联合检测对患者预后具有较好的预测效能。

**【关键词】** 原发性肝癌；涎液化糖链抗原-6；肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1；临床分期；预后
**【中图分类号】** R735.7　　**【文献标识码】** A

**The relationship between serum KL-6 and TRAP1 levels and clinical stage and prognosis in patients with primary liver cancer**　*Zheng Qianqian, Lei Wei, Jiang Shan, Tian Boyan. The First Affiliated Hospital of Xi' an Jiaotong University, Shaanxi, Xi' an* 710061, *China*

*Funding program: Shaanxi Provincial Key Research and Development Program*（2022*SF*-036）

*Corresponding author: Tian Boyan, E-mail: tianboyan*029@163.*com*

**【Abstract】 Objective**　To investigate the changes in serum Krebs von den Lungen-6 (KL-6) and tumor necrosis factor receptor-associated protein 1 (TRAP1) levels in patients with primary liver cancer (PLC) and their relationships with clinical stage and prognosis. **Methods**　A total of 135 patients with PLC admitted to our hospital from August 2021 to August 2023 were enrolled as the PLC group. Based on clinical staging criteria, patients were classified into stage Ⅰ (36 cases), stage Ⅱ (45 cases), stage Ⅲ (38 cases), and stage Ⅳ (16 cases). According to recurrence, metastasis, and survival status during follow-up, patients were further divided into a good prognosis group (83 cases) and a poor prognosis group (52 cases). Another 120 healthy volunteers who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. Serum levels of KL-6 and TRAP1 were detected by ELISA. The Spearman method was used to analyze the correlation between

serum KL-6, TRAP1 levels and clinical stage. Logistic regression analysis was performed to identify factors influencing poor prognosis in PLC patients. ROC and DCA curves were used to evaluate the predictive value of serum KL-6 and TRAP1 for poor prognosis. Relative risk (RR) analysis was conducted to explore the relationship between different serum levels of KL-6 and TRAP1 and poor prognosis. **Results** Serum KL-6 and TRAP1 levels in the PLC group were significantly higher than those in the control group ($t$=14.500, 28.592; both $P$<0.05). As clinical stage increased, serum KL-6 and TRAP1 levels gradually increased ($F$=22.194, 55.861; both $P$<0.05), and both were positively correlated with clinical stage ($r_s$=0.544, 0.734; both $P$<0.05). The poor prognosis subgroup had significantly higher proportions of patients with lymph node metastasis, tumor stage Ⅲ－Ⅳ, portal vein tumor thrombus, and elevated serum KL-6 and TRAP1 levels compared with the good prognosis subgroup ($\chi^2/t$=12.622, 6.756, 6.204, 6.994, 6.206; $P$<0.001, 0.009, 0.013, <0.001, <0.001). Lymph node metastasis[*OR*(95% *CI*)=1.528 (1.108－2.107)], tumor stage Ⅲ－Ⅳ [*OR*(95% *CI*)=1.329 (1.061－1.665)], portal vein tumor thrombus [*OR*(95% *CI*)=1.743 (1.139－2.667)], high KL-6[*OR*(95% *CI*)=2.046 (1.246－3.359)], and high TRAP1 [*OR*(95% *CI*)=1.835 (1.491－2.259)] were independent risk factors for poor prognosis in PLC patients. The AUCs of serum KL-6, TRAP1, and their combination for predicting poor prognosis were 0.788, 0.789, and 0.896, respectively. The combined prediction showed significantly better performance than either marker alone ($Z$=2.212, 2.155; $P$=0.013, 0.031). DCA results indicated that within the high-risk threshold range of 0.10 － 0.92, the combined prediction provided greater net benefit than individual markers. RR analysis showed that PLC patients with serum KL-6 > 109.40 U/ml [*RR*(95% *CI*)=3.375 (2.093－5.442)] and TRAP1 > 28.62 μg/L [*RR*(95% *CI*)=4.400 (2.246－8.620)] had a significantly higher risk of poor prognosis (both $P$<0.05). **Conclusion** Serum KL-6 and TRAP1 levels are elevated in PLC patients and are positively correlated with clinical stage. Both markers demonstrate good predictive value for patient prognosis.

**【Key words】** Primary liver cancer; Krebs von den Lungen-6; Tumor necrosis factor receptor-associated protein 1; Clinical stage; Prognosis

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是肝脏常见的恶性肿瘤,根据病理类型可分为肝细胞癌、肝内胆管癌及混合型肝细胞癌-胆管癌,严重威胁患者生存[1]。目前,手术切除仍是 PLC 的重要临床干预手段,但多数患者确诊时已至晚期,错失手术窗口期,导致高复发率和低生存率[2]。因此,亟须建立有效的早期筛查策略,以尽早诊断并及时治疗。涎液化糖链抗原-6(Krebs von den Lungen-6, KL-6)是一种唾液酸化糖链抗原,被认为是间质性肺炎的生物标志物[3]。研究报道,KL-6 也可作为肿瘤标志物,在胰腺癌[4]、肺癌[5]等多种恶性肿瘤患者中表达升高,且与患者预后密切相关。肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1(TNF receptor-associated protein 1, TRAP1)是一种线粒体蛋白,主要定位于肿瘤细胞线粒体中,参与癌症的发生发展[6]。研究报道,胃癌患者 TRAP1 水平升高,与总生存率降低有关[7];食管癌患者 TRAP1 水平随临床分期增加而升高,与临床分期及预后密切关联[8]。然而,目前关于血清 KL-6、TRAP1 水平与 PLC 患者临床分期及预后的关系尚未系统阐明。本研究对此进行探究,以期为 PLC 的早期诊断与干预治疗提供新视角,现报道如下。

## 1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2021 年 8 月—2023 年 8 月西安交通大学第一附属医院肝胆外科收治的 PLC 患者 135 例为 PLC 组,男 76 例,女 59 例,年龄 45～58(53.15±4.02)岁。按照临床分期标准[9],将患者分为Ⅰ期 36 例、Ⅱ期 45 例、Ⅲ期 38 例、Ⅳ期 16 例。另选取同期医院体检健康志愿者 120 例作为健康对照组,男 68 例,女 52 例,年龄 45～60(54.08±4.76)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。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2021042),受试者和家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2　病例选择标准　(1)纳入标准:①符合 PLC 诊断标准[10],且经病理检测确诊;②年龄>18 岁;③初诊;④临床资料完整。(2)排除标准:①合并其他肿瘤患者;②入院前接受肝癌切除术等相关治疗;③合并免疫及血液疾病;④心、肾等其他重要器官衰竭。

1.3　观测指标与方法

1.3.1　血清 KL-6、TRAP1 水平检测:于患者入院/健康志愿者体检时采集其清晨空腹肘静脉血 5 ml,离心后留取血清保存备用。使用 ELISA 法检测血清 KL-6(上海康朗生物科技有限公司试剂盒,货号:KL-KL-6-Hu)、TRAP1(湖北艾普蒂生物工程有限公司试剂盒,货号:IPD-E17179h)水平,严格按照试剂盒说明操作。

1.3.2　预后评估及分组:患者出院后,通过电话、门诊等方式进行 2 年随访,每隔 3 个月随访 1 次,随访截止时间为 2025 年 9 月。根据患者复发、转移、生存情况,分为预后良好亚组(83 例)、预后不良亚组(52 例),预

后不良包括患者复发、转移、随访时间内死亡。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 27.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用 $F$ 检验;Spearman 法分析血清 KL-6、TRAP1 水平与临床分期的相关性;多因素 Logistic 回归分析 PLC 患者预后不良的影响因素;采用 ROC 曲线和 DCA 曲线分析血清 KL-6、TRAP1 水平对 PLC 患者预后不良的预测价值;相对危险度(RR)分析不同血清 KL-6、TRAP1 水平与 PLC 患者预后不良的关系。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2　结　果

2.1　血清 KL-6、TRAP1 水平比较　PLC 组血清 KL-6、TRAP1 水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

**表 1**　健康对照组与 PLC 组血清 KL-6、TRAP1 水平比较　($\bar{x}\pm s$)

**Tab.1**　Comparison of serum KL-6 and TRAP1 levels between the healthy control group and the PLC group

| 组　别 | 例数 | KL-6(U/ml) | TRAP1(μg/L) |
|---|---|---|---|
| 健康对照组 | 120 | 85.43±9.72 | 15.62±2.89 |
| PLC 组 | 135 | 106.29±12.82 | 28.71±4.21 |
| $t$ 值 | | 14.500 | 28.592 |
| $P$ 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.2　不同分期 PLC 患者血清 KL-6、TRAP1 水平比较　不同分期 PLC 患者血清 KL-6、TRAP1 水平比较,Ⅰ期<Ⅱ期<Ⅲ期<Ⅳ期($P<0.01$),见表 2。

**表 2**　不同分期 PLC 患者血清 KL-6、TRAP1 水平比较　($\bar{x}\pm s$)

**Tab.2**　Comparison of serum KL-6 and TRAP1 levels in patients with different stages of PLC

| 临床分期 | 例数 | KL-6(U/ml) | TRAP1(μg/L) |
|---|---|---|---|
| Ⅰ期 | 36 | 97.45±8.36 | 24.92±2.17 |
| Ⅱ期 | 45 | 103.71±10.92 | 27.47±2.51 |
| Ⅲ期 | 38 | 111.81±11.45 | 31.56±3.28 |
| Ⅳ期 | 16 | 120.33±11.73 | 33.96±3.69 |
| $F$ 值 | | 22.194 | 55.861 |
| $P$ 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.3　血清 KL-6、TRAP1 水平与临床分期的相关性分析　Spearman 相关性分析显示,血清 KL-6、TRAP1 水平与 PLC 患者临床分期呈正相关($r_s/P$ = 0.544/<0.001、0.734/<0.001)。

2.4　不同预后 PLC 患者临床资料及血清 KL-6、TRAP1 水平比较　预后不良亚组淋巴结转移、肿瘤分期为Ⅲ~Ⅳ期、有门静脉癌栓比例及血清 KL-6、TRAP1 水平高于预后良好亚组($P<0.05$ 或 0.01);2 亚组其他临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

**表 3**　不同预后 PLC 患者临床资料及血清 KL-6、TRAP1 水平比较

**Tab.3**　Comparison of clinical data and serum KL-6 and TRAP1 levels among patients with different prognoses of PLC

| 项　目 | 预后良好亚组($n$=83) | 预后不良亚组($n$=52) | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|
| 性别[例(%)] | | | 0.206 | 0.650 |
| 　男 | 48(57.83) | 28(53.85) | | |
| 　女 | 35(42.17) | 24(46.15) | | |
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 52.86±4.35 | 53.61±4.72 | 0.943 | 0.347 |
| 吸烟史[例(%)] | 43(51.81) | 31(59.62) | 0.787 | 0.375 |
| 饮酒史[例(%)] | 39(46.99) | 29(55.77) | 0.986 | 0.321 |
| 肝硬化史[例(%)] | 38(45.78) | 32(61.54) | 3.179 | 0.075 |
| 肿瘤直径[例(%)] | | | 1.814 | 0.178 |
| 　≥5 cm | 38(45.78) | 30(57.69) | | |
| 　<5 cm | 45(54.22) | 22(42.31) | | |
| 淋巴结转移[例(%)] | 33(39.76) | 37(71.15) | 12.622 | <0.001 |
| 分化程度[例(%)] | | | 2.892 | 0.089 |
| 　低分化 | 37(44.58) | 31(59.62) | | |
| 　中高分化 | 46(55.42) | 21(40.38) | | |
| 肿瘤分期[例(%)] | | | 6.756 | 0.009 |
| 　Ⅰ~Ⅱ期 | 57(68.67) | 24(46.15) | | |
| 　Ⅲ~Ⅳ期 | 26(31.33) | 28(53.85) | | |
| 肿瘤数量[例(%)] | | | 0.082 | 0.775 |
| 　单发 | 42(50.60) | 25(48.08) | | |
| 　多发 | 41(49.40) | 27(51.92) | | |
| 肿瘤位置[例(%)] | | | 0.003 | 0.998 |
| 　左叶 | 29(34.94) | 18(34.62) | | |
| 　右叶 | 32(38.55) | 20(38.46) | | |
| 　双叶 | 22(26.51) | 14(26.92) | | |
| 乙型肝炎病毒感染[例(%)] | 44(53.01) | 29(55.77) | 0.098 | 0.754 |
| 门静脉癌栓[例(%)] | 36(43.37) | 34(65.38) | 6.204 | 0.013 |
| KL-6($\bar{x}\pm s$,U/ml) | 101.25±10.07 | 114.33±11.34 | 6.994 | <0.001 |
| TRAP1($\bar{x}\pm s$,μg/L) | 27.46±2.83 | 30.71±3.16 | 6.206 | <0.001 |

2.5　多因素 Logistic 回归分析 PLC 患者预后不良的影响因素　以 PLC 患者预后情况(预后不良=1,预后良好=0)为因变量,以淋巴结转移、肿瘤分期、门静脉癌栓、KL-6、TRAP1 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:淋巴结转移、肿瘤分期Ⅲ~Ⅳ期、门静脉癌栓、KL-6 高、TRAP1 高是 PLC 患者预后不良的危险因素($P<0.05$ 或 0.01),见表 4。

2.6　血清 KL-6、TRAP1 水平对 PLC 患者预后不良的预测价值分析　绘制血清 KL-6、TRAP1 水平预测 PLC 患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 KL-6、TRAP1 水平单独及二者联合预测 PLC 患者预后不良的 AUC 分别为 0.788、

0.789、0.896，二者联合预测的价值高于单独预测（$Z/P$=2.212/0.013、2.155/0.031），见表 5、图 1。

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

**Tab.4**　Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in PLC patients

| 自变量 | $\beta$ 值 | *SE* 值 | *Wald* 值 | *P* 值 | *OR* 值 | 95%*CI* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 淋巴结转移 | 0.424 | 0.164 | 6.683 | 0.010 | 1.528 | 1.108～2.107 |
| 肿瘤分期Ⅲ～Ⅳ期 | 0.284 | 0.115 | 6.117 | 0.013 | 1.329 | 1.061～1.665 |
| 门静脉癌栓 | 0.556 | 0.217 | 6.556 | 0.010 | 1.743 | 1.139～2.667 |
| KL-6 高 | 0.716 | 0.253 | 8.007 | 0.005 | 2.046 | 1.246～3.359 |
| TRAP1 高 | 0.607 | 0.106 | 32.797 | <0.001 | 1.835 | 1.491～2.259 |

**表 5**　血清 KL-6、TRAP1 预测 PLC 患者预后不良的临床价值比较

**Tab.5**　Comparison of the clinical value of serum KL-6 and TRAP1 in predicting poor prognosis in patients with PLC

| 指　标 | 截断值 | *AUC* | 95%*CI* | 敏感度 | 特异度 | 约登指数 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| KL-6 | 109.40 U/ml | 0.788 | 0.709～0.868 | 0.692 | 0.783 | 0.475 |
| TRAP1 | 28.62 μg/L | 0.789 | 0.710～0.869 | 0.846 | 0.627 | 0.473 |
| 二者联合 | | 0.896 | 0.840～0.951 | 0.789 | 0.868 | 0.657 |

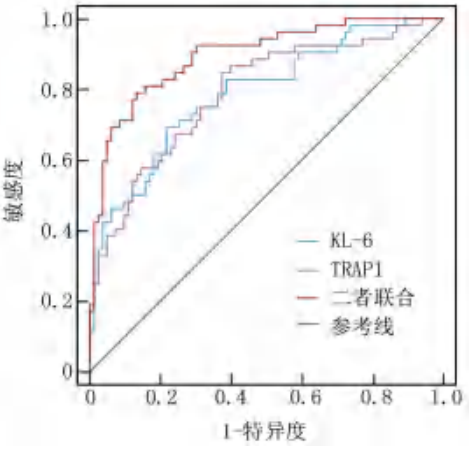



**图 1**　血清 KL-6、TRAP1 水平预测 PLC 患者预后不良的 ROC 曲线

**Fig.1**　ROC curve for predicting poor prognosis in PLC patients based on serum KL-6 and TRAP1 levels

2.7　DCA 曲线分析血清 KL-6、TRAP1 水平与 PLC 患者预后不良的关系　DCA 曲线分析结果显示，在 0.10～0.92 高风险阈值内，KL-6 与 TRAP1 联合的净收益优于各自单独预测，见图 2。

2.8　不同血清 KL-6、TRAP1 水平与 PLC 患者预后不良的关系分析　以 ROC 截断值为界，将血清 KL-6、TRAP1 分为高、低水平，RR 分析结果显示，血清 KL-6、TRAP1 高水平的 PLC 患者预后不良风险是低水平患者的 3.375、4.400 倍（$P$<0.01），见表 6。

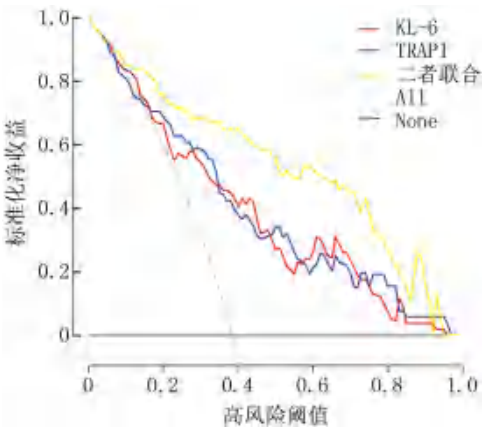



**图 2**　血清 KL-6、TRAP1 水平与 PLC 患者预后不良的 DCA 曲线分析

**Fig.2**　The relationship between serum KL-6, TRAP1 and poor prognosis in PLC patients - DCA curve analysis

**表 6**　血清 KL-6、TRAP1 与 PLC 患者预后不良的关系

**Tab.6**　The relationship between serum KL-6, TRAP1 and poor prognosis in PLC patients

| 项　目 | 预后良好（*n*=83） | 预后不良（*n*=52） | *RR* 值 | 95%*CI* | $\chi^2$ 值 | *P* 值 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| KL-6(U/ml) | | | 3.375 | 2.093～5.442 | 30.111 | <0.001 |
| >109.40 | 18 | 36 | | | | |
| ≤109.40 | 65 | 16 | | | | |
| TRAP1(μg/L) | | | 4.400 | 2.246～8.620 | 28.927 | <0.001 |
| >28.62 | 31 | 44 | | | | |
| ≤28.62 | 52 | 8 | | | | |

## 3　讨　论

PLC 是一种高度侵袭性的肿瘤，发病率和病死率均高，大多数患者确诊时为中晚期，伴有转移、侵袭、细胞凋亡逃逸、耐药等，使临床治疗复杂化、患者预后不佳[11]。目前迫切需要识别和验证 PLC 的生物标志物，以促进早期诊断和治疗干预，确定可靠的生物标志物对 PLC 的早期发现和有效治疗至关重要。

在癌细胞中，黏蛋白（MUC）通常异常表达和/或糖基化，促进癌细胞的增殖、代谢、侵袭转移、血管生成和化疗耐药[12]。KL-6 是 MUC1 细胞外结构域上，由特定唾液酸化糖链和核心肽段共同构成的抗原之一，在肺炎、肺癌等多种肺部疾病中作为诊断生物标志物使用[13]。Huang 等[14]研究显示，血清 KL-6 水平升高是肺癌患者预后不良的生物标志物。宋洁等[15]研究显示，KL-6 在胰腺癌高表达，其对Ⅰ期胰腺癌具有较

高辅助诊断价值,表明 KL-6 可能参与癌症的发生发展,与预后及分期有关。本研究结果显示,PLC 患者随着临床分期的增加,KL-6 水平逐渐升高,且对患者预后不良具有一定的预测效能,表明 KL-6 水平升高可能参与 PLC 患者病情进展,推测原因可能为 KL-6 参与 PLC 的恶性进展,抑制 KL-6 表达可以抑制癌细胞增殖、迁移,从而抑制癌症进展的发生[16]。TRAP1 又称 Hsp75,是 Hsp90 分子伴侣的线粒体同源体,其结构域组成和整体折叠方式相似,氨基酸序列高度同源,TRAP1 活性对肿瘤细胞向更恶性表型进化的能力有深远的影响,TRAP1 高表达可促进癌细胞恶性进展,且与细胞耐药相关[17-19]。研究显示,TRAP1 在肺癌、食管癌等多种癌症中高表达,与患者预后密切相关[20-21]。牛静静等[22]研究显示,TRAP1 参与肝癌进展,沉默其表达可抑制癌细胞发生发展,提示 TRAP1 水平与 PLC 的恶性进展有关。本研究结果显示,TRAP1 在 PLC 患者中高表达,其水平与临床分期呈正相关,对患者预后不良具有较高的预测价值,表明 TRAP1 可预测癌症预后,且与肿瘤特征密切相关,是一个极具前景的预后生物标志物,推测机制可能为 TRAP1 上调通过促进糖酵解代谢和拮抗多种细胞死亡途径之前的线粒体通透性转变,导致癌症的代谢重编程和细胞凋亡逃逸,促进许多癌症的生长和进展[23];TRAP1 还可能通过调控氧化应激、细胞凋亡,参与肿瘤细胞的恶性表型[24-25]。

本研究 ROC 曲线显示,血清 KL-6、TRAP1 联合预测 PLC 患者预后不良的效能优于单独预测;DCA 结果显示,在 0.10~0.92 高风险阈值内,二者联合预测的净收益优于各自单独预测;RR 分析显示,血清 KL-6、TRAP1 高水平与 PLC 患者预后不良关系密切,推测原因可能为临床上联合检测血清 KL-6、TRAP1 可扩大对 PLC 患者预后不良的预测效能,弥补单独指标预测的不足,为临床 PLC 的预后评估提供了新见解。

## 4 结 论

综上所述,PLC 患者血清 KL-6、TRAP1 水平升高,与临床分期和预后关系密切,二者联合预测 PLC 患者预后不良的效能优于单独指标预测,其可作为临床分期诊断及预后评估的辅助指标,为临床诊治提供一定的指导意义。但本研究仍存在样本量少,样本来源单一等不足,今后仍需扩大样本进一步验证本研究结论,为其临床应用提供更多依据。

**利益冲突**:所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

郑倩倩:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;雷炜:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;姜姗:实施研究过程,进行统计学分析;田波彦:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

**参考文献**

[1] Deng Y, Chen Z, He Q, et al. Clinical value of systemic immunoinflammatory index in predicting recurrence and metastasis in patients with primary liver cancer[J]. BMC Gastroenterol, 2025, 25(1): 169-178.DOI: 10.1186/s12876-025-03749-7.

[2] Chen ZH, Zhang XP, Feng JK, et al. Patterns, treatments, and prognosis of tumor recurrence after resection for hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A multicenter study from China[J]. HPB (Oxford), 2022, 24(1): 1063-1073.DOI: 10.1016/j.hpb.2021.12.007.

[3] Ishida K, Hasegawa G, Takada T, et al. KL-6 mucin as serum tumor marker of metastatic renal cancer: A case report[J]. Case Rep Urol, 2024, 2024(1): 6648459-6648471. DOI: 10.1155/2024/6648459.

[4] 邢瑞青, 彭道荣, 刘杨. 血清 CA199、KL-6 和 PIVKA-Ⅱ水平联合检测在胰腺癌诊断中的应用价值分析[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 100-104.DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.05.022.

[5] Nakahama K, Izumi M, Yoshimoto N, et al. Clinical significance of KL-6 in immune-checkpoint inhibitor treatment for non-small cell lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2023, 92(5): 381-390.DOI: 10.1007/s00280-023-04573-0.

[6] Xie S, Wang X, Gan S, et al. The mitochondrial chaperone TRAP1 as a candidate target of oncotherapy[J]. Front Oncol, 2021, 10(1): 585047-585056.DOI: 10.3389/fonc.2020.585047.

[7] 杜张敏, 刘盼, 杨建, 等. 血清 SGK1、TRAP1、FOXQ1 与晚期胃癌患者化疗疗效和预后的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(12): 1458-1462, 1468.DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.12.010.

[8] 严铃铃, 冯晓云, 马庆霞. VEGF 联合 TRAP1、CEA 在食管癌患者肿瘤转移、分化、临床分期中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(18): 2301-2304.DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.18.026.

[9] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会, 中国研究型医院学会肝病专业委员会, 中华医学会肝病学分会, 等. 原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020 版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(2): 286-295.DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.02.009.

[10] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 635-647.DOI: 10.12151/JMCM.2020.02-10.

[11] Huang S, Zhu Z, Ruan Y, et al. Prognostic factors and survival prediction in hepatocellular carcinoma: Development and validation of a novel Nomogram based on the SEER database[J]. J Gastrointest Oncol, 2023, 14(10): 1817-1829.DOI: 10.21037/jgo-23-427.

[12] Stockhammer P, Baumeister H, Ploenes T, et al. Krebs von den Lungen 6 (KL-6) is a novel diagnostic and prognostic biomarker in pleural mesothelioma[J]. Lung Cancer, 2023, 185(1): 107360-107371.DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.107360. (下转 1212 页)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.009

论著 · 临床

# 甲状腺激素敏感性指标与老年 H 型高血压患者颈动脉粥样硬化斑块的相关性及预测价值研究

江斓, 刘珍, 丁维, 彭英

基金项目：安徽省自然科学基金资助项目(180808J04)
作者单位：231400　安徽省安庆市第一人民医院内分泌科
通信作者：刘珍, E-mail：liuzhenzhen@126.com

【摘　要】 **目的**　探讨甲状腺功能正常老年 H 型高血压患者甲状腺激素敏感性相关指标与颈动脉粥样硬化斑块的关系及预测价值。**方法**　回顾性选择 2022 年 6 月—2024 年 6 月安庆市第一人民医院内分泌科就诊的甲状腺功能正常老年 H 型高血压患者 155 例作为研究对象，根据有无颈动脉粥样硬化斑块将患者分为斑块组 94 例与无斑块组 61 例。检测甲状腺激素水平，计算甲状腺激素敏感性指标(TFQI、TSHI、TT4RI、TRI、FTFT、$FT_4$/TSH)；彩色多普勒超声仪检测颈动脉粥样硬化斑块[颈动脉内膜中层厚度(IMT)、斑块数量、最大厚度]；Spearman 秩相关分析甲状腺激素敏感性与颈动脉斑块指标的相关性；多因素 Logistic 回归分析老年 H 型高血压患者形成颈动脉粥样硬化斑块的影响因素；ROC 曲线分析甲状腺激素敏感性指标预测老年 H 型高血压患者形成颈动脉粥样硬化斑块的价值。**结果**　斑块组 TSH、TFQI、TSHI、TT4RI、TRI 高于无斑块组，$FT_3$、FTFT、$FT_4$/TSH 低于无斑块组($t/P$ = 5.678/<0.001、9.567/<0.001、2.678/0.008、9.123/<0.001、11.234/<0.001、4.987/<0.001、3.567/0.001、8.901/<0.001)；斑块组 IMT、斑块数量、斑块最大厚度高于无斑块组($t/P$ = 9.234/<0.001、15.678/<0.001、28.901/<0.001)；TFQI、TSHI、TT4RI、TRI 分别与 IMT、斑块数量、斑块最大厚度呈正相关(TFQI：$r/P$ = 0.598/<0.001、0.521/<0.001、0.556/<0.001；TSHI：$r/P$ = 0.612/<0.001、0.543/<0.001、0.578/<0.001；TT4RI：$r/P$ = 0.576/<0.001、0.502/<0.001、0.534/<0.001；TRI：$r/P$ = 0.567/<0.001、0.489/<0.001、0.523/<0.001)，FTFT、$FT_4$/TSH 分别与 IMT、斑块数量及最大厚度呈负相关(FTFT：$r/P$ = −0.489/<0.001、−0.432/<0.001、−0.467/<0.001；$FT_4$/TSH：$r/P$ = −0.512/<0.001、−0.456/<0.001、−0.498/<0.001)；TFQI 高、TRI 高是老年 H 型高血压患者颈动脉粥样硬化斑块形成的独立危险因素[$OR$(95%$CI$) = 2.989(1.733～5.156)、2.677(1.586～4.518)]，FTFT 高、$FT_4$/TSH 高为独立保护因素[$OR$(95%$CI$) = 0.434(0.246～0.765)、0.435(0.263～0.719)]；TFQI、TSHI、TT4RI、FTFT、TRI、$FT_4$/TSH 及六者联合预测颈动脉粥样硬化斑块形成的 AUC 分别为 0.836、0.567、0.543、0.721、0.756、0.732、0.892，六者联合优于各自单独预测价值($Z/P$ = 2.913/0.004、4.562/<0.001、4.987/<0.001、3.456/0.001、3.123/0.002、3.567/0.001)。**结论**　甲状腺激素敏感性降低与颈动脉粥样硬化斑块密切相关，TFQI、TSHI、TT4RI、FTFT、TRI、$FT_4$/TSH 可作为斑块风险评估的潜在指标，六者联合预测价值较高。

【关键词】 H 型高血压；颈动脉粥样硬化斑块；甲状腺功能；甲状腺反馈分位数指数；甲状腺激素抵抗指数；相关性；老年人
【中图分类号】 R544.1　　【文献标识码】 A

**Correlation and predictive value of thyroid hormone sensitivity indices with carotid atherosclerotic plaque in elderly patients with H-type hypertension**

*Jiang Lan, Liu Zhen, Ding Wei, Peng Ying. Department of Endocrinology, Anqing First People's Hospital, Anhui, Anqing* 231400, *China*
*Funding program: Anhui Provincial Natural Science Foundation* (180808J04)
*Corresponding author: Liu Zhen, E-mail: liuzhenzhen@126.com*

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the relationship between thyroid hormone sensitivity and carotid atherosclerotic plaque in elderly patients with euthyroid H-type hypertension and to evaluate its predictive value. **Methods**　A total of 155 elderly H-type hypertensive patients with normal thyroid function who attended the Department of Endocrinology, Anqing First People's Hospital from June 2022 to June 2024 were selected as study subjects. According to the presence or absence of carotid atherosclerotic plaque, patients were divided into a plaque group (94 cases) and a non-plaque group (61 cases). Thyroid hormones were measured, and thyroid hormone sensitivity indices (TFQI, TSHI, TT4RI, TRI, FTFT, $FT_4$/TSH) were calcula-

ted. Carotid atherosclerotic plaque parameters [carotid intima-media thickness (IMT), plaque number, and maximum plaque thickness] were assessed. The correlations between thyroid hormone sensitivity indices and carotid plaque parameters were analyzed using Spearman rank correlation. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of carotid atherosclerotic plaque formation in elderly H-type hypertensive patients. ROC curves were used to evaluate the value of thyroid hormone sensitivity indices in predicting carotid atherosclerotic plaque formation. **Results** Age, blood pressure, Hcy, blood lipids, blood glucose, and levels of TSH, TFQI, TSHI, TT4RI, and TRI in the plaque group were significantly higher than those in the non-plaque group, while BMI, $FT_3$, FTFT, and $FT_4$/TSH were significantly lower ($t$=2.949, 4.567, 3.890, 5.123, 4.231, 3.567, 4.123, 4.321, 5.678, 7.234, 8.123, 7.890, 6.123, 3.215, 4.890, 4.987, 3.567, 8.901; $P$=0.004, <0.001, 0.001, <0.001, 0.001, 0.001, 0.001, 0.001, <0.001, <0.001, <0.001, <0.001, <0.001, 0.002, <0.001, <0.001, 0.001, <0.001). TFQI, TSHI, TT4RI, and TRI were positively correlated with IMT, plaque number, and maximum plaque thickness ($r$=0.598, 0.521, 0.556; $r$=0.612, 0.543, 0.578; $r$=0.576, 0.502, 0.534; $r$=0.567, 0.489, 0.523, respectively; all $P$<0.001), while FTFT and $FT_4$/TSH were negatively correlated with IMT, plaque number, and maximum plaque thickness ($r$=−0.489, −0.432, −0.467; $r$=−0.512, −0.456, −0.498, respectively; all $P$<0.001). Elevated TFQI and elevated TRI were independent risk factors for carotid atherosclerotic plaque formation [$OR$(95% $CI$)=2.989 (1.733−5.156), 2.677 (1.586−4.518), respectively], while elevated HDL-C, elevated FTFT, and elevated $FT_4$/TSH were independent protective factors [$OR$(95% $CI$)=0.876 (0.785−0.978), 0.444 (0.225−0.875), 0.434 (0.246−0.765), 0.435 (0.263−0.719), respectively]. The AUCs of TFQI, TSHI, TT4RI, FTFT, TRI, $FT_4$/TSH, and their combination for predicting carotid atherosclerotic plaque formation were 0.836, 0.567, 0.543, 0.721, 0.756, 0.732, and 0.892, respectively. The combined prediction model showed significantly superior predictive value compared to each individual indicator (DeLong test: $Z$=2.913, 4.562, 4.987, 3.456, 3.123, 3.567; $P$=0.004, <0.001, <0.001, 0.001, 0.002, 0.001, respectively). **Conclusion** Reduced thyroid hormone sensitivity is closely associated with carotid atherosclerotic plaque. TFQI, TRI, FTFT, and $FT_4$/TSH may serve as potential indicators for plaque risk assessment, with TFQI showing high predictive value.

【**Key words**】 H-type hypertension; Carotid atherosclerotic plaque; Thyroid function; Thyroid feedback quantile index; Thyroid hormone resistance index; Correlation;Elderly

随着人口老龄化,老年高血压已成为我国心血管疾病防控的重要问题。H 型高血压(H-type hypertension)因合并高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症,动脉粥样硬化及心脑血管事件风险显著增高,是老年高血压中常见的高危亚型[1-2]。颈动脉粥样硬化斑块既是血管病变进展的标志,也是缺血性脑卒中和冠心病的独立预测因子[3-4]。因此,早期识别甲状腺功能正常的老年 H 型高血压患者中斑块形成的影响因素,对降低心血管事件风险具有重要意义。甲状腺激素调控机体代谢与多器官功能,部分个体虽血清促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, $FT_3$)及游离甲状腺素(free thyroxine, $FT_4$)水平正常,但可能存在组织激素敏感性异常,从而通过影响内皮功能、脂质代谢及炎性反应参与心血管疾病的发生发展,已有研究证实其与普通人群的心血管疾病风险相关[5]。然而,在该特殊高危群体中,甲状腺激素敏感性与颈动脉斑块的具体关联尚不明确,相关敏感性指标[如甲状腺反馈分位数指数(thyroid feedback quantile index, TFQI)、甲状腺激素抵抗指数(thyroid hormone resistance index, TRI)、$FT_4$/TSH 比值等]对斑块的预测价值也缺乏系统研究。本研究旨在探讨甲状腺激素敏感性相关指标与老年 H 型高血压患者颈动脉粥样硬化斑块的关系及其预测效能,以期为临床早期风险评估和个体化防控提供参考,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选择 2022 年 6 月—2024 年 6 月安庆市第一人民医院内分泌科就诊的甲状腺功能正常老年 H 型高血压患者 155 例作为研究对象,根据有无颈动脉粥样硬化斑块将患者分为斑块组 94 例与无斑块组 61 例。与无斑块组比较,斑块组患者年龄大,体质量指数(BMI)高,吸烟史、2 型糖尿病、冠心病、陈旧性脑梗死、高血压 3 级、高盐饮食、缺乏运动比例高,高血压病程长,收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、Hcy、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)低,差异有统计学意义($P$<0.05 或 $P$<0.01),见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准(AQYY--YXLL --LWLL-55),遵循《赫尔辛基宣言》要求,患者和家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①年龄 60~89 岁,符合《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》[6]

**表 1**　无斑块组与斑块组老年 H 型高血压患者临床资料比较

**Tab.1**　Comparison of clinical data between the non-plaque group and the plaque group of elderly patients with H-type hypertension

| 项　目 | 无斑块组（$n$=61） | 斑块组（$n$=94） | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|
| 性别[例(%)] | | | 0.025 | 0.874 |
| 　男 | 30(49.18) | 45(47.87) | | |
| 　女 | 31(50.82) | 49(52.13) | | |
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 67.66±5.29 | 70.64±6.64 | 2.949 | 0.004 |
| BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m$^2$) | 23.89±2.98 | 25.67±3.21 | 3.215 | 0.002 |
| 吸烟史[例(%)] | 16(26.23) | 40(42.55) | 4.321 | 0.038 |
| 饮酒史[例(%)] | 11(18.03) | 28(29.79) | 2.987 | 0.084 |
| 基础病/合并症[例(%)] | | | | |
| 　2 型糖尿病 | 11(18.03) | 33(35.11) | 5.321 | 0.021 |
| 　冠心病 | 8(13.11) | 26(27.66) | 4.567 | 0.033 |
| 　陈旧性脑梗死 | 5(8.20) | 19(20.21) | 4.012 | 0.045 |
| 高血压家族史[例(%)] | 26(42.62) | 49(52.13) | 1.345 | 0.246 |
| 高血压病程($\bar{x}\pm s$,年) | 8.76±3.89 | 11.89±4.56 | 4.012 | <0.001 |
| 高血压分级[例(%)] | | | 18.654 | <0.001 |
| 　1 级 | 18(29.51) | 10(10.64) | | |
| 　2 级 | 28(45.90) | 28(29.79) | | |
| 　3 级 | 15(24.59) | 56(59.57) | | |
| 诱因[例(%)] | | | | |
| 　高盐饮食 | 27(44.26) | 61(64.89) | 6.345 | 0.012 |
| 　缺乏运动 | 21(34.43) | 52(55.32) | 6.567 | 0.010 |
| SBP($\bar{x}\pm s$,mmHg) | 147.89±12.34 | 158.45±13.21 | 4.567 | <0.001 |
| DBP($\bar{x}\pm s$,mmHg) | 82.34±6.78 | 87.65±7.89 | 3.890 | 0.001 |
| Hcy($\bar{x}\pm s$,μmol/L) | 18.85±3.45 | 22.45±4.89 | 5.124 | <0.001 |
| TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 5.21±1.03 | 5.98±1.12 | 4.231 | 0.001 |
| TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 1.67±0.76 | 2.01±0.87 | 3.567 | 0.001 |
| LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 3.12±0.87 | 3.78±0.91 | 4.123 | 0.001 |
| HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 1.28±0.26 | 1.09±0.24 | 4.890 | <0.001 |
| FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 6.01±1.12 | 6.89±1.34 | 4.321 | 0.001 |

中高血压诊断标准(非同日 3 次测量 SBP≥140 mmHg 和/或 DBP≥90 mmHg)；②符合 H 型高血压诊断标准,即既往或入组时空腹血浆 Hcy≥15 μmol/L(入组时 Hcy 为经一夜空腹、检测前 24 h 内未饮酒及未大量摄入动物蛋白的静脉血检测值；部分患者入组前曾短期、不规律服用叶酸或 B 族维生素但未连续服用满 1 个月,按排除标准仍予纳入)；③甲状腺功能正常,TSH 0.27～4.20 mIU/L、$FT_3$ 3.1～6.8 pmol/L、$FT_4$ 12～22 pmol/L[7],且近 3 个月未服用影响甲状腺功能药物。(2)排除标准：①合并甲状腺功能亢进、减退等甲状腺疾病；②合并急性心肌梗死、脑梗死(发病 2 周内)、恶性肿瘤、严重肝肾功能不全[Child-Pugh C 级、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)<60 ml/min]；③近 1 个月服用叶酸、维生素 $B_{12}$ 等影响 Hcy 水平药物；④存在认知障碍、精神疾病无法配合检查。

### 1.3　观测指标与方法

1.3.1　甲状腺激素检测：于患者入院时采集空腹肘静脉血 5 ml,离心留取血清,以化学发光免疫分析仪检测 TSH、$FT_3$、$FT_4$ 水平,操作严格按试剂盒说明书进行。

1.3.2　甲状腺激素敏感性评估：计算 TRI=TSH×$FT_4$/$FT_3$；$FT_4$/TSH 比值；TFQI = cdf $FT_4$ −(1−cdf TSH)；TSHI=lnTSH+0.134 5×$FT_4$；促甲状腺素抵抗指数(thyroxine resistance index, TT4RI)=$FT_4$×TSH[8]；游离三碘甲状腺原氨酸与游离甲状腺素比值(free triiodothyronine to free thyroxine ratio, FTFT)。TFQI、TSHI、TT4RI、TRI 数值越高,提示甲状腺激素敏感性越低；FTFT、$FT_4$/TSH 数值越高,提示甲状腺激素敏感性越高。

1.3.3　颈动脉粥样硬化斑块检测：以彩色多普勒超声仪(飞利浦,EPIQ 5)检测双侧颈总动脉、颈内动脉起始段及分叉处,测量颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT),IMT≥1.5 mm 或局部突出管腔结构定义为斑块,记录斑块存在情况、斑块数量、最大厚度。

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 $\chi^2$ 检验；符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 $t$ 检验；Spearman 秩相关分析甲状腺激素敏感性与颈动脉斑块指标的相关性；多因素 Logistic 回归分析老年 H 型高血压患者形成颈动脉粥样硬化斑块的影响因素；ROC 曲线分析甲状腺激素敏感性指标预测老年 H 型高血压患者形成颈动脉粥样硬化斑块的价值。$P$<0.05 为差异有统计学意义。

## 2　结　果

2.1　2 组甲状腺激素及敏感性指标比较　斑块组 TSH、TFQI、TSHI、TT4RI、TRI 高于无斑块组,$FT_3$、FTFT、$FT_4$/TSH 低于无斑块组($P$<0.01)；2 组 $FT_4$ 比较差异无统计学意义($P$>0.05),见表 2。

**表 2**　无斑块组与斑块组甲状腺激素及敏感性指标比较　($\bar{x}\pm s$)

**Tab.2**　Comparison of thyroid hormone and their sensitivity indicators between the non-plaque group and the plaque group

| 项　目 | 无斑块组（$n$=61） | 斑块组（$n$=94） | $t/Z$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|
| TSH(mIU/L) | 2.21±0.76 | 2.98±0.87 | 5.678 | <0.001 |
| $FT_3$(pmol/L) | 4.89±0.56 | 4.45±0.67 | 4.987 | <0.001 |
| $FT_4$(pmol/L) | 17.23±2.12 | 16.89±2.34 | 0.890 | 0.374 |
| TFQI | −0.15±0.28 | 0.32±0.31 | 9.567 | <0.001 |
| TSHI | 3.11±0.52 | 3.36±0.61 | 2.678 | 0.008 |
| TT4RI | 38.08±7.12 | 50.33±8.45 | 9.123 | <0.001 |
| FTFT | 0.29±0.06 | 0.26±0.05 | 3.567 | 0.001 |
| TRI | 7.79±1.56 | 11.32±2.11 | 11.234 | <0.001 |
| $FT_4$/TSH(nmol/IU) | 7.89±1.34 | 5.78±1.23 | 8.901 | <0.001 |

2.2　2 组颈动脉粥样硬化指标比较　斑块组 IMT、斑块数量、斑块最大厚度高于无斑块组（$P<0.01$），见表 3。

**表 3**　无斑块组与斑块组颈动脉粥样硬化指标比较　（$\bar{x}\pm s$）

**Tab.3**　Comparison of carotid atherosclerosis indicators between the non-plaque group and the plaque group

| 组　别 | 例数 | IMT（mm） | 斑块数量（个） | 斑块最大厚度（mm） |
|---|---|---|---|---|
| 无斑块组 | 61 | 1.02±0.45 | 0 | 0 |
| 斑块组 | 94 | 1.87±0.56 | 2.12±1.09 | 2.45±0.67 |
| $t$ 值 | | 9.234 | 15.678 | 28.901 |
| $P$ 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.3　甲状腺激素敏感性指标与颈动脉粥样硬化指标的相关性　Spearman 秩相关分析显示，TFQI、TSHI、TT4RI、TRI 分别与 IMT、斑块数量、斑块最大厚度呈正相关，FTFT、$FT_4$/TSH 分别与 IMT、斑块数量、斑块最大厚度呈负相关（$P<0.01$），见表 4。

**表 4**　甲状腺激素敏感性指标与颈动脉粥样硬化指标的相关性

**Tab.4**　Correlation between thyroid hormone sensitivity indicators and carotid atherosclerosis indicators

| 指　标 | IMT | | 斑块数量 | | 斑块最大厚度 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $r$ 值 | $P$ 值 | $r$ 值 | $P$ 值 | $r$ 值 | $P$ 值 |
| TFQI | 0.598 | <0.001 | 0.521 | <0.001 | 0.556 | <0.001 |
| TSHI | 0.612 | <0.001 | 0.543 | <0.001 | 0.578 | <0.001 |
| TT4RI | 0.576 | <0.001 | 0.502 | <0.001 | 0.534 | <0.001 |
| FTFT | −0.489 | <0.001 | −0.432 | <0.001 | −0.467 | <0.001 |
| TRI | 0.567 | <0.001 | 0.489 | <0.001 | 0.523 | <0.001 |
| $FT_4$/TSH | −0.512 | <0.001 | −0.456 | <0.001 | −0.498 | <0.001 |

2.4　多因素 Logistic 回归分析老年 H 型高血压患者形成颈动脉粥样硬化斑块的影响因素　以老年 H 型高血压患者形成颈动脉粥样硬化斑块为因变量，以表 2 中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示：TFQI 高、TRI 高是颈动脉粥样硬化斑块形成的独立危险因素，FTFT 高、$FT_4$/TSH 高为独立保护因素（$P<0.05$），见表 5。

2.5　甲状腺激素敏感性指标预测老年 H 型高血压患者形成颈动脉粥样硬化斑块的价值　绘制甲状腺激素敏感性指标预测老年 H 型高血压患者形成颈动脉粥样硬化斑块的 ROC 曲线，并计算曲线下面积（AUC），结果显示：TFQI、TSHI、TT4RI、FTFT、TRI、$FT_4$/TSH 及六者联合预测颈动脉粥样硬化斑块形成的 AUC 分别为 0.836、0.567、0.543、0.721、0.756、0.732、0.892，六者联合优于各自单独预测价值（$Z/P$ = 2.913/0.004、4.562/<0.001、4.987/<0.001、3.456/0.001、3.123/0.002、3.567/0.001），见表 6、图 1。

**表 5**　多因素 Logistic 回归分析老年 H 型高血压患者形成颈动脉粥样硬化斑块的影响因素

**Tab.5**　Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of carotid atherosclerotic plaque formation in elderly patients with H-type hypertension

| 自变量 | $\beta$ 值 | *SE* 值 | *Wald* 值 | *P* 值 | *OR* 值 | 95%*CI* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TFQI 高 | 1.095 | 0.278 | 15.512 | <0.001 | 2.989 | 1.733~5.156 |
| TSHI 高 | 0.098 | 0.134 | 0.535 | 0.465 | 1.103 | 0.848~1.435 |
| TT4RI 高 | 0.012 | 0.015 | 0.640 | 0.424 | 1.012 | 0.983~1.042 |
| FTFT 高 | −0.834 | 0.289 | 8.330 | 0.004 | 0.434 | 0.246~0.765 |
| TRI 高 | 0.985 | 0.267 | 13.607 | <0.001 | 2.677 | 1.586~4.518 |
| $FT_4$/TSH 高 | −0.832 | 0.256 | 10.563 | 0.001 | 0.435 | 0.263~0.719 |

**表 6**　甲状腺激素敏感性指标预测老年 H 型高血压患者形成颈动脉粥样硬化斑块的价值

**Tab.6**　The value of thyroid hormone sensitivity indicators in predicting the formation of carotid atherosclerotic plaques in elderly patients with H-type hypertension

| 指　标 | 截断值 | *AUC* | 95%*CI* | 敏感度 | 特异度 | 约登指数 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TFQI | 0.04 | 0.836 | 0.702~0.856 | 0.812 | 0.738 | 0.550 |
| TSHI | 3.24 | 0.567 | 0.489~0.645 | 0.543 | 0.561 | 0.104 |
| TT4RI | 44.29 | 0.543 | 0.465~0.621 | 0.521 | 0.534 | 0.055 |
| FTFT | 0.28 | 0.721 | 0.638~0.795 | 0.689 | 0.682 | 0.371 |
| TRI | 9.34 | 0.756 | 0.673~0.825 | 0.723 | 0.701 | 0.424 |
| $FT_4$/TSH | 6.78 | 0.732 | 0.649~0.805 | 0.698 | 0.714 | 0.412 |
| 六者联合 | | 0.892 | 0.832~0.938 | 0.821 | 0.805 | 0.626 |

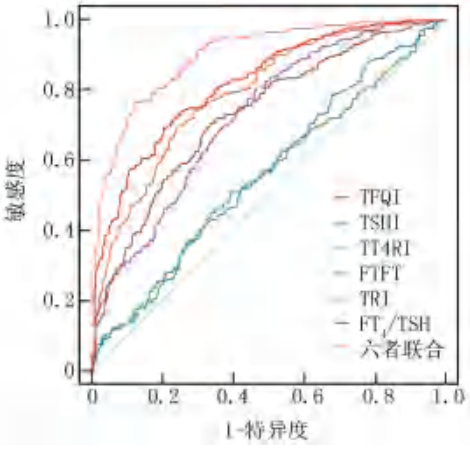



**图 1**　甲状腺激素敏感性指标预测老年 H 型高血压患者形成颈动脉粥样硬化斑块的 ROC 曲线

**Fig.1**　ROC curve of thyroid hormone sensitivity indicators for predicting the formation of carotid atherosclerotic plaques in elderly patients with H-type hypertension

## 3　讨　论

本研究结果显示，除年龄、高血压、Hcy、脂代谢异常等传统危险因素外，甲状腺激素敏感性的改变同样在颈动脉粥样硬化进程中发挥不可忽视的作用。传统危险因素构成了斑块发生与发展的病理基石：高龄与长期血压控制不佳协同损伤血管内皮屏障功能，Hcy 升高通过激活 NADPH 氧化酶系统及诱导内质网应激加剧内皮功能障碍，而高 LDL-C/低 HDL-C 型脂质代谢紊乱则直接促进致动脉粥样硬化脂蛋白在血管壁的滞留及氧化修饰[9-14]。在此基础上，本研究进一步发现，即使甲状腺激素水平处于正常范围，其敏感性的降低仍与斑块存在显著关联。其深层分子机制可能涉及多层面的病理生理失衡：当外周组织对甲状腺激素的敏感性降低时，血管内皮细胞核受体介导的 T3/T4 信号转导衰减，致使内皮型一氧化氮合酶（eNOS）磷酸化活性下降及一氧化氮生物利用度减少，血管舒张储备功能受损，进而削弱内皮屏障抵御脂质浸润和炎性因子攻击的能力[15-16]；同时，激素信号传导障碍可能干扰 LDL 受体介导的清道夫途径，降低血浆 LDL-C 的肝脏清除效率，并通过影响血管平滑肌细胞表型可塑性调节（促使其由收缩型向合成型转化），协同加速巨噬细胞源性泡沫细胞形成及细胞外基质重构，最终驱动斑块的发生与进展[17-19]。上述相关分析结果（TFQI、TRI 与 IMT、斑块数量及最大厚度呈正相关，而 FTFT、$FT_4$/TSH 与之呈负相关）从表型层面进一步印证了激素敏感性改变与动脉粥样硬化负荷之间的量效关系，提示该机制可能独立于经典代谢异常通路，并可能成为颈动脉斑块早期干预的新靶点。

在多因素 Logistic 回归分析中，本研究在纳入性别、年龄、BMI、高血压病程、Hcy、TC、LDL-C 等传统混杂因素后，TFQI、TRI 升高仍为颈动脉斑块形成的独立危险因素，FTFT、$FT_4$/TSH 升高为独立保护因素，证实甲状腺激素敏感性对斑块的影响独立于经典代谢通路，具有独特的病理生理意义。TFQI 升高本质上反映了下丘脑-垂体-甲状腺轴负反馈调节失衡，中枢对循环甲状腺激素的感知阈值升高。这种失衡可能通过以下途径促进斑块形成：（1）降低基础代谢率，干扰血管壁细胞线粒体氧化磷酸化及能量稳态，诱发局部代谢危机；（2）激活核因子 κB 及 JNK 等促炎信号通路，上调血管细胞黏附分子-1 和单核细胞趋化蛋白-1 表达，促进单核细胞募集并向泡沫细胞分化，从而加速脂质坏死核心的形成[20-21]。此外，TFQI 整合了 TSH 与 $FT_4$ 的动态反馈关系，较单一激素指标更能全面反映中枢层面的激素抵抗负荷。TRI 升高提示外周组织对甲状腺激素的抵抗增强，这种抵抗可能作用于血管平滑肌细胞的甲状腺激素受体，促使平滑肌细胞从收缩表型向合成表型转化，使其增殖和迁移能力增强，进而加剧内膜增生和斑块进展[22]。FTFT、$FT_4$/TSH 升高反映的敏感性增强，则有利于维持内皮细胞一氧化氮合酶活性，抑制血管炎性反应与氧化应激，从而降低斑块风险。本研究中 TSHI 和 TT4RI 在回归模型中未显示独立相关性，且其预测 AUC 分别仅为 0.567 和 0.543，几乎无临床应用效能。这一差异并非偶然，而是深刻揭示不同指标所表征的生理学内涵差异。TSHI 与 TT4RI 主要基于 TSH 与 $FT_4$ 的线性或对数线性组合，其核心仍局限于描述垂体水平对甲状腺激素的负反馈调节状态，极易受 TSH 昼夜节律性分泌脉冲、应激状态及检测批间变异的影响；更关键的是，它们难以反映血管壁局部微环境中甲状腺激素转运蛋白、脱碘酶活性改变所介导的外周组织特异性激素利用障碍。而 TFQI 因引入累积分布函数算法，有效剔除了 $FT_4$ 与 TSH 之间固有的非线性反向干扰，使“中枢激素抵抗”的表征更为纯净且稳定，这可能是其 AUC 高达 0.836 的根本原因。在预测价值方面，TFQI 的 AUC 最高，归因于其整合了 TSH 与 $FT_4$ 的反馈关系，能多维度刻画激素抵抗的总体负荷；而 TSHI、TT4RI 的预测效能有限，可能因其侧重于垂体水平的调节，难以反映血管等外周靶组织对甲状腺激素的敏感性变化，因此在评估斑块风险时敏感度较低。

## 4　结　论

综上所述，在甲状腺功能正常的老年 H 型高血压患者中，甲状腺激素敏感性降低与颈动脉粥样硬化斑块的发生密切相关，其中 TFQI、TRI 升高是斑块形成的独立危险因素，FTFT、$FT_4$/TSH 升高是独立保护因素，且 TFQI 对斑块具有较高预测价值。提示临床在管理该人群时，除控制血压、Hcy、血脂等传统危险因素外，还可监测甲状腺激素敏感性指标，尤其是 TFQI，早期识别颈动脉粥样硬化斑块高风险患者，及时采取干预措施，从而降低心血管不良事件风险。本研究为单中心研究，样本量有限，未来需多中心、大样本研究进一步验证结论，以更好指导临床实践。

**利益冲突**：所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

江斓：研究设计构思与实施，数据采集与整理，统计分析，论文初稿撰写及修订；刘珍：研究方案制定，研究经费获取，对文章知识性内容进行关键性审阅与修改，最终定稿审核；丁维：

临床病例筛选与随访，技术操作指导；彭 英：实验室检测实施，数据质量控制，文献检索与资料汇总

## 参考文献


[1] du Plessis JP, Lammertyn L, Schutte AE, et al. H-type hypertension among black South Africans and the relationship between homocysteine, its genetic determinants and estimates of vascular function[J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2022, 9(12): 447. DOI: 10.3390/jcdd9120447.

[2] Ma HY, Chen XY, Jin H, et al. Correlation analysis of structural and functional changes in the carotid artery in patients with H-type hypertension using ultrasound radiofrequency[J]. Vascular, 2024, 32(4): 768-773. DOI: 10.1177/17085381231194149.

[3] 毕鹏翔，李超，张枫，等. 大动脉粥样硬化型脑卒中患者颈动脉粥样硬化斑块特征及危险因素分析[J]. 中国临床医生杂志，2025，53(2)：170-173. DOI：10.3969/j.issn.2095-8552.2025.02.009.

[4] 李冉，万青，王铮，等. 颈动脉彩色多普勒对老年冠心病患者颈动脉粥样硬化斑块的评估价值[J]. 中国老年学杂志，2023，43(2)：269-273. DOI：10.3969/j.issn.1005-9202.2022.02.004.

[5] 廖慧敏，刘秋君，毛楚茵，等. 2 型糖尿病患者甲状腺激素中枢敏感性与缺血性心血管疾病风险相关性的研究[J]. 中国糖尿病杂志，2023，31(9)：657-663. DOI：10.3969/j.issn.1006-6187.2023.09.002.

[6] 中国高血压防治指南修订委员会，高血压联盟(中国)，中华医学会心血管病学分会，等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志，2019，24(1)：24-56. DOI：10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.

[7] 张有友，贾蕊蕊，王龙，等. 甲状腺激素敏感性指标对甲状腺功能正常高血压患者缺血性脑卒中患病风险的影响及性别差异研究[J]. 西安交通大学学报：医学版，2024，45(5)：763-768. DOI：10.7652/jdyxb202405010.

[8] Laclaustra M, Moreno-Franco B, Lou-Bonafonte JM, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with diabetes and metabolic syndrome[J]. Diabetes Care, 2019, 42(2): 303-310. DOI: 10.2337/dc18-1410.

[9] Long C, Liu H, Zhan W, et al. Chronological attenuation of NPRA/PKG/AMPK signaling promotes vascular aging and elevates blood pressure[J]. Aging Cell, 2022, 21(9): e13699. DOI: 10.1111/acel.13699.

[10] Hwang HJ, Kim N, Herman AB, et al. Factors and pathways modulating endothelial cell senescence in vascular aging[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17): 10135. DOI: 10.3390/ijms231710135.

[11] 刘晨菲，王艳，马飞. 血清 UA/Cr、Hcy 和 ApoA1 水平与颈动脉粥样硬化患者斑块稳定性的关系及对继发急性脑梗死的预测价值[J]. 中国动脉硬化杂志，2025，33(8)：702-708. DOI：10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.08.008.

[12] Momin M, Fan F, Yang Y, et al. Additive effect between homocysteine and low-density-lipoprotein cholesterol upon incidence of novel carotid plaque formation: Data from a Chinese community-based cohort[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2023, 23(1): 332. DOI: 10.1186/s12872-023-03282-z.

[13] 张冬花，康立惠，陶娟，等. 45~64 岁高血压患者不同血压控制状态下 LDL-C 水平与颈动脉斑块的相关性分析[J]. 中国循证心血管医学杂志，2024，16(12)：1467-1470，1474. DOI：10.3969/j.issn.1674-4055.2024.12.12.

[14] 张丽华，闫肃，秦迁，等. 正常低密度脂蛋白胆固醇人群残余胆固醇与颈部动脉粥样硬化斑块的关联分析[J]. 郑州大学学报：医学版，2024，59(6)：846-850. DOI：10.13705/j.issn.1671-6825.2023.11.080.

[15] 张莹，赵茜，王燕青. 血清 $FT_3$、TSH 水平与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系研究[J]. 广西医科大学学报，2023，40(7)：1224-1228. DOI：10.16190/j.cnki.45-1211/r.2023.07.022.

[16] 赵馨，李晓娜，郭雯，等. 甲状腺功能正常的健康人群中甲状腺稳态与颈动脉斑块发生风险的相关性[J]. 中华健康管理学杂志，2025，19(9)：700-706. DOI：10.3760/cma.j.cn115624-20241231-01084.

[17] 张蔓青，刘君利，许小伟，等. H 型高血压合并急性脑梗死患者血清 Lp-PLA2、SAA、PECAM-1 水平与病情程度和疾病预后的关系[J]. 疑难病杂志，2023，22(3)：272-277，283. DOI：10.3969/j.issn.1671-6450.2023.03.009.

[18] 张正楠，和文博. 心可舒胶囊联合马来酸依那普利叶酸片治疗 H 型高血压合并左心室肥厚的临床研究[J]. 中国医药，2024，19(6)：899-903. DOI：10.3760/j.issn.1673-4777.2024.06.022.

[19] 沙吉旦·阿不都热衣木，宋星明，哈力沙·艾尔肯江，等. H 型高血压的影响因素及其预测模型构建[J]. 实用心脑肺血管病杂志，2023，31(8)：54-58，65. DOI：10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.172.

[20] Li H, Liu X, Wang X, et al. Relationship between Thyroid Feedback Quantile-based Index and cardiovascular diseases in a population with normal thyroid function: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2012[J]. Clin Cardiol, 2024, 47(5): e24271. DOI: 10.1002/clc.24271.

[21] Shi L, Wang J, Yang L, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with ASCVD risk factors in Beijing in euthyroid population: A cross-sectional study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2025, 16: 1602202. DOI: 10.3389/fendo.2025.1602202.

[22] Liu Y, Li Z, Yang T, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones and carotid plaque in patients with coronary heart disease: A RCSCD-TCM study in China[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 940633. DOI: 10.3389/fendo.2022.940633.


（收稿日期：2026-04-22）

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.010

论著 · 临床

# IgG4 相关性腹膜后纤维化 13 例临床病理特征分析

刘雪霏, 胡豪, 李祎铭, 石渝川, 殷丽娟, 何妙侠

基金项目: 上海市科委科技支撑项目(18411963000)
作者单位: 200433　上海, 海军军医大学第一附属医院病理科
通信作者: 何妙侠, E-mail: hmm26@163.com

【摘　要】 **目的**　探讨 IgG4 相关性腹膜后纤维化(IgG4-RPF)的临床、影像及病理学特征, 以及诊断与鉴别诊断的关键点。**方法**　回顾性分析 2021 年 1 月—2025 年 12 月海军军医大学第一附属医院经病理确诊的 IgG4-RPF 患者 13 例的临床资料, 结合病理形态及免疫组化结果进行系统分析。**结果**　13 例患者中男 11 例, 女 2 例, 中位年龄 60 岁。5 例(5/13, 38.5%)患者为体检时偶然发现, 5 例因腰痛就诊, 3 例表现为腹痛(其中 2 例伴发热), 其余症状包括腹胀 1 例及下肢水肿 1 例。9 例患者进行血清 IgG4 检测, 其中>1.35 g/L 患者 5 例(5/9, 55.6%)。影像学上均表现为腹膜后软组织肿块, 多数包绕腹主动脉和/或髂血管。病理形态上所有病例均见致密淋巴浆细胞浸润, 84.6%(11/13)见席纹状纤维化, 38.5%(5/13)见闭塞性静脉炎。免疫组化显示所有病例 $IgG4^+$ 浆细胞计数均>10 个/高倍视野(HPF), 76.9%(10/13)的病例 $IgG4^+/IgG^+$ 浆细胞比例>40%, 病变背景可见 B 细胞($CD20^+$)与 T 细胞($CD4^+$、$CD8^+$)的混合性浸润。**结论**　IgG4-RPF 好发于中老年男性, 临床表现隐匿, 诊断有赖于临床特征、影像学、血清学指标与病理学综合评估, 需与淋巴瘤、软组织肿瘤等进行鉴别。

【关键词】 IgG4 相关性腹膜后纤维化; IgG4 相关性疾病; 纤维化型; 临床病理特征; 鉴别诊断
【中图分类号】 R593.2　　【文献标识码】 A

**Clinicopathological analysis of thirteen cases of IgG4-related retroperitoneal fibrosis**

*Liu Xuefei*, *Hu Hao*, *Li Yiming*, *Shi Yuchuan*, *Yin Lijuan*, *He Miaoxia*. *Department of Pathology*, *The First Affiliated Hospital of Naval Medical University*, *Shanghai* 200433, *China*

*Funding program*: *Shanghai Science and Technology Committee of China* (18411963000)
*Corresponding author*: *He Miaoxia*, *E-mail*: *hmm*26@163.*com*

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the clinical, imaging, and pathological features of IgG4-related retroperitoneal fibrosis (IgG4-RPF) and to improve diagnostic accuracy. **Methods**　Clinical data, morphological, and immunohistochemical findings of 13 patients with pathologically confirmed IgG4-RPF from January 2021 to December 2025 were retrospectively analyzed. **Results**　Among the 13 patients, 11 were male and 2 were female, with a median age of 60 years. Clinical manifestations were diverse, and 38.5% (5/13) were incidental findings on physical examination. Serum IgG4 was measured in 9 patients, and 5 (55.6%) had levels >1.35 g/L. Imaging showed retroperitoneal soft-tissue masses in all cases, most encasing the abdominal aorta and/or iliac vessels. Pathologically, all cases exhibited dense lymphoplasmacytic infiltration; storiform fibrosis was present in 84.6% (11/13) and obliterative phlebitis in 38.5% (5/13). Immunohistochemically, all cases had >10 $IgG4^+$ plasma cells per high-power field, and 76.9% (10/13) had an $IgG4^+/IgG^+$ ratio >40%. **Conclusion**　IgG4-RPF predominantly affects middle-aged and elderly males with insidious onset. Diagnosis requires comprehensive assessment of clinical features, imaging, serology, and pathology, with differential diagnosis from lymphoma and soft tissue tumors.

【**Key words**】 IgG4-related retroperitoneal fibrosis; IgG4-related disease; Fibrotic type; Clinicopathological features; Differential diagnosis

腹膜后纤维化(retroperitoneal fibrosis, RPF)是一类以腹膜后组织慢性非特异性炎性反应和纤维化为特征的疾病, 临床常因输尿管受压导致肾功能损害就诊, 传统上分为特发性与继发性两类[1-2]。IgG4 相关性疾病(IgG4-related disease, IgG4-RD)作为一种系统性的免疫介导的纤维炎性疾病, 已被证实是部分腹膜后纤维化患者的重要病因[3-4], 特发性腹膜后纤维化现被确认为 IgG4 相关性腹膜后纤维化(IgG4 related retroperitoneal fibrosis, IgG4-RPF)。IgG4-RPF 具有特征性, 主要累及腹膜后脏器或组织, 以肾脏、输尿管和大

血管为主,但临床和影像学缺乏特异性表现,极易与淋巴瘤、软组织肿瘤等混淆,常导致诊断延迟或误诊[5]。大多数 IgG4-RPF 常因纤维化显著而导致浆细胞稀少,给诊断带来较多困难[6]。本文回顾性分析了笔者医院 5 年诊断的 13 例 IgG4-RPF 患者的临床、影像及病理学特征,并进行相关文献复习,总结其临床病理特征和鉴别诊断要点,旨在提高临床及病理医师对此类疾病的认识,报道如下。

## 1　临床资料

1.1　一般资料　收集 2021 年 1 月—2025 年 12 月海军军医大学第一附属医院诊断的 IgG4-RPF 患者 13 例。纳入标准:(1)临床表现与影像学检查提示腹膜后纤维化病变;(2)经腹膜后病变活检,病理学检查符合 IgG4 相关性疾病的特征性改变,诊断标准采用 2019 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟(ACR/EULAR) IgG4-RD 分类标准[7-9],重点观察淋巴浆细胞浸润、席纹状纤维化和闭塞性静脉炎等特征。排除标准:淋巴瘤、转移性癌、软组织肉瘤及其他已知病因所致的继发性纤维化。13 例患者中男 11 例,女 2 例,男女比例为 5.5∶1,年龄 31~77 岁,中位年龄 60 岁,既往均体健。2019 ACR/EULAR 评分情况均>10 分,最高分 37 分,最低分 20 分,平均 30 分。

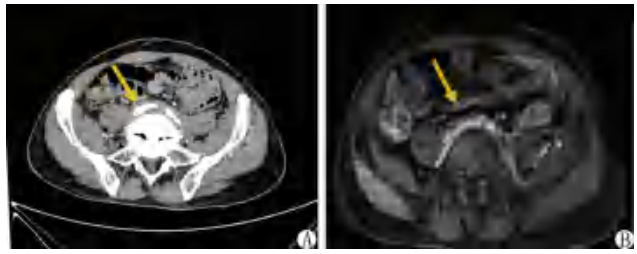
1.2　临床表现　本组 13 例 IgG4-RPF 患者总体临床表现多样,5 例为体检时影像学检查偶然发现,5 例因腰痛就诊,3 例表现为腹痛(其中 2 例伴发热),其余症状包括腹胀(1 例)及下肢水肿(1 例)。所有患者均无其他脏器 IgG4-RD 受累的临床表现。

1.3　辅助检查　实验室检查:行血清 IgG4 检测患者 9 例,其中 5 例 IgG4 水平升高(>1.35 g/L),中位数为 1.27 g/L(表 1),余实验室检查结果未见明显异常。影像学检查:所有患者均表现为腹膜后软组织肿块或斑块,主要累及腹主动脉周围(6/13,46.15%)及髂血管区域(5/13,38.46%)(图 1A、B),典型特征为包绕但不侵犯大血管壁。5 例患者(38.5%)出现继发性肾盂输尿管积水。

1.4　病理学特征　13 例患者中行 CT 引导下腹膜后肿块穿刺活检 2 例,经腹腔镜活检 3 例,行腹腔肿块切除手术活检 8 例。所有病例显微镜下均显示典型的纤维炎性反应背景。低倍镜下,可见大量淋巴细胞和浆细胞浸润,背景显示不同程度的纤维组织增生(图 2A)。高倍镜下可见浆细胞成簇、片状分布(图 2B)。其中 11 例(84.6%)病变显示典型的“席纹状”或“漩涡状”纤维组织增生,主要为梭形细胞,即纤维母细胞/肌纤维母细胞增生,呈束状、放射状、不规则层状排列。5 例(38.5%)病变可见闭塞性静脉炎,表现为静脉管壁被淋巴浆细胞浸润,管腔因内膜纤维化而狭窄或完全闭塞(图 2C)。不同病例淋巴、浆细胞浸润和纤维化的程度各不相同,多数 IgG4-RPF 患者的病变纤维化程度明显,易于造成多个器官的功能受损。所有病例均未见坏死、肉芽肿或肿瘤性病变。

免疫组化定量观察显示,所有病例的 IgG4 阳性浆细胞计数均>10 个/高倍视野(HPF)的诊断阈值(图 2D),10 例(76.9%)病变的 $IgG4^+$浆细胞/$IgG^+$浆细胞>40%(图 2E、F)。同时病变背景中常伴较多淋巴细胞浸润,CD20 阳性的 B 淋巴细胞常聚集形成滤泡样结构(图 2G),T 淋巴细胞常弥漫性浸润,其中 $CD4^+$T 细胞与 $CD8^+$T 细胞数量大致相当,且 $CD8^+$T 细胞表达细胞毒性颗粒标志物 TIA-1(图 2H、I)。

1.5　治疗与转归　13 例 IgG4-RPF 患者均接受口服甲泼尼龙治疗,疗程为 3~12 个月,其中 3 例口服甲泼尼龙 3 个月后停药。所有患者均接受规律随访并监测血清 IgG4 水平。随访截至 2026 年 1 月,随访时间 2~58 个月。患者均未见疾病明显进展,血清 IgG4 水平亦未见明显升高。



注:A.CT 示 IgG4-RPF 病变包绕双侧髂血管;B.MR 示 IgG4-RPF 病变包绕双侧髂血管。

**图 1**　IgG4-RPF 患者影像学改变

**Fig. 1**　Imaging changes in patients with IgG4-related retroperitoneal fibrosis

## 2　讨　论

腹膜后纤维化以往被认为是原因不明、发生于腹膜后、以纤维化为特征,形成肿块并包裹大血管、脏器的疾病,被称为特发性腹膜后纤维化。现在发现大多数腹膜后纤维化属于 IgG4 相关性自身免疫性疾病。IgG4-RPF 好发于中老年男性,发病机制与免疫介导相关。诊断采用 2019 年 ACR/EULAR 标准,需综合病理($IgG4^+$浆细胞>10 个/HPF 且比例>40%)、影像学及血清学表现。一线治疗方法为糖皮质激素治疗,多数预后良好但易复发。IgG4-RPF 作为 IgG4 相关性疾病的一种重要表现形式,以累及腹腔为主,临床及影像学

**表 1**　13 例 IgG4-RPF 患者临床病理特征

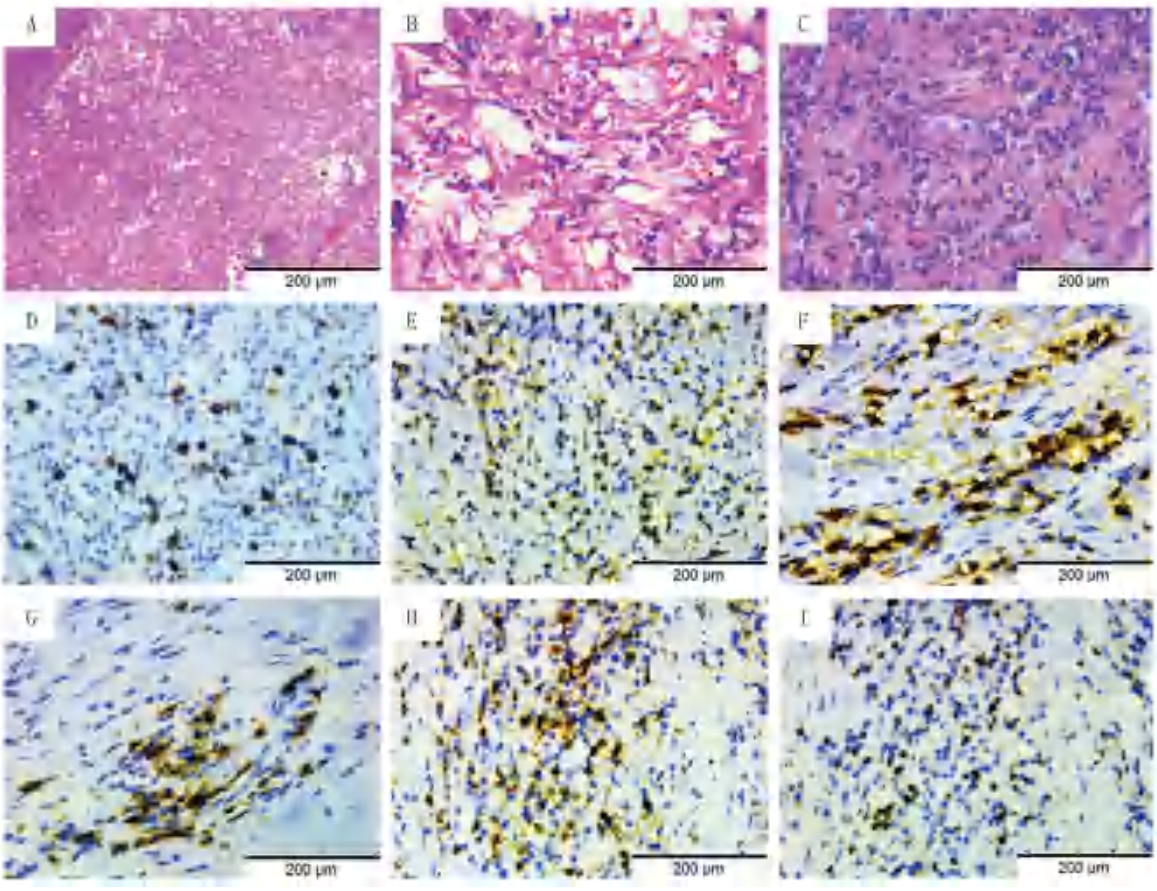
**Tab.1**　Clinical and pathological characteristics of thirteen patients with IgG4-related retroperitoneal fibrosis

| 编号 | 性别 | 年龄（岁） | 临床症状 | 血清 IgG4（g/L）* | 影像学特征 | 组织病理学特征 | 免疫组化特点 | | 2019 ACR/EULAR 评分（分） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | $IgG4^+$浆细胞数量（个/HPF） | $IgG4^+/IgG^+$比例 | |
| 1 | 男 | 70 | 腹痛伴发热 | 1.48 | 肿块包绕腹主动脉，明显强化 | 可见浆细胞浸润，未见席纹状纤维化及闭塞性脉管炎 | 80 | >40% | 30 |
| 2 | 男 | 68 | 腹痛、肾盂积水 | 0.28 | 肿块包绕右侧输尿管远端、髂外及髂内动脉近端，明显强化 | 可见浆细胞浸润，席纹状纤维化及闭塞性脉管炎 | 20 | <40% | 28 |
| 3 | 男 | 48 | 腹胀 | NA | 肿块包绕右侧输尿管，轻度强化 | 可见浆细胞浸润及席纹状纤维化未见闭塞性脉管炎 | 40 | >40% | 28 |
| 4 | 男 | 50 | 偶然发现 | 0.53 | 肿块包绕左侧髂外血管，均匀明显强化 | 可见浆细胞浸润及席纹状纤维化，未见闭塞性脉管炎 | >200 | >40% | 37 |
| 5 | 男 | 66 | 腰痛 | 1.10 | 肿块部分包绕腹主动脉及双侧髂总动脉，延迟强化 | 可见浆细胞浸润及席纹状纤维化，未见闭塞性脉管炎 | 20 | <40% | 28 |
| 6 | 男 | 70 | 腰痛 | 1.06 | 肿块部分包绕腹主动脉及双侧髂总动脉，延迟强化 | 可见浆细胞浸润，席纹状纤维化及闭塞性脉管炎 | >100 | >40% | 37 |
| 7 | 男 | 59 | 偶然发现 | NA | 肿块压迫下腔静脉，不均匀强化 | 可见浆细胞浸润，未见席纹状纤维化及闭塞性脉管炎 | 50 | >40% | 26 |
| 8 | 女 | 77 | 腹痛伴发热 | 3.29 | 肿块位于左肾后上方，均匀强化 | 可见浆细胞浸润及席纹状纤维化，未见闭塞性脉管炎 | 120 | >40% | 35 |
| 9 | 女 | 42 | 偶然发现 | NA | 肿块位于腹主动脉左前方，中度动脉期强化及明显持续静脉期强化 | 可见浆细胞浸润及席纹状纤维化，未见闭塞性脉管炎 | 10 | <40% | 28 |
| 10 | 男 | 41 | 偶然发现 | 1.44 | 肿块局灶包绕腹主动脉，周边环形强化 | 可见浆细胞浸润及席纹状纤维化，未见闭塞性脉管炎 | 40 | >40% | 32 |
| 11 | 男 | 63 | 腰痛 | NA | 肿块与胰尾及肾脏分界不清，轻度不均匀强化 | 可见浆细胞浸润，席纹状纤维化及闭塞性脉管炎 | 100 | >40% | 27 |
| 12 | 男 | 52 | 偶然发现 | 0.31 | 肿块压迫右肾上极，轻度强化 | 可见浆细胞浸润及席纹状纤维化，未见闭塞性脉管炎 | 40 | >40% | 20 |
| 13 | 男 | 60 | 腰痛伴左下肢水肿 | 5.44 | 肿块包绕双侧髂血管及邻近肌肉，均匀强化 | 可见浆细胞浸润及席纹状纤维化，未见闭塞性脉管炎 | 60 | >40% | 34 |

注：* NA：未行相关血清学检测。血清 IgG4 正常参考值：≤1.35 g/L。

表现与多种腹膜后疾病存在重叠，形态学常以显著纤维化为特征，极易包绕大血管或累及肾脏、输尿管，造成腹膜后器官功能受损，多数病例临床被怀疑为恶性肿瘤[5]。因此，掌握 IgG4-RPF 的临床病理特征，找出可能存在的诊断陷阱，对早期诊断和治疗、及时挽救器官功能具有重要意义。本研究系统性分析了笔者医院近 5 年间诊断的 13 例 IgG4-RPF 患者的临床病理特征，结果提示其临床和病理诊断均具有挑战性[10-11]。

2.1　临床误诊率高　本组 13 例患者以中老年男性为主，超过 1/3 的患者早期无特异性症状，大部分患者就诊原因是腰腹疼痛。影像学检查显示多数患者表现为包绕腹主动脉和/或髂血管的软组织影，强化形式多种多样，缺乏特征性。已有研究提示包绕血管但不侵犯血管可能是 IgG4-RPF 的影像学特点，但无法与恶性肿瘤如脂肪肉瘤完全区分，仍缺乏特异性[12-13]。本组全部病例临床均考虑腹膜后恶性肿瘤。此外，临床上检测血清 IgG4 水平在 IgG4-RPF 的诊断中价值非常有限。本组 9 例患者行血清 IgG4 水平检测，仅有 5 例 IgG4 水平>1.35 g/L。虽然血清 IgG4 水平升高是诊断 IgG4-RD 的重要标志物，但相当一部分 IgG4-RD 患者血清 IgG4 水平在正常范围，尤其是腹膜后纤维化患者就诊时已出现器官受损，纤维化程度明显，血清 IgG4 水平普遍正常或无明显升高，也进一步给临床诊断带来许多误区[14]。




注：A.病变中淋巴细胞、浆细胞弥漫浸润于增生的纤维结缔组织中（HE 染色，×100）；B.浆细胞呈簇状分布（HE 染色，×400）；C.静脉管壁被淋巴浆细胞浸润，管腔因纤维化而显著狭窄形成闭塞性静脉炎（HE 染色，×400）；D.IgG4 阳性浆细胞（计数>10 个/HPF）（免疫组化染色，×400）；E.IgG 阳性总浆细胞群，部分区域可见背景着色（免疫组化染色，×400）；F.CD38 浆细胞阳性，背景干净（免疫组化染色，×400）；G.CD20 阳性 B 淋巴细胞聚集形成滤泡样结构（免疫组化染色，×400）；H.弥漫浸润的 CD4 阳性辅助 T 细胞（免疫组化染色，×400）；I.表达细胞毒性颗粒 TIA-1 的毒性 T 细胞（免疫组化染色，×400）。

**图 2**　IgG4-RPF 患者组织病理学特征

**Fig.2**　The histopathological features of patients with IgG4-related retroperitoneal fibrosis

2.2　病理形态变异大　IgG4-RPF 因病程发展阶段、就诊时间等不同而形态学出现较大差异[15-16]。早期病例均显示致密淋巴、浆细胞浸润，但纤维化程度并不明显，本组病例均有不同程度的淋巴细胞、浆细胞浸润，2 例病变未见纤维化，而部分纤维化明显的病例仅见小灶淋巴、浆细胞浸润，多出现在小血管旁，与闭塞性静脉炎同时出现。这些观察结果提示 IgG4-RPF 形态表现差异较大，是值得重视的造成误诊、漏诊的原因。免疫组化浆细胞标记在帮助寻找纤维化明显病例的浆细胞方面具有重要价值。本组病例的 $IgG4^+$浆细胞计数均显著升高（>10 个/HPF），10 例（76.9%）的 $IgG4^+/IgG^+$浆细胞比例超过 40%，为诊断提供了有力的量化支持。3 例 $IgG4^+/IgG^+$浆细胞比例低于 40%的病例显示明显的纤维化背景，虽然 $IgG4^+$浆细胞比例较低，但其绝对数增多，结合临床影像特征，仍能达到诊断标准。此外，用于标记浆细胞的抗体选择直接影响计数准确性，日常工作中所用 IgG 多为多克隆抗体，常有背景着色干扰，CD138 及 CD38 对浆细胞膜特异性强、染色背景清晰，能更精准地勾勒细胞轮廓，计数浆细胞时可参考这三个标记综合评估。

2.3　纤维化特征凸显　研究显示，IgG4-RD 可能存在以“纤维化”为主和以“炎性反应”为主的不同组织学亚型[17]，IgG4-RPF 可以归为纤维化亚型。本组病例多数病变组织中浆细胞密度相对较低，$IgG4^+$浆细胞比例不一定高，但绝对数高，$IgG4^+/IgG^+$浆细胞比例符合诊断标准，且漩涡状纤维化和闭塞性静脉炎更易出现。根据 2019 年 ACR/EULAR IgG4-RD 分类标准[7,9]，综合临床表现、血清学、影像学、病理组织学及免疫组化标记等多个指标积分，本组所有病例评分均≥20 分，符合 IgG4-RD 的诊断。因此，病理诊断时需仔细观

察,结合形态、细胞密度、浆细胞绝对计数与比例,纤维化和闭塞性静脉炎进行综合评估,在临床和影像学表现不典型时,更应重视病理形态观察,寻找诊断依据。将 IgG4-RD 分为“增殖型”与“纤维化型”还可用于指导临床治疗[18-19]。“增殖型”可见大量淋巴浆细胞浸润,对利妥昔单抗等 B 细胞靶向治疗反应敏感,而“纤维化型”已形成致密纤维瘢痕组织,常对免疫抑制剂反应迟缓,治疗效果较差。仔细分析本组病例中的背景细胞,可见 CD20 阳性 B 细胞聚集成灶,周围弥漫或散在分布 $CD4^+$和 $CD8^+$T 淋巴细胞,提示 T 淋巴细胞在 B 细胞活化并最终分化为 $IgG4^+$浆细胞及纤维化方面也有一定的作用[20-21]。Sun 等[22]还发现 IgG4-RD 病变中局部上皮细胞高表达 EGR1 等因子,可能通过上皮-间质转化直接参与并驱动纤维化进程,以上均为理解 IgG4-RPF 的显著纤维化提供了新视角。

2.4　鉴别诊断至关重要　IgG4-RPF 的病理诊断需要排除多种疾病[23-25]:(1)边缘区淋巴瘤。腹膜后淋巴组织丰富,也是边缘区淋巴瘤好发的部位,常有显著浆细胞分化。关键鉴别点在于边缘区淋巴瘤可见肿瘤性 B 细胞弥漫性浸润,通过轻链限制性表达及 IgH 基因重排可证实其单克隆性,多数无纤维化可帮助诊断。(2)炎性肌纤维母细胞瘤。腹膜后多见,以梭形肌纤维母细胞增生为主,背景常伴不等量淋巴细胞、浆细胞浸润,但 $IgG4^+$浆细胞稀少。(3)去分化脂肪肉瘤。腹膜后好发,当去分化成分为低级别梭形细胞肉瘤时易与腹膜后纤维化混淆,免疫组化显示 MDM2、CDK4 和 p16 阳性,荧光原位杂交(FISH)显示 MDM2 和/或 CDK4 扩增,背景浆细胞稀少,无 $IgG4^+$浆细胞可帮助诊断。(4)转移癌。胃、肠、胰腺等腹腔脏器的低分化腺癌常通过种植性转移至腹腔,肿瘤细胞呈弥漫性浸润,背景常有显著纤维组织增生,结合病史及免疫组化表达上皮标记,$IgG4^+$浆细胞稀少或缺如可协助诊断。

综上所述,IgG4-RPF 具有特殊性,是对以往特发性腹膜后纤维化的进一步认识,明确了其属于 IgG4 相关的自身免疫性疾病,病理诊断需综合临床特征、影像学表现、血清学与病理形态综合评估。由于该病主要累及腹膜后,早期发病隐匿,加之其易于纤维化本质,多数患者就诊时纤维化已无法逆转,因此,提高临床与病理医师对 IgG4-RPF 的认识水平,加强多学科协作,争取早期诊断、早期治疗,对改善患者预后、挽救受累器官功能具有重要的意义。

**参考文献**


[1] Vaglio A, Peyronel F, Bajema IM, et al. Retroperitoneal fibrosis[J]. Lancet, 2026. DOI: 10.1016/S0140-6736(26)00037-1.

[2] Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease[J]. Curr Opin Rheumatol, 2011, 23(1): 88-94. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283412f7c.

[3] Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, et al. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease[J]. Medicine (Baltimore), 2013, 92(2): 82-91. DOI: 10.1097/MD.0b013e318289610f.

[4] Kawano M. Update on IgG4-related periaortitis/retroperitoneal fibrosis and periarteritis -recent clinical, diagnostic and therapeutic advances[J]. Semin Arthritis Rheum, 2025, 72S: 152691. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2025.152691.

[5] Rossi GM, Rocco R, Accorsi Buttini E, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis and its overlap with IgG4-related disease[J]. Intern Emerg Med, 2017, 12(3): 287-299. DOI: 10.1007/s11739-016-1599-z.

[6] Bledsoe JR, Della-Torre E, Rovati L, et al. IgG4-related disease: Review of the histopathologic features, differential diagnosis, and therapeutic approach[J]. APMIS, 2018, 126(6): 459-476. DOI: 10.1111/apm.12845.

[7] 张文, 董凌莉, 朱剑, 等. IgG4 相关性疾病诊治中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(3): 192-206. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200803-00726.

[8] 赵娟, 张卓莉. 2019 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟免疫球蛋白 G4 相关性疾病的分类标准问世[J]. 中华风湿病学杂志, 2020, 24(3): 215-216. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2020.03.014.

[9] Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(1): 77-87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.

[10] Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: Dataset of 235 consecutive patients[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(15): e680. DOI: 10.1097/MD.0000000000000680.

[11] Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-related disease: Clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(9): 2466-2475. DOI: 10.1002/art.39205.

[12] Chiba K, Kamisawa T, Tabata T, et al. Clinical features of 10 patients with IgG4-related retroperitoneal fibrosis[J]. Intern Med, 2013, 52(14): 1545-1551. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0306.

[13] Liu Y, Zhu L, Wang Z, et al. Clinical features of IgG4-related retroperitoneal fibrosis among 407 patients with IgG4-related disease: A retrospective study[J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(2): 767-772. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa411.

[14] Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(1): 14-18. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204907.

[15] Arora K, Rivera M, Ting DT, et al. The histological diagnosis of IgG4-related disease on small biopsies: Challenges and pitfalls[J]. Histopathology, 2019, 74(5): 688-698. DOI: 10.1111/his.13787.

[16] Bateman AC, Culver EL. Challenges and pitfalls in the diagnosis of IgG4-related disease[J]. Semin Diagn Pathol, 2024, 41(2): 45-53. DOI: 10.1053/j.semdp.2023.11.005.

[17] Peng L, Zhang X, Zhou J, et al. Comparison of clinical features and outcomes of proliferative, fibrotic, and mixed subtypes of IgG4-related disease: A retrospective cohort study[J]. Chin Med J (Engl), 2024, 137(3): 303-311. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002755.

[18] Lanzillotta M, Culver E, Sharma A, et al. Fibrotic phenotype of IgG4-related disease[J]. Lancet Rheumatol, 2024, 6(7): e469-e480. DOI: 10.1016/S2665-9913(23)00299-0.

[19] Katz G, Hernandez-Barco Y, Palumbo D, et al. Proliferative features of IgG4-related disease[J]. Lancet Rheumatol, 2024, 6(7): e481-e492. DOI: 10.1016/S2665-9913(24)00022-5.

[20] Koga R, Maehara T, Aoyagi R, et al. Granzyme K- and amphiregulin-expressing cytotoxic T cells and activated extrafollicular B cells are potential drivers of IgG4-related disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2024, 153(4): 1095-1112. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.11.916.

[21] Grados A, Ebbo M, Piperoglou C, et al. T cell polarization toward T(H)2/T(FH)2 and T(H)17/T(FH)17 in patients with IgG4-related disease[J]. Front Immunol, 2017, 8: 235. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00235.

[22] Sun R, Luo Q, Wang M, et al. Epithelial cells facilitate tissue fibrosis through early growth response-1 overexpression in IgG4-related disease[J]. Sci Bull(Beijing), 2025, 70(17): 2753-2757. DOI: 10.1016/j.scib.2025.06.041.

[23] 王莉莎, 徐锌, 张丽萍, 等. 特发性腹膜后纤维化 1 例[J]. 中国临床实用医学, 2022, 13(3): 69-70. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20220222-00340.

[24] 陈亚晗, 曹倩, 万钰磊, 等. 腹膜后纤维化 CT 误诊原因分析[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(3): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2023.03.001.

[25] 于国洋, 陈涛, 于静淼, 等. 软组织炎性肌纤维母细胞瘤超声表现及临床意义[J]. 临床军医杂志, 2026, 54(2): 140-143. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2026.02.07.

(收稿日期: 2026-02-03)

(上接 1200 页)

[13] 朱雪华, 秦亦如, 农骐郢, 等. 血清涎液化糖链抗原 6 对肺部疾病预警作用研究进展[J]. 中国职业医学, 2023, 50(1): 104-109. DOI: 10.20001/j.issn.2095-2619.20230218.

[14] Huang H, Fu L, Feng C, et al. Serum Krebs von den Lungen-6 before treatment predicts the prognosis of lung cancer in Asian populations: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Immunol, 2025, 16(1): 1644573-1644582. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1644573.

[15] 宋洁, 刘翔, 吕锦春, 等. 血清 sICAM-1、CHI3L1、TSGF、KL-6 联合检测在胰腺癌早期临床诊断中的价值[J]. 临床肿瘤学杂志, 2024, 29(7): 690-694. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2024.07.013.

[16] Ichihara T, Hayashi Y, Sato T, et al. Hypoxia-mediated Krebs von den Lungen-6 expression in breast cancer: Implications for tumor invasion and metastasis[J]. Oncol Rep, 2026, 55(2): 35-46. DOI: 10.3892/or.2025.9040.

[17] Masgras I, Laquatra C, Cannino G, et al. The molecular chaperone TRAP1 in cancer: From the basics of biology to pharmacological targeting[J]. Semin Cancer Biol, 2021, 76(1): 45-53. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.07.002.

[18] 胡颜霞, 宋晓霞, 张喜红. TRAP1 调控氧化磷酸化在卵巢癌顺铂耐药中的作用研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(4): 205-212. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2023.04.04.

[19] 黄思源, 石雅倩, 李鑫, 等. 雷帕霉素调控 TRAP1 抑制三阴型乳腺癌细胞增殖[J]. 新医学, 2023, 54(6): 410-414. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.06.007.

[20] 刘桃桃, 寇介丽, 刘娜, 等. CT 联合血清 miR-136-5p、TRAP1 对非小细胞肺癌的诊断价值及血清指标与预后关系的研究[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(9): 1165-1169. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2025.09.003.

[21] 景鑫, 郭海华, 杨利博, 等. 血清 HIF-1α、Stathmin、TRAP1 水平对全腔镜食管癌手术患者预后的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(3): 309-313, 319. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2025.03.005.

[22] 牛静静, 高秀侠, 谢超, 等. TRAP1 在肝细胞癌中的表达及生物学功能[J]. 肿瘤预防与治疗, 2025, 38(5): 360-368. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2025.05.002.

[23] Wengert LA, Backe SJ, Bourboulia D, et al. TRAP1 chaperones the metabolic switch in cancer[J]. Biomolecules, 2022, 12(6): 786-795. DOI: 10.3390/biom12060786.

[24] 唐月红, 施庆彤, 林涛, 等. 血清 TRAP1、Cystatin-SN 联合检测在肺结节鉴别诊断中的价值[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(11): 1363-1367. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.11.016.

[25] Shan S, Wang T, Sun F, et al. Comprehensive pan-cancer analysis of TRAP1 and its experimental validation in hepatocellular carcinoma[J]. Discov Oncol, 2025, 17(1): 152-161. DOI: 10.1007/s12672-025-04238-9.

(收稿日期: 2026-04-08)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.011

论著 · 临床

# 非肌层浸润性膀胱癌中 PRMT6、UPP1 表达与临床病理特征及术后复发转移的关系

曹健, 李光耀, 耿新龙, 高璐, 韩鹏飞

基金项目：山西省卫生健康科研课题(2022038)

作者单位：041000　山西省临汾市中心医院泌尿外科
通信作者：李光耀, E-mail:451566327@ qq.com

【摘　要】 **目的**　探讨蛋白质精氨酸甲基转移酶 6(PRMT6)、尿苷磷酸化酶 1(UPP1)在非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)中的表达水平,分析其与临床病理特征的关系及对术后复发转移的评估价值。**方法**　选取 2019 年 2 月—2022 年 2 月山西省临汾市中心医院泌尿外科治疗的 NMIBC 患者 134 例的癌组织及癌旁组织样本。利用 TCGA 数据库,采用 qPCR 和免疫组织化学法检测 PRMT6、UPP1 表达水平;Spearman 秩相关分析 PRMT6、UPP1 蛋白表达与临床病理参数的相关性;通过 Kaplan-Meier 生存分析及 Cox 回归分析 PRMT6、UPP1 表达对 NMIBC 患者术后无进展生存预后的影响。**结果**　TCGA 数据库分析结果显示,NMIBC 癌组织中 PRMT6、UPP1 mRNA 表达高于癌旁组织($P$<0.01);NMIBC 患者癌组织中 PRMT6、UPP1 mRNA 相对表达量高于癌旁组织($t/P$ = 28.590/<0.001、35.150/<0.001);癌组织 PRMT6、UPP1 蛋白阳性率高于癌旁组织($\chi^2/P$ = 80.289/<0.001、93.748/<0.001);肿瘤分期 T1 期、病理分级高级别的 NMIBC 患者癌组织中 PRMT6、UPP1 蛋白阳性率高于肿瘤分期 Ta/Tis 期、病理分级低级别者(PRMT6:$\chi^2/P$ = 16.181/<0.001、14.074/<0.001;UPP1:$\chi^2/P$ = 7.370/0.007、14.183/<0.001);NMIBC 癌组织中 PRMT6、UPP1 蛋白表达与肿瘤直径、肿瘤数目、肿瘤分期、病理分级均呈正相关(PRMT6:$r_s/P$ = 0.512/<0.001、0.604/<0.001、0.578/<0.001、0.553/<0.001;UPP1:$r_s/P$ = 0.623/<0.001、0.715/<0.001、0.588/<0.001、0.521/<0.001);PRMT6、UPP1 阳性患者 3 年无进展生存率低于 PRMT6、UPP1 阴性患者(Log-rank $\chi^2$ = 19.210、16.580, $P$ 均<0.001);肿瘤分期 T1 期、病理分级高级别、PRMT6 阳性、UPP1 阳性是 NMIBC 患者预后不良的独立危险因素[$HR$(95%$CI$) = 1.464(1.164~1.841), 1.385(1.070~1.794), 1.287(1.066~1.553), 1.267(1.079~1.488)]。**结论**　PRMT6、UPP1 在 NMIBC 患者癌组织中高表达,二者均与不良临床病理特征及不良预后相关,可为临床干预策略的制定提供理论依据。

【关键词】 非肌层浸润性膀胱癌;蛋白质精氨酸甲基转移酶 6;尿苷磷酸化酶 1;预后;相关性
【中图分类号】 R737.14　　【文献标识码】 A

**The relationship between the expression of PRMT6 and UPP1 in non-muscle invasive bladder cancer and clinicopathological features and postoperative recurrence and metastasis**

*Cao Jian*, *Li Guangyao*, *Geng Xinlong*, *Gao Lu*, *Han Pengfei*. *Department of Urology*, *Linfen Central Hospital*, *Shanxi*, *Linfen* 041000, *China*

*Funding program*: *Health Research Project of Shanxi Province* (2022038)

*Corresponding author*: *Li Guangyao*, *E-mail*:451566327@ *qq.com*

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the expression levels of protein arginine methyltransferase 6 (PRMT6) and uridine phosphorylase 1 (UPP1) in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC), and to analyze their relationship with clinicopathological features and the evaluation value of postoperative prognosis. **Methods**　The clinical data of 134 patients with NMIBC who were treated in the Department of Urology, Linfen Central Hospital of Shanxi Province from February 2019 to February 2022 were collected (cancer tissue and paracancerous tissue samples of patients with pathologically confirmed NMIBC). The expression levels of PRMT6 and UPP1 were detected using TCGA database analysis, qPCR, and immunohistochemistry. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between PRMT6, UPP1 protein expression and clinicopathological parameters. Kaplan-Meier survival analysis and Cox proportional hazard regression model were used to evaluate the effect of PRMT6 and UPP1 expression on postoperative progression-free survival. **Results**　TCGA database analysis showed that the expression of PRMT6 and UPP1 mRNA in NMIBC cancer tissues was significantly higher than that in adjacent normal tissues (both $P$<0.001). qPCR results showed that the relative expression levels of PRMT6 and UPP1

mRNA in NMIBC cancer tissues were (2.35 ± 0.49) and (2.87 ± 0.56), respectively, which were significantly higher than those in adjacent normal tissues (0.98 ± 0.26) and (1.02 ± 0.24) ($t$=28.590, 35.150, both $P$<0.001). PRMT6 and UPP1 proteins were localized in the cytoplasm and cell membrane. The positive rates of PRMT6 and UPP1 in cancer tissues were 61.19% (82/134) and 64.18% (86/134), respectively, which were significantly higher than those in adjacent normal tissues (8.96% [12/134] and 7.46% [10/134]) ($\chi^2$= 80.289, 93.748, both $P$<0.001). The positive rates of PRMT6 and UPP1 in tumor stage T1 and high-grade pathological grade were significantly higher than those in Ta/Tis stage and low grade ($\chi^2$=16.181/<0.001, 14.074/<0.001, 7.370/0.007, 14.183/<0.001). The expression of PRMT6 and UPP1 in NMIBC cancer tissues was correlated with tumor diameter, tumor number, tumor stage, and pathological grade ($r_s$/$P$=0.512/<0.001, 0.604/<0.001, 0.578/<0.001, 0.553/<0.001; $r_s$/$P$=0.623/<0.001, 0.715/<0.001, 0.588/<0.001, 0.521/<0.001). During follow-up, there were 28 cases of recurrence, 16 cases of distant metastasis, and 6 cases of death. The 3-year progression-free survival rate was 62.69% (84/134). The 3-year progression-free survival rate of PRMT6-positive and UPP1-positive patients was 47.56% (39/82) and 50.00% (43/86), respectively, which were significantly lower than that of PRMT6-negative (87.50% [45/52]) and UPP1-negative patients (85.42% [41/48]) (Log-rank $\chi^2$=19.210, 16.580, both $P$<0.001). NMIBC T1 stage, high pathological grade, PRMT6 positivity, and UPP1 positivity were independent risk factors for poor prognosis of NMIBC [$HR$(95% $CI$)=1.464 (1.164−1.841), 1.385 (1.070−1.794), 1.287 (1.066−1.553), 1.267 (1.079−1.488)]. **Conclusion** Both PRMT6 and UPP1 are highly expressed in NMIBC, which are associated with poor clinicopathological features and poor prognosis, and provide a theoretical basis for the formulation of clinical intervention strategies.

**【Key words】** Non-muscle invasive bladder cancer; Protein arginine methyltransferase 6; Uridine phosphorylase 1; Prognosis; Correlation

膀胱癌是全球常见的泌尿系统恶性肿瘤,2020 年全球癌症统计数据显示,全球膀胱癌每年新发 57 万例,死亡 21 万例[1]。非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)约占初诊膀胱癌的 75%,其标准治疗方式为经尿道膀胱肿瘤切除术,但术后肿瘤易复发转移[2]。蛋白质精氨酸甲基转移酶 6(protein arginine methyltransferase 6, PRMT6)是 PRMT 家族成员,能够催化组蛋白和非组蛋白的精氨酸甲基化,参与表观遗传调控、DNA 损伤修复及细胞增殖等过程[3]。研究表明,PRMT6 在乳腺癌、白血病中高表达,通过调控 p53、核因子 κB 等关键信号通路,促进肿瘤发生发展[3-4]。尿苷磷酸化酶 1(uridine phosphorylase 1, UPP1)是嘧啶代谢途径的关键酶,催化尿苷转化为尿嘧啶和核糖-1-磷酸,影响肿瘤细胞的核苷酸合成代谢[5]。研究表明,UPP1 在肝癌、胰腺癌中高表达,可通过激活核苷酸代谢,增强肿瘤对化疗的耐药性[6]。然而,PRMT6 与 UPP1 在 NMIBC 中的表达及其与术后进展的关系尚未见系统报道。本研究旨在分析 PRMT6 和 UPP1 在 NMIBC 组织中的表达水平,探讨其与临床病理特征及预后的相关性,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 2 月—2022 年 2 月山西省临汾市中心医院泌尿外科治疗的 NMIBC 患者 134 例的癌组织及癌旁组织样本,其中男 88 例,女 46 例;年龄 34~79(64.17±8.23)岁;病程 3~62(16.12±4.23)d;均无明显诱因;高血压 24 例,糖尿病 11 例;均无膀胱癌家族遗传史;吸烟史 38 例;肿瘤最大径:≥2 cm 50 例,<2 cm 84 例;肿瘤单发 81 例,多发 53 例;Ta/Tis 期 74 例,T1 期 60 例;病理分级(参考 2016 版 WHO 膀胱肿瘤分级标准[7]):低级别 63 例,高级别 71 例。本研究已获得医院伦理委员会批准(2019-K-Y-102-01),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①经病理学确诊为 NMIBC,且病理分期为 Ta、Tis 或 T1 期;②接受经尿道膀胱肿瘤切除术治疗,且术后病理证实无肌层浸润;③临床资料完整,包括术前影像学检查、术后病理报告及随访数据;④未接受术前新辅助化疗或放疗。(2)排除标准:①合并其他恶性肿瘤病史;②合并严重心、肝、肾功能不全或其他系统性疾病,预期生存期<1 年;③术后未接受标准辅助治疗;④病理类型为非尿路上皮癌(如鳞癌、腺癌等)。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 实时荧光定量 PCR 检测 PRMT6、UPP1 mRNA 相对表达量:取新鲜冷冻癌组织及癌旁组织约 30 mg,液氮研磨后采用 TRIzol 法(InvitrogenUSA)提取总 RNA。使用 NanoDrop2000(Thermo Fisher USA)测定 RNA 浓度,A260/A280 比值 1.8~2.0 视为合格。采用 PrimeScript™ RT 试剂盒(Takara, Japan)进行逆转录。引物设计由上海华大公司设计合成,PRMT6 上游引物:5′-CAGGTGCTGAAGGAGATGGT-3′,下游引物:5′-TGGTGGTAGGCGTAGTTGTC-3′;UPP1 上游引物:5′-

GCTGGACCTCAACCTCAATG-3′，下游引物：5′-CAGCCACAGTCATCCACATC-3′；GAPDH 上游引物：5′-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3′，下游引物：5′-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3′。反应体系（20 μl）：SYBR Premix Ex Taq™ Ⅱ 10 μl，cDNA 2 μl，上、下游引物各 0.5 μl，dd$H_2O$ 7 μl。扩增程序（StepOnePlus 系统，美国 ABI 公司）：95℃ 5 min、95℃ 30 s、60℃ 30 s、72℃ 34 s。以 GAPDH 为内参，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 PRMT6、UPP1 mRNA 相对表达量。

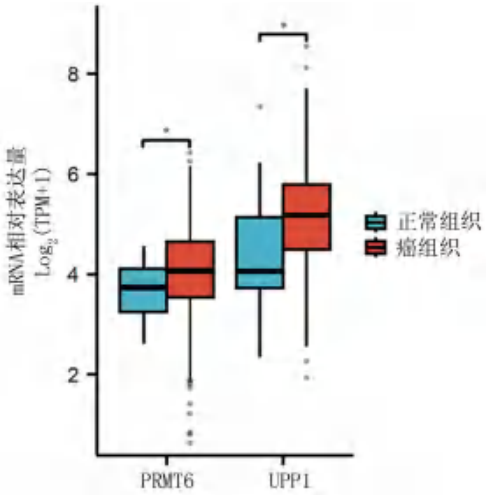
1.3.2　免疫组化检测 PRMT6、UPP1 蛋白表达：将癌组织和癌旁组织石蜡包埋，组织连续切片（层厚 4 μm），60℃烘烤 2 h，常规脱蜡、水化。柠檬酸钠缓冲液（pH 6.0）高压修复（121℃，2 min），3% $H_2O_2$ 室温孵育 10 min，5%BSA 封闭 30 min。一抗孵育：PRMT6（1∶200，Abcam ab72205），UPP1（1∶150，Abcam，b185680），4℃过夜孵育。二抗孵育：HRP 标记二抗室温孵育 30 min。DAB 显色，苏木素复染细胞核，中性树胶封片。强度评分：无染色 0 分，弱（浅黄色）1 分，中等（棕黄色）2 分，强（棕色）3 分。阳性细胞比例评分：<5%0 分，5%～25% 1 分，26%～50% 2 分，51%～75% 3 分，>75% 4 分。染色强度×阳性细胞比例的乘积>2 分为阳性，≤2 分为阴性。

1.3.3　随访情况：患者术后第 1 年每 3 个月随访 1 次，第 2～3 年每 6 个月随访 1 次，采用电话、门诊复查等随访方式，随访终点定义为肿瘤进展或随访结束（2025 年 5 月），随访内容包括病史采集、体格检查、腹部超声及膀胱镜检查等。肿瘤进展定义为肿瘤复发，进展为肌层浸润性膀胱癌，远处转移或死亡。

1.4　统计学方法　应用 SPSS 25.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比（%）表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验；符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，2 组间比较采用独立样本 $t$ 检验；Spearman 秩相关分析 PRMT6、UPP1 蛋白表达与临床病理参数的相关性；通过 Kaplan-Meier 生存分析及 Cox 回归分析 PRMT6、UPP1 表达对 NMIBC 患者术后无进展生存预后的影响。$P$<0.05 为差异有统计学意义。

## 2　结　果

2.1　NMIBC 患者癌组织与癌旁组织中 PRMT6、UPP1 mRNA 表达比较　TCGA 数据库分析结果显示，NMIBC 癌组织中 PRMT6、UPP1 mRNA 表达高于癌旁组织（$P$<0.01），见图 1。采用实时荧光定量 PCR 进一步验证，NMIBC 患者癌组织中 PRMT6、UPP1 mRNA 的相对表达量分别为（2.35±0.49）、（2.87±0.56），高于癌旁组织的（0.98±0.26）、（1.02±0.24），差异有统计学意义（$t/P$=28.590/<0.001、35.150/<0.001）。




注：* $P$<0.001。

**图 1**　TCGA 数据库中 NMIBC 癌组织与癌旁组织 PRMT6、UPP1 mRNA 表达比较

**Fig. 1**　Comparison of PRMT6 and UPP1 mRNA expression in NMIBC cancer tissues and adjacent tissues in TCGA database

2.2　NMIBC 患者癌组织与癌旁组织中 PRMT6、UPP1 蛋白表达比较　PRMT6、UPP1 蛋白定位于细胞质和细胞膜，见图 2。癌组织 PRMT6、UPP1 蛋白阳性率分别为 61.19%（82/134）、64.18%（86/134），高于癌旁组织的 8.96%（12/134）、7.46%（10/134），差异有统计学意义（$\chi^2/P$=80.289/<0.001、93.748/<0.001）。

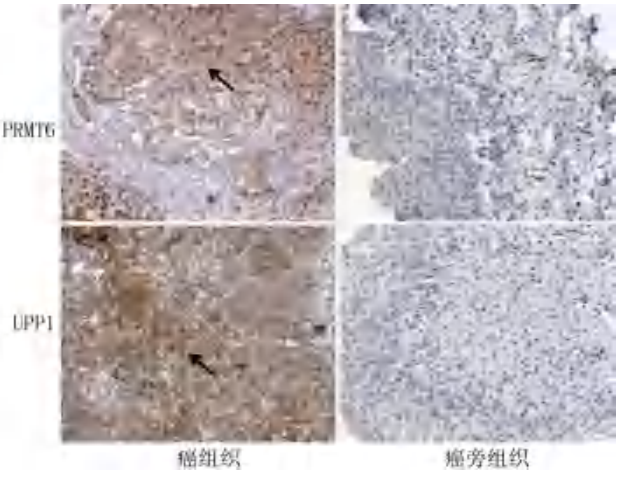



**图 2**　NMIBC 患者癌组织与癌旁组织中 PRMT6、UPP1 蛋白表达比较（免疫组化，×200）

**Fig. 2**　Protein expression of PRMT6 and UPP1 in NMIBC (Immunohistochemistry, ×200)

2.3　PRMT6、UPP1 蛋白表达在不同临床/病理特征中的差异比较　肿瘤分期 T1 期、病理分级高级别的 NMIBC 患者癌组织中 PRMT6、UPP1 蛋白阳性率高于肿瘤分期 Ta/Tis 期、病理分级低级别者（$P<0.01$）；2 组其他临床/病理特征的蛋白阳性率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

2.4　PRMT6、UPP1 蛋白表达与临床病理参数的相关性分析　Spearman 秩相关分析显示，NMIBC 癌组织中 PRMT6、UPP1 蛋白表达与肿瘤直径、肿瘤数目、肿瘤分期、病理分级均呈正相关（$P<0.01$），见表 2。

**表 2**　PRMT6、UPP1 蛋白表达与临床病理参数的相关性分析

**Tab.2**　Correlation analysis between PRMT6, UPP1 expression and clinicopathological features

| 指　标 | PRMT6 | | UPP1 | |
|---|---|---|---|---|
| | $r_s$ 值 | $P$ 值 | $r_s$ 值 | $P$ 值 |
| 肿瘤直径 | 0.512 | <0.001 | 0.623 | <0.001 |
| 肿瘤数目 | 0.604 | <0.001 | 0.715 | <0.001 |
| 肿瘤分期 | 0.578 | <0.001 | 0.588 | <0.001 |
| 病理分级 | 0.553 | <0.001 | 0.521 | <0.001 |

2.5　PRMT6、UPP1 蛋白表达对 NMIBC 患者预后的影响　截至随访结束，NMIBC 患者 134 例中复发 28 例、远处转移 16 例、死亡 6 例，3 年无进展生存率为 62.69%（84/134）。PRMT6、UPP1 阳性患者 3 年无进展生存率分别为 47.56%（39/82）、50.00%（43/86），低于 PRMT6、UPP1 阴性患者的 87.50%（45/52）、85.42%（41/48），差异有统计学意义（Log-rank $\chi^2$ = 19.210、16.580，$P$ 均<0.001），见图 3。

2.6　多因素 Cox 回归分析 NMIBC 患者预后不良的影响因素　以 NMIBC 患者预后不良为因变量（赋值：是为“1”；否为“0”），以肿瘤分期（赋值：1=T1 期，0=Ta/Tis 期）、病理分级（赋值：1=高级别，0=低级别）、PRMT6（赋值：1=阳性，0=阴性）、UPP1（赋值：1=阳性，0=阴性）为自变量，进行多因素 Cox 回归分析，结果显示：肿瘤分期 T1 期、病理分级高级别、PRMT6 阳性、UPP1 阳性是 NMIBC 患者预后不良的独立危险因素（$P<0.01$），见表 3。

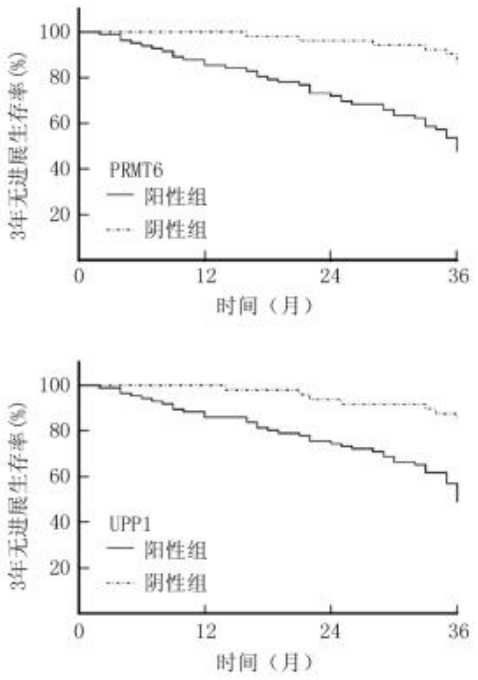



**图 3**　Kaplan-Meier 生存分析 PRMT6、UPP1 蛋白表达对 NMIBC 患者预后的影响

**Fig.3**　Effect of PRMT6 and UPP1 protein expression on poor prognosis of NMIBC patients

**表 1**　PRMT6、UPP1 蛋白表达在不同临床/病理特征中的差异比较　［例(%)］

**Tab.1**　Comparison of PRMT6 and UPP1 protein expression in different clinical/pathological features

| 项　目 | | 例数 | PRMT6 阳性（$n$=82） | $\chi^2$ 值 | $P$ 值 | UPP1 阳性（$n$=86） | $\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性别 | 男 | 88 | 51(57.96) | 1.133 | 0.287 | 56(63.64) | 0.033 | 0.856 |
| | 女 | 46 | 31(67.39) | | | 30(65.22) | | |
| 年龄 | <60 岁 | 59 | 31(52.54) | 3.323 | 0.068 | 34(57.63) | 1.968 | 0.161 |
| | ≥60 岁 | 75 | 51(68.00) | | | 52(69.33) | | |
| 吸烟史 | 是 | 38 | 26(68.42) | 1.667 | 0.280 | 27(71.05) | 1.090 | 0.296 |
| | 否 | 96 | 56(58.33) | | | 59(61.46) | | |
| 肿瘤最大径 | ≥2 cm | 50 | 34(68.00) | 1.556 | 0.212 | 35(70.00) | 1.176 | 0.278 |
| | <2 cm | 84 | 48(57.14) | | | 51(60.71) | | |
| 肿瘤数目 | 单发 | 81 | 46(56.79) | 1.673 | 0.196 | 51(62.96) | 0.132 | 0.717 |
| | 多发 | 53 | 36(67.93) | | | 35(66.04) | | |
| 肿瘤分期 | Ta/Tis 期 | 74 | 34(45.95) | 16.181 | <0.001 | 40(54.05) | 7.370 | 0.007 |
| | T1 期 | 60 | 48(80.00) | | | 46(76.67) | | |
| 病理分级 | 低级别 | 63 | 28(50.79) | 14.074 | <0.001 | 30(47.62) | 14.183 | <0.001 |
| | 高级别 | 71 | 54(70.42) | | | 56(78.87) | | |

**表 3**　多因素 Cox 回归分析 NMIBC 患者预后不良的影响因素

**Tab.3**　Influencing factors of poor prognosis in NMIBC patients by multivariate Cox regression analysis

| 自变量 | *β* 值 | *SE* 值 | *Wald* 值 | *P* 值 | *HR* 值 | 95%*CI* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 肿瘤分期 T1 期 | 0.381 | 0.117 | 10.604 | <0.001 | 1.464 | 1.164~1.841 |
| 病理分级高级别 | 0.326 | 0.132 | 6.099 | <0.001 | 1.385 | 1.070~1.794 |
| PRMT6 阳性 | 0.252 | 0.096 | 6.981 | <0.001 | 1.287 | 1.066~1.553 |
| UPP1 阳性 | 0.237 | 0.082 | 8.354 | <0.001 | 1.267 | 1.079~1.488 |

## 3　讨　论

NMIBC 患者整体预后尚可，但术后肿瘤复发率高达 50%~70%，部分患者可进一步进展为肌层浸润性膀胱癌甚至转移性膀胱癌，显著影响患者远期生存预后[8]。目前临床多依据肿瘤病理分级、临床分期、肿瘤数目及肿瘤大小等常规临床病理指标开展预后评估，但该评估体系仍存在明显局限：其一，形态学病理分级存在一定主观判读差异；其二，即便处于同一风险分层的患者，临床转归与预后结局仍存在明显异质性[9]。近年来，随着分子病理学研究不断深入，表观遗传调控与肿瘤代谢重编程在膀胱癌发生、进展中的调控作用逐渐被阐明，为筛选 NMIBC 新型预后分子标志物、优化风险分层体系及制定个体化治疗方案提供了新的研究方向，临床亟须发掘更为精准的分子标志物，以辅助预后评估与靶向治疗[10]。

PRMT6 属于Ⅰ型 PRMT 家族成员，分子结构中包含保守甲基转移酶结构域与 N 端延伸区段，可通过 S-腺苷甲硫氨酸结合口袋催化精氨酸残基甲基化修饰，广泛参与基因转录调控、RNA 加工及 DNA 损伤修复等生物学进程。已有研究证实，PRMT6 在乳腺癌等多种恶性肿瘤中呈异常高表达，可通过介导信号转导与转录激活因子 3 精氨酸 729 位点不对称二甲基化修饰，促进肿瘤细胞增殖与远处侵袭转移[11]。本研究发现，NMIBC 中 PRMT6 mRNA 和蛋白表达水平较癌旁组织显著升高，推测其表达上调可能与表观遗传调控紊乱密切相关。研究表明，结直肠癌中 PRMT6 启动子区 CpG 岛呈现显著低甲基化状态，相比于正常组织，癌组织甲基化水平降低 35%~48%，从而激活 PRMT6 的转录，上调 PRMT6 mRNA 和蛋白表达[12]。本研究中，PRMT6 表达与肿瘤直径、数目、分期、分级相关。研究表明，PRMT6 的表达上调通过组蛋白 H3 上精氨酸的甲基化修饰，促进细胞周期蛋白 D1 的表达，促进肿瘤细胞由 G0 期向 G1 期转化，进而导致癌细胞的恶性增殖[13]。同时，PRMT6 可上调 YTH 结构域家族蛋白 2 表达，抑制 Wnt 通路拮抗因子，诱导上皮间质转化，共同增强肿瘤细胞增殖、侵袭能力。这一调控通路在脑胶质瘤、前列腺癌中存在组织特异性差异，体现了膀胱癌中 PRMT6 的独特作用模式[14]。本研究中，PRMT6 阳性组 NMIBC 患者表现出更差的临床结局，3 年无进展生存率降低，这与前列腺癌中的研究结果一致[15]，但在作用机制上存在组织特异性：在膀胱癌中 PRMT6 更倾向于通过 EMT 途径促进侵袭，而在前列腺癌中 PRMT6 主要调控雄激素受体信号。此外，PRMT6 的表达还可增强癌细胞干性特性，增强癌细胞的化疗耐药性，导致患者不良预后。研究表明，PRMT6 能够促进脂质过氧化因子花生四烯酸-15-脂氧合酶的 H3R2me2a 修饰和转录，增强线粒体氧化磷酸化，抑制化疗介导的活性氧和脂质过氧化的积累，从而抑制氧化应激诱导的癌细胞死亡[16]。

UPP1 是嘧啶核苷酸代谢途径中的关键酶，分子结构中含保守 Arg91 与 Asp94 功能残基，可催化尿苷分解生成尿嘧啶与核糖-1-磷酸，主要参与嘧啶补救合成、核苷类似物代谢及细胞能量代谢调控等生物学过程。已有研究证实，UPP1 在胃癌、肝癌等多种实体肿瘤中异常高表达，可通过激活核因子 κB 信号通路促进巨噬细胞浸润与迁移，进而推动肿瘤微环境重塑及疾病进展[17]。本研究发现，NMIBC 中 UPP1 mRNA 和蛋白表达水平较癌旁组织升高，这与既往研究报道的结果一致[18]，推测其表达上调主要源于转录水平的异常调控。研究表明，结直肠癌中核心结合因子 β 能够在转录水平结合 UPP1 启动子区，上调 UPP1 的表达，促进癌细胞增殖、迁移、侵袭，抑制细胞凋亡[19]。本研究发现 UPP1 表达与 NMIBC 肿瘤直径、数目、分期、分级相关。有研究证实，UPP1 的表达上调能够通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶（PI3K）/蛋白激酶 B（Akt）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）通路，上调程序性死亡配体 1 的表达，抑制 $CD8^+$T 细胞的浸润，同时促进转化生长因子 β 等免疫抑制细胞因子的释放，从而促进肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展[20]。本研究中，UPP1 阳性 NMIBC 患者预后较差，多因素分析证实 UPP1 是独立的预后影响因素，提示 UPP1 的表达有助于评估 NMIBC 患者的预后。与其他肿瘤不同，NMIBC 中 UPP1 还可直接增强膀胱癌细胞对吉西他滨的耐药性，这一特征与临床化疗失败密切相关。研究表明，膀胱癌细胞中 UPP1 能促进 AKT 与丙酮酸脱氢酶激酶 1 的结合，激活 AKT 信号通路，促进膀胱癌细胞增殖、迁移、侵袭，增加癌细胞对吉西他滨耐药性，导致患者不良预后[18]。

## 4　结　论

综上所述，PRMT6 与 UPP1 在 NMIBC 组织中均

呈高表达,且二者异常表达均与肿瘤临床分期、病理分级及术后不良预后密切相关。本研究结果为阐释 NMIBC 肿瘤异质性提供了新的分子依据,PRMT6、UPP1 有望成为 NMIBC 潜在预后标志物与临床治疗新靶点,可为优化临床治疗方案及制定个体化随访策略提供理论支撑。本研究仍存在一定局限性:首先,研究为单中心临床研究,纳入病例存在一定选择偏倚,后续需开展多中心前瞻性队列研究进一步验证结论;其次,本研究仅从临床层面分析 PRMT6、UPP1 的表达及预后价值,未深入开展分子机制体外及体内实验,后续可通过构建 PDX 模型等方式,进一步明确二者调控 NMIBC 进展的具体分子机制,为精准医疗临床实践提供新的理论基础。

**利益冲突**:所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

曹健:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李光耀:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;耿新龙:进行统计学分析;高璐:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;韩鹏飞:实施研究过程,资料搜集整理

**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] 王青兵,王丽娜,程继强,等. 光动力治疗联合膀胱灌注化疗在非肌层浸润膀胱癌复发中的疗效研究[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志,2025,17(4):230-232,259. DOI:10.3870/j.issn.1674-4624.2025.04.004.

[3] 韩依杉,徐梓淇,陶梦玉,等. PRMT6 促进乳腺癌细胞的增殖和迁移[J]. 上海交通大学学报:医学版,2024,44(8):999-1010. DOI:10.3969/j.issn.1674-8115.2024.08.009.

[4] 黄惠燕,吴艳芳,王爱伟,等. 灵芝多糖肽通过调控 PRMT6 表达影响弥漫大 B 细胞淋巴瘤细胞增殖、迁移和凋亡的研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(15):2187-2191. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.15.008.

[5] Fan J, Shi S, Qiu Y, et al. Analysis of signature genes and association with immune cells infiltration in pediatric septic shock[J]. Front Immunol, 2022,13(7):1056-1062. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1056750.

[6] Nwosu ZC, Ward MH, Sajjakulnukit P, et al. Uridine-derived ribose fuels glucose-restricted pancreatic cancer[J]. Nature, 2023, 618(7963):151-158. DOI: 10.1038/s41586-023-06073-w.

[7] WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours[M].5th ed. Lyon: IARC Press, 2022.

[8] Teoh JY, Kamat AM, Black PC, et al. Recurrence mechanisms of non-muscle-invasive bladder cancer - a clinical perspective[J]. Nat Rev Urol, 2022, 19(5): 280-294. DOI: 10.1038/s41585-022-00578-1.

[9] 彭世波,杨登峰,龚燕飞,等. 非肌层浸润性膀胱癌 PDX/PDXO 配对模型的构建及鉴定[J]. 临床泌尿外科杂志,2025,40(9):806-810. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2025.09.009.

[10] 何丹,石艳宏,王峥,等. 非肌层浸润膀胱癌组织中核糖核酸结合蛋白 15 及泛素特异性肽酶 24 表达的临床预后意义[J]. 疑难病杂志,2023,22(10):1027-1031,1038. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.004.

[11] Chen Q, Hu Q, Chen Y, et al. PRMT6 methylation of STAT3 regulates tumor metastasis in breast cancer[J]. Cell Death Dis, 2023,14(10):655-664. DOI: 10.1038/s41419-023-06148-6.

[12] Li K, Xia Q, Li K, et al. The role of protein arginine methylation as a post-translational modification in cellular homeostasis and disease[J]. Biology (Basel), 2025, 14(10):1370-1381. DOI: 10.3390/biology14101370.

[13] Schneider L, Herkt S, Wang L, et al. PRMT6 activates cyclin D1 expression in conjunction with the transcription factor LEF1[J]. Oncogenesis, 2021,10(5):42-60. DOI: 10.1038/s41389-021-00332-z.

[14] Yu P, Xu T, Ma W, et al. PRMT6-mediated transcriptional activation of YTHDF2 promotes glioblastoma migration, invasion, and EMT via the wnt-beta-catenin pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2024,43(1):116-125. DOI: 10.1186/s13046-024-03038-3.

[15] Grypari IM, Pappa I, Papastergiou T, et al. Elucidating the role of PRMTs in prostate cancer using open access databases and a patient cohort dataset[J]. Histol Histopathol, 2023,38(3):287-302. DOI: 10.14670/HH-18-513.

[16] Yang X, Liu J, Liu W, et al. circFAM193B interaction with PRMT6 regulates AML leukemia stem cells chemoresistance through altering the oxidative metabolism and lipid peroxidation[J]. Leukemia, 2024,38(5):1057-1071. DOI: 10.1038/s41375-024-02189-8.

[17] Chen X, Zhou B, Wang S, et al. Intestinal metaplasia key molecules and UPP1 activation via Helicobacter pylori /NF-kB: Drivers of malignant progression in gastric cancer[J]. Cancer Cell Int, 2024,24(1):399-407. DOI: 10.1186/s12935-024-03598-6.

[18] Du W, Tu S, Zhang W, et al. UPP1 enhances bladder cancer progression and gemcitabine resistance through AKT[J]. Int J Biol Sci, 2024,20(4):1389-1409. DOI: 10.7150/ijbs.83774.

[19] Wang C, Shi Z, Zhang Y, et al. CBFbeta promotes colorectal cancer progression through transcriptionally activating OPN, FAM129A, and UPP1 in a RUNX2-dependent manner[J]. Cell Death Differ, 2021,28(11):3176-3192. DOI: 10.1038/s41418-021-00810-2.

[20] Li Y, Jiang M, Aye L, et al. UPP1 promotes lung adenocarcinoma progression through the induction of an immunosuppressive microenvironment[J]. Nat Commun, 2024,15(1):1200-1212. DOI: 10.1038/s41467-024-45340-w.


(收稿日期:2026-01-31)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.012

论著 · 临床

# 宫颈 HSIL 患者行宫颈锥切术后早期阴道局部抗病毒治疗对预防术后阴道病变残留及宫颈病变复发的疗效研究

吐尔逊古丽 · 海木都拉, 祖丽菲娅 · 阿布力克木, 陆萍, 开丽比努尔 · 依马木

基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2022D01C269)
作者单位：830001　乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院妇科医学诊疗中心
通信作者：开丽比努尔 · 依马木, E-mail：klbn09@ 163.com

【摘　要】 **目的**　探讨宫颈高级别鳞状上皮内病变(HSIL)患者行宫颈锥切术后早期阴道局部抗病毒治疗对预防术后阴道病变残留及宫颈病变复发的疗效。**方法**　选取 2022 年 6 月—2024 年 6 月新疆维吾尔自治区人民医院妇科医学诊疗中心收治的行宫颈锥切术的宫颈 HSIL 患者 166 例为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和观察组各 83 例。对照组行宫颈锥切术, 观察组在宫颈锥切术后早期给予阴道局部抗病毒治疗。比较 2 组宫颈 HSIL 患者围手术期指标(手术时间、术中出血量、术后阴道排液持续时间、创面愈合时间)、术后 3 个月阴道和宫颈病变残留率、术后 12 个月宫颈病变复发以及治疗后人乳头瘤病毒(HPV)清除情况、血清炎性因子[白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)]水平, 记录治疗期间不良反应发生情况; 采用 Kaplan-Meier 法进行术后 12 个月复发率及生存分析。**结果**　观察组术后阴道排液持续时间、创面愈合时间短于对照组($t/P$=4.507/<0.001、5.617/<0.001); 术后 3 个月, 观察组阴道病变残留率、宫颈病变残留率低于对照组, HPV 清除率高于对照组($\chi^2/P$=5.936/0.015、4.771/0.029、4.576/0.032); 术后 3 个月, 观察组血清 IL-6、TNF-α 水平低于对照组($t/P$=5.143/<0.001、4.419/<0.001); 观察组与对照组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P$>0.05); 术后 12 个月内, 观察组宫颈病变复发率低于对照组($\chi^2/P$=6.231/0.013), 观察组无复发生存率高于对照组(Log-rank $\chi^2$=6.316, $P$=0.012)。**结论**　宫颈 HSIL 患者行宫颈锥切术后早期阴道局部抗病毒治疗, 可显著缩短术后恢复时间、提高 HPV 清除率、降低术后阴道病变残留率及宫颈病变复发率, 且安全性良好。

【关键词】 宫颈高级别鳞状上皮内病变; 宫颈锥切术; 阴道局部抗病毒治疗; 病变残留; 复发; 人乳头瘤病毒; 疗效

【中图分类号】 R711.74　　【文献标识码】 A

**Efficacy of early postoperative topical antiviral therapy in preventing residual vaginal lesions and recurrent cervical lesions in patients with high-grade squamous intraepithelial lesions undergoing cervical xonization**

*Tursunquli Hemidula, Zulifiya Abulikemu, Lu Ping, Kairibinuer Yimamu. Gynecology Medical Diagnosis and Treatment Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang, Urumqi* 830001, *China*

*Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region* (2022*D*01*C*269)

*Corresponding author: kairibinuer Yimamu, E-mail: klbn*09@ 163.*com*

【**Abstract**】 **Objective**　To evaluate the efficacy of early postoperative topical antiviral therapy in preventing residual vaginal lesions and recurrent cervical lesions in patients with high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) undergoing cervical conization, and to provide evidence-based support for individualized postoperative management and improved prognosis in HSIL patients. **Methods**　A total of 166 HSIL patients scheduled for cervical conization and admitted to the Gynecology Medical Diagnosis and Treatment Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from June 2022 to June 2024 were enrolled. They were randomly divided into an observation group (83 cases) and a control group (83 cases) using a random number table. The control group received cervical conization alone, while the observation group received early postoperative topical antiviral therapy following conization. Baseline clinical data were collected for both groups. Surgical outcomes (operative time, intraoperative blood loss, duration of postoperative vaginal discharge, and wound healing time), residual

vaginal lesion rate at 3 months post-surgery, and cervical lesion recurrence rate at 12 months post-surgery were compared between the two groups. Additionally, human papillomavirus (HPV) clearance and serum levels of inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α)] were measured before and after treatment. Adverse events during treatment were recorded. The Kaplan-Meier method was used to plot survival curves and analyze differences in recurrence-free survival rates between the two groups. **Results** The observation group had significantly shorter duration of postoperative vaginal discharge and wound healing time compared to the control group ($t$=4.507, 5.617; both $P$<0.001). At 3 months post-surgery, the observation group showed lower rates of residual vaginal lesions (3.6%) and residual cervical lesions (2.4%) than the control group (14.5% and 10.8%, respectively), and a higher HPV clearance rate (86.7% vs. 73.5%; $\chi^2$=5.936, 4.771, 4.576; $P$=0.015, 0.029, 0.032). Within 12 months post-surgery, the observation group had a lower cervical lesion recurrence rate (4.8%) than the control group (16.9%). Kaplan-Meier survival analysis indicated a higher recurrence-free survival rate in the observation group (95.2%) than in the control group (83.1%), with a statistically significant difference by the log-rank test ($\chi^2$=6.316, $P$=0.012). At 3 months post-surgery, serum IL-6 and TNF-α levels in both groups were lower than before treatment, and the levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($t$=5.143, 4.419; both $P$<0.001). The incidence of adverse events during treatment was 9.6% in the observation group and 7.2% in the control group, with no statistically significant difference ($P$>0.05). **Conclusion** Early postoperative topical antiviral therapy in HSIL patients undergoing cervical conization can significantly shorten postoperative recovery time, increase HPV clearance rates, reduce residual vaginal lesions and cervical lesion recurrence, and has a favorable safety profile.

**【Key words】** Cervical high-grade squamous intraepithelial lesion; Cervical conization; Vaginal local antiviral therapy; Residual lesions; Recurrence; Human papillomavirus; Therapeutic effect

宫颈高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)是与宫颈浸润癌密切相关的癌前病变,其发生、发展与人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)持续感染密切相关[1]。宫颈锥切术是治疗 HSIL 的经典术式,但术后仍存在一定的阴道病变残留或宫颈病变复发的风险[2-3]。术后病变残留及复发会增加宫颈浸润癌的发生风险,因此降低复发风险是临床管理的核心目标[4]。既往多项临床研究已明确指出,HPV 持续感染是 HSIL 术后复发的核心危险因素,尤其是 HPV16/18 高危型与复发风险显著相关[5-6]。阴道局部抗病毒药物可直接作用于病变局部,在抑制 HPV 复制的同时调节阴道局部免疫功能,增强机体对病毒的清除能力[7]。重组人干扰素α-2b是临床常用的抗病毒药物,具有广谱抗病毒、抑制细胞增殖及调节免疫的作用,已被用于宫颈病变的辅助治疗[8-9]。但目前关于宫颈锥切术后早期阴道局部抗病毒治疗对宫颈 HSIL 患者术后病变残留及复发影响的研究尚存在争议[10-11]。基于此,本研究以拟行宫颈锥切术的宫颈 HSIL 患者为研究对象,探讨术后早期阴道局部抗病毒治疗的疗效及安全性,旨在为宫颈 HSIL 患者术后优化治疗方案、改善预后提供参考依据,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 6 月—2024 年 6 月新疆维吾尔自治区人民医院妇科医学诊疗中心收治的行宫颈锥切术的宫颈 HSIL 患者 166 例为研究对象,采用随机数字表法,按 1∶1比例将患者分为对照组和观察组,每组 83 例。2 组临床资料比较,差异无统计学意义($P$>0.05),具有可比性,见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(KY2022052112),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

**表 1** 对照组与观察组宫颈 HSIL 患者临床资料比较

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

| 项 目 | 对照组($n$=83) | 观察组($n$=83) | $\chi^2/t$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 36.41±6.98 | 37.14±6.92 | 0.681 | 0.497 |
| BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m$^2$) | 24.00±3.14 | 23.90±3.02 | 0.222 | 0.825 |
| 合并症[例(%)] | | | | |
| 高血压 | 8(9.6) | 7(8.4) | 0.073 | 0.787 |
| 糖尿病 | 6(7.2) | 5(6.0) | 0.097 | 0.755 |
| 病程($\bar{x}\pm s$,月) | 4.48±1.59 | 4.35±1.47 | 0.558 | 0.577 |
| 病变程度[例(%)] | | | 0.097 | 0.756 |
| CINⅡ级 | 43(51.8) | 45(54.2) | | |
| CINⅢ级 | 40(48.2) | 38(45.8) | | |
| HPV 感染状态[例(%)] | | | 0.123 | 0.941 |
| 高危型单一感染 | 50(60.2) | 52(62.7) | | |
| 高危型多重感染 | 25(30.1) | 23(27.7) | | |
| 低危型感染 | 8(9.6) | 8(9.6) | | |
| 手术方式[例(%)] | | | 0.225 | 0.635 |
| 冷刀锥切术 | 35(42.2) | 32(38.6) | | |
| LEEP 术 | 48(57.8) | 51(61.4) | | |

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①经宫颈液基细胞学检查(TCT)/薄层液基细胞学检查(LCT)联合

HPV 检测筛查异常，进一步经阴道镜下宫颈活检病理确诊为 HSIL（包括 CIN Ⅱ、CIN Ⅲ）[12]；②年龄 18～55 岁且有性生活史；③无手术禁忌证，拟行冷刀锥切术或高频电刀锥切术（LEEP）；④临床资料完整，能够配合完成术后随访。（2）排除标准：①合并宫颈浸润癌或其他恶性肿瘤；②合并阴道上皮内瘤变（VAIN）Ⅲ级及以上病变；③既往有宫颈手术史、盆腔放疗史；④合并严重肝肾功能不全、免疫功能缺陷病或凝血功能障碍；⑤妊娠或哺乳期女性；⑥对本研究使用的抗病毒药物过敏；⑦入组前 3 个月内接受过抗病毒治疗、免疫抑制剂治疗；⑧合并严重阴道炎、盆腔炎等急性生殖道感染。

1.3　治疗方案

1.3.1　宫颈锥切术：根据患者宫颈病变范围、年龄及生育需求选择术式。（1）冷刀锥切术：适用于病变范围较大（直径>2 cm）、CIN Ⅲ级或有生育需求的患者。患者取膀胱截石位，硬膜外麻醉或静脉麻醉后消毒外阴、阴道及宫颈，暴露宫颈并在宫颈病灶外 0.5～1.0 cm处做环形切口，深度达宫颈间质 2.0～2.5 cm，锥形切除宫颈病变组织。（2）LEEP 术：适用于病变范围较小（直径≤2 cm）、CIN Ⅱ级患者。患者取膀胱截石位，局部麻醉后暴露宫颈，采用高频电刀在病灶外 0.3～0.5 cm 处做环形切除，深度 1.5～2.0 cm，创面电凝止血。切除的病变组织均送病理检查，明确病变性质、切缘状态。其中切缘阳性定义为可见 HSIL 细胞；切缘阴性定义为切缘无 HSIL 细胞；切缘可疑定义为切缘可见不典型细胞，但未达 HSIL 标准。

1.3.2　辅助治疗：（1）对照组：仅行宫颈锥切术治疗，术后给予常规护理、预防感染及止血，告知患者术后避免性生活、盆浴 2 个月并观察阴道出血及排液情况。（2）观察组：在宫颈锥切术后早期给予阴道局部抗病毒治疗。术后第 3 天开始给予重组人干扰素 α-2b 80 万 IU 阴道泡腾胶囊（北京凯因科技股份有限公司），阴道深部给药，1 粒/次，10 d 为 1 个疗程，连续治疗 3 个疗程，每个疗程间隔 20 d。治疗期间避免性生活、盆浴，定期复查阴道分泌物，若出现严重不良反应及时停药并对症处理。

1.4　观测指标与方法

1.4.1　围手术期指标：记录手术时间、术中出血量、术后阴道排液持续时间、创面愈合时间等。

1.4.2　HPV 检测：于治疗前（术前 1 周内）及术后 3 个月，采集宫颈脱落细胞样本及阴道侧壁上 1/3 处脱落细胞样本用于后续 HPV 检测。人乳头瘤病毒基因分型检测试剂盒（PCR-反向点杂交法，深圳亚能生物技术有限公司生产）检测 HPV，可检测 15 种 HPV 亚型（包括 13 种高危型 HPV）。将采集的宫颈/阴道脱落细胞样本置于细胞保存液中，充分振荡混匀后取样本液 200 μl 按照试剂盒说明书提取 HPV 核酸；配制 PCR 反应体系（20 μl），加入提取的核酸模板 5 μl，设置阴性对照、阳性对照及内参对照，置于实时荧光定量 PCR 仪（罗氏 LightCycler 480）中进行扩增，反应条件：95℃预变性 5 min、95℃变性 15 s、60℃退火延伸 45 s，共 40 个循环；根据扩增曲线及 Ct 值判断 HPV 阳性/阴性，Ct 值<38 为阳性，Ct 值≥38 为阴性。HPV 清除定义为术后 3 个月 HPV 检测阴性；HPV 持续感染定义为术后 3 个月 HPV 检测仍为阳性（同一种亚型或不同高危亚型）。

1.4.3　血清炎性因子检测：于治疗前（术前 1 周内）及术后 3 个月采集患者静脉血 5 ml，离心留取血清待检。采用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测血清 IL-6、TNF-α 水平［试剂盒购自艾博抗（上海）贸易有限公司，货号：AB178013、AB181421］，严格按照试剂盒说明书操作。

1.4.4　细胞学与病理检查：宫颈/阴道脱落细胞样本采用 TCT/LCT 法制片，根据 TBS 分类标准判断结果：正常或炎性反应、不典型鳞状细胞（ASC-US）、低度鳞状上皮内病变（LSIL）、HSIL、鳞状细胞癌。术后 3 个月行阴道镜检查，对阴道壁可疑病变区域及宫颈创面边缘取活检并送病理检查，判断是否存在阴道病变残留（阴道壁活检提示 HSIL）及宫颈病变残留（宫颈创面边缘活检提示 HSIL）。

1.4.5　随访情况：采取门诊随访的方式对 2 组患者进行为期 12 个月的随访，随访时间点为术后 1、3、6、12 个月。随访内容：（1）术后 1 个月患者阴道出血、排液情况，妇科检查评估宫颈创面愈合情况；（2）术后 3 个月进行妇科检查、宫颈及阴道细胞学检查、HPV 检测、阴道镜检查（必要时活检），判断阴道及宫颈病变残留情况；（3）术后 6、12 个月进行妇科检查、TCT/LCT、HPV 检测，若检查结果异常行阴道镜下活检。记录患者术后阴道病变残留情况、宫颈病变复发情况、HPV 感染状态及不良反应发生情况。无复发生存时间定义为从术后开始至确诊复发或随访截止的时间。失访定义为连续 2 次未按时随访且失联超过 1 个月。所有患者均完成 12 个月内随访或明确复发结局，无失访病例。

1.5　统计学方法　采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计数资料以频数或构成比（%）表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验；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 Kaplan-Meier 法

绘制无复发生存曲线，Log-rank 检验比较组间无复发生存率。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2　结　果

2.1　2 组围手术期指标比较　2 组手术时间、术中出血量比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；观察组术后阴道排液持续时间、创面愈合时间短于对照组（$P<0.01$），见表 2。

2.2　2 组术后 3 个月病变残留及 HPV 清除情况比较　术后 3 个月，观察组阴道病变残留率、宫颈病变残留率低于对照组，HPV 清除率高于对照组（$P<0.05$），见表 3。

**表 3**　对照组与观察组术后 3 个月病变残留及 HPV 清除情况比较　［例(%)］

**Tab.3**　Comparison of lesion residual and HPV clearance at 3 months post-surgery between the control group and the observation group

| 组　别 | 例数 | 阴道病变残留 | 宫颈病变残留 | HPV 清除 |
|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 83 | 12(14.5) | 9(10.8) | 61(73.5) |
| 观察组 | 83 | 3(3.6) | 2(2.4) | 72(86.7) |
| $\chi^2$ 值 | | 5.936 | 4.771 | 4.576 |
| $P$ 值 | | 0.015 | 0.029 | 0.032 |

2.3　2 组治疗前后血清炎性因子水平比较　术前 2 组血清 IL-6、TNF-α 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；术后 3 个月，2 组血清 IL-6、TNF-α 水平均降低，且观察组低于对照组（$P<0.01$），见表 4。

2.4　2 组不良反应发生率比较　治疗期间，观察组与对照组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。2 组不良反应均较轻微，主要包括阴道烧灼感、瘙痒、分泌物增多、轻微腹痛。观察组经对症处理后均缓解，未影响治疗；对照组不良反应多为术后短暂不适，均可自行缓解，见表 5。

**表 4**　对照组与观察组治疗前后血清炎性因子水平比较　（$\bar{x}\pm s$，ng/L）

**Tab.4**　Comparison of serum inflammatory factor levels before and after treatment between the control group and the observation group

| 组　别 | 时间 | IL-6 | TNF-α |
|---|---|---|---|
| 对照组 | 术前 | 36.13±7.80 | 42.14±9.47 |
| （$n=83$） | 术后 3 个月 | 22.15±6.12 | 25.79±7.09 |
| 观察组 | 术前 | 34.60±8.59 | 42.50±8.62 |
| （$n=83$） | 术后 3 个月 | 17.91±4.36 | 21.74±4.41 |
| $t/P$ 对照组内值 | | 13.434/<0.001 | 13.246/<0.001 |
| $t/P$ 观察组内值 | | 17.222/<0.001 | 18.806/<0.001 |
| $t/P$ 术后 3 个月组间值 | | 5.143/<0.001 | 4.419/<0.001 |

2.5　2 组术后 12 个月复发率及生存分析　术后 12 个月内，观察组宫颈病变复发率为 4.8%（4/83），低于对照组的 16.9%（14/83），差异有统计学意义（$\chi^2=6.231$，$P=0.013$）；Kaplan-Meier 生存分析显示，观察组无复发生存率为 95.2%，高于对照组的 83.1%，差异有统计学意义（Log-rank $\chi^2=6.316$，$P=0.012$），见图 1。

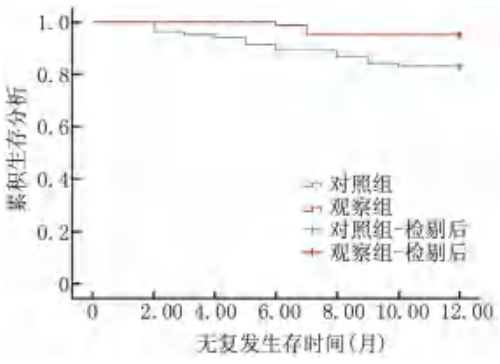



**图 1**　对照组与观察组术后 12 个月 Kaplan-Meier 生存分析

**Fig.1**　Kaplan-Meier survival analysis at 12 months postoperatively between the control group and the observation group

**表 2**　对照组与观察组围手术期指标比较　（$\bar{x}\pm s$）

**Tab.2**　Comparison of surgical and postoperative recovery indicators between the control group and the observation group

| 组　别 | 例数 | 手术时间(min) | 术中出血量(ml) | 术后阴道排液持续时间(d) | 创面愈合时间(周) |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 83 | 26.72±6.75 | 37.90±12.90 | 20.94±4.40 | 7.52±2.07 |
| 观察组 | 83 | 26.36±7.02 | 35.25±14.07 | 17.94±4.17 | 5.94±1.50 |
| $t$ 值 | | 0.338 | 1.265 | 4.507 | 5.617 |
| $P$ 值 | | 0.736 | 0.208 | <0.001 | <0.001 |

**表 5**　对照组与观察组不良反应发生率比较　［例(%)］

**Tab.5**　Comparison of adverse event incidence between the control group and the observation group

| 组　别 | 例数 | 阴道烧灼感 | 阴道瘙痒 | 分泌物增多 | 腹痛 | 合计 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 83 | 2(2.4) | 1(1.2) | 3(3.6) | 0 | 6(7.2) |
| 观察组 | 83 | 3(3.6) | 2(2.4) | 2(2.4) | 1(1.2) | 8(9.6) |
| $\chi^2$ 值 | | 0.206 | 0.339 | 0.206 | 1.006 | 0.312 |
| $P$ 值 | | 0.650 | 0.560 | 0.650 | 0.316 | 0.576 |

## 3　讨　论

本研究发现,术后早期应用局部抗病毒治疗的观察组患者术后阴道排液持续时间和创面愈合时间显著短于对照组,既往研究指出重组人干扰素 α-2b 广谱抗病毒活性可抑制可能残留的 HPV 复制,减少病毒诱导的局部炎性反应[13];也有研究指出重组人干扰素 α-2b 能调节阴道局部免疫微环境,促进巨噬细胞、T 淋巴细胞等免疫细胞募集并增强局部抗炎能力[14]。此外,干扰素还可促进上皮细胞增殖与修复,加速宫颈创面愈合,与 Zhang 等[8]的研究结论一致;He 等[10]的 Meta 分析也提到干扰素局部应用能减轻宫颈病变治疗后的局部炎性反应,与本研究机制分析相互印证。

在对患者持续随访过程中发现,术后 3 个月内观察组阴道病变残留率、宫颈病变残留率均显著低于对照组,而 HPV 清除率显著高于对照组。分析潜在原因:HSIL 术后病变残留与复发的核心驱动因素是 HPV 持续感染,宫颈锥切术虽能切除显性病变组织,但可能残留隐匿的 HPV 感染细胞或微小病灶,这些残留病灶在免疫功能低下时可再次增殖引发病变[4,15]。重组人干扰素 α-2b 通过阴道局部给药,可直接作用于宫颈创面及阴道壁黏膜,通过抑制 HPV 的 DNA 复制与转录阻断病毒对上皮细胞的异常诱导[16];同时,持续应用重组人干扰素 α-2b 可通过上调 NK 细胞、细胞毒性 T 细胞等局部免疫细胞的活性增强机体对残留病毒及感染细胞的清除能力[17]。既往 Tang 等[11]的 Bayesian 网络 Meta 分析已证实,HSIL 术后阴道抗病毒治疗可显著降低病变残留风险,其报道的 HPV 清除率提升幅度与本研究相近;Zhang 等[3]的系统评价也指出术后 HPV 持续感染率与病变复发呈正相关,而局部抗病毒治疗能将 HPV 持续感染率降低,与本研究结果具有一致性,进一步强调了该联合治疗策略的有效性。

本研究也发现观察组宫颈病变复发率显著低于对照组,Kaplan-Meier 生存分析证实观察组无复发生存率更高。早期抗病毒治疗不仅能清除显性的 HPV 感染,还能改善阴道局部免疫微环境的长期稳定性[18]。宫颈 HSIL 患者常存在阴道局部免疫功能紊乱,即使术后短期 HPV 转阴也可能因免疫缺陷导致再次感染或潜伏病毒激活[19-21]。重组人干扰素 α-2b 通过调节局部免疫平衡增强黏膜屏障功能、降低 HPV 再次感染或潜伏感染激活的风险从而长期预防病变复发[22]。Byun 等[5]研究明确指出 HPV16 持续感染是 HSIL 术后复发的最强危险因素;Han 等[4]研究也指出针对 HPV 感染的干预是预防 HSIL 术后复发的关键。

血清炎性因子检测结果显示,术后 3 个月,2 组 IL-6、TNF-α 水平均下降,且观察组低于对照组。HSIL 本身与 HPV 感染诱导的慢性炎性反应密切相关,HPV 的 E6、E7 蛋白可激活 NF-κB 等炎性通路促进促炎因子释放,不仅会加剧局部组织损伤,还可能抑制免疫细胞功能,不利于病毒清除[23-25]。重组人干扰素 α-2b 可通过抑制 NF-κB 通路的激活减少促炎因子的转录与分泌,同时促进 IL-10 等抗炎因子释放形成抗炎-抗病毒的协同效应[26]。范宁宁等[9]研究也证实重组人干扰素 α-2b 联合治疗可显著降低宫颈病变患者的血清炎性因子水平,与本研究结果具有一致性,说明局部抗病毒治疗不仅作用于局部,还能通过调节全身炎性反应辅助改善预后。此外,本研究还发现在随访期间观察组不良反应发生率虽然较对照组稍高,但差异无统计学意义,提示该方案未影响患者整体治疗效果。

## 4　结　论

综上所述,宫颈 HSIL 患者行锥切术后早期阴道局部抗病毒治疗,在不增加手术创伤和不良反应的前提下,通过抗病毒与免疫调节的协同作用加速术后创面愈合、提升 HPV 清除率、减少病变残留,最终降低长期复发风险并有效抑制炎性反应。本研究的局限性在于对术后宫颈 HSIL 患者随访时间仅 12 个月,术后长期复发风险是否受影响仍需延长随访时间验证;此外,由于入组病例相对有限,并未针对不同 HPV 亚型进行分层分析,无法明确术后联合局部抗病毒治疗是否存在亚型特异性差异。针对上述不足,未来可开展多中心、大样本前瞻性研究,进一步验证该方案的长期有效性,并探索其在不同亚型、不同切缘状态患者中的个体化应用价值,为 HSIL 术后管理提供更精准的循证依据。

**利益冲突**:所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

吐尔逊古丽·海木都拉:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;祖丽菲娅·阿布力克木:实施研究过程,资料搜集整理;陆萍:进行统计学分析;开丽比努尔·依马木:提出研究思路,论文审核

**参考文献**

[1] So KA, Lee IH, Kim TJ, et al. Risk factors of persistent HPV infection after treatment for high-grade squamous intraepithelial lesion [J]. Arch Gynecol Obstet, 2019,299(1):223-227. DOI:10.1007/s00404-018-4936-9.

[2] 李嘉荣. HSIL 患者宫颈冷刀锥切术后病变复发的影响因素分析及预测模型的构建[D].太原:山西医科大学,2024.

[3] Zhang Y, Ni Z, Wei T, et al. Persistent HPV infection after conization of cervical intraepithelial neoplasia-a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Womens Health, 2023, 23(1):216. DOI:10.1186/s12905-023-02360-w.

[4] Han L, Zhang B. Can prophylactic HPV vaccination reduce the recurrence of cervical lesions after surgery? Review and prospect[J]. Infect Agent Cancer, 2023, 18(1): 66. DOI: 10.1186/s13027-023-00547-2.

[5] Byun JM, Jeong DH, Kim YN, et al. Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(51): e13606. DOI: 10.1097/MD.0000000000013606.

[6] 梁凌云,伊丽达娜·米吉提,古丽米拉·沙吾列提别克,等. 子宫颈 HSIL 锥切后再手术情况及病变复发的相关因素[J]. 新疆医学, 2025, 55(4): 389-393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-5183.2025.04.101.

[7] Kulkarni A, Covens A, Durand N, et al. Role of HPV in the prediction of persistence/recurrence after treatment for cervical precancer[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2023, 45(10): 102171. DOI: 10.1016/j.jogc.2023.06.006.

[8] Zhang S, Huang X, Liu X. Clinical efficacy of recombinant human interferon α-2b gel combined with LEEP conization in treating cervical intraepithelial neoplasia with comorbid high-risk HPV infection[J]. Am J Transl Res, 2024, 16(10): 5649-5658. DOI: 10.62347/ABUY6253.

[9] 范宁宁,代莎莎,田航璇,等. 重组人干扰素 α-2b 凝胶联合壳聚糖抗菌膜治疗宫颈低级别鳞状上皮内病变患者的疗效[J]. 临床和实验医学杂志, 2025, 24(19): 2085-2088. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2025.19.019.

[10] He C, Song C, Li M, et al. Meta-analysis of the effect and safety of recombinant human interferon α-2b combined with Baofukang suppository in the treatment of HPV infection[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(11): 7632-7642.

[11] Tang Y, Tong Q, Dai N, et al. Evaluation of the clinical efficacy of vaginal treatment options for persistent high-risk human papillomavirus infection after excisional treatment of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions: A systematic review and Bayesian network meta-analysis[J]. Virol J, 2023, 20(1): 47. DOI: 10.1186/s12985-023-02001-6.

[12] 赵超,毕蕙,赵昀,等. 子宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(2): 220-224. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2022.02.038.

[13] Zhang Q, Wang C, Ma F, et al. Development and biological activity of long-acting recombinant human interferon-α2b[J]. BMC Biotechnol, 2020, 20(1): 16. DOI: 10.1186/s12896-020-00605-2.

[14] Li X, Qiu Y. Pidotimod plus recombinant human interferon α-2b suppository boosts HPV clearance in high-risk patients following loop electrosurgical excision procedure[J]. Am J Transl Res, 2025, 17(3): 2276-2282. DOI: 10.62347/MLQC4007.

[15] Foggiatto AI, de Carvalho NS, Fonseca FV, et al. Recurrence in cervical high-grade squamous intraepithelial lesion: The role of the excised endocervical canal length-analysis of 2,427 patients[J]. J Low Genit Tract Dis, 2023, 27(1): 1-6. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000708.

[16] 马堃,钟观兰,王越,等. 中成药联合重组人干扰素 α-2b 治疗宫颈人乳头瘤病毒感染的网状 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(24): 6784-6802. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20240905.501.

[17] Shaaban R, El-Sayed WM, Samir S, et al. Molecular and biological characterization of a prepared recombinant human interferon alpha 2b isoform[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2019, 188(1): 72-86. DOI: 10.1007/s12010-018-2908-y.

[18] Balestrieri M, Chiantore MV, Garbuglia AR, et al. Remission of HPV-related diseases by antivirals for herpesvirus: Clinical cases and a literature review[J]. Viruses, 2024, 16(5): 756. DOI: 10.3390/v16050756.

[19] Huang G, Lin W, Gao H, et al. Prognostic prediction for recurrent/residual CIN in HSIL patients after conization: An updated retrospective study based on ambulatory surgery[J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 9087-9102. DOI: 10.2147/JIR.S494622.

[20] 唐艳,周丽,刘海红,等.加味蜀羊泉散对湿热下注型宫颈鳞状上皮内病变合并高危型人乳头瘤病毒感染术后患者免疫功能及阴道微生态的影响[J].河北中医, 2024, 46(6): 901-906. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2024.06.005.

[21] 宫玉凤,阚碧璇,李冀,等.高危型人乳头瘤病毒阳性鳞状上皮内病变与阴道微生态指标的相关性研究[J].中国当代医药, 2026, 33(22): 59-64. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2026.22.12.

[22] 刘慧,张桂华,刘平. 重组人干扰素 α-2b 凝胶联合 LEEP 刀治疗宫颈高级别鳞状上皮内病变合并高危型 HPV 感染的疗效及安全性分析[J]. 中外女性健康研究, 2025(2): 98-100, 121. DOI: 10.3969/j.issn.2096-0417.2025.02.031.

[23] Mirza HB, Hunt A, Ennis DP, et al. Spatial transcriptomic analysis reveals significant differences in tumor microenvironment in HPV-dependent and HPV-independent vulvar squamous cell carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2025, 193: 65-72. DOI: 10.1016/j.ygyno.2025.01.002.

[24] 任洁,邸曼,张莉,等.血清 S100A11、AIF1 水平对高级别宫颈上皮内瘤变的预测价值[J].疑难病杂志, 2024, 23(6): 719-723. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.015.

[25] 于春香,闫美红,李艳,等. 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A 和 B 淋巴细胞诱导的成熟蛋白 1 在宫颈高级别鳞状上皮内病变中的表达及与病情进展的相关性[J]. 中国医药, 2025, 20(9): 1358-1363. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2025.09.017.

[26] 孙琮,刘静,刘琦,等. 重组人干扰素 α-2b 阴道片联合聚焦超声治疗高危型 HPV 感染的疗效及对 T 细胞亚群、炎症因子的影响[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(4): 470-474. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2025.04.008.

(收稿日期:2026-04-07)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.013

论著 · 临床

# 宫颈癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 表达对肿瘤微环境及预后的影响

王慧明，潘谷英，广怡，杨娟，王军

基金项目：湖北省卫生健康科研立项项目（WJ2021F086）

作者单位：432100　湖北孝感，武汉科技大学附属孝感医院/孝感市中心医院妇科
通信作者：潘谷英，E-mail：pz20030615@163.com

【摘　要】 **目的**　研究宫颈癌组织中嗜乳脂蛋白亚家族 3 成员 A1（BTN3A1）、嗜乳脂蛋白亚家族 2 成员 A1（BTN2A1）表达，分析两者对肿瘤微环境及临床预后的影响。**方法**　回顾性选取 2019 年 1 月—2020 年 1 月武汉科技大学附属孝感医院/孝感市中心医院妇科诊治的宫颈癌患者 98 例为研究对象。取患者宫颈癌组织和癌旁组织，采用 qPCR 和免疫组化检测组织中 BTN3A1、BTN2A1 mRNA 和蛋白表达；利用 TIMER3.0 数据库分析 BTN3A1、BTN2A1 表达与免疫细胞浸润的相关性；Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析宫颈癌患者预后的影响因素。**结果**　宫颈癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 mRNA 表达高于癌旁组织（$t/P$ = 48.958/<0.001、53.936/<0.001）；宫颈癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 蛋白阳性率高于癌旁组织（$\chi^2/P$ = 125.661/<0.001、139.700/<0.001）；BTN3A1 表达与 $CD4^+$T 细胞、$CD8^+$T 细胞、中性粒细胞、树突细胞浸润呈正相关（$r/P$ = 0.428/<0.001、0.388/<0.001、0.614/<0.001、0.444/<0.001），BTN2A1 表达与 $CD4^+$T 细胞、中性粒细胞浸润呈正相关（$r/P$ = 0.260/<0.001、0.255/<0.001）；FIGO 分期Ⅰ B2～Ⅱ B 期、有淋巴结转移的宫颈癌患者癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 蛋白阳性率高于 FIGO 分期Ⅰ A～Ⅰ B1 期、无淋巴结转移的患者（$\chi^2/P$ = 6.629/0.010、5.893/0.015，7.171/0.007，4.708/0.030）；BTN3A1、BTN2A1 阳性组 5 年无进展生存率分别低于 BTN3A1、BTN2A1 阴性组（Log-Rank $\chi^2/P$ = 5.152/0.013、5.081/0.007）；FIGO 分期Ⅰ B2～Ⅱ B 期、淋巴结转移、BTN3A1 阳性、BTN2A1 阳性是宫颈癌患者预后不良的危险因素［*HR*（95% *CI*）= 1.713（1.187～2.471）、1.408（1.087～1.823）、1.679（1.301～2.166）、1.426（1.159～1.756）］。**结论**　宫颈癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 表达升高，二者与免疫细胞浸润密切相关，是新的评估宫颈癌预后的标志物。

【关键词】 宫颈癌；嗜乳脂蛋白亚家族 3 成员 A1；嗜乳脂蛋白亚家族 2 成员 A1；免疫浸润；预后
【中图分类号】 R737.33　　【文献标识码】 A

**Expression of BTN3A1 and BTN2A1 in cervical cancer tissue and their impact on tumor microenvironment and prognosis**

*Wang Huiming, Pan Guying, Guang Yi, Yang Juan, Wang Jun. Department of Gynecology, Wuhan University of Science and Technology Affiliated Xiaogan Hospital/Xiaogan Central Hospital, Hubei, Xiaogan* 432100, *China*

*Funding program: Health Research Project of Hubei Province* (*WJ*2021*F*086)

*Corresponding author: Pan Guying, E-mail: pz*20030615@163.*com*

【**Abstract**】 **Objective**　To study the expression of butyrophilin subfamily 3 member A1 (BTN3A1) and butyrophilin subfamily 2 member A1 (BTN2A1) in cervical cancer tissues, and to analyze their effects on tumor microenvironment and clinical prognosis. **Method**　From January 2019 to January 2020,98 patients with cervical cancer were diagnosed and treated in the Department of Gynecology of Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology (Xiaogan Central Hospital). The mRNA and protein expressions of BTN3A1 and BTN2A1 in tissues were detected by qPCR and immunohistochemistry. The relationship between BTN3A1, BTN2A1 expression and immune cell infiltration was analyzed by Timer 3.0 database. Kaplan-Meier curve and Cox regression analysis were used to analyze the factors affecting the prognosis of cervical cancer. **Results**　BTN3A1 mRNA in cervical cancer tissues and adjacent tissues were (3.03±0.32 vs. 1.08±0.23), BTN2A1 mRNA were (2.88±0.31 vs. 0.87±0.20), the difference was statistically significant ($t/P$ = 48.958/<0.001,53.936/<0.001).The positive rate of BTN3A1 [63.27% (62/98) vs. 6.12% (6/98)] and BTN2A1 [65.31% (64/98) vs. 5.10% (5/98)] in cervical cancer tissues was higher than that in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($\chi^2/P$ = 125.661/<0.001,139.700/<0.001). TIMER3.0 results: BTN3A1 expression was positively correlated with $CD4^+$ T cells, $CD8^+$ T cells,

neutrophils and dendritic cells ($r/P$=0.428/<0.001, 0.388/<0.001, 0.614/<0.001, 0.444/<0.001), BTN2A1 expression was positively correlated with $CD4^+$ T cells and neutrophils ($r/P$=0.260/<0.001, 0.255/<0.001 ). The positive rates of BTN3A1 and BTN2A1 in cervical cancer with FIGO stage IB2 ~ IIB and lymph node metastasis were increased ($\chi^2/P$=6.629/0.010, 5.893/<0.015, 7.171/0.007, 4.708/0.030). The 5-year progression-free survival rate of BTN3A1 and BTN2A1 positive group was 69.35% (43/62), 70.31% (45/64), which was lower than that of BTN3A1 and BTN2A1 negative group 86.11% (31/36), 85.29% (29/34), tissues the difference was statistically significant (Log-Rank/$P$=5.152/0.013, 5.081/0.007 ) ; FIGO stage IB2-IIB, lymph node metastasis, BTN3A1 positive and BTN2A1 positive were risk factors for poor prognosis in patients with cervical cancer[ $HR$(95% $CI$)=1.713(1.187−2.471), 1.408(1.087−1.823), 1.679(1.301−2.166), 1.426(1.159−1.756)]. **Conclusion** The elevated expression of BTN3A1 and BTN2A1 in cervical cancer are associated with immune cell infiltration and are new biomarkers for evaluating the prognosis of cervical cancer.

【**Key words**】 Cervical cancer; Butyrophilin subfamily 3 member A1; Butyrophilin subfamily 2 member A1; Immune infiltration; Prognosis

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤,全球每年新发 60 万例,死亡 34 万例[1]。目前局部晚期、复发或转移性宫颈癌的治疗仍以手术、放疗和化疗为主[2]。近年来,免疫治疗在实体瘤中取得较大进展,但在宫颈癌中的总体应答率有限[3]。嗜乳脂蛋白亚家族 3 成员 A1(butyrophilin subfamily 3 member A1, BTN3A1)及嗜乳脂蛋白亚家族 2 成员 A1(butyrophilin subfamily 2 member A1, BTN2A1)在 γδT 细胞识别磷酸抗原并介导肿瘤免疫应答中发挥关键作用[4-5]。研究表明,BTN3A1 可通过与其他免疫抑制分子相互作用或诱导 T 细胞耗竭,促进免疫逃逸[6]。BTN2A1 能够直接结合 T 细胞受体,并与胞内磷酸抗原感知蛋白 BTN3A1 的胞内结构域相互作用,从而激活 γδT 细胞的细胞毒性功能,促进细胞因子分泌[7]。目前,BTN3A1、BTN2A1 在宫颈癌组织中的表达及其对肿瘤微环境的具体影响尚不明确。本研究通过检测宫颈癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 的表达,分析两者与免疫细胞浸润的相关性及其预后价值,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2019 年 1 月—2020 年 1 月武汉科技大学附属孝感医院/孝感市中心医院妇科诊治的宫颈癌患者 98 例为研究对象,年龄 33 ~ 79(61.38±8.10)岁;病程 3 ~ 58(15.23±5.12)d;无明显诱因;高血压史 22 例,糖尿病史 8 例;均无明显家族遗传史;鳞癌 60 例,腺癌 38 例;肿瘤直径:<4 cm 56 例,≥4 cm 42 例;浸润深度:<1/2 全层 58 例,≥1/2 全层 40 例;高中分化程度 57 例,低分化程度 41 例;FIGO 分期:ⅠA ~ ⅠB1 期 57 例,ⅠB2 ~ ⅡB 期 41 例;淋巴结转移 31 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2025-010-02),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①具有明确的病理学诊断;②初治患者;③具备完整且可获取的临床病理资料;④组织标本可用,且随访数据完整。(2)排除标准:①宫颈神经内分泌癌、肉瘤、恶性黑色素瘤等罕见病理类型;②合并严重全身性疾病;③妊娠或哺乳期妇女。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 qPCR 检测 BTN3A1、BTN2A1 mRNA 表达:所有患者均行全子宫切除+盆腔淋巴结清扫术,留取患者术中宫颈癌组织和癌旁组织(距肿瘤边缘≥2 cm),液氮冻存,采用 Trizol 法提取组织 RNA,使用微量分光光度计(NanoDrop1000,美国赛默飞公司)检测 RNA 的浓度和纯度。应用逆转录试剂盒(日本 Takara PrimeScript™ RT Master Mix,货号 RR036A),使用总 RNA 500 ng 作为模板,按照说明书流程进行逆转录反应。反应条件:37℃15 min、85℃5 s。cDNA 产物于−80℃保存备用。引物由上海华大公司设计合成。BTN3A1:上游引物 5′- CAGTTCCCCAAGGACTTCCT-3′,下游引物 5′-GGTGATGCTGAAGGCTGAGT-3′; BTN2A1:上游引物 5′-TGCTGCTCTTCCTCACCTTC-3′,下游引物 5′-AGGAGCAGGTGACAAGGA AG-3′;β-actin:上游引物 5′-CCAACCGCGAGAAGATGA-3′,下游引物 5′-CCAGAGGCGTACAGGGATAG-3′。qPCR 反应体系(10 μl):2× SYBR Green PCR Master Mix 5 μl ,上游和下游引物(10 μmol/L)各 0.2 μl,cDNA 模板 1 μl,无核酸酶水补足至 10 μl。反应程序:预变性 95℃ 30 s;95℃ 30 s、60℃ 30 s、72℃ 34 s,共计 40 个循环。每个样本重复 3 次,结果取平均值,以确保结果的精确度。以 β-actin 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算基因的相对表达量。

1.3.2 免疫组化检测 BTN3A1、BTN2A1 蛋白水平:取上述宫颈癌组织和癌旁组织,甲醛溶液固定、石蜡包埋组织块。连续切片,厚度为 4 μm。依次经裱片、烤片后进行免疫组织化学染色。结果判读标准参考半定量

积分法。染色强度评分：无着色为 0 分、淡黄色为 1 分、棕黄色为 2 分、深棕色为 3 分。阳性细胞百分比评分：< 5%为 0 分、5%～25%为 1 分、26%～50%为 2 分、51%～75%为 3 分、>75%为 4 分。两项相乘的最终分数≤2 分为阴性，>2 分为阳性。

1.3.3　肿瘤微环境检测：是由肿瘤细胞生存、增殖、侵袭的局部内环境，由肿瘤细胞、浸润免疫细胞、肿瘤相关成纤维细胞、炎性细胞、胶质细胞、脂肪细胞、平滑肌细胞等多种细胞成分，以及细胞外基质、细胞因子、趋化因子、生长因子、代谢产物等非细胞成分共同构成。采用 TIMER3.0 数据库（http://timer.comp-genomics.org/）分析宫颈癌组织中 $CD4^+$T 细胞、$CD8^+$T 细胞、中性粒细胞、树突状细胞、巨噬细胞的浸润水平，计算 BTN3A1、BTN2A1 表达与上述免疫细胞浸润丰度的 $r$ 值及 $P$ 值，明确两者相关性。

1.3.4　随访情况：对所有患者采取定期电话或门诊复查随访，每 3～6 个月进行 1 次随访，随访 5 年，随访截止日期为 2025 年 2 月。随访内容包括患者生存状态、肿瘤复发、转移情况，并记录肿瘤进展发生的时间及无进展生存时间。随访终点为疾病进展或随访结束。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 22.0 软件分析统计数据。计数资料以频数或构成比（%）表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验；符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，2 组间比较采用独立样本 $t$ 检验；利用 TIMER3.0 数据库分析 BTN3A1、BTN2A1 表达与免疫细胞浸润的相关性；Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析宫颈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　宫颈癌患者癌组织和癌旁组织中 BTN3A1、BTN2A1 mRNA 和蛋白表达比较　宫颈癌组织中 BTN3A1 mRNA（3.03±0.32）、BTN2A1 mRNA（2.88±0.31）表达高于癌旁组织中的（1.08±0.23）、（0.87±0.20）（$t/P$ = 48.958/< 0.001、53.936/< 0.001）；BTN3A1、BTN2A1 蛋白阳性染色位于癌组织的细胞质和细胞膜，宫颈癌组织中 BTN3A1 阳性率 63.27%（62/98）、BTN2A1 阳性率 65.31%（64/98）高于癌旁组织中的 6.12%（6/98）、5.10%（5/98），差异有统计学意义（$\chi^2/P$=125.661/<0.001、139.700/<0.001），见图 1。

2.2　宫颈癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 mRNA 表达与免疫细胞浸润的相关性分析　通过 TIMER3.0 数据库分析发现，BTN3A1 表达与 $CD4^+$T 细胞、$CD8^+$T 细胞、中性粒细胞、树突细胞浸润呈正相关（$r/P$ = 0.428/<0.001、0.388/<0.001、0.614/<0.001、0.444/<0.001），BTN2A1 表达与 $CD4^+$T 细胞、中性粒细胞浸润呈正相关（$r/P$=0.260/<0.001、0.255/<0.001）。

2.3　宫颈癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 蛋白表达在不同临床/病理参数中的差异比较　FIGO 分期Ⅰ B2～Ⅱ B 期、有淋巴结转移的宫颈癌患者癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 蛋白阳性率高于 FIGO 分期Ⅰ A～Ⅰ B1 期、无淋巴结转移的患者，差异有统计学意义（$P$<0.05），见表 1。

2.4　癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 蛋白表达对宫颈癌患者预后的影响　截止至随访结束，出现肿瘤进展患者共 24 例，5 年无进展生存率为 75.51%（74/98）。BTN3A1、BTN2A1 阳性组 5 年无进展生存率分别为 69.35%（43/62）、70.31%（45/64），低于 BTN3A1、BTN2A1 阴性组的 86.11%（31/36）、85.29%（29/34），差异具有统计学意义（Log-Rank $\chi^2$ = 5.152、5.081，$P$ = 0.013、0.007）。BTN3A1、BTN2A1 阳性组 5 年无进展生存时间分别为（51.48±2.83）个月、（52.36±2.73）个月，低于 BTN3A1、BTN2A1 阴性组的（57.15±1.89）个月、（57.78±1.66）个月，差异具有统计学意义（$t/P$ = 10.703/<0.001、10.570/<0.001），见图 2。

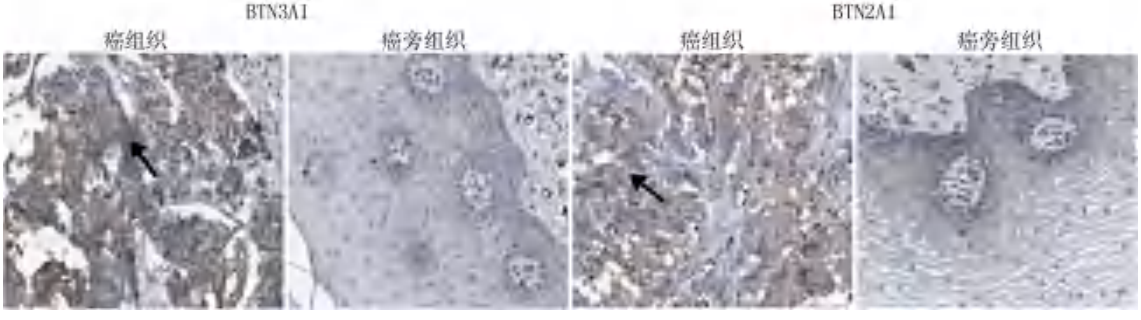



**图 1**　宫颈癌患者癌组织和癌旁组织中 BTN3A1、BTN2A1 蛋白表达（免疫组化，×200）

**Fig.1**　Expression of BTN3A1 and BTN2A1 proteins in cancer tissues and adjacent tissues of cervical cancer patients

**表 1**　宫颈癌组织中 BTN3A1、BTN2A1 蛋白表达在不同临床/病理参数中的差异比较　[例(%)]

**Tab.1**　Comparison of differences in the expression of BTN3A1 and BTN2A1 proteins in cervical cancer tissues under different clinical/pathological parameters

| 项　目 | | 例数 | BTN3A1 阳性 ($n$=62) | $\chi^2$ 值 | $P$ 值 | BTN2A1 阳性 ($n$=64) | $\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 年龄 | <60 岁 | 48 | 30(62.50) | 0.032 | 0.857 | 30(62.50) | 0.448 | 0.503 |
| | ≥60 岁 | 50 | 32(64.00) | | | 34(68.00) | | |
| 病理类型 | 鳞癌 | 60 | 36(60.00) | 0.971 | 0.325 | 41(68.33) | 0.857 | 0.355 |
| | 腺癌 | 38 | 26(68.42) | | | 23(60.53) | | |
| 肿瘤最大径 | <4 cm | 56 | 33(58.93) | 1.446 | 0.229 | 35(62.50) | 0.622 | 0.430 |
| | ≥4 cm | 42 | 29(69.05) | | | 29(69.05) | | |
| 肌层浸润深度 | <1/2 全层 | 58 | 34(58.62) | 1.804 | 0.179 | 36(62.07) | 0.900 | 0.343 |
| | ≥1/2 全层 | 40 | 28(70.00) | | | 28(70.00) | | |
| 分化程度 | 高中分化 | 57 | 33(57.90) | 2.312 | 0.128 | 35(61.40) | 1.254 | 0.263 |
| | 低分化 | 41 | 29(70.73) | | | 29(70.73) | | |
| FIGO 分期 | ⅠA~ⅠB1 期 | 57 | 30(52.63) | 6.629 | 0.010 | 31(54.39) | 7.171 | 0.007 |
| | ⅠB2~ⅡB 期 | 41 | 32(78.05) | | | 33(80.49) | | |
| 淋巴结转移 | 有 | 31 | 25(80.65) | 5.893 | 0.015 | 25(80.65) | 4.708 | 0.030 |
| | 无 | 67 | 37(55.22) | | | 39(58.21) | | |

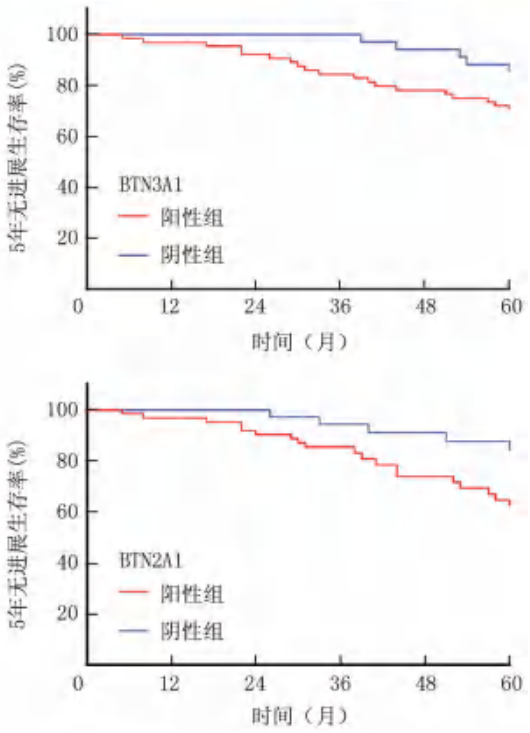



**图 2**　Kaplan-Meier 曲线分析 BTN3A1、BTN2A1 蛋白表达对宫颈癌患者预后的影响

**Fig.2**　Kaplan-Meier curve analysis of the impact of BTN3A1 and BTN2A1 protein expression on the prognosis of cervical cancer patients

2.5　多因素 Cox 回归分析宫颈癌患者预后的影响因素　以宫颈癌患者预后为因变量(赋值:进展为“1”;无进展为“0”),以上述结果中 $P$<0.05 项目[FIGO 分期(赋值:1=ⅠB2~ⅡB 期,0=ⅠA~ⅠB1 期)、淋巴结转移(赋值:1=有,0=无)、BTN3A1(赋值:1=阳性,0=阴性)、BTN2A1(赋值:1=阳性,0=阴性)]为自变量,进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:FIGO 分期ⅠB2~ⅡB 期、淋巴结转移、BTN3A1 阳性、BTN2A1 阳性是宫颈癌患者预后不良的危险因素($P$<0.01),见表 2。

**表 2**　多因素 Cox 回归分析宫颈癌患者预后的影响因素

**Tab.2**　Multivariate Cox regression analysis of the influencing factors for the prognosis of cervical cancer patients

| 因　素 | $\beta$ 值 | $SE$ 值 | $Wald$ 值 | $P$ 值 | $HR$ 值 | 95%$CI$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| FIGO ⅠB2~ⅡB 期 | 0.538 | 0.187 | 8.277 | <0.001 | 1.713 | 1.187~2.471 |
| 淋巴结转移 | 0.342 | 0.132 | 6.713 | <0.001 | 1.408 | 1.087~1.823 |
| BTN3A1 阳性 | 0.518 | 0.130 | 15.877 | <0.001 | 1.679 | 1.301~2.166 |
| BTN2A1 阳性 | 0.355 | 0.106 | 11.216 | <0.001 | 1.426 | 1.159~1.756 |

## 3　讨　论

目前临床上宫颈癌的预后评估主要依赖于 FIGO 分期、组织学类型、淋巴结转移状态等传统临床病理学因素,但同一分期的患者其治疗反应和生存结局可能存在显著差异[8]。免疫治疗是近年来新的治疗方案,但部分患者仍存在治疗不敏感或治疗抵抗的现象[9]。因此,寻找能够更精准反映肿瘤生物学行为及免疫微环境状态的新型分子标志物,已成为改善宫颈癌个体化预后评估和管理的重要方向。

BTN3A1 是 B7 免疫调节蛋白超家族的成员,属于Ⅰ型跨膜蛋白,其胞外区包含 2 个免疫球蛋白样结构域(IgV 和 IgC),作为磷酸化抗原传感器和呈递分子,

参与免疫信号传导过程[10]。研究表明，BTN3A1 在卵巢癌、乳腺癌等多种实体瘤中高表达，其能够通过影响 γδ T 细胞的活化，抑制机体的抗肿瘤免疫能力，与患者不良预后关系密切[11]。本研究中，宫颈癌组织中 BTN3A1 表达显著上调，这与既往学者在宫颈癌细胞中的报道一致[12]。宫颈癌中 BTN3A1 的表达受长链非编码 RNA 的调控。研究表明，宫颈癌细胞中长链非编码 RNA HOXA-AS2 表达水平升高，其通过与微小 RNA-509-3p 相互作用，上调 BTN3A1 的表达，促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭[13]。本研究中，BTN3A1 表达与 FIGO 分期有关。分析其原因，在宫颈癌的慢性炎性反应和抗原刺激背景下，持续活化的 BTN3A1 信号可导致浸润的 γδ T 细胞、αβ T 细胞功能耗竭或失能，诱导抑制性受体如 PD-1、Tim-3 的表达上调，诱导免疫抑制性微环境的形成，导致肿瘤进展[14]。本研究通过相关性分析发现，宫颈癌肿瘤微环境中 BTN3A1 表达与 $CD4^+$T 细胞、$CD8^+$T 细胞、中性粒细胞、树突细胞浸润呈显著正相关，这与 Wu 等[14]在泛癌分析中的结论相似，但本研究在宫颈癌中发现其与免疫浸润的定量关联，弥补了既往基础实验中临床预后分析的不足。笔者分析，BTN3A1 的表达上调能够促进肿瘤微环境中肿瘤相关中性粒细胞或树突状细胞等免疫抑制细胞的浸润，上调程序性死亡因子配体 1 的表达，抑制 $CD8^+$T 淋巴细胞的免疫杀伤效应，发挥较强的免疫抑制效应[14]。此外，BTN3A1 高表达还能通过稳定磷酸化抗原复合物，诱导 γδT 细胞耗竭等途径，使浸润淋巴细胞转为耗竭表型，形成免疫抑制微环境，促进肿瘤进展[11]。本研究中，BTN3A1 阳性的宫颈癌患者预后不佳。有学者发现，通过体外激活自体 Vγ9Vδ2 T 细胞，其可通过与 BTN3A1 竞争性结合来促进 αβT 细胞活化，活化的 αβT 淋巴细胞产生 IFN-γ，不仅能直接杀死肿瘤细胞，还能通过抗原呈递促进 αβT 细胞的活化，增强免疫治疗及化疗的疗效[15]。

BTN2A1 是一种Ⅰ型跨膜蛋白，与 BTN3A1 共同构成一个功能单元，结构上包含胞外区免疫球蛋白 V 样结构域和胞内 SPRY 结构域，能够作为细胞内磷酸化抗原直接感受器和结合位点，启动 γδT 细胞识别和激活级联反应。研究表明，卵巢癌、黑色素瘤等恶性肿瘤中 BTN2A1 表达上调，其能增强肿瘤细胞代谢重编程，促进肿瘤免疫抑制微环境形成[16]。本研究中，宫颈癌组织中 BTN2A1 表达上调，与既往学者报道的结果相似[17]。宫颈癌中 BTN2A1 表达上调受转录调控激活。研究表明，EB 病毒 BRRF1 能够直接结合促进 NPC43 癌细胞的 BTN2A1 启动子，上调 BTN2A1 的表达，继而激活 Jacus 激酶 3-信号转导和转录激活因子 3 通路，促进癌细胞的恶性增殖[18]。本研究中，BTN2A1 表达与 FIGO 分期相关。癌细胞中 BTN2A1 的高表达具有 γδ T 细胞的细胞毒性，能诱导 γδ T 细胞的衰竭及效应功能丧失，上调抑制性受体如 PD-1、LAG-3 的表达，促进肿瘤免疫逃逸，抑制机体的抗肿瘤免疫[19]。本研究中，宫颈癌组织中 BTN2A1 表达与 $CD4^+$ T 细胞、中性粒细胞浸润呈显著正相关，这与 Kerneur 等[20]在细胞模型中提出的 BTN2A1 直接结合 γδ TCR 并抑制免疫细胞毒性的结果相似，本研究提示在宫颈癌微环境中，BTN2A1 更偏向调控间质炎性浸润与 M2 型巨噬细胞重编程，激活免疫细胞的肿瘤杀伤能力。此外，肿瘤微环境中 BTN2A1 的表达上调能与 BTN3A1 相互作用，导致 SYK 和细胞外信号调节激酶的磷酸化，促进 M2 型巨噬细胞的重编程，抑制 $CD8^+$T 淋巴细胞的免疫杀伤能力，促进肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展[20]。本研究提示，BTN2A1 阳性表达的宫颈癌患者预后较差，这与一些关于肿瘤中 BTN2A1 表达与不良预后的研究结论相符[21]。其原因可能是 BTN2A1 的表达上调促进免疫抑制微环境的形成，增加肿瘤复发转移的风险。研究表明，应用单克隆 BTN2A1 激动剂抗体 107G3B5 激活的 γδ T 细胞，可诱导肿瘤细胞中半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3/7 的激活，通过诱导焦亡引发肿瘤细胞死亡，基于 BTN2A1 的疗法在刺激机体免疫系统发挥抗肿瘤效应具有巨大潜力[22]。与现有宫颈癌预后模型及 PD-L1 等标志物相比，检测宫颈癌中 BTN3A1/BTN2A1 表达的优势在于直接反映免疫微环境与 γδT 细胞轴的功能状态，间接反映免疫治疗的疗效，对免疫治疗优势人群的筛选可能更全面。

## 4　结　论

综上所述，BTN3A1、BTN2A1 在宫颈癌组织中 mRNA 与蛋白水平均显著高表达，且与 FIGO 分期、淋巴结转移密切相关，两者表达可反映宫颈癌恶性进展程度。BTN3A1、BTN2A1 阳性是宫颈癌预后不良的独立危险因素，是新的评估宫颈癌预后的标志物。BTN3A1 与 $CD4^+$、$CD8^+$T 细胞、中性粒细胞及树突细胞浸润呈正相关，BTN2A1 与 $CD4^+$T 细胞、中性粒细胞浸润呈正相关，二者均参与调控宫颈癌肿瘤免疫微环境。二者可能通过调控宫颈癌免疫细胞浸润、诱导 T 细胞耗竭构建免疫抑制微环境，促进肿瘤进展。本研究的局限性是样本量有限，未来需进行多中心、大样本前瞻性研究验证。未来需要通过功能实验验证 BTN3A1、BTN2A1 缺失是否阻断 γδ T 细胞的活化，深化对机制的理解。

**利益冲突**:所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

王慧明:设计研究方案,实施研究过程,进行统计学分析,论文撰写;潘谷英:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;广怡:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;杨娟:实施研究过程,资料搜集整理;王军:分析试验数据

**参考文献**


[1] Perkins RB, Wentzensen N, Guido RS, et al. Cervical cancer screening: A review[J]. JAMA, 2023,330(6):547-558. DOI: 10.1001/jama.2023.13174.

[2] 丁与,彭嘉琪,陈锦辉,等. 铜死亡相关基因甲基化对宫颈癌预后的影响[J]. 中华检验医学杂志,2024,47(4):407-412. DOI:10.3760/cma.j.cn114452-20231114-00278.

[3] 张诺,张光谋. 宫颈癌免疫治疗研究进展[J]. 新乡医学院学报,2025,42(4):338-344. DOI:10.7683/xxyxyxb.2025.04.014.

[4] 魏炳琦,孙佳慧,陈柳,等. BTN3A2 是膝骨关节炎新型药物研发或防治的关键靶点:药靶随机化分析[J]. 中国组织工程研究,2026,30(16):4021-4029. DOI:10.12307/2026.703.

[5] 蒋君霞,唐澍,喻珣. MAGI2-AS3 通过负向调控 miR-934 促进 BTN3A3 表达而抑制神经内分泌肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭并促进凋亡[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2024,33(6):515-523,539. DOI:10.16705/j.cnki.1004-1850.2024.06.001.

[6] Zhu Y, Gao W, Zheng J, et al. Phosphoantigen-induced inside-out stabilization of butyrophilin receptor complexes drives dimerization-dependent gammadelta TCR activation[J]. Immunity, 2025, 58(7):1646-1659. DOI: 10.1016/j.immuni.2025.04.012.

[7] Nguyen K, Jin Y, Howell M, et al. Mutations to the BTN2A1 linker region impact its homodimerization and its cytoplasmic interaction with phospho-antigen-bound BTN3A1[J]. J Immunol, 2023, 211(1):23-33. DOI: 10.4049/jimmunol.2200949.

[8] 张毅,伍紫蕊,李玉佳,等. 宫颈癌组织 NSUN6、SULF1 表达与临床病理特征关系及预后价值[J]. 疑难病杂志,2025,24(7):843-847,854. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.07.014.

[9] 努尔比亚·依比布拉,路鹏霏,张华. 子宫颈癌免疫治疗现状及展望[J]. 中国妇产科临床杂志,2025,26(1):82-84. DOI:10.13390/j.issn.1672-1861.2025.01.028.

[10] Burke KP, Chaudhri A, Freeman GJ, et al. The B7:CD28 family and friends: Unraveling coinhibitory interactions[J]. Immunity, 2024,57(2):223-244. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.01.013.

[11] Liang F, Zhang C, Guo H, et al. Comprehensive analysis of BTN3A1 in cancers: Mining of omics data and validation in patient samples and cellular models[J]. FEBS Open Bio, 2021,11(9):2586-2599. DOI: 10.1002/2211-5463.13256.

[12] Liu J, Wu M, Yang Y, et al. BTN3A1 expressed in cervical cancer cells promotes Vgamma9Vdelta2 T cells exhaustion through upregulating transcription factors NR4A2/3 downstream of TCR signaling[J]. Cell Commun Signal, 2024,22(1):459-468. DOI: 10.1186/s12964-024-01834-0.

[13] Chen R, He P. Long noncoding RNA HOXA-AS2 accelerates cervical cancer by the miR-509-3p/BTN3A1 axis[J]. J Pharm Pharmacol, 2021,73(10):1387-1396. DOI: 10.1093/jpp/rgab090.

[14] Wu M, Liu J, Liu L, et al. Autologous peripheral Vγ9Vδ2 T cell synergizes with αβ T cell through antigen presentation and BTN3A1 blockade in immunotherapy of cervical cancer[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(18): 2401-2413. DOI: 10.1002/advs.202401230.

[15] Dong J, Holthaus D, Peters C, et al. Gammadelta T cell-mediated cytotoxicity against patient-derived healthy and cancer cervical organoids[J]. Front Immunol, 2023,14(8):1281-1296. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1281646.

[16] Fanale D, Corsini LR, Brando C, et al. Can circulating PD-1, PD-L1, BTN3A1, pan-BTN3As, BTN2A1 and BTLA levels enhance prognostic power of CA125 in patients with advanced high-grade serous ovarian cancer[J]. Front Oncol, 2022,12(6):9463-9479. DOI: 10.3389/fonc.2022.946319.

[17] Patra S, Ghosal S, Shand H, et al. Function of gamma delta (γδ) T cell in cancer with special emphasis on cervical cancer[J]. Hum Immunol, 2023, 84(12): 1107-1124. DOI: 10.1016/j.humimm.2023.110724.

[18] Liu Y, Lui KS, Ye Z, et al. Epstein-Barr virus BRRF1 induces butyrophilin 2A1 in nasopharyngeal carcinoma NPC43 cells via the IL-22/JAK3-STAT3 pathway[J]. Int J Mol Sci, 2024,25(24):13452-13466. DOI: 10.3390/ijms252413452.

[19] Cano CE, Pasero C, De Gassart A, et al. BTN2A1, an immune checkpoint targeting Vgamma9Vdelta2 T cell cytotoxicity against malignant cells[J]. Cell Rep, 2021,36(2):1093-1109. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109359.

[20] Kerneur C, Foucher E, Guillen CJ, et al. BTN2A1 targeting reprograms M2-like macrophages and TAMs via SYK and MAPK signaling[J]. Cell Rep, 2024,43(10):1147-1153. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.114773.

[21] Billon E, Chanez B, Rochigneux P, et al. Soluble BTN2A1 is a potential prognosis biomarker in pre-treated advanced renal cell carcinoma[J]. Front Immunol, 2021,12(7):6708-6727. DOI: 10.3389/fimmu.2021.670827.

[22] Le Floch AC, Imbert C, Boucherit N, et al. Targeting BTN2A1 enhances Vγ9Vδ2 T-cell effector functions and triggers tumor cell pyroptosis[J]. Cancer Immunol Res, 2024,12(12):1677-1690. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-23-0868.


(收稿日期:2026-03-17)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.014

论著 · 临床

# 腹壁外引流技术与颅骨钻孔外引流术在儿童化脓性脑膜炎合并硬膜下积液中的疗效及安全性比较

丛德友, 李大鹏, 王文生, 李清晨, 王志兵

基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研课题(20220404021010)

作者单位: 150010　哈尔滨, 首都医科大学附属北京儿童医院黑龙江医院胸普脑外科(丛德友、王文生、李清晨、王志兵);
100045　北京, 首都医科大学附属北京儿童医院神经外科(李大鹏)
通信作者: 王文生, E-mail: etyywws@163.com

【摘　要】 **目的**　探讨腹壁外引流技术与颅骨钻孔外引流术在儿童化脓性脑膜炎合并硬膜下积液中的疗效及安全性。**方法**　选取 2020 年 1 月—2025 年 12 月首都医科大学附属北京儿童医院黑龙江医院胸普脑外科收治的化脓性脑膜炎合并硬膜下积液患儿 86 例, 以随机数字表法分为对照组与观察组, 各 43 例。对照组采用传统颅骨钻孔外引流术, 观察组采用腹壁外引流术。比较 2 组临床疗效、手术相关指标、术前及术后 1、3 个月影像学与脑脊液指标、积液消退情况及术后并发症发生率。**结果**　观察组临床治疗总有效率高于对照组(95.35% vs. 81.40%, $\chi^2/P$ = 4.074/0.044); 观察组引流管留置时间长于对照组, 二次手术率低于对照组($t/P$ = 28.830/<0.001, $\chi^2/P$ = 8.323/0.004); 术后 1 个月、术后 3 个月时, 观察组硬膜下积液量、颅内压、脑脊液白细胞数、脑脊液蛋白水平低于对照组(术后 1 个月: $t/P$ = 7.585/<0.001、8.496/<0.001、14.643/<0.001、9.080/<0.001; 术后 3 个月: $t/P$ = 11.465/<0.001、13.586/<0.001、14.646/<0.001、12.533/<0.001); 术后 3 个月, 观察组积液完全消退率高于对照组($\chi^2/P$ = 10.030/0.002); 观察组术后并发症总发生率低于对照组($\chi^2/P$ = 12.390/<0.001)。**结论**　腹壁外引流技术治疗儿童化脓性脑膜炎合并硬膜下积液, 可延长引流时间、降低颅内感染风险、避免二次手术, 临床疗效及安全性显著优于传统颅骨钻孔外引流术。

【关键词】 化脓性脑膜炎合并硬膜下积液; 腹壁外引流技术; 颅骨钻孔外引流术; 疗效; 安全性; 儿童
【中图分类号】 R748; R605　　【文献标识码】 A

**Comparison of efficacy and safety between abdominal wall external drainage technique and craniotomy external drainage in pediatric purulent meningitis with subdural fluid accumulation**

*Cong Deyou**, *Li Dapeng*, *Wang Wensheng*, *Li Qingchen*, *Wang Zhibing*. **Department of Thoracic, General and Neurosurgery, Heilongjiang Hospital, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Heilongjiang, Harbin* 150010, *China*

*Funding program*: *Heilongjiang Provincial Health Commission Research Project*( 20220404021010)

*Corresponding author*: *Wang Wensheng*, *E-mail*: *etyywws@163.com*

【**Abstract**】 **Objective**　To compare the efficacy and safety of abdominal wall external drainage technique versus skull drilling external drainage in children with purulent meningitis complicated by subdural effusion. **Methods**　A prospective study was conducted involving 86 pediatric patients with purulent meningitis complicated by subdural effusion admitted to the Department of Thoracic,General and Neurosurgery of our hospital from January 2020 to December 2025. The patients were randomly assigned using a random number table into a control group and an observation group, with 43 cases in each group. The control group underwent traditional skull drilling external drainage procedure; the observation group underwent abdominal wall external drainage procedure. Baseline characteristics, surgical-related indicators, preoperative and postoperative imaging findings at 1 and 3 months, cerebrospinal fluid parameters, effusion resolution rates, clinical efficacy, and postoperative complication rates were compared between the two groups. **Results**　The overall effective rate of the control group was 81.40%, which was lower than that of the observation group (95.35%) ($\chi^2/P$= 4.074/0.044); the drainage tube retention time in the observation group was longer than that in the control group, and the rate of secondary surgery in the observation group was lower than that in the control group ($t/P$=28.830/<0.001, $\chi^2/P$=8.323/0.004); at 1 and 3 months after the operation, the amount of subdural effusion, intracranial pressure, white blood cell count in cerebrospinal fluid, and protein in cerebrospinal fluid of the observation group were all lower than those of the control group ($t/P$= 7.585/<0.001, 11.465/<0.001; 8.496/<0.001, 13.586/<0.001; 14.643/<0.001, 14.646/<0.001; 9.080/<0.001, 12.533/<0.001); at 3 months after the operation, the complete disappear-

ance rate of cerebrospinal fluid effusion in the observation group was higher than that in the control group ($\chi^2/P$= 10.030/0.002); the total incidence of postoperative complications in the control group was 34.88%, which was higher than 4.65% in the observation group ($\chi^2/P$ = 12.390/<0.001). **Conclusion** The abdominal wall external drainage technique for treating pediatric purulent meningitis with subdural effusion safely extends the drainage duration, reduces the risk of intracranial infection, and avoids secondary surgery. Its clinical efficacy and safety significantly surpass those of traditional skull drilling external drainage, making it suitable for widespread clinical application.

**【Key words】** Purulent meningitis with subdural effusion; Abdominal wall external drainage technique; Skull drilling external drainage procedure; Therapeutic effect; Safety profile; Children

化脓性脑膜炎是儿童危重的中枢神经系统感染性疾病,15%~30%的患儿会合并硬膜下积液,该并发症是引发颅内压增高、意识障碍、癫痫及远期神经功能后遗症的重要危险因素[1]。临床治疗核心为有效引流积液、控制颅内压、阻断感染进展、促进积液吸收与脑膜修复[2]。目前临床首选传统颅骨钻孔外引流术,该术式操作简便,可快速缓解急性期颅内高压,但存在明显的应用局限[3]。此类患儿通常需要 21~60 d 的长周期引流,传统短周期引流方式需多次手术更换引流管,既增加患儿创伤、麻醉风险与医疗费用,也加重家属的身心及经济负担[4]。同时,传统术式引流口邻近颅骨钻孔位置,易引发逆行性颅内感染,即便严格落实无菌操作与术后护理,仍难以完全规避长期置管的感染风险[5]。腹壁外引流技术可构建 40 cm 以上的长距离皮下隧道,将引流口移至腹壁,借助腹壁致密皮肤形成防护屏障,有效降低感染风险、延长置管时间、减少二次手术[6]。现阶段临床相关研究多聚焦于传统术式的短期改良,缺乏腹壁长程外引流与传统颅骨引流的对照分析,尚无 2 种术式远期疗效与安全性的系统对比数据,未形成标准化的最优治疗方案。基于此,本研究采用前瞻性随机对照设计,对比 2 种术式的临床效果,旨在解决传统术式的临床局限,为患儿微创长程引流治疗提供循证依据,报道如下。

## 1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2020 年 1 月—2025 年 12 月首都医科大学附属北京儿童医院黑龙江医院胸普脑外科收治的化脓性脑膜炎合并硬膜下积液患儿 86 例,以随机数字表法分为对照组与观察组,各 43 例。2 组临床资料比较,差异无统计学意义($P$>0.05),见表 1。本研究严格遵循赫尔辛基宣言相关伦理准则,经首都医科大学附属北京儿童医院黑龙江医院医学伦理委员会批准(2020-HETLS-JT-04),患儿法定监护人均知情同意并签署知情同意书。

1.2　病例选择标准　(1)纳入标准:①符合《诸福棠实用儿科学》[8]中儿童化脓性脑膜炎诊断标准,临床表现、脑脊液及影像学检查可确诊化脓性脑膜炎;②头颅 CT/MR 证实单侧或双侧硬膜下积液,积液厚度≥5 mm;③存在颅内压增高表现,需外科引流治疗;④临床资料完整,可配合完成术后 3 个月随访。(2)排除标准:①合并颅内肿瘤、脑血管畸形、颅脑先天畸形;②合并严重肝肾功能不全、凝血功能障碍;③入院时已发生严重颅内感染、脑疝;④家属拒绝手术或中途失访。

**表 1**　对照组与观察组临床资料比较

**Tab.1**　Comparison of clinical data of children in the control group and the observation group

| 项　目 | 对照组 ($n$=43) | 观察组 ($n$=43) | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|
| 性别[例(%)] | | | 0.187 | 0.665 |
| 　男 | 24(55.81) | 22(51.16) | | |
| 　女 | 19(44.19) | 21(48.84) | | |
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 2.82±1.21 | 2.60±1.35 | 0.796 | 0.428 |
| 体质量($\bar{x}\pm s$,kg) | 16.52±4.18 | 16.38±4.25 | 0.154 | 0.878 |
| 病程($\bar{x}\pm s$,d) | 12.51±3.62 | 11.85±3.94 | 0.809 | 0.421 |
| 脑脊液 WBC($\bar{x}\pm s$,×$10^6$/L) | 252.82±55.36 | 256.35±52.18 | 0.304 | 0.762 |
| 脑脊液蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L) | 1.82±0.45 | 1.85±0.42 | 0.320 | 0.750 |
| 硬膜下积液量($\bar{x}\pm s$,ml) | 34.92±8.56 | 35.68±8.25 | 0.419 | 0.676 |
| GCS 评分($\bar{x}\pm s$,分) | 12.15±1.26 | 12.08±1.31 | 0.253 | 0.801 |
| 单侧积液[例(%)] | 25(58.14) | 23(53.49) | 0.189 | 0.664 |
| 致病菌分型[例(%)] | | | 0.758 | 0.448 |
| 　肺炎链球菌 | 25(58.14) | 22(51.16) | | |
| 　脑膜炎双球菌 | 15(34.88) | 16(37.21) | | |
| 　其他 | 3(6.98) | 5(11.63) | | |
| 术前抗生素使用时长($\bar{x}\pm s$,d) | 5.26±1.35 | 5.18±1.42 | 0.268 | 0.790 |

注:GCS.格拉斯哥昏迷量表评分[7]。

1.3　治疗方法　(1)对照组:对照组采用传统颅骨钻孔外引流术。患儿全麻健侧向下卧位(即患儿积液病变对侧肢体在下、患侧在上的卧位方式,可充分暴露术区颅骨,规避病变部位受压,为钻孔引流操作提供清晰手术视野),结合影像定位积液区域,常规消毒铺巾后切开头皮 2~3 cm、钻孔并切开硬脑膜,置入内径≥2 mm的硬膜下引流管并固定,置管深度 2~3 cm,连接引流袋并调控引流高度,引流高度维持于外耳道平面或侧脑室平面上方 10~15 cm 处。术后行抗感染、降颅压等对症治疗。引流管常规留置≤7 d,复查 CT 提

示积液量>15 ml、颅内高压症状未缓解者，需二次换管手术。(2)观察组：实施腹壁外引流技术。该术式核心原理为：保留颅内端常规置管操作，将引流出口由头皮部位移至腹壁，构建颅骨-腹壁长距离皮下隧道，使引流通道总长延长至 40 cm 以上，通过延长无菌通路降低细菌逆行感染风险，实现长周期安全引流。引流管可安全留置最长 3 个月。

1.4　观测指标与方法

1.4.1　手术相关指标：记录 2 组手术时间、术中出血量、引流管留置时间、二次手术率等。

1.4.2　影像学检查：(1)硬膜下积液量检测。分别于术前、术后 1 个月、术后 3 个月行头颅 CT/MR 平扫检查，设置扫描层厚 5 mm，选取积液最厚层面手动勾画积液区域，通过配套软件自动计算积液总体积，连续测量 3 次后取平均值作为最终结果。(2)颅内压。采用侧卧位腰椎穿刺术，于 L3～L4 间隙常规消毒、局部麻醉后置入测压管，待脑脊液液面平稳后读取数值，正常参考值 60～200 mm$H_2O$。

1.4.3　脑脊液指标检测：腰椎穿刺采集脑脊液 5 ml，3 000 r/min 离心 10 min 取上清液，采用血细胞计数板检测白细胞计数，全自动生化分析仪(贝克曼库尔特公司，AU5800)测定脑脊液蛋白含量。

1.4.4　积液消退情况：术后 3 个月评估积液消退情况，完全消退(积液量<5 ml，无颅内压升高症状)、部分消退(积液量 5～15 ml，症状缓解)、未消退(积液量>15 ml，症状无改善或加重)，计算完全消退率。

1.4.5　术后并发症：统计颅内感染、隧道渗漏、导管堵塞、腹壁感染、头皮感染、头晕嗜睡、癫痫发作等手术相关并发症，计算并发症总发生率。

1.5　临床疗效判定标准　术后 3 个月根据症状、体征及辅助检查评估临床疗效：(1)治愈。症状体征完全消失，脑脊液指标正常，积液完全消退。(2)有效。症状体征明显缓解，脑脊液指标接近正常，积液部分消退。(3)无效。症状体征无改善或加重，脑脊液指标异常，积液未消退。总有效率=(治愈+有效)/总例数×100%[9]。

1.6　统计学方法　采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。计数资料以频数或构成比(%)表示，组间比较采用$\chi^2$ 检验，等级资料采用 Mann-Whitney $U$ 检验；符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，2 组间比较采用独立样本 $t$ 检验，多组间比较采用 $F$ 检验。$P$<0.05 表示差异有统计学意义。

## 2　结　果

2.1　2 组临床疗效比较　观察组临床治疗总有效率为 95.35%，高于对照组的 81.40%，差异有统计学意义($P$<0.05)，见表 2。

**表 2**　对照组与观察组临床疗效比较　[例(%)]

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

| 组　别 | 例数 | 治愈 | 有效 | 无效 | 总有效率 |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 43 | 18(41.86) | 17(39.54) | 8(18.60) | 35(81.40) |
| 观察组 | 43 | 32(74.42) | 9(20.93) | 2(4.65) | 41(95.35) |
| $U/\chi^2$ 值 | | | $U$=50.651 | | $\chi^2$=4.074 |
| $P$ 值 | | | <0.001 | | 0.044 |

2.2　2 组手术相关指标比较　2 组手术时间、术中出血量比较，差异无统计学意义($P$>0.05)；观察组引流管留置时间长于对照组，二次手术率低于对照组($P$<0.01)，见表 3。

**表 3**　对照组与观察组手术相关指标比较

**Tab.3**　Comparison of surgical-related indicators between the control group and the observation group

| 组　别 | 例数 | 手术时间($\bar{x}\pm s$，min) | 术中出血量($\bar{x}\pm s$，ml) | 引流管留置时间($\bar{x}\pm s$，d) | 二次手术率[例(%)] |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 43 | 43.88±9.22 | 17.91±5.82 | 8.21±1.26 | 37(86.05) |
| 观察组 | 43 | 45.21±8.64 | 18.50±6.24 | 42.34±7.66 | 25(58.14) |
| $t/\chi^2$ 值 | | 0.690 | 0.453 | 28.830 | 8.323 |
| $P$ 值 | | 0.492 | 0.651 | <0.001 | 0.004 |

2.3　2 组影像学与实验室指标比较　术前，2 组硬膜下积液量、颅内压、脑脊液白细胞数、脑脊液蛋白水平比较，差异无统计学意义($P$>0.05)；术后 1 个月、术后 3 个月时，2 组硬膜下积液量、颅内压、脑脊液白细胞数、脑脊液蛋白水平均较术前降低($P$<0.01)，且观察组硬膜下积液量、颅内压、脑脊液白细胞数、脑脊液蛋白水平低于对照组，差异有统计学意义($P$<0.01)，见表 4。

2.4　2 组术后积液消退率比较　术后 3 个月，观察组积液完全消退 38 例(88.37%)、部分消退 5 例(11.63%)、未消退 0 例；对照组完全消退 25 例(58.14%)、部分消退 14 例(32.56%)、未消退 4 例(9.30%)。观察组积液完全消退率高于对照组，差异有统计学意义($\chi^2/P$=10.030/0.002)。

2.5　2 组术后并发症比较　观察组术后并发症总发生率为 4.65%(隧道渗漏 1 例、导管堵塞 1 例)，低于对照组的 34.88%(头晕嗜睡 10 例、头皮感染 3 例、导管堵塞 2 例)，差异有统计学意义($\chi^2/P$=12.390/<0.001)。

## 3　讨　论

化脓性脑膜炎合并硬膜下积液是儿童中枢神经系统感染的常见危重并发症，临床治疗难度较高。儿童颅脑组织稚嫩、脑膜修复功能尚未完善，炎性积液长期

**表 4**　对照组与观察组影像学与实验室指标比较　($\bar{x}\pm s$)

**Tab.4**　Comparison of imaging and laboratory indicators between the control group and the observation group

| 组　别 | 时间 | 硬膜下积液量(ml) | 颅内压(mm$H_2O$) | 脑脊液白细胞数(×$10^6$/L) | 脑脊液蛋白(g/L) |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 术前 | 34.92±8.56 | 282.95±45.12 | 252.82±55.36 | 1.82±0.45 |
| ($n$=43) | 术后 1 个月 | 18.76±4.58 | 205.78±32.65 | 98.76±20.52 | 1.35±0.32 |
| | 术后 3 个月 | 10.52±3.21 | 168.92±26.31 | 32.58±10.25 | 0.98±0.25 |
| 观察组 | 术前 | 35.68±8.25 | 285.62±42.35 | 256.35±52.18 | 1.85±0.42 |
| ($n$=43) | 术后 1 个月 | 12.35±3.12 | 152.36±25.18 | 45.28±12.35 | 0.82±0.21 |
| | 术后 3 个月 | 4.28±1.56 | 102.58±18.25 | 8.65±3.12 | 0.45±0.12 |
| $F/P$ 对照组内值 | | 190.090/<0.001 | 115.130/<0.001 | 458.756/<0.001 | 62.230/<0.001 |
| $F/P$ 观察组内值 | | 427.525/<0.001 | 81.619/<0.001 | 799.243/<0.001 | 289.028/<0.001 |
| $t/P$ 术后 1 个月组间值 | | 7.585/<0.001 | 8.496/<0.001 | 14.643/<0.001 | 9.080/<0.001 |
| $t/P$ 术后 3 个月组间值 | | 11.465/<0.001 | 13.586/<0.001 | 14.646/<0.001 | 12.533/<0.001 |

残留可诱发持续性颅内炎性反应,而传统短周期间断引流模式难以彻底清除颅内炎性病灶,是导致该病临床疗效欠佳、术后并发症高发、预后不良的核心病理机制[10-11]。本研究创新性开展前瞻性随机对照研究,系统对比传统颅骨钻孔短程引流与腹壁长程外引流的临床应用价值,突破既往研究单一术式改良的局限性,结合儿童颅脑解剖特点、炎性积液病理进展机制及临床诊疗核心痛点,深度剖析 2 种术式疗效与安全性差异的内在机制,并结合国内外相关研究成果开展佐证分析,为临床术式选择提供客观数据支撑。

本研究结果显示,2 组患儿手术时间、术中出血量差异无统计学意义,证实 2 种术式术中操作难度与创伤程度基本一致,与既往相关研究结论相互印证,提示腹壁外引流术未增加术中操作风险,具备良好的临床应用基础与可行性[12]。但 2 组患儿术后核心疗效、安全性指标存在显著差异,其根本原因在于 2 种术式的引流模式与抗感染防护机制存在本质区别。传统颅骨钻孔引流术经头皮短通道置管,受头皮血供有限、局部皮肤张力较高、逆行感染风险大等因素制约,引流管安全留置时长无法超过 7 d。而儿童化脓性脑膜炎继发的硬膜下积液炎性渗出周期多为 3~8 周,短期引流仅能快速缓解急性期颅内高压症状,无法持续清除后期缓慢渗出的炎性积液、坏死组织及病原菌,颅内残余炎性物质可持续刺激脑膜,导致炎性反应迁延不愈,这也是对照组二次手术率居高不下的关键原因,该病理特征与国内学者提出的颅内感染性积液需长程引流的诊疗理念高度契合[13]。

相较于传统颅骨钻孔外引流术,腹壁外引流术通过构建长度超 40 cm 的颅骨-腹壁皮下长隧道,从解剖结构层面重构了颅内引流的防护体系,彻底优化了传统引流术的核心缺陷[14]。腹壁皮肤组织结构致密、皮下脂肪层丰厚,可形成多层物理防护屏障,有效阻断外界病原菌经引流通道逆行侵入颅内,从根源降低颅内感染发生风险[15]。同时,长皮下隧道支撑的长周期安全置管模式,可精准匹配儿童炎性积液的自然渗出周期,实现匀速、持续性的颅内积液引流,不间断清除硬膜下腔残留的病原菌、炎性渗出物及坏死组织,有效降低颅内炎性负荷,平稳调控颅内压力,为受损脑膜修复、颅内微环境稳态重建提供充足的时间与稳定的生理条件[16]。该治疗机制精准靶向儿童化脓性脑膜炎合并硬膜下积液的核心治疗需求,是观察组患儿颅内压、脑脊液炎性指标、积液消退效果显著优于对照组的根本原因。

本研究疗效结果与既往腹壁外引流治疗儿童颅内积液的相关研究结论一致[17],且本研究进一步细化术后 1、3 个月的影像学与脑脊液动态量化指标,补充了 2 种术式远期预后的对照数据,弥补了既往研究多聚焦短期疗效、缺乏远期量化对比的研究短板。传统间断换管引流模式虽可短期改善患儿临床症状,但反复手术操作会持续损伤儿童未发育成熟的头皮、颅骨及硬膜组织,易诱发局部组织粘连、头皮感染等并发症,同时间断引流造成的积液残留、炎性反应反复刺激,会大幅提升患儿远期神经功能后遗症的发生风险,与本研究中对照组高并发症发生率、低积液完全消退率的研究结果相互印证[18]。

在手术安全性层面,观察组仅出现轻微非感染性并发症,无颅内感染、切口感染等严重不良事件,安全优势极为突出。传统术式多次换管操作会持续破坏头皮皮肤屏障,打破颅内无菌生理环境,且间断引流易造成管路分泌物淤积,进而诱发导管堵塞、颅内感染等并发症[19]。而腹壁引流切口位置隐蔽,术后肢体活动牵拉刺激小,创口愈合速度更快,长皮下隧道的物理隔离作用可有效规避逆行性颅内感染,同时长程持续引流可避免管路分泌物淤积,降低导管堵塞风险,完全契合儿童

颅脑疾病微创、低损伤、高安全的临床治疗原则[20]。

本研究存在单中心、样本量有限、随访周期较短的固有局限性，研究结果仅能反映短期临床疗效与安全性。后续可开展多中心、大样本的随机对照研究，延长术后随访周期，进一步探究该术式对患儿远期神经发育、预后恢复的长期保护效果，完善该术式的临床应用体系。

## 4　结　论

综上所述，在儿童化脓性脑膜炎合并硬膜下积液的临床治疗中，腹壁外引流技术相较于传统颅骨钻孔外引流术具备显著的临床优势。该术式通过构建长距离皮下隧道，实现了颅内积液的长周期、持续性、安全性引流，可精准匹配该病炎性渗出的病理周期，有效清除颅内炎性病灶、调控颅内压力、改善脑脊液炎性指标，大幅提升积液完全消退率与临床治疗总有效率。同时，该术式可有效减少二次手术干预，规避传统反复换管带来的手术创伤与感染风险，显著降低术后并发症发生率，改善患儿近期预后。2 种术式术中创伤无明显差异，且腹壁外引流术适配儿童颅脑生理特点，微创安全、疗效稳定，可有效弥补传统颅骨钻孔引流术的临床短板，具备较高的临床推广与应用价值。

**利益冲突**：所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

丛德友：设计研究方案，实施研究过程，论文撰写；李大鹏：实施研究过程，资料搜集整理，论文修改；王文生：提出研究思路，分析试验数据，论文审核；李清晨：进行统计学分析；王志兵：课题设计，论文撰写

**参考文献**


[1] Smyth M, Diaz M, Saylor D. Chronic meningitis: Diagnostic and therapeutic challenges[J]. Curr Opin Infect Dis, 2025, 38(3): 252-260. DOI: 10.1097/QCO.0000000000001107.

[2] Yang RX, Chen B, Zhang Y, et al. Development of subdural empyema from subdural effusion after suppurative encephalitis: A case report[J]. World J Clin Cases, 2023, 11(10): 2315-2320. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i10.2315.

[3] Gavrilovska AD, Veljanovski H, Jovchevski R. Successful treatment of pan-drug resistant Acinetobacter baumanni meningitis/ventriculitis following craniotomy and external ventricular drainage: A case repotr[J]. J Surg Case Rep, 2024, 2024(9): rjae603. DOI: 10.1093/jscr/rjae603.

[4] Grille P, Biestro A, Rekate HL. Intracranial hypertension with patent basal cisterns: Controlled lumbar drainage as a therapeutic option. Selected case series[J]. Neurocrit Care, 2024, 40(3): 1070-1082. DOI: 10.1007/s12028-023-01878-z.

[5] Kinaci A, Slot EMH, Kollen M, et al. Risk factors and management of incisional cerebrospinal fluid leakage after craniotomy: A retrospective international multicenter study[J]. Neurosurgery, 2023, 92(6): 1177-1182. DOI: 10.1227/neu.0000000000002345.

[6] 刘金瑜，张云鹤，杜晓艳，等. 脑室经腹壁外引流术治疗婴儿脑室内出血后脑积水和感染性脑积水的疗效[J]. 深圳中西医结合杂志，2023，33(8)：82-84. DOI：10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.08.026.

[7] 余芳，顾硕，李爱萍，等. 颅脑外伤后高压氧介入时间对患者格拉斯哥昏迷量表评分和功能独立性评定评分影响的临床研究[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志，2015，22(1)：41-44. DOI：10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2015.01.012.

[8] 胡亚美，江载芳.诸福棠实用儿科学[M].北京：人民卫生出版社，2002：912-926.

[9] 袁磊，赖兰敏，陈嫱. 宏基因组测序技术辅助诊断人型支原体及解脲支原体共同感染的成人脑膜炎的临床研究[J]. 检验医学与临床，2024，21(7)：980-982，986. DOI：10.3969/j.issn.1672-9455.2024.07.025.

[10] 程杨，周建军，赵雪灵，等. 软性神经内镜治疗婴幼儿化脓性脑膜炎合并硬膜下积液的疗效观察[J]. 中华神经外科杂志，2022，38(6)：580-585. DOI：10.3760/cma.j.cn112050-20220108-00016.

[11] 潘栋超，刘东升，傅继弟. 脑室-腹壁皮下隧道长时程外引流治疗感染性脑积水的回顾性分析[J]. 临床神经外科杂志，2022，19(4)：453-457. DOI：10.3969/j.issn.1672-7770.2022.04.019.

[12] 陈世超，冯恩山，李培亮，等. 脑室-腹壁长程外引流术和二期脑室-腹腔分流术在神经外科中的应用体会[J]. 中华神经外科杂志，2021，37(7)：711-712. DOI：10.3760/cma.j.cn112050-20200821-00463.

[13] 朱雪丽，杨堃，王丽芸. 脑出血患者血肿穿刺引流术后颅内感染的病原菌特点及危险因素[J]. 广西医学，2023，45(6)：651-655，685. DOI：10.11675/j.issn.0253-4304.2023.06.07.

[14] 钱腾达，郑锡凤，付家驹，等. 术前地塞米松联合神经内镜下脑血肿引流术治疗分隔型慢性硬膜下血肿的疗效[J]. 中华创伤杂志，2026，42(2)：159-166. DOI：10.3760/cma.j.cn501098-20251028-00627.

[15] 张向辉，张瑞山，张卫民，等. 多场景人工智能系统支持下血肿引流术在伴有显著神经功能损伤小量高血压性丘脑出血治疗中的应用[J]. 中国神经精神疾病杂志，2025，51(8)：455-461. DOI：10.3969/j.issn.1002-0152.2025.08.002.

[16] Karagyozov P, El-Atrebi K, Boeva I, et al. Cholangioscopy-guided lithotripsy in the treatment of difficult bile ducts stones - Bulgarian and Egyptian experience[J]. Folia Med (Plovdiv), 2023, 65(4): 582-588. DOI: 10.3897/folmed.65.e84828.

[17] Brain E, Geraghty RM, Tzelves L, et al. Does pre-stenting influence outcomes of shockwave lithotripsy? A systematic review and Meta-analysis[J]. BJU Int, 2024, 134(1): 22-30. DOI: 10.1111/bju.16219.

[18] Brain E, Geraghty RM, Tzelves L, et al. Outcomes of alpha-blockers as medical expulsive therapy following shockwave lithotripsy: A systematic review and Meta-analysis[J]. BJU Int, 2023, 131(4): 424-433. DOI: 10.1111/bju.15901.

[19] McGuigan S, Evered L, Silbert B, et al. Comparison of the spectral features of the frontal electroencephalogram in patients receiving xenon and sevoflurane general anesthesia[J]. Anesth Analg, 2021, 133(5): 1269-1279. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005608.

[20] 张晨，廖宏森，李浩甲，等. THRIVE 联合 i-gel 喉罩在经输尿管软镜碎石术中延长无通气氧合时间[J]. 南方医科大学学报，2023，43(9)：1599-1605. DOI：10.12122/j.issn.1673-4254.2023.09.18.


（收稿日期：2026-06-15）

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.015

论著 · 临床

# 血清维生素 D、PON1、NRP-1 与难治性哮喘患儿肺功能、免疫功能及预后相关性研究

王丽丽，王继，李明，郝芮

基金项目：云南省科技计划项目（2023FL196）

作者单位：650000　云南省昆明市儿童医院呼吸内科
通信作者：郝芮，E-mail：330381652@qq.com

【摘　要】 **目的**　分析血清维生素 D、对氧磷酶 1（PON1）、神经纤毛蛋白-1（NRP-1）与难治性哮喘患儿肺功能、免疫功能及预后的相关性。**方法**　选取 2022 年 1 月—2025 年 2 月昆明市儿童医院呼吸内科治疗的难治性哮喘患儿 103 例作为难治组，另纳入同期普通哮喘患儿 100 例为普通组、健康体检儿童 100 例为健康对照组，基于儿童哮喘控制测试（C-ACT）评分将难治组患儿分为不良亚组 31 例与良好亚组 72 例。使用超高效液相色谱串联质谱法测定血清维生素 D 水平，ELISA 法检测血清 PON1、NRP-1 水平；Pearson 法分析难治性哮喘患儿血清维生素 D、PON1、NRP-1 水平与肺功能及免疫功能指标的相关性；受试者工作特征（ROC）曲线分析血清维生素 D、PON1、NRP-1 水平对难治性哮喘患儿预后不良的预测价值；决策曲线评估血清维生素 D、PON1、NRP-1 联合预测模型的临床应用性。**结果**　健康对照组、普通组、难治组血清维生素 D、PON1 水平依次降低，血清 NRP-1 水平依次升高（$F/P$ = 864.752/<0.001、1 364.062/<0.001、737.555/<0.001）。不良亚组患儿血清维生素 D、PON1 水平低于良好亚组，血清 NRP-1 水平高于良好亚组（$t/P$ = 7.995/<0.001、8.328/<0.001、7.410/<0.001）。健康对照组、普通组、难治组 $FEV_1$/FVC、PEF、FEF75 水平依次降低（$F/P$ = 172.927/<0.001、178.183/<0.001、622.232/<0.001）；健康对照组、普通组、难治组 IgE、IgG、$CD8^+$ 水平依次升高，$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 水平依次降低（$F/P$ = 170.976/<0.001、905.447/<0.001、36.972/<0.001、86.472/<0.001、207.436/<0.001）。血清维生素 D、PON1 水平分别与 $FEV_1$/FVC、PEF、FEF75、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 呈正相关，与 IgE、IgG、$CD8^+$ 呈负相关（$P$<0.01），血清 NRP-1 水平与 $FEV_1$/FVC、PEF、FEF75、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 呈负相关，与 IgE、IgG、$CD8^+$ 呈正相关（$P$<0.01）。血清维生素 D、PON1、NRP-1 水平单独及三者联合预测难治性哮喘患儿预后不良的曲线下面积（AUC）分别为 0.819、0.831、0.791、0.938，三者联合预测的 AUC 大于各指标单独检测（$Z/P$ = 2.852/<0.001、2.479/<0.001、3.022/<0.001）；风险阈值范围在 0.05～0.25、0.28～0.80 时，血清维生素 D、PON1、NRP-1 联合预测难治性哮喘患儿预后不良的净收益最高。**结论**　难治性哮喘患儿血清维生素 D、PON1 水平降低，NRP-1 水平升高，与肺功能指标、免疫功能指标有关，三者联合对难治性哮喘患儿预后具有一定的预测价值。

【关键词】 难治性哮喘；维生素 D；对氧磷酶 1；神经纤毛蛋白-1；肺功能；免疫功能；儿童
【中图分类号】 R725.6　　【文献标识码】 A

**Study on the correlation between serum vitamin D, PON1, NRP-1 and pulmonary function, immune function, prognosis in children with refractory asthma**

*Wang Lili, Wang Ji, Li Ming, Hao Rui. Department of Respiratory Medicine, Kunming Children's Hospital, Yunnan, Kunming* 650000, *China*

*Funding program: Yunnan Provincial Science and Technology Programme* (2023*FL*196)

*Corresponding author: Hao Rui, E-mail:* 330381652@*qq.com*

【**Abstract**】 **Objective**　To analyze the correlation between serum vitamin D, paraoxonase 1 (PON1), and neuropilin-1 (NRP-1) and pulmonary function, immune function, and prognosis in children with refractory asthma. **Methods**　A total of 103 children with refractory asthma who were treated in the Department of Respiratory Medicine at Kunming Children's Hospital between January 2022 and February 2025 were selected to form the refractory group. Additionally, 100 children with ordinary asthma were included in the ordinary group, and 100 healthy children in the healthy group. Based on the Childhood Asthma Control Test (C-ACT) scores, children in the refractory group were divided into a poor prognosis subgroup (31 cases) and a good prognosis subgroup (72 cases). Serum vitamin D level was determined by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, and serum PON1 and NRP-1 levels were detected by ELISA. Pearson correlation analysis was

performed to evaluate the relationships between serum vitamin D, PON1, NRP-1 levels and pulmonary function and immune function indicators in the refractory group. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to assess the predictive value of serum vitamin D, PON1, and NRP-1 for prognosis in children with refractory asthma. Decision curve analysis was employed to evaluate the clinical applicability of the prediction model. **Results** Serum vitamin D and PON1 levels decreased progressively across the healthy, ordinary, and refractory groups, while serum NRP-1 levels increased in the same order (*F/P*=864.752/<0.001, 1364.062/<0.001, 737.555/<0.001). Children in the poor prognosis subgroup had significantly lower serum vitamin D and PON1 levels and significantly higher serum NRP-1 levels compared to those in the good prognosis subgroup (*t/P*=7.995/<0.001, 8.328/<0.001, 7.410/<0.001). Levels of $FEV_1$/FVC, PEF, and FEF75 decreased progressively across the healthy, ordinary, and refractory groups (*F/P*=172.927/<0.001, 178.183/<0.001, 622.232/<0.001). IgE, IgG, and $CD8^+$ levels increased progressively across the healthy, ordinary, and refractory groups, while $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ ratio decreased progressively (*F/P*=170.976/<0.001, 905.447/<0.001, 36.972/<0.001, 86.472/<0.001, 207.436/<0.001). Serum vitamin D and PON1 were positively correlated with $FEV_1$/FVC, PEF, FEF75, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ ratio, and negatively correlated with IgE, IgG, and $CD8^+$(vitamin D: *r/P*=0.412/<0.001, 0.395/<0.001, 0.347/<0.001, 0.377/<0.001, 0.402/<0.001, −0.408/<0.001, −0.365/<0.001, −0.398/<0.001; PON1: *r/P*=0.408/<0.001, 0.383/<0.001, 0.366/<0.001, 0.389/<0.001, 0.392/<0.001, −0.412/<0.001, −0.376/<0.001, −0.415/<0.001). Serum NRP-1 was negatively correlated with $FEV_1$/FVC, PEF, FEF75, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ ratio, and positively correlated with IgE, IgG, and $CD8^+$(*r/P*=−0.385/<0.001, −0.401/<0.001, −0.423/<0.001, −0.374/<0.001, −0.405/<0.001, 0.405/<0.001, 0.388/<0.001, 0.382/<0.001). The AUCs for predicting poor prognosis in children with refractory asthma using serum vitamin D, PON1, NRP-1 alone, and their combination were 0.819, 0.831, 0.791, and 0.938, respectively. The combined prediction had the highest AUC, significantly outperforming each individual marker (*Z/P*=2.852/<0.001, 2.479/<0.001, 3.022/<0.001). When the risk threshold ranged from 0.05 to 0.25 or 0.28 to 0.80, the combined prediction of serum vitamin D, PON1, and NRP-1 yielded the highest net benefit in predicting prognosis, outperforming individual marker assessments. **Conclusion** Serum vitamin D and PON1 levels are decreased, while NRP-1 levels are elevated in children with refractory asthma, and these changes are associated with pulmonary function and immune function indicators. The combination of these three markers has predictive value for the prognosis of children with refractory asthma.

【**Key words**】 Refractory asthma; Vitamin D; Paraoxonase 1; Neuropilin-1; Pulmonary function; Immune function; Children

支气管哮喘(简称哮喘)是儿童期最常见的慢性疾病之一,我国 14 岁以下儿童哮喘患病率约为 2.27%,普遍高于成人[1]。尽管其诊断和管理取得重大进展,但仍有部分患儿病情控制不佳,从而进展为难治性哮喘[2]。难治性哮喘住院率高、治疗难度大,但其发病机制尚不明确,有报道称可能与持续性炎性反应、气道重塑、皮质类固醇耐药性等有关[3]。研究显示,维生素 D 缺乏可导致气道高反应性增加、肺功能下降及皮质类固醇反应减退,加重儿童哮喘发作;补充维生素 D 则可减少随访期间哮喘复发[4-5]。对氧磷酶 1(paraoxonase 1,PON1)具有抑制气道炎性反应、气道重塑的重要作用,研究发现,腹腔内和鼻内给予 PON1 可显著降低支气管肺泡灌洗液中气道高反应性、气道炎性反应及 IgE 水平[6]。神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1,NRP-1)在免疫系统、呼吸系统疾病中担任关键角色,其血清水平升高与哮喘严重程度有关[7]。尽管既往研究发现维生素 D、PON1、NRP-1 与气道炎性反应、哮喘具有一定的联系,但关于三者联合与难治性哮喘患儿肺功能、免疫功能、预后关系的报道较少。鉴于此,本研究主要分析难治性哮喘患儿血清维生素 D、PON1、NRP-1 水平及其与肺功能、免疫功能、预后的联系,报道如下。

## 1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2022 年 1 月—2025 年 2 月昆明市儿童医院呼吸内科治疗的难治性哮喘患儿 103 例作为难治组,另纳入同期普通哮喘患儿 100 例为普通组、健康体检儿童 100 例为健康对照组。哮喘家族史比例比较,健康对照组<普通组<难治组(*P*<0.01),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(KKY2021-010-1902),受试儿童法定监护人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符合儿童支气管哮喘和难治性哮喘诊断标准[8-9];②年龄<14 岁;③临床资料完整。(2)排除标准:①具有严重的脏器功能障碍;②合并间质性肺疾病,或呼吸道解剖结构异常;③近 3 个月有免疫抑制剂使用史;④合并其他发作期过敏性疾病者;⑤合并先天性心脏病;⑥合并急性感染性疾病者;⑦具有肺部手术史;⑧随访未完成者。

**表 1**　健康对照组、普通组、难治组临床资料比较

**Tab.1**　Comparison of clinical data between the healthy group, the general group and the refractory group

| 项　目 | | 健康对照组($n$=100) | 普通组($n$=100) | 难治组($n$=103) | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性别[例(%)] | 男 | 54(54.00) | 51(51.00) | 52(50.49) | 0.291 | 0.865 |
| | 女 | 46(46.00) | 49(49.00) | 51(49.51) | | |
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | | 8.46±1.75 | 8.24±1.63 | 8.01±1.61 | 1.856 | 0.158 |
| 体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m$^2$) | | 16.44±2.51 | 16.83±2.58 | 17.17±2.66 | 2.025 | 0.134 |
| 病程($\bar{x}\pm s$,月) | | - | 22.91±3.17 | 23.05±3.48 | 0.299 | 0.765 |
| 哮喘家族史[例(%)] | | 6(6.00) | 19(19.00) | 26(25.24) | 13.922 | 0.001 |
| 饲养动物[例(%)] | | 36(36.00) | 39(39.00) | 41(39.81) | 0.343 | 0.842 |
| 药/食物过敏[例(%)] | | - | 12(12.00) | 10(9.71) | 0.276 | 0.600 |
| 尘螨过敏[例(%)] | | - | 48(48.00) | 57(55.4) | 1.095 | 0.295 |
| 合并鼻炎或鼻窦炎[例(%)] | | - | 19(19.00) | 26(23.01) | 1.146 | 0.284 |
| 分期[例(%)] | 急性发作期 | - | 33(33.00) | 41(39.42) | 0.910 | 0.340 |
| | 非急性发作期 | - | 67(67.00) | 63(60.58) | | |

1.3　观测指标与方法

1.3.1　血清维生素 D、PON1、NRP-1 检测：于患儿入院后且治疗前/健康儿童入组当日，采集其空腹外周血 5 ml，离心留取血清待测。采用超高效液相色谱串联质谱法检测维生素 D 水平，ELISA 法检测 PON1（上海博尔森公司试剂盒，货号 BES1239K）、NRP-1（武汉菲越公司试剂盒，货号 FY-EH5327）水平。

1.3.2　肺功能指标测定：使用肺功能仪（德国耶格，型号：Master-Screen）对受试者进行肺功能检测，肺功能指标包括：第一秒用力呼气容积占用力肺活量百分比（$FEV_1$/FVC）、最大呼气流速峰值（PEF）、用力呼气 75%流速（FEF75），测量 3 次，取均值。

1.3.3　免疫功能指标测定：采用 ELISA 法检测血清免疫球蛋白 E（IgE）、IgG 水平（武汉菲恩公司试剂盒，货号 EH0416、EH0417）。采用流式细胞仪（美国安捷伦公司产品，型号 NovoCyte Advanteon）检测全血 $CD4^+$、$CD8^+$水平并计算 $CD4^+/CD8^+$。

1.3.4　预后评估：于治疗第 6 个月，采用门诊复查方式进行儿童哮喘控制测试（C-ACT）评分[10]。测评表包含 7 个方面，由儿童自主作答（前 4 个）和家长协同作答（后 3 个）组成，共 27 分，分数越低，患儿哮喘控制越差。基于 C-ACT 评分结果，将 C-ACT 评分<20 分患儿纳入不良亚组（31 例），≥20 分纳入良好亚组（72 例）。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或构成比（%）表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验；符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，2 组间比较采用独立样本 $t$ 检验，多组间比较采用 $F$ 检验；Pearson 法分析难治性哮喘患儿血清维生素 D、PON1、NRP-1 水平与肺功能及免疫功能指标的相关性；受试者工作特征（ROC）曲线分析血清维生素 D、PON1、NRP-1 水平对难治性哮喘患儿预后不良的预测价值；决策曲线评估血清维生素 D、PON1、NRP-1 联合预测模型的临床应用性。$P$<0.05 为差异有统计学意义。

## 2　结　果

2.1　3 组血清维生素 D、PON1、NRP-1 水平比较　健康对照组、普通组、难治组血清维生素 D、PON1 水平依次降低，血清 NRP-1 水平依次升高，差异均有统计学意义（$P$ 均<0.01），见表 2。

**表 2**　健康对照组、普通组、难治组血清维生素 D、PON1、NRP-1 水平比较　($\bar{x}\pm s$)

**Tab.2**　Comparison of serum vitamin D, PON1 and NRP-1 levels between the healthy group, the general group and the refractory group

| 组　别 | 例数 | 维生素 D (μg/L) | PON1 (μg/L) | NRP-1 (ng/L) |
|---|---|---|---|---|
| 健康对照组 | 100 | 30.67±4.81 | 25.54±3.69 | 19.29±3.13 |
| 普通组 | 100 | 15.14±2.37[a] | 13.37±1.85[a] | 37.88±6.19[a] |
| 难治组 | 103 | 13.01±1.98[ab] | 7.75±1.22[ab] | 51.31±7.60[ab] |
| $F$ 值 | | 864.752 | 1 364.062 | 737.555 |
| $P$ 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注：与健康对照组比较，[a]$P$<0.05；与普通组比较，[b]$P$<0.05。

2.2　不同预后患儿血清维生素 D、PON1、NRP-1 水平比较　不良亚组患儿血清维生素 D、PON1 水平低于良好亚组，血清 NRP-1 水平高于良好亚组（$P$ 均<0.01），见表 3。

2.3　3 组肺功能指标比较　健康对照组、普通组、难治组 $FEV_1$/FVC、PEF、FEF75 水平依次降低，差异均有统计学意义（$P$ 均<0.01），见表 4。

2.4　3 组免疫功能指标比较　健康对照组、普通组、难治组 IgE、IgG、$CD8^+$水平依次升高，$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平依次降低，差异均有统计学意义（$P$ 均<

0.01)，见表 5。

**表 3**　良好亚组与不良亚组血清维生素 D、PON1、NRP-1 水平比较　($\bar{x}\pm s$)

**Tab.3**　Comparison of serum vitamin D, PON1 and NRP-1 levels between children in the poor-outcome subgroup and good-outcome subgroup

| 组　别 | 例数 | 维生素 D (μg/L) | PON1 (μg/L) | NRP-1 (ng/L) |
|---|---|---|---|---|
| 良好亚组 | 72 | 14.05±2.16 | 8.42±1.39 | 47.66±7.13 |
| 不良亚组 | 31 | 10.61±1.57 | 6.18±0.84 | 59.80±8.69 |
| *t* 值 | | 7.995 | 8.328 | 7.410 |
| *P* 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

**表 4**　健康对照组、普通组、难治组肺功能指标比较　($\bar{x}\pm s$)

**Tab.4**　Comparison of pulmonary function parameters between the healthy group, the general group and the refractory group

| 组　别 | 例数 | $FEV_1$/FVC (%) | PEF (L/s) | FEF75 (L/s) |
|---|---|---|---|---|
| 健康对照组 | 100 | 83.16±4.02 | 6.11±0.87 | 3.14±0.69 |
| 普通组 | 100 | 76.43±8.57[a] | 5.54±1.12[a] | 1.29±0.35[a] |
| 难治组 | 103 | 62.58±10.18[ab] | 3.69±0.86[ab] | 1.02±0.23[ab] |
| *F* 值 | | 172.927 | 178.183 | 622.232 |
| *P* 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注：与健康对照组比较，[a]*P*<0.05；与普通组比较，[b]*P*<0.05。

2.5　难治性哮喘患儿血清维生素 D、PON1、NRP-1 水平与肺功能及免疫功能指标的相关性分析　血清维生素 D、PON1 水平分别与 $FEV_1$/FVC、PEF、FEF75、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$呈正相关，与 IgE、IgG、$CD8^+$呈负相关(*P* 均<0.01)；血清 NRP-1 水平与 $FEV_1$/FVC、PEF、FEF75、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$呈负相关，与 IgE、IgG、$CD8^+$呈正相关(*P* 均<0.01)，见表 6。

2.6　血清维生素 D、PON1、NRP-1 水平预测难治性哮喘患儿预后不良的价值　绘制血清维生素 D、PON1、NRP-1 水平预测难治性哮喘患儿预后不良的 ROC 曲线，并计算曲线下面积(AUC)，结果显示：血清维生素 D、PON1、NRP-1 水平单独及三者联合预测难治性哮喘患儿预后不良的 AUC 分别为 0.819、0.831、0.791、0.938，三者联合预测的 AUC 优于各指标单独检测($Z/P$=2.852/<0.001、2.479/<0.001、3.022/<0.001)，见表 7、图 1。

**表 6**　难治性哮喘患儿血清维生素 D、PON1、NRP-1 水平与肺功能及免疫功能指标的相关性

**Tab.6**　Relationship between serum vitamin D, PON1 and NRP-1 levels and indicators of lung function and immune function in the refractory group

| 指　标 | 维生素 D | | PON1 | | NRP-1 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | *r* 值 | *P* 值 | *r* 值 | *P* 值 | *r* 值 | *P* 值 |
| $FEV_1$/FVC | 0.412 | <0.001 | 0.408 | <0.001 | −0.385 | <0.001 |
| PEF | 0.395 | <0.001 | 0.383 | <0.001 | −0.401 | <0.001 |
| FEF75 | 0.347 | <0.001 | 0.366 | <0.001 | −0.423 | <0.001 |
| IgE | −0.408 | <0.001 | −0.412 | <0.001 | 0.405 | <0.001 |
| IgG | −0.365 | <0.001 | −0.376 | <0.001 | 0.388 | <0.001 |
| $CD4^+$ | 0.377 | <0.001 | 0.389 | <0.001 | −0.374 | <0.001 |
| $CD8^+$ | −0.398 | <0.001 | −0.415 | <0.001 | 0.382 | <0.001 |
| $CD4^+/CD8^+$ | 0.402 | <0.001 | 0.392 | <0.001 | −0.405 | <0.001 |

**表 7**　血清维生素 D、PON1、NRP-1 水平预测难治性哮喘患儿预后不良的价值

**Tab.7**　Comparison of the predictive value of serum vitamin D, PON1 and NRP-1 in predicting poor outcomes in children with refractory asthma

| 指　标 | 最佳截断值 | *AUC* | 95%*CI* | 敏感度 | 特异度 | 约登指数 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 维生素 D | 12.66 μg/L | 0.819 | 0.731~0.906 | 0.903 | 0.736 | 0.639 |
| PON1 | 7.42 μg/L | 0.831 | 0.753~0.909 | 0.871 | 0.750 | 0.621 |
| NRP-1 | 54.88 ng/L | 0.791 | 0.688~0.893 | 0.645 | 0.889 | 0.534 |
| 三者联合 | | 0.938 | 0.893~0.983 | 0.968 | 0.764 | 0.732 |

2.7　血清维生素 D、PON1、NRP-1 联合预测模型的临床应用性分析　风险阈值范围在 0.05~0.25、0.28~0.80时，血清维生素 D、PON1、NRP-1 联合预测难治性哮喘患儿预后不良的净收益最高，明显优于单独指标检测，见图 2。

**表 5**　健康对照组、普通组、难治组免疫功能指标比较　($\bar{x}\pm s$)

**Tab.5**　Comparison of immune function indicators between the healthy group, the general group and the refractory group

| 组　别 | 例数 | IgE(IU/ml) | IgG(g/L) | $CD4^+$(%) | $CD8^+$(%) | $CD4^+/CD8^+$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 健康对照组 | 100 | 75.67±14.38 | 12.42±1.59 | 41.77±6.18 | 21.23±4.15 | 1.84±0.31 |
| 普通组 | 100 | 115.41±21.64[a] | 36.18±5.81[a] | 37.19±5.33[a] | 25.07±4.63[a] | 1.46±0.25[a] |
| 难治组 | 103 | 127.96±25.27[ab] | 39.53±6.02[ab] | 31.46±5.25[ab] | 26.98±5.61[ab] | 1.09±0.22[ab] |
| *F* 值 | | 170.976 | 905.447 | 86.472 | 36.972 | 207.436 |
| *P* 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注：与健康对照组比较，[a]*P*<0.05；与普通组比较，[b]*P*<0.05。

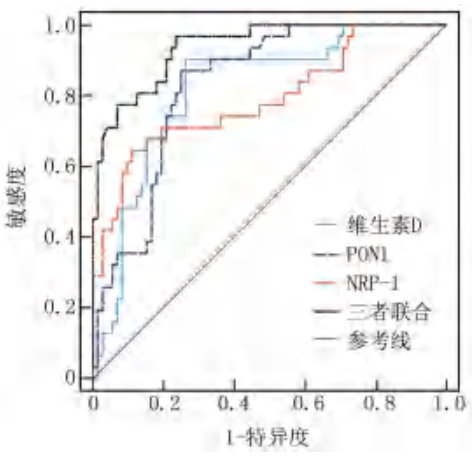



**图 1**　血清维生素 D、PON1、NRP-1 预测难治性哮喘患儿预后不良的 ROC 曲线

**Fig.1**　ROC curve for serum vitamin D, PON1 and NRP-1 in predicting poor prognosis in children with refractory asthma

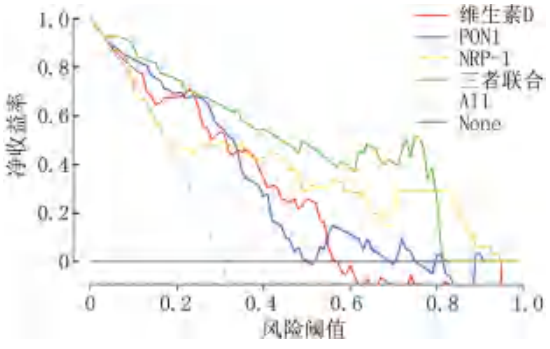



**图 2**　血清维生素 D、PON1、NRP-1 联合预测模型的决策曲线

**Fig.2**　Decision curve analysis for the predictive models of serum vitamin D, PON1 and NRP-1

## 3　讨　论

难治性哮喘的主要特征是使用常规哮喘管理方法无法有效控制病情，同时伴不可逆气道狭窄、气道重塑等病理改变，严重影响患儿生理健康[11]。本研究结果显示，健康对照组、普通组、难治组肺功能指标 $FEV_1$/FVC、PEF、FEF75 及免疫指标 $CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 水平依次降低，IgE、IgG、$CD8^+$ 水平依次升高，提示哮喘患儿出现肺功能下降、免疫功能紊乱及 1 型辅助性 T 细胞（Th1）/Th2 失衡现象，其中以难治性哮喘患儿肺功能损伤、免疫功能下降最为严重，与李青等[12]研究结果一致。因此，寻找与难治性哮喘患儿肺功能与免疫功能相关生物指标尤为重要。

维生素 D 在调节骨骼钙磷代谢方面具有重要作用。近期研究显示，维生素 D 缺乏与哮喘发生及恶化风险增加存在一定关联，其可通过影响肺部发育、调节免疫反应及促进气道平滑肌重塑等途径，参与哮喘的发病机制[13-14]。在重度哮喘儿童和青少年中，维生素 D 水平明显低于轻、中度哮喘患儿，且维生素 D 不足者发生重度哮喘患病风险更高[15]。本研究与上述研究结果相符，健康对照组、普通组、难治组血清维生素 D 水平依次降低，且血清维生素 D 水平与 $FEV_1$/FVC、PEF、FEF75、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 呈正相关，与 IgE、IgG、$CD8^+$ 呈负相关，提示维生素 D 水平可反映哮喘病情进展，并与肺功能下降、免疫功能紊乱有关。既往研究显示，维生素 D 缺乏与哮喘患者病死率升高显著相关[16]。而常规治疗联合补充维生素 D，可显著改善哮喘患儿免疫功能，提高 $CD3^+$、$CD4^+$ 水平与 $CD4^+/CD8^+$ 比值，抑制炎性反应，从而显著降低哮喘复发率[17]。本研究中，不良亚组血清维生素 D 水平低于良好亚组，与上述研究结果相似。其机制可能是，气道狭窄、气道阻力增加及 Th1/Th2 失衡、IgE 和嗜酸性粒细胞产生是哮喘发病的重要机制，而维生素 D 升高可通过抗气道平滑肌增生、调控免疫反应，进一步促进抗炎细胞因子释放，改善患儿预后[13]。

PON1 是一种钙依赖性水解酶，其基因位于 3 号染色体长臂，具有抗氧化和抗炎特性，参与心血管疾病、自身免疫性疾病进展[18]。研究表明，PON1 在哮喘患者血清中的表达水平显著下降[19]。使用 PON1 处理后，可显著降低炎性因子释放，并通过上调干扰素-γ、转化生长因子，减轻 Th2 细胞介导的肺部炎性反应[6]。本研究中，健康对照组、普通组、难治组血 PON1 水平依次降低；相关性结果表明，血清 PON1 水平与 $FEV_1$/FVC、PEF、FEF75、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 呈正相关，与 IgE、IgG、$CD8^+$ 呈负相关，与上述研究结果相似。提示 PON1 可能与难治性哮喘患儿病情进展、免疫功能失衡有关。另外，本研究还发现，不良亚组血清 PON1 水平低于良好亚组，提示 PON1 低表达可能会增加难治性哮喘患儿预后不良的风险。其机制可能在于，PON1 低表达通过影响谷胱甘肽和丙二醛表达发挥作用，而谷胱甘肽和丙二醛分别是抗氧化、脂质氧化损伤标志物，在哮喘儿童气道上皮损伤、气道重塑和皮质类固醇耐药中具有重要作用[20-21]。

NRP-1 作为跨膜非酪氨酸激酶糖蛋白受体，参与肺纤维化的发生发展[22]。Lotfi 等[23]研究显示，NRP-1 与信号素-3A 结合后，可通过信号转导上调调节性 T 细胞中叉头框蛋白 P3 表达，促进过敏性疾病小鼠模型发病。敲低肺泡上皮细胞Ⅱ中 NRP-1，可改善炎性级联通路，抑制调节性 T 细胞水平，降低抗炎因子水平，减轻辐射引起的肺损伤[24]。本研究结果显示，血

清 NRP-1 水平比较，健康对照组、普通组、难治组依次升高，良好亚组高于不良亚组，且血清 NRP-1 水平与 $FEV_1$/FVC、PEF、FEF75、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 呈负相关，与 IgE、IgG、$CD8^+$ 呈正相关，表明 NRP-1 与难治性哮喘有关，可能参与肺功能损伤、免疫功能下降等病理机制。另有研究指出，NRP-1 是肺组织中Ⅱ型固有淋巴细胞的特异标志物，蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/NRP-1 信号通路可增强过敏性炎性反应状态下Ⅱ型固有淋巴细胞的免疫反应，导致气道嗜酸性粒细胞增多、患儿对皮质类固醇药物耐药，进而增加患儿哮喘复发风险[25-26]。

本研究还发现，血清维生素 D、PON1、NRP-1 联合预测难治性哮喘患儿预后不良的 AUC 为 0.938，优于各指标单独检测；且该联合预测模型的临床净收益同样高于单独指标检测，提示检测血清维生素 D、PON1、NRP-1 水平有助于临床医师评估难治性哮喘患儿的预后。临床可通过联合检测血清维生素 D、PON1、NRP-1 表达水平，识别难治性哮喘预后高风险患儿，并据此及时干预和提供个性化治疗方案，从而改善患儿预后。

## 4　结　论

综上所述，难治性哮喘患儿血清维生素 D、PON1 水平降低，NRP-1 水平升高，与肺功能指标、免疫功能指标有关，三者联合对难治性哮喘患儿预后具有一定的预测价值。然而，本研究存在一定的局限性：第一，单中心研究且样本量有限，可能导致统计学分析偏倚；第二，关于维生素 D、PON1、NRP-1 在难治性哮喘中的生物学作用机制暂未阐明；此外，研究结论未进行内部及外部验证，可能影响本研究结果的普适性。因此，未来需开展多中心联合、扩大研究规模，进行内部及外部验证，以提高本研究结论的外推性；同时结合细胞或动物实验，深入阐明维生素 D、PON1、NRP-1 在其中的具体作用机制。

**利益冲突**：所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

王丽丽：提出研究方向、研究思路，论文撰写；王继：试验操作、数据分析、论文修改；李明：病例采集、统计学分析、论文修改；郝芮：设计方案、研究指导、论文审核

**参考文献**


[1] Yu J, Xu L, Han A, et al. The epidemiology of asthma in mainland China: A systematic review and meta-analysis[J]. BMC Public Health, 2024, 24(1):2888. DOI: 10.1186/s12889-024-20330-1.

[2] Ragnoli B, Morjaria J, Pignatti P, et al. Dupilumab and tezepelumab in severe refractory asthma: New opportunities[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2022, 13(1):20406223221097327. DOI: 10.1177/20406223221097327.

[3] Ishmael L, Casale T, Cardet JC. Molecular pathways and potential therapeutic targets of refractory asthma[J]. Biology (Basel), 2024, 13(8):583. DOI: 10.3390/biology13080583.

[4] Wang Q, Ying Q, Zhu W, et al. Vitamin D and asthma occurrence in children: A systematic review and Meta-analysis[J]. J Pediatr Nurs, 2022, 62(1):60-68. DOI: 10.1016/j.pedn.2021.07.005.

[5] Fedora K, Setyoningrum RA, Aina Q, et al. Vitamin D supplementation decrease asthma exacerbations in children: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Ann Med, 2024, 56(1): 2400313. DOI: 10.1080/07853890.2024.2400313.

[6] Jung JH, Kang SA, Park JH, et al. Paraoxonase-1 is a pivotal regulator responsible for suppressing allergic airway inflammation through adipose stem cell-derived extracellular vesicles[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(23):12756-12765. DOI: 10.3390/ijms252312756.

[7] Oh JY, Lee CE, Kim SY, et al. Serum neuropilin-1 level may predict airway remodeling based on age and smoking status in asthma[J]. Asia Pac Allergy, 2025, 15(2):63-66. DOI: 10.5415/apallergy.0000000000000192.

[8] 林江涛. 难治性哮喘诊断与处理专家共识[J/OL]. 中华哮喘杂志:电子版, 2011, 5(1): 1-7. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3911.2011.01.001.

[9] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3):167-181. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.03.003.

[10] 顾希茜, 段红梅, 向莉. 儿童哮喘控制测试在门诊定期随访管理中的应用价值[J]. 中华护理杂志, 2014, 49(5):625-628. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2014.05.028.

[11] 闫卫国, 林爽. MAPK1 在难治性哮喘患者中的表达及其免疫调节作用[J]. 免疫学杂志, 2025, 41(6):402-408. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20250059.

[12] 李青, 梁宽, 胡梦娇, 等. 小剂量红霉素联合孟鲁司特钠治疗儿童难治性哮喘对血清炎症因子及 C-ACT 评分的影响[J]. 海南医学, 2023, 34(4):529-533. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2023.04.015.

[13] Salmanpour F, Kian N, Samieefar N, et al. Asthma and vitamin D deficiency: Occurrence, immune mechanisms, and new perspectives[J]. J Immunol Res, 2022, 2022(1):67359. DOI: 10.1155/2022/6735900.

[14] 臧春辉, 李矢云, 张温, 等. 益生菌、维生素 D 辅助孟鲁司特钠治疗肥胖型哮喘患儿的效果及其对 Th17/Treg、T-bet/GATA-3 表达、瘦素的影响[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(2):154-159. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.02.006.

[15] Malheiro APG, Gianfrancesco L, Nogueira RJN, et al. Association between serum Vitamin D levels and asthma severity and control in children and adolescents[J]. Lung, 2023, 201(2):181-187. DOI: 10.1007/s00408-023-00605-x.

[16] Li T, Wang Q, Li Y, et al. Predictive effects of advanced lung cancer inflammation index and serum vitamin D on mortality in patients with asthma[J]. Nutr J, 2025, 24(1):26-32. DOI: 10.1186/s12937-024-01065-6.


（下转 1249 页）

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.016

论著 · 基础

# miR-132-3p 调节 Notch1/Hes1 通路对高脂血症急性胰腺炎大鼠肠道损伤的影响

徐卉,单二波,葛继跃,穆龙龙,张楚,褚亮

基金项目：安徽省高等学校科学研究项目(自然科学类)(2024AH051253)

作者单位：233050　安徽蚌埠,蚌埠市第四人民医院重症康复科(徐卉)；233099　安徽蚌埠,上海市第一人民医院蚌埠医院/蚌埠医科大学第二附属医院普外科(单二波、褚亮),急诊外科(葛继跃、穆龙龙、张楚)

通信作者：褚亮,E-mail:chew8151@163.com

**【摘　要】 目的**　探讨微小 RNA-132-3p(miR-132-3p)调节缺刻基因 1(Notch1)/发状分裂相关增强子 1(Hes1)通路对高脂血症急性胰腺炎(HLAP)大鼠肠道损伤的影响。**方法**　2025 年 3—6 月于蚌埠医科大学动物实验中心进行实验。将造模成功的 HLAP 大鼠 72 只随机分为 HLAP 组、NC agomir 组(腹腔注射 50 mg/kg NC agomir)、miR-132-3p agomir 组(腹腔注射 50 mg/kg miR-132-3p agomir)、JFC 组(腹腔注射 50 mg/kg miR-132-3p agomir+灌胃 0.5 mg/kg 的 JFC),每组 18 只。另选择 18 只大鼠为 sham 组,sham 组和 HLAP 组腹腔注射和灌胃等量生理盐水。双荧光素酶报告基因实验验证 miR-132-3p 与 Notch1 的相互作用;检测各组大鼠血清中淀粉酶(AMY)、脂肪酶(LPS)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平;ELISA 试剂盒检测大鼠血清中白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-18、二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸(D-Lac)水平;HE 染色检测 HLAP 大鼠胰腺和小肠组织病理变化;TUNEL 法检测 HLAP 大鼠小肠组织上皮细胞凋亡;qRT-PCR 法检测 HLAP 大鼠小肠组织 mRNA 表达;Western blot 检测 HLAP 大鼠小肠组织中 Notch1、Hes1 蛋白表达。**结果**　miR-132-3p 可以靶向负调控 Notch1。sham 组胰腺、小肠组织结构完整;HLAP 组、NC agomir 组胰腺组织出现肿胀、结构紊乱、出血,存在大量炎性细胞浸润,小肠组织明显紊乱,可见大量的肠绒毛上皮细胞脱落和炎性细胞浸润,同时可见固有层裸露,毛细血管扩张、充血;miR-132-3p agomir 组胰腺、小肠组织病理损伤均明显减轻,炎性细胞浸润均明显减少;JFC 组胰腺、小肠组织病理损伤较 miR-132-3p agomir 组均进一步加重,炎性细胞浸润均增加。HLAP 组凋亡率、AMY、LPS、TC、TG、DAO、D-Lac、IL-18、IL-6、TNF-α、Notch1 mRNA 和蛋白、Hes1 mRNA 和蛋白高于 sham 组,miR-132-3p 低于 sham 组($P<0.01$);miR-132-3p agomir 组凋亡率、AMY、LPS、TC、TG、DAO、D-Lac、IL-18、IL-6、TNF-α、Notch1 mRNA 和蛋白、Hes1 mRNA 和蛋白低于 HLAP 组、NC agomir 组,miR-132-3p 高于 HLAP 组、NC agomir 组($P<0.01$);JFC 组凋亡率、AMY、LPS、TC、TG、DAO、D-Lac、IL-18、IL-6、TNF-α、Notch1 mRNA 和蛋白、Hes1 mRNA 和蛋白高于 miR-132-3p agomir 组($P<0.01$)。**结论**　miR-132-3p 可通过调节 Notch1/Hes1 通路,抑制 HLAP 大鼠肠道损伤。

**【关键词】** 高脂血症急性胰腺炎;肠道损伤;微小 RNA-132-3p;缺刻基因 1;发状分裂相关增强子 1;作用机制;大鼠

**【中图分类号】** R576　　**【文献标识码】** A

**The effect of miR-132-3p adjusting the Notch1/Hes1 pathway on intestinal injury in rats with hyperlipidemia acute pancreatitis**

*Xu Hui**, *Shan Erbo*, *Ge Jiyue*, *Mu Longlong*, *Zhang Chu*, *Chu Liang*. **Department of Intensive Care and Rehabilitation*, *The Fourth People's Hospital of Bengbu*, *Anhui*, *Bengbu* 233050, *China*

*Funding program*: *Anhui Province Higher Education Institutions Scientific Research Project* (*Natural Science Category*) (2024*AH*051253)

*Corresponding author*: *Chu Liang*, *E-mail*: *chew*8151@163.*com*

**【Abstract】 Objective**　To explore the effect of microRNA-132-3p (miR-132-3p) adjusting the Notch1 /hairy and enhancer of split homolog 1 (Hes1) pathway on intestinal injury in rats with hyperlipidemia acute pancreatitis (HLAP). **Methods**　From March to June 2025, the experiment was conducted at Bengbu Medical University in Anhui Province. The interaction between miR-132-3p and Notch1 was verified by dual-luciferase reporter gene assay. The successfully modeled HLAP rats were randomly separated into the HLAP group, the NC agomir group (intraperitoneal injection of 50 mg/kg NC agomir), the

miR-132-3p agomir group (intraperitoneal injection of 50 mg/kg miR-132-3p agomir), and the JFC group (intraperitoneal injection of 50 mg/kg miR-132-3p agomir+ gavage 0.5 mg/kg JFC), 18 rats in each group. Another 18 rats were selected as the sham group. The sham group and the HLAP group were intraperitoneally injected and intragastally administered the same amount of normal saline. The levels of amylase (AMY), lipase (LPS), Total cholesterol (TC) andtriglycerides (TG) in serum of rats in each group were detected. ELISA kits were used to measure the levels of interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor-α (TNF-α), IL-18, diamine oxidase (DAO), and D-lactic acid (D-Lac) in rat serum. HE staining was implemented to measure the histopathology of pancreatic and small intestinal tissues in HLAP rats. The apoptosis of small intestinal tissue epithelial cells in HLAP rats was detected by the TUNEL method. The mRNA expression in the small intestinal tissue of HLAP rats was detected by qRT-PCR. In addition, Western blot was implemented to measure the protein expressions of Notch1 and Hes1 in the small intestinal tissues of HLAP rats. **Results** MiR-132-3p was able to target and negatively regulate Notch1. The pancreatic and small intestinal tissue structures in the sham group were intact. In the HLAP group and the NC agomir group, pancreatic tissues showed swelling, structural disorder, bleeding, and a large number of inflammatory cell infiltrations, the small intestinal tissue was clearly disordered, with a large number of intestinal villous epithelial cells shedding and inflammatory cell infiltration visible. At the same time, the lamina propria was exposed, and the capillaries were dilated and congested. In the miR-132-3p agomir group, the pathological damage of pancreatic and small intestinal tissues was clearly alleviated, and the infiltration of inflammatory cells was prominently reduced. In the JFC group, the pathological injuries of pancreatic and small intestinal tissues were further aggravated, and the infiltration of inflammatory cells increased. The HLAP group had higher apoptosis rate, AMY, LPS, TC, TG, DAO, D-Lac, IL-18, IL-6, TNF-α, Notch1 mRNA and protein, Hes1 mRNA and protein than the sham group, and a lower miR-132-3p than the sham group ($t$=46.291/<0.001, 29.962/<0.001, 33.348/<0.001, 36.566/<0.001, 25.414/<0.001, 26.754/<0.001, 25.230/<0.001, 29.379/<0.001, 26.667/<0.001, 23.375/<0.001, 38.298/<0.001, 21.882/<0.001, 28.379/<0.001, 18.844/<0.001, 38.090/<0.001). The miR-132-3p agomir group had lower apoptosis rate, AMY, LPS, TC, TG, DAO, D-Lac, IL-18, IL-6, TNF-α, Notch1 mRNA and protein, Hes1 mRNA and protein than the HLAP group and the NC agomir group, and a higher miR-132-3p than the HLAP group and the NC agomir group ($F/P$=241.158/<0.001, 209.783/<0.001, 285.3093/<0.001, 241.427/<0.001, 104.275/<0.001, 158.707/<0.001, 125.111/<0.001, 204.884/<0.001, 194.494/<0.001, 119.613/<0.001, 233.623/<0.001, 102.852/<0.001, 119.277/<0.001, 72.183/<0.001, 282.118/<0.001). The JFC group had higher apoptosis rate, AMY, LPS, TC, TG, DAO, D-Lac, IL-18, IL-6, TNF-α, Notch1 mRNA and protein, Hes1 mRNA and protein than the miR-132-3p agomir group ($t/P$=22.299/<0.001, 18.662/<0.001, 23.332/<0.001, 23.465/<0.001, 13.583/<0.001, 17.268/<0.001, 17.926/<0.001, 22.529/<0.001, 22.688/<0.001, 16.519/<0.001, 24.448/<0.001, 15.630/<0.001, 13.169/<0.001, 12.562/<0.001). **Conclusion** MiR-132-3p inhibits intestinal injury in HLAP rats by adjusting the Notch1/Hes1 pathway.

【**Key words**】 Hyperlipidemia acute pancreatitis; Intestinal injury; MicroRNA-132-3p; Notch1;Hairy and enhancer of split homolog 1; Mechanism; Rat

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种起源于胰腺腺泡细胞的胰腺炎性疾病。临床研究发现,高脂血症(hyperlipidemia,HL)逐渐成为急性胰腺炎的常见病因之一,由其引发的高脂血症性急性胰腺炎(hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)备受关注[1-2]。在 HLAP 早期阶段,胰腺内原位产生的胰蛋白酶原发生异常激活,进而引起胰腺组织损伤,这种损伤促使炎性因子释放进入血液循环,破坏肠黏膜屏障并导致肠道损伤[3]。因此,探讨 HLAP 肠道损伤的分子机制具有重要意义。微小 RNA(microRNAs, miRNAs)通过切割或抑制翻译等方式调控基因表达,参与重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的发生和进展[4]。相关研究显示,miR-132-3p 在 AP 患者血浆和雨蛙素诱导的人胰腺导管细胞中低表达,过表达 miR-132-3p 可抑制雨蛙素诱导的人胰腺导管细胞损伤[5]。缺刻基因 1(neurogenic locus notch homolog protein 1, Notch1)信号通路在配体与受体结合后被激活,进而促进其靶基因 Hes1 的转录,参与多种疾病进展[6]。已有研究证实,抑制 Notch1/Hes1 通路可减轻烧伤脓毒症大鼠的肠道损伤[7]。此外,miR-132-3p 过表达可通过抑制 Notch1 缓解大鼠的神经性疼痛[8]。本研究前期通过生物信息学发现,Notch1 是 miR-132-3p 的结合位点。据此推测,miR-132-3p 可能通过调控 Notch1/Hes1 通路影响 HLAP 大鼠的肠道损伤。本研究拟对此进行探讨,以期为提高 HLAP 的临床治疗效能提供依据,报道如下。

## 1　材料与方法

1.1　材料　(1)实验动物:12~14 周龄雄性 Wistar 大鼠 90 只,体质量 280~320 g,购自合肥国科康源创新医药研究有限公司,生产许可证号:SCXK(皖)2025—

001，于适宜环境［光照循环 12 h、恒温（24±2）℃、相对湿度（50±5）%］中饲养。（2）试药试剂：大鼠胰腺腺泡细胞 AR42J（货号：PT-R3006，上海匹拓生物公司）；NC agomic、miR-132-3p agomir、Notch1 激活剂 Jagged-1/FC 嵌合蛋白（JFC）（货号 HY-R04602A、HY-R00248A、HY-P70399，Med Chem Express LLC）。淀粉酶（AMY）、脂肪酶（LPS）、总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）试剂盒（货号 XFSW3253、XJC5143、xf20195179、XJC5233，上海信帆生物公司）；白介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、IL-18、二胺氧化酶（DAO）、D-乳酸（D-Lac）ELISA 试剂盒（货号：F15870、F16960、F15950、F15280、F15282，上海西唐生物公司）；β-actin、Notch1、Hes1、HRP 试剂盒（货号：MA5-32479、MA5-38369、MA5-32258、31460，美国 Thermo Fisher Scientific 公司）。（3）仪器设备：qRT-PCR 仪（型号 Archimed X4，北京鲲鹏基因科学仪器公司）；倒置显微镜（型号：ACCUR2000，南京覃思科技公司）。

1.2　动物建模与分组　大鼠均接受 8 周的高脂饲料（82.6%基础饲料、10%猪油、2%胆固醇、0.2%胆酸钠、0.2%丙基硫氧嘧啶、5%蔗糖）喂养，喂养后血清 TC、TG 水平较喂养前显著升高，表明高脂血症大鼠模型构建成功[9]。将上述造模成功的 HL 大鼠 72 只经戊巴比妥钠（40 mg/kg）腹腔麻醉并固定后，行腹中线切口暴露十二指肠壶腹部，逆行插管至胰胆管，缓慢注射牛黄胆酸钠 50 g/L，若 15 min 内胰腺出现水肿出血，即提示造模成功，继而完成关腹与消毒[10]。设置假手术组（sham 组，仅开腹后提出十二指肠并轻轻翻动胰腺后即关腹），将造模成功的大鼠随机分为 HLAP 组、NC agomir 组（腹腔注射 50 mg/kg NC agomir）、miR-132-3p agomir 组（腹腔注射 50 mg/kg miR-132-3p agomir）、JFC 组（腹腔注射 50 mg/kg miR-132-3p agomir+灌胃 0.5 mg/kg 的 JFC[11]），每组 18 只。sham 组和 HLAP 组腹腔注射和灌胃等量生理盐水。

1.3　实验方法　2025 年 3—6 月于蚌埠医科大学动物实验中心进行实验（伦科批字〔2025〕第 019 号）。

1.3.1　双荧光素酶报告基因实验验证 miR-132-3p 与 Notch1 的相互作用：将含有 miR-132-3p 结合序列的突变型（MUT）和野生型（WT）Notch1 3′UTR 克隆到荧光素酶报告质粒中，选择 12 孔板中培养的 AR42J 细胞使用 Lipofectamine 200 试剂将商用质粒（1 μg）与 miR-132-3p-mimic或 mimic-NC 进行共转染 24 h，检测荧光素酶活性。

1.3.2　血清 AMY、LPS、TC、TG 水平检测：采集麻醉大鼠门静脉血液 2 ml，离心收集血清，以全自动生化仪检测血清中 AMY、LPS、TC、TG 的水平。

1.3.3　血清 IL-6、TNF-α、IL-18、DAO、D-Lac 水平检测：取上述血清样本按照相应 ELISA 试剂盒说明书操作，在酶标仪 450 nm 处测定吸光度，计算血清中 IL-6、TNF-α、IL-18、DAO、D-Lac 的水平。

1.3.4　HLAP 大鼠胰腺和小肠组织病理学检测：麻醉处死大鼠，收集胰腺和小肠组织置于 10 %的甲醛溶液中固定，并用梯度乙醇进行脱水处理，再浸泡在透明的二甲苯中，石蜡包埋制成 4 μm 厚的切片，加入 HE 染液进行染色，在显微镜下进行观察。

1.3.5　HLAP 大鼠小肠组织上皮细胞凋亡检测：取上述 HLAP 大鼠小肠组织切片，进行脱蜡、水化、浸洗、固定、TUNEL 染色、DAPI 显色操作，在荧光显微镜下观察细胞凋亡情况。

1.3.6　HLAP 大鼠小肠组织 mRNA 表达检测：将冷冻的结肠组织 25 mg 加入 Trizol 试剂 0.5 ml 进行匀浆，在室温下静置 10 min 以使核蛋白与核酸完全分离，按照说明书操作提取总 RNA，通过逆转录试剂盒的操作步骤进行 cDNA 的合成，根据基因序列设计特异性引物，引物序列见表 1，以 β-actin 和 U6 作为内参基因，通过 qRT-PCR 进行定量检测，设置程序为 95℃ 3 min，95℃ 5 s，60℃ 30 s，共 45 个循环，通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 mRNA 相对表达量。

**表 1**　qRT-PCR 引物序列

**Tab.1**　Sequences of qRT-PCR primers

| 基因 | 上游引物 | 下游引物 |
|---|---|---|
| miR-132-3p | 5′-CGCGTAACAGTCTAC-AGCCA-3′ | 5′-CGGCCAGTGTTCAGA-CTA-3′ |
| Notch1 | 5′-TCAATGTTCGAGGAC-CAGATG-3′ | 5′-TCACTGTTGCCTGTC-TCAAG-3′ |
| Hes1 | 5′-CAGACATTCTGGAAA-TGACTGTGAA-3′ | 5′-CGCGGTATTTCCCCA-ACAC-3′ |
| U6 | 5′-CAAATTCGTGAAGCG-TTCCATA-3′ | 5′-AGTGCAGGGTCCGAG-GTATTC-3′ |
| β-actin | 5′-TGACGTTGACATCCG-TAAAGACC-3′ | 5′-GTGCTAGGAGCCAGG-GCAGTAA-3′ |

1.3.7　HLAP 大鼠小肠组织中 Notch1、Hes1 蛋白表达检测：使用 RIPA 裂解液从 HLAP 大鼠小肠组织中提取蛋白质，将蛋白质样本在 4℃下离心收集上清液，并使用 BCA 法测定蛋白质浓度，通过 SDS-PAGE 进行电泳，将分离出的等量蛋白质转移到 PVDF 膜上，5%脱脂牛奶溶液封闭，加入 β-actin（1∶10 000）、Notch1（1∶500）、Hes1（1∶5 000）一抗并在 4℃的温度下进行过夜

孵育，PVDF 膜在常温下与二抗（1∶10 000）孵育 2 h，并在凝胶成像系统中接受超灵敏 ECL 发光溶液的处理、曝光和摄片。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 25.0 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，多组间比较采用 $F$ 检验，两两比较行 SNK-$q$ 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2　结　果

2.1　miR-132-3p 和 Notch1 的靶向关系　miR-132-3p 和 Notch1 之间存在结合位点，见图 1。在转染 Notch1-WT 的细胞中，miR-132-3p mimic 组的荧光素酶活性低于 mimic-NC 组（$P<0.01$）；在转染 Notch1-MUT 的细胞中，2 组比较差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 2。




**图 1**　miR-132-3p 和 Notch1 的结合位点

**Fig.1**　The binding site of miR-132-3p and Notch1

2.2　miR-132-3p 过表达对 HLAP 大鼠血清 AMY、LPS、TC、TG 水平的影响　HLAP 组 AMY、LPS、TC、TG 高于 sham 组（$q/P$ = 29.962/<0.001、33.348/<0.001、36.566/<0.001、25.414/<0.001）；miR-132-3p agomir 组 AMY、LPS、TC、TG 低于 HLAP 组、NC agomir 组（$F/P$ = 209.783/<0.001、285.3093/<0.001、241.427/<0.001、104.275/<0.001）；JFC 组 AMY、LPS、TC、TG 高于 miR-132-3p agomir 组（$q/P$ = 18.662/<0.001、23.332/<0.001、23.465/<0.001、13.583/<0.001），见表 3。

**表 2**　双荧光素酶活性比较　（$\bar{x}\pm s$）

**Tab.2**　Comparison of dual luciferase activity

| 组　别 | $n$ | Notch1-WT | Notch1-MUT |
|---|---|---|---|
| mimic-NC 组 | 6 | 1.00±0.01 | 0.97±0.12 |
| miR-132-3p mimic 组 | 6 | 0.34±0.04 | 0.92±0.09 |
| $t$ 值 | | 39.210 | 0.816 |
| $P$ 值 | | <0.001 | 0.433 |

2.3　miR-132-3p 过表达对 HLAP 大鼠血清 DAO、D-Lac、IL-18、IL-6、TNF-α 水平的影响　HLAP 组 DAO、D-Lac、IL-18、IL-6、TNF-α 高于 sham 组（$q/P$ = 26.754/<0.001、25.230/<0.001、29.379/<0.001、26.667/<0.001、23.375/<0.001）；miR-132-3p agomir 组 DAO、D-Lac、IL-18、IL-6、TNF-α 低于 HLAP 组、NC agomir 组（$F/P$ = 158.707/<0.001、125.111/<0.001、204.884/<0.001、194.494/<0.001、119.613/<0.001）；JFC 组 DAO、D-Lac、IL-18、IL-6、TNF-α 高于 miR-132-3p agomir 组（$q/P$ = 17.268/<0.001、17.926/<0.001、22.529/<0.001、22.688/<0.001、16.519/<0.001），见表 4。

**表 3**　各组大鼠血清 AMY、LPS、TC、TG 水平比较　（$\bar{x}\pm s$）

**Tab.3**　Comparison of serum AMY, LPS, TC and TG expressions among different groups of rats

| 组　别 | $n$ | AMY（U/L） | LPS（U/L） | TC（mmol/L） | TG（mmol/L） |
|---|---|---|---|---|---|
| sham 组 | 18 | 1 276.34±293.51 | 239.85±86.38 | 1.17±0.31 | 0.64±0.18 |
| HLAP 组 | 18 | 3 625.58±361.83$^{a}$ | 973.26±98.56$^{a}$ | 4.91±0.53$^{a}$ | 2.38±0.37$^{a}$ |
| NC agomir 组 | 18 | 3 579.25±360.32 | 968.39±97.21 | 4.84±0.48 | 2.36±0.34 |
| miR-132-3p agomir 组 | 18 | 1 568.47±307.16$^{bc}$ | 314.57±89.48$^{bc}$ | 1.96±0.35$^{bc}$ | 1.04±0.23$^{bc}$ |
| JFC 组 | 18 | 3 031.73±334.76$^{d}$ | 827.68±94.31$^{d}$ | 4.36±0.46$^{d}$ | 1.97±0.29$^{d}$ |
| $F$ 值 | | 203.807 | 267.286 | 294.192 | 134.802 |
| $P$ 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注：与 sham 组比较，$^{a}P<0.01$；与 HLAP 组比较，$^{b}P<0.01$；与 NC agomir 组比较，$^{c}P<0.01$；与 miR-132-3p agomir 组比较，$^{d}P<0.01$。

**表 4**　各组大鼠血清 DAO、D-Lac、IL-18、IL-6、TNF-α 水平比较　（$\bar{x}\pm s$）

**Tab.4**　Comparison of the expression levels of serum DAO, D-Lac, IL-18, IL-6, and TNF-α among different groups of rats

| 组　别 | $n$ | DAO（μg/L） | D-Lac（μmol/L） | IL-18（ng/L） | IL-6（ng/L） | TNF-α（ng/L） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| sham 组 | 18 | 43.26±6.96 | 26.17±4.02 | 6.19±1.17 | 68.93±11.65 | 38.45±3.89 |
| HLAP 组 | 18 | 98.34±9.97$^{a}$ | 56.29±5.71$^{a}$ | 18.37±2.04$^{a}$ | 158.72±16.19$^{a}$ | 73.19±7.56$^{a}$ |
| NC agomir 组 | 18 | 97.96±9.92 | 55.86±5.68 | 18.52±2.13 | 156.34±15.84 | 72.86±7.43 |
| miR-132-3p agomir 组 | 18 | 51.03±7.35$^{bc}$ | 32.02±4.29$^{bc}$ | 7.46±1.38$^{bc}$ | 73.19±12.07$^{bc}$ | 43.02±4.81$^{bc}$ |
| JFC 组 | 18 | 86.58±9.01$^{d}$ | 53.42±5.37$^{d}$ | 16.80±1.87$^{d}$ | 149.58±15.03$^{d}$ | 67.57±6.94$^{d}$ |
| $F$ 值 | | 164.395 | 147.180 | 217.775 | 187.108 | 129.547 |
| $P$ 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注：与 sham 组比较，$^{a}P<0.01$；与 HLAP 组比较，$^{b}P<0.01$；与 NC agomir 组比较，$^{c}P<0.01$；与 miR-132-3p agomir 组比较，$^{d}P<0.01$。

2.4　miR-132-3p 过表达对 HLAP 大鼠胰腺和小肠组织病理学的影响　胰腺组织：sham 组胰腺组织结构完整；HLAP 组、NC agomir 组胰腺组织出现肿胀、结构紊乱、出血，存在大量炎性细胞浸润；miR-132-3p agomir 组胰腺组织损伤有明显缓解，炎性细胞浸润明显减少；JFC 组胰腺组织损伤较 miR-132-3p agomir 组进一步加重，炎性细胞浸润进一步增多，见图 2。小肠组织：sham 组小肠组织结构正常；HLAP 组、NC agomir 组小肠组织明显紊乱，可见大量的肠绒毛上皮细胞脱落和炎性细胞浸润，同时可见固有层裸露，毛细血管扩张、充血；miR-132-3p agomir 组小肠组织病理损伤明显减轻，存在少量肠绒毛上皮细胞脱落和炎性细胞浸润；JFC 组小肠组织病理损伤较 miR-132-3p agomir 组进一步加重，肠绒毛上皮细胞脱落和炎性细胞浸润进一步增多，见图 2。

2.5　miR-132-3p 过表达对 HLAP 大鼠小肠组织上皮细胞凋亡的影响　HLAP 组凋亡率高于 sham 组（$q/P$ = 46.291/<0.001）；miR-132-3p agomir 组凋亡率低于 HLAP 组、NC agomir 组（$F/P$ = 241.158/<0.001）；JFC 组凋亡率高于 miR-132-3p agomir 组（$q/P$ = 22.299/<0.001），见表 5。

2.6　miR-132-3p、Notch1、Hes1 mRNA 在各组大鼠小肠组织中表达的比较　HLAP 组 Notch1、Hes1 mRNA 高于 sham 组，miR-132-3p 低于 sham 组（$q/P$ = 38.298/<0.001、28.379/<0.001、38.090/<0.001）；miR-132-3p agomir 组 Notch1、Hes1 mRNA 低于 HLAP 组、NC agomir 组，miR-132-3p 高于 HLAP 组、NC agomir 组（$F/P$ = 233.623/<0.001、119.277/<0.001、282.118/<0.001）；JFC 组 Notch1、Hes1 mRNA 高于 miR-132-3p agomir 组（$q/P$ = 24.448/<0.001、13.169/<0.001），见表 6。

**表 5**　各组大鼠小肠组织上皮细胞凋亡率比较　（$\bar{x}\pm s$，%）

**Tab.5**　Comparison of apoptosis rate of intestinal epithelial cells in each group of rats

| 组　别 | $n$ | 凋亡率 |
|---|---|---|
| sham 组 | 18 | 0.75±0.18 |
| HLAP 组 | 18 | 23.51±2.73[a] |
| NC agomir 组 | 18 | 22.64±2.68 |
| miR-132-3p agomir 组 | 18 | 8.34±1.27[bc] |
| JFC 组 | 18 | 19.28±2.32[d] |
| $F$ 值 | | 411.799 |
| $P$ 值 | | <0.001 |

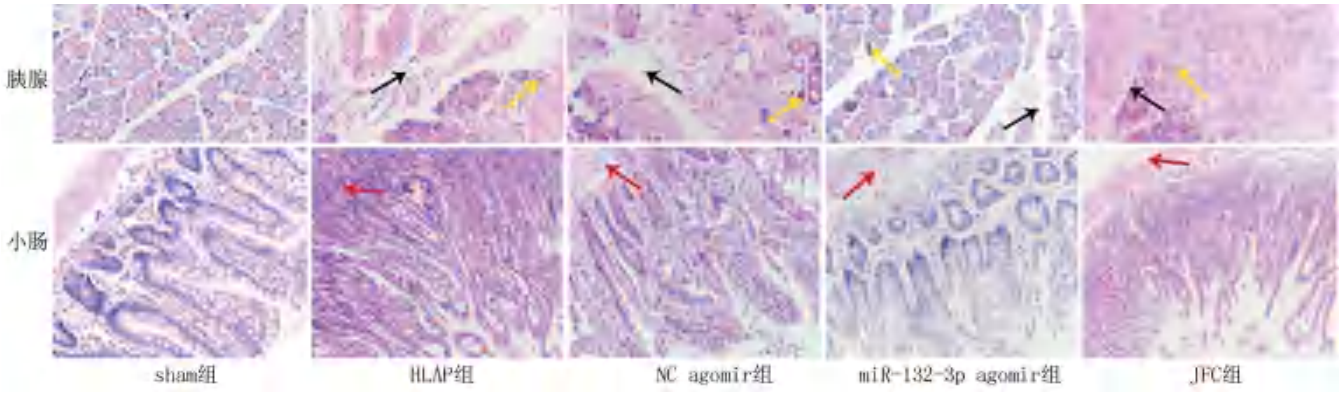
注：与 sham 组比较，[a]$P$<0.01；与 HLAP 组比较，[b]$P$<0.01；与 NC agomir 组比较，[c]$P$<0.01；与 miR-132-3p agomir 组比较，[d]$P$<0.01。

**表 6**　miR-132-3p、Notch1、Hes1 mRNA 在各组大鼠小肠组织中的表达　（$\bar{x}\pm s$）

**Tab.6**　Expression of miR-132-3p, Notch1, and Hes1 mRNA in the small intestinal tissues in each group of rats

| 组　别 | $n$ | miR-132-3p | Notch1 mRNA | Hes1 mRNA |
|---|---|---|---|---|
| sham 组 | 18 | 1.00±0.03 | 1.00±0.01 | 1.00±0.06 |
| HLAP 组 | 18 | 0.19±0.06[a] | 4.18±0.47[a] | 2.53±0.31[a] |
| NC agomir 组 | 18 | 0.23±0.07 | 4.13±0.43 | 2.48±0.27 |
| miR-132-3p agomir 组 | 18 | 0.84±0.13[bc] | 1.69±0.25[bc] | 1.34±0.19[bc] |
| JFC 组 | 18 | 0.79±0.12 | 3.72±0.39[d] | 2.05±0.23[d] |
| $F$ 值 | | 308.587 | 322.293 | 161.474 |
| $P$ 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注：与 sham 组比较，[a]$P$<0.01；与 HLAP 组比较，[b]$P$<0.01；与 NC agomir 组比较，[c]$P$<0.01；与 miR-132-3p agomir 组比较，[d]$P$<0.01。

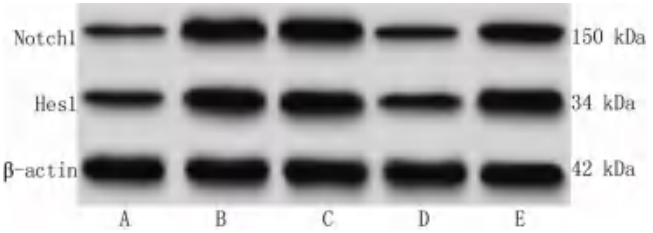



注：黑色箭头.结构紊乱；黄色箭头.炎性细胞浸润；红色箭头.上皮细胞脱落。

**图 2**　各组大鼠胰腺和小肠组织病理学变化（HE 染色，×100）

**Fig.2**　Histopathological changes in the pancreatic and intestinal tissues in each group of rats

2.7　miR-132-3p 过表达对 HLAP 大鼠小肠组织中 Notch1、Hes1 蛋白表达的影响　HLAP 组 Notch1、Hes1 蛋白表达高于 sham 组（$q/P$ = 21.882/<0.001、18.844/<0.001）；miR-132-3p agomir 组 Notch1、Hes1 蛋白表达低于 HLAP 组、NC agomir 组（$F/P$ = 102.852/<0.001、72.183/<0.001）；JFC 组 Notch1、Hes1 蛋白表达高于 miR-132-3p agomir 组（$q/P$ = 15.630/<0.001、12.562/<0.001），见图 3、表 7。




注：A. sham 组；B. HLAP 组；C. NC agomir 组；D. miR-132-3p agomir 组；E. JFC 组。

**图 3**　各组大鼠小肠组织中 Notch1、Hes1 蛋白表达

**Fig.3**　Expression of Notch1 and Hes1 proteins in the small intestinal tissues in each group of rats

**表 7**　各组大鼠小肠组织中蛋白表达比较　（$\bar{x}\pm s$）

**Tab.7**　Comparison of protein expression in the small intestinal tissues of rats in each group

| 组　别 | $n$ | Notch1 | Hes1 |
|---|---|---|---|
| sham 组 | 18 | 0.35±0.09 | 0.54±0.11 |
| HLAP 组 | 18 | 0.98±0.15$^{a}$ | 1.17±0.17$^{a}$ |
| NC agomir 组 | 18 | 0.95±0.14 | 1.14±0.16 |
| miR-132-3p agomir 组 | 18 | 0.42±0.10$^{bc}$ | 0.63±0.12$^{bc}$ |
| JFC 组 | 18 | 0.87±0.12$^{d}$ | 1.05±0.14$^{d}$ |
| $F$ 值 | | 111.511 | 79.470 |
| $P$ 值 | | <0.001 | <0.001 |

注：与 sham 组比较，$^{a}P$<0.01；与 HLAP 组比较，$^{b}P$<0.01；与 NC agomir 组比较，$^{c}P$<0.01；与 miR-132-3p agomir 组比较，$^{d}P$<0.01。

## 3　讨　论

HLAP 已成为我国 AP 的第二大常见病因，与其他类型 AP 相比，HLAP 患者复发倾向更高，发展为严重 AP 的风险更大[12]。由于肠道在解剖学上接近且与胰腺直接连接，因此在胰腺炎发作期间特别容易受到炎性损伤[13]。目前针对 HLAP 及其相关肠道损伤的治疗策略仍不够理想，因此迫切需要探讨 HLAP 分子损伤机制，并以此寻找相关治疗靶点的新药物。

HLAP 是由胰腺 LPS 水解过量的 TG，导致游离脂肪酸积聚引起的，这些脂肪酸破坏腺泡细胞的多种功能，导致胰蛋白酶原过早激活和胰腺组织自我消化，从而损伤胰腺组织[14]。此时，反映胰腺腺泡细胞损伤的血清 AMY 和 LPS 活性以及反映血脂水平的 TC 和 TG 会显著升高。由于胰腺腺泡细胞在自身消化过程中受到损伤，过度刺激胰腺实质炎性反应，导致中性粒细胞和巨噬细胞等炎性细胞浸润，并释放炎性标志物如 IL-18、IL-6、TNF-α 等[15]。在 HL 改变肠道菌群和 AP 释放促炎因子的双重作用下，肠黏膜通透性进一步提高，打破封闭状态，进一步刺激机体释放炎性细胞因子，并诱导肠道黏膜上皮细胞发生凋亡，进而损害肠道功能屏障引起 DAO、D-Lac 表达升高，导致小肠组织损伤[16]。本研究构建 HLAP 模型大鼠，结果发现，胰腺组织出现肿胀、结构紊乱、出血，存在大量炎性细胞浸润；小肠组织明显紊乱，可见大量的肠绒毛上皮细胞脱落和炎性细胞浸润，同时可见固有层裸露，毛细血管扩张、充血，小肠组织上皮细胞凋亡率明显升高，胰腺腺泡细胞损伤指标（AMY、LPS）、血脂水平指标（TC、TG）、促炎因子（IL-18、IL-6、TNF-α）、肠道屏障功能指标（DAO、D-Lac）均显著升高，提示 HLAP 诱导炎性反应，促使胰腺腺泡细胞和组织损伤，进一步引起肠道屏障受损，上皮细胞凋亡，导致肠道损伤。

miRNA 具有高度的保守性，相关研究显示其在 AP、肠道损伤等疾病及生理过程中发挥重要作用[17]。本研究发现，在 HLAP 模型大鼠小肠组织中 miR-132-3p 低表达，提示 miR-132-3p 可能参与 HLAP 疾病发生。Liu 等[18]发现，在脂多糖诱导的急性肺损伤细胞模型小鼠肺组织中，miR-132-3p 表达下调，来自间充质干细胞的外泌体 miR-132-3p 通过抑制 TRAF6 进一步抑制炎性反应，在体内外均可抑制脂多糖诱导的急性肺损伤。Li 等[19]发现，在体内使用盲肠灌洗液诱导的新生儿败血症小鼠模型和体外脂多糖诱导的新生儿败血症细胞中 miR-132-3p 表达降低，小檗碱通过诱导 miR-132-3p 抑制 FOXA1 和 NF-κB 信号转导，抑制炎性反应、肠道细胞凋亡，减轻肠道损伤。Ren 等[5]发现，miR-132-3p 过表达可通过抑制炎性反应、氧化应激，促进胰腺导管细胞的增殖，抑制细胞凋亡，进而减轻 AP 胰腺导管细胞损伤。本研究发现 miR-132-3p 过表达可以抑制胰腺腺泡细胞损伤指标（AMY、LPS）、血脂水平指标（TC、TG）、促炎因子（IL-18、IL-6、TNF-α）和肠道屏障功能指标（DAO、D-Lac）的表达，降低小肠组织上皮细胞凋亡，减轻胰腺和小肠组织损伤，提示 miR-132-3p 可通过抑制血脂代谢、炎性反应、细胞凋亡，进而减轻 HLAP 的肠道损伤，与前人研究一致。

Notch1/Hes1 通路通过调控细胞功能在多种疾病

进展中发挥重要作用[20-23]。本研究发现,Notch1/Hes1 通路 mRNA 和蛋白在 HLAP 模型大鼠小肠组织中高表达,提示 Notch1/Hes1 通路的激活可能参与 HLAP 疾病进展。Wang 等[24]发现,青蒿琥酯通过抑制 Notch1/Hes1 信号通路,抑制促炎因子 TNF-α、IL-6 的表达,促进骨髓间充质干细胞的成骨分化,从而对骨质疏松症发挥保护作用。Xu 等[25]发现,盐酸青藤碱通过抑制 Notch1/Hes1 信号通路,降低血清中促炎细胞因子 TNF-α、IL-6 含量,减轻葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎。林燕玉等[26]发现,藿砂口服液可通过抑制 Notch1/Hes1 信号通路,上调紧密连接蛋白表达,抑制结肠组织的炎性反应,减轻内脏敏感性,改善腹泻型肠易激综合征寒湿证大鼠腹泻症状。提示 Notch1/Hes1 通路的激活可能通过促进炎性反应,引起 HLAP 大鼠肠道损伤。此外,相关研究显示,miR-132-3p 可以靶向负调控 Notch1[8]。本研究双荧光素酶结果与前人研究一致,且在 miR-132-3p 过表达的基础上添加 Notch1 激活剂可以逆转 miR-132-3p 过表达的作用,提示 miR-132-3p 对 HLAP 大鼠肠道损伤的抑制作用可能是通过调节 Notch1/Hes1 通路实现的。此外,相关研究显示维生素 D/维生素 D 受体通过上调 Notch1/Hes1 信号通路,保护肠道屏障免受溃疡性结肠炎的侵害[27]。这可能是由于不同疾病以及不同细胞有较高的异质性,Notch1/Hes1 信号通路功能高度依赖于细胞类型和特定的微环境,后续将基于疾病背景等因素进行研究。

## 4 结 论

本研究通过双荧光素酶报告基因实验证实 miR-132-3p可以靶向负调控 Notch1。本研究构建 HLAP 模型大鼠,结果发现胰腺和小肠组织出现病理损伤,小肠组织上皮细胞凋亡,伴有血清中胰腺损伤指标、血脂指标、炎性因子以及肠道屏障损伤标志物水平升高,同时小肠组织中 miR-132-3p 低表达,Notch1、Hes1 高表达。而过表达 miR-132-3p 可显著逆转上述指标变化,减轻胰腺及小肠病理损伤与细胞凋亡;而联用 Notch1 激活剂则导致 miR-132-3p 过表达产生的上述保护作用被部分抵消。综上所述,miR-132-3p 通过调节 Notch1/Hes1 通路,抑制 HLAP 大鼠肠道损伤,为 HLAP 肠道损伤的分子机制与靶向干预提供了实验依据。然而 HLAP 在临床上常与复杂的代谢紊乱(如肥胖、胰岛素抵抗)并存,而单纯的动物造模可能无法完全复制这种复杂的内环境,后续将设计临床研究继续探讨。

**利益冲突**:所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

徐卉:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;单二波、葛继跃:提出研究思路,分析实验数据;穆龙龙、张楚:进行统计学分析,论文修改;褚亮:课题设计,论文审核

**参考文献**


[1] 叶莉琪祯, 陈鑫钰, 王金娜, 等. 血清 CaMKⅡ、PLD2 在重症急性胰腺炎并发脓毒症患者中的表达及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2026, 25(3):285-290.DOI:10.3969 / j.Issn.1671-6450.2026.03.006.

[2] Ma J, Wan X, Liu J, et al. Precision nutrition management in hyperlipidemia-associated acute pancreatitis: Mechanistic insights and personalized therapeutic approaches[J]. Front Nutr, 2025, 12(1): 1583889-1583897. DOI: 10.3389/fnut.2025.1583889.

[3] Zuo Z, Liu S, Pang W, et al. Beneficial effect of kidney bean resistant starch on hyperlipidemia-induced acute pancreatitis and related intestinal barrier damage in rats[J]. Molecules, 2022, 27(9): 2783-2796. DOI: 10.3390/molecules27092783.

[4] Yang Q, Luo Y, Ge P, et al. Emodin ameliorates severe acute pancreatitis-associated acute lung injury in rats by modulating exosome-specific miRNA expression profiles[J]. Int J Nanomedicine, 2023, 18(1):6743-6761. DOI: 10.2147/IJN.S428924.

[5] Ren S, Pan L, Yang L, et al. Interfering hsa_circ_0073748 alleviates caerulein-induced ductal cell injury in acute pancreatitis by inhibiting miR-132-3p/TRAF3/NF-κB pathway[J]. Cell Cycle, 2022, 21(2):172-186. DOI: 10.1080/15384101.2021.2014653.

[6] Wang L, Zeng H, Li H, et al. Recombinant humanized type I collagen remodels decidual immune microenvironment at maternal-fetal interface by modulating Th17/Treg imbalance[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 276(Pt 2):133994-134008. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.13399.

[7] 吴辉振, 彭坚, 夏艳琼. 瑞马唑仑通过调节 Notch-1/Hes 信号通路对烧伤脓毒症模型大鼠肠道损伤的作用机制研究[J]. 现代检验医学杂志, 2025, 40(2):150-155. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.028.

[8] Cen Y, Zhu TF, Wang Y, et al. miR-132-3p regulates notch signaling to relieve neuropathic pain in rats[J]. Int J Clin Exp Med, 2020, 13(6): 4042-4051. DOI: 10.62347/IJCEM.2020.13.6.4042.

[9] 罗旭娟, 白雪, 李增晖, 等. 粪菌移植与中药大黄治疗高脂血症性急性胰腺炎大鼠模型的效果比较[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(12):2767-2773. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.12.016.

[10] 刘烨, 李莉, 高福来, 等. 基于网络药理学和动物实验探究大黄-芒硝药对治疗急性胰腺炎的作用机制[J/OL]. 天然产物研究与开发, 2025, 37(12):2344-2353. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2025.12.018.

[11] 高晓卫, 刘迎迎, 韩聪, 等. 落新妇苷对慢性肾功能衰竭大鼠肾损伤的影响及机制[J].中国药房, 2025, 36(4):434-439.DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.04.08.

[12] Ren D, Li Y, Zhang G, et al. Lipid metabolic profiling and diagnostic model development for hyperlipidemic acute pancreatitis[J]. Front Physiol, 2024, 15(1):1457349-1457362. DOI: 10.3389/

fphys.2024.1457349.

[13] Zhang L, Wang K, Jiang W, et al. Neferine ameliorates severe acute pancreatitis-associated intestinal injury by promoting NRF2-mediated ferroptosis[J]. Int J Biol Sci, 2025, 21(7):3247-3261. DOI: 10.7150/ijbs.112888.

[14] Gubensek J. The role of apheresis and insulin therapy in hypertriglyceridemic acute pancreatitis-a concise review[J]. BMC Gastroenterol, 2023, 23(1):341-348. DOI: 10.1186/s12876-023-02957-3.

[15] Li F, Wang Z, Cao Y, et al. Intestinal mucosal immune barrier: A powerful firewall against severe acute pancreatitis-associated acute lung injury via the gut-lung axis[J]. J Inflamm Res, 2024, 17(1): 2173-2193. DOI: 10.2147/JIR.S448819.

[16] Liu D, Wen L, Wang Z, et al. The mechanism of lung and intestinal injury in acute pancreatitis: A review[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9(1):904078-904090. DOI: 10.3389/fmed.2022.904078.

[17] 庞国进, 周美佳, 皮丽娟, 等. 溃疡性结肠炎患者血清 miR-21、miR-155 表达与艰难梭菌感染的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(3): 294-299. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.03.013.

[18] Liu JH, Li C, Cao L, et al. Exosomal miR-132-3p from mesenchymal stem cells alleviated LPS-induced acute lung injury by repressing TRAF6[J]. Autoimmunity, 2021, 54(8): 493-503. DOI: 10.1080/08916934.2021.1966768.

[19] Li B, Niu S, Geng H, et al. Berberine attenuates neonatal sepsis in mice by inhibiting FOXA1 and NF-κB signal transduction via the induction of MiR-132-3p[J]. Inflammation, 2021, 44(6): 2395-2406. DOI: 10.1007/s10753-021-01510-2.

[20] Lu Y, Li SY, Lou H. Patchouli alcohol protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury by regulating the Notch1/Hes1 pathway[J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 949-957. DOI: 10.1080/13880209.2022.2064881.

[21] 罗淳,贾雯,高峰,等.Notch1、Wnt3 在胃癌组织中表达及临床意义[J].临床军医杂志,2022,50(9):980-982.DOI:10.16680/j.1671-3826.2022.09.31.

[22] 宋宜忻,李懂,陈奇,等.Notch1 调控在糖尿病周围神经病变中的意义[J].中国临床实用医学,2020,11(5):54-60.DOI:10.3760/cma.j.cn115570-20200417.00498.

[23] 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.

[24] Wang G, Tan J, Huang C, et al. Based on NF-κB and Notch1/Hes1 signaling pathways, the mechanism of artesunate on inflammation in osteoporosis in ovariectomized rats was investigated[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2024, 29(7): 266-276. DOI: 10.31083/j.fbl2907266.

[25] Xu L, Liu W, Huang X, et al. Sinomenine hydrochloride improves DSS-induced colitis in mice through inhibition of the Notch signaling pathway[J]. BMC Gastroenterol, 2024, 24(1):451-462. DOI: 10.1186/s12876-024-03546-8.

[26] 林燕玉, 刘启鸿, 胡露楠, 等. 基于 Notch1/Hes-1/Math-1 信号通路探讨藿砂口服液对腹泻型肠易激综合征寒湿证大鼠肠黏膜屏障的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2025, 32(5):121-126. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202408443.

[27] Li Y, Guo Y, Geng C, et al. Vitamin D/vitamin D receptor protects intestinal barrier against colitis by positively regulating Notch pathway[J]. Front Pharmacol, 2024, 15(1): 1421577-1421591. DOI: 10.1186/s12876-024-03546-8.

(收稿日期:2026-02-04)

(上接 1241 页)

[17] Xiao X, Wang R, Qin L. Immune function (serum IL-4 and IL-5), nutritional status, and clinical outcomes in children with bronchial asthma after vitamin D supplementation[J]. J Med Biochem, 2025, 44(5):1059-1066. DOI: 10.5937/jomb0-56915.

[18] 杜笑青, 马玉昕, 姚丽敏, 等. 血清 PON1 及 $1,25(OH)_2D_3$ 对银屑病患者并发心血管疾病的预测价值[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(4): 472-477. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.017.

[19] Bassu S, Mangoni AA, Argiolas D, et al. A systematic review and meta-analysis of paraoxonase-1 activity in asthma[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(4): 1067-1074. DOI: 10.1007/s10238-022-00930-0.

[20] Zhou A, Zhang X, Hu X, et al. Loss of interferon regulatory factor-1 prevents lung fibrosis by upregulation of pon1 expression[J]. Respir Res, 2024, 25(1):394. DOI: 10.1186/s12931-024-02987-9.

[21] Koumpagioti D, Dimitroglou M, Mpoutopoulou B, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of childhood asthma: A comprehensive review[J]. Children (Basel), 2025, 12(9):111. DOI: 10.3390/children12091110.

[22] Chen X, Jiang Y, Tan C, et al. Neuropilin-1: A critical regulator and potential therapeutic target in fibrotic diseases[J]. Life Sci, 2025, 379(1):123917. DOI: 10.1016/j.lfs.2025.123917.

[23] Lotfi R, Zamanimehr N. Semaphorin-3A: A promising therapeutic tool in allergic rhinitis[J]. Immunol Res, 2022, 70(2):135-142. DOI: 10.1007/s12026-022-09264-1.

[24] Dong Z, Wang R, Yi J, et al. A novel role for the regulatory NRP1 in immune and inflammatory reactions during radiation-induced lung injury[J]. Int J Biol Macromol, 2025, 308(1):142307. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.142307.

[25] Zhang J, Qiu J, Zhou W, et al. Neuropilin-1 mediates lung tissue-specific control of ILC2 function in type 2 immunity[J]. Nat Immunol, 2022, 23(2):237-250. DOI: 10.1038/s41590-021-01097-8.

[26] Matsuyama T, Salter BM, Emami Fard N, et al. TNF superfamily and ILC2 activation in asthma[J]. Biomolecules, 2024, 14(3): 294. DOI: 10.3390/biom14030294.

(收稿日期:2026-02-05)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.017

荟萃分析

# 中医内外合治对亚急性甲状腺炎的临床疗效与安全性的 Meta 分析

程相稳，张颢龄，刘南阳，熊伟

基金项目：国家科技重大专项项目（2024ZD0532600）；北京市属医院科研培育计划项目（PZ2024015）；中国中医科学院西苑医院高水平专项基金（XYZX0304-06）

作者单位：100091　北京，中国中医科学院西苑医院内分泌科（程相稳、熊伟），老年病科（刘南阳）；100007　北京，中国中医科学院博士后流动站（张颢龄）

通信作者：熊伟，E-mail：xiongwei1982_101@163.com

**【摘　要】 目的**　系统评价中药内服联合外敷治疗亚急性甲状腺炎的临床疗效及安全性，为临床决策提供循证依据。**方法**　检索外文主流数据库 PubMed、Cochrane Library、EMBASE、OVID 等及中文核心文献数据库中国知网（CNKI）、中国生物医学文献数据库（CBM）、万方数据库等，检索中药内服联合外敷（试验组）及西药对症处理（对照组）治疗亚急性甲状腺炎的随机对照试验（RCT），检索时限从建库至 2025 年 6 月。按 Cochrane 系统评价方法对纳入文献进行文献质量评价和数据提取后，采用 RevMan5.4 软件对结局指标进行荟萃分析，用 Stata 进行敏感性分析，用漏斗图和 egger 检验评估发表偏倚。**结果**　最终纳入文献 18 篇患者 1 531 例。Meta 分析结果显示，试验组总有效率显著高于对照组（*RR*=1.13，95%*CI* 1.06～1.20，*P*=0.000 3）；中医证候积分显著降低（*MD*=−3.63，95%*CI* −4.70～−2.56，*P*<0.001），但中医证候总疗效与西药相当（*RR*=1.11，95%*CI* 1.00～1.23，*P*=0.06）。试验组 $FT_3$ 终值低于对照组（*SMD*=−0.26，95%*CI* −0.51～−0.01，*P*=0.04），但 $FT_4$、TSH 终值 2 组差异无统计学意义（*P*>0.05）。在降低炎性指标红细胞沉降率（ESR）和 C 反应蛋白（CRP）水平方面，2 组疗效相当，差异无统计学意义（*P*>0.05）。试验组甲状腺功能减退发生率显著低于对照组（*RR*=0.30，95%*CI* 0.16～0.60，*P*<0.001）。**结论**　中药内服联合外敷治疗亚急性甲状腺炎在总疗效、中医证候改善、降低 $FT_3$ 水平及减少甲状腺功能减退发生方面优于西药。

**【关键词】** 亚急性甲状腺炎；中医内外合治；随机对照试验；疗效；Meta 分析

**【中图分类号】** R581.4；R242　　**【文献标识码】** A

**Clinical efficacy and safety of pure traditional Chinese medicine internal and external treatment for subacute thyroiditis: A meta-analysis of** 18 **randomized controlled trials**

*Cheng Xiangwen**, *Zhang Haoling*, *Liu Nanyang*, *Xiong Wei*.

* *Department of Endocrinology*, *Xiyuan Hospital*, *China Academy of Chinese Medical Sciences*, *Beijing* 100091, *China*

*Funding program*: *National Science and Technology Major Project*(2024*ZD*0532600); *Research Cultivation Program of Beijing Municipal Hospitals*(*PZ*2024015); *High-level Special Fund of Xiyuan Hospital*, *China Academy of Chinese Medical Sciences*(*XYZX*0304-06)

*Corresponding author*: *Xiong Wei*, *E-mail*: *xiongwei*1982_101@163.*com*

**【Abstract】 Objective**　This study aims to conduct a systematic evaluation on the therapeutic effect and safety of oral Chinese herbal medicine plus external application intervention in patients with subacute thyroiditis (SAT), and offer evidence-based support for clinical management.**Methods**　We conducted exhaustive online database searches covering internationally recognized biomedical platforms such as PubMed, Cochrane Library, EMBASE and OVID, while complementary searches were additionally performed within domestic Chinese literature systems represented by CNKI, CBM and Wanfang Database. Randomized controlled trials (RCTs) regarding TCM therapy for subacute thyroiditis were retrieved, with the search time frame from database establishment to June 2025. According to the Cochrane systematic review methodology, methodological quality assessment and data extraction of eligible studies were conducted. RevMan 5.4 software was adopted for Meta-analysis of outcome indicators; Stata software was used to carry out sensitivity analysis; funnel plots and Egger's test were applied to evaluate publication bias.**Results**　A total of 18 literatures were finally included after rigorous screening. Meta-analysis outcomes demonstrated that the combined oral and external TCM treatment group possessed a markedly higher overall response rate than the Western medicine group (*RR*=1.13, 95% *CI*[1.06, 1.20], *P*=0.0003); the TCM syndrome score was significantly decreased (*MD*=−3.63, 95% *CI*[−4.70, −2.56], *P*<0.00001), while the overall efficacy of TCM syndromes showed no statis-

tical difference between the two groups (*RR*=1.11, 95% *CI*[1.00, 1.23], *P*=0.06).The final level of $FT_3$ in the integrated TCM treatment group was lower than that in the Western medicine group (*SMD*=−0.26, 95% *CI*[−0.51, −0.01], *P*=0.04), whereas no significant differences were found in the final $FT_4$ and TSH levels between the two groups (*P*>0.05). There was no statistical difference in reducing erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels between the two treatment regimens (*P*>0.05). The incidence of hypothyroidism in the TCM combined treatment group was obviously lower compared with the Western medicine group (*RR*=0.30, 95% *CI*[0.16, 0.60], *P*<0.0006).**Conclusion** Oral TCM combined with external application exhibits superior effects in improving overall clinical efficacy, alleviating TCM syndromes, reducing $FT_3$ levels and lowering the incidence of hypothyroidism for SAT treatment when compared with Western medicine. Nevertheless, limited by the unsatisfactory methodological quality and substantial heterogeneity of included trials, more high-quality RCTs are required to further verify its clinical efficacy and safety.

**【Key words】** Subacute thyroiditis; TCM internal and external combined treatment; Randomized control; Therapeutic effect; Meta-analysis

亚急性甲状腺炎是常见痛性甲状腺疾病,其发病与病毒感染、自身免疫有关,患者症状为甲状腺区疼痛、发热、乏力等,少数可致永久性甲状腺功能减退,严重影响生活质量。西药治疗包括非甾体抗炎药、糖皮质激素等,但需要注意激素的疗程及不良反应[1]。中医药治疗亚急性甲状腺炎注重整体调理、辨证论治。众多研究表明[2-5],中医中药在亚急性甲状腺炎治疗中有优势,医家积累了丰富的经验[6-8],中医外治法治疗亚急性甲状腺炎亦疗效显著,可有效改善甲状腺功能,缓解疼痛、发热、甲状腺肿等症状[9]。中药汤剂联合外治法优势更明显[10],然而,现有研究多以西药治疗为基础,在此之上加用中药内服与外敷,这种模式难以充分彰显中药“内外合治”的独特价值。本系统评价通过严格文献检索,纳入单纯采用中医内外合治与西药对比治疗亚急性甲状腺炎的随机对照试验,从多个维度对其疗效及安全性进行综合评估,为临床治疗提供更科学可靠的依据,促进亚急性甲状腺炎治疗水平的提高,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 Cochrane Library、PubMed、EMBASE、OVID 等外文数据库,以及中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库等中文数据库,检索公开发表的随机对照试验(RCT),检索时限均为各数据库建库至 2025 年 6 月。中文数据库采用主题词与自由词相结合的方式,以主题词“甲状腺炎,亚急性”及其款目词和同义词(如亚急性疼痛甲状腺炎、肉芽肿性甲状腺炎、亚急性非化脓性甲状腺炎、De Quervain 甲状腺炎、巨细胞性甲状腺炎等)作为疾病主题,以主题词“中医学”“医学,中国传统”“中草药”及其款目词(如中国医学,传统、中国传统医学、中草药提取物、中药等)作为干预措施,以“随机对照”“随机分组”“随机”作为研究设计限定,各主题词间以布尔逻辑运算符“AND”和“OR”组配。英文数据库采用 MeSH/Emtree 主题词与自由词相结合,疾病主题选用主题词“Thyroiditis, Subacute”及其全部款目词;干预措施选用主题词“Traditional Chinese Medicine”“Medicine, Chinese Traditional”“Drugs, Chinese Herbal”及其款目词;研究设计限定为“randomized controlled trial”“randomized”“placebo”等,组配逻辑同中文数据库。

1.2　纳入与排除标准

1.2.1　纳入标准:(1)研究类型。公开发表的临床 RCT,研究设计科学规范,数据完整且可提取。(2)研究对象。亚急性甲状腺炎急性期患者,无其他严重并发症;诊断标准符合《中国甲状腺疾病诊治指南—甲状腺炎》[11] 和第 9 版《内科学》[12]。(3)干预措施。试验组采用中药内服联合外治法。内服药物包括中药汤剂、中成药等;外治法主要为贴敷法,外用剂型包括膏剂、散剂、片剂等。(4)对照措施。对照组采用西药对症治疗,包括糖皮质激素、非甾体类抗炎药等临床常规治疗药物。(5)结局指标。临床综合疗效(总有效率)、中医证候疗效、中医证候积分、甲状腺功能($FT_3$、$FT_4$、TSH)恢复情况、炎性指标[红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)]恢复情况、甲状腺疼痛缓解时间、退热时间、甲状腺肿消退时间及甲状腺功能减退发生率等。

1.2.2　排除标准:(1)亚急性甲状腺炎缓解期或恢复期者;(2)合并结节性甲状腺肿或甲状腺癌者;(3)患有心、脑、肾等系统严重疾病者,或为儿童、妊娠期患者;(4)对照组使用中药或其他非药物疗法者;(5)综述、系统评价、经验总结、理论探讨、个案报道等非原始研究文献;(6)重复发表或数据不全、无法提取有效结局指标的研究。

1.3　资料提取及质量评价　由 2 位内分泌专业研究者按照制定的纳入排除标准独立进行文献筛选,意见

不一致时与第 3 名研究者协商决定。参照 Cochrane Handbook[13]有关内容，从基本信息、合格性资料、研究特征、方法学特征等方面进行数据提取。采用改良版 Jadad 量表对纳入的研究进行方法学质量评价，评价指标包括随机序列产生、随机分配隐藏、盲法实施、撤出与失访 4 项。

1.4　统计学方法　应用 Cochrane 协作网的 RevMan 5.4 软件及 Stata 统计软件。计数资料采用相对危险度（RR）予以描述；计量资料则选用加权均数差（WMD）或标准化均数差（SMD）进行量化描述，并同步计算各指标的 95% 可信区间（CI），以反映结果的可靠性。采用 Cochrane $Q$ 检验（$\chi^2$ 检验）结合 $I^2$ 统计量共同判断纳入研究间的异质性大小。若 $I^2<50\%$ 且 $P>0.1$，提示研究间异质性较小或可忽略，采用固定效应模型进行合并分析；若 $I^2\geqslant50\%$ 或 $P\leqslant0.1$，提示研究间存在较明显的异质性，采用随机效应模型进行合并分析，并谨慎解释结果。将指标进行统计学合并，计算合并效应量的点估计值、95%*CI* 和 $P$ 值。用 RevMan 5.4制作森林图，用 Stata 软件进行敏感性分析，并制作漏斗图和 egger 检验来评估发表偏倚。

## 2　结　果

2.1　文献检索结果及质量评价　初检共获取相关文献 372 篇，经去重后剩余 279 篇，通过阅读文题与摘要初筛，排除不符合纳入标准的文献 133 篇，余 146 篇进入复筛，浏览全文后其中 128 篇因干预措施、对照措施或研究设计不符被剔除，最终纳入符合标准的文献 18 篇[14-31]，共纳入受试者 1 531 例，其中试验组 766 例，对照组 765 例。纳入研究的基本资料及质量评价，见表 1。

**表 1**　纳入研究基本资料及质量评价情况

**Tab.1**　The basic information and quality assessment of the included studies

| 作者 | 年份 | 例数 | | 干预措施 | | 疗程 | 疗效指标 | Jadad 量表评分（分） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 试验组 | 对照组 | 试验组 | 对照组 | | | |
| 詹婷婷[14] | 2022 | 30 | 30 | 清热效瘿散内服+外敷 | 双氯芬酸钠肠溶胶囊 | 4 周 | 甲状腺功能（甲功）、ESR、CRP、甲状腺肿大程度、中医证候积分、中医证候疗效、总有效率 | 1 |
| 季晓洁[15] | 2018 | 30 | 30 | 清肝消瘿汤口服+红消散外敷 | 泼尼松 | 6 周 | 疼痛消失时间、甲状腺肿大改善情况、中医证候积分、ESR（下降速率）、甲功、总有效率 | 1 |
| 杨明丽[16] | 2015 | 32 | 32 | 普济消毒饮+外用自制消毒贴 | 醋酸泼尼松片 | 8 周 | 单项症状疗效、CRP、ESR、甲功、复发率 | 3 |
| 闫语[17] | 2023 | 34 | 34 | 银蒲甘桔汤+如意金黄散外敷 | 醋酸泼尼松龙 | 4 周 | 总有效率、中医证候总积分、ESR、甲功、 | 1 |
| 季娜[18] | 2019 | 40 | 40 | 牛蒡解肌汤+金黄膏热敷 | 强的松 | 4 周 | 总有效率 | 1 |
| 王柳芸[19] | 2021 | 33 | 33 | 清阳祛邪汤+中药膏剂外敷 | 醋酸泼尼松片 | 6 周 | 总有效率、甲状腺体积、甲功、ESR、CRP、中医证候积分 | 2 |
| 洪嘉婧[20] | 2019 | 42 | 42 | 消瘿解毒汤+中药外敷 | 强的松 | 4 周 | 总有效率、ESR、甲功、甲状腺体积、中医证候积分 | 1 |
| 焦鼎[21] | 2015 | 29 | 29 | 牛蒡解肌汤+四黄水蜜外敷 | 强的松 | 1 个月 | 总有效率 | 1 |
| 王伟杰[22] | 2018 | 130 | 130 | 瘿痛汤+消肿止痛膏外敷 | 强的松 | 5~7 周 | 甲状腺超声、甲功、ESR、吸碘率、中医证候积分、总有效率、复发率、并发症发生率 | 1 |
| 乔静[23] | 2019 | 80 | 77 | 亚甲散+中药膏剂外敷 | 双氯芬酸钠缓释片 | 8 周 | 总有效率、甲功、ESR、甲状腺体积、复发率、甲状腺功能减退发生率 | 1 |
| 张珂珂[24] | 2018 | 30 | 30 | 消瘿散+夏枯消瘿方外敷 | 双氯芬酸钠缓释胶囊 | 4 周 | 总有效率、甲功、ESR、退热时间、甲状腺肿消退时间、疼痛消退时间、复发率 | 2 |
| 卜海青[25] | 2020 | 33 | 33 | 银翘散内服+中药外敷 | 醋酸泼尼松片 | | 总有效率、甲功、ESR | 1 |
| 于向慧[26] | 2023 | 50 | 50 | 黄连上清丸+愈瘿散外敷 | 双氯芬酸钠缓释片 | 2 周 | 镇痛疗效、中医证候积分、TNF-α、IF-1β、PGE3、NO、MDA、SOD、GSH-Px | 2 |
| 赵璐[27] | 2019 | 31 | 29 | 银翘消瘿汤+消瘿散外敷 | 强的松 | 6 周 | 甲功、ESR、CRP、中医证候积分、总有效率、甲状腺功能减退发生率、复发率 | 2 |
| 林垦[28] | 2024 | 51 | 51 | 亚甲方+平瘿散 | 醋酸泼尼松片 | 4 周 | 总有效率、中医症状评分、血清 TPOAb、TGF-$\beta_1$、TgAb、甲功、吸碘率 | 2 |
| 把永忠[29] | 2014 | 30 | 32 | 牛蒡解肌汤+金黄膏 | 强的松 | 4 周 | 总有效率 | 2 |
| 张慧[30] | 2015 | 30 | 30 | 瘿痈汤+消肿止痛膏 | 强的松 | 7 d | ESR、甲功、吸碘率、中医证候积分、中医证候疗效 | 1 |
| 王平[31] | 2012 | 31 | 33 | 亚甲炎经验方+黄连膏外敷 | 强的松 | 8 周 | 总有效率 | 1 |

2.2　Meta 分析结果

2.2.1　疾病总疗效：共 15 项研究[14-15,17-25,27-29,31]报道了疾病总疗效，总样本量为 1 308 例，其中试验组与对照组各 654 例。异质性检验结果显示 $I^2=66\%$，$P=0.000\ 2$，提示各研究间存在较高异质性，因此采用随机效应模型开展 Meta 合并分析。Meta 分析结果指出，中医内外合治对亚急性甲状腺炎的总疗效优于西药，差异有统计学意义（$RR=1.13$，95%$CI$ 1.06～1.20，$Z=3.60$，$P=0.000\ 3$），见图 1。

2.2.2　中医证候疗效：共有 3 项研究[14-15,30]报道了中医证候改善的临床疗效，总样本量为 180 例，试验组与对照组各 90 例。异质性检验结果显示 $I^2=0$，$P>0.1$，提示各组研究间同质性良好，故采用固定效应模型开展 Meta 分析。分析结果表明，试验组在中医证候疗效方面与西药对照组未见明显优势，2 组疗效相近，差异无统计学意义（$RR=1.11$，95%$CI$ 1.00～1.23，$Z=1.88$，$P=0.06$），见图 2。

2.2.3　中医证候积分：共纳入 9 项研究[14-15,17,19-20,22,26-27,30]报道了中医证候总积分结局，总样本量为 819 例，其中试验组 410 例、对照组 409 例。异质性检验结果显示 $I^2=70\%$，$P<0.1$，表明各项研究间存在较高异质性，因此选用随机效应模型开展 Meta 分析，分析表明中医内外合治能够降低亚急性甲状腺炎患者中医证候积分，与西药比较差异有统计学意义（$MD=-3.63$，95% $CI$ −4.70～−2.56，$Z=6.63$，$P<0.001$），见图 3。

2.2.4　$FT_3$ 终值：共 13 项研究[14-17,19-20,22-25,27-28,30]报道了治疗后 $FT_3$ 终值指标，总样本量 1 168 例，其中试验组 586 例、对照组 582 例。异质性检验显示 $I^2=77\%$，$P<0.1$，提示纳入研究间存在较高异质性，故选取随机效应模型开展 Meta 合并分析。Meta 分析结果表明，与西药相比，中医内外合治能够更好地降低亚急性甲状腺炎患者 $FT_3$ 水平，差异有统计学意义（$SMD=-0.26$，95%$CI$ −0.51～−0.01，$Z=2.05$，$P=0.04$），见图 4。

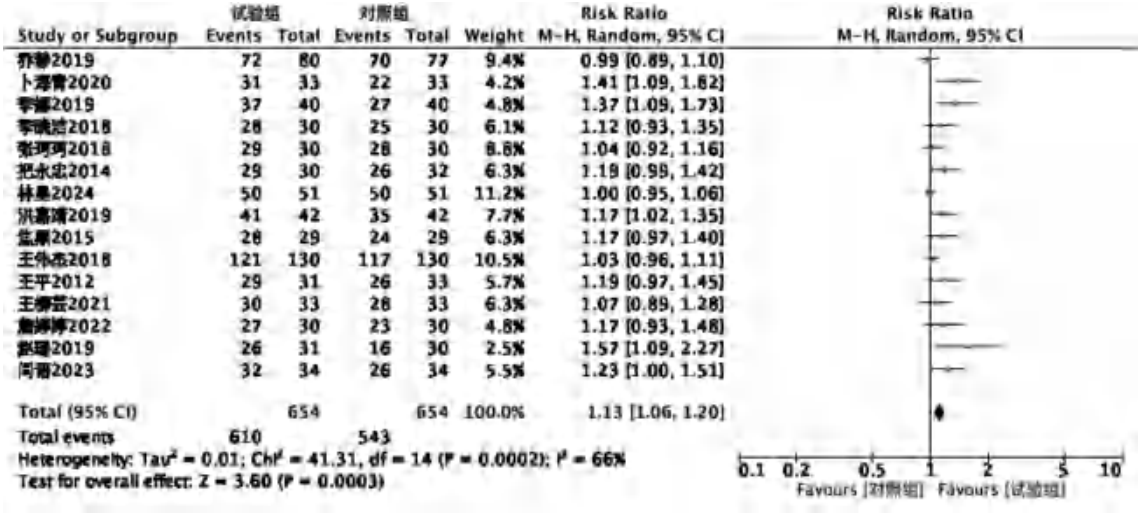



图 1　试验组与对照组疾病总疗效比较

**Fig.1**　Forest plot comparing the overall efficacy of the experimental group and the control group

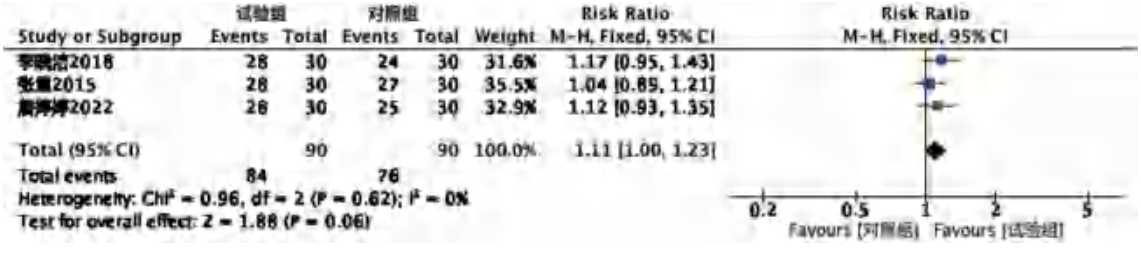



图 2　试验组与对照组中医证候疗效比较

**Fig.2**　Forest plot comparing the therapeutic effects of TCM syndromes between the experimental group and the control group

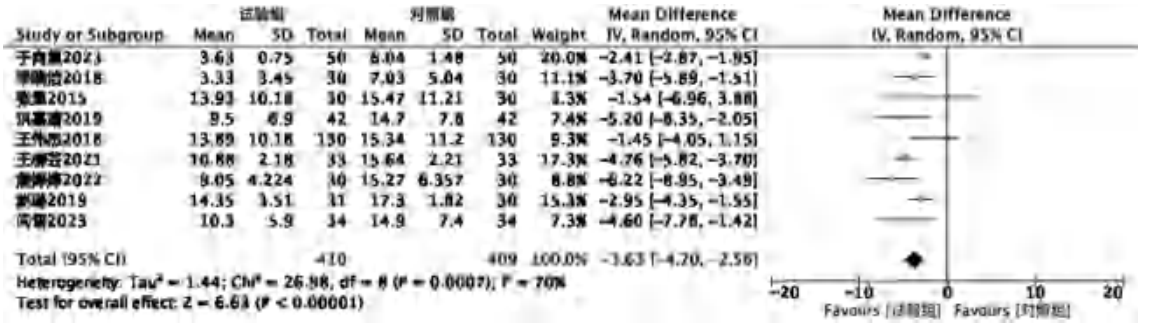



**图 3**　试验组与对照组中医证候积分比较

**Fig.3**　Forest plot comparing the TCM syndrome scores between the experimental group and the control group

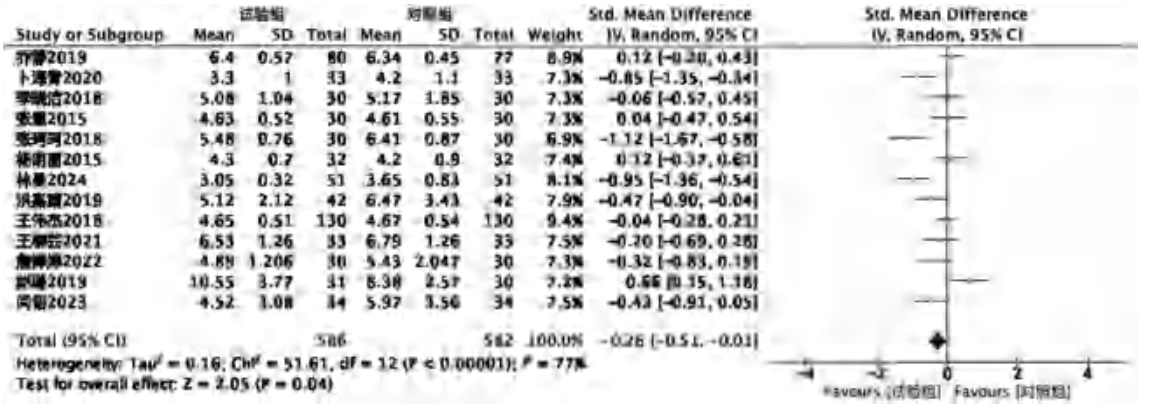



**图 4**　试验组与对照组 $FT_3$ 终值的比较

**Fig.4**　Forest plot comparing the final values of FT3 between the experimental group and the control group

2.2.5　$FT_4$ 终值：共 13 项研究[14-17,19-20,22-25,27-28,30]报道了治疗后 $FT_4$ 终值指标，总样本量 1 168 例，其中试验组 586 例、对照组 582 例。异质性检验显示 $I^2=88\%$，$P<0.1$，提示纳入研究间存在较高异质性，故选取随机效应模型开展 Meta 合并分析。Meta 分析结果指出，2 组 $FT_4$ 终值差异无统计学意义（$SMD=-0.26$，95% $CI$ −0.70～0.18，$Z=1.17$，$P=0.24$）。表明中医内外合治在降低亚急性甲状腺炎患者的 $FT_4$ 水平方面与西药作用相当，见图 5。

2.2.6　TSH 终值：共计 13 项研究[14-17,19-20,22-25,27-28,30]报道了治疗后 TSH 终值指标，总样本量 1 168 例，其中试验组 586 例、对照组 582 例。异质性检验显示 $I^2=95\%$，$P<0.1$，提示纳入研究间存在较高异质性，故选取随机效应模型开展 Meta 合并分析。Meta 分析结果指出 2 组 TSH 终值差异无统计学意义（$SMD=0.39$，95% $CI$ −0.14～0.93，$Z=1.43$，$P=0.15$）。说明中药内服联合外敷在升高亚急性甲状腺炎患者的 TSH 方面作用与西药相当，见图 6。

2.2.7　ESR：共有 12 项研究[14-17,19-20,22-25,27,30]报道了 ESR 水平变化，总样本量为 1 066 例，其中试验组 535 例、对照组 531 例。异质性检验结果显示 $I^2=98\%$，$P<0.1$，提示纳入研究间异质性显著，因此采用随机效应模型进行合并分析；Meta 分析结果指出，2 组 ESR 指标差异无统计学意义（$WMD=0.71$，95% $CI$ −1.11～2.52，$Z=0.76$，$P=0.45$），表明中医药降低亚急性甲状腺炎患者的 ESR 方面疗效与西药相当，见图 7。

2.2.8　CRP：共 4 项研究[14,16,19,27]观测并报道了 C 反应蛋白指标，总样本量 251 例，其中试验组 126 例、对照组 125 例。异质性检验 $I^2=97\%$，$P<0.1$，提示各组研究间存在高度异质性，故选用随机效应模型开展 Meta 合并分析；Meta 分析结果指出，2 组 CRP 水平对比差异无统计学意义（$WMD=-0.07$，95% $CI$ −2.68～2.54，$Z=0.05$，$P=0.96$），表明和西药相比，中医药在降低亚急性甲状腺炎患者的 CRP 方面作用相当，见图 8。

2.2.9　甲状腺功能减退发生率：共有 4 项研究[15,22-23,27]报道了甲状腺功能减退发生相关结局，总样本量 538 例，其中试验组 271 例、对照组 267 例。异质性检验结果显示 $I^2=0$，提示纳入研究间同质性良

好，因此采用固定效应模型开展 Meta 合并分析。Meta 分析结果指出，2 组甲状腺功能减退发生率比较差异具有统计学意义（*RR* = 0.30，95% *CI* 0.16～0.60，*Z* = 3.45，*P*<0.001），表明中药内服联合外敷治疗亚急性甲状腺炎患者能够减少甲状腺功能减退的发生情况，见图 9。

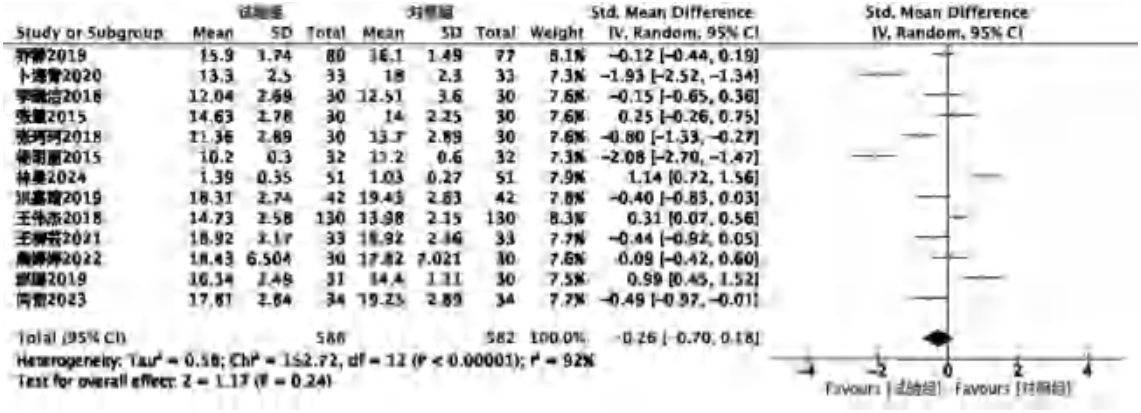



图 5　试验组与对照组 $FT_4$ 终值的比较

**Fig.5**　Forest plot comparing the final values of FT4 between the experimental group and the control group

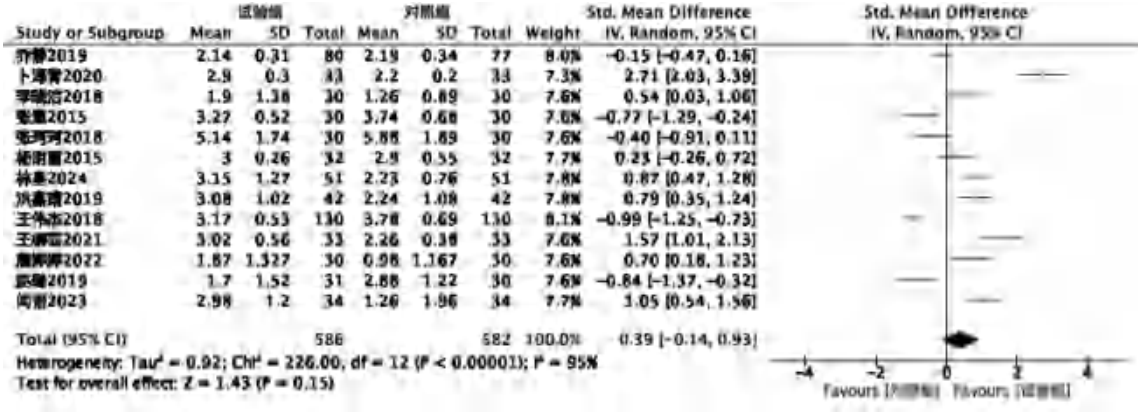



图 6　试验组与对照组 TSH 终值的比较

**Fig.6**　Forest plot comparing the final values of TSH between the experimental group and the control group

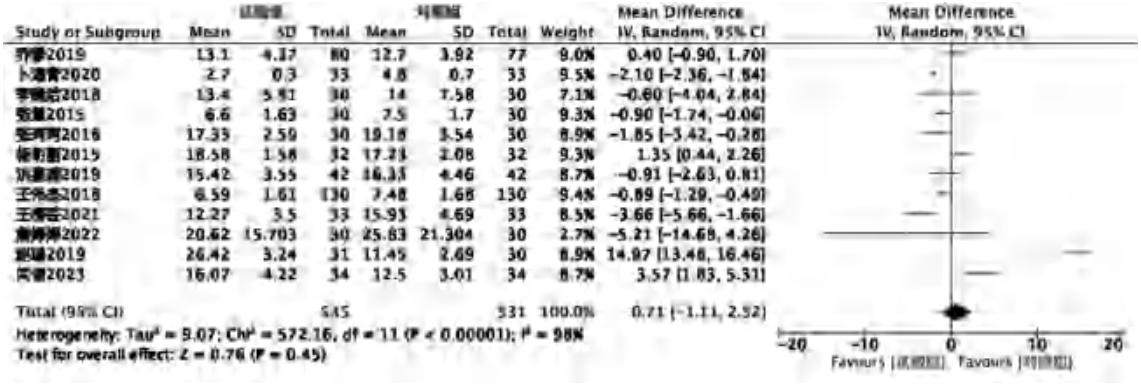



图 7　试验组与对照组 ESR 终值的比较

**Fig.7**　Forest plot comparing the final values of ESR between the experimental group and the control group

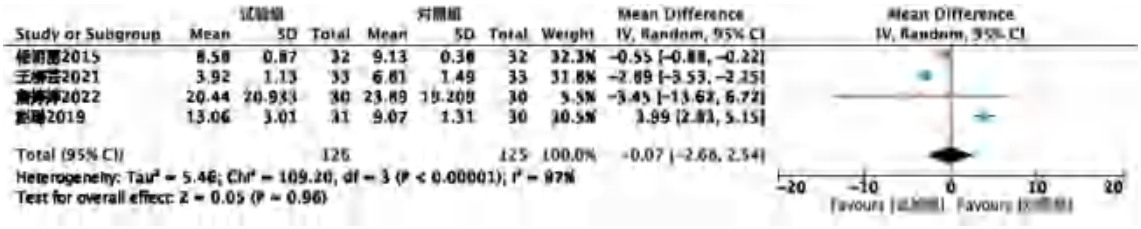



**图 8**　试验组与对照组 CRP 终值的比较

**Fig.8**　Forest plot comparing the final values of CRP between the experimental group and the control group

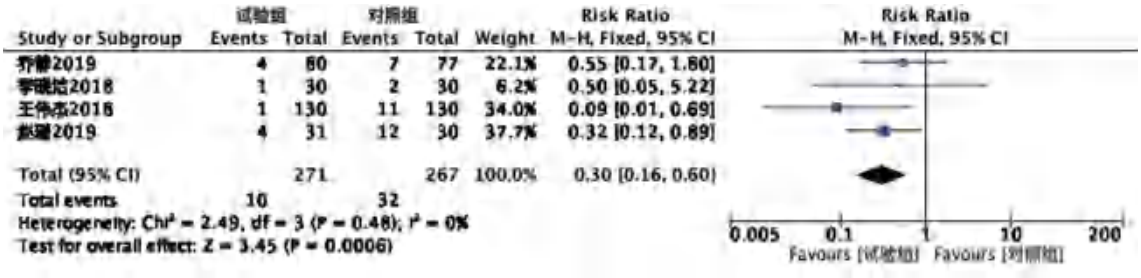



**图 9**　试验组与对照组甲状腺功能减退发生率的比较

**Fig.9**　Forest plot comparing the incidence of hypothyroidism between the experimental group and the control group

2.3　发表偏倚分析　以临床总有效率为指标绘制发表偏倚漏斗图，结果显示各研究效应点分布左右不对称。Egger 检验结果显示：$P<0.001$，表示存在一定的发表偏倚，可能与纳入研究样本量较小或方法学质量偏低有关，见图 10。

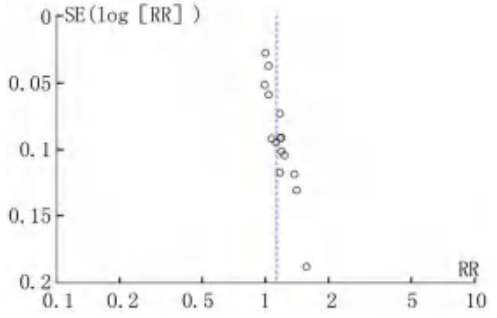



**图 10**　发表偏倚漏斗图

**Fig.10**　Funnel plot of publication bias

## 3　讨　论

本研究通过对 18 项中医内外合治亚急性甲状腺炎的临床研究进行 Meta 分析，发现中药内外合治在多个维度展现出潜在优势。在总疗效方面，试验组较西药对照组显著提高（$RR=1.13$，95%$CI$ 1.06～1.20，$P=0.000\ 3$），提示中药综合干预可能更有利于疾病整体转归。中医证候积分分析显示，中药治疗可显著降低患者证候积分（$MD=-3.63$，95%$CI$ −4.70～−2.56，$P<0.001$），表明其在改善中医辨证症状（如颈前肿痛、发热、乏力等）方面效果确切。此外，中药治疗能更有效地降低 $FT_3$ 水平（$SMD=-0.26$，95%$CI$ −0.51～−0.01，$P=0.04$），并显著减少甲状腺功能减退发生率（$RR=0.30$，95%$CI$ 0.16～0.60，$P<0.001$），这对降低亚急性甲状腺炎远期并发症具有重要临床价值。从指标异质性看，总疗效、中医证候积分、$FT_3$ 等分析中，部分研究异质性较高，可能与中药方剂组成（如清热解毒类、活血化瘀类中药的配伍差异）、疗程长短（7～28 d 不等）及西药对照方案（如糖皮质激素、非甾体抗炎药的选择）不同有关。

本研究结果与既往部分中药治疗亚急性甲状腺炎的 Meta 分析具有一致性，文妍等[32]的研究表明，口服中药或联合西药治疗亚急性甲状腺炎，临床疗效及复发率控制效果均优于单纯口服激素，差异具有统计学意义。刘晓霞等[33]通过对 15 项中医药治疗亚急性甲状腺炎的系统评价/Meta 分析进行再评价，结果显示，中医药及中西医结合治疗亚急性甲状腺炎有效，可以减轻患者疼痛、缩短退热时间、降低复发率，与本研究中中药降低 $FT_3$ 水平、减少甲状腺功能减退发生的结果相互印证。但以往 Meta 分析多聚焦中药内服与西药的对比，或在西药基础上加用中药内服外敷的联合方案，难以剥离基础治疗干扰，无法纯粹体现中医“内

外合治”的独立价值。本研究突破了既往研究的设计局限，严格纳入“单纯中医内外合治”与“单纯西药治疗”的直接对照研究，排除其他叠加干预，通过 18 项随机对照试验的整合分析，首次系统性验证了中医“内服调脏腑、外敷通经络”协同模式的独立疗效。这种设计更精准地凸显了中医内外合治在提升总有效率、改善中医证候、降低 $FT_3$ 水平及减少甲状腺功能减退发生等方面的专属优势，为中医整体论治理论提供了更直接的循证支持，也为临床选择独立中医治疗方案提供了差异化证据。

然而，本研究结果还表明，中医内外合治在部分指标上与西医常规治疗相比较，优势不明显，如 $FT_4$、TSH、ESR、CRP 等指标，中医内外合治组与西药组疗效相当，可能与亚急性甲状腺炎病程中甲状腺激素代谢的复杂性有关。此外，中医内外合治在改善局部症状（如甲状腺肿痛）方面优势更突出，而西药在控制全身炎性反应（如 ESR、CRP）上可能与中药效果相近，这提示中西医结合治疗或许能实现优势互补。

本研究存在一定局限性：纳入研究的方法学质量有待提升，约半数仅提及“随机”却未详述分组方法，且所有研究均未报告随机分配序列隐藏，可能引发选择偏倚，加之中药汤剂与西药外观差异显著难以实施盲法，“研究者和受试者盲法”均为高风险，易引入实施偏倚与测量偏倚；多数指标分析中 $I^2 \geq 50\%$，异质性较高，这与不同研究在干预措施（如中药方剂的辨证加减）、评价标准（如疗效判定时间点不一致）及患者基线特征（如病情严重程度）上的差异相关，可能影响结果的普适性；总疗效、中医证候疗效等分析经 Egger 检验提示存在发表偏倚（$P<0.05$），可能因阳性结果研究更易发表，且部分指标（如 CRP 仅 4 项）因纳入研究数量少未做漏斗图，无法全面评估偏倚；结局指标存在局限，缺乏治疗后 6 个月以上的甲状腺功能减退发生率、复发率等长期随访数据，生活质量、肝肾功能影响等安全性指标也少见报道，难以全面评估中药干预的远期效益与风险。

基于上述局限性，未来临床研究可从多维度优化：一是严格遵循 CONSORT 声明规范随机化过程，明确分层随机、区组随机等分组方法，实施分配序列隐藏及双盲设计（如采用外观匹配的安慰剂中药），以降低偏倚风险；二是标准化中医内外合治方案，围绕清热解毒、软坚散结等核心治则制定统一方剂与疗程，固定外敷药物成分，减少研究间异质性；三是扩展结局指标体系，纳入甲状腺超声影像学变化、SF-36 生活质量评分、肝肾功能及药物不良反应等安全性数据，并增加治疗后 6 个月以上的长期随访，实现疗效与安全性的全面评估；四是结合基础研究探索作用机制，解析中药对甲状腺炎性细胞因子（如 IL-6、TNF-α）及免疫调节通路的影响，为临床应用提供更坚实的理论支撑。

综上，本 Meta 分析表明，中医内外合治亚急性甲状腺炎在总疗效、中医证候改善、降低 $FT_3$ 水平及减少甲状腺功能减退发生方面优于或等效于西药，为临床治疗提供了有价值的参考。受限于本次纳入文献的整体方法学水平及不同研究间的异质性特征，该分析结果仍需依托更多标准化、大样本的高质量 RCT 开展深入验证。未来研究需在方法学设计、干预标准化及结局指标完善上持续优化，以推动中医药在亚甲炎治疗中的规范化应用。

**参考文献**


[1] 唐晨佳，张楠. 亚急性甲状腺炎治疗及预后的研究进展[J]. 浙江医学，2021，43（21）：2373-2376，2381. DOI：10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.21.2021-1515.

[2] 李冲，靳汝辉. 牛蒡解肌汤加减治疗亚急性甲状腺炎（风热痰阻证）临床观察[J]. 中国中医急症，2025，34（5）：880-883. DOI：10.3969/j.issn.1004-745X.2025.05.033.

[3] 高阎满，曹宏叶，孙佳佳，等.柴银亚甲方联合常规西药治疗亚急性甲状腺炎患者的临床疗效及安全性研究[J].世界中西医结合杂志，2024，19（6）：1212-1217.DOI：10.13935/j.cnki.sjzx.240627.

[4] 帅优优，张宏武，乐有晴，等. 瘿痛方治疗亚急性甲状腺炎的临床观察 [J]. 广州中医药大学学报，2022，39（10）：2279-2284. DOI：10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2022.10.011.

[5] 阳吾君，王善夫，韩锋，等. 中药煎剂联合糖皮质激素治疗亚急性甲状腺炎的疗效观察 [J]. 武警医学，2022，33（8）：693-696. DOI：10.14010/j.cnki.wjyx.2022.08.014.

[6] 王泽，包银兰，倪青，等. 林兰治疗亚急性甲状腺炎经验撷要[J]. 北京中医药，2021，40（11）：1194-1196. DOI：10.16025/j.1674-1307.2021.11.005.

[7] 陈继东，赵勇，徐文华，等. 陈如泉教授治疗亚急性甲状腺炎的经验[J]. 时珍国医国药，2015，26（6）：1506-1507. DOI：10.3969/j.issn.1008-0805.2015.06.094.

[8] 程相稳，张广德，魏子孝.魏子孝教授辨治亚急性甲状腺炎经验总结[J].中医药导报，2018，24（2）：26-29.DOI：10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2018.02.007.

[9] 单亮亮，陆树萍，姚芳，等.止痛消炎膏治疗亚急性甲状腺炎的临床疗效观察[J].中国中医药科技，2025，32（2）：270-272.

[10] 余丹丹，潘研，陈亚琳，等.中药内服外敷治疗亚急性甲状腺炎疗效的 Meta 分析[J].中医临床研究，2021，13（22）：143-148. DOI：10.3969/j.issn.1674-7860.2021.22.043.

[11] 中华医学会内分泌学分会，《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南—甲状腺炎[J].中华内科杂志，2008，47（9）：784-788.DOI：10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2008.09.148

[12] 葛均波，徐永健.内科学[M]. 9 版.北京：人民卫生出版社，2018：692-693.

[13] Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August

2023)[M].Cochrane, 2023.www.training.cochrane.org/handbook.
[14] 詹婷婷.清热消瘿散内服外敷治疗亚急性甲状腺炎(热毒壅盛证)的临床观察[D].长沙:湖南中医药大学,2022.
[15] 季晓洁.清肝消瘿汤联合红消散治疗亚急性甲状腺炎临床研究[D].南京:南京中医药大学,2018.
[16] 杨明丽,呼兴华,胡海兵,等.普济消毒饮配合解毒贴治疗亚急性甲状腺炎临床观察[J].陕西中医,2015,36(12):1629-1630.DOI:10.3969/j.issn.1000-7369.2015.12.030.
[17] 闫语,张然,高蕾,等.银蒲甘桔汤加减联合如意黄金散治疗亚急性甲状腺炎临床观察[J].实用中医药杂志,2023,39(7):1285-1286.
[18] 季娜,丁金芝.中医内服外敷法治疗亚急性甲状腺炎的临床效果观察[J].中国医药指南,2019,17(33):224-225.DOI:10.15912/j.cnki.gocm.2019.33.189.
[19] 王柳芸,张庚良,曹洁,等.自拟清阳祛邪汤联合中药外敷治疗亚急性甲状腺炎的疗效研究[J].中国中医急症,2021,30(3):450-453.DOI:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.03.020.
[20] 洪嘉婧,阚俊明,杨东雨,等.消瘿解毒汤联合中药外敷治疗亚急性甲状腺炎临床研究[J].中华中医药杂志,2019,34(8):3832-3834.
[21] 焦鼎.中医内服外敷法治疗亚急性甲状腺炎临床研究[J].中医临床研究,2015,7(29):75-76. DOI:10.3969/j.issn.1674-7860.2015.29.039.
[22] 王伟杰,冯志海.瘿痛汤联合消肿止痛膏外敷治疗亚急性甲状腺炎临床观察[J].中医学报,2018,33(6):1119-1123.DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2018.06.266.
[23] 乔静,张建国,孙静,等.中药内服外敷联用治疗亚急性甲状腺炎临床观察[J].中医药临床杂志,2019,31(11):2166-2170.DOI:10.16448/j.cjtcm.2019.0628.
[24] 张珂珂.中药内服、外敷治疗火郁痰阻型亚急性甲状腺炎临床研究[J].中医药信息,2018,35(5):96-99.DOI:10.19656/j.cnki.1002-2406.180159.
[25] 卜海青,李卓,石旭颖,等.银翘散加减联合中药外敷治疗亚急性甲状腺炎的效果[J].中国卫生标准管理,2020,11(15):103-105.DOI:10.3969/j.issn.1674-9316.2020.15.045.
[26] 于向慧,任筱雅,张庚良,等. 愈瘿散外敷联合黄连上清丸治疗以颈前疼痛为主诉的亚急性甲状腺炎的疗效及对血清致痛因子、氧化应激水平的影响[J]. 中国医师杂志,2023,25(10):1490-1495. DOI:10.3760/cma.j.cn431274-20221123-01218.
[27] 赵璐,史素琴,赵少英,等.中药内服外敷联合西药治疗亚急性甲状腺炎火郁痰阻证 32 例[J].中医研究,2019,32(12):14-17.DOI:10.3969/j.issn.1001-6910.2019.12.06.
[28] 林垦,高杰,郭强,等. 亚甲方联合平瘿散对亚急性甲状腺炎患者血清过氧化物酶抗体、转化生长因子 β1 及甲状腺球蛋白抗体的影响[J]. 河北中医,2024,46(12):1964-1968. DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2024.12.006.
[29] 把永忠.中医内服外敷法治疗亚急性甲状腺炎临床研究[J].中医学报,2014,29(6):807-808..DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2014.06.032.
[30] 张慧.瘿痛汤联合消肿止痛膏外敷治疗亚急性甲状腺炎(热毒壅盛型)的临床观察[D].郑州:河南中医学院,2015.
[31] 王平,文建华.中医内服外敷法治疗亚急性甲状腺炎临床观察[J].湖北中医杂志,2012,34(5):48. DOI:10.3969/j.issn.1000-0704.2012.05.025.
[32] 文妍,任逸东,狄挺松.中医药与口服激素治疗亚急性甲状腺炎的有效性及复发率 Meta 分析研究[J].智慧健康,2023,9(20):130-133.DOI:10.19335/j.cnki.2096-1219.2023.20.031.
[33] 刘晓霞,吴思敏,孙秉珍,等.中医药及中西医结合治疗亚急性甲状腺炎的系统评价再评价[J].中国民族民间医药,2025,34(1):93-102. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-8517. 2025. 01. zgmzm-jyyzz202501015.

(收稿日期:2026-03-31)

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.1671-6450.2026.10.018

罕少见病例

# 以眼部症状为首发表现的显微镜下多血管炎多系统受累 1 例

张清雯, 肖静静, 何星, 何东初

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81873153, 82574833); 湖北省中医药管理局中医药重点项目(ZY2023Z010)

作者单位: 430065　武汉, 湖北中医药大学(张清雯、何星、何东初); 430061　武汉, 中国人民解放军中部战区总医院中西医结合-风湿免疫中心(肖静静、何东初)
通信作者: 何东初, E-mail: hdc98@ sina.com

【摘　要】 报道 1 例以视网膜血管炎为首发表现的显微镜下多血管炎多系统受累患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 显微镜下多血管炎; 视网膜血管炎; 诊断; 治疗
【中图分类号】 R593.2　　【文献标识码】 B

**A case of microscopic polyangiitis with multiple system involvement presenting initially as scleritis**

*Zhang Qingwen**, *Xiao Jingjing*, *He Xing*, *He Dongchu*. * *Hubei University of Chinese Medicine*, *Hubei*, *Wuhan* 430065, *China*

*Funding program*: *National Natural Science Foundation of China* (81873153, 82574833); *Key Projects of Traditional Chinese Medicine of Hubei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine* (*ZY*2023*Z*010)

*Corresponding author*: *He Dongchu*, *E-mail*: *hdc*98@ *sina.com*

【**Abstract**】 This article reports the clinical data of a patient with microscopic polyangiitis involving multiple systems, whose initial presenting symptom was scleritis, and reviews the relevant literature.

【**Key words**】 Microscopic polyangiitis; Retinal vasculitis; Diagnosis; Treatment

患者, 男, 62 岁, 因“双眼充血伴视力下降 2 个月余”于 2025 年 4 月 15 日入院。患者自 2025 年 2 月开始出现不明原因双眼巩膜充血, 视力下降, 伴持续性头痛, 偶有干咳, 4 月 10 日于当地医院查抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)阳性, 24 h 尿蛋白定量 0.87 g/24 h, SCr 149 μmol/L, 抗核抗体谱全阴性。肺部 CT 示双肺多发实性结节影, 考虑间质性病变。给予护肾及眼局部激素治疗后效果不佳, 肺部间质性病变未予以处理, 为进一步诊治收入院。既往有间质性肺炎、肺结节病史 20 余年; 有糖尿病、冠心病、上消化道出血病史。查体: T 36.4℃, P 104 次/min, R 18 次/min, BP 138/83 mmHg, 贫血貌, 双下肺可闻及 Velcro 啰音; 心脏查体无异常; 视力: 右眼 0.5, 左眼 0.8, 眼压正常, 双眼巩膜充血, 晶状体轻度混浊, 视乳头边清、色显浊。实验室检查: Hb 84 g/L, PLT $354\times10^9$/L; 抗髓过氧化物酶(MPO)抗体>100.00 U/ml, 抗蛋白酶 3(PR3)抗体及抗肾小球基底膜(GBM)抗体阴性; SCr 146 μmol/L, GFR(肌酐标准) 45.01 ml · $min^{-1}$ · $1.73m^{-2}$, 24 h 尿蛋白定量 0.56 g/24 h, 尿隐血(++); CRP 153.0 mg/L, ESR 131 mm/h; D-二聚体 0.618 μg/ml; ANA 滴度、风湿全套、抗心磷脂 IgM/IgG 抗体、抗 β2 糖蛋白 1 IgM/IgG 抗体阴性。胸部 CT: 双肺胸膜下区见范围大小不等网格样病灶, 以下叶基底段为甚, 双肺间质纤维化(图 1A); 眼底照相见左眼盘周棉絮斑伴渗出, 视网膜出血, 右眼盘周棉絮斑伴渗出(图 2)。眼科会诊诊断: 双眼视网膜血管炎。

患者存在视网膜、肺、肾多系统表现, 根据 2022 年美国风湿病学会及欧洲抗风湿病联盟(ACR/EULAR)分类标准[1], 诊断为显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)。患者入院后给予甲泼尼龙琥珀酸钠(40 mg, 每天 1 次)及环磷酰胺(400 mg, 隔日 1 次, 共 3 次)静脉滴注等对症治疗后病情好转出院。出院时改为口服甲泼尼龙片 32 mg, 每天 1 次。2025 年 6—8 月分别行环磷酰胺 800 mg、600 mg、600 mg 静脉滴注序贯治疗。甲泼尼龙片逐渐减量至 16 mg, 每天 1 次。9 月 8 日复查抗 MPO 抗体、尿隐血阴性, 尿蛋白弱阳性。2025 年 10 月复查 ESR、CRP、SCr、GFR、Hb 正常, 胸部 CT 示双肺间质性炎性反应较前好转(图 1B)。患者视力恢复, 无眼部充血症状, 无头痛、眼痛、咳嗽、咯痰等不适。

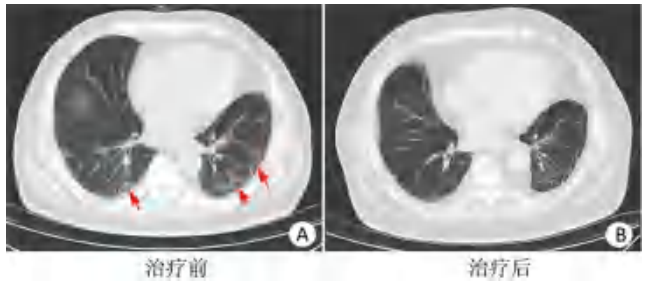



**图 1**　患者治疗前后胸部 CT 检查结果

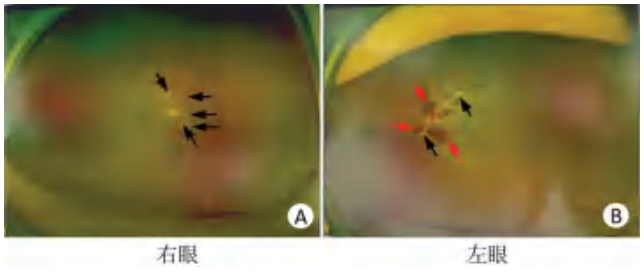



**图 2**　患者眼底照相示双眼视网膜血管炎

**讨　论**　MPA 是一种非肉芽肿性和坏死性中小型血管炎，属于 ANCA 相关血管炎（AAV）的一种重要亚型，以寡免疫性小血管炎和致病性 ANCA 存在为特点。MPA 病因未明，目前普遍认为其是遗传（HLA、PRTN3 等基因变异）、表观遗传及环境因素（紫外线辐射、吸烟等）触发的自身免疫性疾病[2]。核心发病机制是当 MPA 患者体内的 ANCA 与中性粒细胞的膜结合型 MPO 分子结合后，会导致 MPO 激活、脱颗粒、释放和中性粒细胞募集，激活的中性粒细胞黏附内皮细胞，释放活性氧和 MPO，导致血管内皮损伤和剥蚀，同时激活补体、形成免疫复合物，释放含组织因子（TF）的中性粒细胞胞外陷阱，促进血栓形成并加重炎性反应，进而引起相应器官的功能障碍[3]。

MPA 通常起病隐匿，临床表现多样且缺乏特异性。肾脏最易受累，表现为从镜下血尿、蛋白尿到急进性肾小球肾炎乃至快速进展的肾功能衰竭，典型病理为肾小球毛细血管袢纤维素样坏死和/或新月体形成[4]。其次是肺，半数患者可出现肺泡毛细血管炎，导致咳嗽、咯痰、喘鸣，严重者出现大咯血和弥漫性肺泡出血，肺部病变在影像学上主要表现为肺实质磨玻璃影和网状阴影[5]。本例的特殊性在于以极为罕见的视网膜血管炎为首发症状。仅 4.1% 的 MPA 患者有眼部受累，表现为巩膜炎、葡萄膜炎、视网膜出血等，眼底检查可见视网膜渗出、出血、血管炎表现和血栓形成[6]。以眼部症状作为 MPA 首发或主要表现，早期诊断极为困难，易误诊漏诊。

本病诊断尚无统一标准，需结合临床表现、血清学、影像学及病理学检查进行综合评估。诊断要点包括：（1）临床表现与小血管炎相符，如肺-肾综合征；（2）血清 MPO-ANCA 或 p-ANCA阳性；（3）组织病理学证实存在坏死性小血管炎，免疫荧光显示寡免疫复合物沉积。肾活检被认为是诊断和鉴别诊断的关键。临床表现、血清学及影像学高度支持 MPA 诊断者，不应因等待肾活检的实施或报告结果而延迟启动免疫抑制治疗[7]。根据 EULAR[8] 及改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）[9] 2024 年发布的指南，MPA 的标准治疗方案分为诱导缓解及维持治疗 2 个阶段。诱导缓解治疗主要针对活动性、系统性病变，推荐此阶段采用环磷酰胺（CYC）或利妥昔单抗（RTX）联合糖皮质激素（GC）或阿伐可泮的组合。维持治疗优先使用 RTX，硫唑嘌呤（AZA）或甲氨蝶呤（MTX）可作为替代选择，吗替麦考酚酯仅在对 RTX、AZA 或 MTX 不耐受或禁忌的情况下才可选择。本病例符合 MPA 分类标准，但因患者拒绝进行肾穿刺活检，故无病理报告，治疗上及时采用 GC 联合 CYC 静脉给药，获得了良好的临床反应。通过规范治疗，MPA 患者 5 年生存率可达 78%，死亡的首要原因是感染、心血管疾病和恶性肿瘤，需要终身随访和治疗[10]。

综上，对于难治性、复发性眼炎，尤其是伴有全身不适症状者，应警惕系统性血管炎的可能，对于缺乏典型组织病理学证据的病例，可依赖临床综合判断。早期诊断和规范治疗是改善 MPA 预后的关键。

**参考文献**

[1] Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis [J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81 (3): 321-326. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221796.

[2] Lisowska KA, Wardowska A. Immunopathology of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(13): 6065. DOI: 10.3390/ijms26136065.

[3] Ignes-Romeu A, Hind LE. Innate immune cross-talk: The central role of neutrophils and macrophages in ANCA-associated vasculitis [J]. Mol Biol Cell, 2025, 36(12): re5. DOI: 10.1091/mbc.E25-08-0392.

[4] Bate S, McGovern D, Costigliolo F, et al. The improved kidney risk score in ANCA-associated vasculitis for clinical practice and trials [J]. J Am Soc Nephrol, 2024, 35(3): 335-346. DOI: 10.1681/ASN.0000000000000274.

[5] Specks U, Marty PK. Interstitial lung disease, antineutrophil cytoplasmic antibodies and microscopic polyangiitis [J]. Rheumatology (Oxford), 2025, 64 (Supplement_1): i42-i47. DOI: 10.1093/rheumatology/keae557.

[6] Junek ML, Zhao L, Garner S, et al. Ocular manifestations of ANCA-associated vasculitis [J]. Rheumatology (Oxford), 2023, 62(7): 2517-2524. DOI: 10.1093/rheumatology/keac663.

[7] Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, et al. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis [J]. Lancet, 2024, 403(10427): 683-698. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01736-1.

[8] Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update [J]. Ann Rheum Dis, 2024, 83(1): 30-47. DOI: 10.1136/ard-2022-223764.

[9] Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) ANCA vasculitis work group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis [J]. Kidney Int, 2025, 107(2): 367. DOI: 10.1016/j.kint.2024.10.004.

[10] Casal Moura M, Merkel PA, Jayne D, et al. Challenges in the diagnosis, classification and prognosis of ANCA-associated vasculitis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2025, 21(12): 719-736. DOI: 10.1038/s41584-025-01306-w.

（收稿日期：2025-11-20）

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.019

综　述

# 苦参活性成分及其保护心脏功能的药理作用机制研究进展

王颖综述　周亚滨审校

基金项目：黑龙江省中医药科研项目（ZHY2020-135）
作者单位：150040　哈尔滨，黑龙江中医药大学附属第一医院中医内科（王颖），心血管病二科（周亚滨）
通信作者：周亚滨，E-mail：13846448389@163.com

【摘　要】 苦参为豆科槐属植物，其活性成分在心血管疾病防治中的价值日益受到关注。苦参中已分离鉴定的主要心脏保护活性成分包括生物碱类（苦参碱、氧化苦参碱）、黄酮类（苦参素、芒柄花素）等。现代药理学研究表明，上述成分通过多靶点、多通路发挥心脏保护作用，其核心效应涵盖三个方面：对心脏电活动的调控及多离子通道阻滞作用，发挥抗心律失常效应；通过激活 Nrf2/HO-1 抗氧化通路、调节 PI3K/Akt 生存信号及抑制 TLR4/NF-κB 炎性反应通路，拮抗心肌缺血再灌注损伤与炎性损伤；通过阻断 TGF-$\beta_1$/Smad2/3 促纤维化通路及 MAPK 肥大信号轴，抑制心肌纤维化、肥厚与心力衰竭进展。文章围绕上述活性成分的化学特性，从调节电活动、拮抗急性损伤、抑制慢性重塑三个维度对其保护心脏功能的药理作用机制研究进展作一综述，以期为后续靶点挖掘与药物研发提供参考。

【关键词】 苦参；活性成分；心脏保护；药理机制；信号通路
【中图分类号】 R285　　【文献标识码】 A

**Research progress on active components of Sophora flavescens and pharmacological mechanisms of their cardioprotective effects**

*Wang Ying*, *Zhou Yabin.* *Department of Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine*, *The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Heilongjiang*, *Harbin* 150040, *China*
*Funding program*: *Heilongjiang Provincial Traditional Chinese Medicine Research Project* (*ZHY*2020-135)
*Corresponding author*: *Zhou Yabin*, *E-mail*: 13846448389@163.*com*

【**Abstract**】 Sophora flavescens, a plant of the genus Sophora in the Fabaceae family, has attracted increasing attention owing to the value of its active components in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. The major cardioprotective active components isolated and identified from Sophora flavescens include alkaloids (matrine, oxymatrine) and flavonoids (kushenin, formononetin). Modern pharmacological studies have shown that these components exert cardioprotective effects through multiple targets and pathways. Their core effects encompass three aspects: regulation of cardiac electrical activity and multi-ion channel blockade, exerting antiarrhythmic effects; antagonizing myocardial ischemia-reperfusion injury and inflammatory injury by activating the Nrf2/HO-1 antioxidant pathway, regulating the PI3K/Akt survival signaling pathway, and inhibiting the TLR4/NF-κB inflammatory pathway; and inhibition of myocardial fibrosis, hypertrophy, and the progression of heart failure by blocking the TGF-$\beta_1$/Smad2/3 profibrotic pathway and the MAPK hypertrophic signaling axis. Focusing on the chemical properties of these active components, this article reviews the research progress on the pharmacological mechanisms of their cardioprotective effects from three dimensions: regulation of electrical activity, antagonism of acute injury, and inhibition of chronic remodeling, aiming to provide a reference for subsequent target discovery and drug development.

【**Key words**】 Sophora flavescens; Active components; Cardioprotection; Pharmacological mechanism; Signaling pathway

心血管疾病是全球首位致死致残的疾病，每年死亡人数约 1 790 万，占全球总死亡人数的 32%[1]。经皮冠状动脉介入治疗及抗血小板、血管紧张素转换酶抑制剂等药物治疗虽显著改善了患者预后，但心肌缺血再灌注损伤、恶性心律失常及心力衰竭进展等残余风险仍不容忽视，寻找安全有效、多靶点的治疗策略仍是该领域的迫切需求[2]。苦参始载于《神农本草经》，传统功效为清热燥湿、杀虫利尿[3]。现代药理学研究不断揭示其在心血管系统中的价值，苦参碱和氧化苦参碱等代表性成分的相关制剂已进入临床前研究乃至部分临床应用阶段[4]。深入阐明苦参的心脏保护作用及其分子机制，对开发具有自主知识产权的心血管治疗药物具有重要科学意义。目前已从苦参中分离鉴定出超过 200 种化合物。其中，以苦参碱、氧化苦参碱为代表的喹诺里西啶类生物碱是心血管药理活性研究的核心物质基础；以苦参酮、芒柄花素为代表的异戊烯基黄酮类化合

物则在抗氧化和抗炎方面贡献突出，正成为新的研究热点[5-6]。文章围绕上述活性成分，从调节心脏电生理与抗心律失常、拮抗心肌缺血再灌注损伤与炎性损伤、抑制心肌纤维化肥厚与心力衰竭三个维度，对其保护心脏功能的药理作用机制研究进展作一综述，以期为后续靶点挖掘、药物设计及临床转化提供参考。

## 1　苦参的活性成分

苦参化学成分复杂，迄今已分离鉴定出超过 200 种化合物，主要包括生物碱类、黄酮类、三萜皂苷类及多糖等。其中研究最为深入、证据最为充分的具有心血管药理活性的成分为喹诺里西啶类生物碱和异戊烯基黄酮类化合物。

1.1　生物碱类　苦参生物碱以喹诺里西啶类为主，代表性成分包括苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、槐定碱和槐胺碱等[7]，其中苦参碱与氧化苦参碱含量最高，占生物碱总量的 70%以上。该类成分具有四环喹诺里西啶母核结构，是其心血管药理活性的核心物质基础[8]。Huan 等[9]在 2023 年发表的系统综述中，全面总结了氧化苦参碱的药理价值。该综述涵盖了氧化苦参碱在抗癌、抗糖尿病、抗病毒、抗炎以及对心脏等多器官的保护活性，并指出氧化苦参碱在细胞和动物实验中表现出良好的安全性，为进一步的临床研究奠定了基础。2024 年，Chen 等[10]的综述则系统总结了苦参碱和氧化苦参碱在心血管疾病中的治疗潜力，确认了其作为抗心血管疾病先导化合物的前景。

值得关注的是，氧化苦参碱与苦参碱在体内存在相互转化关系。口服给药后，氧化苦参碱可被肠道菌群还原为苦参碱而发挥药理作用，这一代谢特征对其体内药效的发挥具有重要影响[11]。在提取分离技术方面，传统方法以酸水回流提取结合阳离子交换树脂纯化为主。近年来，高效液相色谱-质谱联用技术及高速逆流色谱等现代分离手段的应用，显著提高了生物碱单体的纯度和制备效率。

1.2　黄酮类化合物　黄酮类化合物是苦参中另一类重要的活性成分群，以异戊烯基黄酮为结构特征。代表性成分包括苦参酮、降苦参酮、异苦参酮、芒柄花素和三叶豆紫檀苷等，其中苦参酮和降苦参酮为苦参特有的双异戊烯基黄酮，具有较强的抗氧化和抗炎活性[12]。黄酮骨架 A 环和 B 环上的酚羟基数目及位置直接影响其自由基清除能力，而异戊烯基侧链的引入则可增强化合物的脂溶性，有利于其跨膜转运并与细胞内靶点结合，从而发挥更为持久的心脏保护效应[13]。值得关注的是，2023 年一项发表于 *Medicine* 的网络药理学及分子对接研究从苦参中鉴定出 45 个主要生物活性成分，运用系统药理学方法构建了“药物-成分-靶点-疾病”网络，证实了苦参多成分对心律失常相关靶点蛋白的协同作用，为阐释苦参多成分协同心脏保护提供了新的方法论依据[14]。

1.3　其他活性成分　除生物碱和黄酮外，苦参中还含有三萜皂苷类、多糖及有机酸等成分。其中苦参多糖在体外研究中显示出一定的抗氧化和免疫调节活性，部分三萜类成分被报道具有抗炎作用，但这些成分在心脏保护方面的研究尚处于初步探索阶段，缺乏系统的体内药效学评价和机制研究，暂不作为本文重点讨论内容[15]。

## 2　苦参活性成分对心脏保护的药理作用机制

现代药理学研究从整体动物、离体器官、细胞及分子水平等多个层面证实，苦参活性成分通过多靶点、多通路发挥心脏保护作用。以下从调节心脏电生理与抗心律失常、拮抗心肌缺血再灌注损伤与炎性损伤、抑制心肌纤维化肥厚与心力衰竭三个维度进行系统阐述。

2.1　调节心脏电生理与抗心律失常　抗心律失常是苦参生物碱类成分研究最早、证据最为充分的心脏保护效应。临床研究已观察到苦参总碱及苦参碱注射液对室性早搏、心动过速等心律失常有显著疗效[16]。实验研究表明[17]，苦参碱和氧化苦参碱对乌头碱、哇巴因、氯化钡及冠状动脉结扎等诱导的多种实验性心律失常模型均有对抗作用，可显著延长动作电位时程和有效不应期，降低自律性，提高心室颤动阈值。

从离子通道层面来看，苦参碱属于多离子通道阻滞剂。全细胞膜片钳研究证实[18]，苦参碱可浓度依赖性地抑制心室肌细胞的 L 型钙通道电流，减少钙离子内流，此为对抗钙超载相关心律失常的主要机制；同时抑制钠通道电流，减慢动作电位 0 期除极速率，降低心肌传导性和自律性；此外还可抑制瞬时外向钾电流和延迟整流钾电流，延长复极过程。这种多通道阻滞特性使苦参碱兼具Ⅰ类、Ⅲ类和Ⅳ类抗心律失常药物的电生理特征，能够从多个环节干预心律失常的发生与维持。Zhang 等[19]2023 年的综述系统总结了天然药物及其活性成分通过钙通道调节治疗心律失常的药理机制，明确指出苦参碱是经钙通道调控发挥抗心律失常作用的重要天然活性成分之一，与粉防己碱、丹参酮ⅡA 等共同被用于心房颤动、室性早搏、病态窦房结综合征等心律失常类疾病的治疗。另有研究进一步证实[20]，苦参碱可通过调控 IKM3 和 ICa-L 离子通道抑制电刺激诱导的小鼠心房颤动发生，从整体动物层面验证了其多离子通道调控特征。

在细胞电生理研究层面，一项关于氧化苦参碱对缺血缺氧致兔心律失常保护作用的研究显示，氧化苦参碱可显著拮抗缺血缺氧对兔左心室流出道慢反应自律细胞电活动的损害，延长动作电位复极时程，降低自律性，使异常升高的自发放电频率逐渐恢复正常，从细胞电生理层面直接证实了氧化苦参碱对缺血相关性心律失常的保护作用[21]。

在系统药理学研究方面，2025 年一项研究综合临床样本分析、生物信息学、网络药理学与动物实验，探讨了苦参核心活性成分苦参碱对压力超负荷诱导心房颤动的保护机制。该研究通过网络药理学预测并结合横向主动脉缩窄术（TAC）小鼠模型验证，发现苦参碱能剂量依赖性地减轻压力超负荷诱导的心房电重构和结构重构，显著降低心房颤动易感性，其机制与抑制经典 Wnt3a/β-Catenin 信号通路、减轻心房炎性反应及纤维化密切相关，为阐释苦参传统抗心律失常功效的现代科学内涵提供了新的视角[22]。

2.2　拮抗心肌缺血再灌注损伤与炎性损伤　心肌缺血再灌注损伤是急性心肌梗死后血运重建治疗中难以避免的病理过程，涉及氧化应激、炎性反应、细胞凋亡和线粒体功能障碍等多个环节。苦参生物碱和黄酮类成分对上述多个损伤环节均表现

出保护效应。

在抗氧化应激方面，苦参碱类成分可显著降低缺血再灌注心肌组织的丙二醛含量，提高超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性；该体外实验表明，50 μmol/L 苦参碱可提高 $H_2O_2$ 损伤的 H9c2 细胞存活率，降低活性氧水平和线粒体膜电位异常去极化[23]。进一步研究表明[24]，苦参碱可显著下调 p-P38/P38 和 p-JNK/JNK 蛋白表达比值，提示其抗氧化及细胞保护作用涉及对 MAPK 信号通路的负向调控。

在糖尿病心肌损伤这一特殊病理背景下，Huang 等[25]采用 2 型糖尿病大鼠模型证实，氧化苦参碱（60、120 mg/kg 灌胃 8 周）可显著改善左心室收缩压和左心室内最大上升和下降速率（±dp/dtmax），降低左心室舒张末压，同时提高谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性，降低丙二醛水平，减少心肌细胞凋亡。该研究首次明确了氧化苦参碱通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路并抑制 JAK/STAT 信号通路，实现对糖尿病心肌损伤的双通路协同保护。在心肌缺血再灌注损伤方面，一项氧化苦参碱预处理研究证实[26]，氧化苦参碱可显著减轻大鼠冠状动脉结扎诱导的再灌注心肌损伤，光镜下心肌细胞变性坏死程度及超微结构改变均明显减轻，血清肌酸激酶活性显著降低，超氧化物歧化酶、$Na^+$-$K^+$-ATP 酶和 $Ca^{2+}$-ATP 酶活性显著升高，提示其保护机制涉及改善心肌微循环、抗氧化自由基生成和减轻钙超载等多个环节。

在药物化学创新层面，Liu 等[27]设计并合成了 20 种新型苦参碱衍生物，通过体内外实验系统评价了其对缺血再灌注损伤的保护作用。大多数衍生物对缺氧/复氧诱导的 H9c2 细胞损伤具有保护作用，其中化合物 22 活性最佳，可有效减少细胞凋亡和坏死，显著缩小小鼠心肌梗死面积并改善心功能。该化合物的新型心脏保护机制是通过激活 ADCY5、CREB3l4 和 VEGFA 促进血管生成并增强抗氧化活性，为苦参碱类药物的结构优化和转化开发提供了新方向。

在抗炎方面，氧化苦参碱可有效降低心肌梗死后 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 水平，减轻心肌细胞损伤和凋亡，其保护作用与抗炎、抗氧化损伤机制相关[28]。近年来的研究进一步揭示[29]，苦参碱还可抑制 NLRP3 炎性小体的组装与活化，对心肌无菌性炎性反应形成多重抑制。Sun 等[30]从心力衰竭角度为这一机制提供了佐证，证实氧化苦参碱可显著减轻异丙肾上腺素诱导的大鼠心力衰竭模型的心肌损伤、心肌坏死、间质水肿和纤维化程度，降低 TNF-α 和 IL-6 水平，并抑制 TLR4/NF-κB 和 MAPK 通路相关蛋白的表达；该细胞实验中使用 TLR4 抑制剂 TAK242 处理后，氧化苦参碱对 IκBα 和 p65 磷酸化的抑制效应进一步增强，验证了 TLR4/NF-κB 通路在其中的关键参与。

2.3　抑制心肌纤维化、肥厚与心力衰竭　心肌纤维化和心肌肥厚是多种心血管疾病进展至心力衰竭的共同病理基础，干预心肌结构重塑是防治心力衰竭的关键策略。苦参碱和氧化苦参碱在这一领域显示出良好的应用前景。

在抗心肌纤维化方面，TGF-$\beta_1$/Smad2/3 信号通路是公认最重要的促纤维化通路。研究表明[31]，氧化苦参碱可显著抑制 TGF-$\beta_1$ 刺激的心脏成纤维细胞活化、增殖及向肌成纤维细胞转化，减少Ⅰ型和Ⅲ型胶原的合成与沉积。其分子机制涉及干扰 Smad2/3 的磷酸化及其与 Smad4 的异源二聚体形成，阻断促纤维化信号的核转导；同时调节基质金属蛋白酶与其组织抑制剂的表达平衡，促进已沉积胶原的降解[32]。徐旖旎等[33]关于氧化苦参碱对醛固酮诱导大鼠心肌纤维化作用的研究，为这一抗纤维化机制提供了新的实验依据，证实了氧化苦参碱在神经内分泌激活相关心肌纤维化中的干预价值。

在抗心肌肥厚方面，多条促肥大信号通路参与苦参碱的干预效应。早期研究发现，苦参碱可抑制血管紧张素Ⅱ或压力负荷刺激下 MAPK 家族成员（p38、JNK 和 ERK）的磷酸化激活，阻断肥大信号从胞质向核内的传递；同时抑制钙调神经磷酸酶/NFATc3 肥大信号轴，减少肥大相关胚胎基因的重新表达。近年来，研究进一步揭示了苦参碱调控心肌肥厚的新机制，包括通过调控 eIF4E 因子的 mRNA 和蛋白表达对大鼠急性心肌肥厚产生保护作用[34]，以及通过 ATF6/Akt 信号通路减轻自发性高血压大鼠的心肌肥厚与氧化应激等[35]。2025 年发表于 *Phytomedicine* 的研究揭示了氧化苦参碱抗心肌肥厚的新机制：通过激活 Nrf2/SIRT3 信号通路调控自噬，从而减轻醛固酮诱导的心肌肥厚[36]；该研究首次将自噬调控引入氧化苦参碱抗心肌肥厚的机制网络，为理解其多靶点作用特征提供了新维度。

多组学研究为氧化苦参碱的作用机制提供了更全面的视角。2025 年发表的研究运用转录组学与代谢组学整合分析策略，解析了氧化苦参碱对自发性高血压大鼠心肌肥厚的干预机制；结果显示，氧化苦参碱可显著减轻左心室壁厚度，缩小心肌细胞面积，减轻胶原沉积[37]；其中转录组学分析揭示，氧化苦参碱逆转了与亚油酸/花生四烯酸代谢、细胞色素 P450、类固醇激素生物合成及心肌肾上腺素能信号相关的 10 个基因表达；代谢组学分析显示其逆转了与类固醇激素生物合成、醛固酮合成与分泌及色氨酸代谢相关的 16 种代谢物水平；而整合分析发现 Cyp2e1 基因和代谢物去氧皮质酮富集于重叠通路中，且均被氧化苦参碱治疗逆转。这一研究从转录和代谢 2 个维度阐明了氧化苦参碱抗压力超负荷性心肌肥厚的新机制，体现了多组学技术在中药药理学研究中的应用价值。

此外，近年来多组学整合策略在中药心血管药理学领域不断深化。有研究通过转录组学与代谢组学联合分析揭示了中药复方治疗肺动脉高压的机制，拓展了该技术在心血管疾病研究中的应用范畴[38]；另有学者利用蛋白质组-转录组整合分析系统性地刻画了压力超负荷条件下人类心脏的分子重塑特征，为抗心肌肥厚靶点筛选提供了新范式[39]。

## 3　小结与展望

苦参活性成分通过多靶点、多通路整合调节，在心脏电活动调控、急性缺血炎性损伤拮抗及慢性结构重塑抑制三个层面发挥系统性心脏保护作用。其中，喹诺里西啶类生物碱（以苦参碱、氧化苦参碱为代表）是主要药效物质基础，异戊烯基黄酮类成分（以苦参酮为代表）在抗氧化和抗炎方面贡献突出，二者协同诠释了苦参“清热宁心”传统功效的现代药理学内涵。分子机制研究表明，这些效应共同作用于 PI3K/Akt（细胞生存）、Nrf2（抗氧化防御）、NF-κB（炎性反应调控）和 TGF-β/Smad（抗

纤维化)等核心信号节点。这种多成分、多通路、多效应维度的协同保护模式,使苦参区别于传统单靶点抗心律失常或抗心衰西药,具有“一药多靶”的系统干预优势,体现了中医药“异病同治”的整体调节理念。

当前研究仍存在明显局限,制约了苦参活性成分从基础研究向临床应用的转化进程。首先,绝大多数药效学研究仍停留在细胞和动物模型层面,高质量多中心随机对照临床试验匮乏,转化证据链尚不完整。其次,苦参生物碱口服生物利用度偏低,体内代谢迅速,心脏靶向性不足,直接限制了其临床疗效的发挥。针对这一瓶颈,制剂学层面的创新——如脂质体、纳米粒、外泌体负载等新型载药系统——有望显著提高活性成分的生物利用度和心脏靶向递送效率,是短期内最可能取得突破的方向。此外,苦参中多类成分在体内的相互作用(协同增效或相互拮抗)尚缺乏系统验证,构效关系研究亟待深入,这是指导临床合理用药和组分优化的关键前提。

展望未来,机制研究应关注铁死亡、焦亡、铜死亡等新型细胞死亡方式,以及表观遗传调控机制;运用系统药理学与多组学技术,构建“成分-靶点-通路-效应”网络,实现从单靶点向网络调控的认知升级。临床转化应以心律失常或射血分数保留型心力衰竭为切入点,开展多中心随机对照试验,建立循证医学证据体系。

**参考文献**


[1] 杨晓娜,贾海玉. 脂蛋白 a 与动脉粥样硬化性心血管疾病关系研究进展[J]. 疑难病杂志,2025,24(8):1008-1011,1020. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.08.022.

[2] Lange M, Francis C, Furtado J, et al. Endothelial Rho kinase controls blood vessel integrity and angiogenesis[J]. Cardiovasc Res, 2026,121(18):2968-2982. DOI:10.1093/cvr/cvaf246.

[3] Gil S, Lee H, Lee SH, et al. Safety assessment of sophora flavescens root extract for cosmetic use: An integrated approach using in vitro, in silico MoS, TTC, and history of safe use[J]. Toxics, 2026,14(5):398. DOI:10.3390/toxics14050398.

[4] Xiong Z, Pu J. Matrine and its derivatives: Multi-pathway regulation in cancer therapy[J]. Cancer Manag Res, 2025,17:3285-3297. DOI:10.2147/CMAR.S563211.

[5] 田宇鑫,王新,来永巍,等.苦参黄酮药理作用的研究进展[J].吉林医药学院学报,2023,44(3):211-213,216. DOI:10.13845/j.cnki.issn1673-2995.2023.03.012.

[6] 何旭东,符忠宇,黄颖,等.苦参异戊烯基黄酮的化学成分及生物活性研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2022,27(8):899-907.DOI:10.12092/j.issn.1009-2501.2022.08.009.

[7] 王映荷,李明奇,赵晓璐,等.常见中药生物碱药理作用及临床应用的研究进展[J].华西药学杂志,2025,40(1):95-99. DOI:10.13375/j.cnki.wcjps.2025.01.019.

[8] 张晓娟,于孙婉琪.苦参化学成分和药理作用研究进展[J].中医药信息, 2023, 40(12): 79-87. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.20231215.

[9] Huan DQ, Hop NQ, Son NT. Oxymatrine: A current overview of its health benefits[J]. Fitoterapia, 2023,168:105565. DOI: 10.1016/j.fitote.2023.105565.

[10] Chen S, Wu S, Lin B. The potential therapeutic value of the natural plant compounds matrine and oxymatrine in cardiovascular diseases[J]. Front Cardiovasc Med, 2024,11:1417672. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1417672.

[11] 钟昌辉,卿松,夏红,等.氧化苦参碱治疗结肠炎的药理作用研究进展[J].现代药物与临床,2025,40(7):1835-1840. DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2025.07.038.

[12] 霍宪奇,郭荣娟.苦参提取物苦参黄素联合运动改善阿尔茨海默病大鼠认知功能[J].分子植物育种,2025,23(20):6934-6940. DOI:10.13271/j.mpb.023.006934.

[13] 陈致州.α,β-不饱和酮分子内 Oxa-Michael 反应合成黄酮的研究进展[J].辽宁化工,2024,53(7):1045-1050. DOI:10.14029/j.cnki.issn1004-0935.2024.07.026.

[14] Zhai Y, Li J, Zhang Q. Network pharmacology and molecular docking analyses of the potential target proteins and molecular mechanisms underlying the anti-arrhythmic effects of Sophora Flavescens[J]. Medicine (Baltimore), 2023,102(30):e34504. DOI: 10.1097/MD.0000000000034504.

[15] 叶先文,张金莲,邓亚羚,等.基于网络药理学研究苦参治疗 COVID-19 的作用机制[J].中成药, 2022,44(3):1011-1016. DOI:10.3969/j.issn.1001-1528.2022.03.061.

[16] 张明发,沈雅琴.氧化苦参碱抗心律失常作用及其机制的研究进展[J].药物评价研究, 2021, 44(4):900-908. DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2021.04.033.

[17] 林玥,丁涛,陈革,等.苦参总碱对乌头碱诱发心肌细胞凋亡的保护作用[J].中药药理与临床,2021,37(6):32-37.DOI:10.13412/j.cnki.zyyl.2021.06.004.

[18] 王红丹,杨楠,毕珺辉,等.基于离子通道机制探究中药活性成分干预心律失常的研究进展[J].中医药导报,2025,31(10):97-101.DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.10.017.

[19] Zhang X, Gao Y, Zhou Y, et al. Pharmacological mechanism of natural drugs and their active ingredients in the treatment of arrhythmia via calcium channel regulation[J]. Biomed Pharmacother, 2023,160:114413. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114413.

[20] Zhou Y, Xu W, Han R, et al. Matrine inhibits pacing induced atrial fibrillation by modulating I(KM3) and I(Ca-L)[J]. Int J Biol Sci, 2012,8(1):150-158. DOI: 10.7150/ijbs.8.150.

[21] Soltani D, Azizi B, Rahimi R, et al. Mechanism-based targeting of cardiac arrhythmias by phytochemicals and medicinal herbs: A comprehensive review of preclinical and clinical evidence[J]. Front Cardiovasc Med, 2022,9:990063. DOI: 10.3389/fcvm.2022.990063.

[22] Zhang G, Dong X, Sun B, et al. Matrine inhibits the Wnt3a/β-Catenin signalling to attenuate pressure overload-induced atrial remodelling and vulnerability to atrial fibrillation[J]. J Cell Mol Med, 2025,29(10):e70617. DOI: 10.1111/jcmm.70617.

[23] 赵希坤,闫鹏,赵飞龙,等.苦参碱对 $H_2O_2$ 诱导的大鼠心肌细胞 H9c2 氧化损伤的保护作用及分子机制[J].中国循证心血管医学杂志,2023,15(3):285-289.DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2023.03.07.


(下转 1269 页)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.020

综　述

# 基于 MRI 影像组学及深度学习预测肝细胞癌微血管侵犯的研究进展

芮江烨,戴琦,李双,张景峰综述　郑建军审校

基金项目：国家临床重点专科建设项目(2024017)；宁波市医疗卫生高端团队重大攻坚项目(2024020919)

作者单位：312000　浙江绍兴,绍兴大学医学院(芮江烨)；315000　浙江宁波,宁波市第二医院放射科(戴琦、李双、张景峰、郑建军)；315000　浙江宁波,宁波市数字影像与医工交叉重点实验室(张景峰)
通信作者：郑建军,E-mail:zhjjnb2@163.com

【摘　要】 微血管侵犯(MVI)是肝细胞癌(HCC)术后早期复发的独立预测因子,但现有诊断依赖术后病理,无法指导术前决策。磁共振(MRI)与人工智能技术的融合为术前无创预测 MVI 提供了新途径。本文系统综述基于 MRI 影像组学及深度学习预测 HCC MVI 的研究进展,总结影像组学、影像基因组学及多模态模型的效能与挑战,讨论深度学习“黑箱”问题及可解释性解决方案。

【关键词】 肝细胞癌;微血管侵犯;影像组学;深度学习;磁共振成像
【中图分类号】 R735.7;R445.2　　【文献标识码】 A

**Advances in predicting microvascular invasion of hepatocellular carcinoma using MRI-based radiomics and deep learning**

*Rui Jiangye*, *Dai Qi*, *Li Shuang*, *Zhang Jingfeng*, *Zheng Jianjun*. *School of Medicine, Shaoxing University, Zhejiang, Shaoxing* 312000, *China*

*Funding program: National Key Clinical Specialty Construction Project* (2024017); *Ningbo High-end Medical Team Major Breakthrough Project* (2024020919)

*Corresponding author*: *Zheng Jianjun*, *E-mail: zhjjnb2@163.com*

【Abstract】 Microvascular invasion (MVI) is an independent predictor of early postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma (HCC); however, current diagnosis relies entirely on postoperative pathology, limiting preoperative decision-making. The integration of magnetic resonance imaging (MRI) and artificial intelligence offers a new avenue for non-invasive preoperative prediction of MVI. This review systematically summarizes recent advances in MRI-based radiomics and deep learning for predicting MVI in HCC, outlines the efficacy and challenges of radiomics, radiogenomics, and multimodal models, discusses the "black-box" issue of deep learning and potential explainable solutions, and proposes relevant recommendations to facilitate clinical translation.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Microvascular invasion; Radiomics; Deep learning; Magnetic resonance imaging

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是原发性肝癌的主要类型,由于早期诊断困难且治疗选择有限,患者 5 年生存率为 14.4%;根治性手术切除作为早期 HCC 的首选治疗方式,虽然能显著改善患者预后,但术后 5 年复发转移率仍高达 50%~88%[1]。其中,微血管侵犯(microvascular invasion,MVI)是导致术后早期复发的重要病理基础,也是反映 HCC 侵袭性的关键病理特征,因此已成为评估术后复发风险及指导辅助治疗的独立预后因子[2]。然而,现有 MVI 诊断完全依赖术后病理,存在侵入性、选择偏倚及分析主观性等固有局限。近年来,磁共振(magnetic resonance imaging,MRI)与人工智能(artificial intelligence,AI)技术的深度融合,为术前无创预测 MVI 提供了新途径。文章系统综述基于 MRI 影像组学及深度学习预测 HCC MVI 的研究进展,总结现有模型效能、识别主要挑战,并展望临床转化方向。

## 1　MVI 临床预后分层与分子机制

MVI 作为 HCC 侵袭性的组织学标志,特指镜下肿瘤细胞突破基底膜,侵入门静脉或肝静脉分支并形成癌栓[3]。其发生率达 30%~50%,且与早期复发(<2 年)显著相关($OR$=3.82,$P$<0.001)[4-5]。《原发性肝癌诊疗指南(2026 年版)》推荐 3 级分型标准[1]:M0 为未检测到 MVI;M1 为近癌旁区域(≤1 cm)MVI 数量≤5 个;M2 为远癌旁区域(>1 cm)出现 MVI 或数量>5 个。该分型可有效区分不同预后人群,研究表明,M2 级患者术后复发率(80.9%)显著高于 M1(57.8%)和 M0(46.4%),5 年总生存率(overall survival,OS)(29.7%)亦显著低于后两者[6]。

从生物学基础来看，在炎性反应持续刺激下，HCC 细胞激活 PI3K/AKT、Wnt/β-catenin 等信号通路获得侵袭能力，降解基底膜并破坏组织结构，最终在耐受血流剪切力与免疫攻击后侵入微血管腔形成癌栓[7]。这一生物学转化在临床上则表现为循环肿瘤细胞（circulating tumor cells，CTC）计数升高（≥5 个/ml，*OR*=3.227，*P*=0.025）与术后 CTC 动态上升所预示的无复发生存期缩短[8]。宏观预后层面，大规模队列研究已证实 MVI 阳性患者 5 年无病生存期与 OS 均显著劣于阴性组[9]，且 MVI 阳性组中肝功能储备较差者（Child-Pugh B/C 级）占比更高[10]。这一分子–病理–临床的跨尺度关联，为基于 MVI 分级的个体化干预策略奠定了生物学基础。

## 2　MVI 传统影像学特征

在单一征象层面，不规则肿瘤边缘反映了肿瘤对周围组织的侵袭能力，是重度 MVI 分级的独立危险因素（*OR*=2.224，*P*=0.023）[11]；动脉期瘤周强化提示肿瘤新生血管形成[12]；肿瘤包膜不完整则预示肿瘤已突破基质屏障[13]；瘤内异常动脉表明肿瘤血供丰富，利于癌细胞进入循环系统[14]；肝胆期瘤周低信号的病理机制更为复杂，涉及 MVI 导致的门静脉分支阻塞、局部肝实质灌注改变及肝细胞功能受损[15]。在量化阈值方面，一项研究以 3.15 cm 为阈值可有效区分 MVI 高危与低危人群[16]，为临床快速筛查提供了简便依据。

然而，单一征象的预测效能有限，为此，孟存忠等[17]基于肿瘤直径、肿瘤边缘形态、动脉期瘤周强化及肝胆期瘤周低信号构建了 MVI 预测模型。路志伟等[18]的研究则揭示了肿瘤直径（*AUC*=0.763）、马赛克结构（*AUC*=0.628）及晕状强化（*AUC*=0.670）预测效能的差异。磁共振弹性成像作为无创定量评估组织生物力学特性的新技术，联合肿瘤硬度与动脉期瘤周强化构建的列线图模型，一致性指数在训练集和验证集分别达 0.88 和 0.89[19]，表明单一征象向多参数联合建模的转变是提升传统影像学预测效能的关键路径。

## 3　基于影像组学模型预测 MVI

影像组学的核心贡献在于将医学图像转化为高维定量特征，突破传统影像依赖肉眼判读的主观局限。围绕 MVI 预测模型的构建，现有研究面临 3 个关键技术选择：序列方面，非增强序列，如磁敏感加权成像与 T2 加权成像（T2-weighted imaging，T2WI），在验证队列中 AUC 达 0.888[20]，为对比剂禁忌人群提供了可行方案，但其与增强序列的效能差异尚缺乏头对头验证。区域方面，瘤周 3 mm 区域的生境特征与肿瘤直径均为独立预测因子[21]，生境分析进一步使训练集 AUC 提升至0.961[22]，证实了瘤周信息的附加价值。策略方面，仅基于动脉期影像组学特征构建的简约模型亦可取得 AUC 为 0.796 的效能[23]，提示简化方案与复杂建模的效能差距在特定临床场景下可能并不显著。

综合来看，影像组学通过提供客观、定量的肿瘤异质性评估，显著拓展了传统影像学的预测边界，但其临床转化受制于数据异质性、特征提取缺乏统一标准及模型性能对感兴趣区（region of interest，ROI）勾画的高度依赖[24]。

## 4　基于深度学习模型预测 MVI

深度学习通过构建含多个隐藏层的神经网络，能够从原始图像中自动学习层次化特征，避免了传统影像组学中人工定义特征的局限性[25]。张歌等[26]基于平扫 MRI 构建深度迁移学习模型，发现基于 T2WI 的模型在训练集和外部测试集 AUC 分别为 0.779 和 0.741，均显著优于 T1WI 影像组学及临床模型，证实了该无创方法在规避对比剂风险方面的应用潜力。

多区域多尺度深度学习策略同样显示出独特优势。Zhang 等[27]将不同尺度的瘤内区域及瘤周区域分别独立编码为 50 个生境，结合异质性定量特征与深度神经网络构建模型，在 3 个数据集中均表现较好。多序列融合策略方面，黄倩等[28]基于动脉期、延迟期、脂肪抑制 T2WI 及扩散加权成像 4 个序列，采用 Swin Transformer 架构构建模型，延迟期 AUC 达 0.993，显著优于传统卷积神经网络及影像组学模型，梯度加权类激活映射（gradient-weighted class activation mapping，Grad-CAM）可视化显示模型有效聚焦于肿瘤相关区域。

然而，深度学习的“黑箱”特性仍是制约临床转化的关键瓶颈[29]。可解释性 AI 方法如 Grad-CAM 已尝试用于揭示模型决策依据，通过热力图直观显示对预测结果贡献最大的区域，增强临床信任度[30]。未来研究应推动多中心外部验证、发展可解释性技术、探索深度学习与影像组学的融合策略[31]。

## 5　基于影像基因组学模型预测 MVI

鉴于传统基因检测因成本高、侵入性强及耗时长，影像基因组学以其无创、可视化特点，成为连接分子病理学与临床影像学的桥梁；该技术的研究流程包括影像数据采集与 ROI 分割、影像组学特征提取、基因组数据量化，以及通过 Pearson 相关性分析或加权基因共表达网络分析（weighted gene co-expression network analysis，WGCNA）等方法建立关联模型[32-33]。与纯影像组学相比，影像基因组学通过关联影像特征与基因表达谱，为影像表型提供分子层面的生物学注释，两者互为补充[34-35]。

自 Segal 等[36]于 2007 年首次建立影像特征与肝癌基因表达谱的关联后，影像基因组学研究经历了 3 个递进式的技术突破。在数据层面，研究从基于组织块的批量转录组分析，至单细胞分辨率，使影像信号得以锚定于特定的免疫细胞亚群，解决了宏观与微观间的匹配问题[37-38]。在建模层面，预测因子从单一模态的影像特征，拓展为影像组学评分与循环微小核糖核酸等分子标志物的联合，提升了多维度信息的整合利用效率[39]。在机制阐释层面，进一步采用 WGCNA，使得影像组学特征能够关联至细胞周期调控、中性粒细胞外陷阱形成及过氧化物酶体增殖物激活受体信号通路等具体生物学通路[40]。上述进展表明，影像基因组学正从相关性验证向多组学整合的系统性机制研究转变。

该领域仍面临多组学数据获取成本高、样本量小且缺乏外部验证、因果关系建立困难、成像协议差异影响可比性以及数据隐私伦理问题等挑战[34,41-43]。

## 6　基于多模态影像模型预测 MVI

鉴于单一影像特征难以兼顾高敏感度与高特异度，多模态模型已成为提升预测效能的重要途径。根据融合发生的阶段，主流策略分为三类：早期融合在输入层直接拼接特征，但易受噪声干扰；晚期融合在各模态独立决策后整合，可能损失模态

间交互信息;中间融合在特征提取阶段引入跨模态交互机制,在效率与效果方面取得平衡[44]。

影像组学框架下,一项基于四期相(平扫、动脉期、门脉期、肝胆期)特征融合的研究显示 AUC 达 0.889,显著优于单期相至三期相模型(AUC 0.789~0.848)[45],证实多时相信息互补有助于全面评估肿瘤异质性。深度学习领域,多模态融合的方法学原理具有跨成像模态的普适性,因此无论输入数据为计算机断层扫描(computed tomography, CT)、MRI 序列还是两者组合,均可为基于 MRI 的相关建模研究提供方法论参考[46]。深度学习层面,跨模态融合的探索集中于输入整合与架构优化 2 个方向:前者验证了 CT 与 MRI 联合输入的可行性($AUC$ = 0.844)及临床特征添加的增益空间($AUC$ = 0.871)[47];后者则证明高阶张量融合优于早期简单拼接[48],表明融合方式的设计对模型性能影响显著。此外,针对巴塞罗那临床肝癌分期(BCLC)A 期小肝癌的前瞻性多参数 MRI 研究亦取得较理想结果(敏感度 0.818,特异度 0.900)[49]。总体而言,现有证据已充分验证多源融合的预测价值,但跨模态整合(尤其 CT-MRI 融合)、自适应融合机制及大样本外部验证等方面仍为当前研究的薄弱环节,有待进一步突破。

多模态模型的临床转化仍面临数据获取成本增加、配准问题、参数规模大导致训练复杂、可解释性进一步下降及缺乏标准化融合策略评价体系等挑战[50]。综上,多模态 MVI 预测模型虽展现出显著优势,但其数据获取、计算复杂性、可解释性及标准化等问题仍需深入探索。

## 7　总结与展望

本文系统综述了基于 MRI 影像组学及深度学习预测 HCC MVI 的研究进展,涵盖传统影像学特征、影像组学、深度学习、影像基因组学及多模态融合模型五大技术路径。影像组学通过高通量特征提取实现肿瘤异质性的定量评估,深度学习凭借自动特征提取与复杂模式识别提升预测精度,影像基因组学为影像表型提供分子注释,多模态融合整合互补信息突破单一模态效能瓶颈。然而,该领域仍面临四大核心挑战:前瞻性研究缺乏,绝大多数为回顾性设计,泛化能力未经真实临床验证;外部验证不足,多数模型仅依赖单中心数据,可迁移性存疑;生物学可解释性较差,影像特征与 MVI 分子机制关联尚未阐明;标准化缺失,ROI 勾画、特征提取、模型构建方法差异显著。针对上述问题,未来研究应聚焦以下方向:一是开展前瞻性多中心研究,构建具有真实世界代表性的预测模型。二是建立标准化评价体系。建议:(1)ROI 采用全肿瘤逐层勾画和并行分析 3 mm、5 mm 及 10 mm 瘤周区域;(2)特征提取遵循 IBSI 指南并使用 PyRadiomics;(3)验证遵循 TRIPOD-AI 声明逐步推进验证。三是发展可解释性 AI,借助 Grad-CAM 等方法揭示决策依据,阐明影像特征与分子机制的关联。四是推动多模态数据融合,整合影像、基因组学、病理及临床信息,构建端到端个体化预测系统。

综上,MRI 影像组学及深度学习在 HCC MVI 术前预测中展现巨大潜力,但从前沿研究到临床应用的转化仍面临前瞻性验证不足、外部验证缺失、可解释性薄弱及标准化缺位等核心挑战。建立统一的评价体系、发展可解释性 AI 方法、推进多中心前瞻性研究,将是推动 MVI 预测模型向临床应用转化、实现 HCC 个体化精准诊疗目标的重要方向。

## 参考文献


[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司.原发性肝癌诊疗指南(2026 年版)[J].中华消化外科杂志,2026,25(4):423-482. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20260409-00187.

[2] Fuster-Anglada C, Mauro E, Ferrer-Fàbrega J, et al. Histological predictors of aggressive recurrence of hepatocellular carcinoma after liver resection[J]. J Hepatol, 2024, 81(6): 995-1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.06.018.

[3] 李鑫,陈金明,刘蕊,等.基于深度学习 CT 影像术前预测肝癌患者微血管侵犯[J].中国医学影像学杂志,2025,33(4):390-395. DOI:10.3969/j.issn.1005-5185.2025.04.009.

[4] Zhang ZH, Jiang C, Qiang ZY, et al. Role of microvascular invasion in early recurrence of hepatocellular carcinoma after liver resection: A literature review[J]. Asian J Surg, 2024, 47(5): 2138-2143. DOI: 10.1016/j.asjsur.2024.02.115.

[5] Yan M, Zhang X, Zhang B, et al. Deep learning nomogram based on gd-EOB-DTPA MRI for predicting early recurrence in hepatocellular carcinoma after hepatectomy[J]. Eur Radiol, 2023, 33(7): 4949-4961. DOI: 10.1007/s00330-023-09419-0.

[6] Yao LQ, Li C, Diao YK, et al. Grading severity of microscopic vascular invasion was independently associated with recurrence and survival following hepatectomy for solitary hepatocellular carcinoma[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2024, 13(1): 16-28. DOI: 10.21037/hbsn-22-411.

[7] Sun B, Ji WD, Wang WC, et al. Circulating tumor cells participate in the formation of microvascular invasion and impact on clinical outcomes in hepatocellular carcinoma[J]. Front Genet, 2023, 14: 1265866. DOI: 10.3389/fgene.2023.1265866.

[8] Huang X, Wen H, Huang Y, et al. Preoperative circulating tumor cells indicate microvascular invasion and dynamical detection indicate the early recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2025, 25(1): 1025. DOI: 10.1186/s12885-025-14178-w.

[9] Yang J, Qian J, Wu Z, et al. Exploring the factors affecting the occurrence of postoperative MVI and the prognosis of hepatocellular carcinoma patients treated with hepatectomy: A multicenter retrospective study[J]. Cancer Med, 2024, 13(3): e6933. DOI: 10.1002/cam4.6933.

[10] Jiang S, Gao X, Tian Y, et al. The potential of $^{18}$F-FDG PET/CT metabolic parameter-based nomogram in predicting the microvascular invasion of hepatocellular carcinoma before liver transplantation[J]. Abdom Radiol (NY), 2024, 49(5): 1444-1455. DOI: 10.1007/s00261-023-04166-8.

[11] Hwang YJ, Bae JS, Lee Y, et al. Classification of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: Correlation with prognosis and magnetic resonance imaging[J]. Clin Mol Hepatol, 2023, 29(3): 733-746. DOI: 10.3350/cmh.2023.0034.

[12] Wang F, Liao HZ, Chen XL, et al. Preoperative prediction of microvascular invasion: New insights into personalized therapy for early-stage hepatocellular carcinoma[J]. Quant Imaging Med Surg, 2024, 14(7): 5205223. DOI: 10.21037/qims-24-44.

[13] 徐天才.CT 影像及 MRI 表现在早期肝癌患者微血管侵犯发生的

危险因素分析[J].临床放射学杂志,2024,43(9):1523-1528. DOI:10.13437/j.cnki.jcr.2024.09.013.

[14] Tang Y, Lu X, Liu L, et al. A reliable and repeatable model for predicting microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Acad Radiol, 2023, 30(8): 1521-1527. DOI: 10.1016/j.acra.2023.02.035.

[15] Yao WW, Zhang HW, Ma YP, et al. Comparative analysis of the performance of hepatobiliary agents in depicting MRI features of microvascular infiltration in hepatocellular carcinoma.[J]. Abdom Radiol (NY), 2024, 49(7): 2242-2249. DOI: 10.1007/s00261-024-04311-x.

[16] Deng Y, Yang D, Tan X, et al. Preoperative evaluation of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma with a radiological feature-based nomogram: A bi-centre study[J]. BMC Med Imaging, 2024, 24(1): 29. DOI: 10.1186/s12880-024-01206-7.

[17] 孟存忠,赵帆.钆塞酸二钠增强 MRI 列线图预测肝细胞癌微血管侵犯及危险分级[J].实用放射学杂志,2025,41(6):979-983. DOI:10.3969/j.issn.1002-1671.2025.06.018.

[18] 路志伟,赵渊博,张少斌,等.肝脏影像报告和数据系统 2018 版征象在预测肝细胞癌微血管侵犯中的价值[J].实用放射学杂志,2024,40(2):244-248. DOI:10.3969/j.issn.1002-1671.2024.02.016.

[19] Gao S, Zhang Y, Sun W, et al. Assessment of an MR elastography-based nomogram as a potential imaging biomarker for predicting microvascular invasion of hepatocellular carcinoma[J]. J Magn Reson Imaging, 2023, 58(2): 392-402. DOI: 10.1002/jmri.28553.

[20] Geng Z, Wang S, Ma L, et al. Prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma patients with MRI radiomics based on susceptibility weighted imaging and T2-weighted imaging[J]. Radiol Med, 2024, 129(8): 1130-1142. DOI: 10.1007/s11547-024-01845-4.

[21] Zhang Y, Yang C, Qian X, et al. Evaluate the microvascular invasion of hepatocellular carcinoma (≤5 cm) and recurrence free survival with gadoxetate disodium-enhanced MRI-based habitat imaging[J]. J Magn Reson Imaging, 2024, 60(4): 1664-1675. DOI: 10.1002/jmri.29207.

[22] Xie Y, Zhang T, Liu Z, et al. MRI-based models using habitat imaging for predicting distinct vascular patterns in hepatocellular carcinoma [J]. Acad Radiol, 2025, 32(11): 6491-6502. DOI: 10.1016/j.acra.2025.07.010.

[23] Feng M, Yang Y, Dai Z, et al. Enhanced preoperative prediction for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma through an optimized MR Radiomics combination strategy and machine learning predictor[J]. Front Med (Lausanne), 2026, 13: 1764733. DOI: 10.3389/fmed.2026.1764733.

[24] Yang J, Dong X, Jin S, et al. Radiomics model of dynamic contrast-enhanced MRI for evaluating vessels encapsulating tumor clusters and microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Acad Radiol, 2025, 32(1): 146-156. DOI: 10.1016/j.acra.2024.07.007.

[25] Liu Z, Jin L, Chen J, et al. A survey on applications of deep learning in microscopy image analysis[J]. Comput Biol Med, 2021, 134: 104523. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2021.104523.

[26] 张歌,钟淑媛,胡根文,等.基于平扫 MRI 的影像组学及深度学习模型预测肝细胞癌微血管侵犯:一项双中心研究[J].实用放射学杂志,2025,41(3):424-428. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2025.03.015.

[27] Zhang Y, Wang S, Song M, et al. MRI-based intra- and peritumoral heterogeneity in hepatocellular carcinoma for microvascular invasion prediction and prognostic risk stratification[J]. Radiol Imaging Cancer, 2025, 7(6): e250066. DOI: 10.1148/rycan.250066.

[28] 黄倩,庄银平,徐鹏,等.基于多序列 MRI 和 Swin Transformer 深度学习模型的肝细胞癌微血管侵犯预测[J].中国医学物理学杂志,2026,43(2):245-254. DOI: 10.3969/j.issn.1005-202X.2026.02.015.

[29] Mir AN, Rizvi DR. Advancements in deep learning and explainable artificial intelligence for enhanced medical image analysis: A comprehensive survey and future directions[J]. Eng Appl Artif Intell, 2025, 158(Part A): 111413. DOI: 10.1016/j.engappai.2025.111413.

[30] Fayyaz AM, Abdulkadir SJ, Talpur N, et al. Grad-CAM (gradient-weighted class activation mapping): A systematic literature review [J]. Comput Biol Med, 2025, 198(Part B): 111200. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2025.111200.

[31] Zhong Y, Chen L, Ding F, et al. Assessing microvascular invasion in HBV-related hepatocellular carcinoma: An online interactive nomogram integrating inflammatory markers, radiomics, and convolutional neural networks[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1401095. DOI: 10.3389/fonc.2024.1401095.

[32] 刘瑜,李洁,董春娇,等.肝细胞癌影像基因组学的研究进展[J].磁共振成像,2024,15(9):205-210. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2024.09.036.

[33] 李思琪,殷小平.肝细胞癌相关影像组学与影像基因组学研究进展[J].临床放射学杂志,2024,43(10):1831-1834. DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2024.10.022.

[34] He W, Huang W, Zhang L, et al. Radiogenomics: bridging the gap between imaging and genomics for precision oncology[J]. MedComm (2020), 2024, 5(9): e722. DOI: 10.1002/mco2.722.

[35] Wang S, Liu M, Li Y, et al. Recent advances in data-driven fusion of multi-modal imaging and genomics for precision medicine[J]. Information Fusion, 2025, 115: 102738. DOI: 10.1016/j.inffus.2024.102738.

[36] Segal E, Sirlin CB, Ooi C, et al. Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging[J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(6): 675-680. DOI: 10.1038/nbt1306.

[37] Banerjee S, Wang DS, Kim HJ, et al. A computed tomography radiogenomic biomarker predicts microvascular invasion and clinical outcomes in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2015, 62(3): 792-800. DOI: 10.1002/hep.27877.

[38] Wang Y, Zhu Gq, Yang R, et al. Deciphering intratumoral heterogeneity of hepatocellular carcinoma with microvascular invasion with radiogenomic analysis[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 734. DOI: 10.1186/s12967-023-04586-6.

[39] Hu G, Qu J, Gao J, et al. Radiogenomics nomogram based on MRI and microRNAs to predict microvascular invasion of hepatocellular carcinoma[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1371432. DOI: 10.3389/fonc.2024.1371432.

[40] 赵建新,潘妮妮,何迪梁,等.增强 CT 检查预测肝细胞癌微血管侵犯的影像基因组学研究[J].中华消化外科杂志,2023,22(11):1367-1377. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231013-00148.

[41] Guo Y, Li T, Gong B, et al. From images to genes: Radiogenomics

based on artificial intelligence to achieve non-invasive precision medicine in cancer patients[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(2): e2408069. DOI: 10.1002/advs.202408069.

[42] Shariaty F, Pavlov V. Radiogenomics: Transforming lung cancer care through non-invasive imaging and genomic integration[J]. Med Oncol, 2025, 42(12): 552. DOI: 10.1007/s12032-025-03118-0.

[43] Le MHN, Nguyen PK, Nguyen TPT, et al. An in-depth review of AI-powered advancements in cancer drug discovery[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2025, 1871(3): 167680. DOI: 10.1016/j.bbadis.2025.167680.

[44] Teoh JR, Dong J, Zuo X, et al. Advancing healthcare through multimodal data fusion: A comprehensive review of techniques and applications[J]. PeerJ Comput Sci, 2024, 10: e2298. DOI: 10.7717/peerj-cs.2298.

[45] Peng Y, Wu S, Xiong B, et al. Multiphase MRI radiomics model for predicting microvascular invasion in HCC: Development and clinical validation[J]. ILIVER, 2025, 4(2): 100165. DOI: 10.1016/j.iliver.2025.100165.

[46] Zubair M, Hussain M, Albashrawi MA, et al. A comprehensive review of techniques, algorithms, advancements, challenges, and clinical applications of multi-modal medical image fusion for improved diagnosis[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2025, 272: 109014. DOI: 10.1016/j.cmpb.2025.109014.

[47] Lei Y, Feng B, Wan M, et al. Predicting microvascular invasion in hepatocellular carcinoma with a CT- and MRI-based multimodal deep learning model[J]. Abdom Radiol (NY), 2024, 49(5): 1397-1410. DOI: 10.1007/s00261-024-04202-1.

[48] Meng A, Zhuang Y, Huang Q, et al. Development and validation of a cross-modality tensor fusion model using multi-modality MRI radiomics features and clinical radiological characteristics for the prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2025, 51(1): 109364. DOI: 10.1016/j.ejso.2024.109364.

[49] Chen Z, Zhu Y, Wang L, et al. Virtual MR elastography and multi-b-value DWI models for predicting microvascular invasion in solitary BCLC stage a hepatocellular carcinoma[J]. Acad Radiol, 2025, 32(5): 2569-2584. DOI: 10.1016/j.acra.2024.11.027.

[50] Stephen JK, Kapyela GA, Msoka VC, et al. Medical image fusion under diffusion-inspired multiframe super-resolution framework[J]. EURASIP J Adv Signal Process, 2025, 2025: 45. DOI: 10.1186/s13634-025-01230-x.

（收稿日期：2026-06-04）

（上接 1264 页）

[24] 刘点，向紫萍，段泽森，等. 基于网络药理学和实验验证探讨苦参碱抗人脐静脉内皮细胞衰老的作用机制[J]. 中国中药杂志，2025, 50(8): 2260-2269. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20250107.501.

[25] Huang Y, He B, Song C, et al. Oxymatrine ameliorates myocardial injury by inhibiting oxidative stress and apoptosis via the Nrf2/HO-1 and JAK/STAT pathways in type 2 diabetic rats[J]. BMC Complement Med Ther, 2023, 23(1): 2. DOI: 10.1186/s12906-022-03818-4.

[26] Zhang Z, Qin X, Wang Z, et al. Oxymatrine pretreatment protects H9c2 cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation injury by modulating the PI3K/Akt pathway[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(6): 556. DOI: 10.3892/etm.2021.9988.

[27] Liu X, Fan B, Huang S, et al. Design and synthesis of matrine derivatives for anti myocardial ischemia-reperfusion injury by promoting angiogenesis[J]. Bioorg Med Chem, 2024, 108: 117776. DOI: 10.1016/j.bmc.2024.117776.

[28] Xiong Z, Xu J, Liu X. Oxymatrine exerts a protective effect in myocardial ischemia/reperfusioninduced acute lung injury by inhibiting autophagy in diabetic rats[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(3): 183. DOI: 10.3892/mmr.2021.11822.

[29] 陈伟，许威，向晓辉，等. 氧化苦参碱对脂多糖诱导的胰腺星状细胞 NOD 样受体蛋白 3 活化的影响[J]. 药物评价研究，2019, 42(11): 2159-2164. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.006.

[30] Sun H, Bai J, Sun Y, et al. Oxymatrine attenuated isoproterenol-induced heart failure via the TLR4/NF-κB and MAPK pathways in vivo and in vitro[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 941: 175500. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175500.

[31] 欧荣秀，甘诗泉，田连庆，等. 氧化苦参碱对糖尿病心肌病小鼠心肌纤维化的作用及机制[J]. 贵州医科大学学报，2024, 49(8): 1110-1119. DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2024.08.002.

[32] 杨蕊，王力娜，李辉，等. 氧化苦参碱对脑梗死后血-脑脊液屏障保护作用的研究[J]. 脑与神经疾病杂志，2024, 32(9): 552-557.

[33] 徐旖旎，陈婷婷，杨非，等. 氧化苦参碱对醛固酮诱导大鼠心肌纤维化的作用及机制[J]. 贵州医科大学学报，2022, 47(1): 38-44. DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2022.01.007.

[34] 马慧，王波，赵梦潮，等. 苦参碱调控 eIF4E 因子对大鼠急性心肌肥厚的影响[J]. 宁夏医学杂志，2023, 45(3): 209-212. DOI: 10.13621/j.1001-5949.2023.03.0209.

[35] 魏明慧，鲁子瑜，李建英，等. 苦参碱对自发性高血压大鼠心肌肥厚的作用及机制研究[J]. 现代中药研究与实践，2025, 39(1): 23-32. DOI: 10.13728/j.1673-6427.2025.01.004.

[36] Lu D, Wu S, Wang X, et al. Oxymatrine alleviates ALD-induced cardiac hypertrophy by regulating autophagy via activation Nrf2/SIRT3 signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2025, 138: 156389. DOI: 10.1016/j.phymed.2025.156389.

[37] Li C, Li X, Tan J, et al. Characterization of the effects of oxymatrine on myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats through transcriptomics and metabolomics[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 32810. DOI: 10.1038/s41598-025-15930-9.

[38] Wang Y, Guo Z, Ma X, et al. Integrated transcriptome and metabolome analysis reveals the therapeutic mechanism of Huang-Qi-Si-Wu-Tang in experimental pulmonary arterial hypertension[J]. Phytomedicine, 2025, 145: 157058. DOI: 10.1016/j.phymed.2025.157058.

[39] Lindman BR, Perry AS, Lance ML, et al. Integrated multiomics of pressure overload in the human heart prioritizes targets relevant to heart failure[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 6889. DOI: 10.1038/s41467-025-62201-2.

（收稿日期：2026-06-01）

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.021

综　述

# 肠道菌群与代谢综合征的关联机制及预防干预研究进展

骆俞淇,叶志荣综述　孔丹莉,丁元林审校

基金项目：广东省基础与应用基础研究基金项目(2026A1515012967)；广东医科大学临床+基础科技创新专项计划(GDMULCJC2025046)

作者单位：523808　广东东莞,广东医科大学公共卫生学院(骆俞淇、孔丹莉、丁元林)；524001　广东湛江,广东医科大学附属第二医院肝胆胰外科(叶志荣)

通信作者：丁元林,E-mail:gdmudyl@ 163.com

【摘　要】 代谢综合征(MS)是一种以人体代谢功能紊乱为基础的症候群,多表现为高血压、高血脂、高血糖等聚集性发病且伴有向心性肥胖症状。MS 是诱发心脑血管疾病及糖尿病的重要危险因素,同时其各组分还会增加心脑血管相关疾病的致死率。受社会生活节奏的改变和饮食结构的影响,MS 的发病率逐年升高,严重影响人们的生命健康安全。近年来,随着生物信息技术的发展,临床对肠道微生态的研究取得了突破性进展,肠道菌群具有调控炎性反应相关通路、改变脂质代谢功能和胰岛素抵抗的作用。文章梳理和总结肠道菌群与 MS 关联机制的研究成果及临床进展,旨在为 MS 临床防治工作提供理论依据和实践参考。

【关键词】 代谢综合征;肠道菌群;炎性反应;关联机制;预防干预

【中图分类号】 R589　　【文献标识码】 A

**Research progress on the correlative mechanism between intestinal flora and metabolic syndrome and its prevention intervention**

*Luo Yuqi** , *Ye Zhirong*, *Kong Danli*, *Ding Yuanlin*.* *School of Public Health*, *Guangdong Medical University*, *Guangdong*, *Dongguan* 523808, *China*

*Funding program*: *Guangdong Provincial Basic and Applied Basic Research Fund Project* (2026A1515012967); *Guangdong Medical University Clinical + Basic Science and Technology Innovation Special Program* (*GDMULCJC*2025046)

*Corresponding author*: *Ding Yuanlin*, *E-mail*: *gdmudyl*@ 163.*com*

【**Abstract**】 Metabolic syndrome (MS) is a syndrome characterized by metabolic dysfunction, with clustering of hypertension, hyperlipidemia, and hyperglycemia accompanied by central obesity. MS is a major risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases and diabetes mellitus, and its components can also increase mortality from these diseases. Due to changes in social lifestyle and dietary structure, the incidence of MS is increasing annually, seriously affecting human health and safety. In recent years, with advances in bioinformatics, breakthroughs have been made in clinical research on intestinal microecology. The inflammatory response induced by intestinal flora is an important basis for the occurrence and development of MS, as it can regulate inflammation-related pathways, alter lipid metabolism, and affect insulin resistance. This article reviews research on the correlation mechanism between intestinal flora and MS and summarizes clinical prevention progress, aiming to provide a theoretical basis and practical reference for the clinical prevention and treatment of MS.

【**Key words**】 Metabolic syndrome; Intestinal flora; Inflammatory response; Correlative mechanism; Prevention intervention

代谢综合征(metabolic syndrome,MS)是一种以人体代谢功能紊乱为基础的症候群,可由多种因素引起,主要临床表现为高血压、高血脂、高血糖等聚集性发病,同时伴有向心性肥胖症状[1]。MS 是引起 2 型糖尿病(T2DM)、心脑血管疾病等慢性疾病的重要诱因[2],MS 的发病率较高,多见于中老年群体。2023 年的一项调查显示,MS 的全球发病率高达 25%,且呈现出逐年递增的趋势,已成为影响人们生命健康安全的重要疾病类型之一[3]。MS 患者多伴有慢性炎性反应,而炎性因子表达水平与患者脂质代谢及胰岛素抵抗功能有关,可直接影响病情进展[4]。因此,在 MS 的防治工作中需重点关注患者的炎性反应。目前,MS 的防治方法多以药物治疗和手术减重干预为主,但单纯性的减脂、降糖类药物,用药方案复杂,依从性差,实际干预效果有限,且长期服药可能会增加药物不良反应风险[5]。肠道菌群靶向疗法能够直接从肠道菌群失调所致慢性炎性反应入手,从源头改善患者代谢功能,缓解 MS。肠道菌群靶向疗法联合基础药物治疗有望成为 MS 预防干预的重要方式。本文对肠

道菌群与 MS 关联机制的研究成果及临床进展进行综述。

## 1　肠道菌群与 MS 的关联机制

肠道菌群是定植于人体的重要微生物群落，具有复杂性和多样性，也是人体内最大的微生物库，能够参与人体炎性反应、免疫、代谢等多种生理性、病理性反应[6]。目前，临床中能够识别出的肠道菌群种类包括放线菌门、变形菌门、拟杆菌门、厚壁菌门和疣微菌门，其中拟杆菌门、厚壁菌门在肠道菌群中占据主导地位，比例超过 90%，是肠道中的核心菌种类型[7]。正常情况下，肠道菌群的比例保持着相对平衡的状态，但当菌群比例失衡时，就会引起诸多疾病的发生。

1.1　肠道菌群与 MS 的关系　肠道菌群失衡是指肠道内各菌落组成或菌落功能异常，一般表现为有益菌菌落数量减少、消失，致病菌占比升高。高脂、高糖饮食可改变肠道微生态，导致肠道内菌群失衡。在 Zhong 等[8]研究中，老年肥胖患者肠道菌群的 α 多样性显著低于非肥胖者，说明老年患者的代谢健康状况与肠道微生物群组成有关。张宇菲等[9]研究发现，体质量指数（BMI）与宿主拟杆菌门相对丰度呈负相关性，BMI 越高该宿主的拟杆菌门相对丰度越低，说明拟杆菌门的比例失衡与肥胖程度有关。嗜黏蛋白阿克曼菌是一种新型益生菌，具有修复肠道屏障，调控肠道菌群，改善人体代谢功能的作用。研究指出，嗜黏蛋白阿克曼菌相对丰度与肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化等代谢性疾病的发生率呈负相关性，嗜黏蛋白阿克曼菌相对丰度越高，宿主的代谢功能越好。嗜黏蛋白阿克曼菌可通过修复肠道黏液层、减轻全身炎性反应、改善糖耐量和胰岛素抵抗，有效提高宿主的代谢功能[10]。王家妮等[11]研究发现，小鼠接受高脂饲料喂养后出现 MS，表现为空腹血糖、糖耐量、血脂及脂联素等糖脂代谢异常并伴有肠道、肝脏组织功能受损。同时，高脂饲料喂养小鼠的肠道菌群失衡，群落结构向肥胖型转变。

当脂肪细胞过度堆积时人体脂肪组织会分泌多种促炎因子，导致机体处于微炎性反应状态，进而引起代谢紊乱[12]。脂肪过度堆积导致的脂肪细胞肥大、细胞缺氧性坏死等会导致患者机体逐渐形成慢性低度炎性反应。慢性低度炎性反应是 MS 的核心机制之一，可通过多种途径影响患者的代谢功能，包括脂质代谢异常、胰岛素抵抗增加、内分泌失调等。Secchiero 等[13]认为，MS 患者因肥胖所致内脏脂肪组织增加，会加重炎性反应，诱导负责胰岛素抵抗的促炎细胞因子表达水平升高，影响代谢功能。Wautier 等[14]研究认为，脂肪组织中的炎性反应会促使巨噬细胞由具有抗炎作用的 M2 型转化为促炎的 M1 型，增加白介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）等促炎因子表达水平。促炎因子表达水平升高不仅会加剧炎性反应，还会促进胰岛素抵抗，进一步导致患者代谢功能紊乱，加重 MS 病情。

肠道菌群能够参与人体代谢过程，Liu 等[15]研究指出，肠道菌群产生的短链脂肪酸等物质能够为肠道细胞提供所需能量，并发挥免疫调节及抗炎作用。Iatcu 等[16]研究指出，T2DM 及其并发症患者的肠道菌群组成与健康对照者之间存在显著差异，同时，心脑血管疾病患者的病情严重程度与其肠道菌群失调程度呈现正相关性，而患者使用益生菌改善肠道菌群后，患者的疾病进展均有所改善，说明肠道菌群结构可影响 T2DM、心脑血管疾病患者的病情严重程度。由此可见，肠道菌群结构与 MS 发生具有密切关系，临床可通过维持肠道菌群稳态性，调节患者代谢功能。

高脂、高糖饮食所致肥胖会引起肠道菌群失衡，诱发机体慢性低度炎性反应，进而干扰胰岛素信号，导致胰岛素抵抗，最终影响糖脂代谢功能，形成 MS。基于此，临床可通过调节肠道菌群、缓解机体炎性反应、改善胰岛素敏感性的方式对 MS 实施预防干预。

1.2　肠道菌群影响 MS 的机制

1.2.1　介导脂代谢紊乱：肠道菌群结构能影响相关代谢产物含量和人体肠道通透性，进而导致代谢紊乱。短链脂肪酸、脂多糖、胆汁酸等肠道菌群相关的脂代谢产物在 MS 的发生与发展中起到关键作用。

肠道菌群能够将无法完全消化的碳水化合物降解为短链脂肪酸，并用于调节人体脂质与葡萄糖合成。当肠道菌群失衡时会减少短链脂肪酸合成，增加脂质物与低密度脂蛋白胆固醇生成，进而使人体发生脂代谢异常[17]。Maifeld 等[18]研究认为，禁食能够调节人体肠道菌群结构，增加拟杆菌、双歧杆菌等短链脂肪酸相关菌群数量，并有效改善脂质代谢功能，有望成为治疗 MS 的非药物方式。但过量的短链脂肪酸合成可能会加快脂质物合成速度，促使患者肥胖。研究指出，肠道代谢生成的短链脂肪酸包括乙酸、丙酸、丁酸等物质，乙酸通过外周循环系统进入组织被利用[19]。乙酸是短链脂肪酸中占比最高的成分，也是肝脏脂肪酸和胆固醇合成的直接前体物质，过量乙酸可驱动肝脏脂质新生，促使血清甘油三酯水平升高，引起脂质代谢功能异常。

肠道菌群能够调节胆汁酸的比例和表达水平。胆汁酸具有将大颗粒脂肪乳化为小脂肪颗粒，并促使甘油三酯分解为脂肪酸的功效。同时，肠道菌群能够激活胆汁酸受体相关信号通路，调控低密度载脂蛋白组装过程，改善人体脂质代谢功能。Zhu 等[20]研究发现，槲皮素能够调节肠道菌群改善 MS 小鼠初级胆汁酸的合成，提高血清中熊去氧胆酸、石胆酸的表达水平，进而缓解代谢功能障碍。

脂多糖是革兰阴性杆菌细胞壁的主要构成成分，当人体发生肠道菌群失衡后，死亡溶解的细菌会释放大量脂多糖进入血液循环，诱发代谢性内毒素血症。高脂饮食、肠道炎性反应等因素可导致肠道紧密连接蛋白的表达水平降低，增加肠道通透性，使内毒素能够顺利穿过肠道屏障进入血液。脂多糖入血后会与脂多糖结合蛋白相结合，将脂多糖转运至免疫细胞膜表面的 CD14 受体，激活下游核因子-κB（NF-κB）信号通路，释放IL-6 等促炎因子，诱发全身性炎性反应和胰岛素抵抗，导致糖脂代谢功能发生异常[21]。Tomooka 等[22]研究发现，血清脂多糖结合蛋白表达水平与 MS 的发生风险呈显著相关性（$OR$ = 3.86，95%$CI$ 2.12～7.03），表明低度内毒素血症可通过慢性炎性反应和胰岛素抵抗诱导患者代谢功能异常，进而诱发 MS。

1.2.2　免疫失调与肠道屏障破坏：肠道菌群对人体免疫细胞生长、发育及分布情况具有重要影响。研究认为，人体免疫细胞

能通过细胞膜 Toll 样受体 4(TLR4)识别肠道菌群代谢产物,并根据相关代谢产物表达做出免疫应答[23]。一般情况下,人体肠道上皮细胞、紧密连接蛋白和黏液层能够共同构建完整的肠道屏障,防止肠道内容物进入血液循环,维持免疫稳态。但 MS 患者受长期高血压、高血脂、高血糖等代谢功能紊乱影响,肠道黏膜可能出现缺血、缺氧性损伤,导致肠道上皮细胞功能受损,紧密连接蛋白减少,增加肠道通透性,使肠道菌群代谢产物(脂多糖、细菌源微囊泡)更加容易进入血液[24]。肠道菌群代谢产物进入血液后会激活人体免疫功能,其中脂多糖能够与巨噬细胞表面 TLR4 相结合,激活 TLR4/NF-κB 信号通路,诱导炎性反应。Wang 等[25]研究指出,牛蒡子苷元(AG)能够修复高脂饮食小鼠的肠道屏障,缓解炎性反应及免疫失衡,并抑制脂多糖生成,减轻 TLR4/NF-κB 介导的肠道炎性反应,有效改善了高脂饮食引起的代谢紊乱。

细菌源微囊泡内的多种因子能够被 NOD 样受体家族蛋白 3(NLRP3)识别,激活 NLRP3/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1(caspase-1)信号通路,加快 NLRP3 炎性小体组装,激活 caspase,而活化的 caspase 可释放 IL-18 等多种炎性因子,增强炎性反应[26]。肠道菌群可通过代谢产物调控免疫细胞功能,但当肠道菌群失衡时,肠道屏障功能受损,导致菌群及代谢物入血、激活人体免疫功能,加剧炎性反应,引起代谢功能紊乱。

1.2.3　肠-脑轴神经信号传导:肠-脑轴理念认为,肠道及肠道菌群与神经系统共同构成了一个双向调控系统,肠道菌群的代谢产物是这种双向调节的物质基础[27]。肠道菌群能够通过迷走神经传入纤维、肠神经系统、释放神经递质等方式向人体中枢神经系统传导信号,影响小胶质细胞的活化状态,通过中枢神经调控代谢功能[28]。Sundaram 等[29]研究指出,饮食来源的外泌体样纳米颗粒能够对小鼠肠道菌群产生影响,促使肠道菌群释放健康的外膜囊泡,并通过肠-脑轴运输到大脑,从而抑制高脂饮食诱导的大脑炎性反应,逆转 T2DM。Liang 等[30]研究发现,多囊卵巢综合征患者的肠道菌群失衡与神经内分泌变化有关,证实了肠-脑轴神经信号传导对多囊卵巢综合征患者代谢功能的影响。研究指出,肠道菌群失衡能够通过肠-脑轴刺激交感神经,影响人体血压,产生高血压。肠道菌群及其代谢产物能够作用于肠壁神经,并将神经信号传导至中枢神经系统,激活交感神经,触发全身小动脉收缩,诱发高血压[31]。肠道菌群及其代谢产物介导的炎性介质,经肠-脑轴神经信号传导,激活交感神经系统,诱导神经炎性反应,使人体处于慢性炎性反应状态当中,进而持续性影响正常代谢功能,最终导致代谢紊乱。

综上,肠道菌群与 MS 的关联性较强,可通过脂代谢调控、免疫炎性反应激活、肠-脑轴信号传导共同影响人体代谢功能,进而诱导 MS 的发生与发展。临床可将肠道菌群检测作为 MS 患者的主要检测项目之一,通过观察患者菌群结构变化评估临床干预效果,以便及时调整方案,加快患者代谢功能转归。

## 2　基于肠道菌群的 MS 防治进展

2.1　饮食调节　饮食习惯是影响肠道菌群构成的主要原因之一,不良的饮食习惯会导致肠道菌群失衡,引起血压、血脂、血糖升高,进而出现 MS。乳杆菌作为肠道内的优势菌种,能够参与人体免疫调节,对保障人体健康具有重要作用。Wang 等[31]研究指出,高盐饮食是诱导肠道微生态失衡的关键外界因素之一。其作用机制在于,高盐环境会显著抑制肠道内乳杆菌等有益菌群的增殖,导致优势菌种数量锐减,从而破坏肠道菌群原有的生态平衡。这种菌群结构的失调,进一步触发了机体的免疫应答与炎性反应,这些病理生理过程最终成为高血压发生与发展的重要诱因。地中海饮食能够调节肠道菌群,促进双歧杆菌、拟杆菌等有益菌种生长,提高短链脂肪酸水平,减少厚壁菌门等有害菌种数量,进而调节人体代谢功能,降低高血压、肥胖、T2DM 等代谢性疾病风险[32-33]。Onu 等[34]研究认为,中等强度常规体育活动与地中海饮食的联合干预,可通过调节肠道微生态来改善代谢功能。其作用机制主要表现为:二者协同作用可显著提升肠道内普拉梭菌、黏蛋白阿克曼菌及双歧杆菌等有益菌群的相对丰度;同时,这一干预降低了脂多糖等促炎性代谢物的水平。上述菌群结构与代谢产物的双重改善,增强了机体胰岛素敏感性,并有效缓解了炎性反应。由此可见,饮食与运动并非独立作用于肠道菌群,二者在多个层面存在协同增效效应,共同塑造有利于代谢健康的肠道微生态。运动联合日常饮食结构调节有助于改善肠道菌群构成,增加有益菌种数量,进而改善人体代谢功能,预防 MS 发生。

2.2　口服益生菌、益生元　益生菌属于活性微生物制剂,通过口服益生菌制剂能够有效改善肠道菌群结构,促使有益菌生长。叶杰俊等[35]研究中,对照组 50 例 T2DM 患者接受常规胰岛素治疗,研究组 50 例 T2DM 患者联合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗,治疗 12 周后,研究组患者的糖脂代谢情况与胰岛功能改善程度均显著优于对照组。该研究提示双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊能够进一步提高 T2DM 患者的代谢功能,稳定血糖、血脂水平。张琳等[36]为益生菌辅助治疗 T2DM 提供了临床证据支持。该研究通过对比二甲双胍单用与联合双歧杆菌三联活菌胶囊的疗效,发现联合益生菌治疗可显著改善肠道菌群构成,有效提升双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌等有益菌数量,同时减少肠杆菌、肠球菌、酵母菌等潜在致病菌,且这种菌群结构的优化与血糖代谢功能的改善密切相关。由此可见,口服益生菌制剂是 T2DM 综合管理中一种有效的辅助治疗手段。Zolghadrpour 等[37]使用含有植物乳杆菌、戊糖乳杆菌和酵母菌的新型合成酸奶对 MS 患者开展 12 周的临床治疗,结果发现服用新型合成酸奶的 22 例干预组患者空腹血糖、空腹胰岛素、腰臀比及收缩压水平均低于未服用新型合成酸奶的对照组患者,说明服用含有益生菌的新型合成酸奶能够帮助 MS 患者改善血糖、胰岛素水平,降低血压,恢复代谢功能。由此可见,口服益生菌能够有效调节患者肠道菌群结构,促进有益菌生长,且复合菌株对肥胖型 MS 患者的糖脂代谢功能改善效果更好,有助于患者稳定血糖、血脂水平。

益生元是指无法被人体消化或仅部分能够被消化的食物成分,具有选择性促进肠道有益菌增殖、代谢的作用。在 Padilla-Camberos 等[38]研究中,接受龙舌兰果聚糖生物偶联物口服的 MS 大鼠给药 8 周后,葡萄糖、体质量、收缩压及内脏脂

肪含量显著降低,证实了益生元制剂预防 MS 的可能性。Hall 等[39]研究指出,口服益生元混合物联合健康饮食能够有效缓解 MS 患者炎性反应,促使 CRP 降低,同时,患者接受 12 周治疗后粪便中双歧杆菌和拟杆菌数量显著增加,说明口服益生元有助于增加 MS 患者肠道有益菌种数量,缓解机体炎性反应。在 Reshef 等[40]研究中,非酒精性脂肪性肝病合并 MS 患者接受 12 周口服菊粉治疗后粪便样本中双歧杆菌的含量增加,但患者的体质量及成纤维细胞生长因子-19、脂多糖结合蛋白均未得到显著改善,该研究认为口服益生元治疗虽增加了患者的肠道有益菌数量,但未能有效改善代谢功能,提示口服益生元制剂仍需配合减重治疗。由此可见,益生元能够有效增加肠道内有益菌数量,并在血糖、血脂、血压调节方面效果显著,展现出防治 MS 的潜力,但临床治疗时仍需结合健康饮食与减重干预,以弥补单独使用益生元治疗的不足,保障治疗效果。

2.3　中药干预　中药饮片中的活性成分及中药复方制剂多依赖口服方式进入人体,其中药物中的多种有效成分能够与患者的肠道菌群产生相互作用,有效调节肠道菌群结构,并降低炎性反应,改善代谢功能。Su 等[41]研究指出,黄芪中的黄芪甲苷能够保护肝脏与胰腺细胞完整性,有助于降低胰岛素抵抗和血糖水平。黄芪多糖能有效抑制胰岛 β 细胞凋亡,加快胰岛细胞增殖,进而改善血糖代谢功能。Wang 等[42]研究认为,黄连素能有效重塑肠道菌群结构,并抑制胆固醇吸收,改善高脂饮食小鼠脂质代谢功能,能够在一定程度上缓解高脂饮食的负面影响。陈健华等[43]使用温胆汤对 MS 患者开展临床治疗,结果显示接受温胆汤治疗的患者甘油三酯、胆固醇表达水平均低于二甲双胍治疗患者,且温胆汤治疗后患者的双歧杆菌属、梭杆菌属、乳酸杆菌表达水平更高,肠球菌属、肠杆菌属表达水平更低,说明温胆汤有助于调节 MS 患者肠道菌群,并能有效降低血脂水平,改善患者脂质代谢功能。朱艳等[44]使用滋阴化瘀降浊方对老年阴虚血瘀型 MS 患者进行治疗,结果显示患者治疗后的血脂、血压及血糖水平均显著低于常规西医治疗患者,且肠杆菌水平及 CRP、IL-6 表达水平均得到显著改善,说明滋阴化瘀降浊方能有效改善老年阴虚血瘀型 MS 患者的肠道菌群结构,降低有害菌占比,缓解机体炎性反应,进而调节代谢功能。由此可见,中药治疗对 MS 患者的代谢功能及肠道菌群结构改善效果较为理想,或可成为临床治疗 MS 的重要途径之一。

2.4　粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)　FMT 是指将健康个体的肠道有益菌种通过肠镜、灌肠等方式移植进入患者的肠道内,通过人为干预的方式维持患者肠道菌群结构平衡。在 da Ponte Neto 等[45]研究中,接受 FMT 治疗的 MS 患者肠道菌群结构有所改善,其中有益菌种数量显著升高,但与未接受 FMT 治疗的 MS 患者相比,2 组的体质量、血脂、血糖相关指标无显著差异,该研究认为 FMT 虽能改善 MS 患者肠道菌群结构,但对患者的代谢功能改善效果仍不确定。景文静等[46]研究中,接受 FMT、合生元治疗及 FMT+合生元治疗的 T2DM 大鼠的炎性因子、血糖、血脂指标及肾脏病理损伤程度改善效果均优于对照组大鼠,且 FMT+合生元治疗的大鼠改善效果更为显著,说明 FMT 在糖脂代谢功能改善及缓解炎性反应方面具有一定的潜力,且合并合生元治疗能够进一步增强疗效。FMT 的临床应用尚存在一定瓶颈,在粪菌筛选方面,粪菌供体招募、粪便采集、菌液制备到冻存运输,各环节的质控指标仍缺乏统一标准,加之 FMT 受体的基线菌群结构、饮食结构、免疫抗体等影响显著,难以有效把控 FMT 结局,导致 FMT 治疗易出现短期菌群改善但远期代谢获益不确切的问题,极大影响 FMT 疗效。

由此可见,FMT 在改善 MS 患者的肠道菌群结构方面具有一定的潜力,但单独应用的远期收益尚无定论,相关动物实验提示 FMT 在糖脂代谢和抗炎方面效果良好,联合合生元等辅助策略可能在一定程度上增强其治疗效果。

## 3　小结与展望

综上,肠道菌群与 MS 的发生、发展具有较强的关联性,其中肠道菌群失衡是 MS 发生的重要诱因。肠道菌群能够通过介导脂质代谢、调节免疫功能、损伤肠道屏障等方式触发免疫炎性反应,还可经肠-脑轴神经信号传导诱发中枢神经炎性反应,加剧患者代谢功能紊乱,促进 MS 病情进展。饮食调节、口服益生菌/益生元、中药治疗等在 MS 的临床治疗中已取得一定的进展,能有效增加患者肠道有益菌种数量,改善代谢功能,可作为 MS 预防性干预的重要方式。但多数研究仍以动物实验和小样本临床观察为主,缺乏设计严谨、样本量充足的多中心随机对照试验(RCT)。未来需开展大规模、标准化的 RCT 研究,为 MS 防治提供高质量的循证依据。当前 FMT 及益生菌干预的疗效高度依赖于供体-受体菌株兼容性,未来可借助宏基因组学等多组学技术与 AI 菌群检测技术,筛选与 MS 发生、发展密切相关的核心功能菌株,进一步探究单独使用益生元、FMT 传统疗法及后生元、噬菌体等新型疗法治疗的菌种适配性,明确不同菌群结构影响 MS 发生的核心靶点,为 MS 的临床防治提供参考。

## 参考文献


[1] 田曜恺,肖遥,张丽芬. TyG 指数、METS-IR 评分与代谢综合征患者预后的关系——一项基于 NHANES 数据库的研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志,2025,20(2):197-201. DOI:10.3969/j.issn.1673-6966.2025.02.013.

[2] 乙丰收,吴胜利,伊力哈木,等. 司美格鲁肽联合达格列净对 2 型糖尿病合并代谢综合征患者腹部脂肪分布及血清 Asprosin、Spexin 水平的影响[J]. 疑难病杂志,2025,24(4):423-427,433. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.04.008.

[3] Madan K, Paliwal S, Sharma S, et al. Metabolic syndrome: The constellation of co-morbidities, A global threat[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2023, 23(12): 1491-1504. DOI: 10.2174/1871530323666230309144825.

[4] 董新禹,邹国良,韩宇博,等. 加味黄连温胆汤对代谢综合征慢性炎症和血管内皮功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2025,31(23):138-145. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20251296.

[5] 刘枫明,吴希. 针刺联合西医基础药物治疗代谢综合征临床观察[J]. 湖北中医药大学学报,2025,27(3):97-100. DOI:10.3969/j.issn.1008-987x.2025.03.27.

[6] Settanni CR, Ianiro G, Bibbò S, et al. Gut microbiota alteration and modulation in psychiatric disorders: Current evidence on fecal microbiota transplantation [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol

Psychiatry, 2021, 109: 110258. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110258.
[7] 彭永德. 肠道微生态调控人体代谢平衡与健康[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2025, 34(5): 447-448. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2025.05.008.
[8] Zhong X, Harrington JM, Millar SR, et al. Gut Microbiota associations with metabolic health and obesity status in older adults[J]. Nutrients, 2020, 12(8): 2364. DOI: 10.3390/nu12082364.
[9] 张宇菲, 成熟, 陈诺梅, 等. 不同体重指数人群肠道菌群比较及年龄、性别与肠道菌群的相关性分析[J]. 中国医药导报, 2024, 21(30): 129-134. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2024.30.24.
[10] 周洪江, 唐娟, 梁磊, 等. 嗜黏蛋白阿克曼菌与肥胖相关代谢性疾病的研究进展[J]. 昆明医科大学学报, 2022, 43(1): 157-162. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20220143.
[11] 王家妮, 程如越, 罗雅亭, 等. 高脂饲料诱导小鼠代谢综合征及对肠道发育、肝脏功能和肠道菌群的影响[J]. 卫生研究, 2021, 50(1): 93-99. DOI: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2021.01.016.
[12] Thomas AL, Alarcon PC, Divanovic S, et al. Implications of inflammatory states on dysfunctional immune responses in aging and obesity[J]. Front Aging, 2021, 2: 732414. DOI: 10.3389/fragi.2021.732414.
[13] Secchiero P, Rimondi E, Marcuzzi A, et al. Metabolic syndrome and psoriasis: Pivotal roles of chronic inflammation and gut microbiota[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(15): 8098. DOI: 10.3390/ijms25158098.
[14] Wautier JL, Wautier MP. Endothelial cell participation in inflammatory reaction[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6341. DOI: 10.3390/ijms22126341.
[15] Liu Z, Chen H, Ning X, et al. Oxymatrine and gut microbiota modulation: A potential therapeutic strategy for bone cancer pain management[J]. J Pain, 2024, 25(10): 104588. DOI: 10.1016/j.jpain.2024.104588.
[16] Iatcu CO, Steen A, Covasa M. Gut microbiota and complications of type-2 diabetes[J]. Nutrients, 2021, 14(1): 166. DOI: 10.3390/nu14010166.
[17] Ilyés T, Silaghi CN, Craciun AM. Diet-related changes of short-chain fatty acids in blood and feces in obesity and metabolic syndrome[J]. Biology (Basel), 2022, 11(11): 1556. DOI: 10.3390/biology11111556.
[18] Maifeld A, Bartolomaeus H, Löber U, et al. Fasting alters the gut microbiome reducing blood pressure and body weight in metabolic syndrome patients[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1970. DOI: 10.1038/s41467-021-22097-0.
[19] 司原成, 任晨晨, 康朝霞, 等. 肠道短链脂肪酸与单纯性肥胖症形成的关系及其机制[J]. 肠外与肠内营养, 2022, 29(2): 121-125. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2022.02.012.
[20] Zhu X, Dai X, Zhao L, et al. Quercetin activates energy expenditure to combat metabolic syndrome through modulating gut microbiota-bile acids crosstalk in mice[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2390136. DOI: 10.1080/19490976.2024.2390136.
[21] 吴炳鑫, 李雅雯, 韩思博, 等. 基于肠-脑轴探讨“疏肝调神”针刺对抑郁障碍小鼠肠道菌群、脂多糖和海马 TLR4/NF-κB 信号通路的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2025, 48(4): 573-582. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2025.04.016.
[22] Tomooka S, Oishi E, Asada M, et al. Serum lipopolysaccharide-binding protein levels and the incidence of metabolic syndrome in a general japanese population: The hisayama study[J]. J Epidemiol, 2024, 34(1): 1-7. DOI: 10.2188/jea.JE20220232.
[23] Madhur MS, Elijovich F, Alexander MR, et al. Hypertension: Do inflammation and immunity hold the key to solving this epidemic?[J]. Circ Res, 2021, 128(7): 908-933. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318052.
[24] Owe-Larsson M, Drobek D, Iwaniak P, et al. Microbiota-derived tryptophan metabolite indole-3-propionic acid-emerging role in neuroprotection[J]. Molecules, 2025, 30(17): 3628. DOI: 10.3390/molecules30173628.
[25] Wang N, Li C, Zhang Z. Arctigenin ameliorates high-fat diet-induced metabolic disorders by reshaping gut microbiota and modulating GPR/HDAC3 and TLR4/NF-κB pathways[J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156123. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.156123.
[26] Kwaku GN, Ward RA, Vyas JM, et al. Host innate immune systems gather intel on invading microbes via pathogen-derived extracellular vesicles[J]. Extracell Vesicle, 2024, 3: 100043. DOI: 10.1016/j.vesic.2024.100043.
[27] Richards EM, Li J, Stevens BR, et al. Gut microbiome and neuroinflammation in hypertension[J]. Circ Res, 2022, 130(3): 401-417. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319816.
[28] Sokal-Dembowska A, Ergan K, Jarmakiewicz-Czaja S. Role of gut microbiota in the development of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2025, 31(40): 111375. DOI: 10.3748/wjg.v31.i40.111375.
[29] Sundaram K, Teng Y, Mu J, et al. Outer membrane vesicles released from garlic exosome-like nanoparticles (GaELNs) train gut bacteria that reverses type 2 diabetes via the gut-brain Axis[J]. Small, 2024, 20(20): e2308680. DOI: 10.1002/smll.202308680.
[30] Liang Z, Di N, Li L, et al. Gut microbiota alterations reveal potential gut-brain axis changes in polycystic ovary syndrome[J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44(8): 1727-1737. DOI: 10.1007/s40618-020-01481-5.
[31] Wang X, Lang F, Liu D. High-salt diet and intestinal microbiota: Influence on cardiovascular disease and inflammatory bowel disease[J]. Biology (Basel), 2024, 13(9): 674. DOI: 10.3390/biology13090674.
[32] 李吉胜, 李文俊, 郭妮, 等. 肠道菌群及其代谢产物在高血压发生与防治中的作用研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(35): 85-88. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.35.021.
[33] Barber TM, Kabisch S, Pfeiffer AFH, et al. The effects of the mediterranean diet on health and gut microbiota[J]. Nutrients, 2023, 15(9): 2150. DOI: 10.3390/nu15092150.
[34] Onu A, Tutu A, Trofin DM, et al. Diet, physical exercise, and gut microbiota modulation in metabolic syndrome: A narrative review[J]. Life (Basel), 2026, 16(1): 98. DOI: 10.3390/life16010098.
[35] 叶杰俊, 翟小霞, 吴晓, 等. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊联合胰岛素对 2 型糖尿病患者糖脂代谢的影响[J]. 临床合理用药, 2024,

17(34):88-91. DOI:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.34.025.

[36] 张琳,刘婷,李艳. 双歧杆菌三联活菌胶囊与二甲双胍联合应用对老年 2 型糖尿病患者血糖控制和肠道菌群的临床疗效观察[J]. 北京医学,2024,46(12):1069-1073. DOI:10.15932/j.0253-9713.2024.12.011.

[37] Zolghadrpour MA, Jowshan MR, Heidari Seyedmahalleh M, et al. The effect of a new developed synbiotic yogurt consumption on metabolic syndrome components in adults with metabolic syndrome: A randomized controlled clinical trial[J]. Nutr Diabetes, 2024, 14(1): 97.DOI: 10.1038/s41387-024-00354-7.

[38] Padilla-Camberos E, Arrizon J, Sandoval G. Effect of agave fructan bioconjugates on metabolic syndrome parameters in a murine model [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(3): 412. DOI: 10.3390/ph16030412.

[39] Hall CV, Hepsomali P, Dalile B, et al. Effects of a diverse prebiotic fibre blend on inflammation, the gut microbiota and affective symptoms in metabolic syndrome: A pilot open-label randomised controlled trial[J]. Br J Nutr, 2024, 132(8): 1002-1013. DOI: 10.1017/S0007114524002186.

[40] Reshef N, Gophna U, Reshef L, et al. Prebiotic treatment in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)-A randomized pilot trial [J]. Nutrients, 2024, 16(11): 1571. DOI: 10.3390/nu16111571.

[41] Su M, Tang T, Tang W, et al. Astragalus improves intestinal barrier function and immunity by acting on intestinal microbiota to treat T2DM: A research review[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1243834. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1243834.

[42] Wang Q, Shen W, Shao W, et al. Berberine alleviates cholesterol and bile acid metabolism disorders induced by high cholesterol diet in mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2024, 719: 150088. DOI: 10.1016/j.bbrc.2024.150088.

[43] 陈健华,于林,黎娟花,等. 温胆汤对奥氮平所致代谢综合征患者肠道菌群的影响[J]. 广东医学,2021,42(2):188-192. DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20202823.

[44] 朱艳,邱文超,郭雪梅,等. 滋阴化瘀降浊方对老年阴虚血瘀型代谢综合征患者相关指标及肠道菌群和炎症因子的影响[J]. 河北中医, 2021, 43(1): 46-50, 64. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2021.01.012.

[45] da Ponte Neto AM, Clemente ACO, Rosa PW, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with metabolic syndrome and obesity: A randomized controlled trial[J]. World J Clin Cases, 2023, 11(19): 4612-4624.DOI: 10.12998/wjcc.v11.i19.4612.

[46] 景文静,杨越,祁德财,等. 粪菌移植和合生元制剂对糖尿病肠道菌群代谢产物肾组织抗炎及 TLR4/NF-κB 通路表达的影响[J]. 河北医学,2026,32(3):457-464. DOI:10.3969/j.issn.1006-6233.2026.03.016.

(收稿日期:2026-06-16)

作者 · 编者 · 读者

# 《疑难病杂志》关于论文医学伦理证明的要求

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

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

1. 凡是涉及人的生命科学和医学研究的临床研究、实验研究类论文,必须在投稿时提供完整的伦理审查委员会证明。

2. 医学伦理审查证明应是规范制式的,不接受非制式证明。

3. 医学伦理审查证明应包括论文题目、作者、审查编号、审查结论、伦理审查委员会盖章、负责人签字等主要项目。

4. 医学伦理审查必须在研究试验开始前审报,不接受在研究开始后或研究结束后补批的证明。回顾性研究不受时间限制。

疑难病杂志社

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.022

综　述

# 富马酸卢帕他定调控变应性鼻炎炎性反应的分子机制研究进展

张正刚,杨震综述　陈凯审校

基金项目：广东省医学会临床科研专项基金项目(2024HY-A1001)
作者单位：514031　广东梅州,广东省梅州市人民医院耳鼻咽喉一科
通信作者：陈凯,E-mail:mxzhzg@ 163.com

【摘　要】 变应性鼻炎(AR)是由免疫球蛋白 E 介导、多种炎性反应细胞与介质共同参与的鼻黏膜慢性非感染性炎性反应疾病,病理过程包括速发相与迟发相反应,与肥大细胞脱颗粒、嗜酸性粒细胞浸润、促炎因子释放及多条信号通路异常激活有关。富马酸卢帕他定作为第二代非镇静抗组胺药物,兼具选择性组胺 H1 受体反向激动与血小板活化因子受体非竞争性拮抗作用,从受体阻断、细胞调控、信号通路抑制等方面干预 AR 炎性反应网络。本文系统梳理富马酸卢帕他定对 AR 核心炎性反应介质、关键效应细胞、经典炎性反应信号通路的调控机制,总结其药理特性、抗炎优势及体内外研究证据,对比分析其与传统抗组胺药的分子作用差异,为 AR 基础研究、临床精准用药及新型抗过敏药物研发提供系统的理论参考。

【关键词】 变应性鼻炎;富马酸卢帕他定;炎性反应;分子机制;H1 受体;信号通路
【中图分类号】 R765.21　　【文献标识码】 A

**Research progress on the molecular mechanisms of rupatadine fumarate in regulating inflammatory responses in allergic rhinitis**

*Zhang Zhenggang, Yang Zhen, Chen Kai. Department of Otolaryngology, Meizhou People's Hospital, Guangdong, Meizhou* 514031, *China*

*Funding program: Guangdong Provincial Medical Clinical Research Special Fund Project* (2024*HY-A*1001)

*Corresponding author: Chen Kai, E-mail: mxzhzg@* 163.*com*

【**Abstract**】 Allergic rhinitis (AR) is a chronic non-infectious inflammatory disease of the nasal mucosa mediated by immunoglobulin E (IgE) and involving multiple inflammatory cells and mediators. Its pathological process includes early-phase and late-phase reactions, which are associated with mast cell degranulation, eosinophil infiltration, release of pro-inflammatory cytokines, and aberrant activation of multiple signaling pathways. Rupatadine fumarate, a second-generation non-sedating antihistamine, possesses selective histamine H1 receptor inverse agonism and non-competitive antagonism of platelet-activating factor (PAF) receptors. These dual properties enable it to intervene in the AR inflammatory network through receptor blockade, cellular modulation, and inhibition of key signaling pathways. This article systematically reviews the regulatory mechanisms of rupatadine fumarate on core inflammatory mediators, key effector cells, and classical signaling pathways in AR. It summarizes the pharmacological characteristics, anti-inflammatory advantages, and in vitro and in vivo research evidence, and provides an in-depth analysis of its molecular action features in comparison with traditional antihistamines. This review aims to provide a systematic theoretical reference for basic research, clinical precision medication, and the development of novel anti-allergic drugs for AR.

【**Key words**】 Allergic rhinitis; Rupatadine fumarate; Inflammatory response; Molecular mechanism; H1 receptor; Signaling pathway

变应性鼻炎(allergic rhinitis,AR)是全球范围内高发的上呼吸道变态反应性疾病,全球患病率已达 10%~25%,我国成人及儿童患病率呈持续上升趋势[1]。AR 以鼻痒、阵发性喷嚏、大量清水样涕、鼻塞为主要临床症状[2],常合并过敏性哮喘、鼻窦炎、分泌性中耳炎等并发症,严重影响患者睡眠质量、认知功能及社会活动能力,给家庭与社会带来沉重的医疗经济负担,已成为影响公众健康的重要慢性疾病[3]。AR 的发病与遗传、环境因素共同作用有关,属于Ⅰ型超敏反应,可分为速发相反应与迟发相反应。速发相反应是过敏原触发肥大细胞表面免疫球蛋白 E(IgE)与高亲和力 IgE 受体(FcεRI)交联,快速释放组

胺、血小板激活因子(platelet activating factor, PAF)、白三烯等炎性介质,引发鼻黏膜血管扩张、通透性增高、腺体分泌亢进[4]。迟发相反应以嗜酸性粒细胞、辅助型 T 细胞 2(T helper 2 cell, Th2)型淋巴细胞、树突状细胞等炎性细胞浸润,白介素(interleukin, IL)-4、IL-5、IL-13、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等促炎因子大量释放,鼻黏膜上皮损伤、水肿及慢性组织重塑为主要特征[5]。

目前临床治疗 AR 的一线药物以第二代抗组胺药为主,通过阻断组胺 H1 受体,缓解速发相症状[6],但多数药物仅作用于单一靶点,对 PAF 介导的鼻塞、黏膜水肿及迟发相炎性反应调控效果有限,难以满足中重度 AR 患者的治疗需求。富马酸卢帕他定(rupatadine fumarate, RF)是一种新型长效抗组胺药物,具有 H1 受体反向激动与 PAF 受体拮抗双重活性,且可直接稳定肥大细胞、抑制炎性细胞活化、调控核因子-κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等关键炎性反应信号通路[7],从而对 AR 炎性反应进行多方面、多靶点、多通路的调控。近年来,随着分子生物学技术的发展,RF 在调控 AR 炎性反应的分子机制研究不断深入,其在炎性反应网络中的多重调控作用逐渐被揭示。文章基于国内外最新研究成果,系统综述 RF 调控 AR 炎性反应的分子机制,为其临床合理应用及机制深化研究提供科学依据。

## 1　RF 的药理特性与作用基础

1.1　药物结构与药代动力学特征　RF 属于三环类 N-烷基吡啶衍生物,具有高度的外周组织选择性,是低中枢镇静作用的核心结构基础[7]。口服后吸收迅速且完全,空腹状态下 45 min~1 h 即可达到血浆峰浓度,血浆半衰期约为 5.8 h,血浆蛋白结合率高达 98.5%~99.0%[8]。药物在体内分布广泛,鼻黏膜、气道平滑肌、皮肤等外周过敏反应靶器官浓度较高,中枢神经系统内药物浓度极低,无明显嗜睡、头晕、口干等中枢抑制不良反应。

RF 主要经肝脏细胞色素 P450 3A4(CYP3A4)酶代谢,生成羟基化衍生物、葡萄糖醛酸结合产物及地氯雷他定等代谢产物,其中部分代谢产物仍保留抗组胺与抗炎活性,可协同增强药物的整体疗效[9]。药物肾脏排泄比例较低,仅少量以原型经尿液排出,肝肾功能轻中度异常患者无需调整给药剂量[10],适合 AR 患者长期规律治疗。

1.2　组胺 H1 受体的反向激动作用　组胺是 AR 速发相反应的核心炎性介质,由肥大细胞、嗜碱性粒细胞脱颗粒释放,通过结合靶细胞膜上的 H1 受体启动下游信号传导[11]。组胺与 H1 受体结合后,激活 G 蛋白偶联的磷脂酶 C(phospholipase C, PLC),促进三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP3)与二酰甘油(diacylglycerol, DAG)生成,IP3 进一步触发细胞内质网钙库释放钙离子,导致鼻黏膜血管扩张、通透性增加、感觉神经末梢兴奋及腺体分泌亢进,最终引发鼻痒、喷嚏、流清涕等典型速发症状[12]。传统第二代抗组胺药多为 H1 受体竞争性拮抗剂,仅能阻断组胺与受体结合,无法抑制受体的组成性激活。

RF 属于 H1 受体反向激动剂,可直接结合 H1 受体并稳定其静息构象,抑制受体在无组胺配体情况下的自发激活,竞争性阻断组胺与 H1 受体的结合,逆转受体激活介导的下游信号传导。有研究显示[13],RF 对 H1 受体的亲和力显著高于氯雷他定、西替利嗪等传统药物,对人鼻黏膜上皮细胞、血管内皮细胞表面的外周 H1 受体具有高度选择性,可浓度依赖性抑制组胺诱导的钙离子内流、炎性因子释放,快速阻断 AR 速发相炎性反应信号传导。

1.3　PAF 受体的非竞争性拮抗效应　PAF 是一种磷脂源性强效炎性介质,由肥大细胞、嗜酸性粒细胞、血管内皮细胞、血小板等多种细胞合成并释放,通过结合 G 蛋白偶联的 PAF 受体(platelet-activating factor receptor, PAFR)介导多重过敏炎性反应效应[14]。PAF 可显著增强血管通透性、诱导鼻黏膜组织水肿、促进肥大细胞二次脱颗粒、趋化嗜酸性粒细胞向炎性反应部位浸润,是 AR 鼻塞症状的关键介导因子,也是连接速发相与迟发相炎性反应的重要介质[15]。传统抗组胺药对 PAF 无拮抗作用,改善鼻塞症状效果不佳。

RF 是目前临床兼具 PAF 受体拮抗活性的抗组胺药物,可非竞争性结合 PAFR,阻断 PAF 与受体的结合及下游信号传导,抑制 PAF 诱导的血管渗漏、炎性细胞趋化及肥大细胞活化[16]。体外实验显示,RF 可显著抑制 PAF 诱导的血小板聚集、血管内皮细胞屏障损伤[17]。动物实验证实,RF 可有效抑制 PAF 诱导的豚鼠支气管收缩、大鼠低血压及小鼠过敏性休克样反应[18]。在 AR 患者鼻黏膜中,PAFR 表达水平显著上调,RF 通过阻断 PAFR 可有效减轻鼻黏膜水肿,改善鼻塞症状。

1.4　RF 与传统抗组胺药的差异　与氯雷他定、西替利嗪、依巴斯汀等传统第二代抗组胺药相比,RF 具有独特的分子机制优势。传统药物仅为 H1 受体竞争性拮抗剂,无 PAF 受体阻断作用,对肥大细胞、嗜酸性粒细胞的调控作用微弱,仅能控制速发相症状,对迟发相炎性反应与鼻塞症状改善有限[19]。RF 兼具 H1 受体反向激动与 PAFR 非竞争性拮抗双重作用,可稳定肥大细胞、抑制嗜酸性粒细胞浸润、广谱阻断 NF-κB、MAPK 等炎性反应信号通路,对鼻塞、黏膜水肿及慢性炎性反应的控制效果更突出,实现了从受体阻断到细胞调控、通路抑制的层级抗炎,更契合 AR 复杂的炎性反应网络病理特征。此外,RF 无明显心脏毒性,不会延长 QT 间期,临床用药安全性显著优于第一代抗组胺药及部分第二代抗组胺药。

## 2　RF 对 AR 关键炎性细胞的调控效应

2.1　肥大细胞　肥大细胞是 AR 炎性反应启动的核心效应细胞,其活化脱颗粒是速发相反应的起始环节。当过敏原进入鼻黏膜后,与肥大细胞表面的 IgE-FcεRI 复合物结合,导致 FcεRI 交联,激活下游脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine Kinase, Syk)、PI3K/Akt 信号通路,引发细胞内钙离子内流、颗粒膜与细胞膜融合,最终释放组胺、类胰蛋白酶、TNF-α、白三烯等预存介质与新合成炎性介质,启动过敏炎性反应级联效应[20]。

RF 可独立于 H1 受体与 PAFR 阻断,直接发挥肥大细胞稳定作用,从源头抑制炎性介质释放。RF 抑制 FcεRI 下游 Syk 激酶的磷酸化活化,减少 IP3 生成与内质网钙离子释放,下调颗粒膜融合相关蛋白的表达,阻断肥大细胞脱颗粒过程。体外实验证实,RF 可使 IgE、抗 IgE 刺激下的肥大细胞组胺释放抑制率达

88%，IL-6、IL-8、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）等促炎因子分泌抑制率达 70%以上[21]。在 AR 动物模型中，RF 可显著降低鼻黏膜肥大细胞脱颗粒比例，减少组织内组胺与类胰蛋白酶含量，阻断神经-免疫正反馈环路，缓解鼻黏膜高反应性，其肥大细胞稳定作用显著优于传统第二代抗组胺药[22]。

2.2　嗜酸性粒细胞　嗜酸性粒细胞浸润是 AR 迟发相炎性反应的标志性病理改变，也是鼻黏膜上皮损伤、慢性重塑的核心驱动因素。IL-5、PAF 及嗜酸性粒细胞趋化因子介导嗜酸性粒细胞从外周血迁移至鼻黏膜局部，活化后释放主要碱性蛋白（myelin basic protein，MBP）、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白（eosinophil cationic protein ECP）、嗜酸性粒细胞过氧化物酶（eosinophil peroxidase，EPO）等毒性蛋白，直接损伤鼻黏膜上皮细胞，导致上皮脱落、屏障功能破坏、神经暴露，进一步加重鼻黏膜高反应性与炎性反应迁延[23]。

RF 通过多靶点、多途径调控嗜酸性粒细胞的生物学功能，全面抑制迟发相炎性反应进展。RF 可阻断 PAFR 介导的趋化信号，抑制 PAF 诱导的嗜酸性粒细胞极化与迁移；下调嗜酸性粒细胞表面黏附分子分化簇 11b/分化簇 18（cluster of differentiation 11b/cluster of differentiation 18，CD11b/CD18）、极晚抗原-4（very late antigen-4，VLA-4）的表达，减少其与血管内皮细胞细胞间黏附分子-1（intercellular adhesion molecule-1，ICAM-1）、血管细胞黏附分子-1（vascular cell adhesion molecule-1，VCAM-1）的黏附，阻断炎性细胞跨内皮迁移[24]；抑制 IL-5 诱导的嗜酸性粒细胞呼吸爆发与脱颗粒，降低毒性蛋白释放；下调嗜酸性粒细胞表面 C-C 趋化因子受体 3（C-C chemokine receptor type 3，CCR3）的表达，削弱其对嗜酸性粒细胞的趋化应答[25]。

2.3　其他免疫细胞与结构细胞　RF 对 AR 炎性反应网络中的多种免疫细胞与结构细胞均具有调控作用，形成全方位抗炎格局。对于 $CD4^+$T 淋巴细胞，RF 可抑制其向 Th2 方向极化，减少 IL-4、IL-5、IL-13 等 Th2 型细胞因子分泌，恢复 Th1/Th2 免疫平衡，降低 B 细胞 IgE 类别转换与合成；可抑制鼻黏膜上皮细胞 TNF-α、组胺诱导的 IL-6、IL-8、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor，GM-CSF）、胸腺基质淋巴细胞生成素（thymic stromal lymphopoietin，TSLP）释放，减少炎性反应趋化信号，同时上调紧密连接蛋白闭合蛋白（Occludin）、紧密连接蛋白-1（Claudin-1）的表达，保护上皮屏障完整性[26]；对于血管内皮细胞，RF 可下调 ICAM-1、VCAM-1 等黏附分子表达，减少炎性反应细胞浸润与血浆渗出；可抑制树突状细胞成熟与抗原呈递能力，降低 CD80、CD86 分子表达，阻断过敏原致敏的启动环节[27]；抑制中性粒细胞趋化、活化以及活性氧（reactive oxygen species，ROS）释放，减轻非特异性炎性损伤。

## 3　RF 调控 AR 炎性反应的信号通路

3.1　NF-κB 信号通路　NF-κB 调控炎性反应基因转录的核心信号通路，在 AR 炎性反应中发挥中枢调控作用。静息状态下，NF-κB 以 p65/p50 二聚体形式与抑制蛋白 IκBα 结合，滞留于细胞质中，无转录活性。当受到过敏原、炎性因子、PAF 等刺激时，IκB 激酶复合物被激活，催化位点磷酸化与泛素化降解，NF-κB 二聚体得以释放并发生核转位，结合靶基因启动子上的结合位点，启动促炎因子、趋化因子、黏附分子、炎性小体等基因的转录与表达[28]。AR 患者鼻黏膜中 NF-κB p65 磷酸化水平显著升高，且与症状严重程度、炎性细胞浸润数量呈正相关。

RF 可通过多环节抑制 NF-κB 信号通路的激活，从转录水平阻断炎性反应基因表达。RF 抑制磷酸化活化，减少 IκBα 降解，直接结合 NF-κB p65 蛋白，阻断其核转位与 DNA 结合活性[29]。RF 可显著降低鼻黏膜 NF-κB 活性，下调 IL-6、IL-8、TNF-α 等促炎因子的 mRNA 与蛋白表达，减轻炎性细胞浸润与组织损伤，证实 NF-κB 通路是其抗炎的关键分子靶点[30]。

3.2　MAPK 信号通路　MAPK 家族是介导细胞炎性反应信号传导的重要通路，主要包括细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases 1/2，ERK1/2）、c-Jun 氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）、p38 MAPK 等 3 个核心亚型，在 AR 中均呈异常激活状态，协同调控炎性细胞活化、介质合成、基因表达等过程。ERK1/2 主要参与肥大细胞脱颗粒、上皮细胞促炎因子分泌[31]。p38 MAPK 调控嗜酸性粒细胞趋化、活化及毒性蛋白释放；JNK 则与氧化应激、细胞凋亡及炎性反应级联放大相关[32]。

RF 对 MAPK 信号通路具有广谱抑制作用，可抑制 ERK1/2 的 Thr202/Tyr204 位点磷酸化，减少肥大细胞脱颗粒与上皮细胞炎性因子释放[33]；抑制 p38 MAPK 的 Thr180/Tyr182 位点磷酸化，降低嗜酸性粒细胞活化、趋化能力及 ECP 释放；下调 JNK 的 Thr183/Tyr185 位点磷酸化，减轻鼻黏膜氧化应激与上皮细胞凋亡。研究显示，RF 可使 IgE 激活的肥大细胞中 p-ERK1/2、p-p38 水平分别下降 60%、55%，协同抑制炎性反应信号传导，通过多分支阻断 MAPK 通路，实现对 AR 炎性反应的全面调控[34]。

3.3　其他炎性反应相关信号通路　RF 还可调控多条 AR 相关信号通路完善抗炎机制。在 JAK-STAT 信号通路中，RF 可抑制 JAK1/STAT3 的磷酸化活化，阻断 IL-4/IL-13 介导的 Th2 细胞分化、IgE 合成及黏附分子上调，调节适应性免疫失衡[35]；PI3K/Akt 信号通路中，RF 抑制 Akt 的磷酸化，减少肥大细胞脱颗粒、炎性细胞存活及促炎因子释放；在 NLRP3 炎性小体通路中，RF 抑制 NLRP3、ASC、caspase-1 的表达与活化，减少 IL-1β、IL-18 的成熟与释放，阻断炎性级联放大反应；在氧化应激通路中，RF 提升超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）活性，降低 ROS 与丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平，减轻鼻黏膜氧化损伤[36-37]。

## 4　RF 抗炎机制的研究证据

4.1　细胞实验证据　体外细胞模型研究为 RF 的抗炎分子机制提供了直接实验依据。在肥大细胞模型中，RF 可显著抑制 IgE、PAF 等物质诱导的脱颗粒反应，减少组胺、类胰蛋白酶、TNF-α、白三烯等介质释放[38]。在鼻黏膜上皮细胞与血管内皮细胞模型中，RF 可阻断组胺、PAF 诱导的屏障功能损伤、黏附分子上调与促炎因子分泌[39]。在嗜酸性粒细胞、中性粒细胞模型中，RF 可抑制细胞趋化、活化与脱颗粒，降低毒性蛋白释

放[40]。在免疫细胞模型中,RF 可调控 Th1/Th2 平衡,抑制树突状细胞成熟,减少 B 细胞 IgE 产生,从细胞层面证实其多靶点、多通路的抗炎效应[41]。

4.2　动物模型证据　卵清蛋白(ovalbumin,OVA)诱导的 AR 动物模型研究显示,RF 可显著改善模型动物喷嚏、鼻痒、鼻黏膜水肿等症状,降低鼻黏膜肥大细胞、嗜酸性粒细胞浸润数量[41];减少鼻灌洗液中组胺、PAF、IL-4、IL-5、TNF-α 等炎性介质与细胞因子水平;抑制鼻黏膜 NF-κB、MAPK 信号通路的过度激活,下调促炎基因表达[42-43]。与单一 H1 受体拮抗剂相比,RF 因双受体阻断、多通路调控,抗炎效果更全面,对鼻塞及迟发相炎性反应的改善作用更显著,为临床应用提供了坚实的动物实验依据。

4.3　临床研究证据　多项临床研究证实,给予 RF 口服(10 mg/d)治疗 14 d,可显著降低 AR 患者总鼻部症状评分、鼻塞评分、鼻痒喷嚏评分,其中鼻塞改善效果显著优于传统第二代抗组胺药[44]。治疗后患者鼻灌洗液中 ECP、嗜酸性粒细胞、IL-6、IL-8 等炎性反应指标显著下降,鼻黏膜炎性反应得到有效控制。长期安全性研究显示,连续 52 周给药无严重不良反应,心脏与中枢神经系统安全性良好。儿童口服溶液制剂在 2~5 岁患儿中应用安全有效[45],拓宽了临床适用人群,其临床疗效与分子机制研究结果高度契合。

## 5　小结与展望

目前 RF 调控 AR 炎性反应的分子机制研究已取得重要进展,但药物的精准分子靶点尚未完全明确,其对表观遗传调控等缺乏系统研究。此外对季节性、常年性、轻中重度、伴或不伴哮喘等不同亚型 AR 的机制差异缺乏分层研究,难以实现个体化用药。与鼻用糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂、生物制剂联合用药的协同分子机制未完全阐明。未来可利用单细胞测序、空间转录组、蛋白质组学技术,揭示 RF 对 AR 炎性反应细胞亚群的精准调控机制,明确核心分子靶点。开展基于 AR 亚型的分层机制研究,建立基于生物标志物的疗效预测体系,实现精准医疗。深入探索联合用药的协同分子靶点,优化难治性 AR 的治疗方案。随着分子机制研究的不断深入与临床转化的持续推进,RF 将在 AR 精准治疗、个体化用药及联合治疗中发挥更重要的作用,为过敏性疾病的防治提供更完善的理论支撑与实践策略。

## 参考文献


[1] Wang N, Yao Y, Liu YH, et al. Allergic rhinitis in China: Trends, challenges and implications over the past two decades[J]. Clin Exp Allergy, 2025,55(8):648-658.DOI:10.1111/cea.70118.

[2] Cardona V, Salvany-Pijuan A, Pereira-González J. Allergic rhinitis [J]. Med Clin (Barc), 2025,164(11):106916.DOI:10.1016/j.medcli.2025.106916.

[3] Kitamura Y, Kamimura S, Fujii T, et al. Recent advances in the management of allergic rhinitis[J]. J Med Invest, 2025,72(1.2):14-20.DOI:10.2152/jmi.72.14.

[4] Hao Y, Yang Y, Zhao H, et al. Multi-omics in allergic rhinitis: Mechanism dissection and precision medicine[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2025,68(1):19.DOI:10.1007/s12016-025-09028-3.

[5] He Y, Chen Y, Xu S, et al. Pathogenesis and key cells in allergic rhinitis[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2025,186(5):418-429. DOI:10.1159/000541666.

[6] Mishra V, Babu R H. Epidemiology, prevention, and clinical management of allergic rhinitis[J]. Horm Metab Res, 2025,57(8):453-463.DOI:10.1055/a-2687-6822.

[7] Hong D, Weng J, Ye M, et al. Efficacy of different oral H(1) antihistamine treatments on allergic rhinitis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2023, 89(4): 101272. DOI: 10.1016/j.bjorl.2023.03.009.

[8] 陈朵, 郑育飞. 高效液相色谱法测定富马酸卢帕他定口崩片的有关物质[C]//生命关怀与智慧康养系列学术研讨会, 2024.

[9] 郑英兴, 黄清斌. 富马酸卢帕他定和复方甘草酸苷片联合枸地氯雷他定治疗慢性荨麻疹的效果[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2024,30(12):2273-2274. DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2024.12.047.

[10] 徐洪彬, 李可亮, 李科, 等. 卢帕他定联合盐酸氮斯汀鼻喷雾剂治疗过敏性鼻炎患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024,40(19):2822-2825. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.19.013.

[11] Van Hoecke H, Vandenbulcke L, Van Cauwenberge P. Histamine and leukotriene receptor antagonism in the treatment of allergic rhinitis: an update[J]. Drugs, 2007,67(18):2717-2726.DOI:10.2165/00003495-200767180-00006.

[12] Bernstein J A, Bernstein J S, Makol R, et al. Allergic rhinitis: A review[J]. JAMA, 2024, 331(10): 866-877. DOI: 10.1001/jama.2024.0530.

[13] Nieto A, Nieto M, Mazón A. The clinical evidence of second-generation H1-antihistamines in the treatment of allergic rhinitis and urticaria in children over 2 years with a special focus on rupatadine [J]. Expert Opin Pharmacother, 2021,22(4):511-519.DOI:10.1080/14656566.2020.1830970.

[14] Upton J, Grunebaum E, Sussman G, et al. Platelet activating factor (PAF): A mediator of inflammation[J]. Biofactors, 2022,48(6):1189-1202.DOI:10.1002/biof.1883.

[15] Teo C, Png S, Ung YW, et al. Therapeutic effects of intranasal tocotrienol-rich fraction on rhinitis symptoms in platelet-activating factor induced allergic rhinitis[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2022,18(1):52.DOI:10.1186/s13223-022-00695-x.

[16] Izquierdo I, Casas L, Cabrera S, et al. How to handle off-label prescriptions of rupatadine, a second-generation antihistamine and PAF antagonist: A review[J]. Drugs Context, 2024,13:2023-9-5.DOI:10.7573/dic.2023-9-5.

[17] Shamiya H A, Elmansi H, El-Messery SM, et al. Exploring the binding interaction of rupatadine with bovine serum albumin using multi-spectroscopic and molecular modeling approaches[J]. BMC Chem, 2026,20(1):81.DOI:10.1186/s13065-026-01769-2.

[18] Abdel-Aziz AM, Abdelmonaem AA, Thabit DM, et al. Protective effect of rupatadine on testicular ischemia/reperfusion injury in rats: Modulation of IL-6/STAT3, Akt/ mTOR signaling pathways[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2024,492:117086.DOI:10.1016/j.taap.2024.117086.

[19] Vieira RJ, Gil-Mata S, Ferreira A, et al. Efficacy and safety of oral antihistamines for allergic rhinitis: Network Meta-analysis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2026,14(5):1175-1183.DOI:10.1016/j.jaip.2025.12.034.

[20] Kidawara S, Kimura S, Takano H, et al. Oridonin suppresses mast cell degranulation and alleviates ovalbumin-induced allergic rhinitis [J]. Biol Pharm Bull, 2024, 47(11): 1920-1926. DOI: 10.1248/bpb.b24-00594.

[21] Gamperl S, Stefanzl G, Willmann M, et al. In vitro effects of histamine receptor 1 antagonists on proliferation and histamine release in canine neoplastic mast cells[J]. Vet Med Sci, 2021, 7(1): 57-68. DOI: 10.1002/vms3.336.

[22] Munoz-Cano R, Ainsua-Enrich E, Torres-Atencio I, et al. Effects of rupatadine on platelet- activating factor-induced human mast cell degranulation compared with desloratadine and levocetirizine (The MASPAF Study)[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2017, 27(3): 161-168. DOI: 10.18176/jiaci.0117.

[23] Ruzic A, Trus M, Sehmi R, et al. Understanding eosinophil heterogeneity: The known and unknown[J]. Cells, 2026, 15(6): 564. DOI: 10.3390/cells15060564.

[24] Wang L, Zhu L, Duan C, et al. Total saponin of Dioscorea collettii attenuates MSU crystal induced inflammation via inhibiting the activation of the NALP3 inflammasome and caspase-1 in THP-1 macrophages[J]. Mol Med Rep, 2020, 21(6): 2466-2474. DOI: 10.3892/mmr.2020.11035.

[25] Zhu X, Liu K, Wang J, et al. C-C chemokine receptor type 3 gene knockout alleviates inflammatory responses in allergic rhinitis model mice by regulating the expression of eosinophil granule proteins and immune factors[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(4): 3780-3790. DOI: 10.3892/mmr.2018.9380.

[26] Kamekura R, Kojima T, Koizumi J, et al. Thymic stromal lymphopoietin enhances tight-junction barrier function of human nasal epithelial cells[J]. Cell Tissue Res, 2009, 338(2): 283-293. DOI: 10.1007/s00441-009-0855-1.

[27] Ito T, Liu YJ, Arima K. Cellular and molecular mechanisms of TSLP function in human allergic disorders--TSLP programs the "Th2 code" in dendritic cells[J]. Allergol Int, 2012, 61(1): 35-43. DOI: 10.2332/allergolint.11-RAI-0376.

[28] Mohyeldin RH, Abdelnaser M, Sharata EE, et al. Modulating platelet-activating factor by rupatadine attenuates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats via NF-κB/caspase-3 and Nrf2/HO-1 signaling cascades[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2025, 398(12): 17135-17146. DOI: 10.1007/s00210-025-04327-0.

[29] Sakr AG, Kafl HE, El-Kashef DH. Rupatadine modulates TLR4/MYD88/NF-κB and AKT/PI3K signaling pathways, attenuating sepsis-induced liver injury in mice[J]. Eur J Pharmacol, 2025, 1002: 177873. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.177873.

[30] Khalaf HM, Ahmed SM, Abdelmonaem AA, et al. Repurposing rupatadine to attenuate ovarian ischemia reperfusion in rats through modulation of PAF/NF-κB/TNF-α/IL-1β; HIF-1α/VEGF/Caspase 3 signaling pathways[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2026, 399(2): 2607-2618. DOI: 10.1007/s00210-025-04567-0.

[31] 刘兆芳, 范洪江, 逄明杰. p38 MAPK 与变应性鼻炎的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(23): 2094-2098. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2015.23.023.

[32] Queralt M, Brazís P, Merlos M, et al. In vitro inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF-alpha release from dispersed canine skin mast cells and the human mast cell line HMC-1[J]. Inflamm Res, 2000, 49(7): 355-360. DOI: 10.1007/PL00000216.

[33] Kim HI, Hong SH, Ku JM, et al. Tonggyu-tang, a traditional Korean medicine, suppresses pro-inflammatory cytokine production through inhibition of MAPK and NF-κB activation in human mast cells and keratinocytes[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 186. DOI: 10.1186/s12906-017-1704-5.

[34] Mullol J, Bousquet J, Bachert C, et al. Update on rupatadine in the management of allergic disorders[J]. Allergy, 2015, 70(Suppl 100): 1-24. DOI: 10.1111/all.12531.

[35] Furue M. Regulation of skin barrier function via competition between AHR axis versus IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 axis: Pathogenic and therapeutic implications in atopic dermatitis[J]. J Clin Med, 2020, 9(11): 3741. DOI: 10.3390/jcm9113741.

[36] Khalaf HM, Hafez S, Abdalla AM, et al. Role of Platelet-activating factor and HO-1 in mediating the protective effect of rupatadine against 5-fluorouracil-induced hepatotoxicity in rats[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2022, 29(26): 40190-40203. DOI: 10.1007/s11356-022-18899-4.

[37] Hafez HM, Abdel-Hakeem EA, Hassanein H. Rupatadine, a dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF), attenuates experimentally induced diabetic nephropathy in rats[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2020, 393(8): 1487-1500. DOI: 10.1007/s00210-020-01856-8.

[38] Hu P, Zhang Z, Yu X, et al. 5-Hydroxymethylfurfural ameliorates allergic inflammation in HMC-1 cells by inactivating NF-κB and MAPK signaling pathways[J]. Biochem Genet, 2024, 62(3): 1521-1538. DOI: 10.1007/s10528-023-10492-9.

[39] Izquierdo I, Merlos M, García-Rafanell J. Rupatadine: a new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist. A review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis[J]. Drugs Today (Barc), 2003, 39(6): 451-468. DOI: 10.1358/dot.2003.39.6.799450.

[40] Soragni A, Yousefi S, Stoeckle C, et al. Toxicity of eosinophil MBP is repressed by intracellular crystallization and promoted by extracellular aggregation[J]. Mol Cell, 2015, 57(6): 1011-1021. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.01.026.

[41] Ding D, Li W, Ren J, et al. SPP1(high) macrophage-induced T-cell stress promotes colon cancer liver metastasis through SPP1/CD44/PI3K/AKT signaling[J]. J Immunother Cancer, 2025, 13(10): e012330. DOI: 10.1136/jitc-2025-012330.

[42] Xu X, Wang L, Wu G, et al. Therapeutic effects of chlorogenic acid on allergic rhinitis through TLR4/MAPK/NF-κB pathway modulation [J]. Biomol Biomed, 2025, 25(7): 1571-1580. DOI: 10.17305/bb.2024.11582.

[43] Munoz-Cano RM, Casas-Saucedo R, Valero SA, et al. Platelet-activating factor (PAF) in allergic rhinitis: Clinical and Therapeutic Implications [J]. J Clin Med, 2019, 8(9): 1338. DOI: 10.3390/jcm8091338.

[44] Rehman A, Arshad M, Asif N, et al. Olopatadine vs. Rupatadine for allergic rhinitis: A Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Cureus, 2025, 17(8): e90306. DOI: 10.7759/cureus.90306.

[45] Aguiar R, Albores-Arguijo RC, Cichocka-Jarosz E, et al. Effectiveness of the antihistamine and anti-PAF effects of rupatadine in allergic diseases: off-label use in a case series study[J]. Drugs Context, 2025, 14: 2025-8-2. DOI: 10.7573/dic.2025-8-2.

(收稿日期: 2026-04-20)