



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

肺肿瘤专题

非小细胞肺癌组织 FIGLN1、UCHL3 表达与同源重组修复基因的相关性及其临床预后意义
..... 李良鹏 杨小兵 时俊峰 郑琳 马志飞 513

非小细胞肺癌患者血清 HSPH1 及 TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平与淋巴结转移及预后的关系分析 张华 瞿霏霏 范铁兰 胡宗涛 姜志霞 519

¹⁸F-FDG PET/CT 联合血清 ANXA2、CXCL16 对非小细胞肺癌患者新辅助化疗疗效的评估价值
..... 陆园 王伟 张翔 任蒙蒙 宋英健 陈领振 525

肺腺癌组织中 DTX2、PHF12 表达与临床病理特征及预后的关系 刘婧 张妍妍 郭小军 成正祥 530

论著·临床

血清 DGLA、IGFBP5 在急性心肌梗死合并心源性休克患者中的表达及临床意义 热米拉·依布拉音 再努热木·艾则孜 哈斯达尔·米地里别克 巩亚楠 李艳红 535

血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平与心房颤动患者射频消融术后复发的相关性及其预测意义
..... 张佰爽 谭春森 高一飞 李彩莹 541

缺血性脑卒中患者血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平与病情及并发血管性认知功能障碍的相关性
..... 郭改艳 刘静 师强 贾蕾 547

生长抑素联合卡络磺钠、兰索拉唑对老年 PUB 患者氧化应激指标及血清 VEGF 水平的影响
..... 殷洪波 谭柯馨 龙玲 曾杰 何平 552

急性重型病毒性肝炎患者 CAR、CLR、SIRI 变化及其对不良预后的评估效能
..... 热依汗·司马义 姚磊 郑丽娇 孙晓 潘金良 刘浩 557

系统免疫炎症指数联合营养风险指数对胃癌根治术后患者预后的预测价值	毛艳会 张林 王利 秦佳敏	562
血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 基因预测结直肠癌患者淋巴结转移及预后的临床价值	刘岩 仝瑞兵 李荣双 李跃峰 王俊丽 王行宏	568
血清 SGK1、KLK7、ADPN 水平与 2 型糖尿病合并代谢综合征患者糖脂代谢、 胰岛素抵抗的相关性分析	殷秀平 王光亚 张云娜 李翠柳 杨馨鑫 许金秀 高芳 马洁	574
2 型糖尿病相关慢性牙周炎的口腔局部微生态失衡及 miR-34a 表达特征	吕宗凯 孟庆瑶 李皓岚 郑杨灿	580
基于快速康复理念的日间输尿管软镜碎石手术模式的构建与应用研究	卢世隆 黄玉珍 李珠艳 莫俊华 刘德豪	585
妊娠期高血压患者血清 Trx1、褪黑素表达与 NLRP3 炎性小体、病情程度及预后的关系	吴昊昊 梁旭霞 马艳华 张继红	590
血清 APE1/Ref-1、PK2 对小儿川崎病严重程度及冠状动脉损伤的预测价值	吴鹏 杨艳 张欢欢 马银 闫春梅	595
血清 CCR5、CXCL11 水平在病毒性脑炎患儿中表达及临床意义	郑丽茵 李亮聪 邓小蕾 连其昌 许淑娟	601
论著·基础		
补肾通络方对膝骨关节炎大鼠关节微环境的影响及作用机制研究	石正誉 方锐 热米拉·艾买提 牟利民 王鹏光 邓迎杰	607
肺络病论坛		
基于解剖、临床与哲学三重维度的肺络概念演变及生理功能探析	韩宁馨 李雅文 贾振华	613
罕见病例		
心血管-肾脏-代谢综合征 1 例并文献复习	葛岳鑫 王磊 秘红英 王微微 袁国强	618
高负荷恶性乳腺叶状肿瘤并发持续炎性反应-免疫抑制-分解代谢综合征 1 例	梁芷瑜 王友球 成海春 王艺斌 林卓蓓	620
综 述		
心脏磁共振延迟钆增强在肥厚型心肌病心源性猝死风险分层中的临床应用研究进展	汪莉莉 赵蕾	622
化疗相关认知功能障碍研究进展	苗晨 钱军 徐渴阳 刘强	627
程序性细胞死亡与 NLRP3 炎性小体在脓毒症相关急性肺损伤中的研究进展	黄冰燕 李书贤 梁群	632
多模态超声技术在老年盆腔器官脱垂诊断中的研究进展	陈萍 陈荔艳 潘如	637
作者·编者·读者		524、579

期刊基本参数: CN13-1316/R * 2002 * m * A4 * 128 * zh * P * ¥ 20.00 * 1 500 * 25 * 2026-05

本期责任编辑: 马智 英文编辑: 马晓海

CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT AND COMPLICATED CASES

Monthly Established in June 2002 Volume 25, Number 5 18 May, 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 editor-
ial board, unless clearly specified.

CONTENTS

Lung Cancer Prevention and Treatment

**The FIGNL1, UCHL3 expression in non-small cell lung cancer tissues
and correlation with homologous recombination repair genes
and clinical prognostic significance**

..... *Li Liangpeng, Yang Xiaobing, Shi Junfeng, et al* 513

**Analysis of the relationship between serum HSPH1, TRIM11, and
CLCA2 levels and lymph node metastasis and prognosis
in patients with non-small cell lung cancer**

..... *Zhang Hua, Qu Feifei, Fan Tielan, et al* 519

**The evaluation value of ¹⁸F-FDG PET/CT combined with serum ANXA2
and CXCL16 for the efficacy of neoadjuvant chemotherapy
in patients with non-small cell lung cancer**

..... *Lu Yuan, Wang Wei, Zhang Xiang, et al* 525

**The relationship between DTX2, PHF12 expression in lung
adenocarcinoma tissue and clinical characteristics
and prognosis**

..... *Liu Jing, Zhang Yanyan, Guo Xiaojun, et al* 530

Original Article: Clinical Research

**Serum DGLA and IGFBP5 expression and their clinical significance
in patients with acute myocardial infarction complicated
by cardiogenic shock**

..... *Remila Yibulayin, Zainuremu Aizezi, Hasidaer Midilibieke, et al* 535

**Correlation and predictive significance of serum nrf2, mcpip1 and brd4
expression with postoperative recurrence in atrial fibrillation
patients undergoing radiofrequency ablation**

..... *Zhang Baishuang, Tan Chunmiao, Gao Yifei, et al* 541

**The correlation between serum CGN, FNDC5 and PAR4 levels
and the condition, concurrent vascular cognitive impairment
in patients with ischemic stroke**

..... *Guo Gaiyan, Liu Jing, Shi Qiang, et al* 547

**Effects of somatostatin combined with carbazochrome sodium sulfonate
and lansoprazole on oxidative stress indicators and serum
VEGF levels in elderly patients with PUB**

..... *Yin Hongbo, Tan Kexin, Long Ling, et al* 552

Study on the changing trend of CAR, CLR and SIRI levels and the efficacy of evaluating poor prognosis in patients with acute severe viral hepatitis	<i>Reyihan Simayi, Yao Lei, Zheng Lijiao, et al</i>	557
Value of systemic immune inflammation index combined with nutritional risk index in predicting the prognosis of patients after radical gastrectomy for gastric cancer	<i>Mao Yanhui, Zhang Lin, Wang Li, et al</i>	562
The clinical value of serum ERAP1, ADAR1 and ZNF132 mRNA in predicting lymph node metastasis and prognosis in patients with colorectal cancer	<i>Liu Yan, Tong Ruibing, Li Rongshuang, et al</i>	568
Correlation analysis of serum SGK1, KLK7, ADPN levels with glucose and lipid metabolisms and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with metabolic syndrome	<i>Yin Xiuping, Wang Guangya, Zhang Yunna, et al</i>	574
The impact of chronic periodontitis combined with type 2 diabetes mellitus on salivary and periodontal microecological flora and miR-34a expression	<i>Lyu Zongkai, Meng Qingyao, Li Haolan, et al</i>	580
Construction and application research of daytime flexible ureteroscopy lithotripsy surgery mode based on the concept of enhanced recovery after surgery	<i>Lu Shilong, Huang Yuzhen, Li Zhuyan, et al</i>	585
The relationship between serum Trx1 and melatonin expression and NLRP3 inflammasome, severity of the disease and prognosis in patients with pregnancy-induced hypertension	<i>Wu Haomin, Liang Xuxia, Ma Yanhua, et al</i>	590
Evaluation of serum APE1/Ref-1 and PK2 in predicting severity and coronary artery lesions in pediatric Kawasaki disease	<i>Wu Peng, Yang Yan, Zhang Huanhuan, et al</i>	595
The expression of serum CCR5 and CXCL11 levels in children with viral encephalitis and its clinical significance	<i>Zheng Liyin, Li Liangcong, Deng Xiaolei, et al</i>	601
Original Article ; Basic Research		
Experimental study on the improvement of joint microenvironment and alleviation of knee osteoarthritis in SD rats by Bushentongluo Decoction	<i>Shi Zhengyu, Fang Rui, Remila Aimaiti, et al</i>	607
Pulmonary Collateral Disease Forum		
Analysis of the concept and physiological functions of lung collaterals	<i>Han Ningxin, Li Yawen, Jia Zhenhua</i>	613
Rare Case Report		
A case report of Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome and literature review	<i>Ge Yuexin, Wang Lei, Bi Hongying, et al</i>	618
One case of high-burden malignant phyllodes tumor of the breast complicated by persistent inflammation- immunosuppression and catabolism syndrome	<i>Liang Zhiyu, Wang Youqiu, Cheng Haichun, et al</i>	620
Review		
Clinical applications and research progresses of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance for sudden cardiac death risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy	<i>Wang Lili, Zhao Lei</i>	622
Research progress on cognitive impairment due to brain injury after chemotherapy	<i>Miao Chen, Qian Jun, Xu Keyang, et al</i>	627
Research progress on programmed cell death and the NLRP3 inflammasome in sepsis-associated acute lung injury	<i>Huang Bingyan, Li Shuxian, Liang Qun</i>	632
Research progress of multimodal ultrasound technique in the diagnosis of pelvic organ prolapse in the elderly	<i>Chen Ping, Chen Liyan, Pan Ru</i>	637

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.001

肺肿瘤专题

非小细胞肺癌组织 FIGNL1、UCHL3 表达与同源重组修复基因的相关性及其临床预后意义

李良鹏, 杨小兵, 时俊峰, 郑琳, 马志飞



基金项目: 江苏省医院管理创新研究课题(JSYGY-3-2025-545)

作者单位: 210006 南京, 南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院心胸外科(李良鹏、郑琳、马志飞), 病理科(杨小兵), 肿瘤科(时俊峰)

通信作者: 马志飞, E-mail: zhfma311@163.com

【摘要】目的 研究非小细胞肺癌(NSCLC)组织中 Fidgetin 样因子 1 (FIGNL1)、泛素羧基末端水解酶 L3 (UCHL3) 的表达, 分析两者与同源重组修复基因人乳腺癌易感基因 1 (BRCA1)、切除修复交叉互补基因 1 (ERCC1) mRNA 的相关性及预后意义。**方法** 选取 2018 年 6 月—2021 年 6 月南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院心胸外科收治的 NSCLC 患者 148 例的手术样本。采用免疫组化检测 FIGNL1、UCHL3 蛋白表达, qPCR 检测癌旁组织与癌组织中 FIGNL1、UCHL3 mRNA 及同源重组修复相关基因 BRCA1、ERCC1 mRNA 表达; 应用癌症基因组图谱(TCGA)数据库分析 NSCLC 癌组织和癌旁组织中 FIGNL1、UCHL3 mRNA 及 BRCA1、ERCC1 mRNA 表达; 采用 Pearson 相关分析 FIGNL1、UCHL3 mRNA 表达与 BRCA1、ERCC1 mRNA 表达的相关性; Kaplan-Meier 曲线分析 FIGNL1、UCHL3 蛋白表达对 NSCLC 患者生存预后的影响; Cox 回归分析 NSCLC 患者预后的影响因素。**结果** TCGA 数据库分析显示, NSCLC 癌组织 FIGNL1、UCHL3、BRCA1、ERCC1 表达均高于癌旁组织 ($t/P=11.630/<0.001$ 、 $18.582/<0.001$ 、 $10.721/<0.001$ 、 $6.716/<0.001$); qPCR 检测结果显示, NSCLC 癌组织 FIGNL1、UCHL3、BRCA1、ERCC1 表达均高于癌旁组织 ($t/P=44.234/<0.001$ 、 $36.435/<0.001$ 、 $49.040/<0.001$ 、 $38.602/<0.001$); TCGA 数据分析结果显示, NSCLC 癌组织中 FIGNL1 mRNA、UCHL3 mRNA 与 BRCA1 mRNA、ERCC1 mRNA 表达均呈正相关 (FIGNL1: $r/P=0.724/<0.001$ 、 $0.637/<0.001$; UCHL3: $r/P=0.506/<0.001$ 、 $0.550/<0.001$); Pearson 相关分析证实, NSCLC 癌组织中 FIGNL1 mRNA、UCHL3 mRNA 与 BRCA1 mRNA、ERCC1 mRNA 表达均呈正相关 (FIGNL1: $r/P=0.661/<0.001$ 、 $0.589/<0.001$, UCHL3: $r/P=0.710/<0.001$ 、 $0.632/<0.001$); NSCLC 癌组织中 FIGNL1、UCHL3 阳性率高于癌旁组织 ($\chi^2/P=120.311/<0.001$ 、 $115.558/<0.001$); 淋巴结转移、TNM 分期 III A 期的 NSCLC 患者癌组织中 FIGNL1、UCHL3 阳性率高于无淋巴结转移、TNM 分期 I ~ II 期的患者 (FIGNL1: $\chi^2/P=7.801/0.005$ 、 $19.592/<0.001$; UCHL3: $\chi^2/P=6.891/<0.009$ 、 $14.520/<0.001$); FIGNL1、UCHL3 阳性组 3 年平均生存时间低于阴性组 (Log-Rank $\chi^2/P=13.627/<0.001$ 、 $11.342/<0.001$); 淋巴结转移、TNM 分期 III A 期、FIGNL1 阳性、UCHL3 阳性是 NSCLC 患者预后不良的独立危险因素 [HR (95% CI) = 1.298 (1.082 ~ 1.559), 1.330 (1.080 ~ 1.637), 1.189 (1.020 ~ 1.385), 1.240 (1.001 ~ 1.535)]。**结论** FIGNL1、UCHL3 在 NSCLC 癌组织中表达上调, 且与同源重组修复基因表达水平呈正相关, 可能成为评估 NSCLC 患者预后的新型分子标志物。

【关键词】 非小细胞肺癌; Fidgetin 样因子 1; 泛素羧基末端水解酶 L3; 同源重组修复基因; 预后**【中图分类号】** R734.2 **【文献标识码】** A

The FIGNL1, UCHL3 expression in non-small cell lung cancer tissues and correlation with homologous recombination repair genes and clinical prognostic significance Li Liangpeng*, Yang Xiaobing, Shi Junfeng, Zheng Lin, Ma Zhifei.

* Department of Cardiothoracic Surgery, Nanjing Medical University Affiliated Nanjing Hospital/Nanjing First Hospital, Jiangsu, Nanjing 210006, China

Funding program: Jiangsu Hospital Management Innovation Research Project (JSYGY-3-2025-545)

Corresponding author: Ma Zhifei, E-mail: zhfma311@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of fidgetin like factor 1 (FIGNL1) and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L3 (UCHL3) in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues, and to analyze their correlation with homologous recombination repair genes and prognostic significance. **Methods** A total of 148 NSCLC patients from the Department of Cardiothoracic Surgery, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital) were collected

from June 2018 to June 2021. TCGA database data and qPCR experiments were used to detect the expression of FIGNL1 mRNA, UCHL3 mRNA, breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) mRNA, and excision repair cross-complementing gene 1 (ERCC1) mRNA. Pearson correlation analysis was used for correlation assessment. FIGNL1 and UCHL3 proteins were detected by immunohistochemistry. Kaplan-Meier curves and multivariate Cox regression analysis were used to investigate the impact of FIGNL1 and UCHL3 protein expression on prognosis. **Results** TCGA database and qPCR experiments showed that the expression levels of FIGNL1 mRNA, UCHL3 mRNA, BRCA1 mRNA, and ERCC1 mRNA in cancer tissues were significantly higher than those in adjacent normal tissues ($tP=11.630/<0.001, 18.582/<0.001, 10.721/<0.001, 6.716/<0.001, 44.234/<0.001, 36.435/<0.001, 49.040/<0.001, 38.602/<0.001$). The expression levels of FIGNL1 mRNA, UCHL3 mRNA, BRCA1 mRNA, and ERCC1 mRNA in NSCLC tissues were positively correlated with each other ($r=0.661, 0.589; 0.710, 0.632$, all $P<0.001$). The positive rates of FIGNL1 and UCHL3 in NSCLC cancer tissues were 72.97% (108/148) and 68.92% (102/148), respectively, which were significantly higher than those in adjacent normal tissues (9.46% [15/148] and 8.11% [12/148]) ($\chi^2=120.31, 115.56$, both $P<0.001$). The positive rates of FIGNL1 and UCHL3 in cancer tissues were significantly higher in patients with TNM stage III A and lymph node metastasis than in those with stage I - II and without lymph node metastasis ($\chi^2/P=19.592/<0.001, 7.801/0.005, 14.520/<0.001, 6.891/0.009$). The mean 3-year survival time of the FIGNL1-positive group was (28.97 ± 0.95) months, which was significantly lower than that of the negative group (34.11 ± 0.75) months (Log-rank $\chi^2=13.627, P<0.001$). The mean 3-year survival time of the UCHL3-positive group was (28.72 ± 0.96) months, which was significantly lower than that of the negative group (34.67 ± 0.51) months (Log-rank $\chi^2=11.342, P<0.001$). FIGNL1 positivity, UCHL3 positivity, TNM stage III A, and lymph node metastasis were independent risk factors affecting the prognosis of NSCLC patients [HR(95% CI)=1.330 (1.080-1.637), 1.298 (1.082-1.559), 1.189 (1.020-1.385), 1.240 (1.001-1.535)]. **Conclusion** The upregulation of FIGNL1 and UCHL3 expression in NSCLC is associated with the expression of homologous recombination repair genes. These proteins may serve as novel tumor markers for prognostic evaluation of NSCLC.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Fidgetin like factor 1; Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L3; Homologous recombination repair gene; Prognosis

肺癌是全球范围内发病率和病死率均居首位的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占 85%^[1]。尽管近年来肺癌治疗取得了一定进展,但患者 5 年生存率仍不足 20%^[2]。同源重组修复是 DNA 双链断裂修复的核心通路,其功能缺陷与肿瘤的发生密切相关^[3]。Fidgetin 样因子 1(Fidgetin like 1, FIGNL1)是一种 ATP 依赖的蛋白酶,其结构包含典型的 ATP 结合域和底物识别域^[4]。研究表明,在乳腺癌和卵巢癌中,FIGNL1 的表达上调可通过参与 DNA 修复过程促进肿瘤化疗抵抗的发生^[5]。泛素羧基末端水解酶 L3(ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L3, UCHL3)含有保守的半胱氨酸和组氨酸残基,参与调节蛋白稳定性。研究显示,UCHL3 在结直肠癌和宫颈癌中呈高表达,与肿瘤增殖及化疗耐药关系密切^[6]。目前,尚无研究系统分析 NSCLC 组织中 FIGNL1 和 UCHL3 的表达及其在预后评估中的潜力。本研究旨在通过检测 NSCLC 组织中 FIGNL1 和 UCHL3 的表达水平,分析其与同源重组修复相关基因人乳腺癌易感基因 1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)、切除修复交叉互补基因 1(excision repair cross-complementary gene 1, ERCC1)表达的相关性,并进一步探讨其作为预后标志物的临床意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 6 月—2021 年 6 月南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院心胸外科收治的 NSCLC 患者 148 例的手术样本。患者中男 86 例,女 62 例;年龄 ≥60 岁 88 例, <60 岁 60 例;病程 6~48(15.12±6.35) d;基础病:高血压 30 例,糖尿病 17 例;吸烟史 27 例,饮酒史 25 例;均无明显诱因;均无明显家族遗传史;鳞癌 48 例,腺癌 100 例;高中分化 94 例,低分化 54 例;TNM 分期: I ~ II 期 92 例, III A 期 56 例;淋巴结转移 48 例。本研究已获得医院伦理委员会批准(2018051103),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①经组织病理学确诊为原发性 NSCLC;②接受根治性手术;③术前未接受任何新辅助放疗、化疗或免疫治疗;④拥有完整的临床病理资料。(2)排除标准:①患有其他活动性恶性肿瘤或有其他恶性肿瘤病史的患者;②术前接受过新辅助治疗;③临床病理及随访资料不全;④围手术期(术后 30 d 内)死亡。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 免疫组化检测 FIGNL1、UCHL3 蛋白表达:将癌和癌旁组织样本用甲醛溶液固定、石蜡包埋,连续切片,层厚 4 μm。切片经二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化,采

用 EDTA (pH 8.0) 缓冲液进行热诱导表位修复, 100℃ 10 min, 3% H₂O₂ 溶液孵育 10 min 阻断内源性过氧化物酶。一抗 4℃ 过夜孵育, FIGNL1 抗体 (杭州华安生物技术有限公司, 货号 ET1702-10, 稀释度 1:100), UCHL3 抗体 (美国 Proteintech 公司, 货号 14944-1-AP, 稀释度 1:50)。滴加 HRP 标记的二抗, 室温孵育 30 min, 使用 DAB 显色试剂盒 (北京索莱宝生物科技公司, 货号 DA1010) 显微镜下控制显色时间。苏木精复染细胞核, 中性树胶封片。染色程度计分: 无色 0 分, 淡黄色 1 分, 棕黄色 2 分, 棕褐色 3 分; 阳性细胞百分比计分: ≤25% 1 分; 26%~50% 2 分; 51%~100% 3 分。2 项评分乘积 >2 分为阳性, ≤2 分为阴性。

1.3.2 qPCR 检测癌旁组织与癌组织中 FIGNL1、UCHL3 mRNA 及同源重组修复相关基因 BRCA1、ERCC1 mRNA 表达: 将组织样本研磨, 应用 TRIZOL 法提取总 RNA。使用 NanoDrop 超微量分光光度计检测 RNA 浓度及纯度, A260/A280 比值为 1.8~2.1。以 1 μg 总 RNA 作为模板, 使用 PrimeScript™ 逆转录试剂盒 (日本 TAKARA 公司, 货号 RR037A), 逆转录合成 cDNA。引物序列通过 Primer 3.0 软件自行设计, 应用 NCBI Primer-BLAST 比对。引物序列: FIGNL1 上游引物 5'-TACTTCGCAATTACATCTGGCAT-3', 下游引物 5'-GGGAAATCTCAGAGTTTGGCC-3'; UCHL3 上游引物 5'-CAGGTCTGTGCTACCAAAGT-3', 下游引物 5'-AGACTGCCACTTGTCACTATCT-3'; BRCA1 上游引物 5'-TCAGTGGTAATCCATAAAGGAGGC-3', 下游引物 5'-TTGGGTCCGGTCTCGATCA-3'; ERCC1 上游引物 5'-AGAACGAGCCAGATACCTGGA-3', 下游引物 5'-GCTTCCGCCATCTAATTCAT-3'; GAPDH 上游引物 5'-TAGATGGGCGGAAGCCATTTC-3', 下游引物 5'-AGGGTCCGCTCCATAAAC-3'。反应体系: cDNA 模板 1 μl, 上下游引物各 0.5 μl, SYBR Green Master Mix 10 μl, 无酶水 3 μl。反应程序: 预变性 95℃ 5 min、95℃ 30 s、60℃ 30 s、72℃ 34 s, 循环反应 40 次。以 GAPDH 为内参基因, 采用 2^{-ΔΔCt} 法计算目的基因 mRNA 的相对表达水平。

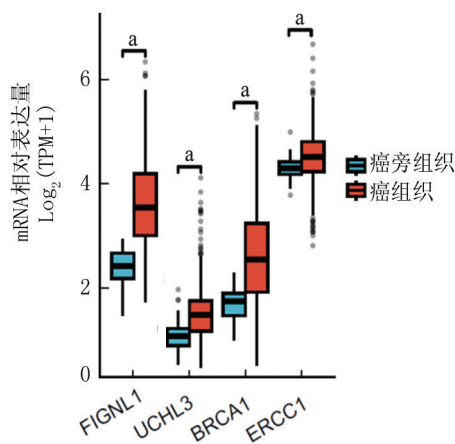
1.3.3 随访情况: 以患者接受根治性手术的日期作为随访的起始点, 采用门诊复查、电话随访的方式, 术后前 2 年每 3~6 个月返院复查 1 次, 第 3 年每 6 个月 1 次。随访截至 2024 年 7 月。复查内容包括体格检查、胸部 CT、腹部超声或 CT、肿瘤标志物等。随访信息: 是否存活, 死亡时间及死亡原因。总生存期为从手术日期到因任何原因死亡的时间间隔。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。计

数资料以频数或构成比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 采用 Pearson 相关分析 FIGNL1、UCHL3 mRNA 表达与同源重组修复相关基因 BRCA1、ERCC1 mRNA 表达的相关性; Kaplan-Meier 曲线分析 FIGNL1、UCHL3 蛋白表达对 NSCLC 患者生存预后的影响; Cox 回归分析 NSCLC 患者预后的影响因素。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TCGA 数据库中 NSCLC 癌组织和癌旁组织中 FIGNL1、UCHL3、BRCA1、ERCC1 mRNA 表达比较 TCGA 数据库分析显示, 与癌旁组织比较, NSCLC 癌组织 FIGNL1 mRNA (3.51 ± 0.89 vs. 2.50 ± 0.46)、UCHL3 mRNA (1.62 ± 0.39 vs. 0.91 ± 0.23)、BRCA1 mRNA (2.82 ± 0.89 vs. 1.89 ± 0.44)、ERCC1 mRNA (4.54 ± 0.51 vs. 4.20 ± 0.40) 均升高 (*t*/P = 11.630/<0.001、18.582/<0.001、10.721/<0.001、6.716/<0.001), 见图 1。本研究 qPCR 实验结果显示, NSCLC 癌组织 FIGNL1 mRNA、UCHL3 mRNA、BRCA1 mRNA、ERCC1 mRNA 表达均高于癌旁组织 (P < 0.001), 见表 1。



注: 与癌旁组织比较, ^aP < 0.05。

图 1 TCGA 数据库中 NSCLC 癌组织和癌旁组织 FIGNL1、UCHL3 mRNA 及同源重组修复基因表达比较

Fig.1 Comparison of FIGNL1, UCHL3 mRNA and homologous recombination repair gene expression in NSCLC cancer tissues and adjacent tissues in the TCGA database

2.2 癌组织中 FIGNL1 mRNA、UCHL3 mRNA 与同源重组修复基因的相关性分析 TCGA 数据分析结果显示, NSCLC 癌组织中 FIGNL1 mRNA、UCHL3 mRNA 与 BRCA1 mRNA、ERCC1 mRNA 表达均呈正相关 (FIGNL1: *r*/P = 0.724/<0.001、0.637/<0.001; UCHL3:

$r/P=0.506/<0.001, 0.550/<0.001$)。本研究经 Pearson 相关分析进一步证实, NSCLC 癌组织中 FIGLN1 mRNA、UCHL3 mRNA 与 BRCA1 mRNA、ERCC1 mRNA 表达均呈正相关(FIGLN1: $r/P=0.661/<0.001, 0.589/<0.001$, UCHL3: $r/P=0.710/<0.001, 0.632/<0.001$)。

2.3 NSCLC 癌组织和癌旁组织中 FIGLN1、UCHL3 蛋白表达比较 NSCLC 癌组织中 FIGLN1、UCHL3 阳性率分别为 72.97% (108/148)、68.92% (102/148), 高于癌旁组织的 9.46% (15/148)、8.11% (12/148), 差异有统计学意义 ($\chi^2/P=120.311/<0.001, 115.558/<0.001$), 见图 2。

2.4 NSCLC 癌组织中 FIGLN1、UCHL3 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异 淋巴结转移、TNM 分期 III A 期的 NSCLC 患者癌组织中 FIGLN1、UCHL3 阳性率高于无淋巴结转移、TNM 分期 I ~ II 期的患者 ($P<0.01$), 见表 2。

2.5 癌组织中 FIGLN1、UCHL3 蛋白表达对 NSCLC 患者预后的影响 随访中, NSCLC 患者死亡 71 例, 其中 FIGLN1 阳性组死亡 58 例, 阴性组死亡 13 例; UCHL3 阳性组死亡 60 例, 阴性组死亡 11 例。FIGLN1、UCHL3 阳性组 3 年平均生存时间分别为 (28.97 ±

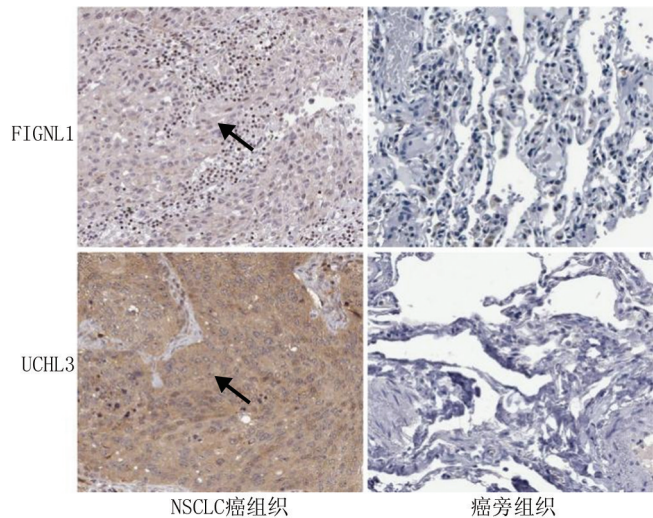


图 2 NSCLC 癌组织和癌旁组织中 FIGLN1、UCHL3 蛋白表达比较(免疫组化染色, ×200)

Fig.2 Comparison of FIGLN1 and UCHL3 protein expressions in NSCLC cancer tissues and adjacent tissues (Immunohistochemistry, × 200)

0.95) 个月、(28.72 ± 0.96) 个月, 分别低于阴性组的 (34.11 ± 0.75) 个月、(34.67 ± 0.51) 个月, 差异均有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2=13.627, 11.342, P$ 均 <0.001)。

表 1 NSCLC 癌组织和癌旁组织 FIGLN1、UCHL3 mRNA 及同源重组修复基因表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 qPCR was used to verify the comparison of FIGLN1, UCHL3 mRNA and homologous recombination repair gene expression in NSCLC cancer tissues and adjacent tissues

组别	例数	FIGLN1 mRNA	UCHL3 mRNA	BRCA1 mRNA	ERCC1 mRNA
癌旁组织	148	1.02 ± 0.23	0.94 ± 0.30	0.98 ± 0.26	0.95 ± 0.24
癌组织	148	2.89 ± 0.46	2.39 ± 0.38	3.11 ± 0.46	3.03 ± 0.61
t 值		44.234	36.435	49.040	38.602
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 NSCLC 癌组织中 FIGLN1、UCHL3 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异 [例(%)]

Tab.2 The differences in the expression of FIGLN1 and UCHL3 proteins in NSCLC cancer tissues under different clinicopathological characteristics

项目	例数	FIGLN1 阳性	χ^2 值	P 值	UCHL3 阳性	χ^2 值	P 值	
性别	男	86	62 (72.09)	0.326	0.568	61 (70.93)	0.388	0.534
	女	62	42 (67.74)			41 (66.13)		
年龄	<60 岁	60	41 (68.33)	1.101	0.294	37 (61.67)	2.478	0.115
	≥60 岁	88	67 (76.14)			65 (73.86)		
病理类型	腺癌	100	67 (67.00)	1.578	0.209	70 (70.00)	0.168	0.682
	鳞癌	48	37 (77.08)			32 (66.67)		
分化程度	高中分化	94	64 (68.09)	0.589	0.443	61 (64.89)	1.949	0.163
	低分化	54	40 (74.07)			41 (75.93)		
肿瘤直径	<3 cm	83	55 (66.27)	1.451	0.228	54 (65.06)	1.314	0.252
	≥3 cm	65	49 (75.38)			48 (73.85)		
淋巴结转移	有	48	41 (85.42)	7.801	0.005	40 (83.33)	6.891	0.009
	无	100	63 (63.00)			62 (62.00)		
TNM 分期	I ~ II 期	92	54 (58.70)	19.592	<0.001	53 (57.61)	14.520	<0.001
	III A 期	56	50 (89.29)			49 (87.50)		

2.6 多因素 Cox 回归分析 NSCLC 患者预后的影响因素 以 NSCLC 患者预后不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以淋巴结转移(赋值:1=有,0=无)、TNM 分期(赋值:1=ⅢA 期,0=Ⅰ~Ⅱ期)、FIGNL1(赋值:1=阳性,0=阴性)、UCHL3(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:淋巴结转移、TNM 分期ⅢA 期、FIGNL1 阳性、UCHL3 阳性是 NSCLC 患者预后不良的独立危险因素($P<0.01$),见表 3。

表 3 多因素 Cox 回归分析 NSCLC 患者预后的影响因素
Tab.3 Multivariate Cox regression analysis of the influencing factors on the prognosis of NSCLC patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
淋巴结转移	0.261	0.093	7.876	<0.001	1.298	1.082~1.559
TNM 分期ⅢA 期	0.285	0.106	7.229	<0.001	1.330	1.080~1.637
FIGNL1 阳性	0.173	0.078	4.919	<0.001	1.189	1.020~1.385
UCHL3 阳性	0.215	0.109	3.890	<0.001	1.240	1.001~1.535

3 讨论

目前 NSCLC 的预后评估主要依赖 TNM 分期、组织学类型和分子标志物(如 EGFR、ALK 突变等)等。但现有标志物未能全面反映 NSCLC 的生物学行为,相同 TNM 分期的 NSCLC 患者预后差异较大,特别是 DNA 损伤修复通路的异常在肿瘤进展和治疗抵抗中的作用尚未被充分挖掘^[7]。既往研究表明,肺癌中存在同源重组修复相关基因的突变或表达异常,在肺癌预后评估和治疗反应预测中发挥重要作用^[8]。因此,探索新的分子标志物以优化预后分层和指导个体化治疗具有重要意义。

FIGNL1 是一种进化上保守的 ATP 酶,结构包含典型的 AAA-ATP 酶结构域,能够水解 ATP,为蛋白质复合物的解离提供能量。研究表明,结直肠癌、卵巢癌等肿瘤中 FIGNL1 表达上调,其能促进 DNA 损伤修复,促进癌细胞增殖及放化疗治疗抵抗的发生^[9]。本研究中,NSCLC 癌组织中 FIGNL1 的 mRNA 和蛋白水平显著升高,这与既往学者发现肺癌细胞系 H1299、A549 中表达上调的结果一致,该研究证实 FIGNL1 可以促进肺癌细胞 G1 期向 S 期的转换,促进癌细胞的恶性增殖^[10]。本研究中,FIGNL1 与更晚的 TNM 分期和淋巴结转移密切相关。研究表明,肝癌细胞中 FIGNL1 能够与细胞外基质受体相互作用,上调透明质酸介导的运动受体的表达,促进癌细胞的增殖、迁移,并抑制细胞凋亡,导致肿瘤进展^[11]。本研究显示,FIGNL1 与同源重组修复通路相关基因表达呈显著正

相关。表明 NSCLC 中 FIGNL1 的表达上调可增强癌细胞的同源重组修复能力,修复化疗或放疗引起的 DNA 双链断裂,导致放化疗治疗抵抗和疾病进展^[12]。与 Meng 等^[13]在肺腺癌中的基础研究结论一致,该研究发现敲低 FIGNL1 可增加顺铂诱导的 DNA 损伤,抑制肺癌细胞的过度增殖。其机制可能是,FIGNL1 作为一种 ATP 依赖的蛋白酶,其能与 DNA 双链修复蛋白 51 的 N 末端结合,提高癌细胞同源重塑修复效率,维持基因组的稳定性,降低放化疗治疗的疗效^[14]。本研究通过生存分析也证实,FIGNL1 阳性是 NSCLC 患者不良预后的独立危险因素。分析其原因,FIGNL1 作为一种 ATP 酶,参与维持同源重组修复通路保真性和效率,以应对内源性 DNA 损伤、维持基因组相对稳定,从而获得生存和增殖优势。研究表明,FIGNL1 通过促进同源重组修复,存活的癌细胞积累更多的基因突变,增强肿瘤的异质性和恶性程度,导致肿瘤进展^[14]。另外,FIGNL1 能够通过促进 DNA 修复,增强癌细胞对以 DNA 为靶点的铂类化疗药物产生固有耐药性,导致治疗失败和肿瘤早期复发^[15]。

UCHL3 属于去泛素化酶家族中泛素 C 端水解酶亚家族成员,具有木瓜蛋白酶样催化结构域,切割泛素分子 C 末端的肽键或异肽键,维持蛋白质稳定性。研究表明,UCHL3 在甲状腺癌、乳腺癌中过表达,通过去泛素化并稳定转录因子 YAP,激活 Hippo 信号通路下游促增殖基因的表达,驱动肿瘤进展^[16]。本研究中,UCHL3 在 NSCLC 癌组织中高表达,并与更晚的 TNM 分期和淋巴结转移密切相关。NSCLC 中 UCHL3 的表达受上游非编码 RNA 的调控。有学者通过功能实验进行验证,NSCLC 癌细胞中 LINC00665 表达升高,其作为分子海绵结合 miR-582-5p,上调 miR-582-5p 下游靶基因 UCHL3 的表达,UCHL3 通过去泛素化稳定芳基羟受体蛋白,上调 PD-L1 的表达,促进肿瘤免疫逃逸^[17]。此外,UCHL3 的表达还能够与 Snail 相互作用,增加 Snail 的稳定性,促进癌细胞上皮间质转化,促进癌细胞增殖、迁移和侵袭^[18]。本研究显示,FIGNL1 与同源重组修复通路相关基因表达呈显著正相关。分析其原因,UCHL3 是同源重组修复通路的关键调控因子,其能够直接去泛素化同源重组修复通路的核心蛋白,如 BRCA1、RAD51 等,维持这些蛋白的稳定性和其在 DNA 损伤位点的聚集,促进同源重组修复过程^[19]。本研究的生存分析表明,UCHL3 阳性是影响 NSCLC 不良预后的独立危险因素。有研究表明,UCHL3 可能通过去泛素化稳定 PD-L1 蛋白参与 NSCLC 发展,但未深入探讨其与预后的关系^[17]。本研究在 NSCLC 中明

确 UCHL3 高表达的预后预测价值, 并为其促癌机制提供了新的视角, 即可能通过促进同源重组修复过程实现促进肿瘤进展, 导致患者不良预后。分析其原因, UCHL3 的表达通过稳定同源重组修复通路中的关键元件, 增强肿瘤细胞化疗和放疗所致 DNA 损伤修复能力, 介导铂类药物耐药和放疗抵抗的形成, 导致不良预后。研究表明, 胶质瘤中 UCHL3 能够与聚合酶 Delta 亚基 4 相互作用, 去泛素化并稳定聚合酶 Delta 亚基 4 的表达, 增强癌细胞的自我更新能力及放疗抵抗能力, 体外和体内试验均表明, 特异性的 UCHL3 小分子抑制剂靶向抑制 UCHL3, 能够抑制同源重组和非同源末端连接过程, 增强放疗治疗的效果^[20]。

4 结 论

综上所述, FIGNL1、UCHL3 在 NSCLC 癌组织中的表达升高, 与 TNM 分期、淋巴结转移相关, 在 NSCLC 的发生发展中可能起促癌作用。此外, FIGNL1 和 UCHL3 的表达与同源重组修复基因 BRCA1 mRNA、ERCC1 mRNA 水平呈正相关, 二者可能通过提高同源重组修复效率来发挥其生物学效应。再次, FIGNL1 和 UCHL3 的阳性表达预示 NSCLC 患者较短总生存期, 未来通过检测这两个蛋白的表达水平, 有望成为优化 NSCLC 预后分层的新型、有效的生物标志物。但本研究是一项单中心研究, 可能存在选择偏倚和信息偏倚, 未来将开展前瞻性、多中心研究, 验证 FIGNL1 和 UCHL3 作为预后和预测性生物标志物的临床效用。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李良鹏: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 杨小兵: 实施研究过程, 数据收集、分析整理; 时俊峰: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改; 郑琳: 进行统计学分析; 马志飞: 提出研究方向、研究思路

参考文献

- [1] Rahal Z, El DR, Moghaddam SJ, et al. Tumour and microenvironment crosstalk in NSCLC progression and response to therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2025, 22(7): 463-482. DOI: 10.1038/s41571-025-01021-1.
- [2] 王敏, 常宁, 张勇, 等. 晚期非小细胞肺癌患者接受盐酸安罗替尼一线和二线治疗的近期疗效观察[J]. *空军军医大学学报*, 2024, 45(1): 80-84. DOI: 10.13276/j.issn.2097-1656.2024.01.016.
- [3] Doig KD, Fellowes AP, Fox SB. Homologous recombination repair deficiency: An overview for pathologists[J]. *Mod Pathol*, 2023, 36(3): 1000-1019. DOI: 10.1016/j.modpat.2022.100049.
- [4] Pinedo-Carpio E, Dessapt J, Beneyton A, et al. FIRR1 cooperates with FIGNL1 to promote RAD51 disassembly during DNA repair[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(32): 4082-4098. DOI: 10.1126/sciadv.adf4082.
- [5] 许齐, 贺业淞, 张骥, 等. 去泛素化酶 UCHL3 在癌症中的作用[J]. *西南医科大学学报*, 2025, 48(4): 435-440. DOI: 10.3969/j.

issn.2096-3351.2025.04.017.

- [6] 焦圣元, 高巧慧, 达飞, 等. 缺氧诱导的 UCHL5 增强宫颈癌 HeLa 细胞辐射抗性[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2021, 45(1): 31-40. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202010021-000011.
- [7] 刘俊霞, 王朝霞. 长非编码 RNA 在非小细胞肺癌治疗抵抗中的作用及机制研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(24): 4414-4418. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2021.24.034.
- [8] 王文茜, 李洁瑶, 陈飞帆, 等. 同源重组修复基因突变对晚期非小细胞肺癌患者免疫治疗疗效和预后的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(7): 700-706. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.07.009.
- [9] Xu Y, Shen Y, Zhang C, et al. Exploring the effect of fidgetin-like 1 on colorectal cancer through tissue chip and in vitro experiments[J]. *Balkan Med J*, 2024, 41(6): 491-498. DOI: 10.4274/balkanmedj.
- [10] Li M, Rui Y, Peng W, et al. FIGNL1 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation[J]. *Int J Oncol*, 2021, 58(1): 83-99. DOI: 10.3892/ijo.2020.5154.
- [11] Wang J, Sun L, Liu Y, et al. FIGNL1 promotes hepatocellular carcinoma formation via remodeling ECM-receptor interaction pathway mediated by HMMR[J]. *Curr Gene Ther*, 2024, 24(3): 249-263. DOI: 10.2174/0115665232274223231017052707.
- [12] Zainu A, Dupaigne P, Bouhouika S, et al. FIGNL1-FIRRM is essential for meiotic recombination and prevents DNA damage-independent RAD51 and DMC1 loading[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7015-7024. DOI: 10.1038/s41467-024-51458-8.
- [13] Meng C, Yang Y, Ren P, et al. FIGNL1 is a potential biomarker of cisplatin resistance in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Biol Markers*, 2022, 37(3): 260-269. DOI: 10.1177/03936155221110249.
- [14] Carver A, Yu TY, Yates LA, et al. Molecular basis of FIGNL1 in dissociating RAD51 from DNA and chromatin[J]. *Science*, 2025, 387(6732): 426-431. DOI: 10.1126/science.adr7920.
- [15] Zhang Q, Fan J, Xu W, et al. The FLIP-FIGNL1 complex regulates the dissociation of RAD51/DMC1 in homologous recombination and replication fork restart[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(16): 8606-8622. DOI: 10.1093/nar/gkad596.
- [16] Tang J, Yang Q, Mao C, et al. The deubiquitinating enzyme UCHL3 promotes anaplastic thyroid cancer progression and metastasis through Hippo signaling pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(5): 1247-1259. DOI: 10.1038/s41418-023-01134-z.
- [17] Xu LM, Yuan YJ, Yu H, et al. LINC00665 knockdown confers sensitivity in irradiated non-small cell lung cancer cells through the miR-582-5p/UCHL3/AhR axis[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 350. DOI: 10.1186/s12967-022-03516-2.
- [18] Yang Z, Wei W, Nie D, et al. UCHL3 regulates snail stability and promotes epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer[J]. *Cytotechnology*, 2025, 77(4): 152-159. DOI: 10.1007/s10616-025-00811-w.
- [19] Xu Z, Zhang N, Shi L. Potential roles of UCH family deubiquitinases in tumorigenesis and chemical inhibitors developed against them[J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(6): 2666-2694. DOI: 10.62347/OEAGE2648.
- [20] Fan L, You H, Jiang X, et al. UCHL3 induces radiation resistance and acquisition of mesenchymal phenotypes by deubiquitinating POLD4 in glioma stem cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 247-256. DOI: 10.1007/s00018-024-05265-5.

(收稿日期: 2025-09-25)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.002

肺肿瘤专题

非小细胞肺癌患者血清 HSPH1 及 TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平与淋巴结转移及预后的关系分析

张华, 瞿霏霏, 范铁兰, 胡宗涛, 娄志霞



基金项目: 2022 年安徽省卫生健康科研项目 (AHWJ2022b079)

作者单位: 233010 安徽蚌埠, 中国人民解放军联勤保障部队第 902 医院呼吸内科 (张华), 肿瘤内科 (范铁兰); 230011 合肥, 中国科学院合肥肿瘤医院肿瘤内科 (瞿霏霏、胡宗涛、娄志霞)

通信作者: 瞿霏霏, E-mail: qufeifei471213@163.com

【摘要】目的 分析非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者血清热休克蛋白 H1 (HSPH1) 及三结构域蛋白 11 (TRIM11) mRNA、钙激活性氯离子通道蛋白 2 (CLCA2) mRNA 水平与淋巴结转移及预后的关系。**方法** 选取 2022 年 2 月—2024 年 2 月中国人民解放军联勤保障部队第 902 医院呼吸内科接受治疗的 NSCLC 患者 80 例作为 NSCLC 组, 根据是否发生淋巴结转移分为转移亚组 34 例与未转移亚组 46 例, 根据预后情况为生存亚组 52 例与死亡亚组 28 例, 另选取医院同期收治的肺部良性病变患者 70 例为良性组, 以及健康体检志愿者 80 例作为健康对照组。采用 ELISA 法检测血清 HSPH1 水平, 采用 qRT-PCR 法检测 TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 表达水平; 相对危险度分析不同血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平对 NSCLC 患者淋巴结转移的影响; ROC 曲线分析血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平对 NSCLC 患者预后不良的预测价值。**结果** 健康对照组、良性组、NSCLC 组血清 HSPH1、TRIM11 mRNA 水平依次升高, 血清 CLCA2 mRNA 水平依次降低 ($F/P=568.905/<0.001, 595.132/<0.001, 309.738/<0.001$); 转移亚组血清 HSPH1、TRIM11 mRNA 水平高于未转移亚组, 血清 CLCA2 mRNA 水平低于未转移亚组 ($t/P=3.067/0.003, 3.866/<0.001, 4.192/<0.001$); 死亡亚组血清 HSPH1、TRIM11 mRNA 水平高于生存亚组, 血清 CLCA2 mRNA 水平低于生存亚组 ($t/P=7.818/<0.001, 7.191/<0.001, 4.192/<0.001$); 血清 HSPH1、TRIM11 mRNA 高水平患者发生淋巴结转移风险分别是低水平患者的 2.171、2.273 倍 ($\chi^2/P=7.758/0.005, 8.203/0.004$), 血清 CLCA2 mRNA 低水平患者发生淋巴结转移风险是高水平患者的 3.156 倍 ($\chi^2/P=14.238/<0.001$); 血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 单独及三者联合预测 NSCLC 患者预后不良的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.811、0.782、0.817、0.918, 三者联合预测价值优于单独指标 ($Z/P=2.173/0.030, 2.103/0.035, 2.165/0.030$)。**结论** NSCLC 患者血清 HSPH1 及 TRIM11 mRNA 水平升高, 血清 CLCA2 mRNA 水平降低, 与患者淋巴结转移及预后密切相关, 且三者联合对 NSCLC 患者预后具有良好的预测价值。

【关键词】 非小细胞肺癌; 热休克蛋白 H1; 三结构域蛋白 11; 钙激活性氯离子通道蛋白 2; 淋巴结转移; 预后**【中图分类号】** R734.2 **【文献标识码】** A

Analysis of the relationship between serum HSPH1, TRIM11, and CLCA2 levels and lymph node metastasis and prognosis in patients with non-small cell lung cancer Zhang Hua*, Qu Feifei, Fan Tielan, Hu Zongtao, Lou Zhixia.

* Department of Respiratory Medicine, The 902nd Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Force, Anhui, Bengbu 233010, China

Funding program: 2022 Anhui Provincial Health Science Research Project (AHWJ2022b079)

Corresponding author: Qu Feifei, E-mail: qufeifei471213@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between serum heat shock protein H1 (HSPH1), tripartite motif containing 11 (TRIM11), and calcium-activated chloride channel protein 2 (CLCA2) levels and lymph node metastasis and prognosis in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The NSCLC group comprised 80 patients with NSCLC who received treatment in the Department of Respiratory Medicine at the 902nd Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army between February 2022 and February 2024. Based on the presence of lymph node metastasis, patients were categorized into a metastatic subgroup (34 cases) and a non-metastatic subgroup (46 cases). Based on prognosis, they were further divided into a survival subgroup (52 cases) and a mortality subgroup (28 cases). Additionally, 70

patients with benign pulmonary lesions admitted to the hospital during the same period were recruited to form the benign group, while 80 volunteers from the hospital's health screening program served as the healthy control group. Serum HSPH1 levels were determined using ELISA, while TRIM11 mRNA and CLCA2 mRNA levels were assessed via qRT-PCR. Relative risk analysis was used to evaluate the impact of serum HSPH1, TRIM11 mRNA, and CLCA2 mRNA levels on lymph node metastasis in NSCLC patients. ROC curve analysis was used to evaluate the prognostic predictive value of serum HSPH1, TRIM11 mRNA, and CLCA2 mRNA in patients with non-small cell lung cancer. **Results** Serum HSPH1 and TRIM11 mRNA levels progressively increased across the healthy, benign, and NSCLC groups, while serum CLCA2 mRNA levels progressively decreased ($F/P=568.905/<0.001$, $595.132/<0.001$, $309.738/<0.001$). Compared with the non-metastatic subgroup, the metastatic subgroup exhibited significantly elevated serum HSPH1 and TRIM11 mRNA levels and significantly reduced serum CLCA2 mRNA levels ($t/P=3.067/0.003$, $3.866/<0.001$, $4.192/<0.001$). Compared with the survival subgroup, the mortality subgroup exhibited significantly elevated serum HSPH1 and TRIM11 mRNA levels and significantly reduced serum CLCA2 mRNA levels ($t/P=7.818/<0.001$, $7.191/<0.001$, $7.992/<0.001$). Patients with elevated serum HSPH1 and TRIM11 mRNA levels had a 2.171-fold and 2.273-fold increased risk of lymph node metastasis, respectively, compared with those with low levels ($\chi^2/P=7.758/0.005$, $8.203/0.004$). Patients with low serum CLCA2 mRNA levels had a 3.156-fold increased risk of lymph node metastasis compared with those with high levels ($\chi^2/P=14.238/<0.001$). The AUC values for predicting poor prognosis in NSCLC patients using serum HSPH1, TRIM11 mRNA, CLCA2 mRNA individually, and their combination were 0.811, 0.782, 0.817, and 0.918, respectively, with the combined predictive value significantly surpassing that of individual markers ($Z=2.173$, 2.103 , 2.165 ; $P=0.030$, 0.035 , 0.030). **Conclusion** NSCLC patients exhibit elevated serum HSPH1 and TRIM11 levels and reduced serum CLCA2 levels, which correlate with lymph node metastasis and survival prognosis. Furthermore, the combined assessment of these three markers demonstrates favorable predictive value for the prognosis of NSCLC patients.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Heat shock protein H1; Tripartite motif containing 11; Calcium-activated chloride channel protein 2; Lymph node metastasis; Prognosis

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因之一,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最常见的类型^[1]。由于早期症状隐匿,部分 NSCLC 患者确诊时已发生转移,导致整体预后较差^[2]。因此,探索与 NSCLC 淋巴结转移和预后相关的生物标志物至关重要。热休克蛋白 H1(heat shock protein H1, HSPH1)是 HSP105/110 热休克蛋白家族成员,与肿瘤细胞增殖、分化、侵袭及转移等有关^[3]。报道显示, HSPH1 高表达与 NSCLC 患者的临床特征及预后不良显著相关^[4]。三结构域蛋白 11(tripartite motif containing 11, TRIM11)是 TRIM 家族重要成员之一,参与调控 NSCLC 细胞增殖、侵袭与凋亡过程^[5]。钙激活性氯离子通道蛋白 2(calcium-activated chloride ion channel protein 2, CLCA2)参与细胞黏附过程,在 NSCLC 中表达水平上调^[6]。然而,现阶段临床研究尚未完全明确 HSPH1、TRIM11、CLCA2 与 NSCLC 患者淋巴结转移及预后的关系。因此,本研究旨在分析血清 HSPH1、TRIM11、CLCA2 表达与 NSCLC 患者淋巴结转移、预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 2 月—2024 年 2 月中国人民解放军联勤保障部队第 902 医院呼吸内科接受治疗的 NSCLC 患者 80 例作为 NSCLC 组,男 55 例,女 25

例;年龄:≥60 岁 34 例,<60 岁 46 例。根据是否发生淋巴结转移将 NSCLC 患者分为转移亚组 34 例与未转移亚组 46 例。选取医院同期收治的肺部良性病变患者 70 例为良性组,男 40 例,女 30 例;年龄:≥60 岁 31 例,<60 岁 39 例;合并症:支气管扩张 6 例,肺结节病 4 例,慢性阻塞性肺疾病 8 例,社区获得性肺炎 24 例,肺囊肿 6 例,间质性肺病 3 例,肺结核 19 例。选取医院同期健康体检志愿者 80 例作为健康对照组,男 47 例,女 33 例;年龄:≥60 岁 36 例,<60 岁 44 例。3 组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准(2021-121),受试者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合 NSCLC 诊断标准^[7],经影像学、病理确诊;②初诊,未接受相关抗肿瘤治疗;③均接受根治术治疗;④预估生存时间≥6 个月;⑤TNM 分期为 I~III 期;⑥临床及随访资料完整。(2)排除标准:①存在肺部其他疾病或感染性疾病;②合并其他恶性肿瘤;③肝肾等重要脏器受损;④存在严重精神疾病者;⑤存在血液系统疾病或免疫系统疾病;⑥术后因严重并发症死亡;⑦不接受随访。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 HSPH1 及 TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平检测:于所有患者入院翌日、健康对照组体检当日

采集空腹肘静脉血 3 ml, 离心收集血清-80℃ 保存待测。部分血清应用 ELISA 法检测 HSPH1(武汉云克隆科技股份有限公司, 货号 USED511M) 表达水平; 剩余血清先提取总 RNA, 经逆转录合成 cDNA 后, 采用 qRT-PCR 法检测 TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平(德国达姆施塔特默克集团, KAPA SYBR FAST qPCR 试剂盒); 反应条件: 95℃ 3 min、95℃ 30 s、56℃ 30 s、72℃ 25 s, 共 40 个循环。TRIM11 mRNA 上游引物 5'-CAGGATGCGTTGCTGTTCCAAG-3', 下游引物 5'-AAACGGCGAAGACGCTCGAACT-3'; CLCA2 mRNA 上游引物 5'-ATGGCAGAGGCTGACAGACT-3', 下游引物 5'-TTCAACCACCTCAAATCCTTTCTTA-3'; 内参基因 β -actin 上游引物 5'-ACTGGAACGGTGAAGGTGAC-3', 下游引物 5'-AGAGAAGTGGGGTGGCTTTT-3'。以 β -actin 作为内参, 基因相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。

1.3.2 随访及分组: 随访从 NSCLC 患者出院当天开始, 采用电话、微信或门诊复查方式, 为期 1 年(每 3 个月 1 次), 随访截至 2025 年 2 月。随访内容为血常规、影像学检查结果及患者生存情况。随访终点为随访结束或患者因 NSCLC 死亡。根据随访结果将患者分为生存亚组(52 例)与死亡亚组(28 例)。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 27.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以频数或构成比(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用 F 检验; 相对危险度分析不同血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平对 NSCLC 患者淋巴结转移的影响; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平对 NSCLC 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 3 组血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平比较 健康对照组、良性组、NSCLC 组血清 HSPH1、TRIM11 mRNA 水平依次升高, 血清 CLCA2 mRNA 水平依次降低($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 不同淋巴结转移情况 NSCLC 患者血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平比较 转移亚组血清 HSPH1、TRIM11 mRNA 水平高于未转移亚组, 血清 CLCA2 mRNA 水平低于未转移亚组($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 NSCLC 患者生存亚组与死亡亚组临床资料比较 与生存亚组比较, 死亡亚组 TNM 分期 III 期占比高, 血清 HSPH1、TRIM11 mRNA 水平高, 血清 CLCA2 mRNA 水平低($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 健康对照组、良性组、NSCLC 组血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum HSPH1, TRIM11 mRNA, and CLCA2 mRNA levels across three groups

组别	例数	HSPH1 ($\mu\text{g/L}$)	TRIM11 mRNA	CLCA2 mRNA
健康对照组	80	108.65 \pm 15.17	1.05 \pm 0.14	1.07 \pm 0.13
良性组	70	162.14 \pm 23.29	1.18 \pm 0.17	0.84 \pm 0.12
NSCLC 组	80	247.06 \pm 35.52	2.21 \pm 0.33	0.62 \pm 0.09
F 值		568.905	595.132	309.738
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 未转移亚组与转移亚组 NSCLC 患者血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum HSPH1, TRIM11 mRNA, and CLCA2 mRNA levels between the non-metastatic subgroup and metastatic subgroup

组别	例数	HSPH1 ($\mu\text{g/L}$)	TRIM11 mRNA	CLCA2 mRNA
未转移亚组	46	236.45 \pm 34.28	2.09 \pm 0.32	0.66 \pm 0.09
转移亚组	34	261.41 \pm 37.19	2.38 \pm 0.34	0.58 \pm 0.08
t 值		3.067	3.866	4.192
P 值		0.003	<0.001	<0.001

表 3 生存亚组与死亡亚组 NSCLC 患者临床资料比较 [例(%)]

Tab.3 Comparison of clinical data between survival subgroup and mortality subgroup in NSCLC patients

项目	生存亚组 (n=52)	死亡亚组 (n=28)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	35(67.31)	20(71.43)	0.144 0.704
	女	17(32.69)	8(28.57)	
年龄 [例(%)]	≥ 60 岁	23(44.23)	11(39.29)	0.182 0.670
	<60 岁	29(55.77)	17(60.71)	
家族史[例(%)]	2(3.85)	2(7.14)	0.012	0.914
吸烟史[例(%)]	23(44.23)	16(57.14)	1.214	0.270
糖尿病[例(%)]	6(11.54)	5(17.86)	0.196	0.658
高血压[例(%)]	16(30.77)	11(39.29)	0.590	0.442
冠心病[例(%)]	3(5.77)	2(7.14)	0.059	0.809
病理分型 [例(%)]	腺癌	36(69.23)	23(82.14)	1.567 0.211
	鳞癌	16(30.77)	5(17.86)	
肿瘤部位 [例(%)]	左肺	28(53.85)	17(60.17)	0.349 0.555
	右肺	24(46.15)	11(39.29)	
肿瘤直径 [例(%)]	≥ 5 cm	20(38.46)	15(53.57)	1.688 0.194
	<5 cm	32(61.54)	13(46.43)	
TNM 分期 [例(%)]	I~II 期	32(61.54)	10(35.71)	4.867 0.027
	III 期	20(38.46)	18(64.29)	
HSPH1 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)	224.17 \pm 32.77	289.56 \pm 40.62	7.818	<0.001
TRIM11 mRNA ($\bar{x} \pm s$)	2.01 \pm 0.29	2.57 \pm 0.40	7.191	<0.001
CLCA2 mRNA ($\bar{x} \pm s$)	0.69 \pm 0.10	0.52 \pm 0.07	4.192	<0.001

2.4 不同血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平对 NSCLC 患者淋巴结转移的影响 以 NSCLC 患者血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 表达水

平均值为界,分为高水平和低水平。血清 HSPH1、TRIM11 mRNA 高水平患者发生淋巴结转移风险分别是低水平患者的 2.171、2.273 倍,血清 CLCA2 mRNA 低水平患者发生淋巴结转移风险是高水平患者的 3.156 倍($P < 0.01$),见表 4。

2.5 血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平对 NSCLC 患者预后不良的预测价值 绘制血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 预测 NSCLC 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 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 单独及三者联合预测 NSCLC 患者预后不良的 AUC 分别为 0.811、0.782、0.817、0.918,三者联合预测价值优于单独指标($Z/P = 2.173/0.030$ 、 $2.103/0.035$ 、 $2.165/0.030$),见表 5、图 1。

表 5 血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平对 NSCLC 患者预后不良的预测价值

Tab.5 Comparison of the predictive value of serum HSPH1, TRIM11 mRNA, and CLCA2 mRNA for poor prognosis in NSCLC patients

指 标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
HSPH1	244.22 $\mu\text{g/L}$	0.811	0.708~0.890	0.821	0.731	0.552
TRIM11 mRNA	2.48	0.782	0.676~0.867	0.679	0.846	0.525
CLCA2 mRNA	0.59	0.817	0.715~0.895	0.821	0.769	0.590
三者联合		0.918	0.834~0.967	0.964	0.808	0.772

3 讨 论

HSPH1 也称为 HSP105 或 HSP110,位于人类染色体 13q12 上,在正常组织中极少表达,在多种人类癌症中呈高表达^[8]。Huang 等^[9]研究显示,HSPH1 可通过介导 p53 蛋白、细胞周期等途径调控肝细胞癌肿瘤免疫微环境,促进肝细胞癌细胞增殖、侵袭与转移,并与患者总生存期较差有关。有报道发现,HSPH1 基因在胃癌细胞中表达上调,具有作为诊断胃癌的生物标志物的潜质^[10]。本研究观察 NSCLC 患者血清 HSPH1

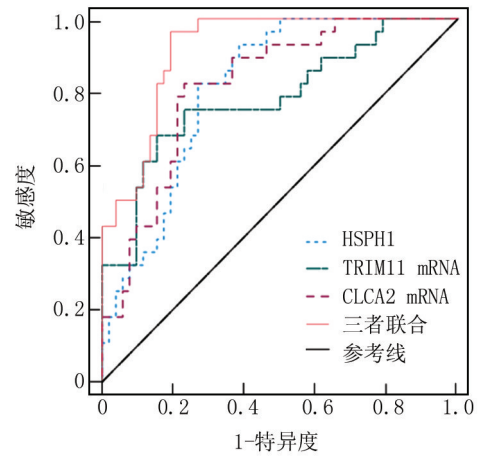


图 1 血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 预测 NSCLC 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for serum HSPH1, TRIM11 mRNA, and CLCA2 mRNA predicting poor prognosis in NSCLC patients

水平,结果发现 NSCLC 组高于良性组、健康对照组,转移亚组血清 HSPH1 水平高于未转移亚组,且血清 HSPH1 高水平患者发生淋巴结转移风险约升高 2.171 倍,提示 HSPH1 可能与 NSCLC 发生及淋巴结转移有关,同时其血清水平越高淋巴结转移发生风险越高。有报道称,HSPH1 启动子基因多态性与 NSCLC 患者生存期显著相关,沉默 HSPH1 可显著增加吉非替尼在 NSCLC 中的抗肿瘤作用^[11]。HSPH1 高表达与宫颈癌患者较差的生存期有关,是潜在的宫颈癌预后评估和治疗靶点的血清标志物^[12]。本研究结果与上述研究结果相似,死亡亚组血清 HSPH1 水平高于生存亚组。基于 Wang 等^[4]研究推测 HSPH1 可能通过与热休克蛋白 70 同源蛋白 8、相关抗凋亡基因 2 蛋白等形成调控网络,并进一步介导 P53 蛋白、细胞周期等信号通路来影响 NSCLC 的进展,从而降低患者的治疗效果。

TRIM11 是一种 E3 泛素连接酶,能够通过调节双特异性磷酸酶 6 表达介导肺癌细胞生长和葡萄糖代

表 4 不同血清 HSPH1、TRIM11 mRNA、CLCA2 mRNA 水平对 NSCLC 患者淋巴结转移的影响

Tab.4 Effects of serum HSPH1, TRIM11 mRNA, and CLCA2 mRNA on lymph node metastasis in NSCLC patients

指 标		转移亚组(n=34)	未转移亚组(n=46)	相对危险度(95%CI)	χ^2 值	P 值
HSPH1	高水平(n=42)	24	18	2.171(1.200~3.929)	7.758	0.005
	低水平(n=38)	10	28			
TRIM11 mRNA	高水平(n=44)	25	19	2.273(1.221~4.232)	8.203	0.004
	低水平(n=36)	9	27			
CLCA2 mRNA	高水平(n=36)	7	29	3.156(1.559~6.387)	14.238	<0.001
	低水平(n=44)	27	17			

谢,可作为人类 NSCLC 的致癌基因^[13]。报道显示, TRIM11 在 NSCLC 组织中呈高表达,其高表达与 NSCLC 患者肿瘤分级增加有关。抑制 TRIM11 表达可促进 NSCLC 癌细胞凋亡和铁死亡,抑制 NSCLC 细胞侵袭、增殖及迁移能力,从而抑制 NSCLC 的恶性进展^[14]。本研究结果同样显示,NSCLC 组血清 TRIM11 mRNA 水平高于良性组、健康对照组,转移亚组血清 TRIM11 mRNA 水平高于未转移亚组,且 TRIM11 mRNA 高水平患者发生淋巴结转移风险约增加 2.273 倍,提示 TRIM11 可能参与 NSCLC 患者发病及淋巴结转移的恶性生物学过程。本研究表示,死亡亚组血清 TRIM11 mRNA 水平高于生存亚组,提示血清 TRIM11 可能参与 NSCLC 患者预后,TRIM11 高表达与 NSCLC 患者 5 年总生存期较差有关,与既往研究结论一致^[15]。基于上述研究推测:甲基转移酶样蛋白 3 通过增强 TRIM11 mRNA m6A 甲基化修饰水平,促进 TRIM11 蛋白表达升高,进而影响 K63 位连接的泛素化,抑制 NSCLC 细胞铁死亡,增强 NSCLC 细胞侵袭、增殖及淋巴结转移能力^[14];同时癌细胞能量代谢依赖糖酵解无氧代谢途径,而 TRIM11 参与调节肺癌细胞生长和葡萄糖代谢,从而导致肺癌细胞更具侵袭性,进一步增加患者预后不良风险。此外,有研究表示 TRIM11 作为 p53 的新靶点,可显著促进肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[16-17]。

CLCA2 是一种氯离子传导蛋白,属于钙敏感性蛋白家族,其基因位于染色体 1p22-31 上。既往研究显示,CLCA2 是 p53 蛋白家族的靶基因,其过表达可抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移、侵袭及上皮间质转化,同时诱导宫颈癌细胞凋亡,从而抑制宫颈癌进展^[18]。另外,CLCA2 蛋白表达降低是肺鳞状细胞癌患者预后不良的影响因素,并可作为肺鳞状细胞癌与肺腺癌的鉴别诊断标志物^[19]。本研究显示,血清 CLCA2 mRNA 表达水平在健康对照组、良性组和 NSCLC 组中呈逐步降低趋势(NSCLC 组<良性组<健康对照组),且转移亚组低于未转移亚组。进一步分析发现,血清 CLCA2 mRNA 低水平患者淋巴结转移发生风险是高水平的 3.156 倍,提示 CLCA2 表达变化与 NSCLC 患者淋巴结转移有关,其血清水平越低,淋巴结转移发生风险越高。本研究还发现,死亡亚组血清 CLCA2 水平低于生存亚组,表示低表达 CLCA2 可能与 NSCLC 患者预后不良有关。分析 CLCA2 可能通过 p53 蛋白信号通路、泛素-蛋白酶体途径等参与 NSCLC 细胞生长和淋巴结转移,从而加重患者预后不良风险^[20-21]。此外,ROC 曲线显示,血清 HSPH1、TRIM11、CLCA2 联合检测对

NSCLC 患者预后具有较高的预测价值,当 HSPH1 > 244.22 $\mu\text{g/L}$ 、TRIM11 mRNA > 2.48、CLCA2 mRNA < 0.59 时,NSCLC 患者预后不良风险增加。既往研究中亦指出,HSPH1 对肝细胞癌的预后具有较高的预测价值^[22]。因此,HSPH1、TRIM11、CLCA2 异常表达与 NSCLC 发生、发展有关,临床应加以重视并将其作为临床综合评估的生物标志物,有助于及时调整治疗方案,提升治疗效果,改善患者预后生存情况。

4 结论

综上所述,NSCLC 患者血清 HSPH1、TRIM11 水平升高,血清 CLCA2 水平降低,与患者淋巴结转移及预后相关,且三者联合对 NSCLC 患者预后具有良好的预测价值。但本研究存在以下不足:首先,单中心研究、纳入例数较少,可能导致选择偏倚及结果的外推性受限;其次,随访周期较短,缺乏长期随访数据,难以全面评估 HSPH1、TRIM11、CLCA2 在疾病远期结局中的临床意义;最后,HSPH1、TRIM11、CLCA2 在 NSCLC 中的具体作用机制尚未阐明。因此,后续需进一步扩大样本规模,结合更多影响因素,以验证本研究结果的准确性与可靠性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张华:设计和实施研究方案、论文撰写与修改;瞿霏霏:分析数据、统计学分析、论文修改;范铁兰:资料搜集整理、论文修改;胡宗涛、姜志霞:实施研究过程、病例收集

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3):229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] 刘昊,靳二梅,丁红娟,等. DCLK1 和 ITGA5 在非小细胞肺癌患者中的表达及其与临床病理特征及预后的关系研究[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(4):572-576. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2024.04.017.
- [3] Chen KJ, Li FZ, Ye Q, et al. HSP105 expression in cutaneous malignant melanoma: Correlation with clinicopathological characteristics [J]. PLoS One, 2021, 16(10):258053. DOI: 10.1371/journal.pone.0258053.
- [4] Wang R, Guo R, Huang T, et al. Correlation of heat shock protein 1 expression with progression and prognosis of non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol, 2025, 15(1):1553248. DOI: 10.3389/fonc.2025.1553248.
- [5] Liang Z, Li J, Zhang G, et al. TRIM11 promotes cell proliferation of non-small cell lung cancer through the inhibition of ferroptosis by AMPK[J]. Clin Respir J, 2023, 17(10):1006-1016. DOI: 10.1111/crj.13675.
- [6] Gupta S, Gupta M, Goyal B, et al. Expression of survivin, CK7, ASH1, HMGB3, L587S, and CLCA2 in peripheral blood of lung

- cancer patients by real-time polymerase chain reaction[J]. *Cureus*, 2024, 16(7):64386-64395. DOI: 10.7759/cureus.64386.
- [7] 赫捷, 李霓, 陈万青, 等. 中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021, 北京)[J]. *中国肿瘤*, 2021, 30(2):81-111. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2021.02.A001.
- [8] 刘巧贻, 张海英, 李迅, 等. 基于蛋白质组学探讨准噶尔阿魏抗结肠癌的作用机制[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(19):2913-2919. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.19.026.
- [9] Huang T, Xu S, Li M, et al. Heat shock protein family H member 1 HSPH1 expression correlates with progression and prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):31151-31158. DOI: 10.1038/s41598-025-16843-3.
- [10] Wang X, Zhang Y. Multi-omics joint screening of biomarkers related to M2 macrophages in gastric cancer[J]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1):738-745. DOI: 10.1007/s12672-024-01623-8.
- [11] Li Y, Zhang N, Zhang L, et al. Oncogene HSPH1 modulated by the rs2280059 genetic variant diminishes EGFR-TKIs efficiency in advanced lung adenocarcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(9):1195-1202. DOI: 10.1093/carcin/bgaa069.
- [12] 李妮, 吴文娟. 热休克相关蛋白 HSPH1 在宫颈癌组织中的表达及其与预后的相关性分析[J]. *东南大学学报:医学版*, 2024, 43(4):540-547. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2024.04.007.
- [13] Wang XL, Lu SC, Sun C, et al. Tripartite motif protein 11 (TRIM11), an oncogene for human lung cancer via the DUSP6-mediated ERK1/2 signaling pathway[J]. *Cancer Biol Ther*, 2021, 22(4):324-332. DOI: 10.1080/15384047.2021.1902912.
- [14] Chen H, Wang C, Dai H, et al. The METTL3/IGF2BP1 axis-mediated m6A modification of TRIM11 mRNA suppresses ferroptosis and accelerates malignant progression in non-small cell lung cancer cells by degrading ACSL4 [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2025, 16(1):1-6. DOI: 10.1007/s00210-025-04207-7.
- [15] Kuempers C, Jagomast T, Paulsen FO, et al. TRIM11 expression in non-small cell lung cancer is associated with poor prognosis[J]. *HistolHistopathol*, 2024, 39(4):437-446. DOI: 10.14670/HH-18-647.
- [16] Zhao Z, Deng J, Lu M, et al. TRIM11, a new target of p53, facilitates the migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(1):731-737. DOI: 10.1007/s11033-022-07833-z.
- [17] 闫丹措, 陶嘉楠, 马秀雯, 等. TRIM 蛋白家族在胃癌中作用的研究进展[J]. *山东医药*, 2024, 64(1):102-106. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2024.01.025.
- [18] Xin W, Zhang J, Zhang H, et al. CLCA2 overexpression suppresses epithelial-to-mesenchymal transition in cervical cancer cells through inactivation of ERK/JNK/p38-MAPK signaling pathways[J]. *BMC Mol Cell Biol*, 2022, 23(1):44-52. DOI: 10.1186/s12860-022-00440-7.
- [19] Alabiad MA, Harb OA, Abozaid M, et al. The diagnostic and prognostic roles of combined expression of novel biomarkers in lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma: An immunohistochemical study[J]. *Iran J Pathol*, 2021, 16(2):162-173. DOI: 10.30699/IJP.2020.130944.2452.
- [20] Yang X, Cao JL, Yang FN, et al. Decreased expression of CLCA2 and the correlating with immune infiltrates in patients with cervical squamous cell carcinoma: A bioinformatics analysis [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2021, 60(3):480-486. DOI: 10.1016/j.tjog.2021.03.016.
- [21] Yuan J, Zhang G, Li X, et al. Knocking down USP39 inhibits the growth and metastasis of non-small-cell lung cancer cells through activating the p53 pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23):8949-8956. DOI: 10.3390/ijms21238949.
- [22] 王旭东, 吴亮, 李轶, 等. HSPH1 在肝细胞癌中的表达及临床意义[J]. *传染病信息*, 2023, 36(3):199-207. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.03.002.

(收稿日期:2025-11-23)

作者 · 编者 · 读者

关于不法人员冒充《疑难病杂志》编辑部进行论文核查的紧急声明

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

1. 本刊从未设置备用联系邮箱,也无任何工作微信号,也未委托任何个人、机构进行上述相关工作。

2. 本刊对论文在审稿时发现缺少伦理证明或质疑研究数据时,即在审稿期间以退修形式要求作者完善数据和补充伦理证明,出版后不再索要。

3. 如发现有人向作者限期索要相关材料,千万不要提供,应及时与编辑部联系,唯一电话:0311-85901735,唯一邮箱:ynbzz@163.com。

4. 本刊对欺骗作者的事件,一经发现即报案处理。

疑难病杂志社

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.003

肺肿瘤专题

¹⁸F-FDG PET/CT 联合血清 ANXA2、CXCL16 对非小细胞肺癌患者新辅助化疗疗效的评估价值

陆园, 王伟, 张翔, 任蒙蒙, 宋英健, 陈领振



基金项目: 江苏省卫生健康委 2022 年度医学科研立项项目(KJS2022H0030)

作者单位: 221000 江苏省徐州市第一人民医院/徐州医科大学附属徐州市立医院核医学科

通信作者: 陈领振, E-mail: chenlingzh@126.com

【摘要】 目的 探究¹⁸F-FDG PET/CT 联合血清膜联蛋白 A2 (ANXA2)、C-X-C 基序趋化因子配体 16 (CXCL16) 对非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者新辅助化疗 (NAC) 疗效的评估价值。方法 选取 2023 年 4 月—2025 年 6 月徐州市第一人民医院/徐州医科大学附属徐州市立医院诊治的 NSCLC 患者 180 例 (均行 NAC 治疗), 根据 NAC 疗效分为有效组 119 例和无效组 61 例。ELISA 检测血清 ANXA2、CXCL16 水平; 采用多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者 NAC 疗效的影响因素; 相对危险度分析不同血清 ANXA2、CXCL16 水平对 NSCLC 患者 NAC 治疗无效的影响; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析肿瘤代谢体积 (MTV)、总糖酵解 (TLG) 及血清 ANXA2、CXCL16 水平对 NSCLC 患者 NAC 疗效的评估价值。结果 无效组 MTV、TLG 及血清 ANXA2、CXCL16 水平高于有效组 ($t/P=7.685/<0.001$ 、 $6.494/<0.001$ 、 $7.789/<0.001$ 、 $7.906/<0.001$); 多因素 Logistic 回归分析显示, 癌细胞低分化、MTV 高、TLG 高、ANXA2 高、CXCL16 高为 NSCLC 患者 NAC 治疗无效的危险因素 [OR (95%CI) = 3.056 (1.334~7.002)、2.703 (1.383~5.284)、2.238 (1.270~3.943)、2.815 (1.342~5.905)、2.976 (1.380~6.417)]; ANXA2、CXCL16 高水平的 NSCLC 患者 NAC 治疗无效风险为低水平的 1.576 倍、1.620 倍 [95%CI = (1.209~2.053) 和 (1.256~2.088)]; MTV、TLG、ANXA2、CXCL16 单独及四者联合评估 NSCLC 患者 NAC 疗效的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.738、0.727、0.760、0.770、0.912, 四者联合优于各自单独评估 ($Z=2.512/<0.001$ 、 $2.537/<0.001$ 、 $2.493/<0.001$ 、 $2.486/<0.001$)。结论 NAC 治疗无效的 NSCLC 患者 MTV、TLG 及血清 ANXA2、CXCL16 水平升高, 四者联合检测对 NSCLC 患者 NAC 疗效具有较高的评估价值。

【关键词】 非小细胞肺癌; 新辅助化疗; ¹⁸F-FDG PET/CT; 膜联蛋白 A2; C-X-C 基序趋化因子配体 16; 疗效评估**【中图分类号】** R734.2; R730.44 **【文献标识码】** A

The evaluation value of ¹⁸F-FDG PET/CT combined with serum ANXA2 and CXCL16 for the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer Lu Yuan, Wang Wei, Zhang Xiang, Ren Mengmeng, Song Yingjian, Chen Lingzhen. Department of Nuclear Medicine, Xuzhou First People's Hospital/Xuzhou Municipal Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Jiangsu, Xuzhou 221000, China

Funding program: Medical Research Project Approved by the Health Commission of Jiangsu Province for the Year 2022 (KJS2022H0030)

Corresponding author: Chen Lingzhen, E-mail: chenlingzh@126.com

【Abstract】 Objective To explore the evaluation value of ¹⁸F-FDG PET/CT combined with serum annexin A2 (ANXA2) and C-X-C motif chemokine ligand 16 (CXCL16) for the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** From April 2023 to June 2025, 180 NSCLC patients treated in the Department of Nuclear Medicine at Xuzhou First People's Hospital (Xuzhou Medical University Affiliated Xuzhou Municipal Hospital) were studied (all received NAC treatment). Based on NAC efficacy, they were divided into an effective group (119 cases) and an ineffective group (61 cases). Logistic regression was used to analyze the influencing factors of NAC efficacy in NSCLC patients, and relative risk was used to analyze the risk of treatment failure at different levels of ANXA2 and CXCL16. ROC curve analysis was used to evaluate the value of predicting NAC efficacy in NSCLC patients. **Results** The expression levels of MTV, TLG, serum ANXA2, and CXCL16 in the ineffective group were all significantly higher than those in the effective group ($t/P=7.685/<0.001$, $6.494/<0.001$, $7.789/<0.001$, $7.906/<0.001$). Poorly differentiated tumor cells, high MTV, high TLG, high serum ANXA2, and high CXCL16 were independent risk factors for poor NAC response [OR(95% CI) =

3.056 (1.334–7.002), 2.703 (1.383–5.284), 2.238 (1.270–3.943), 2.815 (1.342–5.905), 2.976 (1.380–6.417)]. The risk of NAC treatment failure in patients with high expression of ANXA2 and CXCL16 was 1.576 times and 1.620 times that of those with low expression, respectively [95% CI=(1.209–2.053), (1.256–2.088)]. The AUCs for evaluating NAC efficacy in NSCLC patients using MTV, TLG, serum ANXA2, CXCL16, and their combination were 0.738, 0.727, 0.760, 0.770, and 0.912, respectively. The combined assessment of the four indicators was superior to each individual assessment ($Z=2.512, 2.537, 2.493, 2.486$; all $P<0.001$). **Conclusion** MTV, TLG, and serum levels of ANXA2 and CXCL16 are elevated in NSCLC patients who do not respond to NAC treatment. Combined detection of these markers demonstrates high value in evaluating the efficacy of NAC treatment in NSCLC patients.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Neoadjuvant chemotherapy; ^{18}F -FDG PET/CT; Annexin A2; C-X-C motif chemokine ligand 16; Therapeutic effect evaluation

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌的主要病理类型, 占肺癌总数的 80%~85%, 其发生与吸烟、环境暴露、辐射等多种因素密切相关, 常起源于支气管黏膜及腺体组织^[1]。该病早期临床表现不典型, 多数患者确诊时已处于中晚期, 丧失了最佳手术时机^[2]。新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 是指在术前对患者实施化疗, 以减轻肿瘤负荷、降低临床分期, 并有助于评估肿瘤对药物的敏感性, 为术后辅助化疗提供指导^[3]。然而, 部分 NSCLC 患者对 NAC 不敏感, 甚至可能因此增加潜在的转移风险, 因此寻找与 NAC 疗效相关的评估指标显得尤为重要。PET/CT 作为一种将 CT 与 PET 相结合的影像技术, 能够快速、准确定位病灶, 其相关参数对肿瘤性质、恶性程度及淋巴结转移具有较好的判断价值, 但对炎性病变仅具较高敏感性, 易导致误判, 需结合其他指标进行综合评估^[4]。膜联蛋白 A2 (annexin A2, ANXA2) 作为一种潜在的致癌基因, 在多种恶性肿瘤中呈高表达状态。已有研究表明, ANXA2 表达上调与卵巢癌的病理分期密切相关, 抑制其表达可有效抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭与迁移^[5]。C-X-C 基序趋化因子配体 16 (C-X-C motif chemokine ligand 16, CXCL16) 在炎症反应及免疫应答中发挥重要作用, 研究显示其在卵巢癌细胞株中表达上调, 为肿瘤细胞的生长、黏附和迁移提供了有利条件^[6]。基于此, 本研究旨在探讨 ^{18}F -FDG PET/CT 联合血清 ANXA2、CXCL16 检测在接受 NAC 治疗的 NSCLC 患者中的临床应用价值, 以期对 NSCLC 的疗效评估提供辅助参考依据, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 4 月—2025 年 6 月徐州市第一人民医院/徐州医科大学附属徐州市立医院诊治的 NSCLC 患者 180 例 (均行 NAC 治疗), 根据 NAC 疗效分为有效组 119 例和无效组 61 例。无效组低分化比例高于有效组 ($P<0.01$); 2 组其他临床资料比较,

差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准 (2023-0305), 患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 无效组与有效组 NSCLC 患者临床资料比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of clinical data of NSCLC patients in the ineffective group and effective group

项 目	有效组 ($n=119$)	无效组 ($n=61$)	t/χ^2 值	P 值	
性别	男	60 (50.42)	0.457	0.499	
	女	59 (49.58)			27 (44.26)
年龄	≥ 50 岁	51 (42.86)	0.358	0.549	
	< 50 岁	68 (57.14)			32 (52.64)
吸烟史		37 (31.09)	1.747	0.186	
高血压		27 (22.69)	1.000	0.317	
糖尿病		29 (24.37)	2.033	0.154	
病变部位	左肺	62 (52.10)	0.620	0.431	
	右肺	57 (47.90)			33 (54.10)
临床分期	Ⅲa 期	71 (59.66)	3.086	0.079	
	Ⅲb 期	48 (40.34)			33 (54.10)
病理分型	鳞癌	68 (57.14)	0.359	0.836	
	腺癌	30 (25.21)			17 (27.87)
	其他	21 (17.65)			12 (19.67)
分化程度	低	55 (46.22)	8.314	0.004	
	中	64 (53.78)			19 (31.15)

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合 NSCLC 诊断标准^[7], 且经病理证实; ②未进行本研究外治疗; ③符合 NAC 适应证; ④资料完整。(2) 排除标准: ①对化疗药物不耐受者; ②全身性感染疾病者; ③其他恶性肿瘤者; ④预计生存时间不足 6 个月者; ⑤血液系统疾病者; ⑥自身免疫性疾病者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 ^{18}F -FDG PET/CT 检测 SUVmean、MTV 和 TLG: 患者均进行 PET/CT (德国西门子公司产品, 型号: Biograph mCT 64) 检查, 空腹 6 h 后, 血糖 < 11 mmol/L 时, 予 ^{18}F 标记的氟代脱氧葡萄糖 (^{18}F -FDG) (南京江原安迪科正电子研究发展有限公司) 3.7~4.4 MBq/kg 静脉

注射,1 h 后进行 CT 扫描(患者取仰卧位,成像区域为头顶至腹股沟下)。参数:电压 140 kV、电流 120 mA、层厚 3.0 mm、旋转速度 0.8 s、视野 700 mm,进行正电子发射扫描(PET)成像,每个床位采集 2 min,一共采集 7~10 个床位,通过有序子集期望最大化(OSEM)算法矫正 PET 图像,并配准其 CT 图像。记录肿瘤标准摄取值最大值(SUV_{max}),以 40%SUV_{max} 为阈值计算 SUV 均值(SUV_{mean})和肿瘤代谢体积(MTV),并计算总糖酵解(TLG)=MTV×SUV_{mean}^[8]。

1.3.2 血清 ANXA2、CXCL16 水平检测:于化疗前采集患者空腹肘静脉血 5 ml,离心备用,ELISA 法检测血清 ANXA2、CXCL16 水平,双孔检验,使用酶标仪(VarioskanLUX 型,美国赛默飞世尔科技公司)检测吸光度值(波长 450 nm),绘制标准品曲线后,计算血清指标的浓度(上海沪震、温州科森公司试剂盒,货号:HZ-E10022-Hu、KM-0085-Hu)。

1.3.3 NAC 方法:根据患者的病理类型分类。(1)腺癌:注射用培美曲塞(德州德药制药, H20163003) 500 mg/m²(第 1、8 d 给药)+注射用顺铂(武汉吉斯美制药, H20044945) 75 mg/m²(第 1~3 d 给药);(2)鳞癌:注射用紫杉醇(白蛋白结合型,湖南科伦制药, H20203443) 260 mg/m²(第 1、8 d 给药)+注射用顺铂 75 mg/m²(第 1~3 d 给药)。21 d 为 1 个周期,治疗 4 个周期。

1.4 NAC 疗效评估 于患者 NAC 治疗 4 个周期后评估疗效。(1)完全缓解(CR):病灶完全消失,至少持续 4 周;(2)部分缓解(PR):病灶最大径缩小≥30%且至少持续 4 周;(3)病情稳定(SD):处于 PR 和 PD 之间;(4)疾病进展(PD):病灶最大径之和增加≥20%或有新病灶出现^[9]。将 CR+PR 患者 119 例纳入有效组,SD+PD 患者 61 例纳入无效组。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 27.0 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χ²检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}±s$ 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 NSCLC 患者 NAC 疗效的影响因素;相对危险度分析不同血清 ANXA2、CXCL16 水平对 NSCLC 患者 NAC 治疗无效的影响;受试者工作特征(ROC)曲线分析 MTV、TLG 及血清 ANXA2、CXCL16 水平对 NSCLC 患者 NAC 疗效的评估价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组¹⁸F-FDG PET/CT 指标和血清 ANXA2、CXCL16 水平比较 无效组 MTV、TLG 及血清 ANXA2、CXCL16 水平高于有效组(*P*<0.01);而 2 组 SUV_{max} 比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者 NAC 疗效的影响因素 以 NSCLC 患者 NAC 治疗无效为因变量(赋值:是“1”;否为“0”),以 MTV、TLG 及血清 ANXA2、CXCL16 表达水平(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:癌细胞低分化、MTV 高、TLG 高、ANXA2 高、CXCL16 高为 NSCLC 患者 NAC 治疗无效的危险因素(*P*<0.05),见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 NSCLC 患者 NAC 疗效的影响因素

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting the ineffectiveness of NAC treatment in NSCLC patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
癌细胞低分化	1.117	0.423	6.974	0.008	3.056	1.334~7.002
MTV 高	0.994	0.342	8.454	0.004	2.703	1.383~5.284
TLG 高	0.806	0.289	7.771	0.005	2.238	1.270~3.943
ANXA2 高	1.035	0.378	7.497	0.006	2.815	1.342~5.905
CXCL16 高	1.091	0.392	7.740	0.005	2.976	1.380~6.417

2.3 不同血清 ANXA2、CXCL16 水平对 NSCLC 患者 NAC 治疗无效影响的相对危险度分析 以 NSCLC 患者血清 ANXA2、CXCL16 水平均值(27.96 μg/L、8.27 pmol/L)为界,将其分为高水平和低水平,相对危险度分析结果显示,ANXA2、CXCL16 高水平 NSCLC 患者

表 2 无效组与有效组 NSCLC 患者¹⁸F-FDG PET/CT 指标和血清 ANXA2、CXCL16 水平比较 ($\bar{x}±s$)

Tab.2 Comparison of ¹⁸F-FDG PET/CT indicators and serum ANXA2 and CXCL16 expressions between the ineffective group and the effective group

组别	例数	SUV _{max}	MTV(cm ³)	TLG	ANXA2(μg/L)	CXCL16(pmol/L)
有效组	119	9.57±2.87	21.65±6.27	140.09±24.34	25.07±6.11	7.19±2.24
无效组	61	10.39±3.08	30.89±9.78	166.27±27.92	33.59±8.35	10.37±3.08
<i>t</i> 值		1.770	7.685	6.494	7.789	7.906
<i>P</i> 值		0.078	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

NAC 治疗无效风险为低水平患者的 1.576 倍、1.620 倍,见表 4。

表 4 不同血清 ANXA2、CXCL16 水平对 NSCLC 患者 NAC 治疗无效影响的相对危险度分析

Tab.4 Relative risk analysis of serum ANXA2 and CXCL16 expression for the ineffectiveness of NAC therapy in NSCLC patients

指 标	无效组 (n=61)	有效组 (n=119)	相对危险度 (95%CI)	χ^2 值	P 值
ANXA2 高水平	42	52	1.576(1.209~2.053)	10.228	0.001
ANXA2 低水平	19	67			
CXCL16 高水平	44	53	1.620(1.256~2.088)	12.357	<0.001
CXCL16 低水平	17	66			

2.4 MTV、TLG 及血清 ANXA2、CXCL16 水平对 NSCLC 患者 NAC 疗效的评估价值 绘制 MTV、TLG 联合血清 ANXA2、CXCL16 水平评估 NSCLC 患者 NAC 疗效的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:MTV、TLG、ANXA2、CXCL16 单独及四者联合评估 NSCLC 患者 NAC 疗效的 AUC 分别为 0.738、0.727、0.760、0.770、0.912,四者联合优于各自单独评估($Z=2.512/<0.001$ 、 $2.537/<0.001$ 、 $2.493/<0.001$ 、 $2.486/<0.001$),见图 1、表 5。

表 5 MTV、TLG 及血清 ANXA2、CXCL16 水平对 NSCLC 患者 NAC 疗效的评估价值比较

Tab.5 Comparison of the value of combined serum ANXA2 and CXCL16,MTV and TLG in evaluating the efficacy of NAC in NSCLC patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
MTV	27.31 cm^3	0.738	0.662~0.813	0.822	0.802	0.624
TLG	155.64 $\mu\text{g/L}$	0.727	0.646~0.809	0.799	0.815	0.614
ANXA2	30.32 $\mu\text{g/L}$	0.760	0.682~0.837	0.841	0.792	0.633
CXCL16	8.92 pmol/L	0.770	0.689~0.851	0.853	0.784	0.637
四者联合		0.912	0.869~0.954	0.931	0.747	0.678

3 讨 论

NSCLC 具有多种治疗方式,包括免疫治疗、手术、放疗、化疗、靶向治疗等多种方式序贯治疗,但患者 5 年生存率仍较低,手术切除是治疗早期 NSCLC 的主要方式,多数患者在确诊时,已错过单独手术治疗的最佳时机,此类患者远处转移率和局部复发率可高达 60%^[10]。在术前使用 NAC 治疗后,可以缩小部分病灶体积,降低肿瘤负荷,缓解疾病引发的并发症,为手术提供机会,但并非接受 NAC 的患者都会受益,部分

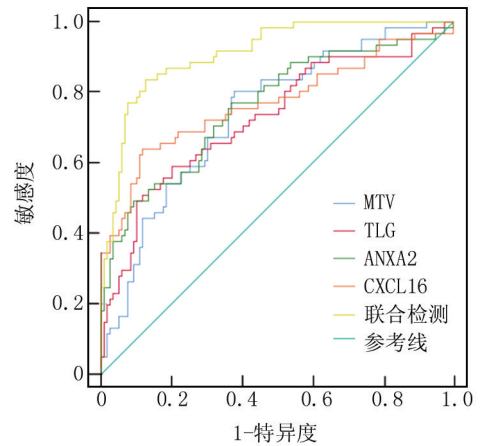


图 1 MTV、TLG 联合血清 ANXA2、CXCL16 评估 NSCLC 患者 NAC 疗效的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for evaluating the efficacy of NAC in NSCLC patients using combined serum ANXA2 and CXCL16, MTV and TLG

患者疗效有限,病情出现进展^[11]。寻找与患者 NAC 疗效有关的指标,及时对疗效进行评估从而为患者制定个体化的治疗方案尤为重要。

¹⁸F-FDG PET/CT 可以推导出 SUVmax、MTV 等参数,反映机体病理情况,在恶性疾病的分期、检测等方面具有重要意义,对偶然相关病灶的检测也具有较高的敏感性^[12]。研究表明,咽下鳞状细胞癌患者的病理分型、临床分期与远处转移相关性较高,可以有效评估患者远处代谢、远处转移等情况^[13]。本研究结果显示,无效组患者 MTV、TLG 较有效组高,且 MTV、TLG 高是患者 NAC 治疗无效的危险因素,但 2 组患者 SUVmax 比较差异无统计学意义($P>0.05$),推测原因可能为 SUVmax 为二维参数,只能反映病灶糖代谢最大值,不能充分反映肿瘤整体代谢,而 MTV 作为三维参数,更多地侧重于病灶的体积,TLG 也是三维参数,结合代谢水平和体积,更为全面地反映生物侵袭性和肿瘤负荷^[14]。

机体内 ANXA2 主要以异四聚体、异二聚体、单体等方式存在,其中异四聚体由 2 个 S100A10 和 2 个 ANXA2 单体构成,主要位于细胞膜上,单体主要位于早期核内体、细胞核、细胞质上,其在细胞生长、纤溶过程、钙信号传导、细胞分裂等过程中发挥作用^[15]。ANXA2 为磷脂结合蛋白,具有较强的钙依赖性,调节钙在细胞内的作用,癌细胞表面的 ANXA2 复合体可以为纤溶酶原激活物和纤溶酶原提供结合位点,促进纤溶酶原向纤溶酶的转化,促进癌细胞的转移和侵袭^[16]。李璐璐等^[17]研究发现,高表达 ANXA2 为乳腺

癌治疗无效的危险因素。马凯明等^[18]发现,胶质母细胞瘤患者血清 ANXA2 表达升高,与患者预后有关,过表达 ANXA2 会促进癌细胞的侵袭和增殖,阻断 ANXA2 与组织蛋白酶 B 的相互作用可以降低癌细胞侵袭所致的血脑屏障损伤和 ECM 降解,缓解肿瘤周围组织水肿,消除癌细胞侵袭的营养生态位。与上述研究报道相似,本研究结果发现,无效组血清 ANXA2 水平升高,高水平 ANXA2 患者 NAC 治疗无效的风险更高,推测机制可能为 ANXA2 被其受体磷酸化,致使癌细胞产生对 PLD 化疗的耐药性,并促使耐药癌细胞转移和侵袭,当其水平升高时,提高癌细胞迁移和侵袭能力,降低 NAC 治疗杀伤癌细胞的作用,从而影响治疗效果。

趋化因子对不同细胞具有不同的趋化效应,在炎症反应、机体免疫、抗感染等过程中发挥作用,CXCL16 为 CXC 趋化家族的一员,可通过其受体 CXCR6 来促进炎症因子聚集于炎症反应部位^[19]。CXCL16 与 CXCR6 受体结合后,可以刺激肿瘤细胞生成 MMPs(如 MMP-2、MMP-9 等),对细胞外基质具有降解作用,促进肿瘤细胞的转移和侵袭。据报道,CXCL16 在乳腺癌中具有促肿瘤作用,与 CXCR6 受体结合,刺激信号通路激活,促进癌细胞的迁移和增殖,且肿瘤细胞可以分泌 CXCL16 等趋化因子,刺激免疫细胞分化和迁移,逃避机体自身的免疫攻击^[20]。与上述研究报道相似,本研究结果发现,无效组血清 CXCL16 水平升高,高水平 CXCL16 患者 NAC 治疗无效的风险更高,推测机制可能为当血清 CXCL16 表达水平升高时,表明肿瘤微环境炎症反应更剧烈和复杂,减弱 NAC 治疗的免疫调节和抗炎作用,从而影响治疗效果^[21-24]。本研究 ROC 曲线进一步研究发现,MTV、TLG、血清 ANXA2、CXCL16 联合评估 NAC 疗效的 AUC 为 0.912,四者联合优于各自单独评估,表明联合检测可有效提高对 NAC 治疗效果的评估价值。

4 结 论

综上所述,NAC 治疗无效的 NSCLC 患者 MTV、TLG 及血清 ANXA2、CXCL16 水平升高,联合检测对 NSCLC 患者 NAC 疗效具有较高的评估价值。该发现为早期干预患者疗效提供参考,未来可通过机制研究及临床验证推动其转化应用。但本研究存在局限性,选取样本量较少,且为单中心研究,可能会对统计效力产生影响,而且未对血清指标进行动态监测,随访时间较短,难以评估在疾病不同阶段的价值,未来可多中心、扩大样本量实施动态监测,延长随访时间,并通过动物模型验证其发病机制,有助于明确在该疾病中的

作用机制,进一步对结论的有效性进行验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陆园:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王伟:研究指导,论文修改;张翔、任蒙蒙、宋英健:文献调研与整理,数据收集,统计学分析;陈领振:设计研究方案,研究指导,论文修改

参考文献

- [1] Liu J, Tian Y, Yi L, et al. High KIF11 expression is associated with poor outcome of NSCLC[J]. Tumori, 2022, 108(1):40-46. DOI: 10.1177/0300891620988342.
- [2] 包永兴, 惠周光. 术后放疗在接受新辅助化疗联合手术切除的非小细胞肺癌的应用进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2022, 31(1):90-96. DOI:10.3760/cma.j.cn113030-20200601-00288.
- [3] 高宇, 石冰心, 赵明娟. 血清 TAP、proGRP、cyfa21-1 与 III~IV 期 NSCLC 新辅助化疗疗效及预后的关系[J]. 实用癌症杂志, 2024, 39(5):713-716,720. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930. 2024.05.005.
- [4] Eren G, Kupik O. Necrosis onstaging ¹⁸F FDG PET/CT is associated with worse progression-free survival in patients with stage III B non-small cell lung cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2022, 18(4):971-976. DOI:10.4103/jert.jert_1215_21.
- [5] Lokman NA, Ricciardelli C, Stephens AN, et al. Diagnostic value of plasma annexin A2 in early-stage high-grade serous ovarian cancer [J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(1):69. DOI:10.3390/diagnostics11010069.
- [6] Korbecki J, Bajdak-Rusinek K, Kupnicka P, et al. The role of CXCL16 in the pathogenesis of cancer and other diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7):3490. DOI:10.3390/ijms22073490.
- [7] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(12):935-964. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766. 2018.12.012.
- [8] Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: Version 2.0[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42(2):328-354. DOI:10.1007/s00259-014-2961-x.
- [9] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):228-247. DOI:10.1016/j.ejca. 2008.10.026.
- [10] 孙凤环, 杨洁, 葛韬, 等. 新辅助抗 PD-1 免疫治疗联合化疗后手术治疗 III A 期非小细胞肺癌临床分析[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2021, 37(9):516-520. DOI:10.3760/cma.j.cn112434-20200214-00039.
- [11] 吴永晖, 吴文杰, 傅文凡, 等. lncRNA POLG-DT 在非小细胞肺癌新辅助化疗耐药患者组织中高表达并促进癌细胞增殖, 迁移和侵袭[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(16):2983-2988. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2023.16.007.
- [12] 宋晏, 付伟, 张洁. ¹⁸F-FDG PET/CT 联合血清 FGFR4, CA19-9 对非小细胞肺癌患者新辅助化疗疗效的评估价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2025, 32(3):568-573. DOI:10.11748/hjmy.issn.1006-1703.2025.03.022.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.004

肺肿瘤专题

肺腺癌组织中 DTX2、PHF12 表达与临床病理特征及预后的关系

刘婧, 张妍妍, 郭小军, 成正祥

基金项目: 陕西省科学技术研究发展计划(2022SF-331)

作者单位: 727000 陕西省铜川市人民医院肿瘤科

通信作者: 张妍妍, E-mail: Zyy15289293330@163.com



【摘要】目的 研究肺腺癌中 Deltex E3 泛素连接酶 2 (DTX2)、PHD 手指蛋白 12 (PHF12) 表达及其与临床病理特征和预后的关系。**方法** 选取 2020 年 2 月—2022 年 2 月铜川市人民医院肿瘤科收治的肺腺癌患者 98 例的癌组织及癌旁组织。应用 R 语言分析 TCGA 数据库中 DTX2、PHF12 mRNA 表达情况;采用实时荧光定量 PCR 和免疫组织化学法检测 DTX2、PHF12 mRNA 及蛋白表达;Kaplan-Meier 曲线分析 DTX2、PHF12 蛋白表达对肺腺癌患者生存预后的影响;Cox 回归分析肺腺癌患者预后的影响因素。**结果** TCGA 数据库分析结果显示,肺腺癌组织中 DTX2、PHF12 mRNA 表达高于癌旁组织 ($t=16.909, 14.600, P$ 均 <0.001);肺腺癌组织中 DTX2 mRNA 表达与 PHF12 mRNA 表达呈正相关 ($r=0.566, P<0.001$);肺腺癌患者癌组织 DTX2、PHF12 mRNA 表达高于癌旁组织 ($t=30.730, 35.682, P$ 均 <0.001);肺腺癌患者癌组织 DTX2、PHF12 蛋白阳性率高于癌旁组织 ($\chi^2=70.618, 69.630, P$ 均 <0.001);TNM 分期 III A 期、淋巴结转移的肺腺癌患者 DTX2、PHF12 蛋白阳性率高于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移患者 ($\chi^2/P=15.941, 19.542, 14.930, 18.382, P$ 均 <0.001);DTX2、PHF12 阳性组患者的 3 年无进展生存率低于阴性组 (Log-Rank $\chi^2=15.440, 21.390, P$ 均 <0.001);TNM 分期 III A 期、淋巴结转移、DTX2 阳性、PHF12 阳性是肺腺癌患者预后不良的独立危险因素 [$HR(95\%CI)=1.330(1.091\sim1.621), 1.297(1.070\sim1.572), 1.354(1.041\sim1.761), 1.288(1.040\sim1.595)$]。**结论** DTX2 和 PHF12 在肺腺癌中表达上调,且其表达水平与 TNM 分期和淋巴结转移显著相关,提示二者可作为潜在的肺腺癌预后生物标志物。

【关键词】 肺腺癌;Deltex E3 泛素连接酶 2;PHD 手指蛋白 12;预后**【中图分类号】** R734.2 **【文献标识码】** A

The relationship between DTX2, PHF12 expression in lung adenocarcinoma tissue and clinical characteristics and prognosis Liu Jing, Zhang Yanyan, Guo Xiaojun, Cheng Zhengxiang. Department of Oncology, Tongchuan People's Hospital, Shaanxi, Tongchuan 727000, China

Funding program: Shaanxi Science and Technology Research and Development Plan (2022SF-331)

Corresponding author: Zhang Yanyan, E-mail: Zyy15289293330@163.com

【Abstract】 Objective To study the expression of Deltex E3 ubiquitin ligase 2 (DTX2) and PHD finger protein 12 (PHF12) in lung adenocarcinoma and their relationship with clinicopathological features and prognosis. **Methods** Clinical data of 98 patients with lung adenocarcinoma admitted to the Department of Oncology of Tongchuan People's Hospital from February 2020 to February 2022 were selected. R language was used to analyze the expression of DTX2 mRNA and PHF12 mRNA in the TCGA database. The expression of DTX2 mRNA/protein and PHF12 mRNA/protein was verified by quantitative real-time PCR and immunohistochemistry. Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression analysis were used to evaluate the impact of DTX2 and PHF12 expression on the prognosis of lung adenocarcinoma. **Results** TCGA database analysis showed that the expression levels of DTX2 mRNA and PHF12 mRNA in lung adenocarcinoma tissues were significantly higher than those in normal lung tissues ($t=16.909, 14.600, P<0.001$). The expression of DTX2 mRNA was positively correlated with that of PHF12 mRNA in lung adenocarcinoma tissues ($r=0.566, P<0.001$). qPCR results showed that the expression levels of DTX2 mRNA and PHF12 mRNA in lung adenocarcinoma tissues were (2.62 ± 0.48) and (3.12 ± 0.51), respectively, which were significantly higher than those in adjacent normal tissues ($0.94\pm0.25, 1.04\pm0.27$) ($t=30.730, 35.682, P<0.001$). Immunohistochemistry results showed that the positive rates of DTX2 and PHF12 in lung adenocarcinoma tissues were 63.27% (62/98) and 61.22% (60/98), respectively, which were significantly higher than those in adjacent normal tis-

sues (6.12% [6/98] and 5.10% [5/98]) ($\chi^2=70.618, 69.630$, both $P<0.001$). The positive rates of DTX2 and PHF12 protein were significantly higher in patients with TNM stage III A and lymph node metastasis than in those with TNM stage I - II and without lymph node metastasis ($\chi^2/P=15.941/<0.001, 19.542/<0.001; 14.930/<0.001, 18.382/<0.001$). The 3-year progression-free survival rates of patients in the DTX2-positive and PHF12-positive groups were 33.87% (21/62) and 33.33% (20/60), respectively, which were significantly lower than those in the negative groups (72.22% [26/36] and 71.05% [27/38]) (Log-rank $\chi^2=15.440, 21.390$, both $P<0.001$). TNM stage III A, lymph node metastasis, DTX2 positivity, and PHF12 positivity were independent risk factors affecting the prognosis of lung adenocarcinoma [$HR(95\% CI)=1.330 (1.091-1.621), 1.297 (1.070-1.572), 1.354 (1.041-1.761), 1.288 (1.040-1.595)$]. **Conclusion** The expression of DTX2 and PHF12 is upregulated in lung adenocarcinoma and is associated with TNM stage and lymph node metastasis. These proteins may serve as novel markers for prognostic evaluation in non-small cell lung cancer.

【Key words】 Lung adenocarcinoma; Deltex E3 ubiquitin ligase 2; PHD finger protein 12; Prognosis

肺腺癌作为非小细胞肺癌中最常见的组织学亚型,约占全部肺癌病例的 40% 以上^[1]。手术切除是肺腺癌的主要治疗手段,然而仍有 30%~50% 的患者在术后出现复发或转移^[2]。Deltex E3 泛素连接酶 2 (Deltex E3 ubiquitin ligase 2, DTX2) 属于 E3 泛素连接酶家族,参与调控蛋白质的泛素化降解过程^[3]。研究显示,DTX2 在胶质瘤和乳腺癌中呈现高表达,并通过泛素化降解解旋酶样转录元件,进而促进癌细胞增殖并抑制细胞凋亡^[4]。PHD 手指蛋白 12 (PHD finger protein 12, PHF12) 是一种含有 PHD 锌指结构域的染色质调控蛋白,参与组蛋白修饰及转录调控过程^[5]。近年研究发现,PHF12 在乳腺癌和肝癌中表达上调,能够激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,从而促进肿瘤细胞的增殖与侵袭^[6]。目前,关于 DTX2 和 PHF12 在肺腺癌中的表达情况研究相对较少。本研究旨在分析肺腺癌组织中 DTX2 与 PHF12 的表达水平,探讨其与患者临床病理参数及预后的相关性,以期为肺腺癌的个体化治疗策略提供理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 2 月—2022 年 2 月铜川市人民医院肿瘤科收治的肺腺癌患者 98 例的癌组织及癌旁组织。患者中男 60 例,女 38 例;年龄:<60 岁 41 例,≥60 岁 57 例;病程 6~62 (14.22±5.20) d;高血压史 22 例,糖尿病史 16 例;吸烟史 18 例,饮酒史 20 例;均否认家族遗传史;肿瘤直径:<3 cm 55 例,≥3 cm 43 例;TNM 分期: I ~ II 期 59 例, III A 期 39 例;分化程度:高/中分化 63 例,低分化 35 例;淋巴结转移 39 例,无淋巴结转移 59 例。本研究已获得医院伦理委员会批准 (20200109),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①经组织病理学检查明确诊断为肺腺癌的患者;②具有完整的临床资料;③初次接受治疗。(2) 排除标准:①患有其他恶性肿瘤;

②已行化疗、放疗或免疫治疗等的患者;③组织标本质量不佳;④仅接受姑息治疗、活检或非根治性手术者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 qRT-PCR 检测 DTX2、PHF12 mRNA 表达:取肺腺癌患者癌组织及癌旁组织(距离肿瘤边缘>5 cm)约 50 mg,液氮速冻后保存于-80℃。使用 TRIZOL 法提取总 RNA,微量分光光度计(美国赛默飞公司,型号 NanoDrop2000)测定 A260/A280 比值,介于 1.8~2.0 为合格。使用 DNaseI 处理 RNA 样本,采用 PrimeScript 逆转录试剂盒(日本 Takara,货号 RR047A)进行逆转录。qRT-PCR 扩增:引物设计由北京天一辉远生物科技公司合成。DTX2 上游引物 5'-TGGCTCCTGGACTGCCTAT-3',下游引物 5'-GGGTG-GTGTAGTTGACAGTGTA-3';PHF12 上游引物 5'-GTC-CACAGCGTCTGGATACAG-3',下游引物 5'-CCTTATT-GCCGTTGCAGTACA-3';GAPDH 上游引物 5'-ACTG-CAACGGCAATAAGGATG-3',下游引物 5'-TCTGGAAC-CGTAATACCTCCAT-3'。PCR 反应体系 20 μ l: 2 \times SYBR Green Master Mix 10 μ l,上、下游引物各 0.5 μ l (10 μ mol/L),cDNA 模板 2 μ l,RNase-free H₂O 7 μ l。反应程序:95℃ 5 min,95℃ 30 s,60℃ 30 s,72℃ 34 s,循环 40 次。以 GAPDH 为内参基因,采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法计算基因相对表达量。

1.3.2 免疫组织化学法检测 DTX2、PHF12 蛋白水平:取肺腺癌及癌旁正常组织的石蜡包埋样本,切片层厚 4 μ m,60℃ 烤箱烤片 2 h,二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化,pH 6.0 柠檬酸钠缓冲液 95℃ 15 min,自然冷却至室温,3% H₂O₂ 室温孵育 10 min,5% BSA 室温封闭 30 min,兔抗人 DTX2 单克隆抗体(购自美国 Abcam 公司,抗体货号 ab272902,稀释比例 1:100),兔抗人 PHF12 单克隆抗体(购自美国 Abcam 公司,抗体货号 ab259946,稀释比例 1:200),4℃ 过夜,HRP 标记二抗,室温孵育 30 min,DAB 显色后常规封片镜检(日本奥

林巴斯公司, 型号 DX31)。DTX2 定位于细胞核, PHF12 定位于细胞质和细胞膜。染色强度: 无着色为 0 分, 淡黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分。阳性细胞比例: <5% 0 分, 5%~25% 1 分, 26%~50% 2 分, 51%~75% 3 分, >75% 4 分。计算染色强度×阳性细胞比例得分, 结果 0~1 分为阴性, 2~12 分为阳性。

1.3.3 随访: 肺腺癌患者术后均进行随访, 通过门诊和电话随访, 每 3~6 个月随访 1 次, 持续 3 年, 末次随访时间为 2025 年 3 月, 研究终点为随访结束或患者死亡。记录患者生存时间(从手术开始至任何原因导致的死亡或末次随访时间), CT 或 MR 等影像学检查及肿瘤标志物水平等。

1.4 统计学方法 利用 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 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验; Kaplan-Meier 曲线分析 DTX2、PHF12 蛋白表达对肺腺癌患者生存预后的影响; Cox 回归分析肺腺癌患者预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TCGA 数据库中肺腺癌组织 DTX2、PHF12 mRNA 表达水平 TCGA 数据库分析结果显示, 肺腺癌组织中 DTX2 mRNA (4.62 ± 0.68 vs. 3.60 ± 0.44)、PHF12 mRNA (4.36 ± 0.59 vs. 3.72 ± 0.40) 表达高于癌旁组织, 差异有统计学意义 ($t = 16.909, 14.600, P$ 均 < 0.001)。肺腺癌组织中 DTX2 mRNA 表达与 PHF12 mRNA 表达呈正相关 ($r = 0.566, P < 0.001$)。

2.2 肺腺癌患者癌组织和癌旁组织中 DTX2、PHF12 mRNA 和蛋白表达比较 肺腺癌组织 DTX2 mRNA (2.62 ± 0.48 vs. 0.94 ± 0.25)、PHF12 mRNA (3.12 ± 0.51 vs. 1.04 ± 0.27) 表达高于癌旁组织, 差异有统计学意义

($t = 30.730, 35.682, P$ 均 < 0.001); 肺腺癌组织 DTX2、PHF12 蛋白阳性率分别为 63.27% (62/98)、61.22% (60/98), 高于癌旁组织的 6.12% (6/98)、5.10% (5/98), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 70.618, 69.630, P$ 均 < 0.001), 见图 1。

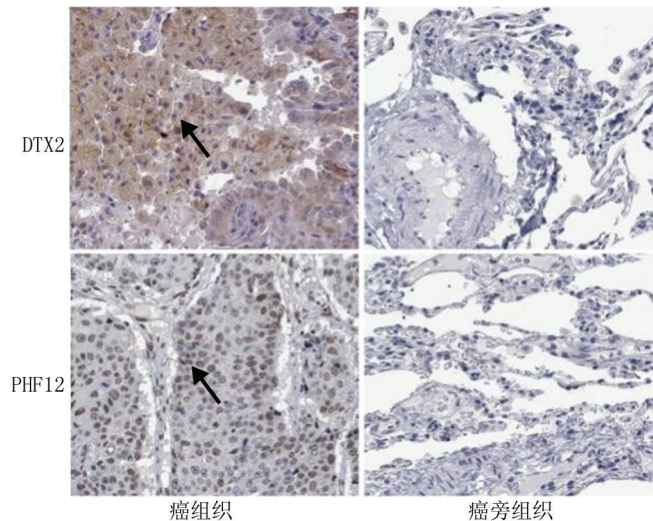


图 1 肺腺癌组织及癌旁组织中 DTX2、PHF12 蛋白表达(免疫组化染色, ×200)

Fig.1 Expression of DTX2 and PHF12 proteins in lung adenocarcinoma tissue (immunohistochemistry, × 200)

2.3 DTX2、PHF12 蛋白阳性率在不同肺腺癌临床/病理特征中差异比较 TNM 分期 III A 期、淋巴结转移的肺腺癌患者 DTX2、PHF12 蛋白阳性率高于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移患者 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.4 DTX2、PHF12 蛋白表达对肺腺癌预后的影响 肺腺癌患者 98 例随访过程中, 死亡 26 例, 复发 15 例, 转移 10 例, 3 年无进展生存率为 47.96% (47/98)。

表 1 DTX2、PHF12 蛋白阳性率在不同肺腺癌临床/病理特征中差异比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of differences in clinical/pathological characteristics of DTX2 and PHF12 proteins in lung adenocarcinomas

项目	例数	DTX2 阳性	χ^2 值	P 值	PHF12 阳性	χ^2 值	P 值	
性别	男	60	40(66.67)	0.770	0.380	39(65.00)	0.929	0.335
	女	38	22(57.90)			21(55.26)		
年龄	<60 岁	41	25(60.98)	0.159	0.650	24(58.54)	0.215	0.643
	≥60 岁	57	37(64.91)			36(63.16)		
分化程度	高/中分化	63	36(57.14)	2.845	0.092	35(55.56)	2.388	0.122
	低分化	35	26(74.29)			25(71.43)		
肿瘤最大径	<3 cm	55	31(56.36)	2.569	0.109	30(54.55)	2.355	0.125
	≥3 cm	43	31(72.09)			30(69.77)		
TNM 分期	I ~ II 期	59	28(47.46)	15.941	<0.001	27(45.76)	14.930	<0.001
	III A 期	39	34(87.18)			33(84.62)		
淋巴结转移	有	39	35(89.74)	19.542	<0.001	34(85.19)	18.382	<0.001
	无	59	27(45.76)			26(55.56)		

DTX2、PHF12 阳性组患者的 3 年无进展生存率分别为 33.87% (21/62)、33.33% (20/60), 低于阴性组的 72.22% (26/36)、71.05% (27/38), 差异均有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2 = 15.440, 21.390, P$ 均 < 0.001)。

2.5 多因素 Cox 回归分析肺腺癌患者预后的影响因素
以肺腺癌患者预后不良为因变量 (赋值: 是“1”; 否为“0”), 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目, 包括 TNM 分期 (1 = III A 期, 0 = I ~ II 期)、淋巴结转移 (1 = 有, 0 = 无)、DTX2 (1 = 阳性, 0 = 阴性)、PHF12 (1 = 阳性, 0 = 阴性) 为自变量, 进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示: TNM 分期 III A 期、淋巴结转移、DTX2 阳性、PHF12 阳性是肺腺癌患者预后不良的独立危险因素 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 多因素 Cox 回归分析肺腺癌患者预后的影响因素

Tab.2 Multivariate Cox regression analysis factors influencing the prognosis of lung adenocarcinoma patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
TNM 分期 III A 期	0.285	0.101	7.962	< 0.001	1.330	1.091 ~ 1.621
淋巴结转移	0.260	0.098	7.039	< 0.001	1.297	1.070 ~ 1.572
DTX2 阳性	0.303	0.134	5.113	< 0.001	1.354	1.041 ~ 1.761
PHF12 阳性	0.253	0.109	5.388	< 0.001	1.288	1.040 ~ 1.595

3 讨论

肺癌是我国常见的恶性肿瘤, 肺腺癌占有肺癌病例的 40%~50%^[7]。临床实践中, 肺腺癌的预后评估主要依赖于 TNM 分期系统, 然而越来越多的证据表明, 在相同分期患者中仍存在显著的预后差异^[8]。近年来, 分子分型、肿瘤微环境特征等也被证实与患者预后密切相关, 为肺腺癌的个体化预后评估提供了新的思路和方法。本研究探讨 DTX2 和 PHF12 在肺腺癌中的表达特征及其预后价值, 为理解肺腺癌的发病机制提供了新视角, 可能为临床预后评估增添新的分子标志物。

DTX2 属于 Deltex 蛋白家族, 其分子结构包含 N 端结构域、中央核定位信号序列及 C 端 PRO 富含区域, 具有 E3 泛素连接酶活性, 介导蛋白相互作用, 参与多种细胞增殖、分化等过程的调控^[9]。研究表明, 在结直肠癌等恶性肿瘤中 DTX2 表达上调, 其可通过调控 Notch 受体泛素化修饰, 激活 Notch 信号通路, 促进癌细胞恶性增殖^[10]。本研究中, 肺腺癌组织中 DTX2 mRNA 和蛋白表达均显著上调, 这与关于 DTX2 在肺癌、结直肠癌中作为癌基因的报道相一致, 但其在血液系统肿瘤中作为抑癌基因角色的研究结论不同, 表明 DTX2 的具体作用机制可能因细胞背景和微环境而异^[10-11]。其原因可能与 DTX2 在转录水平表达上调有关。研究表明, 胶质瘤中含溴结构域 4 能在转录水

平上调 DTX2 的表达, 增强癌细胞的增殖及迁移能力^[12]。本研究发现, 肺腺癌组织中 DTX2 蛋白表达上调与 TNM 分期 III A 期及淋巴结转移有关, 提示 DTX2 能够促进肺腺癌的进展。研究表明, 非小细胞肺癌细胞中 DTX2 的表达能与核受体辅活化因子 4 结合, 通过 K48 链促进其泛素化和降解, 抑制非小细胞肺癌细胞铁素体吞噬和铁死亡, 促进癌细胞的恶性增殖^[11]。此外, DTX2 可与组蛋白 H2B 相互作用, 通过组蛋白表观遗传调控增加 CXCL2 和 CXCL6 的转录, 促进肿瘤相关中性粒细胞的浸润和极化, 减弱 CD8⁺T 细胞的浸润和细胞毒性, 促进肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展^[13]。本研究中, DTX2 阳性的肺腺癌患者预后较差。研究发现, DTX2 通过其 RING 结构域诱导过氧化物酶体 β 氧化酶 17B4 泛素化修饰, 促进其泛素化降解, 抑制癌细胞铁死亡的发生, 降低乐伐替尼的疗效^[14]。此外, DTX2 的表达还能够上调 ADP 核糖基化依赖性调节因子, 促进 DNA 双链损伤修复, 降低放疗治疗的疗效, 而敲低 DTX2 能够恢复癌细胞对 X 射线和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂治疗的敏感性^[15]。

PHF12 是一种表观遗传调控因子, 其结构包括 N 端 PHD 锌指结构域及 C 端保守的 PHD 结构域, 能够招募 HDAC1/2 去乙酰化酶复合物, 调控染色质重塑过程。研究表明, 乳腺癌、肝癌等恶性肿瘤中 PHF12 表达上调, 其能与 PF1 形成转录复合物, 显著促进癌细胞的侵袭、迁移^[16]。本研究中, 肺腺癌组织中 PHF12 表达上调, 与既往研究报道结果相似^[16], 但本研究将 PHF12 的致癌作用扩展至肺腺癌领域, 并明确了其与分期、转移和预后的临床关联, 为其肿瘤学功能提供了直接的临床证据。肺癌中 PHF12 表达上调与转录激活有关, 有学者报道, MYC 通过 N6-甲基腺苷修饰 PHF12 mRNA, 增加 PHF12 mRNA 和蛋白表达, 促进肿瘤发生^[17]。本研究中, PHF12 在 TNM 分期 III A 期、淋巴结转移的肿瘤组织内显著上调, 表明 PHF12 可能促进肺腺癌的肿瘤进展。研究表明, 非小细胞肺癌细胞系中, PHF12 能够转录上调组蛋白去乙酰化酶 1, 激活表皮生长因子受体/AKT 信号通路, 促进肺癌细胞的增殖和迁移^[18]。另有学者在肺鳞癌中发现, 长链非编码 RNA RP11-116G8.5 能够作为分子海绵结合 miR-3150b-3p, 通过上调 PHF12 的表达, 激活转录因子插头框 P4 的表达, 促进癌细胞增殖, 抑制癌细胞凋亡^[19]。本研究中, PHF12 阳性的肺腺癌患者预后较差, 多因素分析显示 PHF12 阳性为影响肺腺癌预后的危险因素。研究表明, PHF12 的表达能够上调 SNAIL2 的表达, 促进细胞的上皮间质转化, 增强癌细胞对放疗治疗的抵抗性, 是新的肿瘤治疗靶点^[6]。本研究分

析发现,肺腺癌中 DTX2 与 PHF12 表达呈正相关,这一结果提示,DTX2 和 PHF12 可能在肺腺癌的发生发展中存在协同作用。DTX2 为 E3 泛素连接酶家族成员,既往研究报道其在多种肿瘤中通过调控 Notch、Wnt 等信号通路参与肿瘤进展,而 PHF12 作为表观遗传调控因子,可通过染色质重塑影响基因转录。DTX2 和 PHF12 可共同调控多个与细胞周期和上皮-间质转化相关的基因,如 Cyclin D1、基质金属蛋白酶 9 等,这可能是二者表达呈正相关的分子基础^[10-19]。

4 结 论

综上所述,本研究发现 DTX2、PHF12 在肺腺癌中表达上调,两者均与 TNM 分期及淋巴结转移相关,是新的肺腺癌预后评估的标志物,为个体化治疗提供新靶点。检测肺腺癌组织中 DTX2、PHF12 的表达,可作为传统临床病理特征如 TNM 分期、组织学分级等的有效补充,帮助临床医生更精准地识别高危复发患者,从而制定个体化的辅助治疗和随访策略。本研究为单中心研究,样本量有限。未来需要通过多中心、大样本的前瞻性研究进一步验证结论的普适性。同时,亟需开展基础实验,在细胞和动物模型中明确 DTX2、PHF12 促进肺腺癌进展的具体分子机制,并探索其作为治疗靶点的可行性,为肺腺癌的治疗提供潜在靶点。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘婧:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张妍妍:实施研究过程,资料搜集整理;郭小军:论文修改;成正祥:进行统计学分析

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] 易芬,王勇,徐爱晖. 外周血绝对嗜酸性粒细胞计数水平对肺癌预后的评估价值研究[J]. *中国全科医学*, 2024,27(32):4001-4008. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0899.
- [3] 秦翰成,刘婉璐,静雅杰,等. 基于 TCGA 数据库分析 DTX2 在肾透明细胞癌组织中表达的临床意义及其对肾癌细胞增殖、迁移与侵袭的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024,31(4):383-391. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.010.
- [4] Li R, Chen Y, Yang B, et al. DTX2 promotes glioma development via regulation of HLF1[J]. *Biol Direct*, 2024,19(1):2-11. DOI: 10.1186/s13062-023-00447-w.
- [5] Rosina E, Pezzani L, Apuril E, et al. Comparison of first-tier whole-exome sequencing with a multi-step traditional approach for diagnosing paediatric outpatients: An Italian prospective study[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2024,12(1):2316-2325. DOI: 10.1002/mgg3.2316.
- [6] Sanchez-Vasquez E, Bronner ME, Strobl-Mazzulla PH. Epigenetic inactivation of miR-203 as a key step in neural crest epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Development*, 2019,146(7):1017-1026. DOI: 10.1242/dev.171017.
- [7] 郭兰伟,蔡林,朱称心,等. 中国人群肺癌疾病负担分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2024,45(5):626-632. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231018-00233.
- [8] 李艳光,任明明,牛洁婷,等. 干扰脊椎蛋白 2 表达抑制肺腺癌细胞增殖和转移能力的研究[J]. *疑难病杂志*, 2022,21(11):1174-1179,1185. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.011.
- [9] 马振南,刘福全,赵雪峰,等. DTX2 促进奥沙利铂耐药的结直肠癌癌细胞增殖、侵袭和上皮间质转化[J]. *南方医科大学学报*, 2025,45(4):829-836. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2025.04.18.
- [10] Song M, Kuerban M, Zhao L, et al. Inhibition of RFX6 suppresses the invasive ability of tumor cells through the Notch pathway and affects tumor immunity in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021,11(7):8012-8022. DOI: 10.3389/fonc.2021.801222.
- [11] Liu Z, Liu C, Fan C, et al. E3 ubiquitin ligase DTX2 fosters ferroptosis resistance via suppressing NCOA4-mediated ferritinophagy in non-small cell lung cancer[J]. *Drug Resist Updat*, 2024,77(9):1011-1024. DOI: 10.1016/j.drug.2024.101154.
- [12] Wu S, Shen SH, Lu F, et al. Bromodomain containing 4 transcriptionally activated Deltex E3 ubiquitin ligase 2 contributes to glioma progression and predicts an unfavorable prognosis[J]. *Ann Transl Med*, 2022,10(6):313-325. DOI: 10.21037/atm-22-555.
- [13] Wu X, Chen J, Chen Y, et al. Targeting Deltex E3 ubiquitin ligase 2 inhibits tumor-associated neutrophils and sensitizes hepatocellular carcinoma cells to immunotherapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025,12(7):2408-2433. DOI: 10.1002/adv.202408233.
- [14] Zhang Z, Zhou Q, Li Z, et al. DTX2 attenuates Lenvatinib-induced ferroptosis by suppressing docosahexaenoic acid biosynthesis through HSD17B4-dependent peroxisomal beta-oxidation in hepatocellular carcinoma[J]. *Drug Resist Updat*, 2025,81(8):1012-1024. DOI: 10.1016/j.drug.2025.101224.
- [15] Djerir B, Marois I, Dubois JC, et al. An E3 ubiquitin ligase localization screen uncovers DTX2 as a novel ADP-ribosylation-dependent regulator of DNA double-strand break repair [J]. *J Biol Chem*, 2024,300(8):1075-1085. DOI: 10.1016/j.jbc.2024.107545.
- [16] Kadamb R, Leibovitch BA, Farias EF, et al. Invasive phenotype in triple negative breast cancer is inhibited by blocking SIN3A-PF1 interaction through KLF9 mediated repression of ITGA6 and ITGB1 [J]. *Transl Oncol*, 2022,16(8):1013-1020. DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101320.
- [17] Wu G, Suo C, Yang Y, et al. MYC promotes cancer progression by modulating m(6) A modifications to suppress target gene translation [J]. *EMBO Rep*, 2021,22(3):51519-51526. DOI: 10.15252/embr.202051519.
- [18] Kong Y, Jiang R, Zhou H, et al. PHF12 regulates HDAC1 to promote tumorigenesis via EGFR/AKT signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. *J Transl Med*, 2024,22(1):689-696. DOI: 10.1186/s12967-024-05488-x.
- [19] Li H, Zhao Q, Tang Z. LncRNA RP11-116G8.5 promotes the progression of lung squamous cell carcinoma through sponging miR-3150b-3p/miR-6870-5p to upregulate PHF12/FOXP4 [J]. *Pathol Res Pract*, 2021,226(5):1535-1546. DOI: 10.1016/j.prp.2021.153566.

(收稿日期:2025-09-25)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.005

论著 · 临床

血清 DGLA、IGFBP5 在急性心肌梗死合并心源性休克患者中的表达及临床意义

热米拉·依布拉音, 再努热木·艾则孜, 哈斯达尔·米地里别克, 巩亚楠, 李艳红



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82460099)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院医学检验中心(热米拉·依布拉音, 巩亚楠, 李艳红), 急诊内科(再努热木·艾则孜), 心脏内科(哈斯达尔·米地里别克)

通信作者: 李艳红, E-mail: duwuzhe369691736@163.com

【摘要】目的 探讨血清二高- γ -亚麻酸(DGLA)、胰岛素样生长因子结合蛋白5(IGFBP5)在急性心肌梗死合并心源性休克(AMICS)患者中的表达及临床意义。**方法** 前瞻性选取2023年1月—2025年5月新疆医科大学第一附属医院心脏内科收治的AMICS患者184例为AMICS组,根据入院30d内预后将AMICS患者分为死亡亚组73例与存活亚组111例,另按照2:1比例选取同期单纯AMI患者92例为单纯AMI组。采用酶联免疫吸附法检测血清DGLA、IGFBP5水平,计算AMICS患者主动脉内球囊反搏-休克II(IABP-SHOCK II)积分;Pearson相关分析AMICS患者血清DGLA、IGFBP5水平与IABP-SHOCK II积分的相关性;多因素Logistic回归分析AMICS患者预后死亡的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清DGLA、IGFBP5水平对AMICS患者预后死亡的预测价值。**结果** 与单纯AMI组比较,AMICS组血清DGLA水平降低,IGFBP5水平升高($t/P=12.020/<0.001, 12.938/<0.001$);AMICS患者血清DGLA与IABP-SHOCK II积分呈负相关($r/P=-0.796/<0.001$),IGFBP5水平与IABP-SHOCK II积分呈正相关($r/P=0.748/<0.001$);与存活亚组比较,死亡亚组血清DGLA水平降低,IGFBP5水平升高($t/P=53.294/<0.001, 5.723/<0.001$);多因素Logistic回归分析结果显示,IABP-SHOCK II积分高、BLA高、NT-proBNP高、IGFBP5高为AMICS患者预后死亡的独立危险因素[OR(95%CI)=2.064(1.319~3.230)、1.392(1.091~1.775)、1.024(1.009~1.038)、1.004(1.002~1.006)],DGLA高为独立保护因素[OR(95%CI)=0.804(0.725~0.892)];血清DGLA、IGFBP5水平单独及二者联合预测AMICS患者预后死亡的AUC分别为0.786、0.801、0.870,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=3.261/0.001, 3.058/0.002$)。**结论** AMICS患者血清DGLA水平降低、IGFBP5水平升高与预后不良密切相关,二者联合检测对AMICS患者预后具有较高的预测效能。

【关键词】 急性心肌梗死;心源性休克;二高- γ -亚麻酸;胰岛素样生长因子结合蛋白5;预后**【中图分类号】** R542.2⁺2;R541.6⁺4 **【文献标识码】** A**Serum DGLA and IGFBP5 expression and their clinical significance in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock** Remila Yibulayin*, Zainuremu Aizezi, Hasidaer Midilibieke, Gong Yanan, Li Yanhong.

*Medical Laboratory Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830000, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82460099)

Corresponding author: Li Yanhong, E-mail: duwuzhe369691736@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression and clinical significance of serum dihomo- γ -linolenic acid (DGLA) and insulin-like growth factor binding protein 5 (IGFBP5) in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (AMICS). **Methods** A total of 184 AMICS patients admitted to the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2023 to May 2025 were prospectively enrolled as the AMICS group, along with 92 contemporaneous patients with AMI alone as the control group (2:1 ratio). Serum levels of DGLA and IGFBP5 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. The intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) score was calculated for AMICS patients, and correlations with serum DGLA and IGFBP5 were analyzed using Pearson correlation analysis. Based on 30-day outcomes after admission, AMICS patients were divided into survival and death groups. Prognostic factors and the predictive performance of serum DGLA and IGFBP5 were analyzed. **Results** Compared with AMI patients, AMICS patients had significantly lower serum DGLA levels and significantly higher IGFBP5 levels (both $P<0.05$). Serum

DGLA was negatively correlated with IABP-SHOCK II score, while IGFBP5 was positively correlated ($r = -0.796, 0.748$, both $P < 0.001$). The 30-day mortality rate of AMICS patients was 39.67% (73/184). Compared with survivors, the death group showed significantly lower DGLA levels and significantly higher IGFBP5 levels (both $P < 0.05$). Increased IABP-SHOCK II score ($OR = 2.064, 95\% CI: 1.319 - 3.230, P = 0.002$), lactate ($OR = 1.392, 95\% CI: 1.091 - 1.775, P = 0.008$), NT-proBNP ($OR = 1.024, 95\% CI: 1.009 - 1.038, P = 0.001$), and IGFBP5 ($OR = 1.004, 95\% CI: 1.002 - 1.006, P = 0.001$) were independent risk factors for mortality, while elevated DGLA ($OR = 0.804, 95\% CI: 0.725 - 0.892, P < 0.001$) was an independent protective factor. The area under the ROC curve (AUC) for predicting mortality using serum DGLA, IGFBP5, and their combination were 0.786, 0.801, and 0.870, respectively, with sensitivities of 0.753, 0.807, and 0.785, and specificities of 0.670, 0.626, and 0.835. The combined prediction outperformed either marker alone (both $P < 0.05$). **Conclusion** In AMICS patients, decreased serum DGLA and increased IGFBP5 levels are independently associated with poor prognosis. The combination of serum DGLA and IGFBP5 provides superior prognostic predictive value compared with either marker alone.

【Key words】 Acute myocardial infarction; Cardiogenic shock; Dihomo- γ -linolenic acid; Insulin-like growth factor binding protein 5; Prognosis

心源性休克(cardiogenic shock, CS)是一种严重的临床综合征,以心排量显著下降、组织器官灌注不足及全身微循环功能障碍为特征,其中急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是其最常见的诱因^[1-2]。AMI合并CS(AMI complicated by cardiogenic shock, AMICS)患者30 d病死率高达40%~50%,严重威胁患者生命^[3-4]。因此,早期识别高危患者并实施干预至关重要。二高- γ -亚麻酸(dihomo- γ -linolenic acid, DGLA)作为一种 ω -6多不饱和脂肪酸,具有调节炎症反应、改善血管功能及心肌保护等潜在作用^[5]。Nilsen等^[6]报道,较高的红细胞DGLA水平与急性冠状动脉综合征患者心血管事件风险呈负相关。胰岛素样生长因子结合蛋白5(insulin-like growth factor binding protein 5, IGFBP5)是一种多功能蛋白,可通过调控多条信号通路参与心肌凋亡及纤维化过程^[7]。Zhu等^[8]报道,血清IGFBP5水平升高与AMI患者短期心血管事件风险增加相关。然而,目前关于AMICS患者血清DGLA、IGFBP5水平变化及其临床意义的研究仍较为缺乏。因此,本研究旨在探讨AMICS患者血清DGLA、IGFBP5水平及其与预后的关系,以期改善预后提供理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 前瞻性选取2023年1月—2025年5月新疆医科大学第一附属医院心脏内科收治的AMICS患者184例(AMICS组),男97例,女87例;年龄33~86(63.82 \pm 11.70)岁;体质指数19.83~30.45(25.08 \pm 2.12)kg/m²;AMI类型:ST段抬高型76例,非ST段抬高型108例;主动脉内球囊反搏-休克II(intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock II, IABP-SHOCK II)积分2~9(5.79 \pm 1.99)分^[9]。另按照2:1比例选取同期单纯AMI患者92例(单纯AMI组),男

51例,女41例;年龄30~84(62.77 \pm 10.36)岁;体质指数19.77~30.30(24.87 \pm 2.20)kg/m²;AMI类型:ST段抬高型34例,非ST段抬高型58例。2组性别、年龄、体质指数、AMI类型比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准(20221021003),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有完整的临床资料;②年龄>18岁;③AMICS患者为初诊,符合《急性心肌梗死合并心源性休克诊断和治疗中国专家共识(2021)》^[10]诊断标准。(2)排除标准:①合并其他心脏疾病者,如心力衰竭、先天性心脏病、心脏瓣膜病等;②恶性肿瘤患者;③冠状动脉介入史或心脏手术史;④其他原因所致CS;⑤血液系统疾病患者;⑥自身免疫性疾病患者或近1个月内使用免疫抑制剂;⑦妊娠及哺乳期妇女。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集AMICS患者临床资料,包含性别、年龄、体质指数、AMI类型、生命体征(心率、血压、平均动脉压、呼吸频率、体温、血氧饱和度)、基础疾病、入院时实验室指标[白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)、白蛋白(Alb)、FPG、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、总胆红素(TBil)、SCr、BLA、心肌肌钙蛋白I(cTnI)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、C反应蛋白(CRP)]和治疗方式(冠状动脉旁路移植术、经皮冠状动脉介入治疗、有创机械通气、肾上腺素、去甲肾上腺素)等。

1.3.2 血清DGLA、IGFBP5水平检测:于所有患者入院时采集静脉血3 ml,离心提取血清,采用酶联免疫吸附法检测DGLA(南京博研生物科技有限公司,货号:BYmab-06193)、IGFBP5(上海科顺生物科技有限公

司,货号:KS015377)水平,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.3 IABP-SHOCK II 积分计算:AMICS 患者入院后计算 IABP-SHOCK II 积分,包括 6 个项目:血乳酸(BLA)>5 mmol/L(2 分)、介入术后血流心肌梗死溶栓试验分级<3 级(2 分)、血肌酐(SCr)>132.6 μmol/L(1.5 mg/dl, 1 分)、入院时空腹血糖(FPG)>10.6 mmol/L(1 分)、陈旧卒中(2 分)、年龄>73 岁(1 分),总分值 0~9 分,得分越高提示预后越差^[9]。

1.3.4 预后评估及分组:根据 AMICS 患者入院 30 d 内预后分为死亡亚组 73 例与存活亚组 111 例。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件进行统计学分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用χ²检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;Pearson 相关分析 AMICS 患者血清 DGLA、IGFBP5 水平与 IABP-SHOCK II 积分的相关性;多因素 Logistic 回归分析 AMICS 患者预后死亡的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 DGLA、IGFBP5 水平对 AMICS 患者预后死亡的预测价值。*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 DGLA、IGFBP5 水平比较 与单纯 AMI 组比较,AMICS 组血清 DGLA 水平降低,IGFBP5 水平升高(*P*<0.01),见表 1。

表 1 单纯 AMI 组与 AMICS 组患者血清 DGLA、IGFBP5 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum DGLA and IGFBP5 levels between AMI group and AMICS group

组别	例数	DGLA(mg/L)	IGFBP5(μg/L)
单纯 AMI 组	92	45.61±12.51	505.56±130.83
AMICS 组	184	28.61±6.65	861.18±291.80
<i>t</i> 值		12.020	12.938
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 AMICS 患者血清 DGLA、IGFBP5 水平与 IABP-SHOCK II 积分的相关性 Pearson 相关分析显示,AMICS 患者血清 DGLA 与 IABP-SHOCK II 积分呈负相关(*r/P* = -0.796/<0.001),IGFBP5 水平与 IABP-SHOCK II 积分呈正相关(*r/P* = 0.748/<0.001)。

2.3 不同预后 AMICS 患者临床资料比较 AMICS 患者 184 例入院 30 d 内病死率为 39.67%(73/184)。与存活亚组比较,死亡亚组 IABP-SHOCK II 积分、BLA、cTnI、NT-proBNP、IGFBP5 水平升高,DGLA 水平降低(*P*<0.01),见表 2。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 AMICS 患者预后死亡的影响因素 以 AMICS 患者预后(死亡/存活 = 1/0)为因变量,以 IABP-SHOCK II 积分、BLA、cTnI、NT-proBNP(原值除以 100 后代入)、DGLA、IGFBP5(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:IABP-SHOCK II 积分高、BLA 高、IGFBP5 高为 AMICS 患者预后死亡的独立危险因素,DGLA 高为独立保护因素(*P*<0.01),见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 AMICS 患者预后死亡的影响因素

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of prognosis in patients with AMICS

变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
常量	-2.813	2.274	1.529	0.216	0.060	-
IABP-SHOCK II 积分高	0.725	0.229	10.058	0.002	2.064	1.319~3.230
BLA 高	0.331	0.124	7.092	0.008	1.392	1.091~1.775
cTnI 高	0.128	0.090	2.026	0.155	1.137	0.953~1.356
NT-proBNP 高	0.024	0.007	10.679	0.001	1.024	1.009~1.038
DGLA 高	-0.218	0.053	16.866	<0.001	0.804	0.725~0.892
IGFBP5 高	0.004	0.001	11.007	0.001	1.004	1.002~1.006

2.5 血清 DGLA、IGFBP5 水平对 AMICS 患者预后死亡的预测价值 绘制血清 DGLA、IGFBP5 水平预测 AMICS 患者预后死亡的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 DGLA、IGFBP5 水平单独及二者联合预测 AMICS 患者预后死亡的 AUC 分别为 0.786、0.801、0.870,二者联合优于各自单独预测效能(*Z/P* = 3.261/0.001、3.058/0.002),见表 4、图 1。

表 4 血清 DGLA、IGFBP5 水平对 AMICS 患者预后死亡的预测价值

Tab.4 Predictive value of serum DGLA and IGFBP5 levels for mortality in patients with AMICS

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
DGLA	27.76 mg/L	0.786	0.720~0.843	0.753	0.670	0.423
IGFBP5	913.14 μg/L	0.801	0.736~0.856	0.807	0.626	0.433
二者联合		0.870	0.813~0.915	0.785	0.835	0.620

3 讨论

AMICS 是由 AMI 引起心脏泵血功能急剧下降而导致的危重综合征,主要特点为心力衰竭伴全身组织灌注不足,常导致肝、肾、脑等多器官损伤,尽管近年来心肺辅助、血流动力学支持及早期血运重建等措施取得一定进展,但 AMICS 整体死亡率仍居高不下,严重威胁患者生命安全^[11-12]。本研究中 AMICS 患者 30 d

表 2 存活亚组与死亡亚组 AMICS 患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data between survival subgroup and death subgroup of AMICS patients

项 目	存活亚组 (n=111)	死亡亚组 (n=73)	χ^2/t 值	P 值	
男 [例 (%)]	54 (48.65)	43 (58.90)	1.858	0.173	
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	62.18 \pm 11.65	65.42 \pm 11.58	1.894	0.060	
体质量指数 ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	25.22 \pm 2.19	24.93 \pm 2.05	0.942	0.347	
AMI 类型 [例 (%)]	ST 段抬高型	44 (39.64)	32 (43.84)	0.320	0.572
	非 ST 段抬高型	67 (60.36)	41 (56.16)		
生命体征 ($\bar{x}\pm s$)	心率 (次/min)	92.69 \pm 24.18	95.98 \pm 20.32	0.999	0.319
	收缩压 (mmHg)	104.67 \pm 21.32	102.01 \pm 18.02	0.913	0.363
	舒张压 (mmHg)	67.64 \pm 12.89	66.91 \pm 14.27	0.361	0.719
	平均动脉压 (mmHg)	78.86 \pm 16.64	77.48 \pm 14.65	0.594	0.553
	呼吸频率 (次/min)	19.89 \pm 4.12	20.45 \pm 4.68	0.863	0.389
	体温 (°C)	36.49 \pm 0.58	36.65 \pm 0.57	1.857	0.065
	血氧饱和度 (%)	95.93 \pm 1.84	95.12 \pm 3.93	1.809	0.073
基础疾病 [例 (%)]	高血压	32 (28.83)	30 (41.10)	2.966	0.085
	糖尿病	30 (27.03)	29 (39.73)	3.260	0.071
IABP-SHOCK II 积分 ($\bar{x}\pm s$, 分)	4.95 \pm 1.68	6.34 \pm 2.48	4.534	<0.001	
实验室指标 ($\bar{x}\pm s$)	WBC ($\times 10^9/L$)	10.76 \pm 3.80	11.82 \pm 4.57	1.705	0.090
	PLT ($\times 10^9/L$)	209.05 \pm 73.13	186.95 \pm 84.60	1.894	0.060
	Hb (g/L)	119.24 \pm 25.39	115.29 \pm 29.90	0.966	0.335
	Alb (g/L)	32.65 \pm 6.21	31.33 \pm 5.78	1.495	0.137
	FPG (mmol/L)	9.10 \pm 4.26	10.15 \pm 4.82	1.566	0.119
	APTT (s)	37.60 \pm 18.54	37.23 \pm 14.77	0.151	0.880
	PT (s)	16.15 \pm 4.25	17.56 \pm 8.12	1.483	0.140
	TBil (μ mol/L)	26.90 \pm 9.22	29.74 \pm 10.69	1.918	0.057
	SCr (μ mol/L)	144.95 \pm 46.87	152.45 \pm 53.38	1.005	0.316
	BLA (mmol/L)	2.67 \pm 0.99	5.56 \pm 1.96	13.196	<0.001
	cTnI (μ g/L)	3.97 \pm 1.46	5.09 \pm 1.79	4.649	<0.001
	NT-proBNP (ng/L)	5 491.43 \pm 1 907.93	9 808.17 \pm 3 300.65	11.227	<0.001
	CRP (mg/L)	54.14 \pm 18.36	59.28 \pm 21.18	1.747	0.082
	治疗方式 [例 (%)]	冠状动脉旁路移植术	11 (9.91)	5 (6.85)	0.520
经皮冠状动脉介入治疗		34 (30.63)	24 (32.88)	0.103	0.748
有创机械通气		43 (38.74)	35 (47.95)	1.528	0.216
肾上腺素		9 (8.11)	11 (15.07)	2.202	0.138
去甲肾上腺素		43 (38.74)	31 (42.47)	0.254	0.614
DGLA ($\bar{x}\pm s$, mg/L)	30.58 \pm 10.61	25.62 \pm 8.97	53.294	<0.001	
IGFBP5 ($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	760.86 \pm 256.52	1 013.72 \pm 341.71	5.723	<0.001	

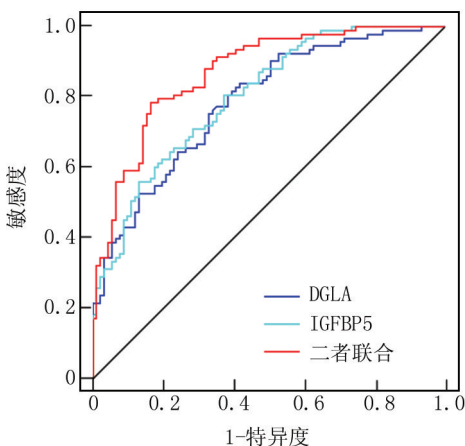


图 1 血清 DGLA、IGFBP5 水平预测 AMICS 患者预后死亡的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum DGLA and IGFBP5 levels in predicting mortality of AMICS patients

病死率为 39.67%，与刘亮等^[13]报道的 36.1% 相近，提示 AMICS 患者短期预后差。IABP-SHOCK II 评分虽然对预后具有一定预测价值，但涉及多项动态参数，存在操作复杂、实时性不足及依赖临床条件等局限，难以满足 AMICS 的早期快速评估需求^[14]。因此，亟需寻找简便且敏感的血清学标志物，帮助早期识别高危患者并指导精准干预。

DGLA 是一种分子结构为 20 碳 3 双键的 ω -6 多不饱和脂肪酸，具有抗炎、抗凋亡、扩张血管、抗血小板聚集、心肌保护等多重心血管保护作用^[5]。实验显示，PGE1 能通过抑制线粒体介导的心肌细胞凋亡，减轻大鼠心脏骤停后心肌功能障碍^[15]。抑制大鼠心脏中 DGLA 代谢物 P4502J 产生，可减弱其对心脏抗炎、抗血小板和扩血管的保护作用，从而加剧索拉非尼诱

导的心肌损伤^[16]。在急性冠状动脉综合征中, DGLA 及其代谢物 12-羟基二十碳三烯酸能通过抑制炎症反应和抗血小板聚集作用, 发挥抗炎和抗血栓作用^[17]。既往临床研究也提示, DGLA 水平与心血管疾病预后密切相关^[18]。同时 Villamor 等^[19]指出, 血清 DGLA 水平升高与登革热进展为休克综合征的风险呈负相关。但关于血清 DGLA 水平对 AMICS 患者的临床意义尚未可知。本研究发现, AMICS 患者血清 DGLA 水平降低, 与 IABP-SHOCK II 积分呈负相关, 血清 DGLA 水平高为 AMICS 患者死亡的独立危险因素。其原因可能为, 血清 DGLA 水平升高可促进 PGE1、P4502J、12-羟基二十碳三烯酸等多种生物活性物质的生成, 通过抑制炎症细胞因子释放, 减轻心肌及其他组织器官炎症损伤, 从而改善预后^[15-16, 20]。同时, DGLA 代谢产物可诱导血管扩张, 改善心肌及其他组织器官的组织灌注, 并通过抗凋亡作用减少细胞凋亡, 从而缓解休克所致的多组织器官低灌注损伤及功能衰竭, 降低 AMICS 患者死亡风险^[21]。此外, DGLA 代谢产物还可抑制血小板聚集, 降低微血栓形成和血流动力学异常, 进一步增强组织灌注, 改善 AMICS 患者预后^[17, 22]。

IGFBP5 是由心肌、骨骼肌等组织表达的一种胰岛素样生长因子 (IGF) 结合蛋白, 其主要功能是结合 IGF-1、IGF-2, 调节其在细胞外的稳定性、分布和活性, 同时能通过 IGF 依赖性和非 IGF-1 依赖性作用调控多条信号通路, 促进心肌凋亡及纤维化^[7]。实验显示, IGFBP5 在 AMI 小鼠中高表达, 心脏特异性 IGFBP5 敲低能通过 IGF-1 受体/蛋白激酶 B 信号通路抑制心肌细胞凋亡^[23]。IGFBP5 能与活化 T 细胞核因子 4 相互作用, 刺激微纤维相关蛋白 5 转录, 从而促进心脏纤维化^[24]。尽管 Zhu 等^[8]指出, 血清 IGFBP5 水平高是 AMI 患者主要心血管不良事件的独立影响因素, 但关于血清 IGFBP5 水平对 AMICS 患者的临床意义尚未可知。本研究发现, AMICS 患者血清 IGFBP5 水平升高, 与 IABP-SHOCK II 积分呈正相关, 血清 IGFBP5 水平高为 AMICS 患者死亡的独立危险因素。其原因可能为, IGFBP5 能通过 IGF-1 抑制蛋白激酶 B 细胞存活通路, 上调促凋亡分子诱导心肌细胞凋亡, 并通过刺激成纤维细胞增殖和活化, 促进心肌纤维化, 加剧全身血流动力学异常和全身灌注不足, 增加 AMICS 患者死亡风险^[23-25]。同时, IGFBP5 还能激活核因子- κ B 等信号通路, 上调炎症细胞因子, 通过炎症反应加剧心肌及多组织器官损害, 进一步增加死亡风险^[26]。

本研究还发现, 除 IABP-SHOCK II 积分高外, BLA 高为 AMICS 患者死亡的独立危险因素。乳酸是组织

缺氧和厌氧代谢的产物, AMICS 患者心排血量下降导致组织低灌注, 使乳酸在血液中积累, BLA 升高反映全身组织氧供不足和微循环障碍, 可引起多器官功能障碍, 从而增加死亡风险^[27]; NT-proBNP 是心室受压和心肌牵拉的标志物, 其升高反映心肌损伤加重, 从而增加死亡风险^[28]。本研究 ROC 曲线显示, 血清 DGLA、IGFBP5 水平及二者联合预测 AMICS 患者死亡的 AUC 分别为 0.786、0.801、0.870, 敏感度分别为 0.753、0.807、0.785, 特异度分别为 0.670、0.626、0.835, 二者联合预测 AMICS 患者死亡的效能优于血清 DGLA、IGFBP5 水平单独预测。这提示血清 DGLA、IGFBP5 水平有助于预测 AMICS 患者预后, 且血清 DGLA、IGFBP5 水平联合具备更高的预测效能。

4 结 论

综上所述, 血清 DGLA 水平降低和 IGFBP5 水平升高与 AMICS 患者预后不良有关, 二者联合对预后的预测效能较高。但本研究为单中心、小样本研究, 样本量相对有限, 地区与人群特异性可能导致选择偏倚, 影响结果的外部推广性。其次, 本研究仅在患者入院时进行单次血清检测, 不能反映 DGLA、IGFBP5 水平在病情进展、治疗干预及休克逆转过程中的变化趋势及其机制。此外, 尽管统计分析中已纳入主要临床变量, 但仍可能存在未被识别或无法完全控制的潜在混杂因素, 可能对 DGLA、IGFBP5 水平造成影响。未来研究可通过多中心大样本研究提高结果的代表性与稳定性; 同时结合动态监测、代谢组学及多组学技术, 深入阐明 DGLA、IGFBP5 在 AMICS 发生发展中的分子机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

热米拉·依布拉音:设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 再努热木·艾则孜:分析试验数据, 论文修改; 哈斯达尔·米地里别克:实施研究过程, 资料搜集整理; 巩亚楠:进行统计学分析; 李艳红:分析试验数据, 论文审核

参 考 文 献

- [1] 国家心血管病中心, 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2024 概要 [J]. 中国循环杂志, 2025, 40 (6): 521-559. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2025.06.001.
- [2] Sinha SS, Morrow DA, Kapur NK, et al. 2025 concise clinical guidance: An ACC expert consensus statement on the evaluation and management of cardiogenic shock: A report of the American college of cardiology solution set oversight committee [J]. J Am Coll Cardiol, 2025, 85 (16): 1618-1641. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.02.018.
- [3] Shen C, Wang S, Huo R, et al. Comparison of machine learning and nomogram to predict 30-day in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction combined with cardiogenic shock: A ret-

- rospective study based on the eICU-CRD and MIMIC-IV databases [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2025, 25 (1) : 197. DOI: 10.1186/s12872-025-04628-5.
- [4] Jung RG, Stotts C, Gupta A, et al. Prognostic factors associated with mortality in cardiogenic shock-a systematic review and meta-analysis [J]. *NEJM Evid*, 2024, 3 (11) : EVIDoa2300323. DOI: 10.1056/EVIDoa2300323.
- [5] Mustonen AM, Nieminen P. Dihomo- γ -linolenic acid (20;3n-6)-metabolism, derivatives, and potential significance in chronic inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (3) : 2116. DOI: 10.3390/ijms24032116.
- [6] Nilsen DWT, Aarsetoy H, Poenitz V, et al. Dihomo-gammalinolenic acid (DGLA) is inversely related to risk for cardiac death and cardiovascular events during 2 years follow-up after admission for an acute coronary syndrome [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2025, 205 : 102684. DOI: 10.1016/j.plefa.2025.102684.
- [7] Duan C, Allard JB. Insulin-like growth factor binding protein-5 in physiology and disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11 : 100. DOI: 10.3389/fendo.2020.00100.
- [8] Zhu Q, Cheang I, Guo Q, et al. Serum IGFBP5 as a predictor of major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2024, 411 : 132268. DOI: 10.1016/j.ijcard.2024.132268.
- [9] Pöss J, Köster J, Fuernau G, et al. Risk stratification for patients in cardiogenic shock after acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69 (15) : 1913-1920. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.027.
- [10] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心肌梗死合并心源性休克诊断和治疗中国专家共识 (2021) [J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50 (3) : 231-242. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20210706-00574.
- [11] 刘玉兰, 黄方洋. 急性心肌梗死合并心源性休克的诊疗进展 [J]. *国际心血管病杂志*, 2025, 52 (4) : 213-216. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2025.04.002.
- [12] Brush JE Jr, Harper AM, Kohan LC, et al. Real-world interventional outcomes for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction [J]. *Am Heart J Plus*, 2025, 53 : 100540. DOI: 10.1016/j.ahjo.2025.100540.
- [13] 刘亮, 肖浩, 崔晓磊, 等. 急性心肌梗死合并心源性休克患者预后因素分析 97 例 [J/OL]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2024, 18 (2) : 183-189. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2024.02.012.
- [14] Peters EJ, Kunkel JB, Bogerd M, et al. Development and validation of a risk score in acute myocardial infarction-related cardiogenic shock [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2025, 14 (6) : 327-341. DOI: 10.1093/ehjacc/zuaf043.
- [15] Su C, Fan X, Xu F, et al. Prostaglandin E1 attenuates post-cardiac arrest myocardial dysfunction through inhibition of mitochondria-mediated cardiomyocyte apoptosis [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23 (2) : 110. DOI: 10.3892/mmr.2020.11749.
- [16] Zhang Y, Yao B, Guo Y, et al. Sorafenib reduces the production of epoxyeicosatrienoic acids and leads to cardiac injury by inhibiting CYP2J in rats [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 223 : 116169. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116169.
- [17] Cebo M, Ditttrich K, Fu X, et al. Platelet ACKR3/CXCR7 favors antiplatelet lipids over an atherothrombotic lipidome and regulates thromboinflammation [J]. *Blood*, 2022, 139 (11) : 1722-1742. DOI: 10.1182/blood.2021013097.
- [18] Nilsen DWT, Myhre PL, Kalstad A, et al. Serum levels of Dihomo-gamma (γ)-linolenic acid (DGLA) are inversely associated with linoleic acid and total death in elderly patients with a recent myocardial infarction [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (10) : 3475. DOI: 10.3390/nu13103475.
- [19] Villamor E, Villar LA, Lozano-Parra A, et al. Serum fatty acids and progression from dengue fever to dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome [J]. *Br J Nutr*, 2018, 120 (7) : 787-796. DOI: 10.1017/S0007114518002039.
- [20] Kologrivova I, Kercheva M, Pantelev O, et al. The role of inflammation in the pathogenesis of cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction: A narrative review [J]. *Biomedicines*, 2024, 12 (9) : 2073. DOI: 10.3390/biomedicines12092073.
- [21] Mitchell JA, Kirkby NS, Ahmetaj-Shala B, et al. Cyclooxygenases and the cardiovascular system [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 217 : 107624. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107624.
- [22] Sarma D, Jentzer JC. Cardiogenic shock: Pathogenesis, classification, and management [J]. *Crit Care Clin*, 2024, 40 (1) : 37-56. DOI: 10.1016/j.ccc.2023.05.001.
- [23] Zhu Q, Lu X, Chen M, et al. IGFBP5 affects cardiomyocyte survival and functional recovery in mice following myocardial ischemia [J]. *Commun Biol*, 2024, 7 (1) : 1594. DOI: 10.1038/s42003-024-07304-0.
- [24] Zhao Q, Shao T, Huang S, et al. The insulin-like growth factor binding protein-microfibrillar associated protein-sterol regulatory element binding protein axis regulates fibroblast-myofibroblast transition and cardiac fibrosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181 (15) : 2492-2508. DOI: 10.1111/bph.16314.
- [25] Li Y, Ni SH, Liu X, et al. Crosstalk between endothelial cells with a non-canonical EndoMT phenotype and cardiomyocytes/fibroblasts via IGFBP5 aggravates TAC-induced cardiac dysfunction [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 966 : 176378. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176378.
- [26] Fan Y, Wu YJ, Guo K, et al. Interaction with IGF1 overrides ANXA2-mediated anti-inflammatory functions of IGFBP5 in vivo [J]. *Front Immunol*, 2025, 15 : 1539317. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1539317.
- [27] 马健, 董霞, 王宝珠, 等. 急性心肌梗死合并心源性休克患者经 PCI 治疗后院内死亡的高危因素分析 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2025, 20 (6) : 706-709, 714. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2025.06.002.
- [28] 邢颖, 史坚, 张冬芹, 等. 血浆活化蛋白 C 和 sTM 与急性心肌梗死合并心源性休克患者院内结局的关系 [J]. *临床急诊杂志*, 2024, 25 (12) : 639-645. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2024.12.004.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.006

论著 · 临床

血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平与心房颤动患者射频消融术后复发的相关性及其预测意义

张佰爽, 谭春森, 高一飞, 李彩莹



基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研课题项目(2023-262)

作者单位: 150088 哈尔滨, 北大荒集团总医院心血管二科

通信作者: 张佰爽, E-mail: erylvn7@163.com

【摘要】 目的 探究心房颤动(AF)患者血清核因子E2相关因子2(Nrf2)、单核细胞趋化蛋白诱导蛋白1(MCPIP1)、溴结构域蛋白4(BRD4)水平与射频消融术(RFA)后复发的相关性及其预测意义。方法 选取2023年7月—2024年7月北大荒集团总医院心血管二科收治的AF患者136例为AF组,根据RFA后复发情况分为复发亚组($n=52$)与非复发亚组($n=84$),另选取同期医院健康体检者136例为NC组。采用ELISA法检测血清Nrf2、MCPIP1、BRD4水平;多因素Logistic回归模型筛选影响AF患者RFA后复发的相关因素;基于受试者工作特征(ROC)曲线探究血清Nrf2、MCPIP1、BRD4水平对AF患者RFA后复发的预测价值;决策曲线分析(DCA)联合预测模型的临床实用价值。结果 与NC组比较,AF组患者血清Nrf2水平降低,血清MCPIP1、BRD4水平升高($t/P=8.026/<0.001$ 、 $12.905/<0.001$ 、 $12.889/<0.001$);与非复发亚组比较,复发亚组心率快、左心房内径(LAD)大,血清Nrf2水平降低,血清MCPIP1与BRD4水平升高($t/P=6.075/<0.001$ 、 $4.944/<0.001$ 、 $6.596/<0.001$ 、 $8.550/<0.001$ 、 $7.507/<0.001$);心率快、LAD大、MCPIP1高、BRD4高是AF患者RFA后复发的危险因素[$OR(95\%CI)=1.083(1.023\sim 1.145)$ 、 $1.165(1.055\sim 1.287)$ 、 $4.746(1.765\sim 12.763)$ 、 $4.385(1.681\sim 11.439)$],Nrf2高是保护因素[$OR(95\%CI)=0.036(0.005\sim 0.250)$];血清Nrf2、MCPIP1、BRD4水平及三者联合预测AF患者RFA后复发的AUC分别为0.813、0.820、0.819、0.921,且三者联合预测的AUC显著高于其各自单独预测($Z/P=2.560/0.010$ 、 $2.300/0.021$ 、 $2.323/0.020$);在高风险阈值0.07~0.84范围内,血清Nrf2、MCPIP1、BRD4水平联合模型预测AF患者RFA后复发的净获益率高于单独预测。结论 AF患者血清Nrf2水平下调,血清MCPIP1、BRD4水平上调,与患者RFA后复发紧密相关,且能够作为预测AF患者术后复发的生物标志物。

【关键词】 心房颤动;射频消融术;复发;核因子E2相关因子2;单核细胞趋化蛋白诱导蛋白1;溴结构域蛋白4**【中图分类号】** R541.7⁺5 **【文献标识码】** A**Correlation and predictive significance of serum Nrf2, MCPIP1 and BRD4 expression with postoperative recurrence in atrial fibrillation patients undergoing radiofrequency ablation** Zhang Baishuang, Tan Chunmiao, Gao Yifei, Li Caiying. The Second Department of Cardiovascular Disease, Beidahuang Group General Hospital, Heilongjiang, Harbin 150088, China

Funding program: Research Project of the Health Commission of Heilongjiang Province (2023-262)

Corresponding author: Zhang Baishuang, E-mail: erylvn7@163.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation and predictive significance of serum nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2), monocyte chemoattractant protein-induced protein 1 (MCPIP1), and bromodomain-containing protein 4 (BRD4) expression with postoperative recurrence in patients with atrial fibrillation (AF) undergoing radiofrequency ablation (RFA). **Methods** From July 2023 to July 2024, 136 patients with atrial fibrillation (AF) admitted to the Second Department of Cardiovascular Medicine, Beidahuang Group General Hospital were selected as the AF group. According to the recurrence status after radiofrequency ablation (RFA), they were further divided into a recurrence subgroup ($n=52$) and a non-recurrence subgroup ($n=84$). Meanwhile, 136 healthy individuals who underwent physical examinations at the same hospital during the same period were enrolled as the normal control (NC) group. ELISA method was implemented to detect serum Nrf2, MCPIP1, and BRD4 levels. Multi-factor Logical regression analysis was applied to identify factors related to post-RFA recurrence in AF patients. ROC curve analysis was used to explore the predictive value of serum Nrf2, MCPIP1 and BRD4. DCA was performed

to assess the clinical utility of the combined model. **Results** Compared with the NC group, the AF group had a lower serum Nrf2 level and higher serum MCP1P1 and BRD4 levels ($t/P=8.026/<0.001$, $t/P=12.905/<0.001$, $t/P=12.889/<0.001$). Compared with the non-recurrence subgroup, the recurrence subgroup showed a decreased serum Nrf2 level, as well as increased left atrial diameter (LAD), heart rate, and serum levels of MCP1P1 and BRD4 ($t/P=6.596/<0.001$, $t/P=6.705/<0.001$, $t/P=4.944/<0.001$, $t/P=8.550/<0.001$, $t/P=7.507/<0.001$). Multivariate analysis revealed that larger LAD, faster heart rate, and higher serum levels of MCP1P1 and BRD4 were risk factors for post-RFA recurrence in AF patients, while higher serum Nrf2 level was a protective factor [odds ratio (95% confidence interval) = 1.165 (1.055–1.287), 1.083 (1.023–1.145), 4.746 (1.765–12.763), 4.385 (1.681–11.439), 0.036 (0.005–0.250)]. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of serum Nrf2, MCP1P1, BRD4 alone, and their combination for predicting post-RFA recurrence in AF patients was 0.813, 0.820, 0.819, and 0.921, respectively. Notably, the combined AUC was significantly higher than that of each single indicator ($Z/P=2.560/0.010$, $Z/P=2.300/0.021$, $Z/P=2.323/0.020$). Within the high-risk threshold range of 0.07~0.84, the combined model of serum Nrf2, MCP1P1, and BRD4 levels had a higher net benefit rate in predicting recurrence in AF patients after post-RFA recurrence than their individual predictions. **Conclusion** In AF patients, serum Nrf2 level is downregulated, while serum MCP1P1 and BRD4 levels are upregulated. They are closely related to recurrence post-RFA recurrence and can serve as biomarkers for predicting postoperative recurrence in AF patients.

【Key words】 Atrial fibrillation; Radiofrequency ablation; Postoperative recurrence; Nuclear factor E2-related factor 2; Monocyte chemoattractant protein-induced protein 1; Bromine domain protein 4

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是临床上常见的心律失常,全球患病人数已超过 3 300 万,该病可显著增加脑卒中、外周栓塞的发生风险及患者的死亡风险^[1]。目前,射频消融术 (radiofrequency ablation, RFA) 是治疗 AF 的有效手段之一,能够减少 AF 发作,但术后复发仍是影响临床疗效的主要问题,复发率高达 33.0%~60.7%^[2]。因此,寻找能够预测 AF 患者 RFA 后复发的生物标志物,对于改善患者预后具有重要意义。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 作为机体氧化还原状态的关键调控因子,通过与抗氧化反应元件结合,上调多种保护性抗氧化基因的表达。研究表明, Nrf2 过表达不仅可减轻心肌纤维化,还能缓解心肌氧化损伤,参与 AF 等多种心脏疾病的病理过程^[3-4]。单核细胞趋化蛋白诱导蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-induced protein 1, MCP1P1) 是一种具有核糖核酸酶活性的蛋白,广泛表达于心肌细胞、血管内皮细胞及血管平滑肌细胞中,已有研究证实其在加重心脏重构方面发挥重要作用,并参与多种心血管疾病的发生发展^[5-6]。溴结构域蛋白 4 (bromine domain protein 4, BRD4) 在心血管疾病中的作用亦受到关注,其在心肌细胞中高表达,并通过调控心肌纤维化、炎症反应及氧化应激等过程参与心血管疾病的发病机制^[7]。然而,目前关于血清 Nrf2、MCP1P1、BRD4 在 AF 患者中的表达水平及其与 RFA 后复发关系的研究仍较少。因此,本研究旨在探讨 AF 患者血清 Nrf2、MCP1P1、BRD4 水平及其与 RFA 后复

发的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 7 月—2024 年 7 月北大荒集团总医院心血管二科收治的 AF 患者 136 例为 AF 组,男 83 例,女 53 例,年龄 45~75 (60.21±7.02) 岁, BMI (23.43±2.82) kg/m²。另选取同期医院健康体检者 136 例为 NC 组 (NC 组体检者无心脏疾病史,心电图及心脏超声检查正常,无基础疾病,肝肾功能及血脂血糖等实验室指标均处于正常范围),男 81 例,女 55 例,年龄 42~73 (59.56±6.95) 岁, BMI (23.18±2.77) kg/m²。2 组性别、年龄、BMI 比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准 (KY202302-036),受试者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合 AF 相关诊断标准^[8];②符合 RFA 治疗指征,且自愿接受 RFA 治疗;③首次接受 RFA 治疗。(2) 排除标准:①有心脏手术史;②瓣膜性 AF 患者;③心力衰竭、冠心病等其他心脏疾病;④患有免疫功能相关障碍疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集人口学特征 (性别、年龄、BMI)、生活习惯 (吸烟史、饮酒史)、基础疾病史 (高血压、糖尿病)、心脏超声指标 [左心室射血分数 (LVEF)、左心房内径 (LAD)、左心室舒张末期内径 (LVEDD) 采用飞利浦 EPIQ7C 彩色多普勒超声诊断仪检测]、心率、实验室指标 (TC、TG、LDL-C、HDL-C、FPG) 等。

1.3.2 血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平检测:于患者入院次日及体检者体检当天,采集空腹肘静脉血 5 ml,低速离心后留取血清于-80℃保存备用。使用 ELISA 法检测血清 Nrf2(上海烜雅生物公司,货号 XY2183A)、MCPIP1(科邦兴业公司,货号 JL48030)、BRD4(武汉博欧特生物公司,货号 orb779256)水平,严格按照试剂盒说明书进行操作,包括样本稀释、加样、孵育、洗涤、显色、终止等步骤,最后通过酶标仪(美国赛默飞科技公司,型号:Thermo Multiskan MK3)读取 450 nm 波长处的吸光度,根据标准曲线计算各指标的浓度值。

1.3.3 术后随访:对 RFA 治疗后的 AF 患者开展为期 12 个月的随访,每 2 个月门诊复查 1 次,同步完成常规心电图与 24 h 动态心电图检查,将术后 3 个月空白期后,出现持续时间 ≥ 30 s 的快速房性心律失常定义为 AF 复发,并根据术后复发情况分为复发亚组 (n = 52) 与非复发亚组 (n = 84)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS (26.0 版) 统计软件对数据分析。计数资料以频数或构成比 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;多因素 Logistic 回归模型筛选影响 AF 患者 RFA 后复发的相关因素;基于受试者工作特征 (ROC) 曲线探究血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平对 AF 患者 RFA 后复发的预测价值;决策曲线分析 (DCA) 评估联合预测模型的临床实用价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平比较 与 NC 组比较,AF 组患者血清 Nrf2 水平降低,血清 MCPIP1、BRD4 水平升高 (*P* 均 < 0.01),见表 1。

表 1 AF 组与 NC 组血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of serum Nrf2, MCPIP1 and BRD4 levels between AF group and NC group

组别	例数	Nrf2	MCPIP1	BRD4
NC 组	136	1.93±0.48	2.95±0.62	1.84±0.38
AF 组	136	1.50±0.40	4.07±0.80	2.73±0.71
<i>t</i> 值		8.026	12.905	12.889
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 亚组 AF 患者临床资料比较 与非复发亚组比较,复发亚组心率快、LAD 大 (*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 2。

2.3 2 亚组 AF 患者血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平比较 复发亚组血清 Nrf2 水平低于非复发亚组,血清 MCPIP1、BRD4 水平高于非复发亚组 (*P* < 0.01),见表 3。

表 2 非复发亚组与复发亚组 AF 患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data between recurrence subgroup and non-recurrence subgroup

项目	非复发亚组 (n=84)	复发亚组 (n=52)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男 52(61.90) 女 32(38.10)	31(59.62) 21(40.38)	0.071	0.790
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.67±6.88	61.08±7.25	1.138	0.257
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.27±2.75	23.68±2.94	0.823	0.412
吸烟史[例(%)]	26(33.33)	14(26.92)	0.251	0.616
饮酒史[例(%)]	32(38.10)	18(34.62)	0.167	0.683
高血压[例(%)]	25(30.49)	17(32.69)	0.129	0.719
糖尿病[例(%)]	22(26.19)	15(28.85)	0.114	0.735
心率($\bar{x} \pm s$, 次/min)	93.52±10.18	105.62±12.89	6.075	<0.001
LVEF($\bar{x} \pm s$, %)	60.29±7.36	59.37±7.24	0.713	0.477
LAD($\bar{x} \pm s$, mm)	36.46±5.98	41.73±6.14	4.944	<0.001
LVEDD($\bar{x} \pm s$, mm)	47.08±5.43	47.21±5.49	0.135	0.893
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.87±0.66	5.07±0.72	1.658	0.100
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.39±0.19	1.45±0.24	1.616	0.108
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.34±0.35	2.43±0.38	1.410	0.161
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.19±0.25	1.11±0.22	1.897	0.060
FPG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.77±0.76	5.98±0.82	1.519	0.131

表 3 非复发亚组与复发亚组 AF 患者血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.3 Comparison of serum Nrf2, MCPIP1 and BRD4 levels between recurrence subgroup and non-recurrence subgroup

组别	例数	Nrf2	MCPIP1	BRD4
非复发亚组	84	1.68±0.46	3.61±0.72	2.37±0.63
复发亚组	52	1.21±0.29	4.82±0.92	3.32±0.84
<i>t</i> 值		6.596	8.550	7.507
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 AF 患者 RFA 后复发的影响因素 以 AF 患者 RFA 后复发为因变量(赋值:是“1”;否为“0”),以上述结果中 *P* < 0.05 项目 [LAD、心率、Nrf2、MCPIP1、BRD4(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:LAD 大、心率快、MCPIP1 高、BRD4 高是 AF 患者 RFA 后复发的危险因素,Nrf2 高是保护因素 (*P* < 0.01),见表 4。

2.5 血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平预测 AF 患者 RFA 后复发的价值 绘制血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平预测 AF 患者 RFA 后复发的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示:血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平及三者联合预测 AF 患者 RFA 后复发的 AUC 分别为 0.813、0.820、0.819、0.921,且三者联合预测的 AUC 显著高于其各自单独预测 (*Z*/*P* = 2.560/0.010、2.300/0.021、2.323/0.020),见图 1、表 5。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 AF 患者 RFA 后复发的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting recurrence of AF patients after RFA

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-20.241	4.452	20.671	<0.001	<0.001	-
心率快	0.079	0.029	7.598	0.006	1.083	1.023~1.145
LAD 大	0.153	0.051	9.021	0.003	1.165	1.055~1.287
Nrf2 高	-3.314	0.984	11.331	0.001	0.036	0.005~0.250
MCPIP1 高	1.557	0.505	9.518	0.002	4.746	1.765~12.763
BRD4 高	1.478	0.489	9.518	0.003	4.385	1.681~11.439

表 5 血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平预测 AF 患者 RFA 后复发的价值

Tab.5 The value of serum Nrf2, MCPIP1 and BRD4 levels in predicting the recurrence of AF patients after RFA

指 标	截断值 ($\mu\text{g/L}$)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
Nrf2	1.53	0.813	0.741~0.884	0.865	0.690	0.556
MCPIP1	3.89	0.820	0.745~0.894	0.827	0.702	0.529
BRD4	2.91	0.819	0.744~0.893	0.711	0.857	0.569
三者联合		0.921	0.877~0.964	0.904	0.774	0.678

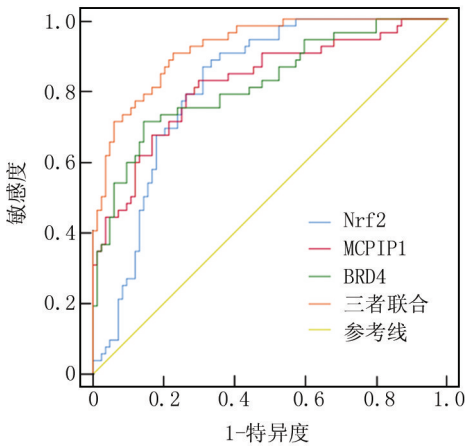


图 1 血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平预测 AF 患者 RFA 后复发的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum Nrf2, MCPIP1 and BRD4 levels in predicting recurrence of AF patients after RFA

2.6 血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平联合模型预测 AF 患者 RFA 后复发的临床适用性分析 在高风险阈值 0.07~0.84 范围内,血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平联合模型预测 AF 患者 RFA 后复发的净获益率高于单独预测,见图 2。

3 讨论

AF 的核心病理特征是心房电活动出现紊乱,最终导致正常窦性心律被抑制。作为诱发血栓栓塞性脑卒

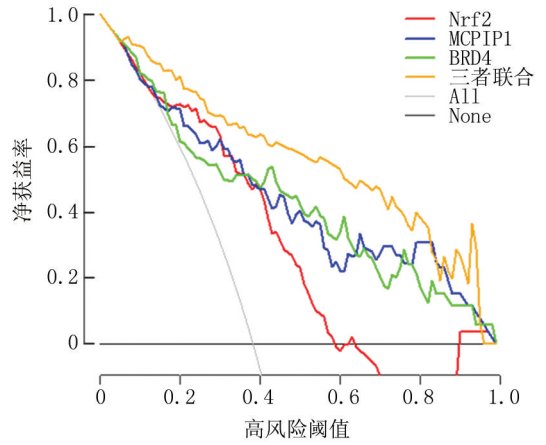


图 2 AF 患者 RFA 后复发单独指标及联合预测模型的 DCA 曲线

Fig.2 DCA curve of single indicator and combined prediction models for recurrence of AF patients after RFA

中、心力衰竭及死亡的主要危险因素,AF 对人体健康构成严重威胁^[9]。心房纤维化是 AF 发生与发展的关键病理基础,且与患者 RFA 后复发风险紧密相关。与此同时,炎症反应与氧化应激作为 AF 的中枢介质,一定程度上会影响心房纤维化,加重心脏重塑,进一步加速 AF 的病理进展^[10]。尽管 RFA 是能够控制 AF 发作以及减少 AF 负荷的有效治疗方法,但术后复发率高仍给患者预后带来不良影响^[11]。因此,找寻与 AF 患者 RFA 后复发相关的特异性标志物,具有重要临床意义。

Nrf2 作为氧化还原稳态调控网络中的关键因子,其核心功能在于调控下游氧化还原信号通路的活化状态,有效清除过量活性氧,保护心肌细胞免受氧化应激损伤。在心脏疾病中,Nrf2 的保护作用已得到广泛证实,既往研究发现,抑制 Nrf2 表达会削弱细胞的抗氧化应激能力,打破心肌组织氧化-抗氧化平衡,进而促进心房重构,增加 AF 的发生风险^[12]。还有研究表明,Nrf2 可参与其下游抗氧化与抗纤维化通路的激活过程,从而发挥对心脏的保护作用^[13]。本研究结果显示,AF 患者血清 Nrf2 水平下降,提示 Nrf2 可能参与 AF 病理过程,同时术后复发患者血清 Nrf2 水平也呈下降趋势,与王敏燕等^[14]在心肌梗死患者中的研究结果一致,提示 Nrf2 影响 AF 患者术后复发过程。推测可能 Nrf2 低表达削弱抗氧化应激能力,加剧心房肌细胞的氧化损伤,同时抑制抗纤维化信号,加速心房纤维化进程,导致 AF 的发生,增加术后复发概率^[12-13]。

MCPIP1 作为具有核糖核酸酶活性的多功能蛋白,主要通过调控 mRNA 的降解过程参与细胞内基因

表达的转录后调控,在脂肪生成、血管生成、细胞分化、癌症发生、炎症反应等过程中发挥重要调控作用^[15]。研究证明,MCPIP1 功能已延伸至心血管疾病领域,与多种心脏疾病的进展密切相关^[6]。既往研究报道,在大鼠 AF 模型中,MCPIP1 可通过其核糖酶活性,加重心房纤维化程度,促进心房重构。本研究中,AF 患者血清 MCPIP1 水平升高,表明 MCPIP1 高水平可能影响 AF 的发生。术后复发患者血清 MCPIP1 水平高于未复发患者,提示 MCPIP1 高水平与 AF 患者术后复发存在密切关联。推测可能 MCPIP1 通过核糖酶活性靶向调控 miR-26a-5p/FRAT/Wnt 信号轴,促进成纤维细胞增殖与胶原合成,加剧心房重构,从而增加 AF 的易感性与术后复发风险^[5]。

BRD4 不仅是含双重溴结构域的染色质衔接蛋白,同样也是一种可调控病理性心脏重构的蛋白,在心脏相关疾病中发挥重要作用^[16]。研究显示,在心力衰竭患者中,BRD4 表达上调,且与免疫细胞有很强的关联,能够作为诊断心力衰竭发生的标志物^[17]。在本研究中,AF 患者血清 BRD4 水平上调,提示 BRD4 可能参与 AF 的发生过程。王龙等^[18]报道,AF 患者血清 BRD4 mRNA 水平升高与病情严重程度及术后复发紧密相关,与本研究结果一致。此外,本研究同样发现术后复发患者血清 BRD4 水平高于未复发患者,提示 BRD4 高水平可能影响 AF 患者术后复发。从分子机制分析,BRD4 高水平可能通过双重途径促进 AF 复发:一方面,其在心肌成纤维细胞中的持续激活能增强 MEOX1 等纤维化相关基因表达,加速心房胶原沉积;另一方面,BRD4 可能驱动巨噬细胞中 IL-1 β 促炎因子释放,放大局部炎症反应,进一步加重心肌损伤与重构^[17]。郭昱瑄等^[19]在心肌梗死研究中发现,BRD4 抑制剂可通过抑制心脏纤维化减轻术后心脏损伤,这为后续开发以 BRD4 为靶点的干预策略提供了思路。

本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,LAD、心率、血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平均是 AF 患者 RFA 后复发的影响因素,进一步显示上述指标对 AF 患者术后复发影响的重要性,其中,LAD 增大与心率加快作为传统临床风险指标,反映了心房结构与功能的损伤程度,Nrf2、MCPIP1、BRD4 的异常表达则从分子层面揭示了复发的核心机制,三者共同参与氧化应激、炎症反应与心房纤维化的调控网络。进一步行 ROC 曲线分析显示,血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平预测 AF 患者 RFA 后复发的 AUC 分别为 0.813、0.820、0.819,提示各指标具有一定的临床预测价值,而三者联合预测的 AUC 提升至 0.921,敏感度提升至 0.904,

高于单独预测,提示血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平联合检测显著提升了 AF 患者 RFA 后复发的预测准确性。同时,DCA 结果分析证实了血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平联合模型对 AF 患者 RFA 后复发的可行性与临床适用性。故在临床上,需要重视血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 水平检测结果,结合检测结果及其最佳截断值评估患者术后复发风险,提前针对性干预,降低术后复发风险。

4 结 论

综上所述,AF 患者血清 Nrf2 水平降低,MCPIP1、BRD4 水平升高,与患者 RFA 后复发紧密相关,三者联合检测对 AF 患者 RFA 后复发有较高的预测价值和临床应用价值,提示临床可通过检测上述指标精准识别术后高复发风险患者,为临床制定个性化干预方案提供可靠参考。然而本研究仍存在一定的局限性,一方面样本量相对有限,且为单中心研究,数据可能存在偏倚,影响结论的外推性,后续需扩大样本量开展多中心研究验证本研究结论;另一方面,本研究仅探究了血清 Nrf2、MCPIP1、BRD4 对 AF 患者 RFA 后复发的预测效能,未深入探讨三者之间的相互调控关系,其协同作用机制仍需体外细胞实验与动物实验进一步阐明。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张佰爽:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;谭春森:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;高一飞:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;李彩莹:课题设计,参与论文撰写及修改

参考文献

- [1] Sadat B, Al Taii H, Sabayon M, et al. Atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction: Prevalence, impact, and management considerations[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2024, 26(5):313-323. DOI: 10.1007/s11886-024-02040-7.
- [2] 王岳胜, 刘晓晨, 刘恩香, 等. 持续性心房颤动患者血清 miR-133a-3p 和 miR-324-3p 表达与射频消融术后房颤复发的关系[J]. *现代检验医学杂志*, 2024, 39(6):108-112. DOI:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.06.021.
- [3] Gutiérrez-Cuevas J, Galicia-Moreno M, Monroy-Ramírez HC, et al. The role of NRF2 in obesity-associated cardiovascular risk factors[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2):235-262. DOI:10.3390/antiox11020235.
- [4] Wu L, Li Z, Xu L, et al. Nrf2 ameliorates atrial fibrosis during antithrombotic therapy for atrial fibrillation by modulating CYP2C9 activity[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2024, 84(4):440-450. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001411.
- [5] Li K, Sun H, Bo Y, et al. MCPIP1 promotes atrial remodeling by exacerbating miR-26a-5p/FRAT/Wnt axis-mediated atrial fibrosis in a rat model susceptible to atrial fibrillation[J]. *FASEB J*, 2024, 38(18):70068-70081. DOI:10.1096/fj.202400489R.

- [6] Yan B, Guo Y, Gui Y, et al. Multifunctional RNase MCIPI1 and its role in cardiovascular diseases [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28 (17):3385-3405. DOI:10.2174/0929867328666210331154135.
- [7] 何磊, 董泉彬, 李菊香. 含溴结构域蛋白 4 在心血管疾病发病机制中的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(6):1141-1146. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2024.06.022.
- [8] 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. 心房颤动基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(6):474-481. DOI:10.3760/cma.j.cn114798-20200423-00419.
- [9] Saleh K, Haldar S. Atrial fibrillation: A contemporary update[J]. *Clin Med (Lond)*, 2023, 23(5):437-441. DOI:10.7861/clinmed.2023-0465.
- [10] 韩莹, 张娟. 心房纤维化在房颤复发中的研究新进展[J]. *临床医学进展*, 2024, 14(4):835-840. DOI:10.12677/ACM.2024.144118.
- [11] 杨艳, 刘虹, 李双菲, 等. 心房颤动患者血清金属蛋白酶抑制剂 4 和微小核糖核酸-29b 表达与心房纤维化和射频消融后复发的关系[J]. *中国心血管病研究*, 2024, 22(12):1090-1095. DOI:10.3969/j.issn.1672-5301.2024.12.008.
- [12] Jiang XX, Zhang R, Wang HS. Neferine mitigates angiotensin II-induced atrial fibrillation and fibrosis via upregulation of Nrf2/HO-1 and inhibition of TGF- β /p-Smad2/3 pathways[J]. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16(10):8630-8644. DOI:10.18632/aging.204670.
- [13] Yin P, Wu Y, Long X, et al. HACE1 expression in heart failure patients might promote mitochondrial oxidative stress and ferroptosis by targeting NRF2[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(23):13888-13900. DOI:10.18632/aging.204448.
- [14] 王敏燕, 季俭, 郝晓娇. 血清 NRF2 和 FGF21 水平与 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 术后恶性心律失常的相关性[J]. *医学研究生学报*, 2023(7):755-759. DOI:10.16571/j.cnki.1008-8199.2023.07.013.
- [15] Musson R, Szukala W, Jura J. MCIPI1 RNase and its multifaceted role[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19):7183-7196. DOI:10.3390/ijms21197183.
- [16] Kim SY, Zhang X, Schiattarella GG, et al. Epigenetic reader BRD4 (bromodomain-containing protein 4) governs nucleus-encoded mitochondrial transcriptome to regulate cardiac function[J]. *Circulation*, 2020, 142(24):2356-2370. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048646.
- [17] Li K, Han L, Wang X, et al. BRD4 as the key lactylation related gene in heart failure identified through bioinformatics analysis[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):11107-11116. DOI:10.1038/s41598-025-59245-8.
- [18] 王龙, 钟莉莉, 周海燕, 等. 房颤患者血清溴结构域蛋白 4 的表达及临床意义[J]. *贵州医科大学学报*, 2024, 49(3):423-429. DOI:10.19367/j.cnki.2096-8388.2024.03.022.
- [19] 郭昱瑄, 乔博康, 王媛, 等. 表观转录元件溴结构域蛋白 4 抑制剂减轻心肌梗死后心脏损伤[J]. *心肺血管病杂志*, 2024, 43(3):306-311. DOI:10.3969/j.issn.1007-5062.2024.03.012.

(收稿日期:2025-12-18)

(上接 529 页)

- [13] Suzuki S, Toyoma S, Abe T, et al. ¹⁸F-FDG-PET/CT can be used to predict distant metastasis in hypopharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 51(1):13. DOI:10.1186/s40463-022-00568-8.
- [14] 夏前之, 咸娴, 何超, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数在单发骨转移非小细胞肺癌患者中的预后价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2025, 32(3):532-536. DOI:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2025.03.017.
- [15] 张金磊, 李枫, 武红, 等. miRNA-29b 及膜联蛋白 A2 在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. *福建医科大学学报*, 2024, 58(4):234-240. DOI:1672-4194(2024)04-0234-07.
- [16] Cheng L, Tong Q. Interaction of FLNA and ANXA2 promotes gefitinib resistance by activating the Wnt pathway in non-small-cell lung cancer[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(10):3563-3575. DOI:10.1007/s11010-021-04179-1.
- [17] 李璐璐, 贾红燕, 董亮, 等. 血清 ANXA2, ANXA6, ANXA7 与乳腺癌患者聚乙二醇多柔比星脂质体相关新辅助化疗方案治疗疗效的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(10):1996-2000. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2024.10.040.
- [18] 马凯明, 陈素华, 陈新, 等. 膜联蛋白 A2 与胶质母细胞瘤患者预后的相关性研究[J]. *中国微创外科杂志*, 2023, 23(3):186-191. DOI:10.3760/cma.j.cn112050-20231107-00156.
- [19] 赵景宏, 乔彦, 张荣驿, 等. 重症心力衰竭患者血清 CXCL16, sST2 水平变化及其与预后的关系[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(2):56-59. DOI:10.20047/j.issn1673-7210.2023.02.12.
- [20] Palakurthi B, Fross SR, Guldner IH, et al. Targeting CXCL16 and STAT1 augments immune checkpoint blockade therapy in triple-negative breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):2109. DOI:10.1038/s41467-023-37727-y.
- [21] 邢力刚, 马晓林. 2021 版《中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南》非小细胞肺癌诊疗更新专家解读[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(6):557-560. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.06.001.
- [22] 毛维, 王丹萍, 张消. 化痰通络方联合多西他赛加顺铂化疗方案治疗非小细胞肺癌的临床研究[J]. *河北中医*, 2024, 46(1):37-40, 45. DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2024.01.009.
- [23] 高红果, 魏娜, 朱红梅. 白蛋白紫杉醇联合顺铂对非小细胞肺癌患者 T 细胞亚群及血清肿瘤标志物水平的影响[J]. *中国临床实用医学*, 2023, 14(5):22-27. DOI:10.3760/cma.j.cn115570-20230828-01286.
- [24] 梁艳, 张学良, 白晓蓉, 等. 血清 MCP-1, CXCL16 与乳腺癌新辅助化疗效果和预后关系研究[J]. *陕西医学杂志*, 2025, 54(5):645-648. DOI:10.3969/j.issn.1000-7377.2025.05.014.

(收稿日期:2025-12-16)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.007

论著 · 临床

缺血性脑卒中患者血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平与病情及并发血管性认知功能障碍的相关性

郭改艳, 刘静, 师强, 贾蕾



基金项目: 陕西省卫生健康科研基金项目(2022D022)

作者单位: 716000 陕西延安, 延安大学附属医院东关心脑血管病医院神经内科

通信作者: 贾蕾, E-mail: jialei198101@126.com

【摘要】 目的 分析缺血性脑卒中(IS)患者血清扣带蛋白(CG N)、Ⅲ型纤维连接蛋白域蛋白5(FNDC5)、血小板活化蛋白酶激活受体4(PAR4)水平与病情及并发血管性认知功能障碍(VCI)的相关性。方法 选取2023年7月—2025年7月延安大学附属医院神经内科收治的IS患者103例作为IS组,根据病情程度将IS患者分为轻度($n=26$)、中度($n=35$)、中重度($n=22$)、重度($n=20$),根据VCI发生情况分为VCI亚组($n=32$)和NVCI亚组($n=71$),另招募同期医院健康体检者105例作为健康对照组(CON组)。采用ELISA法检测血清CGN、FNDC5、PAR4水平;相对危险度分析不同血清CGN、FNDC5、PAR4水平对IS患者并发VCI的影响;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清sCGN、FNDC5、PAR4水平对IS患者并发VCI的预测价值。结果 IS组患者血清CGN、PAR4水平高于CON组, FNDC5水平低于CON组($t/P=50.227/<0.001, 24.772/<0.001, 40.118/<0.001$);轻度、中度、中重度、重度患者血清CGN、PAR4水平依次升高, FNDC5水平依次降低($F/P=165.761/<0.001, 179.691/<0.001, 166.107/<0.001$);VCI亚组患者血清CGN、PAR4水平高于NVCI亚组,血清FNDC5水平低于NVCI亚组($t/P=7.180/<0.001, 7.303/<0.001, 7.193/<0.001$);血清CGN高水平、FNDC5高水平、PAR4高水平IS患者发生VCI的风险分别是血清CGN低水平、FNDC5低水平、PAR4低水平IS患者的1.947倍、0.463倍、2.506倍($\chi^2/P=4.820/0.028, 6.195/0.013, 8.496/0.004$);血清CGN、FNDC5、PAR4水平及三者联合预测IS患者并发VCI的曲线下面积(AUC)分别为0.848、0.850、0.856、0.921,三者联合预测的AUC大于各指标单独预测($Z/P=2.264/0.024, 2.763/0.010, 2.521/0.015$)。结论 IS患者血清CGN、PAR4水平升高, FNDC5水平降低,均与病情程度相关,且对IS并发VCI有一定的预测价值。

【关键词】 缺血性脑卒中;血管性认知功能障碍;扣带蛋白;Ⅲ型纤维连接蛋白域蛋白5;血小板活化蛋白酶激活受体;相关性

【中图分类号】 R743.3

【文献标识码】 A

The correlation between serum CGN, FNDC5 and PAR4 levels and the condition, concurrent vascular cognitive impairment in patients with ischemic stroke Guo Gaiyan*, Liu Jing, Shi Qiang, Jia Lei.* Department of Neurology, Dongguan Cerebrovascular Disease Hospital, Yan'an University Affiliated Hospital, Shaanxi, Yan'an 716000, China

Funding program: Shaanxi Provincial Health and Wellness Research Fund Project (2022D022)

Corresponding author: Jia Lei, E-mail: jialei198101@126.com

【Abstract】 Objective The correlation between the levels of serum corticotropin-releasing factor (CGN), type III fibronectin domain protein 5 (FNDC5), and platelet-activating protease-activating receptor 4 (PAR4) in patients with ischemic stroke (IS) and their disease condition as well as the concurrent vascular cognitive dysfunction (VCI) was analyzed. **Methods** One hundred and three patients with IS admitted to the Neurology Department of Yan'an University Affiliated Hospital from July 2023 to July 2025 were selected as the IS group. They were divided into mild ($n=26$), moderate ($n=35$), moderately severe ($n=22$), and severe ($n=20$) based on the severity of the disease, and were further divided into the VCI subgroup ($n=32$) and the non-VCI subgroup ($n=71$) according to the occurrence of VCI. 105 healthy individuals who underwent physical examinations at the same hospital during the same period were recruited as the CT group. ELISA was used to detect the levels of serum CGN, FNDC5, and PAR4; relative risk analysis was conducted to identify the factors influencing the concurrent VCI in IS patients; ROC analysis was performed to evaluate the predictive value of serum sCGN, FNDC5, and PAR4 for VCI. **Results** The results showed that the serum levels of CGN and PAR4 in the IS group were higher than those in the CT group, while the serum level of FNDC5 was lower than that in the CT group ($t/P=50.227/<0.001, 24.772/<0.001, 40.118/<0.001$); the serum levels of CGN and PAR4 increased successively in patients with mild, moderate, moderate-severe, and severe condi-

tions, while the serum level of FNDC5 decreased successively ($F/P=165.761/<0.001, 179.691/<0.001, 166.107/<0.001$); compared with the NVCI sub-group, the serum levels of CGN, PAR4, and FNDC5 in the VCI sub-group were higher than those in the NVCI sub-group, while the serum level of FNDC5 was lower ($t/P=7.180/<0.001, 7.303/<0.001, 7.193/<0.001$); patients with high serum levels of CGN, FNDC5, and PAR4 had a 1.947-fold, 0.463-fold, and 2.506-fold higher risk of developing VCI compared to those with low serum levels of CGN, FNDC5, and PAR4; the AUCs of serum CGN, FNDC5, PAR4, and their combination for predicting VCI in IS patients were 0.848, 0.850, 0.856, and 0.921, respectively, and the AUC of the combination of the three was larger ($Z/P=2.264/0.024, 2.763/0.010, 2.521/0.015$). **Conclusion** The levels of serum CGN and PAR4 increase and the level of FNDC5 decreases in patients with IS. All are related to the severity of the disease and have certain predictive value for IS complicated with VCI.

【Key words】 Ischemic stroke; Vascular cognitive impairment; Cingulin; Fibronectin type III domain-containing protein 5; Protease activated receptor 4; Correlation

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是一种复杂的疾病,常伴有脑组织损伤和神经元死亡,是导致残疾和认知功能障碍的主要原因之一^[1]。血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment, VCI)作为 IS 的主要并发症,早期预测有助于制定预防和治疗策略,因此,探索新型生物标志物在 VCI 研究中具有重要意义^[2]。扣带蛋白(cingulin, CGN)主要定位于高尔基体反面膜囊结构,血清 CGN 水平升高与高血压性基底节脑出血(hypertensive basal ganglia hemorrhage, HBGH)患者病情加重及预后不良相关,并对疾病转归具有一定预测价值^[3]。Ⅲ型纤维连接蛋白域蛋白 5(fibronectin type III domain-containing protein 5, FNDC5)在代谢重塑、神经稳态维持及骨骼保护中发挥重要作用。研究发现,高血压脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)预后不良患者血清 FNDC5 水平较低,且 FNDC5 联合轴突导向因子 1(Netrin-1)及粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)可有效预测 HICH 患者的临床预后^[4]。血小板活化蛋白酶激活受体 4(protease-activated receptor 4, PAR4)由 F2R 样凝血酶/胰蛋白酶受体 3(F2R-like thrombin/trypsin receptor 3, F2RL3)基因编码,其表达水平与促炎标志物及纤维蛋白原转录水平呈正相关,提示 PAR4 可能在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发病机制中具有一定作用^[5]。CGN、FNDC5 和 PAR4 均与脑部疾病密切相关,三者联合检测是否可用于预测 IS 患者发生 VCI 的风险,目前尚缺乏相关研究。为此,本研究拟探讨三者联合对 IS 患者并发 VCI 的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 7 月—2025 年 7 月延安大学附属医院神经内科收治的 IS 患者 103 例作为 IS 组,男 58 例,女 45 例。根据 VCI 发生情况将 IS 患者

分为 VCI 亚组($n=32$)和 NVCI 亚组($n=71$)^[6]。另招募同期医院健康体检者 105 例作为健康对照组(CON 组),男 60 例,女 45 例。与 NVCI 亚组比较,VCI 亚组患者合并冠心病及心房颤动比例、NIHSS 评分升高,MoCA 评分下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准(伦审 2023 第 34 号),受试者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 NVCI 亚组和 VCI 亚组 IS 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between NVCI subgroup and VCI subgroup patients

项 目	NVCI 亚组 ($n=71$)	VCI 亚组 ($n=32$)	t/χ^2 值	P 值	
性别[例(%)]	男	39(54.93)	0.177	0.674	
	女	32(45.07)			13(40.62)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	64.15±6.95	64.49±7.22	0.227	0.821	
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.61±2.55	22.78±2.63	0.310	0.757	
受教育年限($\bar{x}\pm s$,年)	11.42±2.16	11.35±2.41	0.147	0.884	
吸烟史[例(%)]	38(53.52)	16(50.00)	0.110	0.741	
饮酒史[例(%)]	35(49.30)	16(50.00)	0.004	0.947	
高血压[例(%)]	28(39.44)	14(43.75)	0.170	0.680	
糖尿病[例(%)]	31(43.66)	19(59.38)	2.180	0.140	
冠心病[例(%)]	28(39.44)	20(62.50)	4.715	0.030	
高脂血症[例(%)]	34(47.89)	20(62.50)	1.888	0.169	
心房颤动[例(%)]	30(42.25)	21(65.63)	4.820	0.028	
卒中部位 [例(%)]	前循环	34(47.89)	1.375	0.503	
	后循环	36(50.70)			12(37.50)
	前后循环	1(1.41)			0
NIHSS 评分($\bar{x}\pm s$,分)	8.02±1.57	18.41±2.39	26.228	<0.001	
MoCA 评分($\bar{x}\pm s$,分)	28.52±1.65	22.06±2.31	16.161	<0.001	

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①初诊,符合 IS 诊断标准^[7];②年龄≥18 岁,资料完整,配合研究。(2)排除标准:①合并血液系统疾病、感染、恶性肿瘤、慢性肝病、自身免疫性疾病;②精神疾病患者;③妊娠、哺乳期患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平测定:于患者治疗前、健康志愿者体检时采集空腹肘静脉血 5 ml,静置

后离心(3 500 r/min, 20 min), 保留上层血清。采用 ELISA 法检测血清 CGN(抚生生物公司试剂盒, 货号 FS10893)、FNDC5(白益生物公司试剂盒, 货号 BY-R11660)、PAR4(白益生物公司试剂盒, 货号 BY-R11491)水平, 根据试剂盒说明书要求操作。

1.3.2 病情评估: 于患者入院后使用 NIHSS 评分系统进行神经功能缺损程度评估^[7], 根据评分进行分组: 0~5 分为轻度($n=26$), 6~15 分为中度($n=35$), 16~20 分为中重度($n=22$), >20 分为重度($n=20$)。

1.3.3 预后随访: IS 患者出院后进行门诊随访 3 个月, 终点随访时间为 2025 年 10 月, 随访频率为 1 个月 1 次, 随访主要内容为 VCI 发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件统计和分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用 F 检验; 相对危险度分析不同血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平对 IS 患者并发 VCI 的影响; 受试者工作特征(ROC) 曲线分析血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平对 IS 患者并发 VCI 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 CGN、FNDC5、PAR4 水平比较 与 CON 组比较, IS 组血清 CGN、PAR4 水平升高, FNDC5 水平降低($P<0.01$), 见表 2。

表 2 CON 组和 IS 组血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$)

Tab.2 Comparison of serum CGN, FNDC5, and PAR4 levels between the CON group and the IS group

组别	例数	CGN	FNDC5	PAR4
CON 组	105	20.75±3.20	71.33±11.16	0.61±0.12
IS 组	103	76.38±10.88	39.35±6.93	2.06±0.35
t 值		50.227	24.772	40.118
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度 IS 患者血清 CGN、FNDC5、PAR4

水平比较 轻度、中度、中重度、重度 IS 患者血清 CGN、PAR4 水平依次升高, FNDC5 水平依次降低($P<0.01$), 见表 3。

表 3 不同病情程度 IS 患者血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$)

Tab.3 Comparison of serum CGN, FNDC5 and PAR4 levels in IS patients with different disease severity levels

组别	例数	CGN	FNDC5	PAR4
轻度	26	50.22±8.12	58.86±9.29	1.16±0.19
中度	35	67.67±9.24	45.03±7.30	1.78±0.28
中重度	22	82.77±10.83	30.31±5.37	2.42±0.39
重度	20	118.62±15.05	14.01±2.63	3.33±0.51
F 值		165.761	179.691	166.107
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同预后亚组血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平比较 与 NVCI 亚组比较, VCI 亚组血清 CGN、PAR4 水平升高, 血清 FNDC5 水平下降($P<0.01$), 见表 4。

表 4 NVCI 亚组和 VCI 亚组 IS 患者血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$)

Tab.4 Comparison of serum CGN, FNDC5 and PAR4 levels in NVCI subgroup and VCI subgroup

组别	例数	CGN	FNDC5	PAR4
NVCI 亚组	71	71.31±10.42	42.65±7.37	1.90±0.32
VCI 亚组	32	87.64±11.25	32.04±5.39	2.42±0.38
t 值		7.180	7.303	7.193
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 不同血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平对 IS 患者并发 VCI 的危险度 以 IS 患者血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平均数为界, 分为高、低水平组, 对 VCI 作相对危险度分析。分析结果表明, 血清 CGN 高水平、FNDC5 高水平、PAR4 高水平的 IS 患者发生 VCI 的风险分别是血清 CGN 低水平、FNDC5 低水平、PAR4 低水平 IS 患者的 1.947 倍、0.463 倍、2.506 倍, 见表 5。

2.5 血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平对 IS 患者并发 VCI 的预测价值 绘制血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平预测 IS 患者并发 VCI 价值的 ROC 曲线, 并计算曲线

表 5 不同血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平对 IS 患者并发 VCI 的相对危险度分析

Tab.5 Relative risk analysis of VCI occurrence in IS patients based on different serum levels of CGN, FNDC5 and PAR4

指标		NVCI 亚组 ($n=71$)	VCI 亚组 ($n=32$)	相对危险度	95%CI	χ^2 值	P 值
CGN	高水平	30	21	1.947	1.048~3.614	4.820	0.028
	低水平	41	11				
FNDC5	高水平	41	10	0.463	0.244~0.879	6.195	0.013
	低水平	30	22				
PAR4	高水平	29	23	2.506	1.287~4.883	8.496	0.004
	低水平	42	9				

下面积 (AUC), 结果显示: 血清 CGN、FNDC5、PAR4 单独及三者联合预测 IS 患者并发 VCI 的 AUC 分别为 0.848、0.850、0.856、0.921, 三者联合预测 IS 患者并发 VCI 的 AUC 大于各指标单独预测 ($Z/P=2.264/0.024$ 、 $2.763/0.010$ 、 $2.521/0.015$), 见表 6、图 1。

表 6 血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平对 IS 患者并发 VCI 的预测价值

Tab.6 Comparison of the value of serum CGN, FNDC5, and PAR4 in predicting the occurrence of VCI in IS patients

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
CGN	78.61 ng/L	0.848	0.764~0.911	0.781	0.817	0.598
FNDC5	35.97 ng/L	0.850	0.766~0.913	0.781	0.817	0.598
PAR4	2.16 ng/L	0.856	0.773~0.918	0.750	0.831	0.581
三者联合		0.921	0.851~0.965	0.969	0.789	0.758

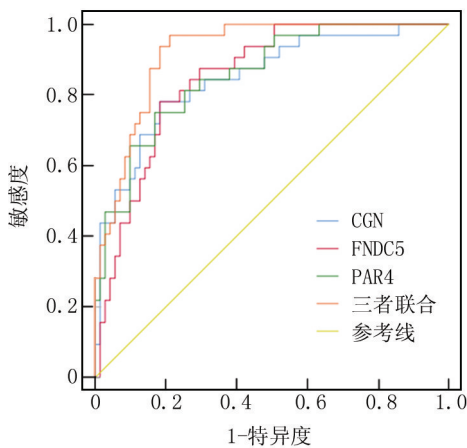


图 1 血清 CGN、FNDC5、PAR4 水平预测 IS 患者并发 VCI 价值的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for the value of serum CGN, FNDC5, and PAR4 in predicting the occurrence of VCI in IS patients

3 讨论

VCI 是指脑血管疾病相关的认知障碍, 导致 VCI 的血管损伤类型包括隐匿性、渐进性的微血管病理变化积累以及单一或双重临床脑卒中事件对认知相关脑结构的损伤^[8]。由于脑组织供血障碍, IS 患者容易出现脑损伤和认知功能障碍, 评估此类患者的病情及预后具有较大意义^[9]。

CGN 存在于紧密连接 (TJ) 中, 是脊椎动物上皮和内皮细胞顶端连接复合体的关键组成部分, 可与肌动蛋白相互作用, 调节鸟苷三磷酸 (GTP) 酶的活性和基因表达, 也可调控屏障功能和多种病理过程^[10]。有研究证明, 自闭症谱系障碍 (ASD) 患者血清 CGN 水平明显高于健康对照者, 且与 ASD 症状严重程度存在关

系^[11]。本研究结果证实 IS 患者血清 CGN 水平显著升高, 且与病情程度和 VCI 有关, 推测 CGN 的异常高表达可能干扰神经细胞的代谢, 影响血脑屏障生理功能, 进而对患者的认知能力产生影响。

FNDC5 (Irisin) 是一种能够引起脂肪组织变化并激活产热的分子, 通过增强能量消耗来上调解偶联蛋白 1 (UCP1) 表达, 将白色脂肪组织转化为棕色脂肪组织, 参与改善葡萄糖耐受性和减轻胰岛素抵抗。近期研究表明, FNDC5 在中枢神经系统中发挥有益作用, 能够激活大脑组织中的 Akt 和 ERK1/2 信号通路, 调节神经发生、氧化应激、神经营养因子、炎症反应、衰老以及其他代谢状况^[12]。FNDC5 过表达的骨髓间质干细胞外泌体鸢尾素通过抑制 YAP/EGR1/酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4) 介导的铁调亡而改善 IS, 为探索 IS 治疗提供了新策略^[13]。结合本研究数据, 推测 FNDC5 可能在 IS 中通过 YAP/EGR1/ACSL4 通路抑制铁调亡, 进而发挥保护作用。动物实验证实, FNDC5 基因敲除小鼠会损害运动功能, 出现认知缺陷和神经病理反应^[14]。在神经炎症反应小鼠中, 给予 FNDC5 可透过血脑屏障, 靶向小胶质整合素 $\alpha V\beta 5$ 受体, 激活 STAT6, 诱导小胶质细胞分化 M2 表型, 改善小鼠的免疫微环境和认知功能障碍行为^[15]。老年急性脑梗死患者血清 FNDC5 水平下降与神经功能缺损密切相关^[16]。血清 FNDC5 水平越低的 IS 患者越容易发生 VCI, 提示 FNDC5 可能促进神经保护因子的表达和脑内皮细胞活性, 减少神经元凋亡和脑血流灌注, 过低的 FNDC5 可能引起 M1 型小胶质细胞过度激活, 加重神经炎症反应和认知障碍。

PAR4 (基因 F2RL3) 属于 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 家族, 被凝血酶等蛋白酶切割后暴露新表位, 触发细胞内信号传导。PAR4 是抗血小板药物中的关键靶点, PAR4 拮抗剂可以通过作用于血小板激活的晚期扩散阶段来防止血栓生长, 可降低心脏病发作和卒中血栓并发症的风险^[17]。高表达 PAR4 的小鼠血小板活化和血小板-中性粒细胞相互作用增强, 卒中预后较差, 阻断 PAR4 的表达可以改善卒中预后^[18]。与此同时, PAR4 也可以诱导脑水肿、血脑屏障破坏、神经炎症反应及神经元死亡, 并介导凝血酶的血管外效应和细胞间相互作用, 促进 IS 和出血性脑卒中后的脑病理进展^[19]。由此推测, 血小板表面的 PAR4 可能被凝血酶激活, 使血小板持续活化并促进聚集, 形成血栓堵塞脑血管; 同时, PAR4 激活可能促进免疫细胞募集和炎症因子释放, 加重脑组织损伤。

CGN 可以维持血管内皮紧密连接完整性, 其高表达可能导致血脑屏障渗漏, 加重神经炎症反应和认知

损伤;FNDC5 有助于促进神经营养因子的释放,抑制 M1 小胶质细胞活化,其低表达可能增加脑梗死体积,影响突触可塑性和认知功能;PAR4 可以激活血小板血栓形成,触发炎症反应,高水平 PAR4 可能加剧血栓负荷和神经炎症反应,增加认知障碍风险。CGN、FNDC5、PAR4 三者可能在血脑屏障破坏与修复、神经炎症反应以及认知功能的调控方面相互作用,CGN 对血脑屏障的作用影响 FNDC5 的跨屏障转运并间接调节其水平, FNDC5 可抑制 PAR4 介导的血小板聚集及促炎因子释放, PAR4 通过炎症通路下调 CGN 的紧密连接功能。进一步研究发现, CGN、FNDC5、PAR4 的异常表达是 IS 患者并发 VCI 的危险因素,三者联合检测可以大大提高预测 VCI 的效能和敏感度,可以作为辅助预测指标。本研究还有不足之处,因试验只采集临床数据,并未做病理机制的详细讨论,未来可以探索使用 PAR4 抑制剂减少血栓和炎症反应、上调 FNDC5 基因以增强神经保护、靶向 CGN 以作为紧密连接稳定剂改善血脑屏障功能,更深层面挖掘 CGN、FNDC5、PAR4 的临床价值。

4 结论

综上所述, IS 患者血清 CGN、PAR4 水平升高, FNDC5 水平降低,均与病情程度相关,这提示 CGN、PAR4、FNDC5 可作为反映 IS 病情严重程度的潜在标志物,且三者联合对 IS 并发 VCI 有一定的预测价值。本研究首次系统揭示了血清 CGN、FNDC5、PAR4 与 IS 病情及 VCI 的相关性,为临床早期识别高危患者、评估病情及预后提供了便捷的血清学指标。未来可进一步开展大样本、多中心研究,验证这些指标的临床应用价值,探索通过调节 FNDC5 水平、抑制 PAR4 通路等方式,改善 IS 患者预后及预防 VCI 的可行性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

郭改艳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;刘静:实施研究过程,资料搜集整理,论文撰写;师强:进行统计学分析,论文修改;贾蕾:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

[1] Zhao Y, Zhang X, Chen X, et al. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(2):15. DOI:10.3892/ijmm.2021.5097.

[2] Rundek T, Tolea M, Ariko T, et al. Vascular cognitive impairment (VCI) [J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(1):68-88. DOI:10.1007/s13311-021-01035-3.

[3] 朱贤龙, 明圆圆, 申潇竹, 等. HBGH 患者血清 CGN、SDC-1 水平与病情及疾病转归的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(10):1238-1242. DOI:10.16446/j.cnki.1005-5509.2025.06.017.

[4] 蒋继浩, 贾书娟, 王海波. 高血压脑出血患者血清轴突导向因子 1、Ⅲ型纤维连接蛋白域蛋白 5、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子

水平的变化及对临床预后的预测价值[J]. *慢性病学杂志*, 2025(6):908-911, 915. DOI:10.16440/J.CNKI.1674-8166.2025.06.29.

[5] Winfree RL, Erreger K, Phillips J, et al. Elevated protease-activated receptor 4 (PAR4) gene expression in Alzheimer's disease predicts cognitive decline[J]. *Neurobiol Aging*, 2024, 140:93-101. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2024.03.009.

[6] El Husseini N, Katzan IL, Rost NS, et al. Cognitive impairment after ischemic and hemorrhagic stroke: A scientific statement From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2023, 54(6):272-291. DOI:10.1161/STR.0000000000000398.

[7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国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.cn113694-20240315-00156.

[8] 张永慧, 孙咏捷, 郝喜娃, 等. 血清 FAM19A5、IL-34 在血管性认知障碍患者中的表达及临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(9):1060-1064, 1069. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.007.

[9] Su Y, Long Y, Xie K. Cingulin family: Structure, function and clinical significance [J]. *Life Sci*, 2024, 341:122504. DOI:10.1016/j.lfs.2024.122504.

[10] Artik A, Isik U, Gündüz BÖ, et al. Serum Cingulin levels are increased in children with autism spectrum disorder[J]. *Int J Dev Disabil*, 2023, 69(5):762-766. DOI:10.1080/13668250.2023.2212277.

[11] Parvathy S, Basu B, Surya S, et al. TLX3 regulates CGN progenitor proliferation during cerebellum development and its dysfunction can lead to autism [J]. *iScience*, 2024, 27(12):111260. DOI:10.1016/j.isci.2024.111260.

[12] Zhang QX, Zhang LJ, Zhao N, et al. Irisin in ischemic stroke, Alzheimer's disease and depression: A narrative review [J]. *Brain Res*, 2024, 1845:149192. DOI:10.1016/j.brainres.2024.149192.

[13] Fang C, Huang L, Gu J, et al. Exosomal irisin from FNDC5-engineered BMSCs improves ischemic stroke via inhibiting YAP/EGR1/ACSL4-mediated ferroptosis [J]. *Exp Neurol*, 2025, 387:115172. DOI:10.1016/j.expneurol.2025.115172.

[14] Islam MR, Valaris S, Young MF, et al. Exercise hormone irisin is a critical regulator of cognitive function [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(8):1058-1070. DOI:10.1038/s42255-021-00424-5.

[15] Wang J, Gao S, Fu S, et al. Irisin reprograms microglia through activation of STAT6 and prevents cognitive dysfunction after surgery in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2025, 125:68-91. DOI:10.1016/j.bbi.2024.12.010.

[16] 韩晓韵, 暴茜茜, 李艳, 等. 血清 P2X7R、FNDC5 水平与老年急性脑梗死患者静脉溶栓后神经功能转归的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2025, 46(24):3009-3015.

[17] Liu S, Li S, Yuan D, et al. Protease activated receptor 4 (PAR4) antagonists: Research progress on small molecules in the field of antiplatelet agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 209:112893. DOI:10.1016/j.ejmech.2021.112893.

[18] Denorme F, Armstrong ND, Stoller ML, et al. The predominant PAR4 variant in individuals of African ancestry worsens murine and human stroke outcomes [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(18):169608. DOI:10.1172/JCI169608.

[19] Ye F, Garton HJL, Hua Y, et al. The role of thrombin in brain injury after hemorrhagic and ischemic stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(3):496-511. DOI:10.1007/s12975-021-00934-4.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.008

论著 · 临床

生长抑素联合卡络磺钠、兰索拉唑对老年 PUB 患者氧化应激指标及血清 VEGF 水平的影响

殷洪波, 谭柯馨, 龙玲, 曾杰, 何平



基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(82102250); 重庆市科卫联合医学科研项目(CSTB2022NSCQ-MSX1440)

作者单位: 402160 重庆, 重庆医科大学附属永川医院消化内科

通信作者: 何平, E-mail: 1021866737@ qq.com

【摘要】目的 探讨生长抑素联合卡络磺钠、兰索拉唑对老年消化性溃疡出血(PUB)患者氧化应激指标及血清血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响。**方法** 选取 2021 年 3 月—2024 年 6 月重庆医科大学附属永川医院消化内科收治的老年 PUB 患者 150 例,以随机数字表法分为对照组与观察组,各 75 例;对照组予卡络磺钠、兰索拉唑治疗,观察组予生长抑素联合卡络磺钠、兰索拉唑治疗;治疗 5 d 后,比较 2 组的治疗效果,观察凝血指标[纤维蛋白原(Fib)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血活酶时间(APTT)]、氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、丙二醛(MDA)]、血清酪酪肽(PYY)、VEGF、热休克蛋白-70(HSP-70)水平变化,记录止血时间、总住院时间及不良反应发生率。**结果** 观察组治疗总有效率为 94.67%,高于对照组的 80.00% ($\chi^2 = 7.292, P = 0.007$);治疗 5 d 后,观察组 Fib、SOD、VEGF、HSP-70 水平高于对照组 ($t/P = 5.938 / < 0.001, 7.756 / < 0.001, 6.661 / < 0.001, 7.528 / < 0.001$), TT、PT、APTT、AOPP、ox-LDL、MDA、PYY 水平短于/低于对照组 ($t/P = 7.566 / < 0.001, 9.657 / < 0.001, 10.186 / < 0.001, 4.882 / < 0.001, 6.238 / < 0.001, 8.941 / < 0.001, 12.220 / < 0.001$);观察组止血、总住院时间短于对照组 ($t = 5.983, 18.752, P$ 均 < 0.001);观察组不良反应发生率为 14.67%,与对照组(9.33%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 老年 PUB 患者采用生长抑素联合卡络磺钠、兰索拉唑治疗效果较好,可改善凝血指标,降低氧化应激反应,调节血清 PYY、VEGF、HSP-70 水平,缩短康复进程,且药物安全性好。

【关键词】 消化性溃疡出血;生长抑素;卡络磺钠;兰索拉唑;疗效;老年人**【中图分类号】** R573.1;R574.1 **【文献标识码】** A

Effects of somatostatin combined with carbazochrome sodium sulfonate and lansoprazole on oxidative stress indicators and serum VEGF levels in elderly patients with PUB Yin Hongbo, Tan Kexin, Long Ling, Zeng Jie, He Ping. Department of Digestive Medicine, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China

Funding program: Youth Program of the National Natural Science Foundation of China (82102250); Chongqing Joint Medical Research Project of Science and Health (CSTB2022NSCQ-MSX1440)

Corresponding author: He Ping, E-mail: 1021866737@ qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of somatostatin combined with carbazochrome sodium sulfonate and lansoprazole on oxidative stress indicators and serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in elderly patients with peptic ulcer bleeding (PUB). **Methods** A total of 150 elderly PUB patients admitted to the Department of Digestive Medicine, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University from March 2021 to June 2024 were selected and divided into a control group and a treatment group using a random number table, with 75 cases in each group. The control group received carbazochrome sodium sulfonate and lansoprazole, while the treatment group received somatostatin combined with carbazochrome sodium sulfonate and lansoprazole. The therapeutic efficacy, coagulation indices [fibrinogen (Fib), thrombin time (TT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT)], oxidative stress indicators [superoxide dismutase (SOD), advanced oxidation protein products (AOPP), oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL), malondialdehyde (MDA)], serum levels of peptide YY (PYY), VEGF, heat shock protein-70 (HSP-70), hemostasis time, total hospital stay, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate was significantly higher in the treatment group (94.67%) than in the control group (80.00%) ($\chi^2 = 7.292, P = 0.007$). After 5 days of treatment, the levels of Fib, SOD, VEGF, and HSP-70 in the treatment group were significantly higher than those in the control group, while the levels of TT,

PT, APTT, AOPP, ox-LDL, MDA, and PYY were significantly lower than those in the control group ($t=5.938, 7.756, 6.661, 7.528, 7.566, 9.657, 10.186, 4.882, 6.238, 8.941, 12.220$, all $P<0.001$). The hemostasis time and total hospital stay were significantly shorter in the treatment group than in the control group ($t=5.983, 18.752$, both $P<0.001$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the treatment group (14.67%) and the control group (9.33%) ($P>0.05$). **Conclusion** The combination of somatostatin, carbazochrome sodium sulfonate, and lansoprazole demonstrates favorable efficacy in treating elderly PUB patients. It can improve coagulation indices, reduce oxidative stress response, modulate serum levels of PYY, VEGF, and HSP-70, shorten the recovery process, and exhibits good drug safety.

【Key words】 Peptic ulcer bleeding; Somatostatin; Carbazochrome sodium sulfonate; Lansoprazole; Therapeutic efficacy; Elderly

消化性溃疡是因幽门螺杆菌感染、胃酸分泌过多等引起的慢性消化系统疾病,症状多为反复性上腹痛、反酸等,严重者会发展为消化性溃疡出血(peptic ulcer bleeding, PUB)^[1]。目前,临床多采用内镜下止血控制出血,但治疗后仍有再出血风险,需积极应用止血药物^[2]。卡络磺钠为控制出血常用药物,其可增强毛细血管抗损伤能力,促使毛细血管断裂处回缩,从而发挥止血作用^[3]。兰索拉唑为新型质子泵抑制剂,其可减弱酶活性,减少胃酸分泌,以促进受损黏膜组织修复^[4]。生长抑素属新型人工合成的多肽类激素,其作用类内源性生长抑素,可减少脏器血流,抑制胃酸分泌,且可促使胃泌素、胃蛋白酶等分泌,从而控制消化道出血^[5-6]。鉴于此,本研究旨在探讨生长抑素联合卡络磺钠、兰索拉唑对老年 PUB 患者氧化应激指标及血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 3 月—2024 年 6 月重庆医科大学附属永川医院消化内科收治的老年 PUB 患者 150 例,以随机数字表法分为对照组与观察组,各 75 例。对照组:男 43 例,女 32 例,年龄 61~79(70.60±2.55)岁;溃疡病程 0.5~4(2.02±0.14)年,溃疡直径 3~16(10.40±0.25)mm;出血量 236~489(362.60±10.72)ml;诱因:幽门螺杆菌感染 41 例,药物损伤 12 例,胃酸分泌异常 28 例,其他 9 例;Forrest 分级:Ⅰ级 38 例,Ⅱ级 37 例;合并基础疾病:高血压 25 例,高脂血症 14 例,糖尿病 12 例;烟酒不良嗜好 42 例;家族遗传史 19 例。观察组:男 40 例,女 35 例,年龄 60~80(69.80±2.52)岁;溃疡病程 1/3~4(2.04±0.13)年;溃疡直径 3~19(10.60±0.28)mm;出血量 240~494(364.60±10.55)ml;诱因:幽门螺杆菌感染 40 例,药物损伤 15 例,胃酸分泌异常 24 例,其他 10 例;Forrest 分级:Ⅰ级 39 例,Ⅱ级 36 例;合并基础疾病:高血压 27 例,高脂血症 15 例,糖尿病 11 例;烟酒不良嗜好 40 例;家族遗传史 17 例。2 组上述相关资料比较,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(20210110),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①PUB 符合相关诊断标准^[7];②年龄 60~80 岁;③入组前未接受相关治疗;④意识清晰,认知正常。(2)排除标准:①合并其他消化道疾病;②合并原发性脏器功能不全;③合并感染性疾病;④合并其他出血性疾病;⑤合并肿瘤;⑥合并精神疾病;⑦多发溃疡;⑧对研究药物过敏。

1.3 治疗方法 2 组均予内镜止血治疗,并对症补充血容量、纠正水电解质紊乱、抗感染等治疗,若患者有抗凝、非甾体类抗炎药、改善血液循环药物等使用史,应立即停用相关药物。基于此,对照组予卡络磺钠(哈尔滨三联药业股份有限公司,规格:80 mg)80 mg/次静脉滴注,1 次/d,兰索拉唑(四川成都同道堂制药有限责任公司,规格:30 mg)30 mg/次口服,1 次/d。观察组予生长抑素(山东新时代药业有限公司,规格:3 mg)初始量 0.25 mg 静脉注射,再以 0.25 mg/h 持续静脉滴注,出血停止后(通常使用 12~24 h),再继续用药 48~72 h;并联合卡络磺钠、兰索拉唑治疗(用法同对照组);2 组均持续治疗 5 d。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 凝血指标检测:治疗前、治疗 5 d 后采集患者肘静脉血 10 ml,其中 5 ml 以 OCG-102 型血凝分析仪(上海名元实业有限公司)测定纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、部分活化凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)。

1.4.2 氧化应激指标检测:上述静脉血 5 ml 离心留取血清,测定晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPP)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平。化学发光法测定 AOPP、ox-LDL,邻苯三酚自氧化法测定 SOD,分光光度法测定 MDA,化学发光法检测试剂盒购自南京凯基

生物科技发展有限公司(货号:KGF6103-50),邻苯三酚自氧化检测试剂盒购自上海源叶生物科技有限公司(货号:R21883-50T)。

1.4.3 血清酪酪肽(peptide YY, PYY)、VEGF、热休克蛋白-70(heat shock protein-70, HSP-70)水平检测:上述血清以酶联免疫吸附试验法测定 PYY、VEGF、HSP-70 水平,酶联免疫吸附试验法检测试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司(货号:ml-E-01966)。

1.4.4 止血时间与总住院时间观察:记录止血时间(出血、休克等症状消失,粪便隐血试验阴性,血红蛋白、红细胞压积等水平保持稳定)、总住院时间。

1.4.5 不良反应监测:记录恶心呕吐、腹泻、眩晕、食欲缺乏等不良反应情况。

1.5 疗效评价标准 依据文献[7]评定治疗效果,显效:于治疗后 24 h 内出血停止,且血压、心率等生命体征处于稳定状态;有效:于治疗后 72 h 内出血停止,相关生命体征相对稳定;无效:各指标未达上述标准。治疗总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件处理数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗效果比较 观察组治疗总有效率为 94.67%,显著高于对照组的 80.00%,差异有统计学意

义(*P*<0.01),见表 1。

表 1 对照组与观察组老年 PUB 患者治疗效果比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of treatment effects between the control group and the observation group of elderly patients with PUB

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	75	27(36.00)	33(44.00)	15(20.00)	60(80.00)
观察组	75	42(56.00)	29(38.67)	4(5.33)	71(94.67)
<i>U</i> / χ^2 值		<i>U</i> = 2.946			χ^2 = 7.292
<i>P</i> 值		0.003			0.007

2.2 2 组凝血指标比较 治疗 5 d 后,2 组 Fib 水平均升高,TT、PT、APTT 时间均缩短,且观察组各指标高于/短于对照组(*P* 均<0.01),见表 2。

2.3 2 组氧化应激指标比较 治疗 5 d 后,2 组 SOD 水平均升高,AOPP、ox-LDL、MDA 水平均降低,且观察组各指标高于/低于对照组(*P* 均<0.01),见表 3。

2.4 2 组血清 PYY、VEGF、HSP-70 水平比较 治疗 5 d 后,2 组 VEGF、HSP-70 水平均升高,PYY 水平降低,且观察组各指标高于/低于对照组(*P*<0.01),见表 4。

2.5 2 组止血与总住院时间比较 观察组止血、总住院时间均短于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 5。

2.6 2 组不良反应比较 观察组不良反应发生率为 14.67%,与对照组(9.33%)比较,差异无统计学意义(χ^2 = 1.010, *P* = 0.315),见表 6。

表 2 对照组与观察组老年 PUB 患者治疗前后凝血指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of coagulation indicators in elderly patients with PUB between the control group and the observation group

组别	时间	Fib(g/L)	TT(s)	PT(s)	APTT(s)
对照组 (<i>n</i> = 75)	治疗前	1.83±0.25	17.53±2.14	17.41±2.10	40.48±3.17
	治疗 5 d 后	2.46±0.65	14.80±2.11	12.82±1.41	34.42±2.61
观察组 (<i>n</i> = 75)	治疗前	1.90±0.23	17.81±2.20	17.50±2.09	40.50±3.23
	治疗 5 d 后	3.12±0.71	12.46±1.65	10.50±1.53	30.39±2.22
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		7.834/<0.001	7.867/<0.001	15.715/<0.001	12.781/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		14.157/<0.001	16.848/<0.001	23.405/<0.001	22.339/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治后组间值		5.938/<0.001	7.566/<0.001	9.657/<0.001	10.186/<0.001

表 3 对照组与观察组老年 PUB 患者治疗前后氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of oxidative stress indicators in elderly patients with PUB between the control group and the observation group

组别	时间	AOPP(μmol/L)	SOD(U/ml)	ox-LDL(mmol/L)	MDA(μmol/L)
对照组 (<i>n</i> = 75)	治疗前	211.41±12.65	171.41±12.25	50.33±4.32	65.45±5.15
	治疗 5 d 后	147.24±9.12	189.23±13.42	33.15±3.25	54.21±4.22
观察组 (<i>n</i> = 75)	治疗前	212.95±12.71	170.92±11.32	51.03±4.51	66.02±5.31
	治疗 5 d 后	140.33±8.19	206.12±13.25	29.89±3.15	47.65±4.75
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		35.654/<0.001	8.493/<0.001	27.522/<0.001	14.620/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		41.594/<0.001	17.492/<0.001	33.280/<0.001	22.330/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治后组间值		4.882/<0.001	7.756/<0.001	6.238<0.001	8.941/<0.001

表 4 对照组与观察组老年 PUB 患者治疗前后血清 PYY、VEGF、HSP-70 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of serum PYY, VEGF and HSP-70 levels in elderly patients with PUB between the control group and the observation group

组别	时间	PYY (pmol/L)	VEGF (ng/L)	HSP-70 (pg/L)
对照组 (n=75)	治疗前	1.85±0.40	69.52±5.40	1.06±0.21
	治疗 5 d 后	1.51±0.16	96.02±6.15	1.84±0.42
观察组 (n=75)	治疗前	1.86±0.39	68.22±5.08	1.08±0.23
	治疗 5 d 后	1.21±0.14	105.26±10.32	2.52±0.66
t/P	对照组内值	8.835/<0.001	28.041/<0.001	14.385/<0.001
t/P	观察组内值	13.585/<0.001	27.887/<0.001	17.843/<0.001
t/P	治后组间值	12.220/<0.001	6.661/<0.001	7.528/<0.001

表 5 对照组与观察组老年 PUB 患者止血与总住院时间比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.5 Comparison of hemostasis time and total hospital stay between the control group and the observation group of elderly patients with PUB

组别	例数	止血时间(h)	总住院时间(d)
对照组	75	27.65±5.41	14.50±2.22
观察组	75	22.85±4.36	8.60±1.58
t 值		5.983	18.752
P 值		<0.001	<0.001

表 6 对照组与观察组老年 PUB 患者不良反应比较 [例(%)]

Tab.6 Comparison of adverse reactions in elderly patients with PUB between the control group and the observation group

组别	例数	恶心呕吐	眩晕	腹泻	食欲缺乏	总发生
对照组	75	2(2.67)	2(2.67)	2(2.67)	1(1.33)	7(9.33)
观察组	75	3(4.00)	2(2.67)	2(2.67)	4(5.33)	11(14.67)

3 讨论

PUB 为消化性溃疡常见并发症,调查显示,有 20%~25% 的消化性溃疡患者会伴有出血症状,且出血具有易反复特点^[8]。PUB 早期症状不显著,多以头晕、乏力等为主,但不及时识别、控制出血等,会导致血容量降低,严重时会引起休克,危及患者生命安全。

目前,PUB 的治疗多以内镜下止血为主,通过查找出血点,利用止血夹夹闭,可减少出血量,但溃疡黏膜未修复,可能会引起再次出血^[9]。研究指出,内镜下止血治疗后,予药物辅助治疗 PUB,可促进溃疡黏膜愈合,提高止血效果^[10]。卡络磺钠是一种卡络柳钠衍生物,其可促使受损毛细血管修复,增强血管抗损伤能力,且可提高血管酸性黏多糖纤维稳定性,减少血液流失,从而起到止血作用^[11]。同时,卡络磺钠对纤溶系统影响轻微,不会引起机体凝血紊乱^[12]。兰索拉唑为临床治疗消化性溃疡第二代质子泵抑制剂,其可减弱质子泵活性,阻碍胃酸分泌,减轻消化道刺激,为溃

疡黏膜修复提供有利条件,且可保护胃黏膜,从而降低再出血风险^[13-14]。生长抑素是具有分泌作用的多肽类激素,其生物效应与天然生长抑素相同,可减少生长激素分泌,且可减少胃酸分泌,抑制胃蛋白酶生成,减轻出血;同时,该药物可促进血管收缩,减少门静脉血流量,且可减弱胃肠肽血管活性,增强血管收缩功能,从而减少出血^[15-16]。王文君等^[17]研究表明,上消化道出血患者采用生长抑素辅助常规治疗,能够提高止血成功率,促使出血停止。本研究显示,观察组总治疗有效率较对照组高,提示老年 PUB 患者采用生长抑素联合卡络磺钠、兰索拉唑治疗效果较好,与上述研究结果相近。分析原因在于:生长抑素联合卡络磺钠、兰索拉唑治疗,可协同发挥抑制胃酸分泌、增强血管收缩能力等作用,叠加止血效应,从而提高整体治疗效果。

相关研究发现,消化道出血患者血管内皮损伤会激活氧化应激反应,导致 AOPP、ox-LDL、MDA 等氧化物分泌,使氧化-抗氧化系统失衡,且会导致凝血系统紊乱,抑制 Fib 释放,延长凝血酶反应时间^[18-19]。另有研究指出,多种活性肽、生长因子等表达与 PUB 的发展密切相关,PYY 属胃肠道肽类激素,其表达增加会减慢胃肠运动,增加胃酸分泌量;VEGF 为促血管生成因子,可调节毛细血管通透性,促进黏膜上皮细胞修复、增生,从而促进黏膜愈合^[20]。HSP-70 属抗应激蛋白家族重要成员,其可调节机体免疫功能,增强细胞适应性,激活内部免疫反应,且可抗氧化应激损伤,促使受损黏膜修复,现已被证实对溃疡具有保护作用^[21]。本研究显示,治疗 5 d 后,观察组凝血指标、氧化应激指标及血清 PYY、VEGF、HSP-70 水平改善均较对照组更明显,提示老年 PUB 患者采用生长抑素联合卡络磺钠、兰索拉唑治疗可改善凝血功能,减轻氧化应激反应,调节血清 PYY、VEGF、HSP-70 水平。分析原因在于:在卡络磺钠、兰索拉唑治疗基础上,应用生长抑素可减弱酶活性,减少胃酸分泌,调节消化道内环境,保护黏膜组织,且可增强血管收缩功能,减少门静脉血流量,从而减少出血,改善机体凝血状况^[22]。同时,生长抑素可抑制去甲肾上腺素分泌,减轻机体应激反应,减少炎性物质、氧化物等生成,减轻胃肠道黏膜损伤,恢复胃肠道激素分泌平衡性,从而减轻氧化应激反应,促进生长因子、促修复蛋白表达^[23]。本研究显示,观察组止血时间与总住院时间较对照组短,且组间不良反应情况比较差异无统计学意义,提示生长抑素联合卡络磺钠、兰索拉唑治疗有助于缩短老年 PUB 患者止血、住院时间,且药物安全性好,究其原因可能与 3 种药物均具有止血作用有关,从而短期内有效控制出血,且可促进

受损黏膜修复,减轻患者临床症状,缩短康复进程。

综上所述,老年 PUB 患者采用生长抑素联合卡络磺钠、兰索拉唑治疗效果较好,可改善凝血指标,降低氧化应激反应,调节血清 PYY、VEGF、HSP-70 水平,缩短康复进程,且药物安全性好;但本研究观察周期较短,并未观察患者止血后再发出血情况,且未展开随访研究,明确 3 种药物治疗远期疗效与安全性,加之样本量较小,研究结论可能存在偏倚,未来需进一步研究探讨。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

殷洪波:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,进行统计学分析;谭柯馨:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;龙玲:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;曾杰:论文撰写;何平:课题设计

参考文献

- [1] Clarke K, Adler N, Agrawal D, et al. Indications for the use of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis and peptic ulcer bleeding in hospitalized patients [J]. *Am J Med*, 2022, 135 (3): 313-317. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.09.010.
- [2] 董旺黎, 杨春娟, 张莉静. 消化内镜联合泮托拉唑静脉滴注治疗消化性溃疡出血的疗效及对机体应激反应的影响 [J]. *海南医学*, 2023, 34 (8): 1092-1095. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2023.08.005.
- [3] Takahashi K, Sasaki T, Ueno N, et al. Carbazochrome sodium sulfonate is not effective for prevention of post-gastric endoscopic submucosal dissection bleeding: A retrospective study [J]. *Surg Endosc*, 2022, 36 (10): 7486-7493. DOI: 10.1007/s00464-022-09171-4.
- [4] Laine L, Sharma P, Mulford DJ, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the potassium-competitive acid blocker vonoprazan and the proton pump inhibitor lansoprazole in US subjects [J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117 (7): 1158-1161. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001735.
- [5] 李冉, 段炼, 潘慧, 等. 奥曲肽敏感试验预测长效生长抑素受体配体治疗垂体 GH 腺瘤的疗效 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2022, 38 (4): 288-293. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210508-00283.
- [6] 卓宇宏, 陈平湖, 陈鸿程, 等. 内镜下套扎术联合生长抑素治疗肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血患者疗效研究 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2025, 28 (1): 108-111. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2025.01.028.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识 [J]. *中国急救医学*, 2015, 35 (10): 865-873. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.10.001.
- [8] Hawkey C, Avery A, Coupland CAC, et al. Helicobacter pylori eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2022, 400 (10363): 1597-1606. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01843-8.
- [9] 胡慧琴, 李丙生. 消化性溃疡出血的内镜检查时机对患者预后的影响 [J]. *胃肠病学*, 2024, 29 (12): 727-730. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2024.12.005.
- [10] 樊雯, 王永青, 李合. 瑞巴派特四联疗法联合消化内镜治疗胃溃疡出血的临床疗效 [J]. *医学临床研究*, 2024, 41 (5): 771-773.

DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2024.05.036.

- [11] Ye S, Chen M, Luo Y, et al. Comparative study of carbazochrome sodium sulfonate and tranexamic acid in reducing blood loss and inflammatory response following direct anterior total hip arthroplasty: A prospective randomized controlled trial [J]. *Int Orthop*, 2023, 47 (10): 2553-2561. DOI: 10.1007/s00264-023-05853-3.
- [12] Nagasawa H, Omori K, Ota S, et al. Carbazochrome sodium sulfonate and tranexamic acid combination therapy to reduce blood transfusions after 24 h of injury: A retrospective study [J]. *Acute Med Surg*, 2024, 11 (1): e961. DOI: 10.1002/ams2.961.
- [13] Laine L, DeVault K, Katz P, et al. Vonoprazan versus lansoprazole for healing and maintenance of healing of erosive esophagitis: A randomized trial [J]. *Gastroenterology*, 2023, 164 (1): 61-71. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.09.041.
- [14] Chandan S, Deliwala S, Mohan BP, et al. Vonoprazan versus lansoprazole in erosive esophagitis - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2023, 42 (4): 475-484. DOI: 10.1007/s12664-023-01384-2.
- [15] Goltstein LCMJ, Grooteman KV, Rocco A, et al. Effectiveness and predictors of response to somatostatin analogues in patients with gastrointestinal angiodysplasias: A systematic review and individual patient data meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6 (11): 922-932. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00262-4.
- [16] 冯雨娟, 李燕梅, 李丽, 等. 生长抑素联合经鼻肠梗阻导管置入术在急性肠梗阻伴晚期胃癌患者中的应用 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2022, 27 (4): 482-485. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2022.04.016.
- [17] 王文君, 施马倩, 刘秀琴, 等. 泮托拉唑联合生长抑素凝血酶对围绝经期非食管胃十二指肠性上消化道出血患者疗效及安全性的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2024, 39 (16): 3182-3185. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2024.16.045.
- [18] 陈波, 张庆团, 黄克锋, 等. 瑞巴派特四联疗法对幽门螺杆菌阳性消化性溃疡患者血清氧化应激指标和胃蛋白酶原的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23 (11): 2168-2172. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.11.033.
- [19] Selmi S, Alimi D, Rtibi K, et al. Gastroprotective and antioxidant properties of trigonella foenum graecum seeds aqueous extract (fenugreek) and omeprazole against ethanol-induced peptic ulcer [J]. *J Med Food*, 2022, 25 (5): 513-522. DOI: 10.1089/jmf.2020.0217.
- [20] 段琳, 王太武, 张宗霞, 等. 生长抑素、艾司奥美拉唑和血凝酶三联治疗急性上消化道出血的疗效及治疗前、后血液流变学和血清 D-D, ox-LDL, AOPP 水平变化分析 [J]. *国际消化病杂志*, 2024, 44 (3): 206-210. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2024.03.014.
- [21] 刘红霞, 潘丽霞, 费良. 血清 HSP-70, IL-35 水平对消化性溃疡患者并发上消化道出血的预测价值 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2023, 30 (9): 1521-1526, 1600. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2023.09.017.
- [22] 吴海棠, 杨维忠, 劳芳. 凝血酶联合生长抑素对消化道出血患者炎症因子、凝血及纤溶效果影响 [J]. *华南预防医学*, 2023, 49 (7): 858-862. DOI: 10.12183/j.scjpm.2023.0858.
- [23] 王昭辉, 王国兴, 郭东雅. 不同剂量生长抑素联合内镜下套扎术治疗肝硬化并消化道出血的疗效及对凝血功能的影响 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2023, 33 (10): 881-885. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2023.010.005.

(收稿日期: 2025-10-24)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.009

论著 · 临床

急性重型病毒性肝炎患者 CAR、CLR、SIRI 变化及其对不良预后的评估效能

热依汗·司马义, 姚磊, 郑丽娇, 孙晓, 潘金良, 刘浩



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2023D01C352)

作者单位: 830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院感染病重症科(热依汗·司马义、姚磊、郑丽娇、孙晓、潘金良), 感染病肝病中心(刘浩)

通信作者: 刘浩, E-mail: 376309871@qq.com

【摘要】目的 探究急性重型病毒性肝炎患者 C 反应蛋白/白蛋白比值(CAR)、C 反应蛋白/淋巴细胞比值(CLR)、全身炎症反应指数(SIRI)的变化及其对不良预后的评估效能。**方法** 前瞻性选取 2023 年 6 月—2025 年 3 月新疆医科大学第一附属医院感染病重症科诊治的急性重型病毒性肝炎患者 115 例作为研究对象,根据治疗后 3 个月内预后情况将患者分为预后良好组($n=81$)和预后不良组($n=34$)。Spearman 法分析差异性指标与急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良的相关性;多因素 Logistic 回归分析急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 CAR、CLR、SIRI 对急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良的预测效能。**结果** 预后不良组肝性脑病比例、ALT、CRP、CAR、CLR、SIRI 高于预后良好组,PTA、Alb 低于预后良好组($\chi^2/P=4.338/0.037, t/P=6.137/<0.001, 6.001/<0.001, 5.998/<0.001, 6.990/<0.001, 9.023/<0.001, 6.093/<0.001, 8.193/<0.001$);Spearman 相关性分析显示,肝性脑病、ALT、CRP、CAR、CLR、SIRI 与急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良呈正相关($r_s/P=0.194/0.038, 0.294/0.003, 0.492/<0.001, 0.439/<0.001, 0.484/<0.001, 0.440/<0.001$),PTA、Alb 与急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良呈负相关($r_s/P=-0.299/0.001, -0.366/<0.001$);CAR、CLR、SIRI 高是急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良的独立危险因素[$OR(95\%CI)=2.788(1.036\sim 5.756), 4.413(1.665\sim 7.701), 3.185(2.757\sim 5.790)$];CAR、CLR、SIRI 单独及三者联合预测急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.777、0.806、0.779、0.948,三者联合预测的效能高于各指标单独预测($Z/P=5.321/<0.001, 5.013/<0.001, 5.320/<0.001$)。**结论** 急性重型病毒性肝炎患者 CAR、CLR、SIRI 升高与短期预后不良密切相关,密切监测 3 项指标可有效评估急性重型病毒性肝炎患者的临床转归。

【关键词】 急性重型病毒性肝炎;C 反应蛋白/白蛋白比值;C 反应蛋白/淋巴细胞比值;全身炎症反应指数;预后**【中图分类号】** R512.6 **【文献标识码】** A

Study on the changing trend of CAR, CLR and SIRI levels and the efficacy of evaluating poor prognosis in patients with acute severe viral hepatitis Reyihan Simayi*, Yao Lei, Zheng Lijiao, Sun Xiao, Pan Jinliang, Liu Hao. * Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830054, China

Funding program: Project Funded by the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2023D01C352)

Corresponding author: Liu Hao, E-mail: 376309871@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the trends in levels of C-reactive protein/albumin ratio (CAR), C-reactive protein/lymphocyte ratio (CLR), and systemic inflammatory response index (SIRI) and their efficacy in assessing adverse outcomes in patients with acute severe viral hepatitis. **Methods** This study is a prospective observational study. A total of 115 patients with acute severe viral hepatitis diagnosed and treated in the Department of Critical Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from June 2023 to March 2025 were selected as the study subjects. Based on their prognosis within 3 months after treatment, they were divided into a good prognosis group ($n=81$) and a poor prognosis group ($n=34$). Clinical data and the expression levels of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), SIRI, C-reactive protein (CRP), albumin (ALB), CAR, and CLR were measured and compared between the two groups. Spearman correlation analysis and multivariate logistic regression analysis were used to identify risk factors for short-term poor prognosis in patients with acute severe viral hepatitis, and the combined assessment efficacy of these risk factors was evaluated. **Results** The proportion

of patients with hepatic encephalopathy, as well as the levels of ALT, CRP, CAR, CLR, and SIRI, were significantly higher in the poor prognosis group compared to the good prognosis group. In contrast, prothrombin activity (PTA) and ALB levels were significantly lower ($\chi^2/tP=4.338/0.037, 6.137/<0.001, 6.093/<0.001, 6.001/<0.001, 8.193/<0.001, 5.998/<0.001, 6.990/<0.001, 9.023/<0.001$). Spearman correlation analysis revealed that the presence of hepatic encephalopathy, ALT, CRP, CAR, CLR, and SIRI levels were positively correlated with short-term poor prognosis, whereas PTA and ALB levels were negatively correlated ($r_s/P=0.194/0.038, 0.294/0.003, -0.299/0.001, 0.492/<0.001, -0.366/<0.001, 0.439/<0.001, 0.484/<0.001, 0.440/<0.001$). Elevated CAR, CLR, and SIRI were identified as significant independent risk factors for short-term poor prognosis [$OR(95\% CI)=2.788 (1.036-5.756), 4.413 (1.665-7.701), 3.185 (2.757-5.790)$]. The areas under the curve (AUC) for CAR, CLR, SIRI, and their combination in predicting short-term poor prognosis were 0.777, 0.806, 0.779, and 0.948, respectively. The combined predictive model demonstrated the highest efficacy ($Z=5.321, 5.013, 5.320$; all $P<0.001$). **Conclusion** Higher levels of CAR, CLR, and SIRI in patients with acute severe viral hepatitis are closely associated with short-term poor prognosis. Close monitoring of these indicators can effectively assess the clinical outcomes of these patients and holds value in guiding clinical treatment.

【Key words】 Acute severe viral hepatitis; C-reactive protein/albumin ratio; C-reactive protein/lymphocyte ratio; Systemic inflammatory response index; Prognosis

病毒性肝炎是我国常见的感染性疾病,由于疾病本身及治疗等因素,疾病未能得到良好控制,进而可发展成重型肝炎^[1]。急性重型病毒性肝炎以肝细胞大量坏死为基本病理特征,患者具有病情重、进展快、并发症多、病死率高等特点^[2]。如何快速、准确地预测急性重型病毒性肝炎患者的不良预后,进而有效干预、提高患者生存率,始终是临床面临的严峻问题。导致急性重型病毒性肝炎患者死亡的原因较为复杂,其中系统性炎症反应被认为与病情进展及患者临床结局密切相关^[3-4]。肝炎病毒持续性感染及其诱导的细胞因子释放、氧化应激反应和免疫功能障碍均会导致患者病情加重,既往研究也指出,C 反应蛋白(CRP)、白介素等多种血清炎性细胞因子对于准确预测病毒性肝炎患者预后具有重要意义^[5-7]。除血清学指标外,外周血白细胞、淋巴细胞、中性粒细胞等也可反映机体的炎症反应变化,而基于上述指标的组合模型也被应用于更全面地描述患者的炎症反应-免疫平衡状态^[8]。基于此,本研究旨在探究急性重型病毒性肝炎患者复合型炎症指标的特征及其对不良预后的评估效能,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 前瞻性选取 2023 年 6 月—2025 年 3 月新疆医科大学第一附属医院感染病重症科诊治的急性重型病毒性肝炎患者 115 例作为研究对象,根据治疗后 3 个月内预后情况将患者分为预后良好组($n=81$)和预后不良组($n=34$)。预后不良组患者中合并肝性脑病比例、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平高于预后良好组,凝血酶原活动度(PTA)水平低于预后良好组($P<0.05$);2 组其他资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批

准(2023051526),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 预后良好组与预后不良组急性重型病毒性肝炎患者临床资料比较

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

项 目	预后良好组 ($n=81$)	预后不良组 ($n=34$)	t/χ^2 值	P 值	
性别[例(%)]	男	58(71.60)	23(67.65)	0.180	0.671
	女	23(28.40)	11(32.35)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	46.22 \pm 2.52	47.01 \pm 2.46	0.678	0.501	
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.80 \pm 1.67	23.71 \pm 1.81	0.131	0.890	
饮酒史[例(%)]	46(56.79)	19(55.88)	0.008	0.929	
基础疾病 [例(%)]	高血压	32(39.51)	15(44.12)	0.211	0.646
	糖尿病	31(38.27)	14(41.18)		
肝炎类型 [例(%)]	乙肝	57(70.37)	24(70.59)	0.001	0.981
并发症 [例(%)]	丙肝	24(29.63)	10(29.41)	0.180	0.671
	腹水	23(28.40)	11(32.35)		
肝性脑病 [例(%)]	16(19.75)	13(38.24)	4.338	0.037	
住院时间($\bar{x}\pm s$,天)	16.34 \pm 2.24	17.14 \pm 2.09	0.941	0.295	
ALT($\bar{x}\pm s$,U/L)	316.11 \pm 33.18	356.12 \pm 28.57	6.137	<0.001	
AST($\bar{x}\pm s$,U/L)	277.11 \pm 31.08	270.41 \pm 22.61	1.136	0.259	
PTA($\bar{x}\pm s$,%)	32.54 \pm 2.09	29.74 \pm 2.62	6.093	<0.001	

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合我国急性重型病毒性肝炎的临床诊断标准^[9];②经病毒学检查或核酸检测确认为单一类型肝炎病毒感染;③存活>24 h 且入院后临床资料完整;④接受治疗且持续随访,有明确临床转归。(2) 排除标准:①合并自身免疫性肝病或药物性肝损伤;②合并原发性肝癌或其他任何类型恶性肿瘤;③既往接受过肝动脉介入栓塞术或肝移植治疗;④合并 ≥ 2 种肝炎病毒感染;⑤合并肺结

核、人类免疫缺陷病毒感染、EB 病毒等其他感染性疾病;⑥长期应用糖皮质激素或免疫抑制剂。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:通过医院信息系统收集患者性别、年龄、基础疾病(高血压、糖尿病)、体质量指数、饮酒史、肝炎病毒感染类型(乙肝、丙肝)、并发症(腹水、肝性脑病)、住院时间、ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、PTA 等。

1.3.2 C 反应蛋白/白蛋白比值(CAR)、C 反应蛋白/淋巴细胞比值(CLR)、全身炎症反应指数(SIRI)计算:(1)于治疗前抽取患者肘静脉血 6 ml,其中 3 ml 离心,获取上层血清,通过 CL-2000i 全自动化学发光免疫分析检测仪(迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测 CRP、白蛋白(Alb)水平。(2)另外 3 ml 静脉血直接通过 BC-760 CS 全自动血液细胞分析仪(迈瑞生物医疗电子股份有限公司)测定淋巴细胞计数(LYM)、中性粒细胞计数(NEU)、单核细胞计数(MONO)。(3)CRP/Alb 比值(CAR) = CRP(mg/L)/Alb(g/L),CRP/LYM 比值(CLR) = CRP(mg/L)/LYM($\times 10^9/L$),全身炎症反应指数(SIRI) = NEU($\times 10^9/L$) \times MONO($\times 10^9/L$)/LYM($\times 10^9/L$)。

1.3.3 随访情况:所有患者从出院当日起启动随访,随访周期为 3 个月,采用门诊随访、电话随访相结合的方式。(1)随访频次:出院后第 1、2、3 个月各随访 1 次,若患者出现病情变化可随时增加随访次数;(2)随访方式:第 1 个月和第 3 个月为门诊随访,第 2 个月为电话随访;(3)具体观察内容:包括生存状态、是否新发肝性脑病、再入院情况、肝功能恢复情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;Spearman 法分析差异性指标与急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良的相关性;多因素 Logistic 回归分析急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良的影响因素;受试者工作特征

(ROC)曲线分析 CAR、CLR、SIRI 对急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良的预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组炎症指标比较 预后不良组患者血清 CRP 水平及 CAR、CLR、SIRI 均高于预后良好组,血清 Alb 水平低于预后良好组($P<0.01$),见表 2。

2.2 差异性指标与急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良的相关性 Spearman 相关性分析显示,肝性脑病比例、ALT、CRP、CAR、CLR、SIRI 与急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良呈正相关($r_s/P=0.194/0.038$ 、 $0.294/0.003$ 、 $0.492/<0.001$ 、 $0.439/<0.001$ 、 $0.484/<0.001$ 、 $0.440/<0.001$),PTA、Alb 与急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良呈负相关($r_s/P=-0.299/0.001$ 、 $-0.366/<0.001$)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良的影响因素 以急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良为因变量(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:CAR、CLR、SIRI 高是急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良的独立危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良的影响因素

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for short-term poor prognosis in patients with acute severe viral hepatitis

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
肝性脑病	0.582	0.361	2.608	0.107	1.789	0.892~3.588
ALT 高	0.003	0.002	2.251	0.134	1.003	0.999~1.007
PTA 低	-0.041	0.026	2.485	0.115	0.960	0.912~1.011
CRP 高	0.822	0.525	1.381	0.212	2.275	0.992~4.306
Alb 高	-0.609	0.450	1.945	0.115	0.544	0.333~1.017
CAR 高	1.915	0.679	5.511	0.013	2.788	1.036~5.756
CLR 高	1.485	0.497	8.905	0.003	4.413	1.665~7.701
SIRI 高	3.440	1.238	7.724	0.005	3.185	2.757~5.790

表 2 预后良好组与预后不良组急性重型病毒性肝炎患者炎症指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of sexual indicators between patients with acute severe viral hepatitis in the good prognosis group and the poor prognosis group

组 别	例数	CRP(mg/L)	Alb(g/L)	CAR	CLR	SIRI
预后良好组	81	12.63 \pm 2.42	32.72 \pm 3.10	0.43 \pm 0.12	9.71 \pm 1.32	3.40 \pm 0.46
预后不良组	34	15.74 \pm 2.82	26.64 \pm 4.66	0.63 \pm 0.24	12.10 \pm 2.32	5.19 \pm 1.65
<i>t</i> 值		6.001	8.193	5.998	6.990	9.023
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 CAR、CLR、SIRI 对急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良的预测效能 绘制 CAR、CLR、SIRI 预测急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:CAR、CLR、SIRI 单独及三者联合预测急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良的 AUC 分别为 0.777、0.806、0.779、0.948,三者联合预测的效能高于各指标单独预测($Z/P=5.321/<0.001$ 、 $5.013/<0.001$ 、 $5.320/<0.001$),见表 4、图 1。

表 4 CAR、CLR、SIRI 对急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良的预测效能

Tab.4 Value of CAR, CLR, and SIRI levels in predicting short-term poor prognosis in patients with acute severe viral hepatitis

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
CAR	0.52	0.777	0.655~0.900	0.706	0.926	0.632
CLR	11.23	0.806	0.706~0.907	0.701	0.815	0.516
SIRI	4.71	0.779	0.655~0.902	0.677	0.988	0.664
三者联合		0.948	0.899~0.997	0.732	0.965	0.698

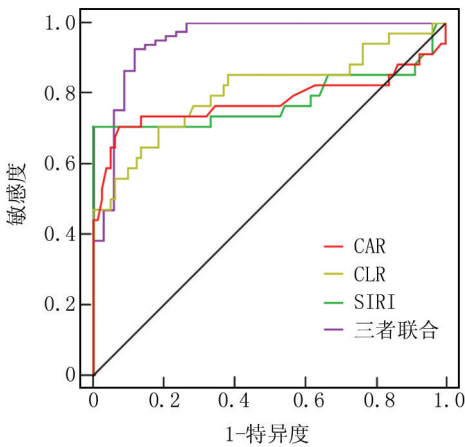


图 1 CAR、CLR、SIRI 预测急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for short-term poor prognosis in patients with acute severe viral hepatitis

3 讨论

重型病毒性肝炎是由于肝炎病毒感染并诱导肝细胞广泛变性、坏死及凋亡,进而引起患者肝功能衰竭。重型病毒性肝炎患者大多伴随多种严重并发症且病死率较高^[10-11]。以 CRP、白介素为代表的血清炎性指标与感染、炎性反应、免疫反应密切相关,因此常被用于评估病毒性肝炎患者的免疫-炎性反应平衡状态^[12]。既往研究也提示,急性乙型肝炎患者血清 CRP 浓度与

病情严重程度密切相关,反映了患者体内炎性反应的活动程度与炎性反应组织损伤程度呈正比^[13]。然而,仅依靠传统血清学炎性指标评估急性重型病毒性肝炎患者的预后可能较为局限,临床亟须寻找更具有综合反映患者免疫-炎性反应平衡状态的指标,以更准确地预测患者临床结局并指导治疗。

本研究发现,预后不良的急性重型病毒性肝炎患者 CLR 显著高于预后良好的患者,且 CLR 是患者不良预后的重要危险因素之一。上述结果表明,CLR 所指示的全身炎性反应是有效评估急性重型病毒性肝炎长期生存的有效临床工具。CLR 是一种基于 CRP 和淋巴细胞的新型炎性反应评分系统,可作为描述全身炎性反应水平的指标用于恶性疾病的病情评估及预后预测^[14]。CLR 升高一方面与 CRP 在损伤、应激或感染后的急剧增加有关,另一方面也与淋巴细胞损耗有关^[15]。既往研究已证实 CLR 是肝细胞癌患者预后不良的独立指标,也可用作动态监测肝癌术后患者恢复情况的敏感性指标^[16]。此外,有研究发现预后指数、预后营养指数、格拉斯哥预测评分等基于炎性反应的评分与肝癌患者总生存期显著相关,而 CLR 评分也被确认为多变量分析的独立因素^[17]。与 CLR 类似,CAR 是由 CRP 和 Alb 组合构成的炎性指标,既往研究提示 CAR 可作为实体瘤预后评估的有效生物标志物,较高的 CAR 与不同类型病毒性肝炎患者的预后不良存在显著相关性^[18]。本研究发现重型病毒性肝炎患者 CAR 与患者预后不良显著相关,且具有较高独立预测效能。考虑到 Alb 可能在感染、应激等情况下引起分解代谢增加或合成减少,不良预后的急性重型病毒性肝炎患者 CAR 升高可能也提示患者营养水平较差,进一步导致患者治疗效果受影响。

外周血细胞参数独立或联合应用可以作为肝硬化、肝癌等肝脏疾病及肿瘤性疾病的免疫-炎性指标^[19]。在本研究中,预后不良的急性重型病毒性肝炎患者 SIRI 显著较高,通过相关性分析及回归分析发现 SIRI 可作为预测患者不良预后的有效标志物。SIRI 作为一种综合了多种外周血细胞参数的系统性炎性标志物,对疾病预后的预测价值已被证实,但目前尚缺乏关于 SIRI 对重型病毒性肝炎患者预后影响的报道^[20]。本研究结果与既往研究均发现 SIRI 在肝脏疾病患者中具有较高预后预测价值^[21]。此外,相比于特异性较高的血清炎性因子,SIRI 可以从血细胞分析中计算得出,具有更广泛的临床应用价值及可操作性。

本研究仍存在一定不足。首先,由于仅在单中心选取符合纳入、排除标准的急性重型病毒性肝炎患者,

最终入组病例数相对较少,可能导致统计学分析结果产生偏移。其次,本研究中筛选出的 CAR、CLR、SIRI 可能仅适用于重型病毒性肝炎患者,其他病情严重程度的病毒性肝炎患者是否也可应用上述指标联合预测临床转归仍有待进一步验证。

4 结 论

综上所述,本研究认为急性重型病毒性肝炎患者 CAR、CLR、SIRI 较高与短期预后不良密切相关,是急性重型病毒性肝炎患者短期预后不良的独立危险因素。CAR、CLR、SIRI 作为便捷易测的复合型炎性指标,能有效反映急性重型病毒性肝炎患者的免疫-炎症平衡状态,对评估患者短期临床转归具有重要价值。临床中密切监测这 3 项指标的动态变化,可为及时识别高风险患者、制定个体化治疗方案提供科学依据。但本研究为单中心小样本研究,结果外推性受限,未来需开展多中心、大样本前瞻性研究进一步验证其临床应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

热依汗·司马义:研究构思、实施,论文撰写;姚磊:研究实施,数据收集;郝丽娇:文献调研,研究实施;孙晓:研究实施,数据收集;潘金良:研究实施,统计分析;刘浩:研究指导,论文审核

- 参考文献**
- [1] 张立华,纪彦华,王静,等.急性病毒性肝炎患者血清趋化因子与凝血功能指标联合检测的临床意义[J].国际检验医学杂志,2025,46(22):2795-2800. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.22.020.
 - [2] 周若章,劳惠芬.重型病毒性肝炎患者发生医院感染的病原菌分布特点及危险因素分析[J].实用中西医结合临床,2022,22(2):79-81. DOI:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.02.025.
 - [3] 赵巧利,莫玉娟.重型病毒性肝炎并发医院感染的相关影响因素及其干预措施分析[J].内蒙古医学杂志,2021,53(2):204-205,208. DOI:10.16096/J.cnki.nmgxyzz.2021.53.02.026.
 - [4] 封莉,苏华峰,杨玉婷,等.肝脏相关指标水平在肝脏疾病中的临床应用[J].临床检验杂志,2021,39(12):932-935. DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2021.12.11.
 - [5] 颜可,邓霁红,白一春,等.慢性重型肝炎患者促甲状腺激素水平与肝功能以及预后的相关性分析[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(7):555-561. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.07.14.
 - [6] Wan P, Yang G, Cheng Q, et al. The role of inflammasome in chronic viral hepatitis [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14: 1382029. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1382029.
 - [7] 柯海霞,张娇珍,蒙夏玲,等.慢加急性乙型肝炎肝硬化患者血清 CRP 和 sTREM-1 水平变化及其预测继发感染的价值研究[J].实用肝脏病杂志,2024,27(4):555-558. DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2024.04.016.
 - [8] 徐海波,苏惠婷,熊异平,等.乙型肝炎肝硬化患者外周血 dNLR、MLR 和 SII 变化及其临床意义分析[J].实用肝脏病杂志,2023,26(1):71-74. DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2023.01.019.

- [9] 中华医学会感染病学分会,肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会.肝脏炎症及其防治专家共识[J].中华肝脏病杂志,2014,22(2):94-103. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.02.006.
- [10] Al Kaabi H, Al Alawi AM, Al Falahi Z, et al. Clinical characteristics, etiology, and prognostic scores in patients with acute decompensated liver cirrhosis [J]. J Clin Med, 2023, 12(17):5756. DOI: 10.3390/jcm12175756.
- [11] Patel ST, Rajadhyaksha GC, Junare P, et al. Hepatic dysfunction in medical intensive careunit patients predicts poor outcome[J]. Arq Gastroenterol, 2022, 59(2):164-169. DOI: 10.1590/S0004-2803.202202000-31.
- [12] Sellers CM, Uhlig J, Ludwig JM, et al. The effect of chronic viral hepatitis on prognostic value of inflammatory biomarkers in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Med, 2021, 10(16):5395-5404. DOI: 10.1002/cam4.3573.
- [13] Wang T, Tan W, Wang X, et al. Role of precipitants in transition of acute decompensation to acute-on-chronic liver failure in patients with HBV-related cirrhosis[J]. JHEP Rep, 2022, 4(10):100529. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100529.
- [14] Aoyama T, Nakazano M, Nagasawa S, et al. The association of the lymphocyte-to-C-reactive-protein ratio with gastric cancer patients who receive curative treatment[J]. In Vivo, 2022, 36(1):482-489. DOI: 10.21873/invivo.12728.
- [15] Lu LH, Zhong C, Wei W, et al. Lymphocyte-C-reactive protein ratio as a novel prognostic index in intrahepatic cholangiocarcinoma: A multicentre cohort study [J]. Liver Int, 2021, 41(2):378-387. DOI: 10.1111/liv.14567.
- [16] Shao YJ, Yu GD, Zhang X, et al. Prognostic value of lymphocyte-C-reactive protein ratio in patients with liver cancer: A meta-analysis[J]. Biomark Med, 2023, 17(10):497-507. DOI: 10.2217/bmm-2023-0270.
- [17] Iseda N, Itoh S, Yoshizumi T, et al. Lymphocyte-to-C-reactive protein ratio as a prognostic factor for hepatocellular carcinoma[J]. Int J Clin Oncol, 2021, 26(10):1890-1900. DOI: 10.1007/s10147-021-01985-x.
- [18] 武云慧,董敬超,苗亮,等.血清 Dnase1L3、CAR 联合 MHR 对失代偿期乙型肝炎肝硬化患者预后的评估价值[J].中国医师杂志,2024,26(1):76-81. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20230227-00241.
- [19] Chen KL, Qiu YW, Yang M, et al. Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index/albumin for patients with hepatocellular carcinoma undergoing curative resection[J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(48):5130-5151. DOI: 10.3748/wjg.v30.i48.5130,
- [20] Zhang Y, Xing Z, Zhou K, et al. The predictive role of systemic inflammation response index (SIRI) in the prognosis of stroke patients [J]. Clin Interv Aging, 2021, 16:1997-2007. DOI: 10.2147/CIA.S339221.
- [21] Liu C, Zhao H, Zhang R, et al. Prognostic value of nutritional and inflammatory markers in patients with hepatocellular carcinoma who receive immune checkpoint inhibitors [J]. Oncol Lett, 2023, 26(4):437. DOI: 10.3892/ol.2023.14024.

(收稿日期:2026-01-13)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.010

论著 · 临床

系统免疫炎症性指数联合营养风险指数对胃癌根治术后患者预后的预测价值

毛艳会, 张林, 王利, 秦佳敏



基金项目: 四川省卫生健康委员会科研课题(24WSXT031)

作者单位: 621000 四川绵阳, 绵阳四〇四医院消化内科

通信作者: 秦佳敏, E-mail: 9144774@qq.com

【摘要】目的 探讨影响胃癌根治术后患者预后的因素, 并分析系统免疫炎症性指数(SII)、营养风险指数(NRI)对胃癌根治术后患者预后的预测价值。**方法** 回顾性选取 2021 年 1 月—2022 年 8 月绵阳四〇四医院消化内科收治的胃癌根治术后患者 129 例为胃癌组, 术后随访 3 年, 失访 11 例, 其余 118 例根据预后分为复发转移组 35 例和未复发转移组 83 例, 另选取同期健康体检者 123 例为健康对照组。Cox 比例风险回归模型分析胃癌根治术患者预后的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线评估 SII、NRI 及二者联合对胃癌根治术后患者预后的预测价值。**结果** 胃癌组 SII 高于健康对照组, NRI 水平低于健康对照组($t/P=15.767/<0.001$ 、 $16.196/<0.001$); 复发转移组病理低分化、TMN 分期Ⅲ期比例及 SII 高于未复发转移组($\chi^2/P=2.566/0.010$ 、 $6.039/0.014$; $t/P=4.402/<0.001$), Alb、NRI 低于未复发转移组($t/P=2.788/0.006$ 、 $4.966/<0.001$); 病理低分化、TNM 分期Ⅲ期、SII 高是胃癌根治术后患者复发转移的独立危险因素[$HR(95\%CI)=3.625(1.853\sim 7.092)$ 、 $5.663(2.903\sim 11.049)$ 、 $3.662(1.968\sim 6.815)$], NRI 高是独立保护因素[$HR(95\%CI)=0.592(0.390\sim 0.899)$]; SII、NRI 单独及二者联合预测胃癌根治术后患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.739、0.746、0.895, 二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=2.214/0.021$ 、 $2.382/0.019$)。**结论** 胃癌患者 SII 升高、NRI 降低, 二者与胃癌患者根治术后复发转移密切相关, SII 和 NRI 联合预测胃癌根治术后患者预后的效能良好。

【关键词】 胃癌; 根治术; 系统免疫炎症性指数; 营养风险指数; 预后; 预测价值**【中图分类号】** R735.2 **【文献标识码】** A

Value of systemic immune inflammation index combined with nutritional risk index in predicting the prognosis of patients after radical gastrectomy for gastric cancer Mao Yanhui, Zhang Lin, Wang Li, Qin Jiamin. Department of Gastroenterology, Mianyang No.404 Hospital, Sichuan, Mianyang 621000, China

Funding program: Research Project of Sichuan Provincial Health Commission (24WSXT031)

Corresponding author: Qin Jiamin, E-mail: 9144774@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the factors influencing the prognosis of patients following radical gastrectomy for gastric cancer, and to analyze the value of the systemic immune inflammation index (SII) and nutritional risk index (NRI) in predicting the prognosis of these patients. **Methods** A total of 129 patients who underwent radical gastrectomy for gastric cancer at the Department of Gastroenterology of the Affiliated Hospital of Southwest Medical University / Mianyang No.404 Hospital from January 2021 to August 2022 were retrospectively enrolled. Additionally, 123 individuals who underwent health check-ups during the same period were selected as the healthy control group. Gastric cancer patients were followed up for 3 years after surgery and were divided into a recurrence and metastasis group and a non-recurrence and non-metastasis group according to their prognosis. Clinical data and differences in SII and NRI levels were collected and compared between the two groups. A Cox regression model was used to identify factors affecting the prognosis of patients after radical gastrectomy for gastric cancer, and ROC curve analysis was used to evaluate the prognostic predictive value of SII and NRI in these patients. **Results** Compared with the healthy control group, SII levels were significantly increased and NRI levels were significantly decreased in the gastric cancer group ($t=15.767$, 16.196 ; both $P<0.001$). Eleven cases were lost to follow-up by the end of the follow-up period. Among the remaining 118 gastric cancer patients, 35 had recurrence and metastasis, while 83 did not. Compared with the non-recurrence and non-metastasis group, the recurrence and metastasis group had a lower proportion of mo-

derately or highly differentiated tumors, a lower proportion of stage II/III tumors, lower albumin levels, higher SII values, and lower NRI values, with statistically significant differences ($Z/P=2.566/0.010$, $\chi^2/P=6.039/0.014$, $t/P=2.788/0.006$, $t/P=4.402/<0.001$, $t/P=4.966/<0.001$). High SII, low/moderate pathological differentiation, and pathological stage II/III were independent risk factors affecting the prognosis of patients after radical gastrectomy for gastric cancer, while high NRI was an independent protective factor [$HR(95\% CI)=3.662(1.968-6.815)$, $3.625(1.853-7.092)$, $1.864(1.087-3.196)$, $5.663(2.903-11.049)$, $0.592(0.390-0.899)$]. The AUC values of SII, NRI, and their combination in predicting the prognosis of patients after radical gastrectomy for gastric cancer were 0.739, 0.746, and 0.895, respectively. The AUC of the combination was significantly higher than that of the individual indicators ($Z=2.214, 2.382$; $P=0.021, 0.019$). **Conclusion** SII is a risk factor for recurrence and metastasis in patients after radical gastrectomy for gastric cancer, while NRI is a protective factor. The combination of the two demonstrates good predictive value for prognosis.

【Key words】 Gastric cancer; Radical gastrectomy; Systemic immune inflammation index; Nutritional risk index; Prognosis; Predictive value

胃癌是全球第五大最常见癌症,同时也是癌症相关死亡的第四大原因^[1-2]。在我国,2020 年胃癌发病率位居恶性肿瘤第三位^[3]。针对早、中期胃癌,根治性手术是首选治疗方法,然而术后复发转移仍是导致胃癌患者癌症相关死亡的主要因素之一^[4]。目前临床上常通过 CT、内镜活检等手段检测胃癌根治术后是否出现复发转移,但 CT 对微小病灶的检出效果有限,内镜活检又属于有创操作^[5-6]。因此,临床迫切需要寻找能够高效、无创评估胃癌术后预后的新型标志物。研究显示,反映机体炎性反应状态与免疫状态的指标与多种恶性肿瘤的预后相关^[7-8]。系统免疫炎性指数(systemic immune-inflammation index, SII)是近年来提出的一种新型指标,可综合反映全身炎性反应与免疫状态。高水平 SII 提示体内存在较强的炎性反应和免疫抑制状态,可能促进肿瘤细胞的生长、侵袭与转移^[9]。营养风险指数(nutritional risk index, NRI)是用于评估个体营养风险状况的指标,已有研究证实 NRI 与食管癌、胃癌等多种癌症患者的预后密切相关^[10-11]。尽管目前已有关于 SII 和 NRI 在肿瘤中的生物学作用研究,但二者联合用于预测胃癌根治术后患者预后的价值尚未见明确报道,本研究对其开展探讨,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性选取 2021 年 1 月—2022 年 8 月绵阳四〇四医院消化内科收治的胃癌根治术后患者 129 例为胃癌组,另选取同期健康体检者 123 例为健康对照组。2 组临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准(2024-025),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符合胃癌诊断标准^[12];②年龄>18 岁;③首次确诊并治疗;④行胃癌

表 1 健康对照组与胃癌组临床资料比较

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

项 目	健康对照组 (n=123)	胃癌组 (n=129)	χ^2/t 值	P 值	
性别[例(%)]	男	63(51.22)	74(57.36)	0.958	0.328
	女	60(48.78)	55(42.64)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	62.05±5.24	61.29±5.07	1.170	0.243	
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.97±0.72	24.03±0.75	0.647	0.518	
吸烟史[例(%)]	39(31.71)	43(33.33)	0.076	0.783	
饮酒史[例(%)]	36(29.27)	31(31.01)	0.090	0.764	
高血压[例(%)]	41(33.33)	48(37.21)	0.414	0.520	
糖尿病[例(%)]	38(30.89)	45(34.88)	0.454	0.501	
高脂血症[例(%)]	35(28.46)	44(34.11)	0.935	0.334	

根治术(R0 切除)。(2)排除标准:①伴传染性疾病、血液系统疾病、精神疾病、认知功能障碍、重要脏器功能障碍者;②同时性多灶性胃癌或残胃癌者;③伴其他部位恶性肿瘤及肝、肺、腹腔等远处转移者;④处于妊娠期、哺乳期者;⑤既往有胃、腹部手术史者;⑥伴手术禁忌证者;⑦依从性差、自然失访者;⑧无法配合相关检查者、临床资料缺失者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: (1)临床资料。包括性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、胃癌家族遗传史、基础疾病(高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病)、收缩压、舒张压、心率、呼吸频率、肿瘤部位、病理类型、病理分化程度、TNM 分期、肿瘤大小、浸润深度、脉管侵犯情况、神经侵犯情况、淋巴结转移情况、根治术切除方式、术后放疗化疗情况。(2)术前 1 d 实验室指标。于胃癌患者术前 1 d 采集空腹肘静脉血 5 ml,离心分离收集血清。使用 AU2500 型全自动生化分析仪(美国贝克曼公司)以化学发光法检测糖类抗原 199(CA199)、癌胚抗原(CEA)、空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白

胆固醇(LDL-C)、白蛋白(Alb)、血红蛋白(Hb)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、血肌酐(SCr)、血尿酸(UA);使用 LH750 型全自动血液分析仪(美国 Beckman-Coulter 公司)测定白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、血小板计数(PLT)。

1.3.2 SII、NRI 计算:于胃癌患者术前 1 d/健康对照组体检当日采集空腹肘静脉血 3 ml,使用 LH750 型全自动血液分析仪(美国 Beckman-Coulter 公司)检测 NEU、淋巴细胞计数(LYM)、PLT。SII = NEU × PLT / LYM;NRI = 1.519 × 血清 Alb 浓度 + 41.7 × 实际体质量 / 理想体质量,理想体质量由洛伦兹公式计算,当实际体质量 / 理想体质量大于 100% 时按 100% 计算。

1.3.3 随访及预后判断:胃癌根治术后通过门诊复查、住院治疗、电话等方式对患者进行随访,3 个月随访 1 次,随访 3 年。从手术之日起开始计算,随访至 2025 年 8 月/患者出现终点事件(复发转移/死亡)/失访为止。复发转移为影像学证据显示肿瘤新发结节和/或肿大淋巴结、远处转移灶。129 例胃癌根治术患者截至随访结束,因失访剔除 11 例,剩余胃癌患者 118 例中出现复发转移 35 例(29.66%)、未出现复发转移 83 例(70.34%)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;Cox 比例风险回归模型分析胃癌根治术患者预后的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估 SII、NRI 及二者联合对胃癌根治术后患者预后的预测价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 SII、NRI 比较 胃癌组 SII 高于健康对照组、NRI 水平低于健康对照组(*P* < 0.01),见表 2。

表 2 健康对照组与胃癌组 SII、NRI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of SII and NRI between the healthy control group and the gastric cancer group

组别	例数	SII	NRI
健康对照组	123	385.49 ± 50.46	129.63 ± 18.41
胃癌组	129	510.27 ± 72.63	99.57 ± 10.03
<i>t</i> 值		15.767	16.196
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同预后胃癌患者临床资料比较 复发转移亚组病理低分化、TNM 分期 III 期比例及 SII 高于未复发转移亚组,Alb、NRI 低于未复发转移亚组(*P* < 0.05),

见表 3。

2.3 多因素 Cox 回归分析胃癌根治术患者预后的影响因素 以胃癌根治术后患者预后为因变量(未复发转移 = 0,复发转移 = 1),以表 3 中 *P* < 0.05 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:病理低分化、TNM 分期 III 期、SII 高是胃癌根治术后患者复发转移的独立危险因素,NRI 高是独立保护因素(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),见表 4。

表 4 多因素 Cox 回归分析影响胃癌根治术后患者预后的危险因素

Tab.4 Multivariate Cox regression analysis of risk factors influencing the prognosis of patients after radical gastrectomy for gastric cancer

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	HR 值	95%CI
病理低分化	1.287	0.351	13.444	<0.001	3.625	1.853~7.092
TNM 分期 III 期	1.734	0.341	25.858	<0.001	5.663	2.903~11.049
Alb 高	-2.017	0.938	4.624	0.061	0.133	0.055~0.323
SII 高	1.298	0.412	9.926	0.005	3.662	1.968~6.815
NRI 高	-0.524	0.213	6.052	0.014	0.592	0.390~0.899

2.4 SII、NRI 及二者联合对胃癌根治术后患者复发转移的预测价值 绘制 SII、NRI 及二者联合预测胃癌根治术后患者预后的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:SII、NRI 单独及二者联合预测胃癌根治术后患者预后的 AUC 分别为 0.739、0.746、0.895,二者联合优于各自单独预测效能(*Z*/*P* = 2.214/0.021、2.382/0.019),见表 5、图 1。

表 5 SII、NRI 及二者联合对胃癌根治术后患者复发转移的预测价值

Tab.5 Comparison of the value of SII and NRI in predicting the prognosis of patients after radical gastrectomy for gastric cancer

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
SII	521.87	0.739	0.644~0.834	0.686	0.723	0.409
NRI	97.23	0.746	0.628~0.863	0.714	0.711	0.425
二者联合		0.895	0.834~0.956	0.886	0.892	0.778

3 讨论

目前胃癌发病率和病死率居高不下^[13]。以手术为主的综合治疗方案是有望彻底治愈胃癌的唯一手段,但患者术后复发转移风险依旧较高,对于接受胃切除手术的胃癌患者,TNM 分期是指导治疗决策和预测其预后的关键标准,然而,即使在同一疾病阶段,胃癌患者的生存结果也有所不同,TNM 分期仅反映肿瘤的生

表 3 未复发转移亚组与复发转移亚组胃癌患者临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical data between the non-recurrence and metastasis subgroup and the recurrence and metastasis subgroup of patients

项 目	未复发转移亚组 (n=83)	复发转移亚组 (n=35)	χ^2 值	P 值	
性别[例(%)]	男	49(59.04)	19(54.29)	0.228	0.633
	女	34(40.96)	16(45.71)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	59.37±4.94	61.01±5.18	1.624	0.107	
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.12±0.73	23.97±0.78	0.999	0.320	
吸烟史[例(%)]	26(31.33)	14(40.00)	0.827	0.363	
饮酒史[例(%)]	19(22.89)	10(28.57)	0.428	0.513	
胃癌家族史[例(%)]	32(38.55)	20(57.14)	3.451	0.063	
高血压[例(%)]	31(37.35)	15(42.86)	0.314	0.575	
糖尿病[例(%)]	29(34.94)	13(37.14)	0.052	0.819	
肿瘤部位[例(%)]	贲门	32(38.55)	15(42.86)	0.929	0.629
	胃窦	30(36.14)	14(40.00)		
	全胃	21(25.30)	6(17.14)		
病理类型[例(%)]	腺癌	81(97.59)	32(91.43)	2.304	0.129
	其他	2(2.41)	3(8.57)		
病理分化程度[例(%)]	低分化	12(14.46)	12(34.29)	2.566	0.010
	中分化	30(36.14)	13(37.14)		
	高分化	41(49.40)	10(28.57)		
TNM 分期[例(%)]	II 期	49(59.04)	12(34.29)	6.039	0.014
	III 期	34(40.96)	23(65.71)		
肿瘤大小[例(%)]	<5 cm	47(56.63)	16(45.71)	1.178	0.278
	≥5 cm	36(43.37)	19(54.29)		
浸润深度[例(%)]	突破浆膜	16(19.28)	12(34.29)	3.064	0.080
	未突破浆膜	67(80.72)	23(65.71)		
淋巴结转移[例(%)]		18(21.69)	13(37.14)	3.036	0.081
根治术切除方式[例(%)]	近端胃大部切除术	32(38.55)	15(42.86)	0.929	0.629
	远端胃大部切除术	30(36.14)	14(40.00)		
	全胃切除术	21(25.30)	6(17.14)		
术后化疗[例(%)]		77(92.77)	30(85.71)	1.450	0.228
术后放疗[例(%)]		10(12.05)	6(17.14)	0.545	0.460
CA199($\bar{x}\pm s$,U/ml)	47.92±6.83	50.29±7.14	1.699	0.092	
CEA($\bar{x}\pm s$,μg/L)	21.83±3.29	23.01±4.01	1.665	0.099	
Alb($\bar{x}\pm s$,g/L)	40.89±4.95	38.23±4.17	2.788	0.006	
AST($\bar{x}\pm s$,U/L)	29.47±3.14	30.01±3.29	0.841	0.402	
ALP($\bar{x}\pm s$,U/L)	66.12±7.29	67.45±7.51	0.897	0.371	
ALT($\bar{x}\pm s$,U/L)	31.04±3.06	30.59±2.98	0.735	0.464	
SCr($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	59.13±6.85	60.14±7.13	0.723	0.471	
UA($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	307.15±35.24	312.14±38.62	0.683	0.496	
Hb($\bar{x}\pm s$,g/L)	106.76±10.17	108.14±10.84	0.660	0.510	
WBC($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	9.85±1.56	10.21±1.78	1.097	0.275	
NEU($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	3.89±0.48	4.03±0.51	1.421	0.158	
PLT($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	194.27±21.59	190.54±20.14	0.874	0.384	
SII($\bar{x}\pm s$)	493.88±74.47	558.29±67.89	4.402	<0.001	
NRI($\bar{x}\pm s$)	100.37±3.86	94.73±8.51	4.966	<0.001	

物学特征,并未考虑患者的营养状况或机体免疫炎症反应^[14]。早期阶段探寻能够辅助临床精准评估胃癌根治术后患者预后状况的客观指标,可在疾病早期及时启动针对性的预防举措或实施对症治疗手段,以便改善胃癌患者的预后结局,提升其生存质量与生存期限。

本研究发现,胃癌根治术后患者随访 3 年 29.66% 出现复发转移,提示胃癌根治术后患者预后不良风险较高;孙虎等^[15] 随访胃癌根治术后患者 3 年,显示 30.77% 患者术后出现复发转移,本研究结果与既往报

道基本一致。本研究还发现复发转移亚组的 SII 高于未复发转移亚组,NRI 低于未复发转移亚组,提示 SII、NRI 与胃癌根治术后患者预后有关;经多因素 Cox 回归分析进一步印证 SII、NRI 与胃癌根治术后患者预后紧密相关。

肿瘤微环境里存在大量炎性细胞和炎性介质,炎性介质能够促进肿瘤细胞增殖、迁移,增加胃癌根治术后患者复发转移风险^[16]。血小板和中性粒细胞可以分泌血管内皮生长因子等促血管生成因子,SII 升高可

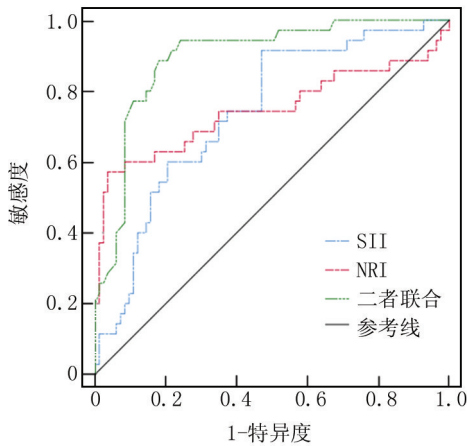


图 1 SII、NRI 及二者联合预测胃癌根治术后患者预后的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of SII and NRI for predicting the prognosis in patients undergoing radical gastrectomy due to gastric cancer

致促血管生成因子分泌增加,从而促进新生肿瘤血管生成,增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力,使肿瘤细胞更易突破基底膜,进入血管系统,形成转移灶,进而增加胃癌根治术后患者复发转移风险^[17-18]。SII 综合反映了机体免疫和炎性反应状态,胃癌术后肿瘤的复发转移与免疫功能和炎性反应密切相关,高 SII 水平提示机体处于免疫抑制和炎性反应激活状态,肿瘤细胞可通过释放细胞因子等物质,抑制淋巴细胞的活性,同时促进中性粒细胞和血小板的募集和活化。一项对胃癌术后患者的随访研究中发现,SII 水平较高的患者 5 年死亡率明显高于 SII 水平较低患者^[17]。这是因为高 SII 提示肿瘤微环境中免疫逃逸和促肿瘤炎性反应明显,肿瘤细胞存活、增殖和转移风险高,从而增加胃癌根治术后患者复发转移风险^[18]。

既往研究显示,SII 高是影响胃癌患者预后的危险因素^[17,19-20]。何雄等^[21]研究显示,胃癌根治术后死亡组 SII 显著高于生存组;朱玉蓉等^[22]研究指出,SII 水平升高是胃癌淋巴结转移的独立危险因素;宋步云等^[23]研究指出,SII 是胃癌根治术后患者预后独立影响因素。本研究多因素 Cox 回归分析显示:SII 高、病理分化程度低、TNM 分期Ⅲ期是影响胃癌根治术后患者预后的危险因素,NRI 高是影响胃癌根治术后患者预后的保护因素,与既往研究结论基本一致。

NRI 主要基于血清 Alb 水平和体质量变化计算得出,反映患者的营养状况,当 NRI 较低时,提示患者存在营养风险,身体缺乏足够的能量和营养物质来支持免疫细胞、抗体、补体等免疫分子的合成,导致机体免

疫监视功能下降,使得残留的肿瘤细胞更易逃脱免疫系统的攻击,进而增加胃癌根治术后患者复发转移可能性^[24-25]。一项针对胃癌术后患者的长期随访研究,将患者按照 NRI 分为不同等级,发现 NRI 与胃癌患者的生存时间显著相关,低 NRI 患者的无进展生存期和总生存期明显缩短^[26]。何丽娟等^[27]开展的多因素 Cox 回归分析显示,NRI 是影响根治性切除术胃癌患者无进展生存期、总生存期的独立预后因素;Li 等^[28]研究指出,NRI 是影响幽门狭窄胃癌患者总生存期的独立预后因素;上述研究与本研究结论基本一致。

ROC 曲线结果显示,SII 联合 NRI 预测胃癌根治术后患者预后的效能高于单独预测。其原因可能是:SII 主要反映机体免疫和炎性反应状态,NRI 反映营养状况,免疫炎性反应会增加机体代谢需求,进一步加重营养不良,而营养不良又会削弱免疫功能,导致炎性反应难以控制,形成恶性循环,共同促进肿瘤进展;SII 联合 NRI 可从免疫、炎性反应和营养状况多个角度全面评估患者状况,多维度信息的综合分析能减少单一指标的误差和不确定性,可更全面地评估肿瘤细胞生长、侵袭和转移能力,提高胃癌根治术后患者预后的预测效能。SII、NRI 具有易于计算、无创、成本低等特点,在一定程度上可以作为预测胃癌患者预后和指导个体化治疗策略的参考指标。

4 结论

综上所述,SII 高是胃癌根治术后患者复发转移的危险因素,NRI 高是其保护因素,二者联合预测胃癌根治术后患者预后效能良好,有望成为评估胃癌根治术后患者预后的指标,但需要进一步的因果证据和循证研究支持。本研究仍存在一定局限性,为回顾性设计,选取样本量有限,病例资料来源于单一医院,可能存在选择偏倚,观察指标和研究设计不够完善,研究设计未能完全控制所有潜在的混杂因素,后期仍需更多大样本量的基础与临床研究完善本研究结论,且 SII、NRI 与肿瘤复发转移之间的生物学机制有待进一步阐明,仍需深入的分子生物学及免疫学研究加以揭示。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

毛艳会:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;张林:课题设计,统计学分析;王利:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;秦佳敏:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] 贾彦红,张丙贵,冯瑞兵.RNF43 mRNA,VEGF 在胃癌患者中的表达情况及其临床意义[J].中南医学科学杂志,2024,52(3):

- 368-371. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2024.03.012.
- [2] Sundar R, Nakayama I, Markar SR, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2025, 405(10494):2087-2102. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00052-2.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胃癌诊疗指南(2022年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(9):1137-1164. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20220726-00432.
- [4] Komori K, Kano K, Ando S, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of mucinous gastric cancer[J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(6):2865-2871. DOI:10.21873/anticancer.16456.
- [5] Hu C, Xia Y, Zheng Z, et al. AI-based large-scale screening of gastric cancer from noncontrast CT imaging[J]. *Nat Med*, 2025, 31(9):3011-3019. DOI: 10.1038/s41591-025-03785-6.
- [6] Schuster IP, DiMaio CJ. Endoscopic ultrasound in gastric cancer[J]. *Surg Clin North Am*, 2025, 105(1):65-73. DOI: 10.1016/j.suc.2024.07.003.
- [7] Gao X, Qi J, Du B, et al. Combined influence of nutritional and inflammatory status and breast cancer: Findings from the NHANES[J]. *BMC Public Health*, 2024, 24(1):2245. DOI: 10.1186/s12889-024-19727-9.
- [8] Pelc Z, Sedlak K, Mlak R, et al. Impact of prognostic nutritional index on oncological outcomes and mortality among advanced gastric cancer patients: European GASTRODATA registry analysis[J]. *Int J Cancer*, 2025, 157(8):1734-1745. DOI: 10.1002/ijc.35489.
- [9] Nakamoto S, Ohtani Y, Sakamoto I, et al. Systemic immune-inflammation index predicts tumor recurrence after radical resection for colorectal cancer[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2023, 261(3):229-238. DOI: 10.1620/tjem.2023.J074.
- [10] Aoyama T, Maezawa Y, Hashimoto I, et al. The clinical influence of geriatric nutritional risk index in patients with gastric cancer who receive curative treatment[J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(12):5605-5612. DOI: 10.21873/anticancer.16763.
- [11] Kato A, Aoyama T, Maezawa Y, et al. Geriatric nutritional risk index is an independent prognostic factor for patients with esophageal cancer who receive curative treatment[J]. *Anticancer Res*, 2024, 44(1):331-337. DOI: 10.21873/anticancer.16816.
- [12] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(16):1169-1189. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20220127-00197.
- [13] 邓玲, 朱欢, 刘芳, 等. DADS 上调 miR-7 表达抑制胃癌 SGC-7901 细胞增殖、迁移、侵袭与 EMT[J]. *中南医学科学杂志*, 2025, 53(5):753-758. DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2025.05.001.
- [14] Yu Y, Wu Y, Zhang Y, et al. Oxidative stress in the tumor microenvironment in gastric cancer and its potential role in immunotherapy[J]. *FEBS Open Bio*, 2023, 13(7):1238-1252. DOI: 10.1002/2211-5463.13630.
- [15] 孙虎, 孙颖, 王静松. 胃癌组织中 Versican 与 WTAP 的表达及其对术后复发或转移的影响研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(16):79-84. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2022.16.014.
- [16] Wu Y, Zhao J, Wang Z, et al. Association of systemic inflammatory markers and tertiary lymphoid structure with pathological complete response in gastric cancer patients receiving preoperative treatment: A retrospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2023, 109(12):4151-4161. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000741.
- [17] Wu J, Wu XD, Gao Y, et al. Correlation between preoperative systemic immune-inflammatory indexes and the prognosis of gastric cancer patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(12):5706-5720. DOI: 10.26355/eurrev_202306_32811.
- [18] Fan M, Tang J, Du W, et al. Systemic immunoinflammatory index and prognostic nutrition index for predicting pathologic responses of patients with advanced gastric cancer after neoadjuvant therapy for advanced gastric cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2024, 14(8):3922-3934. DOI: 10.62347/PAYM2267.
- [19] Wang LJ, Lei CL, Wang TA, et al. Prognostic value of the preoperative systemic immune-inflammation nutritional index in patients with gastric cancer[J]. *World J Clin Oncol*, 2025, 16(4):102294. DOI: 10.5306/wjco.v16.i4.102294.
- [20] Jing Y, Ren M, Li X, et al. The effect of systemic immune-inflammatory index (SII) and prognostic nutritional index (PNI) in early gastric cancer[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17(11):10273-10287. DOI: 10.2147/JIR.S499094.
- [21] 何雄, 徐仁礼, 徐初锋. T 淋巴细胞亚群及系统免疫炎症营养指数在胃癌根治术患者中表达及临床意义[J]. *国际免疫学杂志*, 2025, 48(4):454-460. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2025.04.015.
- [22] 朱玉蓉, 李金田. 胃癌患者术前外周血 SII、PLR 和 NLR 对淋巴结对转移的预测价值[J]. *肿瘤研究与临床*, 2024, 36(11):829-834. DOI:10.3760/cma.j.cn115355-20240221-00080.
- [23] 宋步云, 宋超, 刘文博, 等. 基于 SII、NLR 建立预测胃癌术后患者预后列线图[J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(16):3038-3051. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2024.16.017.
- [24] Eom BW, Yoon HM, Kim YW, et al. Quality of life and nutritional outcomes of stomach-preserving surgery for early gastric cancer: A secondary analysis of the SENORITA randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*, 2024, 159(8):900-908. DOI: 10.1001/jamasurg.2024.1210.
- [25] Dinas PC, On Behalf of The Students of Module Introduction to Systematic Reviews, Karaventza M, et al. Combined effects of physical activity and diet on cancer patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2024, 16(11):1749. DOI: 10.3390/nu16111749.
- [26] Liu B, Zhang L. Geriatric nutritional risk index predicts the prognosis of gastric cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(17):e37863. DOI: 10.1097/MD.00000000000037863.
- [27] 何雨娟, 李晓红, 夏国栋, 等. CD19⁺ B 淋巴细胞联合营养风险指数预测接受根治性切除胃癌患者的预后[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(22):4194-4201. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2023.22.018.
- [28] Li G, He L, Sun H. Nutritional risk index predicts the prognosis of gastric cancer patients with pyloric stenosis who received preoperative parenteral nutrition[J]. *Oncol Lett*, 2023, 26(3):401-405. DOI: 10.3892/ol.2023.13988.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.011

论著 · 临床

血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 基因预测结直肠癌患者淋巴结转移及预后的临床价值

刘岩, 全瑞兵, 李荣双, 李跃峰, 王俊丽, 王行宏



基金项目: 包头市卫生健康科技计划项目(2023wsjkkj51, 2024wsjkkj32); 内蒙古医学科学院(内蒙古自治区卫生健康委员会)项目(2024GLLH0544); 内蒙古自治区医师协会临床医学研究和临床新技术推广项目(YSXH2024KYF075); 包头市科技计划项目(2025C1014)

作者单位: 014040 内蒙古包头, 包头医学院(刘岩、李荣双); 014017 内蒙古包头, 包头医学院第一附属医院胃肠外科(刘岩、全瑞兵、李荣双、李跃峰、王俊丽、王行宏)

通信作者: 王行宏, E-mail: 15764938888@163.com

【摘要】目的 探讨血清内质网氨肽酶-1(ERAP1)、RNA 特异性腺苷脱氨酶 1(ADAR1)、锌指蛋白 132(ZNF132)基因预测结直肠癌患者淋巴结转移及预后的临床价值。**方法** 选取 2019 年 7 月—2020 年 10 月包头医学院第一附属医院胃肠外科诊治的结直肠癌患者 185 例作为病例组,并根据是否发生淋巴结转移分为转移亚组 94 例与未转移亚组 91 例,再根据生存情况分为生存亚组 122 例与死亡亚组 63 例,另选取同期医院健康体检者 100 例为健康对照组。应用 qRT-PCR 法检测血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 基因表达;基于 Cox 风险回归模型分析结直肠癌患者预后影响因素;ROC 曲线分析血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 表达对结直肠癌患者预后的预测价值;Kaplan-Meier 生存曲线分析血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 表达与结直肠癌患者 5 年预后生存期的关系。**结果** 病例组患者血清 ERAP1、ZNF132 mRNA 水平低于健康对照组,ADAR1 mRNA 水平高于健康对照组($t/P=17.263/ < 0.001, 26.671/ < 0.001, 29.485/ < 0.001$);转移亚组血清 ERAP1、ZNF132 mRNA 水平低于未转移亚组,ADAR1 mRNA 水平高于未转移亚组($t/P=7.638/ < 0.001, 7.797/ < 0.001, 5.209/ < 0.001$);死亡亚组临床分期 III~IV 期、低分化、淋巴结转移比例及血清 ADAR1 mRNA 表达水平高于生存亚组,ERAP1、ZNF132 mRNA 表达水平低于生存亚组($\chi^2/P=33.687/ < 0.001, 13.618/ < 0.001, 16.248/ < 0.001, t/P=7.275/ < 0.001, 8.148/ < 0.001, 7.567/ < 0.001$);临床分期 III~IV 期、淋巴结转移、ADAR1 mRNA 高是影响结直肠癌患者预后死亡的危险因素[$HR(95\%CI)=2.589(1.975\sim 3.393), 2.115(1.288\sim 3.473), 2.437(1.538\sim 3.863)$], ERAP1 mRNA 高、ZNF132 mRNA 高则是保护因素[$HR(95\%CI)=0.346(0.201\sim 0.597), 0.365(0.200\sim 0.666)$];血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 单独及三者联合预测结直肠癌患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.832、0.807、0.803、0.925,三者联合的 AUC 高于各自单独预测($Z/P=3.177/0.002, 3.480/0.001, 3.782/ < 0.001$);血清 ERAP1、ZNF132 mRNA 低表达组 5 年总生存率分别低于其高表达组,血清 ADAR1 mRNA 高表达组 5 年总生存率低于其低表达组($\chi^2/P=10.245/ < 0.01, 10.274/ < 0.01, 7.782/ < 0.01$)。**结论** 结直肠癌患者血清 ERAP1、ZNF132 mRNA 表达水平下调,ADAR1 mRNA 表达水平上调,与患者发生淋巴结转移及预后不良密切相关,联合检测三者表达水平对评估结直肠癌患者预后具有一定的预测价值。

【关键词】 结直肠癌;内质网氨肽酶-1;RNA 特异性腺苷脱氨酶 1;锌指蛋白 132;淋巴结转移;预后预测

【中图分类号】 R735.3

【文献标识码】 A

The clinical value of serum ERAP1, ADAR1 and ZNF132 mRNA in predicting lymph node metastasis and prognosis in patients with colorectal cancer Liu Yan*, Tong Ruibing, Li Rongshuang, Li Yuefeng, Wang Junli, Wang Xinghong.

* Baotou Medical College, Inner Mongolia, Baotou 014040, China/Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia, Baotou 014017, China

Funding program: Baotou Municipal Health Science and Technology Programme Project (2023wsjkkj51, 2024wsjkkj32); Inner Mongolia Medical Academy (Inner Mongolia Autonomous Region Health Commission) Project (2024GLLH0544); Inner Mongolia Medical Association Clinical Medical Research and New Clinical Technology Promotion Project (YSXH2024KYF075); Baotou Municipal Science and Technology Programme Project (2025C1014)

Corresponding author: Wang Xinghong, E-mail: 15764938888@163.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical value of serum endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1), adenosine deaminase acting on RNA 1 (ADAR1), and zinc finger protein 132 (ZNF132) in predicting lymph node metastasis

and prognosis in patients with colorectal cancer. **Methods** A total of 185 colorectal cancer patients consecutively enrolled between July 2019 and October 2020 at the Department of Gastrointestinal Surgery, First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, were included in the case group. Patients were categorized into a metastatic subgroup (94 cases) and a non-metastatic subgroup (91 cases) based on the presence of lymph node metastasis. Patients were further divided into a survival subgroup (122 cases) and a mortality subgroup (63 cases) based on their survival status. Additionally, 100 individuals who underwent health examinations at the hospital were recruited as the healthy control group. A Cox proportional hazards regression model was used to analyze prognostic factors affecting colorectal cancer patients. Kaplan-Meier survival curve analysis was used to examine the relationship between serum ERAP1 mRNA, ADAR1 mRNA, and ZNF132 mRNA levels and five-year survival outcomes. ROC curve analysis was used to evaluate the prognostic predictive value of serum ERAP1 mRNA, ADAR1 mRNA, and ZNF132 mRNA in colorectal cancer patients. **Results** Compared with the healthy control group, the case group exhibited significantly decreased serum levels of ERAP1 mRNA and ZNF132 mRNA, and significantly increased ADAR1 mRNA levels ($t/P=17.263/<0.001$, $26.671/<0.001$, $29.485/<0.001$). Compared with the non-metastatic subgroup, the metastatic subgroup showed significantly decreased serum ERAP1 mRNA and ZNF132 mRNA levels, and significantly increased ADAR1 mRNA levels ($t/P=7.638/<0.001$, $7.797/<0.001$, $5.209/<0.001$). Compared with the survival subgroup, the mortality subgroup had significantly higher proportions of clinical stage III - IV, poorly differentiated tumors, and lymph node metastasis, as well as significantly increased serum ADAR1 mRNA levels and decreased ERAP1 mRNA and ZNF132 mRNA levels ($\chi^2/t/P=33.687/<0.001$, $13.618/<0.001$, $16.248/<0.001$, $7.275/<0.001$, $8.148/<0.001$, $7.567/<0.001$). Clinical stage III - IV, lymph node metastasis, and elevated ADAR1 mRNA expression were independent risk factors for mortality in colorectal cancer patients, while increased ERAP1 mRNA and ZNF132 mRNA expression were independent protective factors [$HR(95\% CI)=2.589$ (1.975-3.393), 2.115 (1.288-3.473), 2.437 (1.538-3.863), 0.346 (0.201-0.597), 0.365 (0.200-0.666)]. The five-year overall survival rates of patients with low serum ERAP1 mRNA and ZNF132 mRNA expression were significantly lower than those of patients with high expression ($\chi^2=10.245$, 10.274 ; both $P<0.01$). Similarly, the five-year overall survival rate of patients with high serum ADAR1 mRNA expression was significantly lower than that of patients with low expression ($\chi^2=7.782$; $P<0.01$). The AUC values for serum ERAP1 mRNA, ADAR1 mRNA, ZNF132 mRNA, and their combination in predicting poor prognosis in colorectal cancer patients were 0.832, 0.807, 0.803, and 0.925, respectively, with the combined AUC being the highest ($Z=3.177$, 3.480 , 3.782 ; $P=0.002$, 0.001 , <0.001). **Conclusion** Serum ERAP1 and ZNF132 levels are decreased, while ADAR1 level is increased, in patients with colorectal cancer. These changes are associated with lymph node metastasis and poor prognosis. Combined detection of serum ERAP1, ADAR1, and ZNF132 has predictive value for the prognosis of patients with colorectal cancer.

【Key words】 Colorectal cancer; Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1; Adenosine deaminase acting on RNA 1; Zinc finger protein 132; Lymph node metastasis; Prognostic prediction

结直肠癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,多数患者确诊时已处于中晚期,可能错过最佳治疗时机,导致治疗效果欠佳,生存率降低^[1-2]。临床研究显示,淋巴结转移与结直肠癌患者的不良预后密切相关^[3]。因此,早期预测结直肠癌患者的淋巴结转移及预后具有重要意义。目前临床上常用的肿瘤标志物如癌胚抗原、糖类抗原 19-9 等在早期筛查中的敏感度和特异度均较为有限,亟需寻找新型生物标志物以提升早期诊断和预后判断能力^[4]。内质网氨肽酶-1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase-1, ERAP1) 作为一种代谢酶,参与内质网应激、活性氧生成、线粒体代谢及抗原加工等多个生物学过程。研究发现,ERAP1 在结直肠癌组织中的表达下调与患者生存率降低密切相关^[5-6]。RNA 特异性腺苷脱氨酶 1 (adenosine deaminase acting on RNA-1, ADAR1) 是一种关键的 RNA 编辑酶,能够催化腺苷转化为肌苷,并发挥促癌作用。在结肠癌肝

转移患者中,ADAR1 高表达与多发性肝转移及淋巴结转移显著相关^[7]。锌指蛋白 132 (zinc finger protein 132, ZNF132) 属于 KRAB 结构域相关锌指蛋白家族,具有抑癌功能,可调控结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[8]。然而,目前关于 ERAP1、ADAR1 和 ZNF132 与结直肠癌患者淋巴结转移及预后关系的研究仍较少见。基于此,本研究通过检测结直肠癌患者血清中 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 的表达水平,探讨其与患者淋巴结转移及预后的关联,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 7 月—2020 年 10 月包头医学院第一附属医院胃肠外科诊治的结直肠癌患者 185 例作为病例组,男 89 例,女 96 例,年龄 (60.86 ± 6.89) 岁,体质量指数 (22.25 ± 2.45) kg/m^2 。根据是否发生淋巴结转移将结直肠癌患者分为转移亚组 94 例与未转移亚组 91 例。另选取同期医院健康体检者

100 例为健康对照组,男 49 例,女 51 例,年龄(59.74±6.42)岁,体质量指数(22.37±2.48)kg/m²。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[2019 伦理审查第(24-1)号],受试者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合结直肠癌诊断标准^[9];②首次确诊,入院前未接受相关抗肿瘤治疗;③临床资料完整;④均完成随访,未失访。(2)排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并全身感染性疾病者;③合并克罗恩病、溃疡性结肠炎等其他肠道疾病;④具有自身免疫性疾病,或神经系统疾病者;⑤心、肝、肾等功能障碍者;⑥伴随肠梗阻等并发症;⑦院内死亡;⑧存在认知障碍,无法正常交流者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 基因表达测定:于患者入院次日/健康对照组体检当日采集肘静脉血 5 ml,低温离心留取上层血清,以 Trizol 试剂(货号:15596018,深圳子科生物科技有限公司)提取样本总 RNA,采用 TransScript[®] II One-Step RT-PCR SuperMix 反转录试剂(货号:AH411-02,北京全式金生物技术股份有限公司)将其转录为 cDNA,并以此为模版,参照 TransScript[®] II Probe One-Step qRT-PCR SuperMix(货号:AQ321-01,北京全式金生物技术股份有限公司)说明书,进行 qRT-PCR,以 β -Actin 为内参,并采用 2^{- $\Delta\Delta C_t$} 法计算血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 相对表达水平。引物序列见表 1。

表 1 ERAP1、ADAR1、ZNF132 引物序列

Tab.1 Primer sequences for ERAP1, ADAR1, and ZNF132

基因	上游引物	下游引物
ERAP1 mRNA	5'-CATCGGTTGGATGGA-TAAGAA-3'	5'-CATCTGTGGGTCA-GCTT-3'
ADAR1 mRNA	5'-TGCTGCTGAATTCAA-GTTGG-3'	5'-TCGTTCTCCCAATC-AAGAC-3'
ZNF132 mRNA	5'-CCACAGTGTGATGCT-GGAAAACC-3'	5'-GCTTCTTGGTGAA-GGATCTGC-3'
β -Actin	5'-ACTGGAACGGTGAAG-GTGAC-3'	5'-AGAGAAGTGGGTGG-CTTTT-3'

1.3.2 随访情况及分组 患者术后随访 5 年,从术后第 1 日起,采用电话、微信、门诊复查等方式,截止时间为 2025 年 10 月。记录随访期间患者生存和死亡情况(前 3 年,每 3 个月 1 次;后 2 年,每 6 个月 1 次),将其分为生存亚组(122 例)与死亡亚组(63 例),并计算 5 年生存率。

1.4 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 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;基于 Cox 风险回归模型分析结直肠癌患者预后影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 表达对结直肠癌患者预后的预测价值;Kaplan-Meier 生存曲线分析血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 表达与结直肠癌患者 5 年预后生存期的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 水平比较 病例组患者血清 ERAP1、ZNF132 mRNA 水平低于健康对照组,ADAR1 mRNA 水平高于健康对照组(P 均 <0.01),见表 2。

表 2 健康对照组和病例组血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum ERAP1 mRNA, ADAR1 mRNA, and ZNF132 mRNA levels between healthy control group and case group

组别	例数	ERAP1	ADAR1	ZNF132
健康对照组	100	1.02±0.14	1.01±0.12	1.04±0.13
病例组	185	0.76±0.11	1.82±0.26	0.69±0.09
t 值		17.263	29.485	26.671
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同淋巴结转移情况结直肠癌患者血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 水平比较 转移亚组血清 ERAP1、ZNF132 mRNA 水平低于未转移亚组,ADAR1 mRNA 水平高于未转移亚组(P 均 <0.01),见表 3。

表 3 未转移亚组与转移亚组结直肠癌患者血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of serum ERAP1 mRNA, ADAR1 mRNA, and ZNF132 mRNA levels between non-metastatic subgroup and metastatic subgroup

组别	例数	ERAP1	ADAR1	ZNF132
未转移亚组	91	0.83±0.13	1.72±0.24	0.75±0.11
转移亚组	94	0.70±0.10	1.92±0.28	0.64±0.08
t 值		7.638	5.209	7.797
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同预后结直肠癌患者临床/病理资料比较 死亡亚组临床分期Ⅲ~Ⅳ期、低分化、淋巴结转移比例及血清 ADAR1 mRNA 表达水平高于生存亚组,ERAP1、ZNF132 mRNA 表达水平低于生存亚组($P<0.01$),见表 4。

2.4 多因素 Cox 风险回归分析影响结直肠癌患者预

表 4 生存亚组与死亡亚组结直肠癌患者临床/病理资料比较

Tab.4 Comparison of clinical/pathological data between patients in the survival subgroup and the mortality subgroup

项目	生存亚组 (n=122)	死亡亚组 (n=63)	χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	56(45.90)	0.699	0.403
	女	66(54.10)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	60.77±6.92	61.03±6.84	0.243	0.808
体质量指数($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	22.16±2.39	22.44±2.57	0.736	0.463
临床分期	I~II期	14(22.22)	33.687	<0.001
[例(%)]	III~IV期	40(32.79)		
分化程度	低分化	34(27.87)	13.618	<0.001
[例(%)]	中高分化	88(72.13)		
肿瘤最大径	<4 cm	67(54.92)	2.418	0.120
[例(%)]	≥4 cm	55(45.05)		
肿瘤位置	结肠	58(47.54)	2.082	0.149
[例(%)]	直肠	64(52.46)		
合并基础疾病[例(%)]	71(58.20)	33(52.38)	0.571	0.450
淋巴结转移[例(%)]	49(40.16)	45(71.43)	16.248	<0.001
治疗方法	手术治疗	54(44.26)	1.498	0.221
[例(%)]	非手术治疗	68(55.74)		
ERAP1 mRNA($\bar{x}\pm s$)	0.81±0.12	0.67±0.09	8.148	<0.001
ADAR1 mRNA($\bar{x}\pm s$)	1.72±0.25	2.01±0.27	7.275	<0.001
ZNF132 mRNA($\bar{x}\pm s$)	0.73±0.10	0.62±0.08	7.567	<0.001

后不良的相关因素 以结直肠癌患者预后不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以临床分期(I~II期=0, III~IV期=1)、分化程度(中高分化=0,低分化=1)、淋巴结转移(无=0,有=1)、ERAP1 mRNA(实测值)、ADAR1 mRNA(实测值)、ZNF132 mRNA(实测值)为自变量。进行多因素 Cox 风险回归分析,结果显示:临床分期 III~IV 期、淋巴结转移、ADAR1 mRNA 高是影响结直肠癌患者预后死亡的危险因素,ERAP1、ZNF132 mRNA 高则是保护因素(P 均<0.01),见表 5。

表 5 多因素 Cox 风险回归分析影响结直肠癌患者预后不良的相关因素

Tab.5 Multifactorial Cox proportional hazards regression analysis of factors associated with poor prognosis in colorectal cancer patients

影响因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
临床分期 III~IV 期	0.951	0.138	47.517	<0.001	2.589	1.975~3.393
分化程度低	0.612	0.362	2.858	0.091	1.844	0.907~3.749
淋巴结转移	0.749	0.253	8.766	0.003	2.115	1.288~3.473
ERAP1 mRNA 高	-1.061	0.278	14.575	<0.001	0.346	0.201~0.597
ADAR1 mRNA 高	0.891	0.235	14.368	<0.001	2.437	1.538~3.863
ZNF132 mRNA 高	-1.008	0.307	10.778	0.001	0.365	0.200~0.666

2.5 血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 表达预测结直肠癌患者预后不良的价值 绘制血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 表达预测结直肠癌患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显

示:血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 单独及三者联合预测结直肠癌患者预后不良的 AUC 分别为 0.832、0.807、0.803、0.925,三者联合的 AUC 高于单独检测($Z/P = 3.177/0.002$ 、 $3.480/0.001$ 、 $3.782/<0.001$),见表 6、图 1。

表 6 血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 表达预测结直肠癌患者预后不良的价值

Tab.6 The value of serum ERAP1 mRNA, ADAR1 mRNA, and ZNF132 mRNA in predicting poor prognosis in colorectal cancer patients

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
ERAP1 mRNA	0.74	0.832	0.771~0.883	0.810	0.746	0.556
ADAR1 mRNA	1.85	0.807	0.743~0.861	0.683	0.836	0.519
ZNF132 mRNA	0.68	0.803	0.738~0.858	0.825	0.713	0.538
三者联合		0.925	0.877~0.958	0.937	0.795	0.732

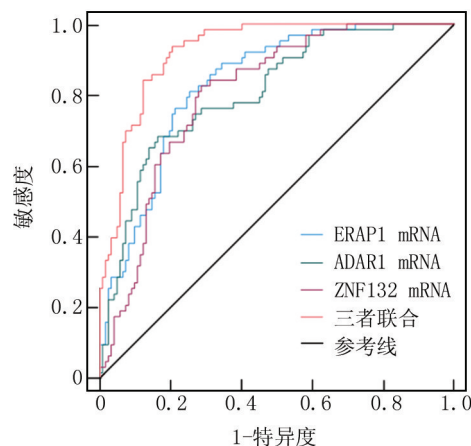


图 1 血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 预测结直肠癌患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve depicting the predictive value of serum ERAP1 mRNA, ADAR1 mRNA, and ZNF132 mRNA for poor prognosis in colorectal cancer patients

2.6 血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 与结直肠癌患者 5 年预后生存期的关系 185 例患者随访期间死亡 63 例,其随访 5~60 个月,中位随访时间为 32.5 个月,5 年总生存率为 65.95%(122/185)。以 ROC 曲线中血清 ERAP1 mRNA(0.74)、ADAR1 mRNA(1.85)、ZNF132 mRNA(0.68)的最佳截断值为界,分为高表达组和低表达组。血清 ERAP1 mRNA 高、低表达组 5 年总生存率分别为 77.53%、55.21%;血清 ADAR1 mRNA 高、低表达组 5 年总生存率分别为 56.38%、75.82%;血清 ZNF132 mRNA 高、低表达组的 5 年总生存率分别为 77.17%、54.84%。血清 ERAP1、ZNF132

mRNA 低表达组 5 年总生存率分别低于其高表达组,血清 ADAR1 mRNA 高表达组 5 年总生存率低于其低表达组($\chi^2/P=10.245/0.001$ 、 $10.274/0.005$ 、 $7.782/0.001$)。

3 讨论

近年来,结直肠癌在年轻人群中的发病率有所上升,严重威胁全球公共卫生^[10]。早期诊断结直肠癌有助于降低发病率和病死率,然而,多数结直肠癌患者确诊时已处于晚期,导致其临床预后较差^[11]。目前,临床诊断早期结直肠癌主要依赖于结肠镜、病理活检等侵入性手段,尽管有效性、准确性高,但其费用较高且存在并发症风险^[12]。因此,迫切需要开发可靠的结直肠癌生物指标,从而有效辅助临床早期检测、精准诊断和预后评估。

ERAP1 是一种关键的氨肽酶,通过切割抗原肽 N 端残基,优化肽段长度,从而增强其与主要组织相容性复合体 I 类(MHC-I)结合的亲和力与稳定性,在多种人类疾病发病中扮演重要角色,包括自身免疫疾病、癌症及血液疾病^[13]。研究发现,ERAP1 参与细胞迁移、血管生成和转移、内质网应激及自噬过程,可作为抑制癌症进展和转移的潜在治疗靶标^[14]。在非小细胞肺癌中,ERAP1 mRNA 表达水平显著降低^[15]。本研究结果显示,病例组 ERAP1 mRNA 水平低于健康对照组,且转移亚组 ERAP1 mRNA 水平低于未转移亚组,提示 ERAP1 可能参与结直肠癌淋巴结转移的病理机制。此外,有研究表明,ERAP1 低表达影响结直肠癌患者的肿瘤免疫微环境,并与患者严重生存结局显著相关^[16]。本研究与上述研究结果相似,死亡亚组血清 ERAP1 mRNA 水平低于生存亚组,且 ERAP1 mRNA 升高是影响结直肠癌患者预后的保护因素,推测 ERAP1 表达下调,可能导致其与 MHC-I 结合减少,从而通过影响 CD8⁺ T 细胞免疫浸润和肿瘤细胞凋亡过程,促进肿瘤免疫逃逸,增加预后不良风险^[16]。

ADAR1 属于 ADAR 家族,主要介导腺苷转肌苷的 RNA 修饰事件,并通过影响肿瘤微环境、炎症反应途径发挥促癌作用^[17]。高表达 ADAR1 可通过黏着斑激酶/蛋白激酶 B 通路,促进结直肠癌细胞侵袭和迁移^[18]。本研究中,病例组 ADAR1 mRNA 水平高于健康对照组,且转移亚组 ADAR1 mRNA 水平高于未转移亚组,提示 ADAR1 可能与结直肠癌发病及淋巴结转移存在一定的关联。ADAR1 是结直肠癌肝转移切除术后残留肝复发的独立危险因素^[19]。ADAR1 高表达与非小细胞肺癌患者预后不良显著相关,且沉默 ADAR1 表达可显著抑制肿瘤生长、增殖,并改善肿瘤对放疗的敏感性^[20]。本研究同样显示,死亡亚组血清 ADAR1 mRNA 水平高于生存亚组,且 ADAR1 mRNA 升

高是结直肠癌患者死亡的危险因素,提示 ADAR1 可能参与结直肠癌患者预后。分析可能是 ADAR1 mRNA 高表达后,结直肠癌细胞通过外泌体直接将 ADAR1 蛋白运输到巨噬细胞,促进抗酶抑制剂 1 和胶质瘤相关癌基因同源 1 中的 RNA 编辑,从而导致 M2 巨噬细胞极化,加速肿瘤恶性进展,进而增加预后不良风险^[21]。

ZNF132 位于 19q13.4 染色体,属于锌指蛋白家族,在 KRAS 突变结直肠癌中,ZNF132 表现出高甲基化和下调,具有作为早期诊断结直肠癌生物标志物的潜质^[22]。研究表明,DNA 高甲基化导致 ZNF132 表达降低,从而增加肺腺癌细胞迁移和侵袭能力^[23]。本研究发现,病例组 ZNF132 mRNA 水平低于健康对照组,且转移亚组 ZNF132 mRNA 水平低于未转移亚组,提示 ZNF132 可能参与结直肠癌淋巴结转移,与 Li 等^[8]研究结果相符。报道指出,在乳腺癌组织中,ZNF132 mRNA、蛋白质表达水平均降低,且与患者预后不良相关^[24]。本研究同样发现,死亡亚组血清 ZNF132 mRNA 水平低于生存亚组,且 ZNF132 mRNA 降低是结直肠癌患者死亡的危险因素,提示 ZNF132 可能是预测结直肠癌患者预后的良好指标。究其原因,可能是 ZNF132 异常高甲基化导致其 mRNA 表达下调,并通过影响细胞周期调控、糖酵解、钙信号、PPAR 通路及细胞凋亡等途径参与结直肠癌恶性进展,导致预后不良风险增加^[24]。

本研究绘制 ROC 曲线,发现血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 单独预测结直肠癌患者预后的 AUC 均高于 0.8,三者联合的 AUC 可达 0.925,提示三者均对结直肠癌患者预后具有一定的预测价值,而联合预测效能最优。进一步分析结直肠癌患者 5 年生存期情况,发现血清 ERAP1、ZNF132 mRNA 低表达组 5 年总生存率分别低于其高表达组,血清 ADAR1 mRNA 高表达组 5 年总生存率低于其低表达组,与 Pearson 等^[25]研究结果相似,ZNF132 低表达与头颈部鳞状细胞癌、肺腺癌患者总体生存期缩短显著相关。进一步表明 ERAP1、ADAR1、ZNF132 与结直肠癌患者预后不良密切相关,或可作为评估结直肠癌患者预后的有效生物标志物。

4 结论

综上所述,结直肠癌患者血清 ERAP1、ZNF132 水平降低,ADAR1 水平升高,与患者淋巴结转移、预后不良密切相关。血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 联合检测对结直肠癌患者预后具有一定的预测价值。然而,本研究仍存在一定的局限性:纳入病例数量较少、单中心研究,可能影响结论的外推性;同时本研究未完全阐明 ERAP1、ADAR1、ZNF132 在结直肠癌中的具体分子调

控网络。未来可通过扩大样本量、开展多中心验证,并结合细胞与动物实验,进一步解释其生物学功能和相互作用机制,以期对结直肠癌诊断和靶向治疗提供更可靠的理论依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘岩:实施研究过程、论文撰写、统计学分析;全瑞兵:分析试验数据、论文修改;李荣双:资料搜集整理、统计学分析;李跃峰:实施研究过程、资料搜集整理;王俊丽:论文修改、课题设计;王行宏:论文修改与审核

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.

[2] Chao JY, Chang HC, Jiang JK, et al. Using bioinformatics approaches to investigate driver genes and identify BCL7A as a prognostic gene in colorectal cancer[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19(1):3922-3929. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.06.044.

[3] 向仁伸, 张琦, 陆帅兵, 等. 原发瘤淋巴结指标在结直肠癌肺转移根治性切除术后预后价值及风险评估模型[J]. *中华肿瘤杂志*, 2025, 47(10):1039-1049. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20250302-00081.

[4] 韩卓婷, 林小聪, 曾涛. circ-CCDC66 联合 CEA, CA19-9 在结直肠癌诊断中的应用及其与临床病理特征的关系[J]. *中南医学科学杂志*, 2025, 53(2):260-263. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2025.02.016.

[5] Nikopaschou M, Samiotaki M, Stylianaki EA, et al. ERAP1 activity modulates the immunopeptidome but also affects the proteome, metabolism, and stress responses in cancer cells[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2025, 24(5):100964. DOI: 10.1016/j.mcpro.2025.100964.

[6] Gan L, Yang C, Zhao L, et al. The expression of ERAP1 is favorable for the prognosis and immunotherapy in colorectal cancer: A study based on the bioinformatic and immunohistochemical analysis[J]. *Clin Transl Oncol*, 2025, 27(2):549-566. DOI: 10.1007/s12094-024-03520-6.

[7] Nitta K, Shigeyasu K, Kondo Y, et al. ADAR1 as a prognostic marker for patients with colorectal cancer and synchronous liver metastasis and a predictor of chemotherapy efficacy[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):26752. DOI: 10.1038/s41598-025-11918-7.

[8] Li Y, Sun H, Zhu L. Pan-cancer analysis of tumor suppressor ZNF132 reveals its diagnostic and prognostic significance with immunomodulatory implications in colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1):1416-1421. DOI: 10.1186/s12885-025-14810-9.

[9] 邵仟仟, 林国乐. 2017. V1 版《NCCN 结直肠癌诊治指南》更新解读[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(6):635-638. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.06.001.

[10] Housini M, Dariya B, Ahmed N, et al. Colorectal cancer: Genetic alterations, novel biomarkers, current therapeutic strategies and clinical trials[J]. *Gene*, 2024, 892(1):147857. DOI: 10.1016/j.gene.2023.147857.

[11] 杨峰, 王宇澄, 唐煜欣, 等. 结直肠癌组织中 CAPRIN1、PDPN 表达与侵袭转移基因的相关性及预后意义[J]. *疑难病杂志*, 2025,

24(7):820-825,837. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.07.010.

[12] Castells A, Quintero E, Bujanda L, et al. Effect of invitation to colonoscopy versus faecal immunochemical test screening on colorectal cancer mortality (COLONPREV): A pragmatic, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2025, 405(10486):1231-1239. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00145-X.

[13] Tibureca L, Zaha DC, Jurca MC, et al. The role of aminopeptidase erap1 in human pathology-a review[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(3):1651-1667. DOI: 10.3390/cimb46030107.

[14] Saullé I, Vitalyos AV, D'Agate D, et al. Unveiling the impact of ERAP1 and ERAP2 on migration, angiogenesis and ER stress response[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13(1):1564649. DOI: 10.3389/fcell.2025.1564649.

[15] Wagner M, Sobczyński M, Jasek M, et al. Down-regulation of ERAP1 mRNA expression in non-small cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1):383. DOI: 10.1186/s12885-023-10785-7.

[16] Zou D, Cai Y, Jin M, et al. A genetic variant in the immune-related gene ERAP1 affects colorectal cancer prognosis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(4):431-440. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002845.

[17] Tassinari V, Kaciulis M, Petrai S, et al. ADAR1 expression is associated with cervical cancer progression and negatively regulates NK cell activity[J]. *JCI Insight*, 2025, 10(13):190244. DOI: 10.1172/jci.insight.190244.

[18] He D, Niu C, Bai R, et al. ADAR1 promotes invasion and migration and inhibits ferroptosis via the FAK/AKT pathway in colorectal cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2024, 63(12):2401-2413. DOI: 10.1002/mc.23818.

[19] Hata N, Shigeyasu K, Umeda Y, et al. ADAR1 is a promising risk stratification biomarker of remnant liver recurrence after hepatic metastasectomy for colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):2078. DOI: 10.1038/s41598-023-29397-z.

[20] Tian C, Li C, Wang J, et al. ADAR1 enhances tumor proliferation and radioresistance in non-small cell lung cancer by interacting with Rad18[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2025, 48(2):471-485. DOI: 10.1007/s13402-024-01012-x.

[21] Umeda H, Shigeyasu K, Takahashi T, et al. ADAR1-high tumor-associated macrophages induce drug resistance and are therapeutic targets in colorectal cancer[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1):116-125. DOI: 10.1186/s12943-025-02312-y.

[22] Pu W, Qian F, Liu J, et al. Targeted bisulfite sequencing reveals dna methylation changes in zinc finger family genes associated with kras mutated colorectal cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9(1):759813. DOI: 10.3389/fcell.2021.759813.

[23] Hamada K, Tian Y, Fujimoto M, et al. DNA hypermethylation of the ZNF132 gene participates in the clinicopathological aggressiveness of pan-negative-type lung adenocarcinomas[J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(2):169-179. DOI: 10.1093/carcin/bgaa115.

[24] Liu Z, Liu J, Liu R, et al. Downregulated ZNF132 predicts unfavorable outcomes in breast cancer via hypermethylation modification[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):367-374. DOI: 10.1186/s12885-021-08112-z.

[25] Pearson P, Smith K, Sood N, et al. Kruppel-family zinc finger proteins as emerging epigenetic biomarkers in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2023, 52(1):41. DOI: 10.1186/s40463-023-00640-x.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.012

论著 · 临床

血清 SGK1、KLK7、ADPN 水平与 2 型糖尿病合并代谢综合征患者糖脂代谢、胰岛素抵抗的相关性分析

殷秀平, 王光亚, 张云娜, 李翠柳, 杨馨鑫, 许金秀, 高芳, 马洁



基金项目: 2022 年度河北省医学科学研究课题计划项目(20220336)

作者单位: 061000 河北省沧州市中心医院内分泌糖尿病二科

通信作者: 王光亚, E-mail: wangguangya2024@163.com

【摘要】目的 探讨血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶 1(SGK1)、激肽释放酶 7(KLK7)、脂联素(ADPN)水平与 2 型糖尿病(T2DM)合并代谢综合征(MS)患者糖脂代谢、胰岛素抵抗(IR)的相关性。**方法** 选取 2021 年 8 月—2024 年 8 月沧州市中心医院内分泌糖尿病二科收治的 T2DM 患者 229 例为研究对象,根据患者是否并发 MS 分为 MS 组 121 例和非 MS 组 108 例。采用 ELISA 法检测血清 SGK1、KLK7、ADPN 水平;Pearson 相关性分析血清 SGK1、KLK7、ADPN 水平和糖脂代谢、IR 的相关性;多因素 Logistic 分析 T2DM 患者并发 MS 的影响因素;ROC 曲线分析血清 SGK1、KLK7、ADPN 水平对 T2DM 患者合并 MS 的诊断价值。**结果** 与非 MS 组比较,MS 组 FPG、2 hPG、TG、TC、LDL-C、HOMA-IR、HOMA-β 均升高, HDL-C 降低($t/P=12.492/<0.001, 10.676/<0.001, 27.963/<0.001, 21.813/<0.001, 12.638/<0.001, 23.899/<0.001, 11.115/<0.001, 17.965/<0.001$);MS 组血清 SGK1、KLK7 水平高于非 MS 组,ADPN 水平低于非 MS 组($t/P=20.657/<0.001, 14.955/<0.001, 18.211/<0.001$);血清 SGK1、KLK7 水平分别与 FPG、2 hPG、TG、TC、LDL-C、HOMA-IR、HOMA-β 呈正相关($r/P=0.373/<0.001, 0.410/<0.001, 0.364/<0.001, 0.342/<0.001, 0.436/<0.001, 0.451/<0.001, 0.416/<0.001, 0.413/<0.001, 0.364/<0.001, 0.402/<0.001, 0.382/<0.001, 0.386/<0.001, 0.408/<0.001, 0.423/<0.001$),与 HDL-C 呈负相关($r/P=-0.402/<0.001, -0.363/<0.001$);ADPN 水平与 FPG、2 hPG、TG、TC、LDL-C、HOMA-IR、HOMA-β 呈负相关($r/P=-0.436/<0.001, -0.431/<0.001, -0.401/<0.001, -0.349/<0.001, -0.498/<0.001, -0.439/<0.001, -0.408/<0.001$),与 HDL-C 呈正相关($r/P=0.465/<0.001$);BMI 高、腰围大、臀围小、腰臀比大、SGK1 高、KLK7 高是 T2DM 患者合并 MS 的危险因素[OR(95%CI)=2.432(1.438~4.112)、3.015(1.862~4.883)、2.965(1.612~5.454)、3.164(1.622~6.173)、2.654(1.573~4.479)、3.012(1.641~5.530)],ADPN 高是保护因素[OR(95%CI)=0.413(0.232~0.735)];血清 SGK1、KLK7、ADPN 水平单独及三者联合诊断 T2DM 患者合并 MS 的 AUC 分别为 0.813、0.809、0.790、0.936,三者联合诊断的 AUC 高于单独指标($Z/P=2.726/0.007, 2.732/0.006, 2.741/0.004$)。**结论** T2DM 合并 MS 患者血清 SGK1、KLK7 水平升高,ADPN 水平降低,三者与患者糖脂代谢、IR 密切相关,联合检测对诊断 T2DM 合并 MS 有一定的临床价值。

【关键词】 2 型糖尿病;代谢综合征;血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶 1;激肽释放酶 7;脂联素;胰岛素抵抗;相关性

【中图分类号】 R587.1;R589

【文献标识码】 A

Correlation analysis of serum SGK1, KLK7, ADPN levels with glucose and lipid metabolisms and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with metabolic syndrome Yin Xiuping, Wang Guangya, Zhang Yunna, Li Cuiliu, Yang Xinxin, Xu Jinxiu, Gao Fang, Ma Jie. Department of Endocrinology and Diabetes II, Central Hospital of Cangzhou, Hebei, Cangzhou 061000, China

Funding program: 2022 Hebei Province Medical Science Research Project Plan (20220336)

Corresponding author: Wang Guangya, E-mail: wangguangya2024@163.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation between serum and glucocorticoid-induced kinase 1 (SGK1), kallikrein 7 (KLK7), and adiponectin (ADPN) levels and glucose and lipid metabolisms and insulin resistance (IR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with metabolic syndrome (MS). **Methods** A total of 229 T2DM patients admitted to the Department of Endocrinology and Diabetes II at Cangzhou Central Hospital from August 2021 to August 2024 were selected as the study subjects. According to whether the patients had MS, they were divided into an MS group and a non-MS group. Pearson correlation analysis was used to examine the relationships between serum SGK1, KLK7, ADPN and glu-

cose-lipid metabolism and IR. Logistic regression analysis was performed to identify factors influencing MS in T2DM patients. ROC curve analysis was conducted to evaluate the value of serum SGK1, KLK7, and ADPN in assessing MS in T2DM patients. **Results** Compared with the non-MS group, the MS group showed significantly increased FBG, 2hPBG, TG, TC, LDL-C, HOMA-IR, and HOMA- β , and significantly decreased HDL-C ($tP=12.492/<0.001, 10.676/<0.001, 27.963/<0.001, 21.813/<0.001, 17.965/<0.001, 23.899/<0.001, 11.115/<0.001, 12.638/<0.001$). Serum SGK1 and KLK7 levels in the MS group were significantly higher than those in the non-MS group, while ADPN levels were significantly lower ($tP=20.657/<0.001, 14.955/<0.001, 18.211/<0.001$). Serum SGK1 and KLK7 were positively correlated with FBG, 2hPBG, TG, TC, LDL-C, HOMA-IR, and HOMA- β , and negatively correlated with HDL-C ($rP=0.373/<0.001, 0.410/<0.001, 0.364/<0.001, 0.342/<0.001, 0.436/<0.001, 0.451/<0.001, 0.416/<0.001, 0.413/<0.001, 0.364/<0.001, 0.382/<0.001, 0.386/<0.001, 0.408/<0.001, 0.423/<0.001, -0.402/<0.001, -0.363/<0.001$). ADPN was negatively correlated with FBG, 2hPBG, TG, TC, LDL-C, HOMA-IR, and HOMA- β , and positively correlated with HDL-C ($rP=-0.436/<0.001, -0.431/<0.001, -0.401/<0.001, -0.349/<0.001, -0.498/<0.001, -0.439/<0.001, -0.408/<0.001, 0.465/<0.001$). High BMI, large waist circumference, low hip circumference, high waist-to-hip ratio, high SGK1, and high KLK7 were independent risk factors for T2DM patients with MS (all $P<0.05$), while high ADPN was an independent protective factor [$OR(95\% CI)=2.432(1.438-4.112), 3.015(1.862-4.883), 2.965(1.612-5.454), 3.164(1.622-6.173), 2.654(1.573-4.479), 3.012(1.641-5.530), 0.413(0.233-0.735)$]. The AUCs of serum SGK1, KLK7, ADPN, and their combined assessment for diagnosing MS in T2DM patients were 0.813, 0.809, 0.790, and 0.936, respectively, with the combined assessment showing the highest AUC ($ZP=2.726/0.007, 2.732/0.006, 2.741/0.004$). **Conclusion** There are abnormal changes in the levels of serum SGK1, KLK7, and ADPN in patients with T2DM complicated with MS. All three markers are related to glucose and lipid metabolism and IR. Combined detection has certain clinical value for evaluating T2DM complicated with MS.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Metabolic syndrome; Serum and glucocorticoid-induced kinase 1; Kallikrein 7; Adiponectin; Insulin resistance; Correlation

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一类治疗难度较大的代谢性疾病,其主要病理特征表现为血糖升高、胰岛素缺乏及胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)。长期高血糖可导致机体内分泌功能紊乱,进而诱发肥胖、动脉粥样硬化等多种并发症的发生^[1]。临床上将由蛋白质、糖类等物质代谢紊乱所致的病理状态,以及以肥胖、高血压为代表的临床综合征统称为代谢综合征 (metabolic syndrome, MS)。多数 T2DM 患者合并不同程度的 MS 表现,而 MS 亦可加重 T2DM 病情,甚至增加患者的死亡风险^[2-3]。血清指标因采集便捷且能动态反映疾病变化趋势,在临床应用中具有明显优势。因此,筛选与 T2DM 合并 MS 相关的血清标志物,对于改善患者预后具有重要意义。血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶 1 (serum and glucocorticoid-induced kinase 1, SGK1) 广泛分布于多种组织,在糖尿病的发生发展中发挥一定作用,可能通过上调炎症因子加速病情进展^[4]。激肽释放酶 7 (kallikrein 7, KLK7) 作为一种丝氨酸蛋白酶,可与丝氨酸蛋白酶抑制剂 (vaspin) 结合,进而影响胰岛素降解过程,参与 IR 的发生发展^[5]。脂联素 (adiponectin, ADPN) 是一种具有胰岛素增敏作用的脂肪细胞因子,研究表明其亦参与 T2DM 肾病的进展^[6]。目前, SGK1、KLK7 及 ADPN 已被证实参与糖尿病相关病理

过程,但三者 T2DM 合并 MS 中的研究报道相对较少。基于此,本研究旨在探讨血清 SGK1、KLK7、ADPN 水平与 T2DM 合并 MS 患者糖脂代谢及 IR 之间的相关性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 8 月—2024 年 8 月沧州市中心医院内分泌糖尿病二科收治的 T2DM 患者 229 例为研究对象,男 107 例,女 122 例,年龄 19~74 (58.91±8.59) 岁, BMI (25.39±1.55) kg/m²。根据患者是否并发 MS,将患者分为 MS 组 121 例和非 MS 组 108 例^[7]。与非 MS 组比较,MS 组患者 BMI 高、腰围大、臀围小、腰臀比大 ($P<0.01$),见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准 [2021-074-02(z)],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 T2DM 的标准^[8];②年龄>18 岁;③临床资料完整;④患者入院前未进行相关治疗。(2) 排除标准:①重要脏器 (心肝) 衰竭者;②其他种类的内分泌疾病 (1 型糖尿病、继发性糖尿病);③非糖尿病造成的 MS;④恶性肿瘤者;⑤认知功能障碍者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 糖脂代谢指标检测及 IR 计算:于患者入院次日晨采集空腹肘静脉血 5 ml,以上海迈皋公司生产

表 1 非 MS 组与 MS 组 T2DM 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between T2DM patients with and without MS

项 目	非 MS 组 (n=108)	MS 组 (n=121)	t/χ ² 值	P 值
性别[例(%)]	男 50(46.30) 女 58(53.70)	57(47.11) 64(52.89)	0.015	0.902
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	58.96±8.56	58.86±8.61	0.088	0.930
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.24±2.12	26.42±1.05	10.020	<0.001
病程($\bar{x}\pm s$,年)	8.23±2.15	8.34±2.34	0.369	0.713
吸烟史[例(%)]	25(23.15)	34(28.10)	0.731	0.392
饮酒史[例(%)]	31(28.70)	40(33.06)	0.506	0.477
高血压[例(%)]	28(25.93)	34(28.10)	0.137	0.712
冠心病[例(%)]	16(14.81)	21(17.36)	0.272	0.602
腰围($\bar{x}\pm s$,cm)	86.25±9.85	96.45±9.75	7.834	<0.001
臀围($\bar{x}\pm s$,cm)	99.75±7.62	90.16±6.59	10.212	<0.001
腰臀比($\bar{x}\pm s$)	0.86±0.16	1.07±0.25	7.469	<0.001
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	126.45±12.46	127.98±13.12	0.902	0.368
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	79.68±7.53	81.64±7.68	1.946	0.053
BUN($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	6.04±1.21	5.99±1.18	0.316	0.752
SCr($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	57.62±11.32	55.69±10.16	1.360	0.175

M16RS 型台式高速离心机离心,留取上层血清备用。采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)(试剂盒购自上海康郎公司,货号 KL-GLU-Hu),采用全自动生化分析仪(日本日立公司,型号 HITACHI7170)检测 TG、TC、HDL-C、LDL-C;计算 IR 指数(HOMA-IR)=FPG×FINS/22.5,胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)=20×FINS/(FPG-3.5)。

1.3.2 血清 SGK1、KLK7、ADPN 水平检测:上述血液采用 ELISA 法检测血清 SGK1、KLK7、ADPN 水平;以酶标仪(DR-200Bn 型,无锡华卫德朗公司)检测吸光度值,并计算血清浓度(SGK1、KLK7 试剂盒购自武汉伊莱瑞特公司,货号:E-AB-22207、E-AB-14181;ADPN 试剂盒购自武汉博欧特公司,货号:orb1655094),全程依照说明书检测。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用χ² 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;Pearson 相关性分析血清 SGK1、KLK7、ADPN 水平和糖脂代谢、IR 的相关性;多因素 Logistic 分析 T2DM 患者合并 MS 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 SGK1、KLK7、ADPN 水平对 T2DM 患者合并 MS 的诊断价值。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组糖脂代谢、IR 指标比较 与非 MS 组比较,MS 组 FPG、2 hPG、TG、TC、LDL-C、HOMA-IR、HOMA-

β 均升高,HDL-C 降低,差异有统计学意义(P<0.01),见表 2。

表 2 非 MS 组与 MS 组 T2DM 患者糖脂代谢、IR 指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of glucose and lipid metabolism and IR indicators in T2DM patients with and without MS

项 目	非 MS 组 (n=108)	MS 组 (n=121)	t 值	P 值
FPG(mmol/L)	7.12±1.86	10.43±2.12	12.492	<0.001
2 hPG(mmol/L)	10.34±2.67	14.89±3.64	10.676	<0.001
FINS(μIU/ml)	14.68±3.14	15.42±3.26	1.748	0.082
TG(mmol/L)	1.51±0.31	2.91±0.43	27.963	<0.001
TC(mmol/L)	3.24±0.64	6.87±1.62	21.813	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.72±0.36	0.98±0.26	17.965	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.93±0.67	4.39±0.51	12.638	<0.001
HOMA-IR(mmol/L)	1.68±0.51	4.13±0.95	23.899	<0.001
HOMA-β(mmol/L)	3.12±0.82	4.49±1.02	11.115	<0.001

2.2 2 组血清 SGK1、KLK7、ADPN 水平比较 MS 组血清 SGK1、KLK7 水平高于非 MS 组,ADPN 水平低于非 MS 组(P<0.01),见表 3。

表 3 非 MS 组与 MS 组 T2DM 患者血清 SGK1、KLK7、ADPN 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of serum SGK1, KLK7, and ADPN levels in non-MS group and MS group of T2DM patients

组 别	例数	SGK1(ng/L)	KLK7(μg/L)	ADPN(mg/L)
非 MS 组	108	12.46±2.16	5.31±1.02	12.65±2.13
MS 组	121	20.36±3.41	8.06±1.65	7.86±1.85
t 值		20.657	14.955	18.211
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 SGK1、KLK7、ADPN 与糖脂代谢、IR 相关性

Pearson 相关性分析得知,血清 SGK1、KLK7 水平分别与 FPG、2 hPG、TG、TC、LDL-C、HOMA-IR、HOMA-β 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关(P<0.01);ADPN 水平与 FPG、2 hPG、TG、TC、LDL-C、HOMA-IR、HOMA-β 呈负相关,与 HDL-C 呈正相关(P<0.01),见表 4。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者合并 MS 的影响因素 以 T2DM 患者合并 MS 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,经多重共线性检验得知,糖脂代谢、IR 方差膨胀因子≥10,存在交互作用,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,BMI 高、腰围大、臀围小、腰臀比大、SGK1 高、KLK7 高是 T2DM 患者合并 MS 的危险因素,ADPN 高是保护因素(P<0.05 或 0.01),见表 5。

表 4 血清 SGK1、KLK7、ADPN 与糖脂代谢指标、IR 的相关性

Tab.4 Correlation of serum SGK1, KLK7, and ADPN with glycolipid metabolism indicators and insulin resistance

指标	SGK1		KLK7		ADPN	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
FPG	0.373	<0.001	0.413	<0.001	-0.436	<0.001
2 hPG	0.410	<0.001	0.364	<0.001	-0.431	<0.001
TG	0.364	<0.001	0.402	<0.001	-0.401	<0.001
TC	0.342	<0.001	0.382	<0.001	-0.349	<0.001
HDL-C	-0.402	<0.001	-0.363	<0.001	0.465	<0.001
LDL-C	0.436	<0.001	0.386	<0.001	-0.498	<0.001
HOMA-IR	0.451	<0.001	0.408	<0.001	-0.439	<0.001
HOMA-β	0.416	<0.001	0.423	<0.001	-0.408	<0.001

表 5 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者合并 MS 的影响因素

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing metabolic syndrome in T2DM patients

指标	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
BMI 高	0.889	0.268	10.997	0.001	2.432	1.438~4.112
腰围大	1.104	0.246	20.126	<0.001	3.015	1.862~4.883
臀围小	1.087	0.311	12.214	<0.001	2.965	1.612~5.454
腰臀比大	1.152	0.341	11.410	0.001	3.164	1.622~6.173
SGK1 高	0.8976	0.267	13.364	<0.001	2.654	1.573~4.479
KLK7 高	1.103	0.310	12.651	<0.001	3.012	1.641~5.530
ADPN 高	-0.884	0.294	9.047	0.003	0.413	0.232~0.735

2.5 血清 SGK1、KLK7、ADPN 水平对 T2DM 患者合并 MS 的诊断价值 绘制血清 SGK1、KLK7、ADPN 水平诊断 T2DM 患者合并 MS 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 SGK1、KLK7、ADPN 水平单独及三者联合诊断 T2DM 患者合并 MS 的 AUC 分别为 0.813、0.809、0.790、0.936,三者联合诊断 T2DM 患者合并 MS 的 AUC 高于各自单独检测 ($Z/P = 2.726/0.007, 2.732/0.006, 2.741/0.004$),见图 1、表 6。

表 6 血清 SGK1、KLK7、ADPN 对 T2DM 患者合并 MS 的评估价值比较

Tab.6 Comparison of the evaluation value of serum SGK1, KLK7, and ADPN in T2DM patients with MS

变量	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
SGK1	18.63 ng/L	0.813	0.757~0.869	0.745	0.801	0.546
KLK7	7.15 μg/L	0.809	0.752~0.867	0.764	0.782	0.546
ADPN	8.16 mg/L	0.790	0.732~0.848	0.777	0.765	0.542
三者联合		0.936	0.905~0.968	0.913	0.754	0.667

3 讨论

T2DM 是一种以慢性高血糖为主要特征的代谢性疾病。目前全球约有 4.25 亿 T2DM 患者,预计到 2045

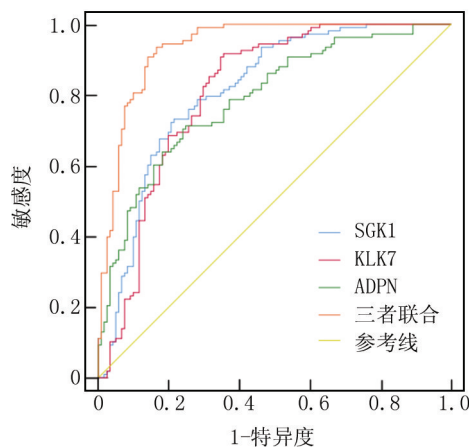


图 1 血清 SGK1、KLK7、ADPN 评估 T2DM 患者合并 MS 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum SGK1, KLK7, and ADPN for assessing MS in patients with T2DM

年这一数字将增至 7 亿左右。长期高血糖可对机体各组织器官造成严重的负面影响,进而诱发多种并发症^[9]。50% 以上的 T2DM 患者合并 MS,MS 作为 T2DM 病程进展中常见的并发症,会加重患者病情,并显著增加心脑血管疾病的发生风险。研究表明,IR 是 MS 发生的主要因素,患者临床上常表现为肥胖、高血糖等^[10]。本研究结果显示,非 MS 组与 MS 组在 BMI、腰围、臀围、腰臀比、FPG、2 hPG、TG、TC、HDL-C、LDL-C、HOMA-IR、HOMA-β 等指标上存在显著差异,提示 MS 患者普遍存在肥胖、高血糖、高血脂及 IR 现象。其中,肥胖是 MS 患者最直观的表现,BMI、腰臀比等指标明显升高,体型变化显著^[11]。此外,患者存在的中心性肥胖可进一步引发糖脂代谢紊乱,脂肪细胞出现肥大和增生,降低胰岛素受体的数量及活性,从而影响糖代谢。同时,受胰高血糖素影响,脂肪酸 β 氧化过程受到抑制,可导致 TG、TC 水平升高,进而诱发脂代谢紊乱^[12]。考虑到不同患者间存在的个体差异,以及血脂、血糖水平受工作性质、饮食习惯等多种不可预见因素影响,以血脂、血糖作为切入点评估 MS 可能存在一定的不确定性。因此,在临床实践中寻找可用于诊断 T2DM 患者是否合并 MS 的有效指标,并及时给予干预,对于改善患者生活质量具有重要意义。

SGK1 作为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶基因家族的一员,其在各种组织中均有不同程度表达,肝脏中的 SGK1 可抑制 AMP 活化蛋白激酶磷酸化,引起肝脏 IR,当敲除 SGK1 时可增强小鼠肝脏抵抗高脂饮食的诱导^[13]。SGK1 在 T2DM 合并酒精性脂肪性肝病患者血清中异常升高,miR-29a-3p 通过靶向 SGK1 影响该

疾病的进程^[14]。肝脏糖异生过多是造成 T2DM 发生的原因之一,SGK1 在肥胖和糖尿病小鼠肝脏中表达升高,当抑制 SGK1 时可抑制原代小鼠肝细胞中的糖异生,可能是 T2DM 的潜在治疗靶点^[15]。本研究发现,MS 组血清 SGK1 水平明显升高,说明其可能参与患者 MS 的进展,分析原因可能是当其水平升高后通过诱导 FoxO1 磷酸化,降解脂肪细胞中的 IRS1 和 IRS2,导致脂肪组织出现 IR,从而参与 MS 的进展^[16]。

KLK7 是激肽释放酶家族的一员,该家族包含人类 15 种胰凝乳蛋白酶,主要在皮肤中表达,近年研究发现,KLK7 与肥胖相关疾病有关,当其缺乏时会使体质量降低明显,改善 IR^[17]。KLK7 在小鼠脂肪组织中降低时可使 IL-1 β 表达降低,对脂肪组织中 IR 形成发挥重要调控作用^[18]。有研究发现,KLK7 在多囊卵巢综合征患者血清中异常升高,且与 IR 有关^[19]。本研究发现,MS 组血清 KLK7 水平升高,说明其可能与患者 MS 有关,推测可能是因为当其水平升高后可通过调控炎症因子参与 IR,从而参与 MS 过程^[19]。

ADPN 是 IR 的负调节因子,其主要由脂肪细胞分泌,可参与 IR 过程,还可调节糖代谢,有抗炎、增强胰岛素敏感性及保护血管内皮的作用^[20]。ADPN 还有胰岛素增敏作用,可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶来提高骨骼肌摄取葡萄糖的能力,从而提高胰岛素的分泌水平^[21]。有研究发现,ADPN 在糖尿病肾病患者血清中异常降低,还可对该疾病进行早期诊断,为临床病情监测及诊治提供依据^[22]。本研究发现,MS 组血清 ADPN 水平降低,说明其可能与患者 MS 有关,推测可能是因为当其水平降低后促进细胞凋亡,降低胰岛素分泌功能,提高血糖水平,从而增加 MS 发病风险^[23]。

本研究还发现,根据相关性分析得知,血清 SGK1、KLK7、ADPN 均与 FPG、2 hPG、TG、TC、HDL-C、LDL-C、HOMA-IR、HOMA- β 存在相关性,说明三者与糖脂代谢及 IR 有关。Logistic 回归分析表明 BMI 高、腰围大、臀围小、腰臀比大、SGK1 高、KLK7 高、ADPN 低是 T2DM 患者合并 MS 的危险因素,均说明其可能与患者 MS 有关。ROC 曲线显示,血清 SGK1、KLK7、ADPN 联合诊断 T2DM 患者合并 MS 的 AUC 优于各自单独诊断,说明联合检测可提高对 T2DM 患者合并 MS 的诊断价值,可辅助临床医师尽早诊治,改善患者生活质量。

4 结 论

综上所述,T2DM 合并 MS 患者血清 SGK1、KLK7、ADPN 水平异常变化,三者与患者糖脂代谢、IR 均有关,联合检测对诊断 T2DM 合并 MS 有一定的临床价

值,能为临床医师早期评估 MS 提供较为准确的信息。本研究为 T2DM 合并 MS 诊断提供了新的指标,但也有一些不足之处,首先样本量少,且样本来源单一,可能引起结果出现偏倚,缺乏群体代表性;其次,临床收集的资料有限,可能存在一些其他的潜在混杂因素,且未进行外部验证,未来可扩大样本量、行多中心研究,提高结果的代表性,进一步验证潜在的因素,验证其应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

殷秀平、王光亚:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写和修改;张云娜、李翠柳:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;杨馨鑫、许金秀:实施研究过程,资料搜集整理,论文审核;高芳、马洁:进行统计学分析,论文终审

参考文献

- [1] 赵蕾,宣琪,杨伟,等.老年 2 型糖尿病合并脑小血管病患者甘油三酯-葡萄糖指数变化及其临床意义[J].疑难病杂志,2025,24(10):1210-1214. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.10.011.
- [2] Dhondge RH, Agrawal S, Patil R, et al. A comprehensive review of metabolic syndrome and its role in cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus: Mechanisms, risk factors, and management[J]. Cureus, 2024, 16(8): e67428. DOI:10.7759/Cureus.67428.
- [3] 张婷,李树法,孟凡东,等.血清三酰甘油/高密度脂蛋白胆固醇比值在 2 型糖尿病合并代谢综合征中预测价值[J].安徽医药,2021,25(8):1509-1513. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.08.007.
- [4] Wang D, Zhang Q, Dong W, et al. SGLT2 knockdown restores the Th17/Treg balance and suppresses diabetic nephropathy in db/db mice by regulating SGK1 via Na⁺[J]. Mol Cell Endocrinol, 2024, 584(1): 112156-112164. DOI:10.1016/j.mce.2024.112156.
- [5] Tindall CA, Erkner E, Stichel J, et al. Cleavage of the vaspin N-terminus releases cell-penetrating peptides that affect early stages of adipogenesis and inhibit lipolysis in mature adipocytes[J]. Adipocyte, 2021, 10(1): 216-231. DOI:10.1080/21623945.2021.1910154.
- [6] 陈灵芝,钟开义,陈立国.血清脂联素、分泌型黑色素瘤细胞黏附分子在 2 型糖尿病肾病中的表达及临床意义[J].实用临床医药杂志,2023,27(2):13-16. DOI:10.7619/jcmp.20222051.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组.中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J].中国糖尿病杂志,2004,12(3):156-156. DOI:10.3321/j.issn:1006-6187.2004.03.002.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [9] Gyldenkerne C, Kahlert J, Thrane PG, et al. 2-fold more cardiovascular disease events decades before type 2 diabetes diagnosis: A nationwide registry study[J]. J Am Coll Cardiol, 2024, 84(23): 2251-2259. DOI:10.1016/j.jacc.2024.06.050.
- [10] Skrllec I, Talapko J, Dzijan S, et al. The association between circadian clock gene polymorphisms and metabolic syndrome: A

- systematic review and meta-analysis[J]. *Biology (Basel)*, 2021, 11(1): 20-26. DOI: 10.3390/biology11010020.
- [11] 李晶,葛旭辉.血清 GGT、SFRP-5、AHSG/APN 比值在 2 型糖尿病合并代谢综合征患者中的意义[J].*检验医学与临床*, 2023, 20(18): 2676-2681. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.18.011.
- [12] 匡蕾,戴武,叶军,等.2 型糖尿病合并代谢综合征患者血清 25(OH)D、 γ -GGT、SUA/SCr 比值与肥胖体表测量指标、糖脂代谢和胰岛素抵抗的相关性[J].*现代生物医学进展*, 2022, 22(14): 2753-2757. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2022.14.031.
- [13] Zhou B, Zhang Y, Li S, et al. Serum- and glucocorticoid-induced kinase drives hepatic insulin resistance by directly inhibiting AMP-activated protein kinase [J]. *Cell Rep*, 2021, 37(1): 109785-109791. DOI:10.1016/j.celrep. 2021.109785.
- [14] 林戎,胡天赤,黄文彬,等. miR-29a-3p 靶向血清和糖皮质激素调节蛋白激酶 1 表达影响 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病进程[J]. *中华糖尿病杂志*, 2025, 17(6): 729-739. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791- 20240917-00558.
- [15] Xu Z, Wang Y, Liu Q, et al. Role of serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 in the regulation of hepatic gluconeogenesis[J]. *J Mol Endocrinol*, 2023, 71(2): e230046. DOI: 10.1530/JME-23-0046.
- [16] Zhang M, Chen H, Liu MS, et al. Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 promotes insulin resistance in adipocytes via degradation of insulin receptor substrate 1[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021, 37(4): e3451. DOI:10.1002/dmrr.3451.
- [17] Sandoval V, Vergara-Nieto A, Bentes A, et al. Omega-3 fatty acids and exercise in obesity management: Independent and synergistic benefits in metabolism and knowledge gaps[J]. *Biology (Basel)*, 2025, 14(5): 463-468. DOI:10.3390/biology14050463.
- [18] Ribas-Latre A, Hoffmann A, Gebhardt C, et al. The serine protease KLK7 promotes immune cell infiltration in visceral adipose tissue in obesity[J]. *Metabolism*, 2025, 168(1): 156239-156243. DOI: 10.1016/j.metabol. 2025.156239.
- [19] 于京京,高彩虹,郝晓莹.多囊卵巢综合征血清中 vaspin、KLK7 表达水平及其与胰岛素抵抗相关性分析[J].*中国计划生育和妇产科*, 2024, 16(5): 51-55, 60, 113. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20240917-00558.
- [20] 王路路.血清 ADPN、FKN、Gremlin 在糖尿病肾病患者中的表达及与患者肾功能的相关性[J].*承德医学院学报*, 2024, 41(4): 289-292. DOI: 10.15921/j.cnki.cyxb.2024.04.012.
- [21] 钱增堃,崔凡,茆政,等.LAP、ADPN、IGF-1 水平与糖尿病的相关性分析[J].*中华保健医学杂志*, 2024, 26(4): 424-426. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2024.04.010.
- [22] 刘志春.血清 FFA、ADPN、 β 2-MG 水平检测在糖尿病肾病诊断中的应用价值研究[J].*现代诊断与治疗*, 2021, 32(12): 1905-1906.
- [23] Soto-Sánchez J, Hernández-Mendoza H, Garza-Trevino G, et al. Association between serum cobalt and manganese levels with insulin resistance in overweight and obese Mexican women [J]. *Healthcare (Basel)*, 2025, 13(19): 2511-2518. DOI: 10.3390/healthcare13192511.

(收稿日期:2025-12-08)

作者 · 编者 · 读者

沉痛悼念《疑难病杂志》编委会原顾问吴咸中院士

中国工程院资深院士、首届国医大师、我国著名中西医结合外科专家、国家级非遗项目代表传承人、天津市中西医结合研究院院长、原天津医学院院长、天津市南开医院原院长吴咸中同志,因病医治无效,于 2026 年 4 月 24 日 9 时 32 分在天津逝世,享年 101 岁。

吴咸中是中国中西医结合外科学的奠基人和开拓者,是中国中西医结合学界的卓越领导者,被誉为中国中西医结合事业的旗手和中国工程技术界的榜样。他是著名的科学家、教育家、医学家,位高而自重,誉盛而知进,鞠躬尽瘁,奋斗不止,深受国内外同行的敬重和爱戴。

吴咸中院士曾任《疑难病杂志》第一、二、三届编委会顾问,在杂志的成长过程中给予了殷切嘱托和悉心关怀,并为杂志题词勉励“加强疑难病的研究,使疑难病成为易诊病可治病”,指导期刊的发展方向。

吴咸中院士为我国中西医结合和高等医学教育事业奋斗一生。他的逝世,是中国医学界的重大损失,使我们失去了一位德高望重的长者、医者和师者,是我国中西医结合和高等医学教育事业的重大损失。他医学报国的理想信念、作育良才的师者情怀、大医精诚的仁心仁术、敢为人先的科学精神,将永远为我们所铭记和追思!

吴咸中院士千古!

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.013

论著 · 临床

2 型糖尿病相关慢性牙周炎的口腔局部微生态失衡及 miR-34a 表达特征

吕宗凯, 孟庆瑶, 李皓岚, 郑杨灿

基金项目: 南充市市校科技战略合作专项(22SXQT0226)

作者单位: 637000 四川南充, 首都医科大学附属北京安贞医院南充医院/南充市中心医院口腔科

通信作者: 吕宗凯, E-mail: 478622762@qq.com



【摘要】目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)相关慢性牙周炎(CP)的口腔局部微生态失衡及 miR-34a 表达特征。**方法** 回顾性选取 2021 年 1 月—2023 年 12 月首都医科大学附属北京安贞医院南充医院/南充市中心医院口腔科收治的 T2DM 合并 CP 患者 63 例为研究组,另按照 1:1 选取单纯 CP 患者 63 例为对照组。比较 2 组患者牙周临床指标、唾液与龈沟液致病菌群组成、唾液与龈沟液中 miR-34a 表达水平;采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 CP 的影响因素。**结果** 研究组菌斑指数、牙龈出血指数、临床附着丧失(CAL)、探诊深度均高于对照组($t/P=2.923/0.004$ 、 $10.924/<0.001$ 、 $6.283/<0.001$ 、 $4.555/<0.001$);研究组唾液与龈沟液中牙龈卟啉单胞菌、二氧化碳噬纤维杆菌、中间普氏菌、变黑普氏菌水平均高于对照组(唾液: $t/P=2.242/0.027$ 、 $2.316/0.022$ 、 $2.682/0.008$ 、 $2.506/0.014$;龈沟液: $t/P=2.457/0.015$ 、 $2.713/0.008$ 、 $5.513/<0.001$ 、 $4.836/<0.001$);研究组唾液及龈沟液中 miR-34a 相对表达量高于对照组($t/P=5.885/<0.001$ 、 $3.269/0.001$);牙龈卟啉单胞菌高菌量、miR-34a 高表达为 T2DM 患者发生 CP 的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=2.112(1.125\sim 3.971)$ 、 $2.454(1.283\sim 4.704)$]。**结论** T2DM 合并 CP 患者牙周破坏更严重,且伴随口腔致病菌群活跃及 miR-34a 表达上调,提示糖尿病可能通过微生态及分子机制加重牙周组织病变。

【关键词】 慢性牙周炎;2 型糖尿病;口腔微生态;唾液;龈沟液;miR-34a

【中图分类号】 R781.4⁺2;R587.1

【文献标识码】 A

The impact of chronic periodontitis combined with type 2 diabetes mellitus on salivary and periodontal microecological flora and miR-34a expression Lyu Zongkai, Meng Qingyao, Li Haolan, Zheng Yangcan. Department of Stomatology, Beijing Anzhen Nanchong Hospital, Capital Medical University/Nanchong Central Hospital, Sichuan, Nanchong 637000, China

Funding program: Science and Technology Strategic Cooperation Project between Nanchong City and Universities (22SXQT0226)

Corresponding author: Lyu Zongkai, E-mail: 478622762@qq.com

【Abstract】 Objective To characterize local oral microecological dysbiosis and miR-34a expression in chronic periodontitis (CP) associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 63 patients with CP concomitant with T2DM were included as the study group, and 63 patients with CP alone were selected at a 1:1 ratio as the control group. All participants were enrolled from January 2021 to December 2023 in the Department of Stomatology, Nanchong Hospital of Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University / Nanchong Central Hospital, Sichuan, China. Periodontal clinical indices, the composition of pathogenic bacteria in saliva and gingival crevicular fluid (GCF), and miR-34a expression levels in saliva and GCF were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group, the study group had higher plaque index, gingival bleeding index, clinical attachment loss, and probing depth ($t=2.923$, 10.924 , 6.283 , 4.555 ; $P=0.004$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$). The abundances of Porphyromonas gingivalis, Capnocytophaga spp., Prevotella intermedia, and Prevotella nigrescens were increased in saliva ($t=2.242$, 2.316 , 2.682 , 2.506 ; $P=0.027$, $P=0.022$, $P=0.008$, $P=0.014$) and in GCF ($t=2.457$, 2.713 , 5.513 , 4.836 ; $P=0.015$, $P=0.008$, $P<0.001$, $P<0.001$). Relative miR-34a expression levels in saliva and GCF were also elevated ($t=5.885$ and 3.269 ; both $P<0.001$). Multivariable logistic regression analysis showed that high miR-34a expression and high P. gingivalis load were associated with T2DM-related chronic periodontitis [$OR(95\%CI)=2.454(1.283\sim 4.704)$ and $2.112(1.125\sim 3.971)$]. **Conclusion** CP patients with T2DM present more severe periodontal destruction, accompanied by enrichment of key periodontal pathogens and upregulated miR-34a expression. These findings suggest that diabetes may exacerbate periodontal lesions through microecological and molecular mechanisms, warranting further investigation.

【Key words】 Chronic periodontitis; Type 2 diabetes mellitus; Oral microecology; Saliva; Gingival crevicular fluid; Mi-cro RNA-34a

慢性牙周炎(chronic periodontitis, CP)是以牙周支持组织慢性炎症反应与进行性破坏为特征的疾病,常在代谢异常背景下加重进展。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是 CP 的重要危险因素,两者在临床上常呈共病并形成相互促进的炎症反应-代谢循环^[1]。研究发现,高糖状态可增强炎症反应并改变局部免疫微环境,进而影响牙周微生态平衡,引发菌群失调^[2]。miR-34a 作为由 p53 直接调控的保守性微小 RNA,参与 T 细胞发育、极化及功能调控。有研究表明,miR-34a 表达上调可促进初始 CD4⁺ T 细胞向 Th1、Th17 分化,抑制 Th2 分化,导致免疫失衡,加剧炎症反应^[3]。同时,miR-34a 与胰岛素抵抗及 T2DM 进展密切相关,提示其可能参与 T2DM 与 CP 的相互作用^[4]。因此,探究 CP 合并 T2DM 患者唾液及牙周微生态菌群变化,并结合 miR-34a 表达水平,有助于深入理解其潜在发病机制,为防治共病提供理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2021 年 1 月—2023 年 12 月首都医科大学附属北京安贞医院南充医院/南充市中心医院口腔科收治的 T2DM 合并 CP 患者 63 例为研究组,另按照 1:1 选取单纯 CP 患者 63 例为对照组。2 组临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准[2024 年审(102)号],患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 对照组与研究组患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical characteristics between the control group and the study group

项目	对照组 (n=63)	研究组 (n=63)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男 34(53.97)	31(49.21)	0.286	0.593
	女 29(46.03)	32(50.79)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	45.66±7.15	48.16±8.97	1.730	0.086
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.12±2.11	22.54±2.36	1.454	0.148
吸烟史[例(%)]	11(17.46)	10(15.87)	0.057	0.811
饮酒史[例(%)]	21(33.33)	28(44.44)	1.636	0.201
CP 严重程度	轻度 12(19.05)	10(15.87)	0.571	0.752
	中度 29(46.03)	32(50.79)		
	重度 22(34.92)	21(33.33)		
高血脂[例(%)]	12(19.05)	13(20.63)	0.050	0.823
高血压[例(%)]	20(31.75)	22(34.92)	0.143	0.705
慢性牙周炎病程($\bar{x}\pm s$,年)	2.16±0.87	1.98±0.69	1.287	0.201
糖尿病家族史[例(%)]	23(36.51)	26(41.27)	0.301	0.584
牙周炎家族史[例(%)]	24(38.10)	22(34.92)	0.137	0.711
近 1 年洁治史[例(%)]	36(57.14)	31(49.21)	0.797	0.372

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①参照参考文献[5]中的诊断标准,明确诊断为 CP;②T2DM 诊断依据《2 型糖尿病基层诊疗指南》^[6];③糖尿病病程 ≥ 1 年,近 6 个月未调整主要降糖方案。(2)排除标准:①近 3 个月内使用过抗生素、免疫抑制剂或接受牙周治疗者;②存在其他口腔黏膜病变或急性牙周感染者;③妊娠期、哺乳期女性;④合并重大全身性疾病或活动期系统病者;⑤显著影响牙周状况或研究结局的心血管疾病;⑥影响牙龈的长期用药;⑦生殖相关因素:既往复发性流产或不良妊娠结局且目前正在接受免疫/抗凝治疗者;⑧伴有不良健康行为或无法配合完成样本采集及随访者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 牙周临床指标检测:于患者清晨空腹状态下进行,测量时选择口腔左右上下颌的第一磨牙及切牙作为代表牙,以牙周探针按每牙六点法(颊/舌侧近中、中部、远中)测量菌斑指数、牙龈出血指数、临床附着丧失(clinical attachment loss, CAL)[参考 CAL 程度将患者划分为轻度(CAL 1~<3 mm)、中度(CAL 3~<5 mm)、重度(≥ 5 mm)]及探诊深度,取各指标平均值用于统计分析。

1.3.2 唾液与龈沟液致病菌检测:(1)唾液采集:于 8:00—10:00 采集未刺激全唾液 2 ml,置无菌离心管,4℃ 保存并于 2 h 内送检。(2)龈沟液采集:选择探诊深度 ≥ 4 mm 的磨牙位点(每例固定同一象限 2~4 个位点),隔湿、轻吹干,去除龈上菌斑以避免唾液污染;无菌滤纸条沿龈缘轻插入龈沟至轻度阻力处,保留 30 s 取出。条端见血者弃用并更换位点,将同例 2~4 条滤纸条合并置入同一无菌管中。(3)菌量检测与结果表示:唾液与龈沟液样本按实验室标准流程进行厌氧/微需氧培养与鉴定计数,记录牙龈卟啉单胞菌、二氧化碳噬纤维杆菌、中间普氏菌及变黑普氏菌的菌量,结果以 CFU/ml 表示,同一样本平行检测取均值纳入分析。

1.3.3 miR-34a 表达检测:参照 1.3.2 同步采集唾液与龈沟液样本。唾液样本离心取上清,龈沟液滤纸条置于核酸保存液/裂解液中洗脱后取裂解液。采用 mir-Vana™ PARIS Kit(Thermo Fisher Scientific, USA)提取总 RNA,分光光度计[型号: ds-11 fx+, 生产厂家: denovix(usa)]检测纯度(A260/A280 为 1.8~2.0 判定合格),RNA 立即反转录或-80℃ 保存。采用 Prime-Script™ RT Reagent Kit(Takara, Japan)反转录获得

cDNA,并在 MA-1600Q 实时荧光定量 PCR 仪(江苏迅睿生物技术有限公司)上进行 qPCR 扩增。引物序列如下:miR-34a 上游引物 5'-ACACTCCAGCTGGGTG-GCAGTGTCTTAGCTG-3',下游引物 5'-CTCAACTGGT-GTCGTGGAGTCGGCAATTCAGTTGAGAACAACCA-3'; U6 上游引物 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游引物 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。以 U6 为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-34a 相对表达量。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行数据统计分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;采用 Logistic 回归分析 2 型糖尿病并发慢性牙周炎的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组牙周指标比较 研究组菌斑指数、牙龈出血指数、CAL、探诊深度均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 对照组与研究组患者牙周指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of periodontal parameters between the control group and the study group

组别	例数	菌斑指数	牙龈出血指数	CAL (mm)	探诊深度 (mm)
对照组	63	1.12±0.31	1.08±0.26	4.06±0.61	4.81±0.61
研究组	63	1.26±0.22	1.54±0.21	4.66±0.45	5.33±0.67
<i>t</i> 值		2.923	10.924	6.283	4.555
<i>P</i> 值		0.004	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 组唾液中菌落比较 研究组唾液中牙龈卟啉单胞菌、二氧化碳噬纤维杆菌、中间普氏菌、变黑普氏菌水平平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 3。

表 3 对照组与研究组患者唾液中菌落比较 ($\bar{x}\pm s$,CFU/ml)

Tab.3 Comparison of salivary bacterial colony counts between the control group and the study group

组别	例数	牙龈卟啉单胞菌	二氧化碳噬纤维杆菌	中间普氏菌	变黑普氏菌
对照组	63	1.15±0.26	1.45±0.31	0.94±0.35	1.11±0.36
研究组	63	1.26±0.29	1.58±0.32	1.13±0.44	1.26±0.31
<i>t</i> 值		2.242	2.316	2.682	2.506
<i>P</i> 值		0.027	0.022	0.008	0.014

2.3 2 组龈沟液中菌落比较 研究组龈沟液中牙龈卟啉单胞菌、二氧化碳噬纤维杆菌、中间普氏菌、变黑普氏菌水平平均高于对照组,差异有统计学意义($P<$

0.05 或 $P<0.01$),见表 4。

表 4 对照组与研究组患者龈沟液中菌落比较 ($\bar{x}\pm s$,CFU/ml)

Tab.4 Comparison of bacterial colony counts in gingival crevicular fluid between the control group and the study group

组别	例数	牙龈卟啉单胞菌	二氧化碳噬纤维杆菌	中间普氏菌	变黑普氏菌
对照组	63	1.51±0.37	1.94±0.61	1.45±0.36	1.44±0.33
研究组	63	1.65±0.26	2.26±0.71	1.78±0.31	1.78±0.45
<i>t</i> 值		2.457	2.713	5.513	4.836
<i>P</i> 值		0.015	0.008	<0.001	<0.001

2.4 2 组唾液及龈沟液中 miR-34a 相对表达量比较 研究组唾液及龈沟液中 miR-34a 相对表达量高于对照组($P<0.05$),见表 5。

表 5 对照组与研究组患者唾液及龈沟液中 miR-34a 相对表达量比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.5 Comparison of relative miR-34a expression levels in saliva and gingival crevicular fluid between the control group and the study group

组别	例数	唾液	龈沟液
对照组	63	1.16±0.26	1.34±0.42
研究组	63	1.46±0.31	1.56±0.33
<i>t</i> 值		5.885	3.269
<i>P</i> 值		<0.001	0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 CP 的影响因素 以 T2DM 患者是否发生 CP 为因变量(是=1,否=0),以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量(从本研究已检测的指标中选取,先行单因素分析, $P<0.05$ 项目为候选变量,为避免共线性及模型过拟合,同时结合牙周病学及糖尿病口腔并发症的临床意义,对高度相关或反映同一临床层面的指标进行筛选,同一层面仅保留差异更显著、临床解释性更强的 1 项指标进入模型,如致病菌指标中仅保留 T2DM 相关 CP 中报道较多且在本研究差异最明显的牙龈卟啉单胞菌高菌量作为代表变量,牙周指标以探诊深度作为代表变量。连续变量,原值代入)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:牙龈卟啉单胞菌高菌量、miR-34a 高表达为 T2DM 患者发生 CP 的影响因素($P<0.05$),见表 6。

表 6 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 CP 的影响因素

Tab.6 Multivariable Logistic regression analysis of factors associated with CP in patients with T2DM

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
探诊深度深	0.118	0.094	1.582	0.209	1.131	0.941~1.352
牙龈卟啉单胞菌高菌量	0.746	0.323	5.341	0.021	2.112	1.125~3.971
miR-34a 高表达	0.895	0.331	7.303	0.007	2.454	1.283~4.704

3 讨论

CP 是一种以牙周支持组织破坏为主要特征的慢性感染性疾病,其典型临床表现为菌斑沉积、牙龈出血、CAL 及探诊深度增加。炎症反应的持续进展常与全身代谢状态异常相互影响,尤其在糖尿病背景下更为显著^[7]。既往研究证实,糖尿病患者牙周组织的炎症反应控制能力较差,炎症介质释放增多,组织修复能力减弱^[8]。Ebersole 等^[9]针对 T2DM 合并 CP 患者的唾液特征开展研究,发现该人群唾液中基质金属蛋白酶-8(MMP-8)、白介素-6(IL-6)等炎症生物标志物水平显著升高,并伴随特定的微生物群落结构变化。上述生物学特征与 CP 的病变范围及严重程度密切相关,提示系统性代谢异常可能加剧局部炎症反应负荷及微生态失衡。吴芷芸等^[10]亦发现,T2DM 合并 CP 患者龈沟液中瘦素水平升高,且与牙周炎性指标呈正相关,进一步支持系统性代谢异常可能通过促进局部炎症介质释放,加剧牙周组织破坏的假设。本研究结果显示,牙周临床指标提示整体炎症反应负荷更高、组织支持丧失更为显著,与上述观点一致,提示糖代谢异常所致的宿主反应偏移是共病加重的重要背景。这一现象可能与糖尿病引发的毛细血管通透性增加、晚期糖基化终产物积聚及宿主免疫功能下降有关,从而为牙周局部微环境创造了更有利于炎症反应扩散和组织破坏的条件^[11]。

现有研究表明,T2DM 患者由于长期处于高糖、高氧化应激状态,牙周局部微生态环境发生改变,为特定致病菌如牙龈卟啉单胞菌、二氧化碳噬纤维杆菌等提供了适宜的增殖条件,从而诱导炎症反应增强^[12]。Bachtiar 等^[13]通过纳米孔测序技术分析发现,T2DM 合并 CP 患者的唾液微生物群较非 CP 组具有更高的细菌多样性与丰度,其中关键致病菌牙龈卟啉单胞菌的相对丰度显著增加,并与硝酸盐还原菌的群落结构改变相关。徐茜等^[14]研究发现,老年 T2DM 伴 CP 患者口腔中上述 4 种致病菌的检出率均显著高于单纯 CP 对照组,同时龈沟液中巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、 β -连环蛋白(β -catenin)等炎症及缺氧相关因子水平亦升高,提示菌群紊乱与局部炎症反应放大效应密切相关。谢芬等^[15]进一步通过定量分析发现,T2DM 合并 CP 患者龈下菌斑中牙龈卟啉单胞菌、中间普氏菌、变黑普氏菌等致病菌的检出率显著高于单纯 CP 组,且其数量与血糖水平呈显著正相关,提示高糖环境可能通过调控菌群数量促进牙周致病菌的定植。本研究在唾液与龈沟液这两个分别代表口腔整体环境与局部炎症窗口的

维度上,观察到了一致的致病菌增殖趋势,提示糖尿病对口腔微生态的影响不仅局限于龈下局部,还可能形成由唾液环境至龈下微生态共同参与的致病链条。其中,牙龈卟啉单胞菌常被认为是关键致病菌,其通过干扰补体系统与先天免疫反应,可在较低丰度下驱动整个生物膜致病性的上升。因此,即使在多种菌共存的情况下,该菌更易成为反映糖尿病相关牙周炎表型的代表性变量,这也为后续模型筛选仅保留牙龈卟啉单胞菌提供了生物学合理性^[16]。

龈沟液被视为反映局部牙周组织炎症反应的窗口,其菌群分布能更直接地体现炎症反应程度。海丽达·马克西等^[17]研究亦发现,T2DM 合并 CP 患者龈沟液中多种常见致病菌负荷升高,同时伴随脂多糖水平增加及人 β 防御素 2、人 β 防御素 3 水平下降,提示在糖尿病状态下,先天免疫屏障减弱与病原相关分子模式刺激增强可能共同驱动炎症反应的持续进展。Ni 等^[18]的研究探讨了唾液生物标志物在老年 T2DM 并发牙周病中的诊断价值,发现 miR-25-3p 等分子标志物的表达水平与 CAL 及骨密度密切相关,证实唾液及龈沟液中的分子检测具有非侵入性诊断潜力,能够有效反映局部组织的破坏状况。结合本研究中龈沟液与唾液样本致病菌变化趋势一致的特点,提示 T2DM 对口腔生态的影响并非局限于单一局部位点,而更可能通过改变唾液成分、龈沟渗出液营养底物及氧化还原环境,使龈下生态位向有利于厌氧致病菌定植的方向重塑,从而维持较高的病原相关炎症刺激,推动疾病迁延。其潜在机制可能包括高糖状态引发的微血管灌注与组织氧张力改变、氧化应激增强、糖基化终产物介导的炎症信号放大,以及中性粒细胞趋化与吞噬杀菌功能受限等,最终促使菌群由共生稳态向致病稳态转化,加重牙周组织破坏^[19]。

miR-34a 作为 p53 调控的保守性微小 RNA,在 T 细胞、巨噬细胞等免疫细胞中发挥重要的免疫调节作用,其异常表达可影响免疫细胞的分化、功能与凋亡,并在炎症反应的持续过程中形成放大环路。既往研究表明,miR-34a 水平的变化可重塑 T 细胞辅助性亚群谱系,尤其表现为向辅助性 T 细胞(Th)1/Th17 轴偏移并相对抑制 Th2 反应,从而打破免疫稳态,促进炎症级联反应^[20]。连晓萌等^[21]在 CP 合并 T2DM 人群中观察到龈沟液中 miR-34a 与 Th1/Th17 相关炎症因子呈同向关联,提示其可能参与局部免疫偏移及炎症反应维持过程。Mata-Monterde 等^[22]在系统综述中指出,miRNA 是连接 T2DM 与牙周炎双向关系的重要表观遗传生物标志物,口腔体液中的 miRNA(包括 miR-

146a、miR-155 等及相关通路)深度参与了炎症反应与代谢调节。刘京津等^[23]进一步从唾液层面提示 miR-34a 可反映疾病表型的梯度变化。结合本研究在唾液与龈沟液两个样本体系中呈现出一致方向的表达特征,可以推测 miR-34a 的异常并非仅为局部炎症渗出物的偶然波动,而更可能是糖代谢异常驱动的免疫炎症网络在口腔微环境中的外显信号。其潜在机制可能涉及高糖诱导的氧化应激与糖基化终产物积聚,增强 NF- κ B 等炎症通路活性,促使免疫细胞处于持续激活状态并影响 miRNA 的转录调控;同时,牙周致病菌相关组分(如脂多糖)对先天免疫受体的持续刺激也可能与 miR-34a 上调形成协同作用,推动 Th1/Th17 偏向、抑制 Th2 调节性反应,最终导致炎症反应难以自限并加速组织支持结构的破坏。与既往文献相比,本研究的特点在于同时从唾液与龈沟液两个维度观察 miR-34a 的同向变化,提示其既可作为反映局部炎症活动程度的指标,也可能用于表征糖尿病背景下“系统代谢异常-口腔免疫失衡”的耦合状态。但需注意,不同研究在人群构成、糖代谢控制水平、样本采集时间点及检测平台等方面存在差异,可能造成效应量及相关方向的波动。后续研究可进一步联合血糖控制指标、炎症因子谱与免疫细胞亚群分析,验证 miR-34a 在共病互作链条中的位置与预测价值,从而提高机制推断的可靠性与临床可转化性。

进一步采用 Logistic 回归模型对合并 T2DM 的慢性牙周炎相关因素进行了分析,结果显示,唾液、龈沟液中 miR-34a 高表达以及龈沟液中牙龈卟啉单胞菌高菌量是其独立相关因素,而探诊深度在校正上述因素后不再具有独立性。这提示,在糖尿病背景下,决定牙周炎是否呈现糖尿病型表型的关键,可能不只是临床量表上的牙周破坏程度,而是致病菌负荷+分子水平的炎症反应、免疫失衡这两个层面。探诊深度在模型中独立性减弱,也说明单一临床指标难以区分糖尿病相关牙周炎,联合菌群与 miRNA 等生物学指标,可更有助于早期识别这类高风险人群。

4 结 论

本研究通过临床表型与生物学特征的对照分析证实,T2DM 显著加剧了 CP 患者的牙周支持组织破坏及炎症反应负荷。微生物与分子层面分析显示,在糖代谢紊乱的背景下,患者唾液及龈沟液呈现明显的微生态失调与分子异常,主要表现为牙龈卟啉单胞菌、二氧化碳噬纤维杆菌、中间普氏菌、变黑普氏菌的丰度升高,以及 miR-34a 表达水平的上调。多因素 Logistic 回

归分析进一步确定,局部致病菌高载量及 miR-34a 过表达是 T2DM 相关 CP 发病的独立危险因素。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

吕宗凯:提出研究思路,设计研究方案,实施研究过程,进行统计学分析,论文撰写;孟庆瑶、李皓岚:实施研究过程,资料搜集整理,分析试验数据,论文审核;郝杨灿:论文修改

参考文献

- [1] 杨婷婷,黄一丹,杨蓉蓉,等. 2 型糖尿病合并慢性牙周炎患者血清 LRG1、LDH 与牙周指标和牙周病变程度的关系[J]. 实用医学杂志,2024,40(16):2250-2255. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2024.16.009.
- [2] 杨正祥,李航,邓琳. 糖尿病合并慢性牙周炎牙种植预后及其高风险因素分析[J]. 口腔颌面修复学杂志,2022,23(4):252-256. DOI:10.19748/j.cn.kqxf.1009-3761.2022.4.003.
- [3] Taheri F, Ebrahimi SO, Shareef S, et al. Regulatory and immunomodulatory role of miR-34a in T cell immunity[J]. Life Sci, 2020, 262:118209. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118209.
- [4] Cornejo PJ, Vergoni B, Ohanna M, et al. The stress-responsive microRNA-34a alters insulin signaling and actions in adipocytes through induction of the tyrosine phosphatase PTP1B[J]. Cells, 2022, 11(16):2581. DOI: 10.3390/cells11162581.
- [5] Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification[J]. J Clin Periodontol, 2018, 45(Suppl 20):S1-S8. DOI: 10.1111/jcpe.12935.
- [6] 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. 2 型糖尿病基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志,2019, 18(9):810-818. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.09.003.
- [7] 叶良静,李慧,孙卫国,等. 龈沟液 miR-155、miR-223 表达水平与慢性牙周炎伴 2 型糖尿病患者牙周临床指标、口腔龈下菌群以及 Th17/Treg 失衡的相关性分析[J]. 现代生物医学进展,2023, 23(2):350-355. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2023.02.028.
- [8] 霍芃呈,徐菁玲,和璐,等. 伴糖尿病牙周炎患者白细胞水平对牙周治疗后糖脂代谢指标的影响[J]. 中华口腔医学杂志,2022, 57(7):716-723. DOI:10.3760/cma.j.cn112144-20210728-00347.
- [9] Ebersole JL, Kirakodu SS, Zhang XD, et al. Salivary features of periodontitis and gingivitis in type 2 diabetes mellitus[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):30649. DOI: 10.1038/s41598-024-77434-2.
- [10] 吴芷芸,姚玉胜. 2 型糖尿病牙周炎患者龈沟液瘦素水平与牙周临床指标的相关性研究[J]. 实用口腔医学杂志,2023, 39(4):478-481. DOI:10.3969/j.issn.1001-3733.2023.04.011.
- [11] 曲妍,张雪楠,张天予,等. 2 型糖尿病伴慢性牙周炎患者龈沟液 Omentin-1、MMP-9、OPG/RANKL 比值与牙周指标、氧化应激和 NLRP3 炎症小体的关系[J]. 现代生物医学进展,2023, 23(7):1257-1262. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2023.07.011.
- [12] 杨岚,张佳明,方梅飞,等. 2 型糖尿病伴牙周炎患者龈下菌斑的菌群结构及功能分析[J]. 山东医药,2022, 62(6):35-38. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.09.008. (下转 600 页)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.014

论著 · 临床

基于快速康复理念的日间输尿管软镜碎石手术模式的构建与应用研究

卢世隆, 黄玉珍, 李珠艳, 莫俊华, 刘德豪



基金项目: 2022 年东莞市社会发展科技项目 (20221800901602)

作者单位: 523000 广东省东莞市人民医院泌尿外科

通信作者: 刘德豪, E-mail: dgsrmyy2015@163.com

【摘要】 目的 构建快速康复理念 (ERAS) 下的输尿管软镜碎石术 (RIRS) 日间手术模式并应用, 为日间手术的开展提供参考指导。方法 选取 2022 年 9 月—2023 年 12 月东莞市人民医院泌尿外科收治的肾结石或输尿管结石患者 100 例, 按照手术方法分为日间 ERASZ 组 (ERAS 日间 RIRS 手术治疗, $n=50$)、传统碎石组 (传统 RIRS 手术治疗, $n=50$)。比较 2 组围手术期指标、并发症及治疗前后血生化指标、肾功能、心理情况变化。结果 日间 ERASZ 组手术时间、下床活动时间短于传统碎石组 ($t/P=2.025/0.046, 6.081/<0.001$); 术后第 1 d (T1)、第 3 d (T2)、第 30 d (T3) 时, 日间 ERASZ 组尿白细胞计数 (WBC)、红细胞计数 (RBC) 及血 WBC、C-反应蛋白 (CRP) 水平均低于传统碎石组 ($t/P=4.327/<0.001, 6.670/<0.001, 21.240/<0.001, 2.217/0.029, 3.186/0.002, 3.293/0.001, 2.196/0.030, 3.660/<0.001, 3.898/<0.001, 3.527/<0.001, 2.292/<0.001, 5.063/<0.001$); T3 时, 日间 ERASZ 组肾小球滤过率 (GFR) 水平高于传统碎石组, 尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr) 水平低于传统碎石组 ($14.502/<0.001, 3.670/<0.001, 7.237/<0.001$); T3 时, 日间 ERASZ 组焦虑自评量表 (SAS)、抑郁自评量表 (SDS) 评分低于传统碎石组 ($t/P=4.596/<0.001, 5.937/<0.001$); 日间 ERASZ 组和传统碎石组的并发症发生率分别为 8.00%、14.00%, 差异无统计学意义 ($\chi^2/P=0.919/0.338$)。结论 ERAS 日间手术模式应用于 RIRS 可缩短患者手术恢复时间、减轻炎症反应、优化肾功能、改善患者心理状态。

【关键词】 上尿路结石; 快速康复理念; 输尿管软镜碎石术日间手术; 安全性**【中图分类号】** R691.4; R699.2 **【文献标识码】** A

Construction and application research of daytime flexible ureteroscopic lithotripsy surgery mode based on the concept of enhanced recovery after surgery Lu Shilong, Huang Yuzhen, Li Zhuyuan, Mo Junhua, Liu Dehao. Department of Urology, Dongguan People's Hospital, Guangdong, Dongguan 523000, China

Funding program: 2022 Dongguan Social Development Science and Technology Project (20221800901602)

Corresponding author: Liu Dehao, E-mail: dgsrmyy2015@163.com

【Abstract】 Objective To construct and apply a daytime surgery model of flexible ureteroscopic lithotripsy (RIRS) under the concept of enhanced recovery after surgery (ERAS), providing reference guidance for the implementation of daytime surgery. **Methods** A total of 100 patients with kidney stones or ureteral stones admitted to the Department of Urology of Dongguan People's Hospital from September 2022 to December 2023 were selected. According to the surgical methods, they were divided into the ERAS group (receiving ERAS daytime RIRS surgery, $n=50$) and the traditional group (receiving traditional RIRS surgery, $n=50$). Perioperative indicators, blood biochemical indicators, renal function, psychological status, and complications were compared between the two groups. **Results** The operation time and the time to getting out of bed for activity in the ERAS group were significantly shorter than those in the traditional group ($t/P=2.025/0.046, 6.081/<0.001$). There was no statistically significant difference in the primary stone clearance rate between the two groups ($\chi^2/P=0.457/0.499$). The levels of urinary white blood cell count, red blood cell count (RBC), blood white blood cell count, and C-reactive protein (CRP) in the ERAS group on postoperative day 1 (T1), day 3 (T2), and day 30 (T3) were significantly lower than those in the traditional group ($t/P=4.327/<0.001, 6.670/<0.001, 21.240/<0.001, 2.217/0.029, 3.186/0.002, 3.293/0.001, 2.196/0.030, 3.660/<0.001, 3.898/<0.001, 3.527/<0.001, 2.292/<0.001, 5.063/<0.001$). The glomerular filtration rate (GFR) level at T3 in the ERAS group was significantly higher than that in the traditional group, while the levels of blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (Scr) were significantly lower ($t/P=14.502/<0.001, 3.670/<0.001, 7.237/<0.001$). The scores of the Self-Rating Anxiety Scale (SAS) and the Self-Rating Depression Scale (SDS) at T3 in the ERAS group were significantly lower than those in the traditional group ($t/P=4.596/<0.001, 5.937/<0.001$). The complication rates of the ERAS group and the traditional group were

8.00% and 14.00%, respectively, with no statistically significant difference ($\chi^2/P=0.919/0.338$). **Conclusion** The application of the ERAS-based daytime surgery model in RIRS can shorten surgical recovery time, reduce inflammatory responses, optimize renal function, and improve psychological status in patients.

【Key words】 Upper urinary tract calculi; Enhanced recovery after surgery; Daytime flexible ureteroscopic lithotripsy; Safety

尿路结石可引发机械性梗阻,导致肾积水,甚至继发感染或肾功能损害,影响患者生活质量^[1]。输尿管软镜碎石术(retrograde intrarenal surgery, RIRS)是目前尿路结石的主要治疗手段之一,尽管能够有效缓解临床症状,其临床应用仍面临多重挑战^[2]。需住院治疗的传统 RIRS 模式可能导致医疗资源利用率降低和患者治疗成本增加,从而影响术后康复依从性及整体预后^[3]。在此背景下,将快速康复理念(enhanced recovery after surgery, ERAS)与日间手术模式融合应用于 RIRS 具有重要的临床价值。日间手术通过优化围手术期管理流程,可将住院时间缩短至 24 h 以内,有助于降低医疗费用和院内感染风险^[4]。ERAS 强调多学科协作,依托术前精准评估、术中微创操作及术后早期康复干预,保障手术过程的安全与高效^[5]。因此,本研究旨在探讨基于 ERAS 的日间手术模式在 RIRS 中的应用效果与安全性,以优化围手术期管理策略,为临床进一步完善尿路结石治疗方案提供参考依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 9 月—2023 年 12 月东莞市人民医院泌尿外科收治的肾结石或输尿管结石患者 100 例,按照手术方法分为日间 ERASZ 组(ERAS 日间 RIRS 手术治疗, $n=50$)、传统碎石组(传统 RIRS 手术治疗, $n=50$)。日间 ERASZ 组:男 34 例,女 16 例;年龄 29~70(52.04±12.39)岁;病变部位:左侧 34 例,右侧 16 例;病程 8 d~6 年,平均(8.93±7.01)月;诱因:饮水不足 28 例,饮食高草酸/高蛋白 18 例,久坐少动 12 例,代谢异常 8 例,不明原因 4 例;单侧单发结石 36 例,单侧多发结石 14 例;高血压 12 例,糖尿病 6 例,高脂血症 9 例,冠心病 3 例;吸烟史 16 例,饮酒史 14 例;家族泌尿系结石遗传史 3 例。传统碎石组:男 25 例,女 25 例;年龄 25~74(52.45±12.37)岁;病变部位:左侧 31 例,右侧 19 例;病程 5 d~6 年,平均(8.86±6.47)月;诱因:饮水不足 26 例,饮食高草酸/高蛋白 17 例,久坐少动 13 例,代谢异常 9 例,不明原因 5 例;单侧单发结石 33 例,单侧多发结石 17 例;高血压 11 例,糖尿病 7 例,高脂血症 8 例,冠心病 4 例;吸烟史 15 例,饮酒史 13 例;家族泌尿系结石遗传史 4 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。本研究已获得医院伦理委员会批准(KYKT2022-041),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《男性下尿路症状诊断和治疗中国专家共识》^[6]中相关诊断标准;②年龄>14~75 岁,单侧患病;③1 期行输尿管镜检且留置双 J 管(输尿管内支架)2~4 周。(2)排除标准:①有严重基础疾病或急性病需同时干预影响本次治疗者;②近期存在未控制的尿路感染;③合并输尿管狭窄等泌尿系统解剖异常;④要求选择其他治疗方案者;⑤患者合并复杂性结石、尿路感染、结石负荷较大等,不适宜进行 1 期 RIRS。

1.3 手术方法

1.3.1 传统碎石组:采用传统 RIRS 手术治疗,术前 2~4 周患侧置双 J 管,术前 6~8 h 禁食水,全麻截石位。经尿道置入输尿管镜取双 J 管,导丝探查至结石/肾盂后置入 14/16F 导引鞘,软镜入鞘用钬激光碎石,套石网篮取大碎块,查无大碎石后置双 J 管,术后常规处理出院。

1.3.2 日间 ERASZ 组:在传统碎石组基础上联合 ERAS 护理理念实施日间 RIRS^[7]:(1)术前可通过视频、手册或面对面交流等方式,向患者及其家属详细阐述 ERAS 护理理念、RIRS 日间手术流程、预期效果与潜在风险;(2)调整禁食禁水时间;(3)术中使用加温床垫、暖风机等维持患者核心体温 $\geq 36^{\circ}\text{C}$,以减少术后感染及凝血功能障碍;(4)术后尽早给予营养支持;(5)若术中留置导尿管患者,术后 24 h 内拔除导尿管,双 J 管根据病情留置;(6)鼓励患者尽早进行床上运动或下床活动,若 24 h 内无发热、严重感染迹象,疼痛可控,即可安排出院。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 围手术期指标收集:收集患者手术时间、下床活动时间、一期清石率^[8]。其中清石率于术后第 1 d(T1)、第 30 d(T3)行卧位腹部 X 线片或 CT 复查判定,若复查结果于 T3 时显示残留结石的最大直径 $<2\text{ mm}$ 或无结石残留,且患者无相关临床症状,则可判定为结石已清除。清石率=结石清除例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 血/尿液相关因子检测:分别于术前(T0)、T1、术后第 3 d(T2)、T3 时采集患者空腹肘静脉血 5 ml 及

晨起中段尿 10 ml 于无菌尿杯中行血常规、尿常规检查。采用全自动尿液分析仪[型号:Cobio S120,厂家:科宝智慧医疗科技(上海)有限公司]及配套试剂盒检测尿白细胞计数(WBC)、尿红细胞计数(RBC);采用全自动血液分析仪(型号:ADVIA,厂家:西门子股份公司)检测血 WBC、血 C-反应蛋白(CRP)水平。

1.4.3 肾功能检测:分别于 T0、T3 采集患者空腹肘静脉血 5 ml,采用全自动生化分析仪(强生 5600)检测血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)水平。采用 Cockcroft-Gault 公式估算肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR),男性:(140-年龄)×体质量(kg)×1.23/SCr(μmol/L);女性:(140-年龄)×体质量(kg)×1.03/SCr(μmol/L)^[9]。

1.4.4 心理情况检查:分别于 T0、T3 采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评估患者心理情况。SAS、SDS 各包含 20 个项目,SAS 总分 ≥ 50 分、SDS ≥ 53 分表示患者存在焦虑抑郁状态。

1.4.5 并发症记录:随访至拔除双 J 管后的 1 周内,记录患者是否出现发热、寒战、血尿、腰部疼痛、尿路感染、排尿障碍等症状。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 24.0 软件处理数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组围手术期指标比较 日间 ERASZ 组手术时间、下床活动时间短于传统碎石组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);2 组一期清石率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 传统碎石组与日间 ERASZ 组围手术期指标比较

Tab.1 Comparison of perioperative indicators between the traditional crushed stone group and the daytime ERASZ group

组别	例数	手术时间 ($\bar{x} \pm s, \text{min}$)	下床活动时间 ($\bar{x} \pm s, \text{d}$)	一期清石率 [例(%)]
传统碎石组	50	42.45 ± 12.28	1.06 ± 0.24	38(76.00)
日间 ERASZ 组	50	37.87 ± 10.25	0.78 ± 0.22	35(70.00)
t/χ^2 值		2.025	6.081	0.457
<i>P</i> 值		0.046	<0.001	0.499

2.2 2 组手术前后血/尿液相关因子比较 T0 时,2 组尿/血 WBC、RBC、血 CRP 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);T1、T2、T3 时,日间 ERASZ 组尿 WBC、RBC 及血 WBC、CRP 水平均低于传统碎石组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 2。

2.3 2 组手术前后肾功能指标比较 T0 时,2 组肾功能指标比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);T3 时,日间 ERASZ 组 GFR 水平高于传统碎石组,BUN、SCr 水平低于传统碎石组 ($P < 0.01$),见表 3。

表 3 传统碎石组与日间 ERASZ 组手术前后肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of renal function indicators between the traditional gravel group and the daytime ERASZ group

组别	时间	GFR (ml/min)	BUN (mmol/L)	SCr (μmol/L)
传统碎石组 (<i>n</i> = 50)	T0	63.76 ± 3.73	8.69 ± 2.68	113.83 ± 13.34
	T3	72.38 ± 2.56	6.88 ± 1.53	82.07 ± 7.37
日间 ERASZ 组 (<i>n</i> = 50)	T0	62.54 ± 3.77	8.54 ± 2.76	112.54 ± 13.87
	T3	81.24 ± 3.48	5.63 ± 1.86	70.54 ± 8.52
t/P 传统碎石组内值		13.473 / <0.001	4.147 / <0.001	14.735 / <0.001
t/P 日间 ERASZ 组内值		25.772 / <0.001	6.182 / <0.001	18.244 / <0.001
t/P T3 时组间值		14.502 / <0.001	3.670 / <0.001	7.237 / <0.001

2.4 2 组手术前后 SAS、SDS 评分比较 T3 时,日间 ERASZ 组 SAS、SDS 评分低于传统碎石组,差异均有统

表 2 传统碎石组与日间 ERASZ 组手术前后血/尿液相关因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of blood/urine-related factors between the traditional crushed stone group and the daytime ERASZ group

组别	时间	尿 WBC(个/HP)	尿 RBC(个/HP)	血 WBC($\times 10^9/L$)	血 CRP(mg/L)
传统碎石组 (<i>n</i> = 50)	T0	6.43 ± 1.14	5.86 ± 1.42	11.87 ± 2.87	12.27 ± 3.47
	T1	9.87 ± 1.68	9.33 ± 1.61	16.08 ± 2.55	17.87 ± 3.86
	T2	7.87 ± 1.04	7.14 ± 1.39	13.87 ± 2.11	11.88 ± 2.83
	T3	3.87 ± 0.39	1.87 ± 0.55	6.77 ± 1.38	7.94 ± 1.87
日间 ERASZ 组 (<i>n</i> = 50)	T0	6.54 ± 1.10	5.58 ± 1.34	12.54 ± 2.07	12.45 ± 2.99
	T1	8.35 ± 1.83	8.58 ± 1.77	14.89 ± 2.86	15.54 ± 2.63
	T2	6.24 ± 1.38	6.27 ± 1.34	12.34 ± 2.07	10.69 ± 2.34
	T3	2.51 ± 0.23	1.53 ± 0.48	5.63 ± 1.54	6.21 ± 1.53
<i>F/P</i> 传统碎石组内值		237.942 / <0.001	286.955 / <0.001	149.874 / <0.001	86.817 / <0.001
<i>F/P</i> 日间 ERASZ 组内值		184.354 / <0.001	247.764 / <0.001	166.121 / <0.001	128.290 / <0.001
t/P T1 时组间值		4.327 / <0.001	2.217 / 0.029	2.196 / 0.030	3.527 / <0.001
t/P T2 时组间值		6.670 / <0.001	3.186 / 0.002	3.660 / <0.001	2.292 / 0.024
t/P T3 时组间值		21.240 / <0.001	3.293 / 0.001	3.898 / <0.001	5.063 / <0.001

计学意义($P < 0.01$),见表 4。

表 4 传统碎石组与日间 ERASZ 组手术前后 SAS、SDS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab.4 Comparison of SAS and SDS scores between the traditional gravel group and the daytime ERASZ group

组别	时间	SAS	SDS
传统碎石组 (n=50)	T0	52.87±6.83	59.45±4.87
	T3	37.72±4.87	33.52±4.07
日间 ERASZ 组 (n=50)	T0	53.21±5.83	58.83±4.23
	T3	33.54±4.20	29.04±3.45
t/P 传统碎石组内值		12.770/<0.001	28.889/<0.001
t/P 日间 ERASZ 组内值		19.357/<0.001	38.590/<0.001
t/P T3 时组间值		4.596/<0.001	5.937/<0.001

2.5 2 组并发症发生率比较 日间 ERASZ 组和传统碎石组的并发症发生率分别为 8.00%、14.00%，2 组比较差异无统计学意义($\chi^2/P=0.919/0.338$),见表 5。

3 讨论

目前尿路结石治疗策略是依据结石大小、位置及成分而定,如小结石通常用药物排石方式,而复杂性结石主要用微创碎石技术治疗,其包括体外冲击波碎石术、输尿管硬镜和软镜碎石术及经皮肾镜碎石术,但体外冲击波碎石术对下段输尿管结石的清除率较低;输尿管硬镜碎石术对上段结石及复杂病例存在操作盲区;经皮肾镜碎石术创伤较大,术后并发症发生率较高,相比之下,RIRS 因微创、可视、碎石效率高等优势,逐渐成为主流手段^[10]。另外,尿路结石患者常合并疼痛、尿路刺激症状及焦虑情绪,传统围手术期准备模式易导致手术延迟或取消,加重患者精神、身体及经济负担,而 ERAS 指导下的围手术期准备模式与日间手术则有望改善该现状^[11]。因此本研究探讨 ERAS 日间手术模式应用于 RIRS 的效果与安全性,旨在优化围手术期管理,加速患者康复,减少住院时间和创伤应激,改善预后质量。

本研究结果表明,日间 ERASZ 组围手术期指标及血/尿液相关因子指标优于传统碎石组,且 2 组一期清石率比较差异无统计学意义,提示 ERAS 下 RIRS 日间手术可缩短患者手术恢复时间,减轻炎症反应,并保证治疗质量。分析原因为:ERAS 理念通过术前采用缩短禁食时间等措施,减少患者术前应激反应;术中通过

微创技术、体温维持等管理,减少手术创伤和生理波动,提高手术效率;术后通过早期进食、运动等措施促进患者快速恢复,从而通过术前、中、后全流程实现手术、下床活动时间缩减,优化治疗流程、提升患者主观舒适度^[12]。RIRS 为微创手术,且 ERAS 通过术前、中、后健康宣教、保温、尽早拔除尿管等操作能最大限度减少皮质醇等应激激素的释放,从而阻断应激信号传导,抑制低温、应激诱导的肿瘤坏死因子 α 等炎症因子释放,进而降低尿 WBC、RBC、血 CRP 水平,改善组织微环境,为机体全面恢复提供有利条件^[13]。同时,早期营养恢复和活动能促进胃肠道蠕动,改善机体免疫功能,从而刺激调节性 T 细胞增殖,抑制过度炎症反应,进而形成免疫调节的良性循环,降低血 WBC、CRP 水平,增强组织修复功能,降低下床活动时间,促进整体康复进程^[14]。另外,ERAS 下 RIRS 日间手术并未改变 RIRS 碎石核心过程,2 组术中均采用相同设备、参数等,术后采用相同常规抗感染、输尿管扩张药物治疗,因此 2 组的一期清石率无差异,保证治疗质量。因此,ERAS 下 RIRS 日间手术通过全流程优化手术过程、微创、促进胃肠道蠕动和改善机体免疫功能,从而减少手术时间和应激激素释放、调节免疫平衡,以提高手术效率,加速组织修复。

本研究结果表明,日间 ERASZ 组肾功能指标及心理状态优于传统碎石组,提示 ERAS 下 RIRS 日间手术可优化患者肾功能,并改善心理状态。这是由于术前通过视频、手册及面对面交流,使患者对疾病有全面认知,能减少术前焦虑,从而降低 SAS、SDS 评分,抑制皮质醇、肾上腺素等应激激素分泌,维持肾素-血管紧张素系统平衡,进而缓解肾小球高滤过状态,改善肾脏生理功能和心理状态,促进机体整体恢复^[15]。术前 4 h 口服 100~200 ml 含糖液体能提升胰岛素敏感性,从而稳定肾小球滤过率,减少机体对蛋白质分解产生的葡萄糖依赖,降低蛋白质分解代谢,进而减少机体生成肌酸,降低 SCr 生成,改善肾功能,最终降低术后并发症发生率,提高预后质量^[16]。在此基础上,联合术后尽早营养支持,可协同维持血糖稳定,促进机体新陈代谢,从而增强肾脏滤过和排泄功能,减少体内毒素积累,进而降低 BUN、SCr 水平,为肾功能恢复创造有利

表 5 传统碎石组与日间 ERASZ 组并发症发生率比较 [例(%)]

Tab.5 Comparison of complication rates between the traditional crushed stone group and the daytime ERASZ group

组别	例数	发热、寒战	血尿	腰部疼痛	排尿障碍	尿路感染	总发生率
传统碎石组	50	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)	2(4.00)	7(14.00)
日间 ERASZ 组	50	1(2.00)	1(2.00)	0	1(2.00)	1(2.00)	4(8.00)

条件^[17]。另外,早期下床活动及尽早拔管可减少导管刺激引发的膀胱痉挛,并促进内啡肽释放,从而有助于患者恢复自主生活能力,增强治疗自信心,进而缓解焦虑、抑郁情绪,促进身心全面恢复^[18]。因此,ERAS 下 RIRS 日间手术通过术前教育和调整禁食时间、术后早期营养支持和下床运动,从而维持肾素-血管紧张素系统平衡,提升胰岛素敏感性,促进机体新陈代谢,释放内啡肽,以改善患者肾功能和心理状态。

感染是 RIRS 主要风险之一。目前各种可在术中监测集合系统内压力仪器的使用,均可避免术中灌注压过高导致严重感染。本研究采用 14/16F 大通道输尿管软镜鞘,保证了手术过程中灌注液能快速流出体外,在保证术野清晰的同时,使集合系统内压力维持在较低水平,保证手术的顺利完成及降低了感染风险。2 组并发症发生比较无差异,提示 ERAS 模式下的 RIRS 日间手术具有不增加术后并发症发生风险的潜力,但临床中仍需密切关注患者并发症发生情况,及时发现并处理可能出现的问题,保证治疗安全性。

4 结 论

综上所述,ERAS 日间手术模式应用于 RIRS,可缩短患者手术恢复时间,减轻炎性反应,优化肾功能,并改善心理状态。但本研究仍存在一定局限性:(1) 样本量有限、未评估成本效益,且开展的是单中心研究,研究结果的普适性仍需未来进一步验证,因此未来需开展大规模的多中心研究,纳入不同地区、不同病情的尿路结石患者,并综合考虑患者手术、并发症治疗等费用,以提高研究结果外推性。(2) 本研究选取患者均为分期 RIRS,而随着输尿管软镜技术不断发展,1 期 RIRS 适应证不断扩大,未来仍需进一步探究 ERAS 日间手术模式在 1 期 RIRS 中的应用效果,为临床决策提供更充分的依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

卢世隆:研究设计、手术实施、数据收集与论文撰写;黄玉珍、李珠艳:数据整理与分析、论文修订;莫俊华:统计学处理、资料审核;刘德豪:课题指导、研究设计审阅与最终定稿

参考文献

[1] 车渝龙,吴展鹏,袁方超,等.基于 USSQ 问卷的患者报告结局和临床干预对改善上尿路结石患者生活质量的研究[J].重庆医科大学学报,2025,50(4):470-475.DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.003804.

[2] 徐建华,杨元强,李巍,等.肾结石输尿管软镜碎石术后尿路感染病原菌分布特点及危险因素分析[J].疑难病杂志,2020,19(12):1217-1220,1224.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.12.008.

[3] 袁权,唐伟.应用智能控压负压吸引输尿管软镜治疗肾铸型结石的临床研究[J].重庆医科大学学报,2022,47(9):1065-1068.DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.003095.

[4] 韩超,祝学梅,王莹,等.日间医疗的规范化发展思考[J].实用医

学杂志,2024,40(8):1038-1041.DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2024.08.002.

[5] 钱阳,马正良.快速康复外科理念下日间手术的麻醉与围术期质量控制[J].实用医学杂志,2024,40(8):1042-1046.DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2024.08.003.

[6] 中华医学会男科学分会,男性下尿路症状诊断和治疗中国专家共识编写组.男性下尿路症状诊断和治疗中国专家共识[J].中华男科学杂志,2021,27(12):1129-1139.DOI:10.13263/j.cnki.nja.2021.12.014.

[7] 中华医学会外科学分会,中华医学会麻醉学分会.加速康复外科中国专家共识暨路径管理指南(2018)[J].中华麻醉学杂志,2018,38(1):8-13.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2018.01.003.

[8] 常海,王林峰,张高杰,等.局麻下可弯曲负压鞘联合输尿管软镜治疗≥3 cm 肾结石的有效性和安全性研究[J].重庆医科大学学报,2024,49(6):669-673.DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.003524.

[9] 顾怡钰,杨昕宇,徐明珠,等.腹膜透析充分性对心脏结构和功能的影响[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2021,30(1):25-30.DOI:10.3969/j.issn.1006-298x.2021.01.005.

[10] Abdelrazek M, Abolyosr A, Abdelkader MS, et al. Percutaneous nephrolithotomy versus extracorporeal shock wave lithotripsy for renal insufficiency[J]. World J Urol, 2021, 39(12):4477-4482. DOI: 10.1007/s00345-021-03751-0.

[11] Wang J, Zhu X, Yao H, et al. Effectiveness of enhanced recovery after surgery in the perioperative period for patients with ureteral calculi[J]. Altern Ther Health Med, 2023, 29(7):354-359.

[12] Liu F, Zhang H, Long X, et al. Impact of an ERAS based nursing program on postoperative recovery in patients undergoing grade IV day surgery: A randomized controlled trial[J]. BMC Nursing, 2025, 24(1):962. DOI:10.1186/s12912-025-03614-8.

[13] Guo Y, Yang L, Xu X, et al. Clinical comparative study of standard channel percutaneous nephroscope combined with flexible ureteroscope and traditional standard channel combined with micro-channel percutaneous nephrolithotomy in the treatment of multiple renal calculi without hydronephrosis[J]. Pak J Med Sci, 2022, 38(7):1844-1851. DOI:10.12669/pjms.38.7.5526.

[14] Kannan V, Ullah N, Geddada S, et al. Impact of "Enhanced Recovery After Surgery" (ERAS) protocols vs. traditional perioperative care on patient outcomes after colorectal surgery: A systematic review[J]. Patient Saf Surg, 2025, 19(1):4. DOI:10.1186/s13037-024-00425-9.

[15] Bader M, Steckelings UM, Alenina N, et al. Alternative renin-angiotensin system[J]. Hypertension, 2024, 81(5):964-976. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21364.

[16] Paz-graniel I, Valle-hita C, Babio N, et al. Long-term association between water intake and kidney function in a population at high cardiovascular risk[J]. J Nutr Health Aging, 2024, 28(9):100327. DOI:10.1016/j.jnha.2024.100327.

[17] Du S, Yu Z, Li J, et al. Association of blood urea nitrogen to glucose ratio with 365-day mortality in critically ill patients with chronic kidney disease: A retrospective study[J]. Sci Rep, 2025, 15(1):6697. DOI:10.1038/s41598-025-91012-0.

[18] Kondo M. Molecular mechanisms of exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects[J]. JMA J, 2023, 6(2):114-119. DOI:10.31662/jmaj.2023-0010.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.015

论著 · 临床

妊娠期高血压患者血清 Trx1、褪黑素表达与 NLRP3 炎性小体、病情程度及预后的关系

吴昊旻, 梁旭霞, 马艳华, 张继红



基金项目: 广西自然科学基金面上项目(2023GXNSFAA026403)

作者单位: 530000 南宁, 广西壮族自治区人民医院产科

通信作者: 梁旭霞, E-mail: ombere8750@163.com

【摘要】目的 探究分析妊娠期高血压(PIH)患者血清硫氧还蛋白 1(Trx1)、褪黑素表达与含 pyrin 结构域的 NOD 样受体 3(NLRP3)炎性小体、病情程度及预后的关系。**方法** 选取 2022 年 3 月—2025 年 3 月广西壮族自治区人民医院产科收治的 PIH 患者 130 例,依据病情程度分为轻度组(64 例)、中度组(45 例)、重度组(21 例),根据预后情况分为良好组(98 例)和不良组(32 例)。采用 ELISA 法检测血清 Trx1、褪黑素、NLRP3 炎性小体水平;使用 Spearman 及 Pearson 法分析血清 Trx1、褪黑素水平与 NLRP3 炎性小体、病情程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析血清 Trx1、褪黑素、NLRP3 炎性小体水平对 PIH 患者预后的影响;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Trx1、褪黑素水平对 PIH 患者预后不良的预测价值。**结果** 不良组血清 Trx1、褪黑素水平低于良好组($t/P=7.590/<0.001, 7.731/<0.001$);血清 Trx1、褪黑素水平比较,轻度组>中度组>重度组($F/P=10.726/<0.001, 63.283/<0.001$);Spearman 等级相关性分析发现 PIH 患者血清 Trx1、褪黑素水平分别与病情程度呈负相关($r/P=-0.502/<0.001, -0.533/<0.001$),Pearson 法分析发现血清 Trx1、褪黑素水平分别与 NLRP3 炎性小体呈负相关($r/P=-0.486/<0.001, -0.473/<0.001$);NLRP3 炎性小体水平高为 PIH 患者预后不良的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.869(1.067\sim 3.274)$],Trx1、褪黑素水平高为独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.798(0.647\sim 0.984), 0.795(0.641\sim 0.986)$];血清 Trx1、褪黑素水平单独及二者联合预测 PIH 患者预后不良的 AUC 分别为 0.825、0.796、0.907,二者联合的 AUC 高于单指标预测($Z/P=2.241/0.025, 2.902/0.004$)。**结论** PIH 预后不良患者血清 Trx1、褪黑素水平降低,二者与患者病情程度及 NLRP3 炎性小体水平均呈负相关,且联合检测对患者妊娠结局具有一定的辅助预测价值。

【关键词】 妊娠期高血压;硫氧还蛋白 1;褪黑素;含 pyrin 结构域的 NOD 样受体 3;预后;相关性**【中图分类号】** R714.24⁺6**【文献标识码】** A

The relationship between serum Trx1 and melatonin expression and NLRP3 inflammasome, severity of the disease and prognosis in patients with pregnancy-induced hypertension Wu Haomin, Liang Xuxia, Ma Yanhua, Zhang Jihong.

Department of Obstetrics, Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital, Guangxi, Nanning 530000, China

Funding program: Guangxi Natural Science Foundation General Program (2023GXNSFAA026403)

Corresponding author: Liang Xuxia, E-mail: ombere8750@163.com

【Abstract】 Objective To explore and analyze the relationship between the expression of serum thioredoxin-1 (Trx1), melatonin and the NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome, the severity of the disease, and prognosis in patients with pregnancy-induced hypertension (PIH). **Methods** From March 2022 to March 2025, 130 patients with PIH who were treated and delivered in the Department of Obstetrics, Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital were selected and classified into a mild group (64 cases), a moderate group (45 cases), and a severe group (21 cases). According to prognosis, they were assigned into a good prognosis group (98 cases) and an adverse prognosis group (32 cases). General clinical data and serum Trx1 and melatonin levels were collected and analyzed. Multivariate logistic regression was used to explore prognostic factors for patients with PIH. ROC curve analysis was used to evaluate the predictive value of serum Trx1 and melatonin for the prognosis of patients with PIH. Correlations between serum Trx1, melatonin and NLRP3 inflammasome, as well as disease severity, were analyzed using Spearman and Pearson methods. **Results** Patients in the adverse prognosis group exhibited significantly lower serum Trx1 and melatonin levels compared to the good prognosis group ($t/P=7.590/<0.001, 7.731/<0.001$). Serum Trx1 and melatonin levels were significantly higher in the mild group than in the moderate group, and significantly higher in the moderate group than in the severe group ($F/P=10.726/<0.001, 63.283/<0.001$). Trx1 and melatonin levels showed a negative correlation with disease severity ($r/P=-0.502/<0.001, -0.533/<0.001$). Serum

Trx1 and melatonin levels also exhibited a negative correlation with NLRP3 expression ($r/P=-0.486/<0.001, -0.473/<0.001$). Elevated NLRP3 level was an independent risk factor for poor prognosis in PIH patients [$OR(95\% CI)=1.869 (1.067-3.274)$]. Conversely, elevated Trx1 and elevated melatonin levels were independent protective factors against poor prognosis [$OR(95\% CI)=0.798 (0.647-0.984), 0.795 (0.641-0.986)$]. The AUC values for predicting poor prognosis in PIH patients using Trx1, melatonin, and their combination were 0.825, 0.796, and 0.907, respectively. The AUC for the combination was significantly higher than that for either single indicator ($Z/P=2.241/0.025, 2.902/0.004$). **Conclusion** Serum Trx1 and melatonin levels are decreased in patients with adverse prognosis of PIH. These levels are correlated with disease severity and NLRP3 expression, and have auxiliary predictive value for pregnancy outcomes in these patients.

【Key words】 Pregnancy-induced hypertension; Thioredoxin-1; Melatonin; NOD-like receptor family pyrin domain containing 3; Prognosis; Correlation

妊娠期高血压 (pregnancy-induced hypertension, PIH) 是导致孕产妇发病和死亡、持续性高血压和再住院的主要原因。PIH 的诊断和有效管理对于降低产妇风险至关重要,同时能够平衡潜在的胎儿风险^[1]。除短期风险外,PIH 疾病患者与正常血压妊娠者相比,其心血管疾病的长期风险约高出 2 倍^[2]。因此及时识别和调整相关风险因素对于优化长期孕产妇健康至关重要。硫氧还蛋白 1 (thioredoxin-1, Trx1) 是氧化还原调节的关键成分,对生长促进、炎性反应调节和抗凋亡至关重要^[3]。研究发现,循环中 Trx1 表达情况与新生儿出生体质量呈显著负相关^[4]。褪黑素在生殖系统调节中具有重要作用^[5]。在妊娠期间,褪黑素可通过胎盘传递或由胎盘产生,影响胎儿发育。并且母体经褪黑素治疗,可预防后期慢性疾病的发生^[6]。但目前 Trx1、褪黑素与 PIH 患者的病情程度及预后之间的关系尚不清晰,故进一步分析 Trx1、褪黑素在 PIH 患者中的表达情况及与预后、病情程度的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 3 月—2025 年 3 月广西壮族自治区人民医院产科收治的 PIH 患者 130 例,依据妊娠结局分为不良组 32 例、良好组 98 例。不良组患者含 pyrin 结构域的 NOD 样受体 3 (NLRP3) 炎性小体水平高于良好组 ($P<0.01$); 2 组其他临床资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (KY-KJT-2022-403 号), 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 PIH 诊断标准^[7]; ②临床资料完整; ③年龄>18 岁; ④自然受孕; ⑤单胎妊娠。(2) 排除标准: ①合并糖尿病等其他妊娠疾病; ②合并恶性肿瘤疾病; ③肝肾功能障碍; ④既往 PIH 史; ⑤生殖系统手术史; ⑥合并精神类疾病; ⑦免疫系统疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Trx1、褪黑素、NLRP3 炎性小体水平检测:

表 1 良好组与不良组 PIH 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between good group and poor group of PIH patients

项 目	良好组 (n=98)	不良组 (n=32)	χ^2/t 值	P 值	
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	30.58±3.51	31.22±3.62	0.889	0.376	
孕前 BMI ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	22.65±2.43	22.71±2.46	0.121	0.904	
初产 [例 (%)]	32 (32.65)	12 (37.50)	0.253	0.615	
流产 [例 (%)]	22 (22.45)	8 (25.00)	0.088	0.766	
分娩方式	自然分娩	51 (52.04)	0.172	0.679	
	剖宫产	47 (47.96)			14 (43.75)
吸烟史 [例 (%)]	12 (12.24)	6 (18.75)	0.856	0.355	
饮酒史 [例 (%)]	10 (10.20)	5 (15.63)	0.265	0.607	
家族遗传史 [例 (%)]	8 (8.16)	5 (15.63)	0.778	0.378	
病情程度	轻度	48 (48.98)	1.382	0.501	
	中度	36 (36.73)			9 (28.13)
	重度	14 (14.29)			7 (21.88)
收缩压 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)	153.89±16.89	148.85±15.32	1.498	0.137	
舒张压 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)	103.05±11.52	98.94±10.75	1.780	0.077	
FPG ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.25±0.48	4.36±0.49	1.120	0.265	
NLRP3 ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	16.95±1.86	20.65±2.71	8.663	<0.001	

于患者入院次日采集空腹肘静脉血 5 ml, 离心收集上清液, 采用 ELISA 试剂盒检测 Trx1 (联科生物有限公司, 货号 70-EK1222-48)、褪黑素 (上海昂科生物有限公司, 货号 BKE7518)、NLRP3 炎性小体 (上海梵态生物有限公司, 货号 FT-P37678R) 水平。

1.3.2 病情程度及预后评估: 依据病情程度将患者分为轻度组 (妊娠期高血压: 血压 $\geq 140/90$ mmHg, 64 例)、中度组 [轻度子痫前期: 血压 $\geq 140/90$ mmHg; 尿蛋白 ≥ 0.3 g/24 h 或随机尿蛋白 (+), 45 例]、重度组 [重度子痫前期: 收缩压 ≥ 160 mmHg 或舒张压 ≥ 110 mmHg 或尿蛋白 ≥ 2.0 g/24 h 或随机尿蛋白 \geq (++) , 21 例]^[8]。预后不良包括新生儿窒息、胎儿窘迫、胎盘早剥、产妇产后出血、围产期胎儿死亡等不良妊娠结局, 否则视为预后良好。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.00 软件进行数据统计分析。计数资料以频数或构成比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表

示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验,进一步两两比较采用 SNK-*Q* 检验;使用 Spearman 及 Pearson 法分析血清 Trx1、褪黑素水平与 NLRP3 炎性小体、病情程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析血清 Trx1、褪黑素、NLRP3 炎性小体水平对 PIH 患者预后的影响;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Trx1、褪黑素水平对 PIH 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 不同预后 PIH 患者血清 Trx1、褪黑素水平比较
不良组血清 Trx1、褪黑素水平低于良好组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 良好组与不良组 PIH 患者血清 Trx1、褪黑素水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

Tab.2 Comparison of serum Trx1 and melatonin levels between favorable group and unfavorable group of PIH patients

组别	例数	Trx1	褪黑素
良好组	98	236.84±27.82	256.95±28.41
不良组	32	195.41±23.36	213.51±24.88
<i>t</i> 值		7.590	7.731
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度 PIH 患者血清 Trx1、褪黑素水平比较
血清 Trx1、褪黑素水平比较,轻度组>中度组>重度组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

表 3 不同病情程度 PIH 患者血清 Trx1、褪黑素水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

Tab.3 Comparison of serum Trx1 and melatonin levels in PIH patients with different disease severity levels

组别	例数	Trx1	褪黑素
轻度组	64	236.03±29.02	269.20±29.70
中度组	45	223.12±26.20	238.76±27.02
重度组	21	205.56±20.85	192.40±22.10
<i>F</i> 值		10.726	63.283
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 PIH 患者血清 Trx1、褪黑素水平与 NLRP3 炎性小体、病情程度的相关性分析
将病情程度进行赋值(轻度=1,中度=2,重度=3),Spearman 等级相关性分析发现 PIH 患者血清 Trx1、褪黑素水平分别与病情程度呈负相关($r/P = -0.502 / < 0.001, -0.533 / < 0.001$),Pearson 法分析发现,血清 Trx1、褪黑素水平分别与 NLRP3 炎性小体呈负相关($r/P = -0.486 / < 0.001, -0.473 / < 0.001$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析血清 Trx1、褪黑素、NLRP3 炎性小体水平对 PIH 患者预后的影响
以 PIH 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:NLRP3 炎性小体水平高为 PIH 患者预后不良的独立危险因素,Trx1、褪黑素水平高为独立保护因素($P < 0.05$),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析血清 Trx1、褪黑素、NLRP3 炎性小体水平对 PIH 患者预后的影响

Tab.4 Multifactorial Logistic regression analysis of the impact of serum Trx1 and melatonin levels on poor prognosis in patients with postpartum hyperpigmentation

指标	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
Trx1 高	-0.226	0.107	4.447	0.035	0.798	0.647~0.984
褪黑素高	-0.229	0.110	4.350	0.037	0.795	0.641~0.986
NLRP3 高	0.625	0.286	4.782	0.029	1.869	1.067~3.274

2.5 血清 Trx1、褪黑素水平对 PIH 患者预后不良的预测价值
绘制血清 Trx1、褪黑素水平预测 PIH 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 Trx1、褪黑素水平单独及二者联合预测 PIH 患者预后不良的 AUC 分别为 0.825、0.796、0.907,二者联合高于单指标预测的 AUC ($Z/P = 2.241 / 0.025, 2.902 / 0.004$),见表 5、图 1。

表 5 血清 Trx1、褪黑素水平对 PIH 患者预后不良的预测价值

Tab.5 Predictive value of serum Trx1 and melatonin levels for poor prognosis in patients with postpartum hyperpigmentation

指标	截断值 (ng/L)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
Trx1	215.69	0.825	0.749~0.886	0.781	0.755	0.536
褪黑素	237.45	0.796	0.717~0.862	0.750	0.765	0.515
二者联合		0.907	0.843~0.951	0.812	0.816	0.629

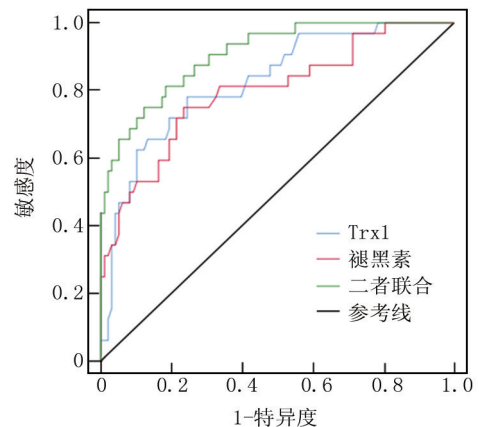


图 1 血清 Trx1、褪黑素水平预测 PIH 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting poor prognosis in PIH patients based on serum Trx1 and melatonin levels

3 讨论

PIH 占妊娠并发症的 5%~10%,会导致严重的母

婴健康后果,与既往高血压不同,PIH 以新发妊娠期高血压疾病为特征,可发生于妊娠 20 周后任何时间点,若出现蛋白尿,则认为该疾病已发展为子痫前期^[9-10]。与未发生 PIH 的孕妇相比,患有 PIH 的孕妇以后患慢性高血压的可能性高 11 倍,而与妊娠高血压相关的内皮功能障碍和炎症反应也可能对免疫系统产生长期影响,进一步增加自身免疫疾病的风险^[11-12]。据报道,高血压易诱发特定母胎并发症、胎儿并发症如宫内胎儿死亡、死产、早产及低出生体质量、新生儿重症监护室入住率上升、新生儿发病率及病死率均更高。尽管医学不断进步,妊娠诱发高血压仍是导致孕产妇及围产期死亡和发病的首要病因,在本研究所纳入的 130 例患者中,共计有 32 例患者发生妊娠不良结局,故早期识别 PIH 对母婴妊娠结局的影响至关重要^[13]。

NLRP3 炎性小体是 NOD 样受体家族中的一种蛋白复合物,与炎症疾病的发作密切相关。在 NLRP3 激活期间,受损的内皮细胞分泌各种炎性介质,持续的 NLRP3 激活加速了细胞焦亡,导致显著的内皮细胞损失和随后的内皮功能障碍。线粒体自噬通过抑制 NLRP3 介导的焦亡,能有效缓解 PIH 疾病相关的血管内皮细胞损伤,该发现为 PIH 疾病的治疗提供了新的理论依据,并提示了潜在的干预靶点^[14]。在本研究中,预后不良患者的 NLRP3 炎性小体水平升高,是影响 PIH 患者预后不良的危险因素,提示 NLRP3 炎性小体水平变化与 PIH 患者预后不良有关。经分析 PIH 患者体内免疫平衡紊乱,激活 NLRP3,而活化的 NLRP3 炎性小体会促进炎性因子释放,这些因子进一步破坏血管内皮屏障,导致血管通透性增加、血压升高,同时加重胎盘血流灌注不足,影响胎儿发育。Wu 等^[15]研究发现,活化的 NLRP3 炎性小体可产生更多趋化因子,与高血压风险升高相关。并且子痫前期患者常出现胆固醇异常、尿酸结晶、细胞外 DNA、细胞外碎片、晚期糖基化终末产物及游离脂肪酸异常,这些异常均可激活 NLRP3 炎性小体。

Trx1 是最重要的细胞抗氧化分子之一,主要功能是维持细胞内介质处于还原状态,对氧化应激起着关键的保护作用,Trx1 不仅作为主要的抗氧化酶,而且与重要的信号分子和转录因子相互作用,从而调节各种细胞功能^[16]。Trx1 可介导活性位点的再生、ROS 清除、还原性生物合成和其他生物过程,与患者的肿瘤生长、侵袭、转移、抗凋亡、化疗耐药和不良预后相关^[17]。在本研究中,妊娠不良患者的 Trx1 水平降低,是影响 PIH 患者预后不良的危险因素,提示低水平的 Trx1 可能促进 PIH 患者预后不良的风险增加,并且 Trx1 水平

随病情程度加重而降低。经分析,妊娠高血压患者胎盘及血管组织中 ROS 大量堆积,而 Trx1 表达显著降低,导致氧化应激与抗氧化能力失衡,进一步加重血管内皮损伤、胎盘缺血,推动病情进展,并且低水平的 Trx1 可以促进炎症反应增强、血管舒张功能受损,会加剧血压升高和靶器官损害^[16]。此外,Trx1 与 NLRP3 炎性小体呈负相关,推测 Trx1 可能参与调节 NLRP3 信号通路,NLRP3 炎性小体水平增加,促进炎症反应,进一步抑制 Trx1 的表达,进而影响患者预后。

褪黑素除了对昼夜节律和睡眠倾向有影响外,还与青春期和衰老过程有关,如血压控制、自由基清除,以及抗氧化过程的调节^[18]。在妊娠和胎儿发育的病理生理学中,褪黑素与妊娠前 3 个月的母体血浆抗氧化状态相关,并且褪黑素水平的降低可能与先兆子痫的发展相关^[19]。褪黑素异常分泌与多种人类生殖相关的疾病有关。据报道,患有先兆子痫、多囊卵巢综合征或子宫内膜异位症的孕妇的血清或组织中的褪黑素水平异常,在正常妊娠期间,褪黑素水平逐渐增加。有报道称先兆子痫中褪黑素水平下降,下降程度与病情的严重性相关。在胎儿生长受限的情况下胎盘组织中褪黑素受体表达减少^[20-21]。在本研究中,妊娠不良患者的褪黑素水平降低,是影响 PIH 患者预后不良的危险因素,褪黑素水平还随病情程度增加而降低,提示褪黑素分泌异常可能与 PIH 患者病情加剧及预后不良有关。经分析褪黑素与妊娠母体血浆抗氧化状态相关,水平降低时,ROS 大量堆积,可能直接损伤血管内皮细胞和胎盘细胞,并且应激反应增加会进一步放大氧化应激反应,推动血压升高;此外,低水平的褪黑素会抑制母体孕激素等激素的合成与分泌,增加胎儿生长受限、早产的风险。Li 等^[21]研究也发现,在先兆子痫患者中褪黑素水平下降,当下降程度与疾病的严重性相关时,以及在胎儿生长受限的情况下,胎盘组织中褪黑素受体表达减少。简生燕等^[22]研究也表明口服褪黑素可以提高其在体内卵泡液的水平,在改善子宫内膜容受性中是有益的,对改善体外受精结局有一定积极的作用。褪黑素与 NLRP3 炎性小体呈负相关,表明褪黑素也可能通过氧化应激参与调控炎症反应,影响 NLRP3 炎性小体水平表达,褪黑素也可能通过调节炎症反应影响患者预后情况。

进一步构建 ROC 曲线预测模型发现,Trx1、褪黑素单独预测患者预后结局的 AUC 分别为 0.825、0.796,表明 Trx1、褪黑素单独检测对患者预后具有一定预测价值,Trx1、褪黑素联合预测患者预后情况的 AUC 显著高于单指标预测,推测 Trx1、褪黑素可能协

同调控患者机体氧化应激情况,共同作用于孕妇,影响患者妊娠情况,多指标联合预测可能提高患者预后预测价值的准确性。

4 结 论

综上所述,本研究发现 PIH 预后不良患者的血清 Trx1、褪黑素水平降低,且血清 Trx1、褪黑素水平与 PIH 患者病情程度、NLRP3 表达密切相关,还可作为 PIH 患者妊娠结局的潜在辅助指标,具有一定辅助预测价值,并且血清 Trx1、褪黑素联合对 PIH 患者妊娠结局的预测价值更高。但是本研究仍存在一定局限性,缺乏对各指标的动态监测,不能根据指标的变化趋势进行评估,并且样本量较小,均来自同一医院,临床普适性受到一定限制,后续研究将扩大样本量,开展多中心、大样本的临床研究,同时增加指标动态监测环节,为临床制定个性化诊疗方案提供依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

吴昊昊:研究构思与设计,论文撰写;梁旭霞:论文审校;马艳华:研究的实施与可行性分析,论文修改;张继红:数据收集、整理与分析

参考文献

- [1] Countouris M, Mahmoud Z, Cohen JB, et al. Hypertension in pregnancy and postpartum: Current standards and opportunities to improve care[J]. *Circulation*, 2025, 151(7):490-507. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.073302.
- [2] Honigberg MC, Truong B, Khan RR, et al. Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension[J]. *Nat Med*, 2023, 29(6):1540-1549. DOI: 10.1038/s41591-023-02374-9.
- [3] Guo NK, Si LN, Li PQ, et al. Nano acacetin mitigates intestinal mucosal injury in sepsis rats by protecting mitochondrial function and regulating TRX1 to inhibit the NLRP3 pyroptosis pathway[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19(1):14125-14141. DOI: 10.2147/IJN.S497081.
- [4] Alasztics B, Kovács AF, Pállinger E, et al. Upregulation of exofacial peroxiredoxin-thioredoxin system of lymphocytes and monocytes in preeclampsia[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2023, 31(1):54-59. DOI: 10.1016/j.pregphy.2022.12.002.
- [5] Zhong J, Lu Z, Zhou Z, et al. Melatonin biosynthesis and regulation in reproduction[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, (16):1630164. DOI: 10.3389/fendo.2025.1630164.
- [6] Tain YL, Hsu CN. Developmental and early life origins of hypertension: Preventive aspects of melatonin[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(5):924-932. DOI: 10.3390/antiox11050924.
- [7] 孙宁玲.2018 年欧洲心脏病学会《妊娠期心血管疾病预防指南》中妊娠期高血压疾病简介及解读[J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27(5):401-403. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2019.05.001.
- [8] 荀文丽,张为远.妊娠期高血压疾病[M].北京:人民卫生出版社, 2022:493.
- [9] Yan S, Lyu J, Liu Z, et al. Association of gestational hypertension and preeclampsia with offspring adiposity: A systematic review and

- meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13(1):906781. DOI: 10.3389/fendo.2022.906781.
- [10] Magee LA, Kirkham K, Tohill S, et al. Determining optimal timing of birth for women with chronic or gestational hypertension at term: The WILL (when to induce labour to limit risk in pregnancy hypertension) randomised trial[J]. *PLoS Med*, 2024, 21(11):e1004481. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004481.
- [11] Shih YH, Yang CY, Lung CC. Pregnancy-induced hypertension and association with future autoimmune diseases[J]. *Obstet Gynecol*, 2025, 145(4):426-434. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005871.
- [12] 段小霞,冯思思,周卓,等.妊娠高血压综合征患者血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平变化及其对早期肾损害的诊断价值[J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(7):838-842. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.07.013.
- [13] Kaur N, Jindal M, Minhas S, et al. Impact of hypertensive pregnancy disorder on pregnancy outcome[J]. *J Family Med Prim Care*, 2025, 14(9):3799-3803. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_118_25.
- [14] Zhang M, Zhang X, Mao L. Mitochondrial autophagy inhibits nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3-mediated pyroptosis and alleviates endothelial cell injury in pregnancy-induced hypertension[J]. *Cytojournal*, 2025, 22(1):60. DOI: 10.25259/Cytojournal_52_2025.
- [15] Wu J, Zhang D, Zhao M, et al. Gut microbiota dysbiosis and increased NLRP3 levels in patients with pregnancy-induced hypertension[J]. *Curr Microbiol*, 2023, 80(5):168. DOI: 10.1007/s00284-023-03252-w.
- [16] Zavala MR, Díaz RG, Villa-Abrille MC, et al. Thioredoxin 1 (TRX1) overexpression cancels the slow force response (SFR) development[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8(1):622583. DOI: 10.3389/fcvm.2021.622583.
- [17] Jing Q, Wu Y, Li Y, et al. Bi-targeting of thioredoxin 1 and telomerase by thiotert promotes cell death of myelodysplastic syndromes and lymphoma[J]. *Biol Direct*, 2025, 20(1):7. DOI: 10.1186/s13062-025-00594-2.
- [18] Cruz-Sanabria F, Carmassi C, Bruno S, et al. Melatonin as a chronobiotic with sleep-promoting properties[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2023, 21(4):951-987. DOI: 10.2174/1570159X20666220217152617.
- [19] Valias GR, Gomes PRL, Amaral FG, et al. Urinary angiotensinogen-melatonin ratio in gestational diabetes and preeclampsia[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9(1):800638. DOI: 10.3389/fmolb.2022.800638.
- [20] Savka RF, Mykolaiovych Berbets A, Mykhailovych Barbe A, et al. Changes in concentrations of melatonin, PlGF, and cytokines in women with preeclampsia[J]. *J Med Life*, 2023, 16(3):471-476. DOI: 10.25122/jml-2022-0283.
- [21] Li Q, Zheng T, Chen J, et al. Exploring melatonin's multifaceted role in female reproductive health: From follicular development to lactation and its therapeutic potential in obstetric syndromes[J]. *J Adv Res*, 2025, 70(1):223-242. DOI: 10.1016/j.jare.2024.04.025.
- [22] 简生燕,马荣花,李晓娜,等.褪黑素对高龄卵巢储备功能减退不孕患者体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响[J]. *实用妇产科杂志*, 2025, 41(10):847-851. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6946.2025.10.014.

(收稿日期:2025-11-28)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.016

论著 · 临床

血清 APE1/Ref-1、PK2 对小儿川崎病严重程度及冠状动脉损伤的预测价值

吴鹏, 杨艳, 张欢欢, 马银, 闫春梅



基金项目: 宁夏回族自治区重点研发计划项目(2022BEG03042)

作者单位: 751100 宁夏吴忠, 吴忠市人民医院儿科

通信作者: 闫春梅, E-mail: bjh85231741@163.com

【摘要】目的 探讨血清脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶/氧化还原因子-1(APE1/Ref-1)、前动力蛋白 2(PK2)对小儿川崎病(KD)严重程度及冠状动脉损伤(CAL)的预测价值。**方法** 选取 2020 年 2 月—2025 年 2 月吴忠市人民医院儿科收治的 KD 患儿 137 例为 KD 组,根据心脏超声结果分为 CAL 亚组 45 例与非 CAL 亚组 92 例,另选取同期医院儿科保健门诊就诊的健康儿童 76 例为健康对照组。采用 ELISA 法检测血清 APE1/Ref-1、PK2 水平;Pearson 分析 KD 患儿血清 APE1/Ref-1、PK2 水平与白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、红细胞沉降率(ESR)的相关性;多因素 Logistic 回归分析 KD 患儿发生 CAL 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 APE1/Ref-1、PK2 水平对 KD 患儿发生 CAL 的诊断效能。**结果** KD 组血清 APE1/Ref-1、WBC、PLT、ESR 水平高于健康对照组($t/P=21.279/<0.001, 16.973/<0.001, 22.968/<0.001, 11.615/<0.001$),PK2 水平低于健康对照组($t/P=16.126/<0.001$);CAL 亚组血清 APE1/Ref-1、WBC、PLT、ESR 水平高于非 CAL 亚组($t/P=11.854/<0.001, 6.362/<0.001, 9.526/<0.001, 2.127/<0.001$),PK2 水平低于非 CAL 亚组($t/P=10.820/<0.001$);KD 患儿血清 APE1/Ref-1 水平与 WBC、PLT、ESR 呈正相关,PK2 水平与 WBC、PLT、ESR 呈负相关(APE1/Ref-1: $r/P=0.409/<0.001, 0.473/<0.001, 0.253/0.021$; PK2: $r/P=-0.386/<0.001, -0.427/<0.001, -0.241/0.028$);IVIG 耐药、APE1/Ref-1 高是 KD 患儿发生 CAL 的独立危险因素[OR(95%CI)=2.784(1.201~6.455)、2.066(1.115~3.832)],PK2 高为独立保护因素[OR(95%CI)=0.704(0.560~0.885)];APE1/Ref-1、PK2 及二者联合诊断 KD 患儿发生 CAL 的曲线下面积(AUC)为 0.799、0.723、0.911,二者联合优于各自单独预测价值($Z/P=2.881/<0.001, 3.681/<0.001$)。**结论** KD 患儿血清 APE1/Ref-1 水平升高、PK2 水平降低与 CAL 发生密切相关,联合检测 APE1/Ref-1、PK2 在 KD 患儿发生 CAL 的风险评估中具有较高价值。

【关键词】 川崎病;冠状动脉损伤;脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶/氧化还原因子-1;前动力蛋白 2;预测价值;儿童

【中图分类号】 R725.4;R446.11

【文献标识码】 A

Evaluation of serum APE1/Ref-1 and PK2 in predicting severity and coronary artery lesions in pediatric Kawasaki disease Wu Peng, Yang Yan, Zhang Huanhuan, Ma Yin, Yan Chunmei. Department of Pediatrics, Wuzhong People's Hospital, Ningxia, Wuzhong 751100, China

Funding program: Key R&D Program of Ningxia Hui Autonomous Region (2022BEG03042)

Corresponding author: Yan Chunmei, E-mail: bjh85231741@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the predictive value of serum apurinic/apyrimidinic endonuclease 1/redox factor-1 (APE1/Ref-1) and prokineticin 2 (PK2) levels for disease severity and coronary artery lesion (CAL) development in children with Kawasaki disease (KD). **Methods** A total of 137 pediatric KD patients admitted to the Department of Pediatrics, Wuzhong People's Hospital/Affiliated Wuzhong People's Hospital of Ningxia Medical University, between February 2020 and February 2025 were enrolled. Based on echocardiographic findings, patients were stratified into a CAL subgroup ($n=45$) and a non-CAL subgroup ($n=92$). Serum levels of APE1/Ref-1 and PK2 were measured using ELISA, and clinical data were collected concurrently. Pearson correlation analysis was performed to assess the relationships of APE1/Ref-1 and PK2 with white blood cell count, platelet count, and erythrocyte sedimentation rate. Multivariate logistic regression was used to identify factors independently associated with CAL development in KD patients. The diagnostic performance of APE1/Ref-1 and PK2 for predicting CAL was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** Serum APE1/Ref-1 levels were significantly higher, while PK2 levels were significantly lower, in the KD group compared with the

healthy control group ($t/P=21.279/<0.001, 16.126/<0.001$). The CAL subgroup had significantly higher APE1/Ref-1 levels and significantly lower PK2 levels than the non-CAL subgroup ($t/P=11.854/<0.001, 10.820/<0.001$). Serum APE1/Ref-1 levels were positively correlated with erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count, and platelet count in children with KD, while PK2 levels showed negative correlations with these parameters ($r/P=0.253/0.021, 0.409/<0.001, 0.473/<0.001; -0.241/0.028, -0.386/<0.001, -0.427/<0.001$). Intravenous immunoglobulin (IVIG) resistance and high APE1/Ref-1 levels were independent risk factors for CAL in KD children, while high PK2 levels were an independent protective factor [$OR(95\% CI)=2.784 (1.201-6.455), 2.066 (1.115-3.832), 0.704 (0.560-0.885)$]. The area under the curve (AUC) values of APE1/Ref-1, PK2, and their combination for diagnosing CAL in children with KD were 0.799, 0.723, and 0.911, respectively. The combined prediction was superior to either biomarker alone ($Z=2.881, 3.681$; both $P<0.001$). **Conclusion** Elevated serum APE1/Ref-1 levels and decreased PK2 levels are associated with the occurrence of CAL in children with KD. The combination of these two biomarkers holds significant value for risk assessment of CAL.

【Key words】 Kawasaki disease; Coronary artery lesions; Apurinic/aprimidinic endonuclease 1/redox factor-1; Prokineticin 2; Predictive value; Children

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种急性全身性血管炎,主要累及5岁以下婴幼儿,其典型临床特征包括持续发热、双侧结膜充血、多形性皮疹等^[1]。目前,静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)是KD的标准治疗方法,但仍有10%~20%的患儿呈现IVIG耐药,显著增加了冠状动脉损伤(coronary artery lesion, CAL)的风险。CAL是儿童最常见的获得性心脏病病因,其发生与血管内皮损伤密切相关^[2]。近年研究显示,在KD并发CAL的病理过程中,氧化应激与炎性反应协同作用,诱导血管内皮损伤、血管平滑肌异常增生及细胞外基质降解,最终导致冠状动脉扩张、动脉瘤形成及血栓风险升高^[3-4]。脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶/氧化还原因子-1(apurinic/aprimidinic endonuclease 1/redox effector factor-1, APE1/Ref-1)是一种兼具DNA修复与氧化还原调控功能的多功能蛋白,可激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)等转录因子,参与炎性反应、氧化应激及血管损伤过程,已有研究表明APE1/Ref-1与冠状动脉疾病相关,但其在KD患儿并发CAL中的具体作用仍不清楚^[5-6]。前动力蛋白2(prokineticin 2, PK2)是一种分泌型蛋白,通过与相应受体结合参与免疫调节与血管生成,可能对心血管系统具有保护作用^[7]。基于上述背景,本研究提出以下科学假设:血清APE1/Ref-1与PK2可能通过调控炎性反应-氧化应激-血管损伤通路参与KD的病理进程,并对CAL的发生具有预测价值,有望为KD的风险分层与精准干预提供新型生物标志物。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2020年2月—2025年2月吴忠市人民医院儿科收治的KD患儿137例为KD组,男77例,女60例,年龄1个月~5岁,平均(3.69 \pm 1.25)

岁。另选取同期医院儿科保健门诊就诊的健康儿童76例为健康对照组,男42例,女34例,年龄1个月~5岁,平均(3.72 \pm 1.20)岁,均经系统体检排除KD、遗传性疾病、免疫性疾病及感染性疾病。2组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准(YL2020-013),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符合美国心脏协会科学声明中的典型或不完全性KD相关诊断标准^[8];②处于急性期(发热后1~14 d);③年龄1个月~5岁,首次发病。(2)排除标准:①合并先天性心脏病、其他血管炎疾病(如过敏性紫癜、系统性红斑狼疮、大动脉炎);②免疫缺陷病、合并严重感染、遗传代谢性疾病、恶性肿瘤;③发病前1个月内接受过免疫抑制剂治疗。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料采集:包括性别、年龄、发病季节、体质量、KD分型(典型KD、不完全KD)、发热时间、是否IVIG耐药(初始IVIG治疗36 h后仍持续发热或治疗2~7 d后再次发热为IVIG耐药^[8])、是否使用糖皮质激素、实验室指标[白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、红细胞沉降率(ESR)]。数据录入采用双录入核对制,确保数据准确性。

1.3.2 CAL评估:发病后4~8周内行心脏超声(荷兰Philips公司iU22超声诊断仪,配备高频线阵探头频率3~12 MHz),患儿取左侧卧位或仰卧位,安静状态下检查(同步记录心电图),于舒张末期冻结图像,于胸骨旁左心室短轴切面,测量左冠状动脉主干起始部1~2 mm处内径;于大动脉短轴切面,显示右冠状动脉起始部后调整探头角度,测量距开口3~5 mm处内径,连续测量3个心动周期,取平均值,计算Z值,Z值=(实

测内径-基于体表面积对应的预测均值)/预测标准差。参考“川崎病冠状动脉病变的临床处理建议”^[9]评估 CAL,满足以下任意一项即诊断 CAL:(1)冠状动脉内径 Z 值 ≥ 2.0 ;(2)存在动脉瘤(冠状动脉内径较邻近正常动脉扩大 ≥ 1.5 倍);(3)冠状动脉绝对内径异常, < 5 岁儿童左前降支或右冠状动脉 > 3 mm, ≥ 5 岁儿童左前降支或右冠状动脉 > 4 mm。根据心脏超声结果将 KD 患儿分为 CAL 亚组 45 例与非 CAL 亚组 92 例。

1.3.3 血清 APE1/Ref-1、PK2 检测:于 KD 组入院前 24 h 内(治疗前)、健康对照组体检时采集空腹外周静脉血 2 ml 注入真空试管,室温静置后取上层淡黄色液离心留取血清于 -80°C 冻存。采用 ELISA 法检测血清 APE1/Ref-1(美国 R&D Systems 试剂盒,货号 DSB100)、PK2 水平(美国 MyBioSource PK2 试剂盒,货号 MBS162971),严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 29.0 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 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;Pearson 分析 KD 患儿血清 APE1/Ref-1、PK2 水平与 WBC、PLT、ESR 的相关性;多因素 Logistic 回归分析 KD 患儿发生 CAL 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 APE1/Ref-1、PK2 水平对 KD 患儿发生 CAL 的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 APE1/Ref-1、PK2、WBC、PLT、ESR 比较

KD 组血清 APE1/Ref-1、WBC、PLT、ESR 水平高于健康对照组,PK2 水平低于健康对照组($P < 0.01$),见表 1。

2.2 2 亚组血清 APE1/Ref-1、PK2、WBC、PLT、ESR 比

较 CAL 亚组血清 APE1/Ref-1、WBC、PLT、ESR 水平高于非 CAL 亚组,PK2 水平低于非 CAL 亚组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 血清 APE1/Ref-1、PK2 水平与 WBC、PLT、ESR 的相关性 KD 患儿血清 APE1/Ref-1 水平与 WBC、PLT、ESR 呈正相关,PK2 水平与 WBC、PLT、ESR 呈负相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 3。

表 3 血清 APE1/Ref-1、PK2 水平与 WBC、PLT、ESR 的相关性
Tab.3 Correlation between serum APE1/Ref-1 and PK2 levels and WBC, PLT, ESR

指 标	APE1/Ref-1		PK2	
	r 值	P 值	r 值	P 值
WBC	0.409	< 0.001	-0.386	< 0.001
PLT	0.473	< 0.001	-0.427	< 0.001
ESR	0.253	0.021	-0.241	0.028

2.4 2 亚组临床资料比较 CAL 亚组 IVIG 耐药比例高于非 CAL 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 4。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 KD 患儿发生 CAL 的影响因素 以 KD 患儿是否发生 CAL 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:IVIG 耐药、APE1/Ref-1 高是 KD 患儿发生 CAL 的独立危险因素,PK2 高为独立保护因素($P < 0.01$),见表 5。

2.6 血清 APE1/Ref-1、PK2 水平对 KD 患儿发生 CAL 的诊断效能 绘制 APE1/Ref-1、PK2 诊断 KD 患儿发生 CAL 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:APE1/Ref-1、PK2 及二者联合诊断 KD 患儿发生

表 1 健康对照组与 KD 组血清 APE1/Ref-1、PK2、WBC、PLT、ESR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum APE1/Ref-1, PK2, WBC, PLT and ESR between the healthy control group and the KD group

组 别	例数	APE1/Ref-1($\mu\text{g/L}$)	PK2(ng/L)	WBC($\times 10^9/\text{L}$)	PLT($\times 10^9/\text{L}$)	ESR(mm/h)
健康对照组	76	29.57 \pm 8.09	28.19 \pm 8.42	7.02 \pm 1.67	221.46 \pm 43.58	10.52 \pm 3.06
KD 组	137	63.26 \pm 12.41	13.26 \pm 5.09	15.35 \pm 4.09	402.35 \pm 60.47	18.42 \pm 5.47
<i>t</i> 值		21.279	16.126	16.973	22.968	11.615
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 2 非 CAL 亚组与 CAL 亚组 KD 患儿血清 APE1/Ref-1、PK2、WBC、PLT、ESR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum APE1/Ref-1, PK2, ESR, WBC and PLT between the CAL subgroup and the non-CAL subgroup

组 别	例数	APE1/Ref-1($\mu\text{g/L}$)	PK2(ng/L)	WBC($\times 10^9/\text{L}$)	PLT($\times 10^9/\text{L}$)	ESR(mm/h)
非 CAL 亚组	92	59.20 \pm 6.03	14.63 \pm 2.16	14.57 \pm 2.03	393.21 \pm 16.53	17.11 \pm 5.03
CAL 亚组	45	71.56 \pm 5.06	10.46 \pm 2.03	16.95 \pm 2.11	421.03 \pm 15.02	19.05 \pm 4.98
<i>t</i> 值		11.854	10.820	6.362	9.526	2.127
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.035

CAL 的 AUC 为 0.799、0.723、0.911,二者联合优于各自单独预测价值 ($Z/P = 2.881 / <0.001$ 、 $3.681 / <0.001$), 见表 6、图 1。

表 4 非 CAL 亚组与 CAL 亚组 KD 患儿临床资料比较

Tab.4 Comparison of clinical data between the CAL subgroup and the non-CAL subgroup of children

项目	非 CAL 亚组 (n=92)	CAL 亚组 (n=45)	检验值	P 值
性别[例(%)]	男 51(55.43)	26(57.78)	0.067	0.795
	女 41(44.57)	19(42.22)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	3.70 \pm 1.29	3.68 \pm 1.24	0.086	0.931
体质量($\bar{x} \pm s$, kg)	14.72 \pm 5.09	14.32 \pm 5.16	0.430	0.668
发热天数	≥ 10 d 40(43.48)	21(46.67)	0.124	0.724
[例(%)]	< 10 d 52(56.52)	24(53.33)		
KD 分型	典型 KD 56(60.87)	28(62.22)	0.023	0.879
[例(%)]	不完全性 KD 36(39.13)	17(37.78)		
IVIG 耐药[例(%)]	10(10.87)	13(28.89)	7.024	0.008
使用糖皮质激素[例(%)]	11(11.96)	7(15.56)	0.343	0.558

表 5 多因素 Logistic 回归分析 KD 患儿发生 CAL 的影响因素

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of the risk factors for CAL in children with KD

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
IVIG 耐药	1.024	0.429	5.698	0.006	2.784	1.201~6.455
APE1/Ref-1 高	0.726	0.315	5.312	0.009	2.066	1.115~3.832
PK2 高	-0.351	0.117	9.001	<0.001	0.704	0.560~0.885

表 6 血清 APE1/Ref-1、PK2 水平对 KD 患儿发生 CAL 的诊断效能

Tab.6 Comparison of the value of APE1/Ref-1 and PK2 in diagnosing CAL in children with KD

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
APE1/Ref-1	66.18 μ g/L	0.799	0.722~0.862	0.711	0.848	0.559
PK2	12.11 ng/L	0.723	0.640~0.796	0.667	0.859	0.526
二者联合		0.911	0.850~0.953	0.978	0.837	0.815

3 讨论

KD 是儿童常见的急性血管炎, CAL 是其严重并发症, 氧化应激与炎症反应的相互作用是 KD 并发 CAL 的核心病理机制, 两者通过协同作用导致冠状动脉内皮损伤、血管壁重构及动脉瘤形成的病理过程^[10-11]。氧化应激是 CAL 发生的启动因子, 在 KD 急性期, 血管内皮细胞、中性粒细胞及巨噬细胞中的 NADPH 氧化酶激活, 导致超氧阴离子、过氧化氢等活性氧大量生成, 活性氧直接氧化血管内皮细胞膜脂质、DNA 及蛋白质, 破坏紧密连接蛋白, 增加血管通透性, 促使中性粒细胞、单核细胞等炎性细胞黏附浸润至冠

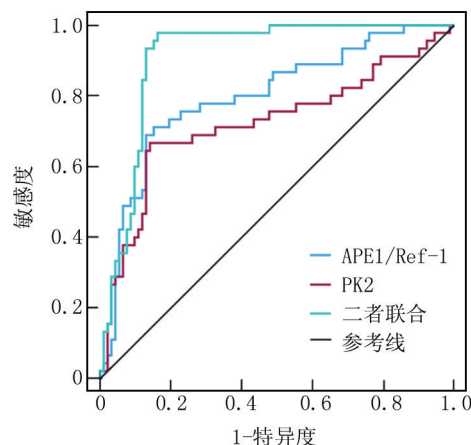


图 1 APE1/Ref-1、PK2 诊断 KD 患儿发生 CAL 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of APE1/Ref-1 and PK2 for diagnosing CAL in children with KD

状动脉壁^[12];同时,活性氧通过氧化修饰 NF- κ B 亚基 p65 的半胱氨酸残基, 增强其核转位及 DNA 结合能力, 诱导白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等促炎因子及黏附分子转录, 加剧全身和冠状动脉血管炎性反应, 诱导血管平滑肌细胞异常增殖与迁移至内膜层, 导致血管壁增厚、动脉瘤形成及管腔狭窄, 最终发生 CAL^[13-14]。

APE1/Ref-1 是一种多用途转录因子, 作为碱基切除修复通路的关键酶, 参与氧化应激所致 DNA 碱基损伤的修复, 另外 APE1/Ref-1 通过还原修饰转录因子 NF- κ B、HIF-1 α 的半胱氨酸残基, 调控细胞存活、炎症反应及血管重塑相关基因的表达, APE1/Ref-1 表达失调与炎症反应、癌症、神经退行性变和心血管疾病等多种疾病有关^[15]。既往研究证实, 川崎病患者血清 APE1/Ref-1 水平显著高于健康人群, 与冠状动脉病变有关^[16]。本研究发现, KD 患儿血清 APE1/Ref-1 水平增高, 并与 KD 患儿炎症指标呈正相关, 表明该蛋白可能通过参与血管炎性级联反应推动 KD 病理进程。从机制来讲, APE1/Ref-1 可直接结合 NF- κ B 亚基, 通过还原其关键半胱氨酸残基解除氧化抑制, 增强 NF- κ B 核转位及 DNA 结合能力, 进而诱导 IL-6、TNF- α 、IL-8 等促炎细胞因子及黏附分子的转录, 促进中性粒细胞、单核细胞黏附浸润至血管内皮, 加剧血管壁炎症反应与内皮损伤^[17]。进一步分析显示, KD 患儿血清 APE1/Ref-1 水平增高可能增加 CAL 患病风险。推测潜在机制可能为: 首先, 作为氧化还原信号枢纽, 持续高表达的 APE1/Ref-1 通过激活 NF- κ B、HIF-1 α 等转录因子, 诱导 NADPH 氧化酶活性增强, 导致血管内皮

细胞及平滑肌细胞内活性氧过量积累,引发脂质过氧化、DNA 损伤及线粒体功能紊乱;其次,APE1/Ref-1 还通过促炎因子级联反应,上调黏附分子及基质金属蛋白酶表达,破坏血管内皮完整性,促进平滑肌细胞异常增殖与迁移,最终导致血管壁增厚及动脉瘤形成^[18]。在 APE1/Ref-1 介导的氧化应激与炎症反应的交互作用下,推动 CAL 的发生与进展。

PK2 是一种由血管内皮细胞、免疫细胞、平滑肌细胞等分泌的多功能细胞因子,属于前动力蛋白家族,其前体蛋白经蛋白酶切割后形成具有生物活性的成熟 PK2 多肽,PK2 通过结合两种 G 蛋白偶联受体(PKR1 和 PKR2)参与血管生成与修复、炎症反应、细胞存活及凋亡等生理病理过程^[19]。既往研究表明,心外膜 PK2/PKR1 缺乏与先天性心脏病的发生密切相关^[20]。本研究发现,KD 患儿血清 PK2 水平与炎症指标呈负相关,表明 PK2 缺乏与 KD 病情加剧有关。进一步回归分析显示,KD 患儿血清 PK2 水平增高可能减轻 KD 患儿 CAL 风险。推测可能的机制为:首先,KD 早期,血管内皮细胞及免疫细胞分泌的 PK2 通过结合 PKR1 受体,抑制 NF- κ B 信号通路的核转位及 DNA 结合活性,减少 IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子及黏附分子(ICAM-1、VCAM-1)的转录,从而阻断炎症级联反应,减轻冠状动脉壁的免疫细胞浸润与内皮损伤^[21];其次,PK2 激活 PI3K-蛋白激酶 B(AKT)信号通路,磷酸化激活下游抗氧化关键分子,促进超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶的表达,清除血管内皮细胞和平滑肌细胞内过量活性氧,抑制脂质过氧化及 DNA 氧化损伤,维持血管壁结构完整性^[22];第三,PK2 能激活 AKT/糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β)信号通路,减少促凋亡蛋白 Bax、Caspase-3 活性,同时上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,降低心肌细胞及血管内皮细胞凋亡,还能通过 mTOR 非依赖途径诱导保护性自噬,清除受损线粒体和异常蛋白聚集体,避免过度自噬导致的细胞死亡^[21]。总之,PK2 通过抗炎、抗氧化、血管内皮保护机制,抑制 KD 全身血管炎性反应,减轻冠状动脉血管壁损伤和细胞外基质降解,减弱血管内皮细胞增殖和迁移至内膜层,阻断血管壁增厚、管腔狭窄、动脉瘤形成和 CAL 发生。而当 PK2 缺失时,其心血管保护作用减弱,使 KD 患儿更易发生过度炎症反应、氧化应激损伤及血管重构,最终增加 CAL 风险。

通过绘制 ROC 曲线发现,APE1/Ref-1、PK2 诊断 KD 患儿发生 CAL 具有较高的评估价值,提示两者可作为评估 CAL 风险的潜在生物标志物。回归分析显示 IVIG 耐药与 KD 患儿发生 CAL 也有关,原因为

IVIG 耐药与机体炎症反应未得到有效控制有关,持续炎症反应加剧内皮细胞凋亡,最终驱动冠状动脉重构和 CAL 发生^[23]。

4 结 论

综上所述,KD 患儿血清 APE1/Ref-1 水平增高,PK2 水平降低,高水平 APE1/Ref-1、低水平 PK2 与 KD 患儿病情较重及 CAL 发生有关,联合检测 APE1/Ref-1、PK2 在 KD 患儿 CAL 评估中具有较高的价值。本研究创新之处在于揭示 APE1/Ref-1、PK2 与 KD 患儿 CAL 的关系,并验证其联合检测在 CAL 诊断中的临床价值,为 CAL 风险评估及靶向干预提供了理论依据。本研究不足之处在于样本来源于单中心且数量有限,可能影响结果普适性,未动态监测治疗前后 APE1/Ref-1 与 PK2 水平变化,后续需要开展大样本、多中心临床研究,增加 APE1/Ref-1 与 PK2 观测时间点,明确其与 CAL 进展的相关性。另外,未深入探究 APE1/Ref-1 与 PK2 的相互作用机制,需结合体外研究或动物模型验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

吴鹏:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;杨艳:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;张欢欢:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;马银:进行统计学分析;闫春梅:资料搜集整理,论文撰写

参 考 文 献

- [1] Ma J, Li Y, Tang Y, et al. Chrysin improves endothelial inflammation via the NFAT pathway in Kawasaki disease [J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1):428. DOI: 10.1007/s11033-025-10529-9.
- [2] Kuo HC, Lin MC, Kao CC, et al. Intravenous immunoglobulin alone for coronary artery lesion treatment of Kawasaki disease: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2025, 8(4):e253063. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2025.3063.
- [3] Li Y, Lan S, Zhang H. Expression of oxidative stress and inflammatory indicators for coronary artery disease in Kawasaki disease [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2024, 16(1):e2024052. DOI: 10.4084/MJHID.2024.052.
- [4] Wu R, Jiang W, Sun Y, et al. Indicators of oxidative stress in the prediction of coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease [J]. *J Clin Rheumatol*, 2023, 29(3):126-131. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001925.
- [5] Uddin MA, Akhter MS, Siejka A, et al. P53 supports endothelial barrier function via APE1/Ref1 suppression [J]. *Immunobiology*, 2019, 224(4):532-538. DOI:10.1016/j.imbio.2019.04.008.
- [6] Chen W, Wang S, Xing D. New horizons for the roles and association of APE1/Ref-1 and ABCA1 in atherosclerosis [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:5251-5271. DOI:10.2147/JIR.S330147.
- [7] 汪李峰,付建华,张路,等.前动力蛋白受体 2 在心脑血管及神经退行性疾病治疗中的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(8):1401-1407. DOI: 10.12360/CPB202301061.

- [8] Mccrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 135 (17): e927-e999. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484.
- [9] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会儿科学分会免疫学组. 川崎病冠状动脉病变的临床处理建议[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(10):746-749. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.10.008.
- [10] 田先敏, 王偲鉴, 王欢, 等. 血清 AIM2/PK2 对小兒川崎病严重程度及冠状动脉损伤的预测价值评估[J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(2):187-191, 197. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.012.
- [11] 杨艳娟, 胡琳, 李洁滢, 等. 芍药苷对 TNF- α 诱导的川崎病血管内皮细胞氧化应激和炎症的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2022, 34(9):6-13. DOI:10.3969/j.issn.2095-140X.2022.09.002.
- [12] 王春晖, 赵宏芳, 杨洁, 等. 丙种球蛋白对川崎病患者炎症反应氧化应激及基质金属蛋白酶的影响[J]. *山西医药杂志*, 2020, 49(2):133-136. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2020.02.004.
- [13] Atici AE, Noval Rivas M, Arditi M. The central role of interleukin-1 signalling in the pathogenesis of Kawasaki disease vasculitis: Path to translation[J]. *Can J Cardiol*, 2024, 40(12):2305-2320. DOI: 10.1016/j.cjca.2024.07.023.
- [14] Du L, Gan Q, Ma W, et al. Efficacy of dipyridamole plus IVIG and aspirin on anti-platelet aggregation factors and inflammatory factors in children with Kawasaki disease [J]. *Am J Transl Res*, 2025, 17(1):330-337. DOI:10.62347/XIDS4307.
- [15] Lee YR, Joo HK, Lee EO, et al. ATP binding cassette transporter A1 is involved in extracellular secretion of acetylated APE1/Ref-1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (13): 3178. DOI: 10.3390/ijms20133178.
- [16] Lee YR, Bae EY, Kil HR, et al. Elevated plasma apurinic/apurimic dinucleotide levels in refractory Kawasaki disease [J]. *Biomedicines*, 2022, 10 (1): 190. DOI: 10.3390/biomedicines10010190.
- [17] Nashine S. Potential therapeutic candidates for age-related macular degeneration (AMD) [J]. *Cells*, 2021, 10 (9): 2483. DOI: 10.3390/cells10092483.
- [18] Lee DY, Won KJ, Lee KP, et al. Angiotensin II facilitates neointimal formation by increasing vascular smooth muscle cell migration: Involvement of APE/Ref-1-mediated overexpression of sphingosine-1-phosphate receptor 1 [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 347:45-53. DOI: 10.1016/j.taap.2018.03.032.
- [19] Bhat K, Kothari N, Sharma A, et al. Prokineticin-2 and procalcitonin's diagnostic accuracy for sepsis in critically ill patients: A prospective observational study [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2025, 29(3):268-272. DOI:10.5005/jp-journals-10071-24930.
- [20] 黄聪, 郭敏, 陈娟, 等. 前动力蛋白 2 在心血管病变中的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(7):892-894. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2018.07.002.
- [21] Yang Z, Wu Y, Wang L, et al. Prokineticin 2 (PK2) rescues cardiomyocytes from high glucose/high palmitic acid-induced damage by regulating the AKT/GSK3 β pathway in vitro [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:3163629. DOI:10.1155/2020/3163629.
- [22] Delen O, Uz YH, Yuksel C, et al. Gallic acid mitigates lipopolysaccharide-induced testicular inflammation via regulation of the NF- κ B and PK2/PKR1 pathway [J]. *J Mol Histol*, 2025, 56(1):71. DOI: 10.1007/s10735-024-10349-4.
- [23] Chen J, Li J, Yue YH, et al. Nomogram for predicting coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease [J]. *Clin Cardiol*, 2023, 46(11):1434-1441. DOI:10.1002/clc.24113.

(收稿日期:2025-09-17)

(上接 584 页)

- [13] Bachtiar E, Bachtiar BM, Tahapary DL, et al. Salivary microbiome and periodontopathogen/denitrifying bacteria associated with gingivitis and periodontitis in people with type 2-diabetes [J]. *F1000Res*, 2025, 14:297. DOI: 10.12688/f1000research.161731.3.
- [14] 徐茜, 周柯楠. 老年 2 型糖尿病伴牙周炎患者口腔菌群分布及龈沟液 MIF/HIF-1 α / β -catenin 水平分析[J]. *临床医学研究与实践*, 2025, 10 (8): 90-93. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202508022.
- [15] 谢芬, 孙小春, 周美燕, 等. 老年 2 型糖尿病合并牙周炎患者牙周病原菌检测情况分析[J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(7):1073-1077. DOI:10.3969/j.issn.1007-4287.2022.07.034.
- [16] 张科, 谢文松. 2 型糖尿病伴慢性牙周炎患者病原菌分布及耐药性分析[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2024, 30(2):243-246. DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2024.02.013.
- [17] 海丽达·马克西, 杨芳, 艾克热木·木沙. T2DM 伴慢性牙周炎患者龈沟液中 hBD-2/hBD-3 LPS 与牙周健康指标的关系[J]. *河北医学*, 2023, 29(12):2023-2027. DOI:10.3969/j.issn.1006-6233.2023.12.016.
- [18] Ni J, Zhang Q, Lei F. Non-invasive diagnostic potential of salivary miR-25-3p for periodontal disease and osteoporosis among a cohort of elderly patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *BMC Oral Health*, 2023, 23(1):318. DOI: 10.1186/s12903-023-02992-2.
- [19] 张玲, 胡济安, 孙启俊, 等. 牙周炎伴糖尿病患者 HbA1c 差异性分析及其与口腔龈下菌群分布的关系[J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(12):1404-1408. DOI:10.13381/j.cnki.cjm.202012008.
- [20] Li S, Li H, Kong H, et al. Endogenous and microbial biomarkers for periodontitis and type 2 diabetes mellitus [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1292596. DOI: 10.3389/fendo.2023.1292596.
- [21] 连晓萌, 王鹏程, 黄港, 等. 慢性牙周炎合并 2 型糖尿病患者龈沟液 miR-21/miR-34a 表达水平与牙周指标和 Th1/Th2/Th17 失衡的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(13):2454-2459. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2023.13.011.
- [22] Mata-Monterde M, Serrano-Valcarce A, Alminana-Pastor PJ, et al. miRNAs as epigenetic biomarkers in the study of the bidirectional relationship between type 2 diabetes mellitus and periodontitis: A systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(19):10723. DOI: 10.3390/ijms251910723.
- [23] 刘京津, 马欣, 陶鹏辉. 慢性牙周炎合并 2 型糖尿病患者唾液 miR-34a 表达与炎症因子水平的关系[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36 (3): 263-267. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2022.03.011.

(收稿日期:2025-11-10)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.017

论著 · 临床

血清 CCR5、CXCL11 水平在病毒性脑炎患儿中表达及临床意义

郑丽荫, 李亮聪, 邓小蕾, 连其昌, 许淑娟

基金项目: 福建省自然科学基金(2024J011583)

作者单位: 363000 福建漳州, 第九〇九医院/厦门大学附属东南医院儿科

通信作者: 许淑娟, E-mail: 571734605@qq.com



【摘要】目的 探讨 CC 趋化因子受体 5 (CCR5)、CXC 趋化因子配体 11 (CXCL11) 在病毒性脑炎患儿中的表达水平及临床意义。**方法** 选取 2021 年 5 月—2024 年 5 月第九〇九医院/厦门大学附属东南医院儿科收治的病毒性脑炎患儿 133 例为病例组, 根据改良儿童早期预警评分 (PEWS) 分为轻症亚组 83 例和重症亚组 50 例, 再根据治疗后 3 个月内疾病转归情况分为良好亚组 92 例和不良亚组 41 例, 另随机选取同期已排除颅内感染的发热患儿 133 例为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 CCR5、CXCL11 水平; Pearson 积矩相关分析血清 CCR5、CXCL11 水平与 PEWS 评分的相关性; 多因素 Logistic 回归分析病毒性脑炎患儿转归不良的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清 CCR5、CXCL11 水平对病毒性脑炎患儿转归不良的预测价值。**结果** 病例组血清 CCR5、CXCL11 水平高于对照组 ($t/P=25.923/<0.001$ 、 $15.796/<0.001$); 重症亚组血清 CCR5、CXCL11 水平高于轻症亚组, PEWS 评分大于轻症亚组 ($t/P=24.361/<0.001$ 、 $14.608/<0.001$ 、 $16.304/<0.001$); 病毒性脑炎患儿血清 CCR5、CXCL11 水平与 PEWS 评分呈正相关 ($r/P=0.651/<0.001$ 、 $0.623/<0.001$); 不良亚组视频脑电图状态 (VEEG) 重度异常、重症病情比例及血清 CCR5、CXCL11 水平高于良好亚组 ($\chi^2/P=14.250/0.001$ 、 $8.650/0.003$; $t/P=19.762/<0.001$ 、 $12.649/<0.001$); VEEG 重度异常、病情程度重、CCR5 高、CXCL11 高是病毒性脑炎患儿转归不良的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=3.892(2.244\sim 6.751)$ 、 $2.921(1.913\sim 4.461)$ 、 $1.885(1.335\sim 2.659)$ 、 $2.030(1.385\sim 2.975)$]; 血清 CCR5、CXCL11 水平单独及二者联合预测病毒性脑炎患儿转归不良的 AUC 分别为 0.806、0.795、0.902, 二者联合预测价值大于单一指标预测 ($Z/P=2.322/0.016$ 、 $2.437/0.011$)。**结论** 血清 CCR5、CXCL11 水平在病毒性脑炎患儿中升高, 并且与病情程度及转归情况相关, 早期检测两指标可辅助临床评估病情严重性及预测转归不良风险。

【关键词】 病毒性脑炎; CC 趋化因子受体 5; CXC 趋化因子配体 11; 儿童**【中图分类号】** R729 **【文献标识码】** A

The expression of serum CCR5 and CXCL11 levels in children with viral encephalitis and its clinical significance

Zheng Liyin, Li Liangcong, Deng Xiaolei, Lian Qichang, Xu Shujuan. Department of Pediatrics, The 909th Hospital / Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University, Fujian, Zhangzhou 363000, China

Funding program: Fujian Provincial Natural Science Foundation (2024J011583)

Corresponding author: Xu Shujuan, E-mail: 571734605@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the expression levels of C-C chemokine receptor type 5 (CCR5) and C-X-C chemokine ligand 11 (CXCL11) in children with viral encephalitis and their clinical significance. **Methods** A total of 133 children with viral encephalitis admitted to the Department of Pediatrics, the 909th Hospital / Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University from May 2021 to May 2024 were recruited as the case group. They were divided into a mild subgroup ($n=83$) and a severe subgroup ($n=50$) according to the modified Pediatric Early Warning Score (PEWS). Based on disease outcome within 3 months after treatment, the patients were further divided into a good outcome subgroup ($n=92$) and a poor outcome subgroup ($n=41$). During the same period, 133 febrile children without intracranial infection were randomly selected as the control group. Serum CCR5 and CXCL11 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis was used to analyze the association between serum CCR5, CXCL11 levels and PEWS scores. Multivariate logistic regression analysis was used to identify risk factors for poor outcomes. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to evaluate and compare the predictive value of serum CCR5 and CXCL11 for poor outcomes. **Results** Serum

CCR5 and CXCL11 levels were significantly higher in the case group than in the control group ($t/P=25.923/<0.001, 15.796/<0.001$). Serum CCR5 and CXCL11 levels in the severe subgroup were significantly higher than those in the mild subgroup ($t/P=24.361/<0.001, 14.608/<0.001$). The PEWS score in the severe subgroup was significantly higher than that in the mild subgroup ($t/P=16.304/<0.001$). Serum CCR5 and CXCL11 levels showed a positive association with PEWS score ($r/P=0.651/<0.001, 0.623/<0.001$). Compared with the good outcome subgroup, the poor outcome subgroup had more severe abnormalities on video electroencephalography (VEEG), a higher proportion of severe cases, and significantly elevated serum CCR5 and CXCL11 levels ($\chi^2/t=14.250/0.001, 8.650/0.003, -19.762/<0.001, -12.649/<0.001$). Severe VEEG abnormalities, severe disease condition, elevated CCR5, and elevated CXCL11 were independent risk factors for poor outcomes, with OR values and 95% CIs of 3.892 (2.244–6.751), 2.921 (1.913–4.461), 1.885 (1.335–2.659), and 2.030 (1.385–2.975), respectively (all $P<0.05$). The AUCs of serum CCR5, CXCL11, and their combination in predicting poor outcomes were 0.806, 0.795, and 0.902, respectively. The predictive value of the combination was significantly superior to that of either single indicator ($Z/P=2.322/0.016, 2.437/0.011$). **Conclusion** Serum CCR5 and CXCL11 levels are elevated in children with viral encephalitis and are associated with disease severity and outcomes. Early detection of these two indicators can assist in clinically assessing disease severity and predicting the risk of poor outcomes.

【Key words】 Viral encephalitis; C-C chemokine receptor type 5; C-X-C chemokine ligand 11; Children

病毒性脑炎是由疱疹病毒、肠道病毒等病毒感染引起的中枢神经系统感染性疾病,以脑实质炎性反应为主要特征,起病急、病情进展迅速、致残率较高,存活患儿常遗留癫痫、认知障碍等神经系统后遗症^[1-2]。目前其临床诊断主要依赖脑脊液检查、神经影像学及脑电图等手段,尚缺乏能够早期评估病情及预测预后的理想生物标志物^[3]。过度免疫炎性反应是病毒性脑炎发生发展的核心机制,其中趋化因子及其受体在介导炎性细胞向中枢神经系统的迁移与浸润过程中发挥关键作用^[4-5]。C-C 趋化因子受体 5(C-C chemokine receptor type 5, CCR5)可促进单核/巨噬细胞、淋巴细胞等向中枢神经系统迁移,触发炎性级联反应,加重缺血性脑损伤等多种疾病的神经炎性反应^[6]。CXC 趋化因子配体 11(CXC chemokine ligand-11, CXCL11)作为 CXCR3 受体的特异性配体,可强烈趋化活化 T 淋巴细胞,参与抗病毒免疫应答,但过度表达可导致免疫病理损伤及血脑屏障破坏^[7-8]。目前关于血清 CCR5、CXCL11 与病毒性脑炎关系的临床研究较少,本研究旨在探讨二者在病毒性脑炎患儿中的表达水平及其与病情严重程度及预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 5 月—2024 年 5 月第九〇九医院/厦门大学附属东南医院儿科收治的病毒性脑炎患儿 133 例为病例组,男 79 例,女 54 例;年龄 3~12(8.29±2.15)岁;病程 2~9(6.39±1.25)d;病毒类型:单纯疱疹病毒 58 例,水痘带状疱疹病毒 39 例,巨细胞病毒 25 例,肠道病毒 11 例;病变部位:上脑叶 75 例,脑叶 36 例,脑干 17 例,其他病变部位 5 例。根据改良

儿童早期预警评分(pediatric early warning score, PEWS)^[9]将病毒性脑炎患儿分为轻症亚组 83 例与重症亚组 50 例;根据《临床脑电图培训教程》^[10]的视频脑电图状态(video electroencephalogram status, VEEG)将病毒性脑炎患儿分为轻度异常、中度异常、重度异常。按照 1:1 比例,另随机选取同期已排除颅内感染的发热患儿 133 例为对照组,男 73 例,女 60 例;年龄 2~12(8.01±1.98)岁。2 组性别及年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已获得医院伦理委员会批准(20210403),患儿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入院时伴有意识障碍、持续惊厥及肢体运动障碍等临床症状,经脑脊液、影像学以及实验室检查等综合确诊为病毒性脑炎,并符合《诸福棠实用儿科学》^[11]诊断标准;②年龄≤12 岁;③临床病历资料完整且疾病转归无缺失。(2)排除标准:①伴有脑出血、脑梗死、癫痫、化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎等中枢神经系统相关疾病患儿;②颅内感染患儿;③恢复期病毒性脑膜炎患儿;④急、慢性炎性反应性疾病及自身免疫性疾病患儿;⑤心功能不全及肝、肾功能障碍患儿;⑥纳入研究前 3 个月内接受过抗生素治疗的患儿;⑦先天性神经系统发育异常患儿;⑧免疫反应及神经系统相关疾病家族史患儿;⑨恶性肿瘤及精神疾病患儿。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 CCR5、CXCL11 水平检测:于患儿入院后次日治疗前采集其空腹肘静脉血 4 ml,离心留取血清置于-80℃冰箱中保存待检。采用酶联免疫吸附法检测血清 CCR5(上海佰利莱生物科技有限公司试剂盒,

货号 BLL-hlk2183)、CXCL11(杭州联科生物技术股份有限公司试剂盒,货号 70-EL1207-24),检测仪器为山东博科科学仪器有限公司的 BIOBASE 2000 型全自动酶免分析仪,检测过程严格遵循试剂盒说明书。

1.3.2 随访情况:对所有患儿进行为期 3 个月的门诊随访。随访起始时间为患儿本次治疗结束出院当日,每月随访 1 次,共随访 3 次,随访内容包括病情变化和疾病转归,终点事件为患儿出现神经系统后遗症、癫痫发作等转归不良或随访时间截止,以先发生者为准。

1.3.3 病情判定:观察患儿意识障碍状态、持续惊厥、持续发热、持续呕吐、肢体运动障碍等情况,记录 PEWS、VEEG 等。PEWS 评价内容包括意识状态、呼吸系统、循环系统等 3 个方面,总分 9 分,得分越高提示病情越危重,0~4 分为轻症,5~9 分为重症^[9]。采用儿童格拉斯哥预后量表(children glasgow outcome scale,CGOS)^[12]对疾病转归进行评估:1 级为病死;2 级为植物人状态;3 级为日常生活无法自理;4 级为日常生活尚可独立但有轻度残疾;5 级为日常生活学习可自理且正常活动,恢复良好。CGOS 分级 4~5 级为转归良好(良好亚组, $n=92$),CGOS 分级 1~3 级为转归不良(不良亚组, $n=41$)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用 F 检验;Pearson 积矩相关分析血清 CCR5、CXCL11 水平与 PEWS 评分的相关性;多因素 Logistic 回归分析病毒性脑炎患儿转归不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 CCR5、CXCL11 水平对病毒性脑炎患儿转归不良的预测价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 CCR5、CXCL11 水平比较 病例组血清 CCR5、CXCL11 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 对照组与病例组血清 CCR5、CXCL11 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of serum CCR5 and CXCL11 levels between control group and case group

组别	例数	CCR5	CXCL11
对照组	133	15.20±4.16	92.13±29.45
病例组	133	29.63±4.89	153.78±34.02
t 值		25.923	15.796
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度血清 CCR5、CXCL11 水平比较 重症亚组血清 CCR5、CXCL11 水平高于轻症亚组,PEWS 评分大于轻症亚组($P<0.01$),见表 2。病毒性脑炎患儿血清 CCR5、CXCL11 水平与 PEWS 评分呈正相关($r/P=0.651/<0.001,0.623/<0.001$)。

表 2 轻症亚组与重症亚组病毒性脑炎患儿血清 CCR5、CXCL11 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum CCR5, CXCL11 levels between mild subgroup and severe subgroup

组别	例数	CCR5($\mu\text{g/L}$)	CXCL11($\mu\text{g/L}$)	PEWS(分)
轻症亚组	83	21.57±4.62	119.36±31.78	3.34±1.15
重症亚组	50	43.02±5.38	210.92±39.85	6.95±1.37
t 值		24.361	14.608	16.304
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同转归病毒性脑炎患儿临床资料及血清 CCR5、CXCL11 水平比较 不良亚组 VEEG 重度异常、重症病情比例及血清 CCR5、CXCL11 水平高于良好亚组($P<0.01$),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析病毒性脑炎患儿转归不良的影响因素 以病毒性脑炎患儿转归不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目[VEEG(轻度异常=0,中度异常=1,重度异常=2)、病情程度(轻症=0,重症=1)、CCR5(原值带入)、CXCL11(原值带入)]为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:VEEG 重度异常、病情程度重、CCR5 高、CXCL11 高是病毒性脑炎患儿转归不良的独立危险因素($P<0.01$),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析病毒性脑炎患儿转归不良的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis for identifying and comparing risk factors of poor outcome in children with viral encephalitis

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
VEEG 重度异常	1.359	0.281	23.390	<0.001	3.892	2.244~6.751
病情重症	1.072	0.216	24.631	<0.001	2.921	1.913~4.461
CCR5 高	0.634	0.176	12.976	<0.001	1.885	1.335~2.659
CXCL11 高	0.708	0.195	13.182	<0.001	2.030	1.385~2.975

注:VEEG 中轻度异常为参照水平,病情程度中轻症为参照水平。

2.5 血清 CCR5、CXCL11 水平对病毒性脑炎患儿转归不良的预测价值 绘制血清 CCR5、CXCL11 水平预测病毒性脑炎患儿转归不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 CCR5、CXCL11 水平单独及二者联合预测病毒性脑炎患儿转归不良的 AUC 分

表 3 良好亚组与不良亚组病毒性脑炎患儿临床资料及血清 CCR5、CXCL11 水平比较

Tab.3 Comparison of clinical data and serum CCR5, CXCL11 levels between poor outcome subgroup and good outcome subgroup

项 目		良好亚组(n=92)	不良亚组(n=41)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	57(61.96)	22(53.66)	0.810	0.368
	女	35(38.04)	19(46.34)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		8.13 \pm 2.09	8.65 \pm 2.16	1.309	0.192
病程($\bar{x}\pm s$,d)		6.28 \pm 1.21	6.64 \pm 1.30	1.552	0.124
意识障碍[例(%)]		23(25.00)	14(34.15)	1.182	0.277
持续惊厥[例(%)]		28(30.43)	19(46.34)	3.140	0.076
持续发热[例(%)]		60(65.22)	29(70.73)	0.390	0.532
持续呕吐[例(%)]		21(22.83)	13(31.71)	1.176	0.278
肢体运动障碍[例(%)]		25(27.17)	15(36.59)	1.195	0.274
感染病毒类型[例(%)]	单纯疱疹病毒	38(41.30)	20(48.78)	1.849	0.604
	水痘带状疱疹病毒	26(28.26)	13(31.71)		
	巨细胞病毒	19(20.65)	6(14.63)		
	肠道病毒	9(9.78)	2(4.88)		
病变部位[例(%)]	上脑叶	56(60.87)	19(46.34)	3.288	0.349
	脑叶	22(23.91)	14(34.15)		
	脑干	10(10.87)	7(17.07)		
	其他	4(4.35)	1(2.44)		
VEEG[例(%)]	轻度异常	43(46.74)	7(17.07)	14.253	0.001
	中度异常	39(42.39)	21(51.22)		
	重度异常	10(10.87)	13(31.71)		
病情程度[例(%)]	轻症	65(70.65)	18(43.90)	8.649	0.003
	重症	27(29.35)	23(56.10)		
CCR5($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)		23.61 \pm 5.02	43.15 \pm 5.79	19.762	<0.001
CXCL11($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)		129.46 \pm 31.78	208.34 \pm 36.25	12.649	<0.001

别为 0.806、0.795、0.902,二者联合预测价值大于单一指标预测 ($Z/P = 2.322/0.016$ 、 $2.437/0.011$),见表 5、图 1。

表 5 血清 CCR5、CXCL11 水平对病毒性脑炎患儿转归不良的预测价值

Tab.5 Comparison of the value of serum CCR5 and CXCL11 in predicting poor outcome in children with viral encephalitis

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
CCR5	35.49 $\mu\text{g/L}$	0.806	0.751~0.862	0.746	0.807	0.553
CXCL11	169.98 $\mu\text{g/L}$	0.795	0.732~0.857	0.752	0.737	0.489
二者联合		0.902	0.863~0.940	0.917	0.880	0.797

3 讨论

病毒性脑炎现有诊疗手段已取得明显进步,但其预后评估仍缺乏能够早期客观反映炎症反应进程与神经损伤风险的生物学指标。现有标志物多集中于常规炎症性反应参数,对特异性免疫通路的刻画不足,导致难以在疾病早期精准识别高危患儿并及时干预^[13]。探索与神经炎症反应核心机制密切关联的新型血清标志物,成为改善患儿分层管理与预后评估的关键突破口。本研究聚焦 CCR5 和 CXCL11,二者是在免疫细胞迁移

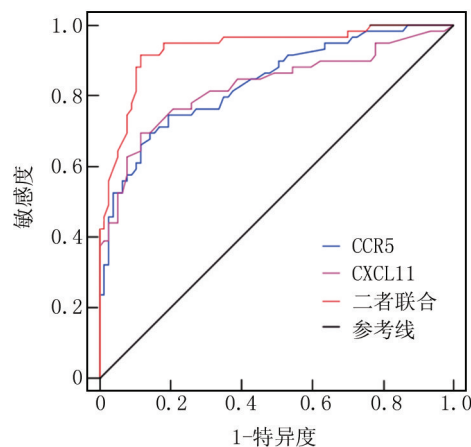


图 1 血清 CCR5、CXCL11 水平预测转归不良的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curve of serum CCR5, CXCL11 for predicting poor outcome

与活化中发挥核心作用的趋化因子,旨在揭示其在儿童病毒性脑炎中的表达特征及临床意义,为实现更精准的病情监测与预后判断提供新依据。

CCR5 是一种重要的趋化因子受体,主要表达于单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞等免疫细胞表面,通过与其配体特异性结合介导炎症细胞向感染或损伤部位迁

移和浸润^[14]。炎症性疾病中 CCR5 过度激活通过促进炎症级联反应导致组织损伤^[15]。研究显示,在缺血性脑卒中、蛛网膜下腔出血合并认知障碍等神经系统疾病中,CCR5 表达上调与血脑屏障破坏、神经元凋亡及神经功能缺损密切相关,其机制可能涉及 NF- κ B 等信号通路的激活而放大炎症反应和氧化应激^[16-17]。在自身免疫性脑脊髓炎模型中,CCR5 拮抗剂显示出显著的神经保护作用^[18]。动物模型研究发现,使用重组 CCR5 配体可缓解脑出血后感染诱导的血脑屏障破坏^[19]。本研究发现,病毒性脑炎患儿血清 CCR5 明显升高,且与 PEWS 评分呈正相关,提示 CCR5 随病情加重而升高,并且 CCR5 升高是患儿转归不良的独立危险因素。推测可能是因为 CCR5 通过介导免疫细胞向中枢神经系统的募集加剧病毒性脑炎的神经炎症反应病理过程^[20]。病毒感染激活小胶质细胞和星形胶质细胞释放 CCR5,吸引单核细胞和淋巴细胞穿透血脑屏障,导致脑实质炎症细胞浸润和细胞因子风暴,引起脑水肿、神经元损伤及功能障碍^[21-22]。该研究结果表明,血清 CCR5 可作为评估病毒性脑炎患儿病情严重程度的潜在生物标志物,早期检测有助于识别高危患儿,并为靶向 CCR5 的免疫调节治疗提供理论依据。

CXCL11 是 CXC 趋化因子家族成员,作为 CXCR3 受体的特异性配体,主要由树突状细胞、内皮细胞和活化 T 细胞产生,在抗病毒免疫中发挥双重作用:一方面通过趋化 Th1 淋巴细胞和 NK 细胞增强机体清除病毒感染的能力,另一方面其过度表达可能导致免疫病理损伤^[23-24]。在自身免疫性疾病和神经系统炎症反应中,CXCL11/CXCR3 轴被证实参与调节 T 细胞向中枢神经细胞的归巢过程^[25-26]。本研究发现,病毒性脑炎患儿血清 CXCL11 表达升高,其与病情严重程度和 PEWS 评分相关,转归不良的患儿 CXCL11 水平更高。推测可能是因为病毒性脑炎中 CXCL11 高表达招募活化 T 细胞至脑组织引发过度免疫反应,导致局部炎症反应由急性转为慢性,并逐渐损伤脑组织^[26]。病毒感染诱导脑内细胞因子如干扰素- γ 释放刺激 CXCL11 产生,并通过 CXCR3 受体吸引 CD8⁺T 细胞和 Th1 细胞聚集,这些细胞在清除病毒的同时也攻击正常神经元,并破坏血脑屏障完整性,加重脑水肿和炎症反应^[27]。上述结果提示,该指标不仅可作为病毒性脑炎炎症反应活动的敏感指标,还可能成为预测预后的有用工具,联合其他标志物有助于早期区分良性自限性感染和潜在重症病例,指导个体化免疫干预。

本研究还发现,血清 CCR5 和 CXCL11 单独预测转归不良显示出较好的预测能力,并且二者联合后的

预测价值更高,AUC 可达 0.902,这种协同效应可能源于 CCR5 和 CXCL11 在病毒性脑炎炎症通路中的互补作用。CCR5 主要介导单核/巨噬细胞和淋巴细胞的迁移,侧重于先天免疫和慢性炎症反应^[28];CXCL11 则通过 CXCR3 轴趋化活化 T 细胞,侧重于适应性免疫和抗病毒反应^[7]。两指标共同反映了病毒性脑炎中复杂的免疫炎症网络,联合检测能更全面地捕捉病情全貌,减少漏诊或误判风险。从临床实践角度,首先,这种联合预测模型提供了一种无创、便捷的血清学方法,可在早期快速评估患儿预后风险,辅助医生制定更积极的治疗策略;其次,对于转归不良高风险患儿,早期干预可改善长期神经系统结局,降低医疗负担。未来,可结合其他临床指标如影像学或脑电图进一步优化预测精度,实现精准医疗。

4 结论

综上所述,血清 CCR5 和 CXCL11 在病毒性脑炎患儿中表达升高,并且与病情程度和转归不良密切相关,指标联合对预测预后具有较高价值。该结果为理解病毒性脑炎的免疫发病机制提供了新视角,并为开发早期生物标志物和靶向治疗策略奠定了基础。然而,本研究也存在一定局限性:首先,该研究为单中心研究,样本量相对有限,可能影响结果的普遍性,未来需开展多中心的大样本研究进一步检验两指标的临床应用价值;其次,本研究未动态监测指标的变化,无法揭示其在疾病进程中的动态规律;最后,CCR5 和 CXCL11 的具体分子机制仍需基础实验阐明,例如通过动物模型验证其在神经炎症反应中的因果角色。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

郑丽荫:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李亮聪、邓小蕾:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;连其昌:进行统计学分析;许淑娟:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] Matthews R, Sargent BF, McKeever S, et al. Viral encephalitis-update on pathogenesis and treatment[J]. *Curr Opin Neurol*, 2025, 38(4):388-396. DOI:10.1097/WCO.0000000000001384.
- [2] 韩伟,闫鲜鹏,高颖,等.病毒性脑炎患儿血清 NLRP3 炎症小体与神经功能指标和预后的关系分析[J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(9):1098-1103. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.09.014.
- [3] Dwibedi B, Satapathy AK, Jain A, et al. Prevalence and clinical outcome of autoimmune encephalitis versus viral encephalitis in children with acute encephalitis syndrome: A prospective observational study[J]. *Indian J Med Res*, 2024, 160(2):217-225. DOI:10.25259/ijmr_2332_23.
- [4] Gozdas HT. The most common causes and treatment duration of viral encephalitis[J]. *Am J Med*, 2024, 137(10):e195. DOI:10.1016/j.amjmed.2024.05.028.

- [5] Ziliotto M, Ellwanger JH, Kulmann-Leal B, et al. Role of C-C chemokine receptor type 5 in pathogenesis of malaria and its severe forms[J]. *Int J Immunogenet*, 2024, 51(6):369-379. DOI:10.1111/iji.12700.
- [6] Aung CTZ, Abuaqel K, Zhou M. CCR5 as a key modulator in neurocognitive disorders[J]. *Exp Neurol*, 2025, 394:115450. DOI:10.1016/j.expneurol.2025.115450.
- [7] 张玉霞, 王文江, 张阿丽, 等. 支气管肺炎患儿血清 sVCAM-1、ANXA2、CXCL11 表达与病情及预后相关性分析[J]. *东南大学学报:医学版*, 2024, 43(3):460-466. DOI:10.3969/j.issn.1671-6264.2024.03.021.
- [8] Verep S, Senturk Ciftci H, Oktar T, et al. Relationship between CXCL11, CXCL13, CCL2, and CCL5 gene expression levels and allograft function in patients undergoing renal transplant[J]. *Exp Clin Transplant*, 2024, 22(10):767-774. DOI:10.6002/ect.2023.0121.
- [9] Lee J, Ciuchta JL, Weingarten-Arams J, et al. Pediatric early warning scores before rapid response poorly predict intensive care unit transfers[J]. *Hosp Pediatr*, 2024, 14(11):945-951. DOI:10.1542/hpeds.2024-007864.
- [10] 中国抗癫痫协会, 脑电图和神经生理分会, 临床脑电图培训教程编写组. *临床脑电图培训教程*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 235-241.
- [11] 胡亚美, 江载芳. *诸福棠实用儿科学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 759-926.
- [12] Rezakhah A, Kobets AJ, Emami Sigaroudi F, et al. Correlation between clinical findings at admission and Glasgow Outcome Scale Score in children with traumatic brain injury[J]. *World Neurosurg*, 2023, 175:e1300-e1306. DOI:10.1016/j.wneu.2023.04.121.
- [13] Yong HYF, Pastula DM, Kapadia RK. Diagnosing viral encephalitis and emerging concepts[J]. *Curr Opin Neurol*, 2023, 36(3):175-184. DOI:10.1097/WCO.0000000000001155.
- [14] Lin Y, Liu S, Sun Y, et al. CCR5 and inflammatory storm[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 96:102286. DOI:10.1016/j.arr.2024.102286.
- [15] Zeng Z, Lan T, Wei Y, et al. CCL5/CCR5 axis in human diseases and related treatments[J]. *Genes Dis*, 2022, 9(1):12-27. DOI:10.1016/j.gendis.2021.08.004.
- [16] 王刚, 王欢, 高飞. 血清 IL-33、IRAK4、CCR5 表达水平与创伤性脑出血患者并发急性缺血性脑卒中的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2025, 25(10):1641-1648, 1675. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2025.10.005.
- [17] 冉小平, 郝建强, 吴波, 等. 蛛网膜下腔出血介入手术前后 CCR5、VILIP-1、AQP4 变化对认知障碍预测价值[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2025, 33(10):595-600. DOI:10.3969/j.issn.1671-6264.2024.03.021.
- [18] Alghibiwi H, Ansari MA, Nadeem A, et al. DAPTA, a C-C chemokine receptor 5 (CCR5), leads to the downregulation of Notch/NF- κ B signaling and proinflammatory mediators in CD40⁺ cells in experimental autoimmune encephalomyelitis model in SJL/J Mice[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(6):1511. DOI:10.3390/biomedicines11061511.
- [19] Lin J, Xu Y, Guo P, et al. CCL5/CCR5-mediated peripheral inflammation exacerbates blood-brain barrier disruption after intracerebral hemorrhage in mice[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):196. DOI:10.1186/s12967-023-04044-3.
- [20] Deffner M, Schneider-Hohendorf T, Schulte-Mecklenbeck A, et al. Chemokine-mediated cell migration into the central nervous system in progressive multifocal leukoencephalopathy[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(7):101622. DOI:10.1016/j.xcrm.2024.101622.
- [21] Festa BP, Siddiqi FH, Jimenez-Sanchez M, et al. Microglial-to-neuronal CCR5 signaling regulates autophagy in neurodegeneration[J]. *Neuron*, 2023, 111(13):2021-2037.e12. DOI:10.1016/j.neuron.2023.04.006.
- [22] Ho MH, Tsai YJ, Lee YH, et al. CCL5/RANTES signaling in inflammation dysregulation after mild traumatic brain injury[J]. *J Biomed Sci*, 2026, 33(1):10. DOI:10.1186/s12929-025-01203-0.
- [23] Lee J, Goeckel ME, Levitas A, et al. CXCR3-CXCL11 signaling restricts angiogenesis and promotes pericyte recruitment[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(12):2577-2595. DOI:10.1161/ATVBAHA.124.321434.
- [24] Kim JW, Ahn MH, Jung JY, et al. Role of chemokines CXCL9, CXCL10, CXCL11, and CXCR3 in the serum and minor salivary gland tissues of patients with Sjogren's syndrome[J]. *Clin Exp Med*, 2024, 24(1):133. DOI:10.1007/s10238-024-01401-4.
- [25] Ran C, Olofsgard FJ, Wellfelt K, et al. Elevated cytokine levels in the central nervous system of cluster headache patients in bout and in remission[J]. *J Headache Pain*, 2024, 25(1):121. DOI:10.1186/s10194-024-01829-9.
- [26] 陈鹏宇, 郭华, 王雨楠, 等. CXCL11 影响狼疮患者调节性 T 细胞的功能(英文)[J]. *生理学报*, 2025, 77(6):1133-1147. DOI:10.13294/j.aps.2025.0097.
- [27] Grygorczuk S, Czupryna P, Dunaj J, et al. The chemotactic cytokines in the cerebrospinal fluid of patients with neuroborreliosis[J]. *Cytokine*, 2021, 142:155490. DOI:10.1016/j.cyt.2021.155490.
- [28] 汪莉, 梁敏, 闫敏. 支气管哮喘患儿血清 CCR5、ADAM8 水平与肺功能、气道炎症及哮喘控制情况的关系[J]. *检验医学与临床*, 2025, 22(17):2316-2320. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.17.003.

(收稿日期:2025-12-05)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.018

论著 · 基础

补肾通络方对膝骨关节炎大鼠关节微环境的影响及作用机制研究

石正誉, 方锐, 热米拉·艾买提, 牟利民, 王鹏光, 邓迎杰



基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(82360934); 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2022D01C171); 新疆维吾尔自治区科技创新领军人才项目基金(2022TSYCLJ0007); 新疆维吾尔自治区天山英才医药卫生高层次人才培养项目(TSYC202301A064); 新疆维吾尔自治区重大科技专项(2023A03007-3)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆医科大学第四临床医学院(石正誉、热米拉·艾买提、牟利民、王鹏光); 新疆医科大学附属医院中医骨二科(方锐、邓迎杰); 434020 荆州, 湖北中医药高等专科学校(石正誉)

通信作者: 邓迎杰, E-mail: 568562261@qq.com

【摘要】 **目的** 探讨补肾通络方对膝骨关节炎(KOA)模型大鼠关节微环境的影响。**方法** 2023年4月—2024年6月于新疆医科大学动物实验中心进行实验。将80只SD大鼠随机分为对照组、模型组、补肾通络方组(低、中、高剂量), 每组16只。采用Hulth法构建KOA大鼠模型, 造模4周后灌胃给药2周, 对照组和模型组给予10 ml·kg⁻¹·d⁻¹生理盐水; 高剂量组、中剂量组、低剂量组每日分别给予补肾通络方汤剂(4.42 ml/200 g、2.21 ml/200 g、1.105 ml/200 g)。ELISA法检测血清中白介素6(IL-6)、IL-1 β 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平; HE染色和甲苯胺蓝染色观察膝关节滑膜和软骨组织病变情况; 免疫组织化学法检测膝关节软骨组织中Ⅲ型胶原蛋白(Col Ⅲ)、含有解整合素和血小板反应蛋白模序的金属蛋白酶4(ADAMTS4)和核转录因子 κ Bp65(NF- κ Bp65)的蛋白表达水平。**结果** 与对照组比较, 模型组大鼠膝关节软骨组织破坏严重, Krenn评分和Mankin评分显著升高($Z/P=5.152/<0.001$, $q/P=17.820/<0.001$), 血清中IL-6、IL-1 β 和TNF- α 水平升高($q/P=32.300/<0.001$, $32.140/<0.001$, $35.190/<0.001$), 软骨组织中Col Ⅲ的蛋白表达水平降低, ADAMTS4和NF- κ Bp65的蛋白表达水平升高($Z/P=4.582/<0.001$, $4.981/<0.001$, $4.115/<0.001$); 与模型组比较, 补肾通络方各剂量组大鼠膝关节软骨组织损伤减轻, 高剂量组大鼠Krenn评分和Mankin评分降低($Z/P=3.655/0.003$, $q/P=11.190/<0.001$), 中、高剂量组血清中IL-6、IL-1 β 和TNF- α 水平降低($q/P=26.320/<0.001$, $30.450/<0.001$, $30.270/<0.001$; $34.010/<0.001$, $34.650/<0.001$, $37.360/<0.001$), 高剂量组大鼠软骨组织中Col Ⅲ蛋白表达水平升高, ADAMTS4和NF- κ Bp65蛋白表达降低($Z/P=3.037/0.024$, $3.435/0.006$, $2.864/0.042$)。 **结论** 补肾通络方可以通过改善关节微环境减轻KOA大鼠症状。

【关键词】 膝骨关节炎; 补肾通络方; 关节微环境; 作用机制; 大鼠

【中图分类号】 R684.3 **【文献标识码】** A

Experimental study on the improvement of joint microenvironment and alleviation of knee osteoarthritis in SD rats by Bushentongluo Decoction Shi Zhengyu*, Fang Rui, Remila Aimaiti, Mou Limin, Wang Pengguang, Deng Yingjie. *The Fourth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830000, China

Funding program: National Natural Science Foundation Regional Science Foundation Project(82360934); Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region(2022D01C171); Science and Technology Innovation Leading Talent Project Fund of Xinjiang Uygur Autonomous Region(2022TSYCLJ0007); Tian Shan Talent Medical and Health High-Level Talent Training Project of Xinjiang Uygur Autonomous Region(TSYC202301A064); Major Science and Technology Special Project of Xinjiang Uygur Autonomous Region(2023A03007-3)

Corresponding author: Deng Yingjie, E-mail: 568562261@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of Bushentongluo Decoction on the joint microenvironment in a rat model of knee osteoarthritis (KOA). **Methods** Eighty Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into five groups: a normal control group, a model group, and three Bushentongluo Decoction treatment groups (low, medium, and high doses). The KOA model was induced using the Hulth method. Four weeks after modeling, the rats were administered oral gavage for 2 weeks. The normal control group and the model group received 10 ml/(kg·d) of physiological saline. The Bushentongluo

Decoction treatment groups received Bushentongluo Decoction at the following dosages: 4.42 ml/200 g (high dose), 2.21 ml/200 g (medium dose), and 1.105 ml/200 g (low dose) daily. ELISA was used to measure serum levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), and tumor necrosis factor- α (TNF- α). Hematoxylin and Eosin (H&E) staining and toluidine blue staining were performed to observe histopathological changes in the synovium and cartilage of the knee joints. Immunohistochemistry was used to detect protein expression levels of type III collagen (Col III), ADAMTS4 (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs 4), and nuclear factor kappa B p65 (NF- κ B p65) in the knee joint cartilage tissue. **Results**

① Compared with the normal control group, the model group exhibited severe cartilage destruction, with significantly higher Krenn scores and Mankin scores ($P < 0.01$). Serum levels of IL-6, IL-1 β , and TNF- α were significantly elevated in the model group compared to the normal control group ($P < 0.01$). The protein expression levels of Col III were significantly reduced, the protein expression levels of ADAMTS4 and NF- κ B p65 in the cartilage tissue were significantly increased in the model group compared to the normal control group ($P < 0.01$). ② Compared with the model group, the Bushentongluo Decoction treated groups showed reduced cartilage damage, lower Krenn and Mankin scores, decreased serum levels of IL-6, IL-1 β , and TNF- α ($P < 0.05$), increased protein expression levels of Col III and reduced protein expression levels of ADAMTS4 and NF- κ B p65 in the cartilage tissue ($P < 0.05$). The high-dose group exhibited the most significant improvements. **Conclusion** Bushentongluo Decoction can improve the joint microenvironment and alleviate the symptoms of knee osteoarthritis in rats by reducing inflammation and protecting cartilage from degradation. These findings suggest that Bushentongluo Decoction has potential as a therapeutic agent for KOA.

【Key words】 Knee osteoarthritis; Bushentongluo decoction; Joint microenvironment; Mechanism; Rats

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是软骨退行性改变的慢性关节疾病,老年人群的疾病负担最高,女性高于男性^[1-2]。KOA的致病因素包括年龄、肥胖、炎症反应、创伤和遗传因素,然而发病机制尚不清楚^[3]。KOA的特征性病理表现包括滑膜炎性反应、软骨退化、软骨下骨改变、关节边缘骨赘,而软骨退变在KOA的发生中起着至关重要的作用^[4]。严重KOA患者甚至可能永久残疾,使这些患者的身心健康产生负面影响,对卫生系统和社会经济造成负担^[3]。而中医药防治KOA疗效确切,患者容易接受,具有一定优势^[5]。本研究基于中医“补肾调血”理论,结合关节微环境探讨补肾通络方治疗KOA的可能机制,为临床应用补肾通络方治疗KOA提供基础理论依据,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物与分组:雄性SD大鼠80只(动物合格证编号20111125008),清洁级,体质量200~400 g,采用随机数字表法将80只SD大鼠分为对照组、模型组和补肾通络方低、中、高剂量组,每组16只,对照组不进行任何手术,模型组与补肾通络方组建立KOA模型。实验方案已通过新疆医科大学实验动物伦理委员会批准(IACUC-JT-20230321-68)。

1.1.2 主要试剂与仪器:补肾通络方由新疆医科大学附属中医医院药剂科制备(熟地、杜仲、当归各12 g,山萸肉、怀牛膝、桑寄生、秦艽、独活各9 g,防风10 g,细辛3 g,地龙、甘草各6 g);大鼠肿瘤坏死因子- α

(TNF- α)酶联免疫吸附测定试剂盒(货号JL13202)、大鼠白介素1 β (IL-1 β)酶联免疫吸附测定试剂盒(货号JL20884)、大鼠IL-6酶联免疫吸附测定试剂盒(货号JL20896),以上均购自江莱生物公司;一抗含有解整合素和血小板反应蛋白模序的金属蛋白酶4(ADAMTS4)(货号GB11807)、一抗III型胶原蛋白(Collagen3, Col III)(货号GB111629)、一抗核转录因子 κ Bp65(NF- κ Bp65)(货号GB11997)、二抗HRP标记的山羊抗兔IgG(货号GB23303),以上均购自武汉赛维尔生物科技有限公司;苏木素返蓝液(货号G1040)等;恒温摇床(货号ZHWY-200B,上海医用恒温设备厂);病理切片机(货号RM2016,上海徠卡仪器有限公司);组织摊片机(货号KD-P,浙江省金华市科迪仪器设备有限公司);组化笔(货号G6100,武汉赛维尔生物科技有限公司)等。

1.2 实验方法 2023年4月—2024年6月于新疆医科大学动物实验中心进行实验。

1.2.1 膝骨关节炎动物模型的构建:腹腔注射3%戊巴比妥钠0.1~0.2 ml/100 g麻醉后固定于手术台上,备皮,在膝关节髌骨内侧剪开皮肤及筋膜,止血钳钝性分离肌肉,找到内侧副韧带并切断,横向剥离关节囊暴露膝关节,外展屈曲膝关节,在髌韧带内侧和胫骨平台上方找到内侧半月板,显微剪缓慢分离半月板直至完整夹出,显微剪继续平行于胫骨平台向膝关节中后处探查剪断前后交叉韧带^[6],抽屉试验阳性提示成功剪断。恢复膝关节正常位置,生理盐水冲洗,缝合关节囊、肌肉筋膜和皮肤,切口处1%碘伏消毒后涂抹红霉

素软膏,放回笼饲养。

1.2.2 干预方法:造模 4 周后灌胃给药。对照组和模型组给予 $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 生理盐水灌胃;给予高剂量组每日 $4.42 \text{ ml}/200 \text{ g}$ 、中剂量组每日 $2.21 \text{ ml}/200 \text{ g}$ 、低剂量组每日 $1.105 \text{ ml}/200 \text{ g}$ 补肾通络方汤剂灌胃。各组均灌胃 2 周。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 ELISA 检测血清中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平:给药结束后,大鼠腹腔内注射 3% 戊巴比妥钠麻醉后,收集外周血。外周血在 4 h 内离心分装,采用 ELISA 法检测血清炎症因子(IL-6、IL-1 β 、TNF- α)水平。

1.3.2 HE 染色观察滑膜和软骨组织病变情况:给药结束后,大鼠腹腔内注射 3% 戊巴比妥钠麻醉后,收集膝关节标本。膝关节标本先在组织固定液中浸泡 24~48 h,然后取出冲洗再浸泡在 EDTA 脱钙液中 1 个月,7~10 d 换一次脱钙液,直至组织软化,再进行脱水、透明、浸蜡、包埋、切片。石蜡切片经 HE 染色后观察滑膜和软骨组织病理学变化,并进行 Krenn 滑膜炎评分^[7]和 Mankin 软骨组织评分。Krenn 评分:滑膜内层细胞层扩大(0~3 分);固有细胞的密度(0~3 分);炎症浸润(0~3 分)。Mankin 评分:软骨结构(0~6 分);软骨细胞(0~3 分);软骨基质染色(0~4 分);潮线完整性(0~1 分)。

1.3.3 甲苯胺蓝染色观察关节软骨病变情况:上述处理后的膝关节标本,石蜡切片脱蜡至水,蒸馏水洗 2 min,在甲苯胺蓝染色液浸染 30 min,水洗,95%乙醇分化,95%乙醇、无水乙醇脱水,二甲苯透明,中性树脂胶封固,显微镜下观察并拍照。

1.3.4 免疫组织化学法检测膝关节软骨组织中 Col III、ADAMTS4 和 NF- κ Bp65 的蛋白表达水平:上述处理后的膝关节标本,石蜡切片脱蜡至水,抗原修复,阻断内源性过氧化物酶,血清封闭,加一抗、二抗,DAB 显色,复染细胞核,脱水封片。镜检:置于白光显微镜下进行结果判读。苏木素染细胞核为蓝色,DAB 显出的阳性表达为棕黄色。使用 Image J 分析软件测量各指标蛋白水平。

1.4 统计学方法 采用 GraphPad Prism 9.1.0 软件进行统计学分析。符合独立性、正态性、方差齐性的多独立样本的计量资料,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),进一步两两比较采用 Turkey 检验;不符合正态性或方差齐性的计量资料,用中位数和四分位数 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,采用秩和检验(Kruskal-Wallis H 检验),进一步两两比较采用 Dunn's 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血清炎症因子水平比较 与对照组比较,模型组大鼠血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量明显升高($q/P = 32.300 / < 0.001$ 、 $32.140 / < 0.001$ 、 $35.190 / < 0.001$);与模型组比较,补肾通络方各剂量组大鼠血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量明显降低,以中、高剂量组最为显著($q/P = 26.320 / < 0.001$ 、 $30.450 / < 0.001$ 、 $30.270 / < 0.001$; $34.010 / < 0.001$ 、 $34.650 / < 0.001$ 、 $37.360 / < 0.001$),见表 1。

表 1 各组大鼠血清 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Tab.1 Comparison of serum IL-6, IL-1 β and TNF- α levels in each group of rats

组别	IL-6	IL-1 β	TNF- α
对照组	17.23 \pm 3.60	13.82 \pm 2.07	12.55 \pm 3.27
模型组	179.50 \pm 12.88 ^a	183.30 \pm 12.36 ^a	190.20 \pm 10.39 ^a
补肾通络方低剂量组	150.40 \pm 33.96 ^b	155.10 \pm 33.84 ^b	158.10 \pm 35.11 ^b
补肾通络方中剂量组	59.74 \pm 9.64 ^b	37.88 \pm 17.16 ^b	51.77 \pm 9.13 ^b
补肾通络方高剂量组	24.73 \pm 7.55 ^b	17.81 \pm 5.06 ^b	19.35 \pm 6.85 ^b
F 值	255.869	281.709	312.198
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与模型组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 各组大鼠滑膜和软骨组织病变情况比较 对照组大鼠滑膜组织和细胞形态正常,软骨结构清楚完整,软骨细胞均匀分布,未见明显潮线;模型组大鼠可见内衬层细胞显著增生,大量炎性细胞浸润,软骨结构不完整,软骨缺损严重甚至消失,软骨细胞坏死,大量纤维组织增生;补肾通络方各剂量组可见滑膜内衬层细胞层数减少,炎性细胞浸润减轻,部分软骨面缺损和消失,软骨细胞数量减少,纤维组织增生,可见较多胶原纤维和纤维细胞,其中高剂量组大鼠软骨表面较光滑,软骨细胞大小、分布均匀,排列较规则,软骨层结构基本完整,见图 1。与对照组比较,模型组大鼠 Krenn 评分和 Mankin 评分明显升高($Z/P = 5.152 / < 0.001$ 、 $q/P = 17.820 / < 0.001$);与模型组比较,高剂量组大鼠 Krenn 评分和 Mankin 评分明显降低($Z/P = 3.655 / 0.003$ 、 $q/P = 11.190 / < 0.001$),见表 2。

2.3 各组大鼠甲苯胺蓝染色结果 对照组软骨细胞的细胞核呈蓝紫色,软骨基质中的蛋白多糖染色均匀,呈蓝色或蓝紫色,见完整潮线;模型组软骨细胞数量较少,蛋白多糖染色较浅,潮线不完整;相较于模型组,补肾通络方各剂量组软骨细胞数量增多,软骨基质染色较深,但略浅于对照组,见图 2。

表 2 各组大鼠 Krenn 评分和 Mankin 评分比较

Tab.2 Comparison of Krenn scores and Mankin scores among different groups of rats

组别	Krenn 评分[$M(Q_1, Q_3)$]	Mankin 评分($\bar{x} \pm s$)
对照组	0.00(0.00, 1.00)	2.00±1.41
模型组	8.00(7.50, 9.00) ^a	9.09±1.30 ^a
补肾通络方低剂量组	8.00(7.00, 8.50)	7.91±1.14 ^b
补肾通络方中剂量组	7.00(6.00, 7.50)	6.46±1.37 ^b
补肾通络方高剂量组	3.00(3.00, 4.50) ^b	4.64±1.36 ^b
H/F 值	37.042	49.358
P 值	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与模型组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 各组大鼠软骨组织 Col III、ADAMTS4 和 NF- κ Bp65 蛋白表达比较 与对照组比较,模型组软骨中 Col III 表达降低,ADAMTS4 和 NF- κ Bp65 表达升高

($Z/P = 4.582 / < 0.001, 4.981 / < 0.001, 4.115 / < 0.001$); 与模型组比较,补肾通络方各剂组 Col III 表达升高,ADAMTS4 和 NF- κ Bp65 表达降低,高剂量组变化显著($Z/P = 3.037 / 0.024, 3.435 / 0.006, 2.864 / 0.042$), 见表 3、图 3。

3 讨论

KOA 中医称“膝痹”。《素问·阴阳应象大论篇》曰:“肝生筋”,肝血充足则筋脉顺畅,关节活动自如。《素问·六节藏象论篇》曰:“肾者,主蛰,封藏之本,精之均也。”肾藏精主骨,主纳气,调节全身水液代谢,关节软骨依靠关节液提供营养,若肾之阳气虚弱,气化作用失常,则无法调节人体的水液代谢,导致关节液不足,关节软骨微环境不能交换营养物质,致使关节软骨退化、消失,从而导致 KOA 形成。

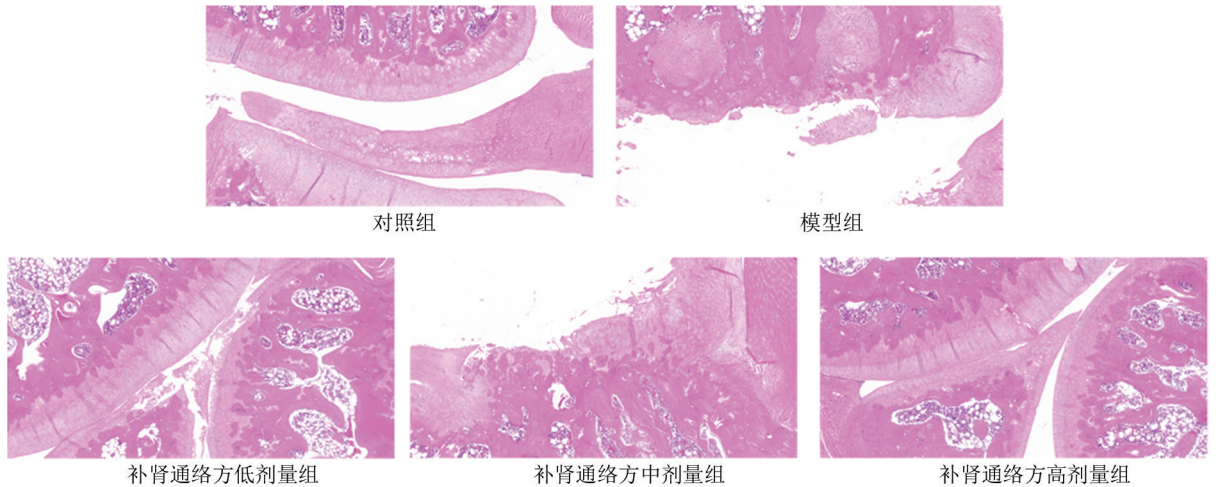


图 1 各组大鼠软骨组织形态(HE 染色,×200)

Fig.1 Comparison of cartilage tissue morphology among different groups of rats(HE staining)

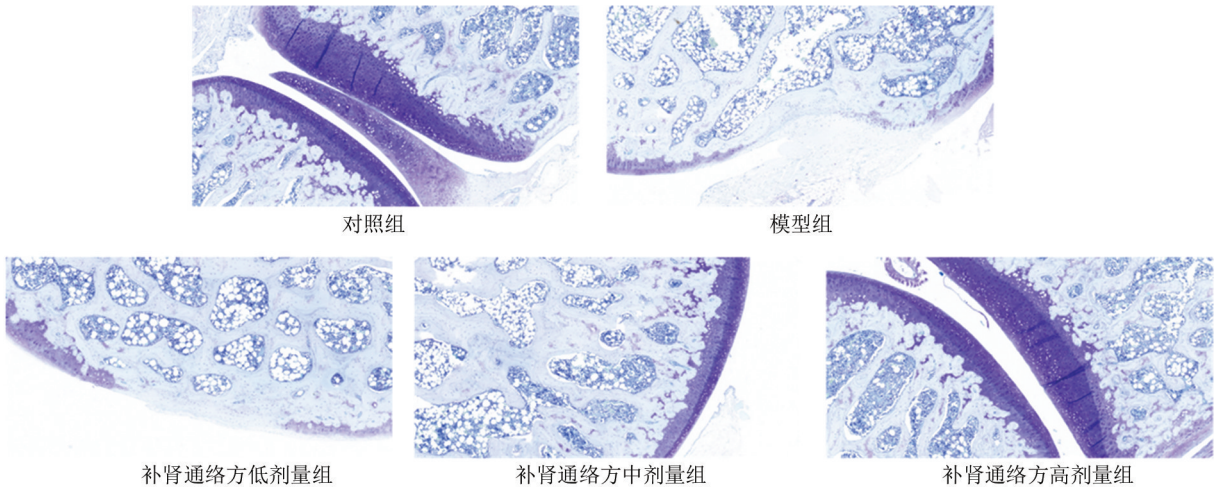


图 2 各组大鼠软骨组织形态(甲苯胺蓝染色,×200)

Fig.2 Comparison of cartilage tissue morphology among different groups of rats(toluidine blue stain)

表 3 各组大鼠 Col III、ADAMTS4 和 NF-κBp65 阳性表达比较 [M(Q₁, Q₃)]

Tab.3 Comparison of the positive expression of Col III, ADAMTS4 and NF-κBp65 in each group of rats

组别	Col III	ADAMTS4	NF-κBp65
对照组	1.00(1.00,1.00)	1.00(1.00,1.00)	1.00(1.00,1.00)
模型组	0.58(0.54,0.70) ^a	1.46(1.36,1.48) ^a	1.36(1.31,1.38) ^a
补肾通络方低剂量组	0.67(0.59,0.70)	1.40(1.35,1.44)	1.33(1.32,1.38)
补肾通络方中剂量组	0.75(0.70,0.89)	1.23(1.14,1.30)	1.23(1.20,1.30)
补肾通络方高剂量组	0.96(0.87,0.98) ^b	1.07(1.04,1.13) ^b	1.12(1.03,1.15) ^b
H 值	28.161	34.326	25.693
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^aP<0.01;与模型组比较,^bP<0.05。

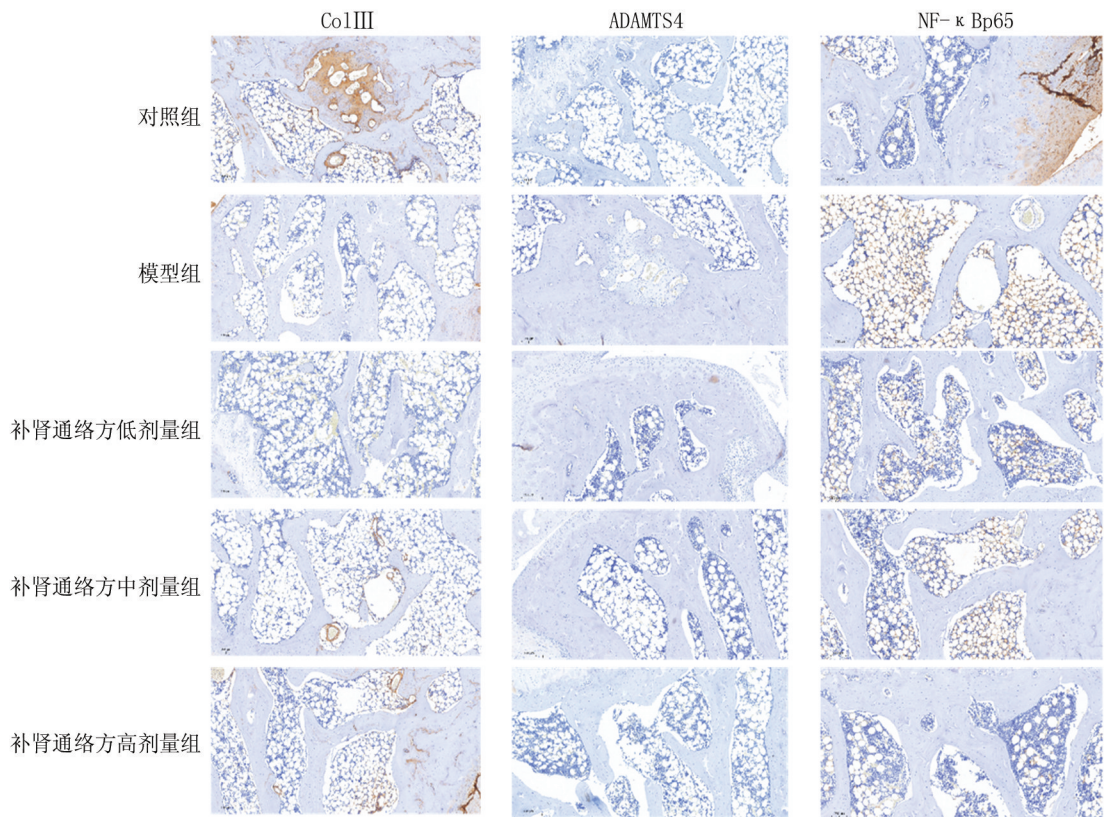


图 3 各组大鼠 Col III、ADAMTS4 和 NF-κBp65 阳性表达(免疫组化染色,×200)

Fig.3 Comparison of the positive expression of Col III, ADAMTS4 and NF-κBp65 in each group of rats (immunohistochemical staining)

补肾通络方是全国名老中医王继先在多年临床实践中总结出的有效方剂,具有补益肝肾、调和气血、疏通经络,祛风除湿之功。方中君药熟地、山萸肉,补肝肾,强筋骨,通脉祛痹;臣药杜仲、怀牛膝、桑寄生,协助君药发挥补肝肾、活血化瘀、通络祛痹的作用;佐药防风、秦艽、独活、细辛,温通经脉;佐药当归、地龙,活血止痛;使药甘草,调和诸药。诸药合用,治疗痹症日久、肝肾两亏、气血不足之证。前期研究中补肾通络方组治疗 KOA 的有效率显著高于对照组,且补肾通络方能明显下调血清及关节液中基质金属蛋白酶-1、3 和

IL-1β 的水平^[8]。因此认为调节关节微环境对延缓 KOA 病理进程很重要,而补肾通络方则可能通过抑制 NF-κB 信号通路影响炎症介质的表达,改善关节微环境最终起到延缓关节软骨退变的作用。

生物信号传导混乱导致关节软骨微环境的物质运转失调、平衡破坏,进一步加速了 KOA 的形成^[9]。关节微环境包括关节内细胞、细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)、炎症介质和生长因子等,共同导致关节变化。TNF-α、IL-1β 和 IL-6 等炎症细胞因子在 KOA 患者关节组织中高表达,其能够刺激炎症反应和加速

软骨基质降解。核转录因子 κB (nuclear factor Kappa B, NF- κB) 是一种二聚体蛋白,存在于细胞质中, NF- κB 被激活、磷酸化并易位至细胞核,调节免疫和炎症反应相关基因的转录和表达^[10]。关节软骨正常形态的维持主要依靠软骨细胞合成和分解代谢之间的平衡, Col III 也可以维持软骨组织的稳定^[11-12],但是软骨细胞中主要的蛋白聚糖酶——ADAMTS4 可以分解蛋白聚糖,促进软骨的减少和退化^[13],软骨组织退变程度与其表达水平呈正相关。只要软骨细胞合成和分解代谢失衡,软骨就会降解,继而导致骨关节炎发生,因此维持软骨细胞代谢平衡对于改善骨关节炎至关重要^[14]。所以胶原蛋白表达升高, ADAMTS 蛋白表达降低,蛋白聚糖异常降解减弱,软骨细胞降解代谢降低,改善了软骨退化^[15]。

KOA 大鼠经补肾活血中药干预后,关节液中促炎因子的表达水平下降,生长因子表达水平升高,可以缓解 KOA 关节软骨微环境炎症反应并延缓关节破坏^[16]。“补肾”法治疗 KOA 不仅可以调节关节微环境,促进软骨再生、修复,还可以改善机体代谢,减少软骨损伤^[17]。正常的营养补充可以维持软骨形态,保证正常功能活动,但是关节腔和软骨基质的营养物质交换需要充足的、通畅流动的关节液、血液。而 KOA 患者大多表现为骨内高压和骨内静脉瘀滞^[18],营养物质传递受阻导致软骨缺血缺氧,补肾中药无法发挥作用。在“补肾”的基础上辅以“活血”,畅通了传递通道,有利于更好地发挥补肾作用,可以明显改善 KOA 患者的临床症状,提高生活质量^[19-21]。“补肾”调动原材料干细胞参与软骨修复,“活血”保证原材料运输通畅,抑制炎症反应,降低对干细胞分化修复的影响,两者相辅相成,调节了微循环和免疫功能,改善了软骨微环境^[22-24]。

本研究结果显示,与模型组比较,补肾通络方组膝关节软骨组织损伤较轻,软骨组织 Col III 表达水平升高,血清炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平和软骨组织 ADAMTS4、NF- κB p65 表达水平均明显降低,且高剂量组显著降低。所以补肾通络方可能通过抑制 NF- κB 信号通路来减轻炎症反应和软骨破坏,从而改善膝关节微环境达到治疗 KOA 的目的。然而,补肾通络方改善关节微环境来延缓 KOA 发展的具体分子生物学机制需要进一步研究。对于关节微环境的研究有助于更好地理解 KOA 的发病机制,为疾病的诊断和治疗提供重要的理论基础。未来,针对关节微环境的干预治疗或许能够帮助改善 KOA 患者的症状,并减缓疾病的进展。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

石正誉、牟利民:参与动物实验和数据分析、撰写文章;方锐、邓迎杰:提供研究思路、技术指导、研究经费支持、论文修改审核;热米拉·艾买提、王鹏光:参与动物实验研究并采集标本

参考文献

- [1] Oo WM, Liu X, Hunter DJ. Pharmacodynamics, efficacy, safety and administration of intra-articular therapies for knee osteoarthritis [J]. Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology, 2019, 15 (12): 1021-1032. DOI: 10.1080/17425255.2019.1691997.
- [2] Hanna FS, Teichtahl AJ, Wluka AE, et al. Women have increased rates of cartilage loss and progression of cartilage defects at the knee than men: A gender study of adults without clinical knee osteoarthritis [J]. Menopause, 2009, 16 (4): 666-670. DOI: 10.1097/gme.0b013e318198e30e.
- [3] Ge W, Zhang X, Wang Q, et al. Dicoumarol attenuates NLRP3 inflammasome activation to inhibit inflammation and fibrosis in knee osteoarthritis [J]. Molecular Medicine Reports, 2024, 29 (6): 100. DOI: 10.3892/mmr.2024.13224.
- [4] Chen W, Liu W, Jiang T, et al. Tongbi Huoluo Decoction alleviates cartilage degeneration in knee osteoarthritis by inhibiting degradation of extracellular matrix [J]. Chinese Medicine, 2023, 18 (1): 91. DOI: 10.1186/s13020-023-00802-z.
- [5] 张锐, 马继海, 柴喜平, 等. 独活寄生汤对膝骨关节炎模型大鼠 NF- κB 通路关键分子表达的影响 [J]. 西部中医药, 2023, 36 (8): 15-19. DOI: 10.12174/j.issn.2096-9600.2023.08.04.
- [6] 杨梦琪, 张向东, 寇赵渐, 等. 膝骨关节炎动物建模研究进展 [J]. 现代疾病预防控制, 2023, 34 (3): 161-165. DOI: 10.13515/j.cnki.hnjpm.1006-8414.2023.03.001.
- [7] 杨威. 基于 NLRP3 炎症小体探讨补肾益气方对肾虚型 KOA 豚鼠滑膜炎的干预研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- [8] 方锐, 孟庆才, 邓迎杰, 等. 膝骨关节炎患者血清和关节液中基质金属蛋白酶 1、3、基质金属蛋白酶抑制剂 1 及白细胞介素 1 β 含量与补肾通络方的干预 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12 (28): 5581-5585. DOI: 10.3321/j.issn: 1673-8225.2008.28.045.
- [9] 宁子柳, 刘皓辰, 吴官保. 基于“肾主骨, 为作强之官”论述膝骨关节炎关节软骨微环境重塑 [J]. 湖南中医杂志, 2023, 39 (3): 107-111. DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.03.028.
- [10] Wang K, Zhang X, Li X, et al. Non-weight-bearing exercise attenuates papain-induced knee osteoarthritis in rats via the TLR4/MyD88/NF- κB signaling pathway [J]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2023, 18 (1): 695. DOI: 10.1186/s13018-023-04201-w.
- [11] Martínez-Moreno D, Jiménez G, Gálvez-Martín P, et al. Cartilage biomechanics: A key factor for osteoarthritis regenerative medicine [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865 (6): 1067-1075. DOI: 10.1016/j.bbdis.2019.03.011.
- [12] Xu R, Wu J, Zheng L, et al. Undenatured type II collagen and its role in improving osteoarthritis [J]. Ageing Res Rev, 2023, 91: 102080. DOI: 10.1016/j.arr.2023.102080.

(下转 617 页)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.019

肺络病论坛

基于解剖、临床与哲学三重维度的肺络概念演变及生理功能探析

韩宁馨, 李雅文, 贾振华



基金项目: 河北省高水平人才团队建设专项(253A7702D); 国家中医药管理局中医药多学科交叉创新团队项目(ZYYCXTD-D-202206)

作者单位: 050091 石家庄, 河北以岭医院, 国家中医药管理局高水平中医重点学科——中医络病学(韩宁馨, 李雅文, 贾振华); 050035 石家庄, 络病理论创新转化全国重点实验室(韩宁馨, 李雅文, 贾振华); 050091 石家庄, 河北省络学创新医药研究院(贾振华)

通信作者: 贾振华, E-mail: jzhjiazhenhua@163.com

【摘要】 文章系统探讨肺络病证治体系中肺络的概念内涵与生理功能, 揭示肺之气络、气道与血(脉)络在结构上相互关联、功能上协同配合的整体关系, 明确肺络是融合古代解剖观察、临床实践反推与气-阴阳-五行哲学思辨而形成的结构-功能统一体, 并且其理论内涵与现代医学神经-内分泌-免疫网络及肺循环功能存在内在相关性, 为系统构建肺络病证治体系奠定了理论基础。

【关键词】 络病理论; 肺络病证治; 肺络; 气络; 气道; 血(脉)络**【中图分类号】** R224.1; R256.1**【文献标识码】** A

Analysis of the concept and physiological functions of lung collaterals Han Ningxin*, Li Yawen, Jia Zhenhua.* Hebei Yiling Hospital, High-Level Key Disciplines of the National Administration of Traditional Chinese Medicine-TCM Collateral Disease Theory, Hebei, Shijiazhuang 050091, China/ National Key Laboratory of Collateral Disease Theory Innovation and Transformation, Hebei, Shijiazhuang 050035, China

Funding program: Special Project for High-Level Talent Team Construction in Hebei Province (253A7702D); National Multi-Disciplinary Cross-Innovation Team Project in Traditional Chinese Medicine (ZYYCXTD-D-202206)

Corresponding author: Jia Zhenhua, E-mail: jzhjiazhenhua@163.com

【Abstract】 This article systematically explores the conceptual connotation and physiological functions of lung collaterals within the diagnostic and therapeutic system of lung collateral diseases. It reveals the interconnected structural relationships and synergistic functional coordination among lung qi collaterals, airways, and blood (vessel) collaterals. The study clarifies that lung collaterals represent a structural-functional unity formed through the integration of ancient anatomical observations, clinical practice inferences, and philosophical reflections on qi, yin-yang, and the five elements. Their theoretical connotation is inherently related to the neuro-endocrine-immune network and pulmonary circulation function of modern medicine, laying a theoretical foundation for the systematic construction of the diagnostic and therapeutic system of lung collateral diseases.

【Key words】 Collateral disease theory; Diagnosis and treatment of lung collateral diseases; Lung collaterals; Qi collaterals; Airways; Blood (vessel) collaterals

肺络病证治体系的相关概念既包括与肺藏象相关中医基础理论的基本概念, 又包含络病证治相关的基本概念。历史上络病理论滞后制约脏腑辨证深入发展及难治性疾病疗效提高。既往系统建立络病证治体系及络病学新学科, 是从络脉与经脉时空差异性研究络脉生理与络病发病治疗独特性, 但未阐明脏腑疾病络病证治规律。构建肺络病证治的重要价值要从络病证治与脏腑辨证发展的时代交叉点深入解析, 系统诠释

肺络病证治相关概念^[1]。

1 肺的概念形成与演变

《黄帝内经》构建了以脏腑、经脉(络)、气血为核心的学术理论体系, 建立起以五脏为中心的藏象学说, 肺藏象学说是其中重要组成部分^[2-3]。肺与大肠相表里, 开窍于鼻、在液为涕、在体合皮毛、在志藏魄, 与悲忧相关。肺为藏之长, 位居上焦, 为五脏六腑之华盖; 肺主气司呼吸, 朝百脉, 通过宣发肃降通调水道发挥治

理调节作用。肺藏象学说的核心理论在《黄帝内经》中已系统建立,后世仅作补充丰富发展。

运用发生学方法研究中医学理论,将其置于具体历史环境中,分析发展过程中主要影响因素,有助于客观诠释其概念的内涵与外延^[4]。结合《黄帝内经》成书时代的医学、哲学、天文、社会等历史背景,梳理肺藏象学说构建的过程及要素,解析其形成发展的内在规律,对以史为鉴传承创新具有重要意义。肺的概念形成与演变,是古代解剖观察、临床实践与气-阴阳-五行哲学思想融合的结果,三者相互支撑,赋予肺藏象理论丰富的内涵。

1.1 古代解剖学实践对肺脏概念建立的奠基作用

从发生学的角度而言,基于古代解剖学人体直观观察,是藏象学说构建的始基^[2, 5],《史记·扁鹊仓公列传》记载上古俞(跗)“割皮解肌,诀脉结筋”的治疗方法,显示我国古代解剖学已相对发达;《灵枢·经水》明确提出“解剖”概念,将死后解剖观察与活体体表度量切循相结合,作为认识脏腑形态结构与生理功能的重要方法^[6]。《黄帝内经》通过解剖直观描述肺位置与外观,《灵枢·师传》云:“五脏六腑者,肺为之盖”,《素问·痿论》言:“肺者,脏之长也,为心之盖也”,明确肺上焦位置特征;《素问·五脏生成》称:“生于肺,如以缟裹红”,描绘肺色泽特点。肺字本义从肉、从市,《说文解字》释:“凡肉之属皆从肉”,意指与人体相关的解剖部位。“市”为肺声符,取象于根深叶茂树木形态,恰与肺之支气管层层分支、含气时蓬勃茂盛解剖特征相契合。解剖直视结合生理观察,是肺核心功能认知的基础。《灵枢·脉度》谓:“鼻气通于肺”,《灵枢·五阅五使》载:“鼻者,肺之官也”,结合呼吸时胸腔起伏的生理现象,确立肺主气司呼吸核心功能;同时,解剖发现肺通过血管连心,结合呼吸节律与脉率相关性,如《素问·平人气象论》言:“人一呼脉再动,一吸脉再动”,结合血液清浊的解剖观察,如《灵枢·经水》载:“脉之长短,血之清浊……皆有大数”,建立起肺朝百脉、助心行血的功能,形成“心肺血脉循环系统”,与西医学体循环与肺循环的概念基本一致。后世医家进一步丰富肺的解剖认识,《难经·四十二难》载:“肺重三斤三两,六叶两耳,凡八叶”,元代滑寿发展为:“六叶两耳,四垂如盖……中有二十四孔”;明代李梴《医学入门》述:“肺系喉管,而为气之宗”,翟良《经络汇编》明确气管为“气息之路”,赵献可《医贯》云肺:“虚如蜂巢,下无透窍,故吸之则满,呼之则虚……乃清浊之交运,人身之橐籥”;清代王清任通过解剖描述气管分支:“肺管下分为两杈,入肺两叶,每杈分九中杈……枝之尽头处并无孔窍,其形仿佛麒麟菜”,推断“痰饮

津涎,由此气管而出”,将咳嗽、喘急等症归为气道病变。古代解剖学实践虽在精确度上不及西医学,但为肺藏象生理及病理体系构建提供了重要依据。

1.2 临床实践积累对肺脏概念发展的推动作用 中医学是源于实践、指导实践的理论体系,遵循“理论-实践-再理论-再实践”的发展规律^[7]。基于解剖观察建立的肺脏形态与核心功能,在临床实践中不断丰富完善,尤其是通过病理表现反推生理状态下难以直接观察的功能,成为肺藏象理论发展的重要途径,正如《素问·玉机真脏论》所言:“善者不可得见,恶者可见。”

临床中对风寒等外邪侵袭皮毛进而引起肺系病变的长期观察,推动肺与皮毛关系的认知,形成“肺在体为皮毛”(《素问·五运行大论》)、“其华在毛,其充在皮”(《素问·六节藏象论》)的理论认识^[8]。如《素问·玉机真脏论》言:“今风寒客于人,使人毫毛毕直,皮肤闭而为热……弗治,病人舍于肺”,《素问·调经论》也说:“今寒气在外,则上焦不通……则皮肤致密,腠理闭塞”,《素问·刺热》亦载:“肺热病者,先淅然厥,起毫毛”,均体现皮毛与肺的病理关联,反推其生理联系。肺主悲忧亦源于临床实践观察,悲则气消,肺气输布失常,则见意志消沉伴气喘咳;忧愁不解则气道闭塞,肺气不畅可见精神不振、沉闷短气,而肺气不足亦易出现悲忧情志,二者相互影响,形成肺与悲忧的情志关联理论。基于肺与水液代谢的临床实践观察建立起肺通调水道的概念^[9]。风邪外袭致腠理闭塞、肺气失宣,可引发小便不利、水溢肌肤的风水证,水肿初起多伴“时咳”之症,进一步提出“其本在肾,其末在肺,皆积水也”(《素问·水热穴论》)的理论,形成发汗宣肺治疗水肿及小便不利的治法,成为“开鬼门”(《素问·汤液醪醴论》)治则的临床应用^[10]。这种实践-理论循环推动肺脏由实体解剖向功能概念转化。

1.3 气-阴阳-五行哲学思想赋予肺概念丰富科学内涵 解剖观察结合临床病理反推,初步建立了肺的结构与功能认知,而气-阴阳-五行哲学思想,成为中医整合临床实践信息、升华理论认知的重要工具,赋予肺藏象理论整体、系统、恒动、辨证的科学内涵,突破了古代科技条件的限制^[11]。气的概念源于对自然云气、雾气的感知,《说文解字》释为:“云气也”,后逐渐升华为哲学本原,如《庄子·知北游》言:“通天下之气耳”,《管子·内业》提出“精气为生命本原”,《鹖冠子·泰录》载:“天地成于元气,万物成于天地”,指出元气是天地万物的生成本原^[12]。气论哲学应用于生命科学,成为中医学学术理论体系的有机组成部分^[13]。《素问·宝命全形论》说:“人以天地之气生,四时之法成”,指

出气是构成人体、维持生命活动的基本物质,《素问·举痛论》言:“百病生于气也”,指出以气为主导的中医病机观。

1.3.1 气论哲学对肺藏象学说构建发挥的作用:气论哲学观对肺藏象学说的构建发挥重要作用,推动肺功能认知从单纯的呼吸之气扩展至“肺主一身之气”^[14]。《庄子·知北游》提出“人之生,气之聚也;聚则为生,散则为死”,为气论哲学融入中医生命理论奠定基础,结合解剖与生理观察确立的肺主呼吸之气功能,衍生出“肺藏气”“天气通于肺”的概念,而呼吸之气对人体的重要性,如同水之于鱼,须臾不可分离。《素问·五藏生成》言:“诸气者皆属于肺”,《素问·六节藏象论》称:“肺者,气之本”。肺参与人体之气生成,《灵枢·营卫生会》载:“人受气于谷……其清者为营,浊者为卫”,说明脾胃水谷精微经肺化生营卫之气,充养五脏六腑。宗气由天之清气与水谷精微汇聚胸中而成,发挥“贯心脉,行呼吸”功能,肺因居胸中为呼吸动力源,成为宗气生成与布散的核心脏器。元气为先天之精所化,根于肾,赖后天之气充养。《医宗金鉴》云:“后天之气得先天之气,则生生不息;先天之气得后天之气,始化化而不穷也。”后天之气(宗气)通过肺散布,使元气充养有源,故有“肺为后天之本”之说,这也是气论哲学观影响下“肺为气之主”的功能体现。

1.3.2 气-阴阳-五行对肺藏象学说构建的协同作用:气论哲学观与阴阳、五行学说相结合,深刻影响肺脏功能概念的形成,尤体现于肺主宣发与肃降。哲学之气的运动形式表现为升、降、聚、散,《黄帝内经》将其归纳为升、降、出、入,并强调“出入废则神机化灭,升降息则气立孤危”,指出气机运动是维持生命的关键^[15]。人体五脏之气均具升降出入运动,肺之气机以宣发与肃降为核心:宣发指肺气向上升宣、向外周布散的功能;肃降指肺气向内收敛、向下通降的功能,构成相反相成的运动整体^[16]。肺的升降出入亦关联他脏,尤以肝肺关系为著,《素问·刺禁论》谓:“肝生于左,肺藏于右”,《素问·天元纪大论》释:“左右者,阴阳之道路也”,确立肝主左升、肺主右降的阴阳升降关系,临床衍生佐金平木之法^[17-18]。同时,肺在五行属金,与秋气相应,五行模式使肺与具金性之物象系统关联,构成“四时五脏阴阳”藏象体系的重要内容,《素问·五常政大论》曰:“审平之纪,收而不争……其类金,其政劲肃,其候清切,其令燥,其脏肺……其应秋”;《素问·阴阳应象大论》亦详述:“西方生燥,燥生金,金生辛,辛生肺……在色为白,在音为商,在声为哭,在变动为咳,在窍为鼻,在味为辛,在志为忧”,系统构建了肺五行属性与关联体系^[19]。

阴阳五行观亦促成“肺合大肠”理论的形成。肺与大肠借脏腑表里关系同属金气,金气沉降之性既体现于肺之肃降呼吸,亦体现于大肠传导糟粕,故肺气肃降助大肠传导,而有“肺上开窍于鼻,下施于魄门”之说^[20]。清代唐容川言:“脏之气行于腑,腑之精输于脏,二者相合,而后成功”,阐释了肺与大肠的协同关系,为明代吴又可通腑法泻肺逐邪的疫病治疗观提供理论依据^[21]。可见肺的概念形成与演变体现了“解剖+临床+哲学”的综合作用,古代解剖学为其奠定形态基础,临床实践推动其功能认知完善,气-阴阳-五行哲学思想赋予更丰富的科学内涵,三者共同构建肺藏象学说。

2 络的概念与功能

“经络”通“经落”,指与主河流相贯通的蓄水排水沟渠网络,古汉语中经是纵行的主干,络(落)是主干分支的概念。中医学认为二者是人体内存在的运行全身气血,联络脏腑肢节,沟通上下内外的通路。络脉是从经脉分出、逐层细分的网状分支(别络、系络、缠络、孙络)。络脉纵横交错,将气血由线状流注扩展为面性弥散,渗灌濡养全身,具有气血行缓、面性弥散、津血互换、双向流动、功能调节的功能特点^[22-23]。既往系统构建络病理论,提出“三维立体网络系统”框架,形成外(体表阳络)-中(经脉)-内(脏腑阴络)的络脉空间分布规律^[22-23]。清代叶天士《临证指南医案》提出“阴络即脏腑隶下之络”,明确循行于脏腑区域的络脉称为阴络,分为心络、肝络、肾络、肺络、脾络、胃络、脑络等,成为脏腑结构与功能的有机组成部分,“三维立体网络系统”框架的提出为系统研究阴络结构与功能奠定重要基础。

络脉承载经脉,“行血气”为其主要生理功能。《黄帝内经》创建经络系统过程中,“经”“脉”概念渐行分离,形成以运行经气为主的“经气环流系统”和以运行血液为主的“心肺血脉循环系统”,共同完成经脉“行血气”的基本功能。以运行经气为主的经络之络(气络)与运行血液为主的脉络之络(血络)形成承载并输布灌渗气血的遍布全身的网状络脉系统,共同发挥“气主煦之,血主濡之”(《难经·二十二难》)的生理功能。由于中医气血可分不可离的高度相关性,“气为血之帅”“血为气之母”,形成了中医络脉气血相关的理论特色^[24]。气能生血、行血、摄血,经气通过气络调控血液的生成和运行,血液则为气提供物质基础并作为载体,二者互根互用。“经气环流系统”和“心肺血脉循环系统”的相互影响也是生命运动的重要体现。借助现代科技手段从整体、器官、组织、细胞、分子水平上阐明二者的科学实质及其相互作用,对阐明生

命现象、建立现代中医新理论具有重要指导意义。在肺络病证治体系构建过程中同样需要关注肺之气络与肺之血(脉)络在肺主气司呼吸与朝百脉助心行血两大核心功能中发挥的重要作用。

3 肺之气络、气道、血(脉)络概念及在肺生理功能实现中相互协同作用

循行于肺的络脉分为肺之气络和肺之血(脉)络,肺之气道从形态描述和功能特点,与西医学气管、支气管等解剖概念一致,为“气息之路……此气管也”(《经络汇编》);肺之气络运行经气,承载经气中运行的元气、宗气、卫气,具有温煦充养、防御卫护、信息传导、调节控制作用。肺之血(脉)络运行营气与血液,具有渗灌濡养、供血供气、营养代谢、津血互换作用。从肺络行气血共性[气络、血(脉)络]与肺脏功能结构独特性(气道)相结合提出“气络-气道-血(脉)络”阐明肺脏病生理及证治规律^[1]。

肺之气络承载元宗卫气,元气藏于肾及命门为“呼吸之门”(《难经·八难》),为激发肺主气司呼吸的原动力;宗气根于元气,“包举肺外”(《医学衷中参西录》),宗气“鼓动”“撑持”为产生吸清呼浊的呼吸运动直接动力;宗气“贯心脉”分为营卫之气,卫气“温分肉、充皮肤、肥腠理、司开阖”(《灵枢·本藏》),发挥着对呼吸运动的广泛调节过程。元气为“呼吸之门”说与西医学大脑各级呼吸中枢共同作用下产生呼吸节律,通过自主神经系统及其分泌的神经递质作用于通气动力的调节控制模式高度吻合^[25]。宗气“鼓动”“撑持”助肺司呼吸的过程,与呼吸肌通过规律的舒缩运动,产生节律性肺通气的呼吸过程相吻合^[26]。卫气对呼吸运动的调节涵盖了化学感受性呼吸反射在呼吸运动调节及调控气道舒缩中发挥的作用^[27]。

在气络中元宗卫气的协调作用下,通过肺主气司呼吸作用借助肺之气道吸入的自然界清气与肺之血(脉)络朝会的血液^[28],在肺之“孙络-玄府”完成“换气转血”(《中国医药汇海》)的重要生理功能,通过宗气贯心脉分为营卫之气为脏腑功能活动提供物质基础,涵盖了人体吸入氧气(O₂)、排出二氧化碳(CO₂)的肺通气过程,以及肺泡毛细血管与肺泡间发生的吸入O₂、排出CO₂的肺换气过程,还包括在组织细胞层面,O₂与CO₂进入与排出的氧化供能内呼吸过程^[29-30]。

肺之气络中运行的元宗卫气助肺司呼吸过程中又形成对人体气机升降出入的核心调控作用。清代周学海《读医随笔》言:“升降者,里气与里气相回旋之道也;出入者,里气与外气相交接之道也。”近代张锡纯《医学衷中参西录》言:“胎气日盛,脐下元气渐充,遂息息上达胸中而为大气,大气渐满,能鼓舞肺膜使之呼

吸”、“宗气留于海,其下者注于气街,其上者走于息道”(《灵枢·刺节真邪》),自胎儿脱离母腹的第一次呼吸实现里气(元气)与里气(宗气)相互回旋;宗气包举肺外推动肺实现吸清呼浊运动,实现里气(浊气)与外气(清气)间相互交接;卫气向上向外布散于皮毛肌腠发挥卫外御邪作用,又借由肺之肃降内行于脏腑腠理阴络,又属里气(宗气)与里气(卫气)相回旋范畴。肺之气络中元宗卫气互根互用,调控人体气机升降出入,推动气、血、津、液精输布代谢,发挥肺之治理调节作用。

综上,解剖学实践为肺之气络、气道、血(脉)络的概念形成奠定了基础。古人基于解剖学观察得出的肺管的构造、功能特点,如“虚如蜂巢”“肺管九节”“气息之路”等描述,与现代解剖学肺海绵结构、气管支气管分支特点及其作用定位高度一致。现代组织学证明,支气管末端肺泡上皮与毛细血管内皮形成的呼吸膜又称气-血屏障,有利于清气(O₂)和浊气(CO₂)的交换。受限于古代微观研究技术,古人仅能宏观概括肺主气司呼吸的生理过程,如明代张景岳《类经图翼》指出:“肺叶白莹……虚如蜂巢,下无透窍,吸之则满,呼之则虚,一呼一吸,消息自然,司清浊之运化,为人身之橐籥。”近代蔡陆仙《中国医药汇海》更言:“肺为呼吸器官,肺予以换气转血。”肺之气络、气道、血(脉)络为肺结构功能组成部分,宏观与微观相结合理解与把握肺之气络、气道、血(脉)络相互协调在肺功能实现中的作用,是系统构建肺络病证治的重要前提。

参考文献

- [1] 贾振华. 肺络病证治体系构建的理论及临床价值[J]. 疑难病杂志, 2025, 24(12): 1510-1515. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.12.019.
- [2] 刘勇明, 梁元钰, 王佳然, 等. 基于古代解剖学知识的中医肺藏象理论探析[J]. 中医杂志, 2025, 66(20): 2077-2081. DOI: org/10.13288/j.11-2166/r.2025.20.001.
- [3] 徐征, 孙鹏程, 张蕾, 等. 肺系藏象病位与病性特征研究[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(2): 183-185. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0183.
- [4] 吴朦, 李菲, 呼思乐, 等. 2020~2021年中医理论方法论研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(10): 1549-1552, 1721. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2022.10.016.
- [5] 王烨燃. 基于人体系统的疫病病证结合诊疗模式研究与实践[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(4): 67-71. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2024.04.019.
- [6] 王秀, 胡剑北. 中医古代人体解剖对中医学学术形成与发展影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(1): 113-115. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2016.01.037.
- [7] 赵进东, 方朝晖. 中医发展之路的变迁[J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22(6): 73-75. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2024.06.024.
- [8] 邹怡萌, 邹纯朴, 陈晓, 等. 基于“肺主皮毛”理论的中西联系与思考[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(1): 42-48. DOI: 10.

3969/j.issn.1006-2157.2024.01.008.

[9] 任丽萌, 张效霞. 基于“五脏共主”的中医水液代谢系统的建立[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(10): 1638-1644. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.20231130.005.

[10] 张星, 马月香. 基于“肺主皮毛”探析汗与肺的相关性[J]. 山东中医药大学学报, 2021, 45(3): 331-335. DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.010.

[11] 薛公佑. 中医基础理论的核心是关系哲学[J]. 医学与哲学, 2021, 42(3): 21-23, 64. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2021.03.06.

[12] 王琦. 基于中国哲学与现代科学视域的中医气学本体论[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(1): 1-10. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2022.01.001.

[13] 章文春. 中医气论证构探析[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 5580-5584.

[14] 江涛. “肺主气”的文献研究及肺亦为后天之本论[D]. 济南: 山东中医药大学, 2006.

[15] 吴以岭, 魏聪, 赵珊珊. 气与气络学说探讨[J]. 中医杂志, 2017, 58(21): 1801-1807. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.21.001.

[16] 刘少灿, 李鲁钦, 张德英. 论“肝主宣发”[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(5): 600-601. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2015.05.042.

[17] 郑齐, 杜松, 于峥, 等. “肝生于左, 肺藏于右”内涵探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(5): 695-698. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2023.05.007.

[18] 陈春妹, 宋庆桥, 张并璇, 等. “肝生于左, 肺藏于右”理论考释[J]. 北京中医药大学学报, 2025, 48(7): 914-918. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2025.07.005.

[19] 马淑然, 李澎涛, 郭霞珍, 等. 关于中医“肺应秋”本质内涵的理论探讨[J]. 中医杂志, 2006, 47(9): 643-645. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2006.09.001.

[20] 何伟. 论“肺合大肠, 大肠者, 皮其应”的理论内涵及生物学机制[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(10): 1350-1356. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2023.10.004.

[21] 王文远. 古代中国防疫思想与方法及其现代应用研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.

[22] 李红蓉, 吴以岭. 络病研究的传承与创新[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(12): 1075-1085. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2022.1075.

[23] 吴以岭. 络病理论体系构建及其学科价值[J]. 前沿科学, 2007(2): 40-46. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8128.2007.02.006.

[24] 李红蓉, 高美兰, 张洁哈, 等. 基于络病理论从气血相关角度论治心律失常[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(10): 1004-1012. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2024.1004.

[25] 杨中英, 臧娜, 刘恩梅. 神经-免疫调控在呼吸道疾病中的研究进展[J]. 生理学报, 2022, 74(3): 434-442. DOI: 10.13294/j.aps.2022.0038.

[26] Pilarski JQ, Leiter JC, Fregosi RF. Muscles of breathing: Development, function, and patterns of activation [J]. Compr Physiol, 2019, 9(3): 1025-1080. DOI: 10.1002/cphy.c180008.

[27] Guluzade NA, Nishidera K, Faricier R, et al. Contributions of the peripheral respiratory chemoreceptors to hyperpnea at intensities below the respiratory compensation point [J]. J Appl Physiol (1985), 2025, 138(6): 1372-1384. DOI: 10.1152/jappphysiol.00103.2025.

[28] 张积思, 徐江雁. “肺朝百脉”理论研究评析[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(11): 5367-5369.

[29] Petersson J, Glenn RW. Gas exchange in the lung [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2023, 44(5): 555-568. DOI: 10.1055/s-0043-1770060.

[30] 梁元钰, 袁佳, 吕晓东, 等. 肺络构效与肺气血屏障论[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(5): 2330-2334.

(收稿日期: 2026-02-02)

(上接 612 页)

[13] Li T, Peng J, Li Q, et al. The mechanism and role of ADAMTS protein family in osteoarthritis [J]. Biomolecules, 2022, 12(7): 959. DOI: 10.3390/biom12070959.

[14] Yao M, Zhang C, Ni L, et al. Cepharanthine ameliorates chondrocyte inflammation and osteoarthritis via regulating the MAPK/NF- κ B autophagy pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 854239. DOI: 10.3389/fphar.2022.854239.

[15] 徐田杰, 樊佳欣, 郭小玲, 等. 二甲双胍抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路保护骨关节炎模型大鼠关节软骨[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(5): 1003-1012. DOI: 10.12307/2025.282.

[16] 谢辉. 补肾活血中药对膝骨关节炎免疫微环境的调控作用及其机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.

[17] 叶倩云, 朱晓峰, 杨丽, 等. 基于“肾-精-髓-骨”理论体系探讨“补肾”在治疗膝骨关节炎中的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(12): 1502-1506. DOI: 10.7661/j.cjim.20211011.380.

[18] 卢文亚, 张应生, 李楠. 中药复方对膝骨关节炎软骨退化作用机制的研究进展[J]. 江西中医药, 2020, 51(7): 78-80.

[19] 徐斌, 徐远坤, 邹海烽, 等. 口服补肾活血方药联合关节腔注射玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的 Meta 分析[J]. 中医正骨, 2021, 33(2): 38-43. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6015.2021.02.007.

[20] 李朋, 李钊, 罗天, 等. 补肾活血协定方治疗膝骨性关节炎肾虚血瘀证的疗效及机制 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(7): 96-100. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2021.07.027.

[21] 孙仁光, 梁彬彬. 补肾活血方对老年膝骨关节炎的疗效及对细胞因子的影响[J]. 中医临床研究, 2020, 12(26): 97-99.

[22] 张金生, 张宝霞. “肾精”与“干细胞”的同一性认识[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(2): 326-328. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2018.02.017.

[23] 李斌, 郭姝娜, 张继生. 补肾活血方对膝骨关节炎大鼠 MMP-3、MMP-13 及 OPG/RANKL 轴的影响[J]. 中医研究, 2020, 33(3): 73-76. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6910.2019.03.29.

[24] 张宝霞, 张金生, 惠小珊, 等. 补肾化瘀生新方改善缺血缺氧性微环境延缓骨髓间充质干细胞衰老的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(16): 87-92. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20201604.

(收稿日期: 2025-01-23)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.020

罕见病病例

心血管-肾脏-代谢综合征 1 例并文献复习

葛岳鑫, 王磊, 秘红英, 王微微, 袁国强



基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(2017YFC1700500); 河北省重点研发计划项目

中医药创新专项(223777120D)

作者单位: 050091 石家庄, 河北以岭医院心血管病科/国家中医药管理局中医络病学重点学科

通信作者: 袁国强, E-mail: m13223401927@163.com

【摘要】 报道 1 例心血管-肾脏-代谢综合征患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 心血管-肾脏-代谢综合征; 完全血运重建; 震波球囊; 通心络

【中图分类号】 R54; R256.22

【文献标识码】 B

A case report of Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome and literature review Ge Yuexin, Wang Lei, Bi Hongying, Wang Weiwei, Yuan Guoqiang. Department of Cardiology, Yiling Hospital, Hebei, Shijiazhuang 050091, China
Funding program: National Key Research and Development Plan "Research on Modernization of Traditional Chinese Medicine" (2017YFC1700500); Hebei Province Key R&D Plan Project Traditional Chinese Medicine Innovation (223777120D)
Corresponding author: Yuan Guoqiang, E-mail: m13223401927@163.com

【Abstract】 This paper reports a case of a patient with cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome and reviews the relevant literature.

【Key words】 Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome; Complete revascularization; Shockwave balloon; Tongxinluo capsule

患者, 女, 61 岁, 主因“活动后胸闷、气短 4 年, 加重 3 d”于 2024 年 11 月入院。患者 4 年前活动后出现胸闷、气短, 伴心悸、乏力, 持续约 10 min 可缓解, 曾在外院诊断冠心病, 并规律应用抗血小板、调脂药物治疗, 上述症状仍间断发作。3 d 前患者于活动后再次出现上述症状, 发作次数较前增加, 伴乏力、恶心、呕吐, 呕吐物为胃内容物。既往高血压 20 余年, 2 型糖尿病 10 余年, 肾功能不全 1 年, 肾结石外科手术史 7 年。查体: BP 160/86 mmHg, P 71 次/min, BMI 30.7 kg/m²。心肺听诊未见异常, 双下肢轻度凹陷性水肿, 舌暗淡有瘀点, 苔薄白, 脉沉涩。实验室检查: Hb 104 g/L, PLT 237×10⁹/L; TC 3.82 mmol/L, TG 3.90 mmol/L, LDL-C 1.87 mmol/L, FPG 10.50 mmol/L; BNP 169.8 ng/L; SCr(氧化酶法) 130.8 μmol/L, UA 563.6 μmol/L, eGFR 22.91 ml·min⁻¹·1.73m⁻²。心电图: 窦性心律, I、II、III、aVL、aVF、V2~V9 导联 ST 段轻度压低, T 波倒置。心脏彩色超声: LVEF 67%, 室间隔增厚, 主动脉瓣及二、三尖瓣轻度反流。双肾与肾血管彩色超声: 左肾体积小, 双肾动脉血流阻力指数增高, 左肾动脉狭窄。临床诊断为心血管-肾脏-代谢综合征。

入院后依据《经皮冠状动脉介入治疗指南(2025)》^[1]推荐给予双联抗血小板、调脂、扩血管等药物治疗, 同时口服通心络胶囊 4 粒(0.26 g/粒), 每日 3 次。入院第 2 日冠状动脉造影显示: 冠状动脉分布呈右优势型, 冠状动脉走行区可见钙化影, 左

主干远段狭窄 70%, 累及前降支、回旋支开口。前降支开口至中段狭窄 80%; 回旋支开口至远段狭窄 60%; 右冠状动脉近段至中段第二转折处狭窄 85%; 左室后支开口狭窄 50%。同时行肾动脉造影: 右肾动脉未见狭窄; 左肾动脉近段狭窄 95%。遂行介入手术, 于右冠状动脉置入 2.7 mm×28 mm、3.0 mm×28 mm 海利欧斯药物洗脱支架各 1 枚, 于左肾动脉开口置入 4.0 mm×10 mm 赛诺药物洗脱支架。术后 2 个月于左主干至前降支近段应用 2.75 mm×12 mm SONICO-CX 一次性使用冠状动脉血管内冲击导管预处理钙化病变, 于左主干至前降支中段分别依次置入 3.0 mm×19 mm、2.5 mm×14 mm、2.5 mm×36 mm 吉威药物涂层支架各 1 枚。术后患者胸闷不适不再发作、血压得到有效控制。复查血清 SCr 第 1 日 126.6 μmol/L, 第 2 日 116.9 μmol/L, 第 3 日 114.4 μmol/L。出院后规律双联抗血小板聚集调脂、降压、降糖, 并联合通心络治疗, 随访 1 年患者未再出现胸闷、气短症状, 血压控制良好, 肾功能未进一步恶化。

讨论 心血管-肾脏-代谢(cardiovascular-kidney-metabolic, CKM)综合征于 2023 年被提出, 其定义为由肥胖、糖尿病、慢性肾脏病和心血管疾病(包括心力衰竭、心房颤动)之间的病理生理相互作用导致的全身性疾病^[2]。这一概念问世以来, 全球范围的流行病学数据显示 CKM 综合征已成为不容忽视的公共卫生问题, 总体患病率高达 88%, 本病以多器官损伤的恶性循环为核心特征, 已成为全球居民全因死亡及心、肾

疾病死亡的主要基础性病因^[3],但在临床诊疗过程中容易被作为单独疾病进行治疗。CKM 综合征的病因尚未完全明确,目前认为功能障碍性肥胖、胰岛素抵抗是本病发生的始动核心因素,高血压、高血糖、血脂异常、遗传易感性、老龄化等因素共同作用,其中尤以腹型肥胖与“高血压-糖尿病”协同作用是推动本病进展的关键。神经激素调节失衡和血流动力学紊乱相互作用引起全身慢性炎症反应,进一步加重代谢异常;“心肾轴”双向损伤与代谢异常形成恶性循环,氧化应激、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)异常激活产生多种有害物质导致血管收缩、纤维化等病理过程引起心、肾主要器官功能障碍^[4]。CKM 综合征依据危险因素和临床症状按照严重程度划分为 5 期^[5],早期(第 0~2 期)以肥胖、口干、头晕等代谢异常症状为主,伴随微量白蛋白尿等亚临床改变;晚期(第 3~4 期)出现胸闷、水肿、少尿等心肾损害症状,危重者可见呼吸困难、意识障碍。

结合患者临床症状、合并心血管临床疾病及慢性肾衰竭诊断为 CKM 综合征 4b 期,其冠状动脉与肾动脉共病伴有严重钙化极为罕见,其相关治疗更是没有先例可循。Ostrominski 等^[6]研究发现,与单纯心力衰竭患者相比,伴有 3 种 CKM 共病的患者发生心血管死亡或心力衰竭加重的风险最高。因此,本例患者主要治疗目标为动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)。综合运用各种治疗手段处理与心血管、肾脏和代谢性疾病相关的合并症可发挥协同效应,可有效改善患者预后^[7]。

该患者入院时存在心力衰竭,同时合并多种心血管疾病危险因素,反复发作胸闷症状,患者体质较差,患者家属对外科治疗意愿不强,因此行冠状动脉介入治疗是其合理选择。此外,动脉粥样硬化性肾动脉狭窄多见于合并多种心血管疾病危险因素的老年人,《肾动脉狭窄的诊断和处理中国专家共识》^[8]明确了肾动脉狭窄的介入适应证。结合本患者左肾动脉狭窄、肾功能不全、严重高血压且血压不易控制等特点,肾动脉介入指征明确。对于冠状动脉左主干合并多支钙化病变伴有肾动脉狭窄患者均需介入治疗,在介入手术过程中震波球囊处理冠状动脉钙化病变支架置入联合肾动脉支架“一站式”手术鲜见报道。本例患者冠状动脉 Agatston 评分为 1 017.27 分,提示冠状动脉钙化严重,且介入术中预处理病变时球囊膨胀不良,即时启用震波球囊处理钙化斑块,血管内碎石技术特有的声压力波技术能安全地碎裂深层钙化,同时保护血管内膜,其斑块修饰效果经光学相干断层扫描(OCT)证实比机械旋磨更具均匀性^[9]。

现代药理研究证明,通心络具备保护血管内皮细胞,抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移,稳定动脉粥样硬化斑块等作用,并且能有效降低心血管事件发生风险^[10]。在本例患者的治疗中,通心络的应用实现了多重获益:一是与血管内碎石技术形成协同效应,共同促进血运重建效果;二是缓解“脉络细急”引发的血管痉挛,有效预防了介入术中无复流及围术期血管痉挛的发生^[11],保障了手术安全;三是在长期随访中,通心络与西药联合使用有效维护了肾功能稳定,患者术后血清肌酐逐步下降并维持在安全水平,随访 1 年肾功能未进一步恶化,胸闷、气短

症状未再发作,血压控制良好,证明了该中西医结合方案的有效性、安全性。

CKM 综合征在血压控制、调整血糖、血脂管理等方面强调综合用药来达到减少心血管事件及降低死亡率的目标,但是目前综合西药治疗在心血管疾病治疗上仍存在较高的再发心血管事件风险。本病例报道表明,对于 CKM 综合征复杂病例,震波球囊技术结合络病理论指导下的中西医结合治疗方案,可有效保护患者受损的肾功能、缓解症状、改善预后。

参考文献

- [1] 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. 经皮冠状动脉介入治疗指南(2025)[J]. 中华心血管病杂志, 2025, 53(7):16-44. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20250422-00302.
- [2] Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: A presidential advisory from the American Heart Association[J]. Circulation, 2023, 148(20):1606-1635. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001184.
- [3] Francis A, Harhay MN, Ong ACM, et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: An international consensus[J]. Nat Rev Nephrol, 2024, 20(7):473-485. DOI: 10.1038/s41581-024-00820-6.
- [4] Liu C, Yang M, Li L, et al. A glimpse of inflammation and antiinflammation therapy in diabetic kidney disease[J]. Front Physiol, 2022, 13:909569. DOI:10.3389/fphys.2022.909569.
- [5] 《中国心血管病研究》杂志编辑委员会,中国未来研究会未来生物医学工程分会心肾代谢性疾病防治学组,夏经钢,等.心血管-肾脏-代谢综合征患者的综合管理中国专家共识[J].中国心血管病研究, 2025, 23(3):193-228. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2025.03.001.
- [6] Ostrominski JW, Thierer J, Claggett BL, et al. Cardio-renal-metabolic overlap, outcomes, and dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction[J]. JACC Heart Fail, 2023, 11(11):1491-1503. DOI:10.1016/j.jchf.2023.05.015.
- [7] Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: A review of the evidence[J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1):195. DOI: 10.1186/s12933-023-01937-x.
- [8] 蒋雄京,邹玉宝. 肾动脉狭窄的诊断和处理中国专家共识[J].中国循环杂志, 2017, 32(9):835-844. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.09.002.
- [9] Riley RF, Patel MP, Abbott JD, et al. SCAI expert consensus statement on the management of calcified coronary lesions[J]. Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions, 2024, 3(2):101259. DOI:10.1016/j.jscai.2023.101259.
- [10] Yang Y, Li X, Chen G, et al. Traditional chinese medicine compound (Tongxinluo) and clinical outcomes of patients with acute myocardial infarction: The CTS-AMI randomized clinical trial[J]. JAMA, 2023, 330(16):1534-1545. DOI: 10.1001/jama.2023.19524.
- [11] 贾振华,杨跃进.中药通心络防治急性 ST 段抬高型心肌梗死心肌无再流中国专家共识(2022 年)[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(7):675-682. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.07.002.

(收稿日期:2025-12-09)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.021

罕见病例

高负荷恶性乳腺叶状肿瘤并发持续炎性反应-免疫抑制-分解代谢综合征 1 例

梁芷瑜, 王友球, 成海春, 王艺斌, 林卓莹

作者单位: 518100 广东深圳, 深圳市中西医结合医院甲乳外科

通信作者: 王友球, E-mail: wangyouqiu75@163.com



【摘要】 报道 1 例高负荷恶性乳腺叶状肿瘤 (PTB) 并发持续炎性反应-免疫抑制-分解代谢综合征 (PICS) 患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 乳腺叶状肿瘤, 高负荷; 持续炎性反应-免疫抑制-分解代谢综合征; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R737.9; R730.6 【文献标识码】 B

One case of high-burden malignant phyllodes tumor of the breast complicated by persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome Liang Zhiyu, Wang Youqiu, Cheng Haichun, Wang Yibin, Lin Zhuojun.

Department of Thyroid and Breast Surgery, Shenzhen Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Guangdong, Shenzhen 518100, China

Corresponding author: Wang Youqiu, E-mail: wangyouqiu75@163.com

【Abstract】 We report the clinical data of a patient diagnosed with high-burden malignant phyllodes tumor of the breast (PTB) complicated by persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome (PICS), along with a review of relevant literature.

【Key words】 Phyllodes tumor of the breast, high-burden; Persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome; Diagnosis; Treatment

患者, 女, 39 岁, 因“右乳肿物进行性增大 1 年, 伴破溃流脓、发热、消瘦 1 个月余”于 2024 年 5 月 20 日入院。患者 2023 年发现右乳肿物, 约拳头大小, 未明确治疗, 1 年后肿物增长至西瓜大小, 体质量下降约 5 kg, 2024 年 4 月肿物表面出现破溃流脓, 伴反复发热、食欲减退、消瘦, 遂入院。查体: T 38.4°C, P 112 次/min, R 20 次/min, BP 102/72 mmHg。身高 165 cm, 体质量 51 kg, BMI 18.7 kg/m²。右乳可见巨大肿物, 大小约 30 cm×25 cm×15 cm, 质硬, 肿物中央区 20 cm×10 cm 范围破溃, 伴血性脓液, 腋窝未触及肿大淋巴结 (图 1A、B)。血常规: RBC 3.40×10¹²/L, Hb 74 g/L, WBC 23.71×10⁹/L, N 21.66×10⁹/L, 中性粒细胞百分比 91.4%, 单核细胞计数 0.80×10⁹/L, 淋巴细胞计数 0.70×10⁹/L, 淋巴细胞百分比 5.2%, 嗜酸性粒细胞计数 0; hs-CRP 115.20 mg/L; 钾 3.09 mmol/L, 氯 107.7 mmol/L, TP 52.3 g/L, Alb 21.9 g/L, Glb 30.4 g/L。脓液培养出金黄色葡萄球菌和纹带棒状杆菌。右乳彩色超声提示: 右乳混合回声肿块, 大小无法测量, 边界尚可, 内以实性为主, 可见液性暗区, BI-RADS 4c 类。胸部 CT 提示: 右乳明显增大, 内部密度不均, 边界不清, 肿块与邻近胸大肌界限不清 (图 2A、B)。因肿瘤负荷大, 皮肤破溃流血, 未行钼靶及 MR 检查。

初步考虑右乳恶性叶状肿瘤, 因肿瘤持续进展伴感染, 合并发热、贫血、低蛋白血症、电解质紊乱等并发症。入院后予头孢哌酮钠舒巴坦钠、甲硝唑双联治疗, 并输注红细胞悬液、白蛋

白、纠正电解质紊乱等对症处理, 疗效欠佳, 仍有反复发热, 体质量持续下降。行多学科诊疗协作组 (MDT) 讨论, 拟择期手术治疗, 减轻肿瘤负荷。5 月 23 日于全麻下行右乳单纯乳房切除术, 完整切除肿瘤质量约 950 g, 术后当天发热消退。术后第 2 天再次出现低热 (37.7°C)、咳嗽等症状, 胸部 CT 提示双肺多发炎性病灶及双侧胸腔少量积液, 予抗炎治疗, 1 d 后体温恢复正常。手术标本病理回报示: 右乳恶性叶状肿瘤, 肿瘤大小 28 cm×19 cm×12 cm, 局灶肿瘤呈分叶状, 由良性上皮和间质成分构成, 部分区域肿瘤细胞高度丰富, 中至重度细胞多形性, 热点区核分裂象多见, 约 12 个/10HPF (10 倍高倍镜视野), 肿瘤侵犯周围脂肪组织, 可见大片坏死, 乳头未累及, 与皮肤界限不清 (图 3A、B)。免疫组化结果: ER (腺体强弱不等+), PR (腺体强弱不等+), Ki-67 (约 15%+), CK (上皮+), CK5/6 (肌上皮+), P63 (肌上皮+)。遂诊断恶性乳腺叶状肿瘤并发持续炎性反应-免疫抑制-分解代谢综合征。术后 10 d 切口愈合良好, 复查 WBC 7.56×10⁹/L, Hb 114 g/L, N 4.30×10⁹/L, 中性粒细胞百分比 56.9%, 淋巴细胞计数 2.88×10⁹/L, 淋巴细胞百分比 38.2%; TP 69.8 g/L, Alb 37.80 g/L, Glb 32.00 g/L, 钾 4.45 mmol/L, 予出院。术后 1 个月体质量增加 5 kg, 营养状态正常。术后 6 个月随访患者未见肿瘤复发, 美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体力状况评分 0 分, 日常生活能力恢复至病前水平。



图 1 患者右乳巨大肿物伴破溃

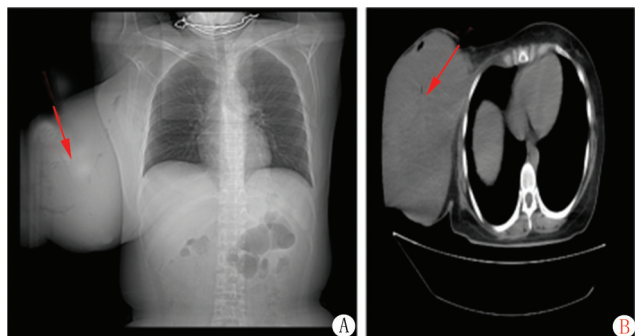
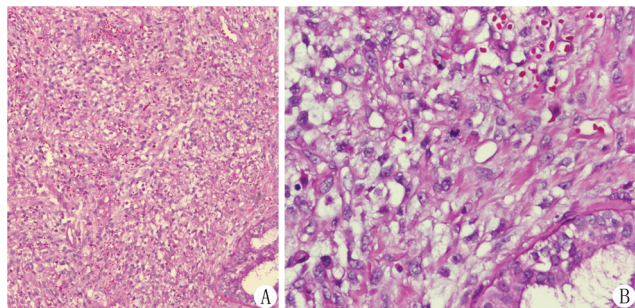


图 2 患者术前胸部 CT 图像



注: A.×50; B.×200。

图 3 患者右乳肿物病理学表现(HE 染色)

讨论 乳腺叶状肿瘤(phyllodes tumor of the breast, PTB)是一种少见的特殊类型的乳腺肿瘤, 占有所有乳腺肿瘤的 0.3%~1.0%^[1], 单侧乳房质地较硬、生长迅速的较大瘤体常提示为恶性 PTB。本例患者符合恶性 PTB 的临床表现, 术后病理亦证实为恶性 PTB。恶性 PTB 很少发生远处转移, 不适合用液体活检指标评估肿瘤负荷。肿瘤直径和肿瘤数目是实体瘤形态学上评估预后最主要的 2 个变量。Sasaki 等^[2]从肿瘤形态学角度提出评估肿瘤负荷方式, 即肿瘤负荷评分(TBS)²=肿瘤最大直径²+肿瘤数目²。本例患者肿瘤直径约 30 cm, 远超临床常见 5~10 cm 范围, 属高负荷肿瘤, 为后续并发症的发生奠定病理基础。

持续炎症反应-免疫抑制-分解代谢综合征(persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome, PICS)是

指部分严重创伤患者存在反复感染、免疫抑制和营养状况差的临床表现, 是由 Gentile 等^[3]在 2012 年首次发现并提出的概念, 最初用于解释慢性危重症(chronic critical illness, CCI)的潜在病理生理机制^[4]。Gentile 等^[3]根据 PICS 的临床特点总结出以下诊断标准: (1) 住院时间>14 d; (2) 持续炎症反应: CRP>1.5 mg/L; (3) 免疫抑制: 淋巴细胞计数<0.80×10⁹/L; (4) 分解代谢: 血清 Alb<30 g/L, 肌酐/身高指数<80%, 体质量下降>10%或 BMI<18 kg/m²。随着研究的深入, PICS 的诊断指标亦在变化, 主要突出炎症反应和分解代谢的核心指标^[5]。本例患者病程长达 1 年, 肿瘤破溃后合并反复发热、营养不良、消瘦等恶病质表现, 实验室检查示 CRP 升高、淋巴细胞减少、Alb 降低, 符合 PICS 诊断标准。PICS 主要在外科术后、脓毒症、晚期肿瘤等危重症患者的研究报道较多^[6], 而早期高负荷恶性肿瘤患者并发 PICS 的报道罕见, 本病例为该领域提供了重要临床依据。

本例患者 PICS 的主要诱发原因包括肿瘤高负荷、高代谢及长期破溃等相关因素。肿瘤损伤触发炎症反应与免疫激活, 进而导致高分解代谢、营养不良, 分解代谢又减弱免疫球蛋白的合成抑制免疫, 持续炎症反应-免疫抑制-分解代谢三者互为因果形成恶性循环^[7]。PICS 的治疗主要集中在克服免疫抑制、抗代谢治疗、营养支持等方式上^[8-9]。然而, 肿瘤患者并发 PICS 的特殊性在于其紊乱的内环境为肿瘤细胞的生长提供了适宜的环境, 促进其增殖、逃避程序性死亡、维持炎症反应状态并削弱药物的疗效。高负荷恶性 PTB 的治疗需兼顾“打破 PICS 循环”与“肿瘤根治”。本例患者入院后优先给予抗炎、抗代谢、营养支持等治疗后, 但不能缓解病情, 提示病因治疗是关键, 经 MDT 讨论后, 采用“全乳切除+快速减瘤”方案, 无须行前哨淋巴结活检, 以缩短手术时间、控制感染为首要目标。尽管未达 1 cm 安全切缘, 但完整切除肿瘤后患者病情得以控制, 术后 10 d 营养状况恢复至正常水平, 术后 1 个月体质量增加 5 kg, 验证了手术对 PICS 的逆转作用。恶性 PTB 术后复发高危因素包括年龄≤45 岁、肿瘤体积大及切缘阳性^[10]。本例因切缘狭窄, 建议补充放疗以降低复发率, 而术后半年随访患者未见复发。

本病例提示早期高负荷恶性 PTB 可通过慢性炎症反应与代谢紊乱诱发 PICS, 打破了“早期肿瘤并发症少”的传统认知, 拓展了 PICS 的临床谱系, 是临床罕见的复杂病例。高负荷肿瘤合并 PICS, 手术减瘤应先于根治性切缘追求, 以快速逆转内环境紊乱。未来研究可进一步探索 PICS 在早期实体瘤中的发病机制及个体化治疗策略, 为高负荷肿瘤患者的综合管理提供新的思考角度。

参考文献

[1] Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast [J]. *Histopathology*, 2020, 77(2): 181-185. DOI: 10.1111/his.14091.
 [2] Sasaki K, Morioka D, Conci S, et al. The tumor burden score: A new "Metro-ticket" prognostic tool for colorectal liver metastases based on tumor size and number of tumors [J]. *Ann Surg*, 2018, 267(1): 132-141. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002064.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.022

综述

心脏磁共振延迟钆增强在肥厚型心肌病心源性猝死风险分层中的临床应用研究进展

汪莉莉综述 赵蕾审校

基金项目: 国家重点研发计划项目(2024YFC2417504); 国家自然科学基金资助项目(82471929, 82071875); 北京市自然科学基金资助项目(7222302)

作者单位: 100029 北京, 首都医科大学附属北京安贞医院影像科

通信作者: 赵蕾, E-mail: s2006430@126.com



【摘要】 肥厚型心肌病(HCM)是最常见的遗传性心肌病之一,也是心源性猝死(SCD)的重要病因。心脏磁共振延迟钆增强(LGE)成像可无创评估心肌纤维化,已被广泛用于HCM患者的SCD风险分层。文章围绕HCM患者SCD风险评估的研究进展,重点综述LGE的预后价值及其在风险评估中的争议与挑战,旨在为LGE在临床实践中的规范化应用及个体化风险分层提供参考。

【关键词】 肥厚型心肌病;心源性猝死;延迟钆增强成像;心脏磁共振

【中图分类号】 R542.2;R445.2 **【文献标识码】** A

Clinical applications and research progresses of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance for sudden cardiac death risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy Wang Lili, Zhao Lei. Department of Radiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Funding program: National Key Research and Development Program of China (2024YFC2417504); National Natural Science Foundation of China (82471929, 82071875); Beijing Natural Science Foundation (7222302)

Corresponding author: Zhao Lei, E-mail: s2006430@126.com

【Abstract】 Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is one of the most common inherited cardiomyopathies and a major cause of sudden cardiac death (SCD). Late gadolinium enhancement (LGE) on cardiac magnetic resonance enables noninvasive assessment of myocardial fibrosis and has been widely applied in SCD risk stratification among patients with HCM. This review summarizes recent progresses in SCD risk assessment in HCM, with a particular focus on the prognostic value of LGE and the ongoing controversies and challenges associated with its application in clinical risk stratification. The aim of this review is to provide an updated overview to support the standardized clinical utility of LGE and individualized risk stratification in patients with HCM. Future studies, particularly large-scale multicenter prospective investigations, are warranted to further harmonize LGE quantification methods and thresholds, thereby improving the accuracy and clinical generalizability of SCD risk stratification.

【Key words】 Hypertrophic cardiomyopathy; Sudden cardiac death; Late gadolinium enhancement; Cardiac magnetic resonance

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种以心肌异常肥厚为主要形态学特征的常染色体显性遗传病,也是心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)的重要病因之一^[1-3]。植入式心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)是预防SCD的主要手段,但其临床获益高度依赖于准确的风险分层,因此,如何在疾病早期识别SCD高危患者仍是HCM诊疗中的核心难题。心肌纤维化是HCM发生与进展的重要病理基础,与心律失常及SCD风险密切相关^[4]。心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)延迟钆增强(late gadolinium enhancement, LGE)成像可无创评估心肌纤维化,为

SCD风险分层提供了新的影像学依据。近年来,多项研究证实,LGE的存在、负荷及进展与HCM患者的不良预后密切相关^[5-8],但受限于量化方法及阈值界定的差异,其在临床风险评估中的应用仍存在差异。基于上述背景,本文系统综述HCM患者SCD风险评估的研究进展,重点从LGE的预后价值、量化方法、临床争议及未来研究方向等方面进行总结与讨论,以期LGE在HCM患者个体化风险分层及ICD临床决策中的规范化应用提供参考。

1 HCM患者SCD风险分层

基于早期的研究结果,学者们提出了5项SCD的传统危险

因素,包括不明原因晕厥、40 岁以下一级亲属 SCD 史、非持续性室性心动过速 (non sustained ventricular tachycardia, NSVT)、左心室最大壁厚度 ≥ 30 mm 以及运动诱发的异常血压反应^[9]。欧洲早期指南提出,当患者合并 2 项及以上危险因素时推荐 ICD 植入,但后续研究发现,该策略对高危患者的识别能力并未明显优于单一危险因素评估^[10-11]。为提高风险评估水平,欧洲学者进一步提出 HCM Risk-SCD 数学模型,将年龄、最大左心室壁厚度、左心室流出道压差等变量纳入,通过预测 5 年 SCD 风险指导 ICD 植入,并被 2014 年欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 指南采纳^[12]。多项研究证实,该模型在特异度方面表现较好,但其敏感度相对不足,且在不同地域及人群中的预测效能存在明显差异^[13-16]。

随着研究的深入,多项研究一致表明,广泛 LGE (LGE 的左心室心肌质量占比 $\geq 15\%$)、心尖部室壁瘤及左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) $< 50\%$ 均与 SCD 的发生独立相关^[17-19],并被纳入了 2022 年 ESC 和 2024 年美国心脏病学会/美国心脏协会 (American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA) 指南的风险评估框架^[20-21]。然而,不同指南在危险因素整合策略上的差异,亦反映出有风险评估体系在敏感度与特异度之间仍存在权衡。一项基于 774 例 HCM 患者的大样本回顾性研究显示^[7],与 2022 年 ESC 指南相比,2024 年 ACC/AHA 指南在预测 SCD 方面具有更高的敏感度 (0.848 vs. 0.761),但其特异度相对较低 (0.674 vs. 0.762),可能增加 ICD 过度植入的风险。SCD 风险评估在指导 ICD 植入决策及改善 HCM 患者预后方面具有至关重要的临床意义。风险评估不足可能导致高危患者漏诊,而风险评估过度则可能增加装置相关感染、不恰当放电等不必要并发症。因此,如何在现有指南框架下进一步优化风险评估模型,实现对 HCM 患者更为精准的风险分层,仍是临床亟待解决的关键问题。

2 LGE 技术概述

近年来,影像学标志物如 LGE 为风险分层提供了新的视角,其核心在于对心肌纤维化这一关键病理改变的影像学可视化。心肌纤维化是 HCM 发生与进展过程中的关键病理学基础,其定性识别与定量评估对于疾病进程监测及预后风险分层具有重要意义。LGE 成像基于钆对比剂的延迟排空特性,可无创评估心肌纤维化,实现病理改变的影像学可视化。对比剂钆-二乙烯三胺五乙酸可自由通过毛细血管壁,但不能穿透完整的细胞膜。在 HCM 患者中,心肌细胞常被不同程度的胶原纤维取代,伴随心肌细胞排列紊乱及细胞外间隙显著扩大,导致对比剂在细胞外间隙中分布增加且清除延迟,从而在延迟期磁共振成像上表现为局灶或弥漫性高信号区域^[22]。

在实际成像过程中,通常于静脉注射钆对比剂 10~15 min 后进行反转恢复序列扫描,通过调节反转时间以抑制正常心肌信号,从而提高病变心肌与正常组织之间的对比度。该技术能够实现局灶性替代性纤维化的高分辨率可视化,被认为是评估心肌纤维化的“金标准”^[23]。

3 LGE 在 SCD 风险评估中的应用

基于 LGE 对心肌纤维化的可靠识别能力,其在 HCM 患者

SCD 及其他主要不良心血管事件 (major adverse cardiac events, MACEs) 风险评估中的应用日益受到关注,并显示出重要的预后价值。

3.1 定性研究:LGE 的有无与不良预后的相关性 在早期研究中,Greulich 等^[24]对 711 例 HCM 患者进行了中位时间 3.5 年的随访研究。结果显示,在单变量分析中,LGE 的存在与 SCD 终点相关;然而,在校正 LVEF 后,其预测效能不再具有统计学意义。对于心源性死亡等 MACEs,LGE 的存在亦仅在单变量分析中与终点事件相关,而在进一步校正 LVEF 及 NSVT 后,该关联不再显著。上述结果提示,LGE 与不良预后之间的相关性可能在一定程度上受到心功能状态及心律失常等临床因素的影响,其独立预测价值仍存在不确定性。在此基础上,后续更大样本的研究进一步从群体层面验证了 LGE 的存在与不良预后的相关性。另一项纳入 3 770 例 HCM 患者的荟萃分析显示,LGE 的存在与 SCD 等 MACEs 显著相关,提示心肌纤维化在疾病不良转归中具有重要作用^[6]。最近,Siddiqi 等^[25]的荟萃分析进一步证实,LGE 的存在与 SCD 显著相关 ($OR = 3.64, 95\% CI 2.36 \sim 5.61, P < 0.001$),进一步支持了 LGE 作为风险分层影像学标志物的潜在价值。

3.2 定量研究:LGE 负荷与 SCD 风险分层阈值 在定性研究基础上,研究者们进一步聚焦于 LGE 范围的定量评估,并尝试明确其用于风险分层的临界阈值。在一项随访时间长达 10 年的研究中,Greulich 等^[24]通过受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析确定左心室心肌质量中 LGE 占比 5% 为预测 SCD 的最佳临界值,并发现 LGE $> 5\%$ 与约 12 倍的 SCD 风险显著相关。此外,在 LGE $> 5\%$ 的患者中,SCD 的 5 年、10 年及 15 年累积发生率均明显高于总体人群 (5.5% vs. 2.3%; 13.0% vs. 4.8%; 33.3% vs. 15.7%)。Amgad 等^[18]在一项纳入 1 423 例低至中危 HCM 患者的队列研究中,采用限制性立方样条分析确定 15% 为关键阈值,结果显示 LGE $\geq 15\%$ 的患者 SCD 风险约增加了 3 倍,且不受传统风险因素的影响。Todiere 等^[26]在一项多中心、低中危人群的队列研究中,基于 ROC 曲线分析提出 10% 作为风险界值,并发现 LGE $\geq 10\%$ 与约 9 倍的 SCD 风险相关。基于不断积累的循证医学证据,2020 年 AHA/ACC 指南及 2022 年 ESC 指南均将 LGE $\geq 15\%$ 纳入 HCM 患者 SCD 风险分层体系,作为指导 ICD 植入的重要影像学危险因素。然而,现有研究提示 SCD 风险并非仅在 LGE 达到 15% 后才显著增加,较低程度的 LGE 负荷同样可能带来不可忽视的猝死风险,其在风险分层中的潜在价值仍有待进一步系统研究。

3.3 特征研究:LGE 的空间分布特征与预后差异 近年来,除范围外,LGE 的空间分布特征亦逐渐受到关注。既往影像学研究表明,HCM 患者的 LGE 并非随机分布,而是具有相对特异的解剖学模式,其中,右心室插入部是最常见的受累部位,其形成与局部较高的机械应力相关^[27-28],但目前针对其预后意义的研究仍相对有限。此外,尽管在 HCM 中,LGE 主要分布于心肌中层,但在一项队列研究中,Maron 等^[29]报道至少 33% (67/202) 的患者存在心内膜下受累的 LGE 模式,提示该分布类型并不少

见。在此基础上, Yang 等^[30] 在一项回顾性队列研究中发现, 在 LGE<15% 的 HCM 患者中, 心内膜下分布的 LGE 与 MACEs 的发生独立相关, 这一发现提示即便在纤维化总体负荷较低的人群中, LGE 特定的分布特征仍具有重要的风险分层价值, 为进一步优化现有 SCD 风险评估模型提供了新的研究方向。

4 LGE 定量评估在 SCD 风险分层中的研究现状

在明确 LGE 的重要预测价值后, 如何准确、可重复地量化成为影响其临床应用的关键问题。关于 LGE 的定量评估, 目前主要包括视觉评估法、半自动灰阶阈值法及全宽半高 (full width at half maximum, FWHM) 法等。不同量化方法在操作流程、重复性及适用性方面各具特点, 也由此导致定量结果存在显著差异。

视觉评估法主要依赖观察者对 LGE 范围的主观判断, 通过目测方式估计强化区域, 其操作简便, 适用于临床快速评估, 在早期研究及常规临床实践中应用较为广泛。然而, 其结果受阅片经验影响较大, 观察者内和观察者间一致性相对较低^[31], 难以作为精确量化工具应用于风险分层研究。半自动灰阶阈值法则以非强化心肌作为正常参考区域, 根据其平均信号强度并设定高于该值若干倍标准差 (standard deviation, SD) 的阈值, 对强化区域进行半自动识别和定量, 是目前应用最为广泛的方法之一。在 HCM 患者中, 目前应用最多的是 2 SD 法和 6 SD 法。但即使在同一研究中, 不同阈值设定对结果影响显著: 较低阈值 (如 2 SD) 可能高估纤维化范围, 而较高阈值 (如 6 SD) 则可能低估病变程度。因此, 不同研究之间由于阈值选择差异, 导致 LGE 负荷结果存在较大差异^[32]。FWHM 法除需选取正常参考心肌外, 还需在强化区域内确定最大信号强度, 并通常以该最大值的一半作为阈值界定 LGE。该方法具有较好的重复性, 在心肌梗死等以局灶性瘢痕为主要表现的疾病中应用较为广泛^[31,33]。然而, 该方法依赖于左心室内存在信号强度明显高于周围心肌的局灶性高信号核心区, 而在多数 HCM 患者中, LGE 往往呈斑片状或弥漫性分布, 边界欠清晰, 导致其在实际应用中受到一定限制。

近期, Gavrysh 等^[34] 在 98 例慢性心肌梗死 (chronic myocardial infarction, CMI)、91 例 HCM 及 96 例炎性心肌病 (inflammatory heart disease, IHD) 患者中, 比较了视觉评估法、半自动灰阶阈值法 (2~6 SD) 及 FWHM 法的一致性。结果显示, 在 CMI 患者中, FWHM 法的一致性最高; 而在 HCM 及 IHD 患者中, 半自动灰阶阈值法中的 5 SD 及 6 SD 方法一致性更佳。上述结果提示, 不同 LGE 定量方法在技术原理及适用人群方面各具特点, 应结合具体临床情境进行合理选择。

对于 HCM 患者而言, 尽管当前指南已将 LGE \geq 15% 作为 SCD 风险分层的重要危险因素, 但并未对具体的量化方法作出统一推荐。既往研究多将半自动量化结果与视觉评估结果进行比较, 尚未形成一致结论, 且对不同方法预后价值的研究仍较有限。Harrigan 等^[32] 在 201 例 HCM 患者中分别采用视觉评估法及半自动灰阶阈值法中的 2 SD、4 SD 和 6 SD 量化 LGE, 结果发现随着阈值升高, LGE 范围逐级减小, 其中 6 SD 法所得结果与视觉评估最为接近, 二者一致性最高。Mikami 等^[31] 进

步比较了视觉评估法、2~6 SD 灰阶阈值法及 FWHM 法, 发现不同方法量化的 LGE 范围差异显著, 其中以 3 SD 法量化的 LGE 范围与视觉评估结果的相关性最高。为进一步阐明 LGE 的组织学基础, 研究者对不同量化方法所得的 LGE 结果进行了病理学对照分析。Moravsky 等^[35] 发现, 采用 4 SD 和 5 SD 法量化的 LGE 范围与总体纤维化负荷的相关性最强, 而使用 10 SD 法所得的 LGE 范围则更能反映替代性纤维化。Moon 等^[36] 在 1 例接受心脏移植的 28 岁男性 HCM 患者的离体心脏中, 通过组织学分析证实, 采用 2 SD 法量化的 LGE 范围与胶原纤维含量呈显著正相关 ($r=0.70, P<0.001$), 为 LGE 量化的病理学意义提供了直接证据。在预后评估方面, 尽管多项研究一致表明, 不同方法量化的 LGE 范围均与 HCM 患者的不良临床结局独立相关, 但针对各方法预后效能的直接比较仍然有限。既往研究显示, 采用 2 SD、3 SD、4 SD、5 SD 及 6 SD 法量化的 LGE 范围在多因素分析中均与不良预后相关^[7,24,37-38]; 相比之下, FWHM 法量化的 LGE 范围仅在单因素分析中与预后相关, 在进一步校正 LVEF<50% 后, 其预测效能不再显著^[19]。

基于上述研究证据, 尽管 LGE 定量在 HCM 风险分层中具有重要临床价值, 但不同量化方法在结果一致性、病理学对应及预后预测效能方面仍存在明显差异, 缺乏统一标准。这一现状在一定程度上限制了 LGE 在临床实践和指南推荐中的进一步应用, 也提示有必要对不同量化方法进行系统比较与优化, 以提高其在 SCD 风险评估中的可重复性和临床实用性。

5 小结与展望

早期、精准 SCD 风险分层是指导 HCM 患者 ICD 临床决策的核心环节。LGE 作为无创评估心肌纤维化的重要影像学标志, 在 SCD 风险预测中展现出重要价值。然而, 现有 LGE 量化方法尚未统一, 不同方法所得结果的可比性和临床适用性仍存在争议。未来研究亟需依托多中心、前瞻性队列对 LGE 的最佳量化方法及阈值进行系统验证, 同时推动自动化、标准化 LGE 定量工具的开发, 进一步探索 LGE 与其他影像学参数及生物标志物的联合应用, 以提高 HCM 患者 SCD 风险分层的准确性与临床可推广性。

参考文献

- [1] Maron BJ. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy[J]. N Engl J Med, 2018, 379(7):655-668. DOI: 10.1056/NEJMc1812159.
- [2] Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Paradigm of sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy[J]. Circ Res, 2019, 125(4):370-378. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315159.
- [3] Monda E, Limongelli G. Integrated sudden cardiac death risk prediction model for patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Circulation, 2023, 147(4):281-283. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063019.
- [4] Matthia EL, Setteducato ML, Elzeneini M, et al. Circulating biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(23):e027618. DOI: 10.1161/jaha.122.027618.
- [5] Greulich S, Seitz A, Herter D, et al. Long-term risk of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: A cardiac magnetic

- resonance outcome study [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021, 22(7) :732-741. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa423.
- [6] He D, Ye M, Zhang L, et al. Prognostic significance of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Heart Lung*, 2018, 47(2) :122-126. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2017.10.008.
- [7] Wang J, Yang S, Ma X, et al. Assessment of late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy improves risk stratification based on current guidelines [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(45) :4781-4792. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad581.
- [8] Tang Y, Chen X, Zhao K, et al. Serial myocardial fibrosis assessments predict outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2026. DOI: 10.1016/j.jcmg.2026.01.008.
- [9] Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142 (6) : e153-203. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.10.020.
- [10] Maron BJ, Shen WK, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(6) : 365-373. DOI:10.1056/nejm200002103420601.
- [11] Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Evolution of risk stratification and sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: Twenty years with the implantable cardioverter-defibrillator [J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18(6) : 1012-1023. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.01.019.
- [12] Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2014. DOI:10.1093/eurheartj/ehu284.
- [13] Liu J, Wu G, Zhang C, et al. Improvement in sudden cardiac death risk prediction by the enhanced American College of Cardiology/American Heart Association strategy in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(10) : 1658-1663. DOI:10.1016/j.hrthm.2020.04.017.
- [14] Oliveira Antunes M, Fernandes F, Arteaga-Fernandez E, et al. Validation of ACC/AHA and ESC sudden cardiac death risk guidelines in diverse hypertrophic cardiomyopathy cohort: Stratification HCM study [J]. *Glob Heart*, 2024, 19(1) :94. DOI:10.5334/gh.1380.
- [15] Choi YJ, Kim HK, Lee SC, et al. Validation of the hypertrophic cardiomyopathy risk-sudden cardiac death calculator in Asians [J]. *Heart*, 2019, 105 (24) : 1892-1897. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315160.
- [16] Wang J, Zhang Z, Li Y, et al. Variable and limited predictive value of the european society of cardiology hypertrophic cardiomyopathy sudden-death risk model: A Meta-analysis [J]. *Can J Cardiol*, 2019, 35(12) :1791-1799. DOI:10.1016/j.cjca.2019.05.004.
- [17] Maron MS, Rowin EJ, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: The newest high-risk phenotype [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, 21(12) :1351-1352. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa277.
- [18] Amgad M, Pejman RG, Smedira NG, et al. Late Gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy and preserved systolic function [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(8) : 857-870. DOI:10.1016/j.jacc.2018.05.060.
- [19] Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Heart*, 2014, 100(23) :1851-1858. DOI:10.1136/heartjnl-2013-305471.
- [20] Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(40) :3997-4126. DOI:10.1093/eurheartj/ehac262.
- [21] Ommen SR, Ho CY, Asif IM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the management of hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 83(23) :2324-2405. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.02.014.
- [22] Nazarian S, Bluemke DA, Lardo AC, et al. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2005, 112(18) : 2821-2825. DOI:10.1161/circulationaha.105.549659.
- [23] Weng Z, Yao J, Chan RH, et al. Prognostic value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(12) :1392-1402. DOI:10.1016/j.jcmg.2016.02.031.
- [24] Greulich S, Seitz A, Herter D, et al. Long-term risk of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: A cardiac magnetic resonance outcome study [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021, 22(7) :732-741. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa423.
- [25] Siddiqi AK, Maniya MT, Bilén O, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging for non-sustained ventricular tachycardia and sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: A meta-analysis [J]. *Eur Radiol*, 2026, 36(2) :1158-1169. DOI: 10.1007/s00330-025-11961-y.
- [26] Todiere G, Nugara C, Gentile G, et al. Prognostic role of late gadolinium enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy and low-to-intermediate sudden cardiac death risk score [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124(8) :1286-1292. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.07.023.
- [27] Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, et al. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: An expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(3) :280. DOI: 10.1093/ehjci/jeu291.
- [28] Freed BH, Gomberg-Maitland M, Chandra S, et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts clinical worsening in patients with pulmonary hypertension [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012, 14(1) :11. DOI: 10.1186/1532-429x-14-11.

- [29] Maron MS, Appelbaum E, Harrigan CJ, et al. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circ Heart Fail*, 2008, 1(3): 184-191. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.768119.
- [30] Yang S, Zhao K, Yang K, et al. Subendocardial involvement as an underrecognized LGE subtype related to adverse outcomes in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2023, 16(9): 1163-1177. DOI: 10.1016/j.jcmg.2023.03.011.
- [31] Mikami Y, Kolman L, Joncas SX, et al. Accuracy and reproducibility of semi-automated late gadolinium enhancement quantification techniques in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2014, 16(1): 85. DOI: 10.1186/s12968-014-0085-x.
- [32] Harrigan CJ, Peters DC, Gibson CM, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Quantification of late gadolinium enhancement with contrast-enhanced cardiovascular MR imaging [J]. *Radiology*, 2011, 258(1): 128-133. DOI: 10.1148/radiol.10090526.
- [33] Jones RE, Zaidi HA, Hammersley DJ, et al. Comprehensive phenotypic characterization of late gadolinium enhancement predicts sudden cardiac death in coronary artery disease [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2023, 16(5): 628-638. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.10.020.
- [34] Gavrysh J, Reisdorf P, Hadler T, et al. Reproducibility of late gadolinium enhancement quantification techniques in ischemic and non-ischemic heart diseases (ReLate study) [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2025, 12: 1621292. DOI: 10.3389/fcvm.2025.1621292.
- [35] Moravsky G, Ofek E, Rakowski H, et al. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: Accurate reflection of histopathological findings by CMR [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(5): 587-596. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.09.018.
- [36] Moon JC, Reed E, Sheppard MN, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(12): 2260-2264. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.035.
- [37] Aquaro GD, Grigoratos C, Bracco A, et al. Late Gadolinium enhancement-dispersion mapping: A new magnetic resonance imaging technique to assess prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and low-intermediate 5-year risk of sudden death [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(6): e010489. DOI: 10.1161/circimaging.120.010489.
- [38] Avanesov M, Münch J, Weinrich J, et al. Prediction of the estimated 5-year risk of sudden cardiac death and syncope or non-sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy using late gadolinium enhancement and extracellular volume CMR [J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(12): 5136-5145. DOI: 10.1007/s00330-017-4869-x.

(收稿日期: 2026-01-26)

(上接 621 页)

- [3] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: A common syndrome and new horizon for surgical intensive care [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(6): 1491-1501. DOI: 10.1097/TA.0b013e318256e000.
- [4] Chadda KR, Blakey EE, Davies TW, et al. Risk factors, biomarkers, and mechanisms for persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PICS): A systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2024, 133(3): 538-549. DOI: 10.1016/j.bja.2024.03.038.
- [5] Nakamura K, Ogura K, Nakano H, et al. C-reactive protein clustering to clarify persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(3): 437-443. DOI: 10.1007/s00134-019-05851-3.
- [6] Efron PA, Mohr AM, Bihorac A, et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism and the development of chronic critical illness after surgery [J]. *Surgery*, 2018, 164(2): 178-184. DOI: 10.1016/j.surg.2018.04.011.
- [7] Chadda KR, Puthuchery Z. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PICS): A review of definitions, potential therapies, and research priorities [J]. *Br J Anaesth*, 2024, 132(3): 507-518. DOI: 10.1016/j.bja.2023.11.052.
- [8] Zhang J, Luo W, Miao C, et al. Hypercatabolism and anti-catabolic therapies in the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 941097. DOI: 10.3389/fnut.2022.941097.
- [9] Xiong D, Geng H, Lv X, et al. Inflammatory response and anti-inflammatory treatment in persistent inflammation-immunosuppression-catabolism syndrome (PICS) [J]. *J Inflamm Res*, 2025, 18: 2267-2281. DOI: 10.2147/JIR.S504694.
- [10] Ditsatham C, Chongruksut W. Phyllodes tumor of the breast: Diagnosis, management and outcome during a 10-year experience [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 7805-7811. DOI: 10.2147/CMAR.S215039.

(收稿日期: 2025-07-16)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.023

综 述

化疗相关认知功能障碍研究进展

苗晨综述 钱军,徐渴阳,刘强审校



基金项目:贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2020]4Y076号)

作者单位:999078 澳门,澳门科技大学中医药学院(苗晨、徐渴阳);213161 南京,南京中医药大学附属医院肿瘤科(钱军);

550001 贵阳,贵州中医药大学第一附属医院(刘强)

通信作者:钱军,E-mail:jun_qian@njucm.edu.cn;徐渴阳,E-mail:kxyu@must.edu.mo

【摘要】 化疗相关认知功能障碍(CRCI)俗称“化疗脑”,是恶性肿瘤患者接受化疗后常见的中枢神经系统远期并发症,以记忆减退、注意力不集中、信息处理速度减慢及执行功能障碍为核心临床表现。随着癌症诊疗水平提升,患者生存率显著提高,CRCI对患者生活质量、社会功能及职业回归的负面影响日益凸显,已成为肿瘤支持治疗领域的研究热点与难点。文章系统综述 CRCI 的定义与流行病学特征,深入剖析其病理生理机制,总结当前临床常用的评估工具与诊断策略,全面梳理药物与非药物干预措施的研究进展,并对未来研究方向进行展望,旨在为 CRCI 的临床管理与基础研究提供参考。

【关键词】 化疗;认知功能障碍;神经反应;氧化应激;干预治疗;中医药

【中图分类号】 R730;R741 【文献标识码】 A

Research progress on cognitive impairment due to brain injury after chemotherapy Miao Chen*, Qian Jun, Xu Keyang, Liu Qiang. * School of Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macau 999078, China
Funding program: Guizhou Provincial Science and Technology Plan Project (Qiankehe Support [2020] 4Y076)
Corresponding author: Qian Jun, E-mail:jun_qian@njucm.edu.cn; Xu Keyang, E-mail:kxyu@must.edu.mo

【Abstract】 Chemotherapy-related cognitive impairment (CRCI), commonly known as "chemo brain", is a common long-term complication of the central nervous system in patients with malignant tumors after chemotherapy. Its core clinical manifestations include memory impairment, difficulty concentrating, slowed information processing, and executive dysfunction. With the improvement of cancer diagnosis and treatment, patient survival rates have significantly increased. The negative impact of CRCI on patients' quality of life, social function, and return to work has become increasingly prominent, making it a research hotspot and challenge in the field of supportive oncology. This article systematically reviews the definition and epidemiological characteristics of CRCI, deeply analyzes its pathophysiological mechanisms, summarizes commonly used clinical assessment tools and diagnostic strategies, comprehensively reviews the research progress of pharmacological and non-pharmacological interventions, supplements with relevant interventions from traditional Chinese medicine, and outlines future research directions. The aim is to provide references for the clinical management and basic research of CRCI.

【Key words】 Chemotherapy; Cognitive impairment; Neuroinflammation; Oxidative stress; Intervention therapy; Traditional Chinese medicine

化疗是恶性肿瘤综合治疗的核心手段之一,可显著改善肺癌、乳腺癌、结直肠癌等多种肿瘤的预后^[1-3],提升癌症患者生存率。然而,化疗药物的细胞毒性缺乏绝对特异性,在杀伤肿瘤细胞的同时,不可避免地正常组织器官细胞造成损伤,引发多种不良反应^[4-5]。其中,化疗对中枢神经系统的损伤所导致的认知功能障碍(chemotherapy-related cognitive impairment, CRCI)与化疗所致的骨髓抑制^[6]、胃肠道反应等急性不良反应不同,CRCI 症状多隐匿出现,不易察觉,可始于化疗期间,持续至化疗结束后数月甚至数年,部分患者的认知功能损伤可长期存在,严重影响其日常活动、工作能力及心理健康。

认知功能是大脑对信息的接收、加工、存储与应用的过程,

涵盖记忆、注意力、执行功能、语言、视空间能力等多个核心维度^[7]。CRCI 通过破坏大脑正常的神经生理功能,导致患者出现“记忆力下降”“反应变慢”“难以集中精力”等主观不适,即使轻微的认知损伤也可能显著降低患者的生活质量,增加照护负担^[8]。目前在肿瘤学、神经病学及精神病学交叉领域逐渐开始研究 CRCI,但其发病机制尚未完全阐明,临床缺乏统一的诊断标准与特效治疗方案。近年来,中医药在 CRCI 的干预中展现出独特优势,通过整体调理、辨证施治,可有效改善患者认知症状、减轻化疗不良反应,为 CRCI 的临床管理提供了新的思路^[9]。因此,深入探究 CRCI 的病理机制,建立精准的评估与诊断体系,整合中西医干预策略,开发有效的治疗方案,对于改善

癌症幸存者的远期预后具有重要的临床意义。

1 CRCI 的流行病学特征

CRCI 发病率差异较大,报道范围为 9.6%~81.0%,与人群、肿瘤类型、化疗方案、评估工具等因素相关^[10]。Meta 分析显示,乳腺癌患者化疗后 6 个月 CRCI 发生率约 40%,非中枢神经系统肿瘤幸存者中可高达 75%,中枢神经系统肿瘤患者化疗后可达 90%,集中于乳腺癌、妇科肿瘤(如卵巢癌、子宫内膜癌)和睾丸肿瘤患者^[11-15],其中乳腺癌患者因治疗方案中常联合蒽环类、紫杉醇类等具有潜在神经毒性的药物,且生存时间较长,成为 CRCI 研究的主要对象。年龄较大、教育水平较低、基线认知功能储备较差者更易发生 CRCI;焦虑、抑郁等心理因素可加重认知损伤^[16]。

2 CRCI 的病理生理机制

CRCI 机制复杂,涉及神经炎症反应、氧化应激与 DNA 损伤、血脑屏障破坏、神经发生抑制及神经递质紊乱等,肠道菌群失调、线粒体功能障碍也可能参与其中。从中医药视角来看,CRCI 的病理机制与中医“毒损脑络”“髓海空虚”“气血亏虚”等病机密切相关,化疗药物作为“药毒”侵入机体,耗伤气血、损伤肝肾,导致脑髓失养、络脉瘀阻,与现代医学中神经炎症反应、氧化应激、神经发生抑制等机制存在一定的对应关系^[17]。

2.1 全身性与中枢性神经炎症反应 神经炎症反应是 CRCI 的核心驱动因素。化疗药物可直接或间接激活小胶质细胞和星形胶质细胞,引发持续性神经炎症反应^[18]。一方面,药物通过血脑屏障进入脑组织,刺激小胶质细胞释放 IL-1、IL-6、TNF- α 等促炎因子^[19];另一方面,药物对外周组织(如胃肠道)的损伤引发全身炎症反应,外周炎症因子通过受损的血脑屏障进入中枢,放大炎症级联反应。促炎因子可损伤神经元与突触,抑制神经发生,干扰神经递质合成与释放,导致认知功能下降。持续的炎症反应还可激活凋亡通路,促进海马体、前额叶皮质等关键脑区的神经元死亡,并改变 5-羟色胺能、多巴胺能系统功能,直接损害学习记忆能力。研究发现,癌症幸存者体内炎症因子(如 CRP、TNF- α)水平与认知损伤程度呈正相关,运动训练可降低其水平并改善认知^[20]。从中医药角度,这种持续性炎症反应可归为“毒邪内蕴、络脉瘀阻”,中药通过清热解毒、活血化瘀等治法,可有效抑制炎症反应,减轻脑损伤^[21]。

2.2 氧化应激与 DNA 损伤 化疗药物在抗肿瘤的同时诱导机体产生大量活性氧(ROS),破坏氧化还原平衡^[22]。ROS 可损伤神经元的脂质、蛋白质及 DNA。中枢神经元线粒体丰富而抗氧化能力弱,易受氧化应激攻击;线粒体功能障碍导致 ATP 生成不足、钙稳态失衡,诱发细胞凋亡或焦亡^[23]。化疗患者脑皮质神经元中氧化应激和 DNA 损伤水平显著升高,加速大脑衰老及神经退行性改变,导致认知障碍。氧化应激还可激活 NF- κ B 通路,进一步加重神经炎症反应,形成“氧化应激-炎症反应”恶性循环,加剧脑损伤。此外,化疗相关氧化副产物可累积损伤脑血管,干扰脑内小血管灌注,间接加重认知功能障碍^[17]。

2.3 血脑屏障破坏 血脑屏障(BBB)由脑微血管内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞终足及基底膜组成,可阻止外周有害物质入脑。传统认为,部分化疗药物因分子量小、脂溶性高可透过 BBB;新近研究表明,化疗药物更可通过破坏 BBB 结构与功能

完整性,增加中枢暴露。例如环磷酰胺、甲氨蝶呤可下调紧密连接蛋白(occludin、claudin-5)表达,增加 BBB 通透性,使毒性物质及炎症因子更易进入脑实质。

研究表明,化疗后患者循环基质金属蛋白酶 9(MMP-9)水平显著升高,其可降解血脑屏障基底膜的胶原蛋白、层粘连蛋白,破坏内皮细胞紧密连接,增加血脑屏障通透性。这不仅使更多化疗药物进入脑组织直接损伤神经元,还允许外周炎症因子、毒素入脑,加重神经炎症反应与氧化应激损伤。对于脑转移患者,其血脑屏障已存在损伤,化疗药物更易进入脑组织,因此 CRCI 发生率更高、症状更严重^[24]。中医认为,血脑屏障破坏可归为“络脉受损、气血运行失常”,活血化瘀类中药可调节血管通透性,修复受损络脉,减少有害物质进入脑组织,减轻脑损伤。

2.4 神经发生抑制 成年哺乳动物的海马体齿状回持续存在神经发生过程,新生神经元参与学习、记忆等认知功能的调节^[25]。化疗药物可显著抑制海马体的神经发生,这是 CRCI 的重要病理基础之一^[26]。降低新生神经元数量,同时损伤成熟神经元的突触可塑性,导致海马体介导的学习记忆功能障碍。多项动物实验证实,甲氨蝶呤、环磷酰胺、卡铂等可显著抑制海马区神经干细胞增殖与分化,此效应可持续至化疗后数月^[27]。此外,化疗药物可导致全基因组或特定基因(如脑源性神经营养因子 BDNF)的 DNA 甲基化、组蛋白修饰改变,这些表观遗传学变化可能介导持久的基因表达失调和认知表型^[28]。

化疗药物抑制神经发生的途径包括:一方面,氧化应激与神经炎症反应直接损伤神经前体细胞,诱导其凋亡;另一方面,干扰 BDNF(促进神经发生、维持突触功能的关键因子)的合成与分泌,其水平下降显著抑制神经发生^[28]。此外,最新研究发现,海马酪氨酸磷酸酶(PTPRO)对 CRCI 具有保护作用,PTPRO 在海马体中高度富集,其水平随年龄增长显著下降,化疗可进一步降低其表达,而补充 PTPRO 可减轻化疗诱导的神经发生抑制与认知损伤^[29,30]。中医理论认为,神经发生抑制与“髓海空虚、肾精亏虚”相关,补肾填精类中药可促进神经营养因子分泌,增强神经发生,改善认知功能,与现代医学研究具有一定的契合性。

2.5 其他机制 神经递质功能紊乱也是 CRCI 的重要机制之一。化疗药物可影响乙酰胆碱、多巴胺、 γ -氨基丁酸等多种神经递质的合成、释放与转运^[31]。例如,化疗可抑制胆碱乙酰转移酶活性,减少乙酰胆碱合成,而乙酰胆碱是学习记忆功能的关键神经递质,其缺乏会直接导致记忆减退与注意力障碍。

肠道菌群失调也可能参与 CRCI 的发生发展。化疗药物可破坏肠道菌群平衡,改变肠道菌群的细菌构成干扰宿主免疫内稳态和肠道屏障功能,导致革兰阴性菌细胞壁成分脂多糖(LPS)释放增加,破坏肠道屏障完整性,使 LPS 及其他菌群代谢产物进入血液,引发全身炎症反应,进而激活海马体小胶质细胞,诱发神经与认知损伤^[32]。

3 CRCI 的临床表现与评估

3.1 临床表现 CRCI 通常表现为轻中度认知损害,少见痴呆程度。核心特征为记忆障碍、注意力不集中、信息处理速度减慢及执行功能障碍,部分患者可伴有视空间、语言及运动速度下降。从中医辨证看,CRCI 多属“气血亏虚”“肝肾不足”“痰瘀阻络”等证型,除认知症状外,常伴神疲乏力、头晕耳鸣、腰膝酸

软、健忘失眠等表现,与临床常见非认知症状高度一致^[33]。

3.2 评估工具 CRCI 的评估需结合主观报告、客观神经心理测试、神经影像学及生物标志物,以全面判断认知损伤程度及脑结构功能变化。目前评估仍以西医工具为基础,辅以中医辨证(望闻问切),为施治提供依据,尚无统一的中医专用量表,相关研究仍在探索中。

3.2.1 主观评估工具:主观评估通过问卷或量表收集患者对自身认知功能的感受,常用工具包括 FACT-Cog、MSAS、PCDQ 等。其中 FACT-Cog 是目前最常用的 CRCI 主观评估工具,包含感知认知损害、感知认知能力、他人评价及生活质量影响 4 个分量表,可全面评估主观认知症状及其对生活的影响,信效度良好^[34-35]。

3.2.2 客观神经心理测试:客观测试是诊断 CRCI 的核心手段,用于评估各认知域功能。常用测试包括:记忆功能(HVLT-R、WMS);注意力与信息处理速度(DSST、TMT);执行功能(Stroop Test、WCST);总体认知功能(MMSE、MoCA)。单一测试难以全面评估,临床常采用成套组合,并结合年龄、教育水平等因素个体化评估。

3.2.3 神经影像学检查:神经影像学可直观显示 CRCI 患者脑结构与功能变化。结构磁共振成像(sMRI)显示患者脑体积缩小,尤以海马体、前额叶皮质、颞叶等认知相关脑区灰质减少,白质完整性受损(FA 值降低),且与认知损伤程度呈正相关^[36]。功能磁共振成像(fMRI)显示海马体与前额叶皮质功能连接减弱,默认模式网络异常,可能参与记忆与执行功能障碍。正电子发射断层扫描(PET)显示海马体、前额叶皮质葡萄糖代谢降低,乙酰胆碱受体密度下降^[37-38]。

4 诊断与鉴别诊断

目前,CRCI 尚无统一的诊断标准,临床诊断主要基于以下核心要素^[39-41]:(1)明确的恶性肿瘤病史及化疗史,认知症状出现于化疗期间或化疗结束后;(2)存在至少一个认知域的功能损伤,表现为主观认知抱怨或客观神经心理测试异常;(3)排除其他可能导致认知障碍的病因,如脑转移、原发性神经退行性疾病、脑血管疾病、感染、代谢异常、药物滥用、心理疾病等。CRCI 需与脑转移瘤、血管性痴呆、阿尔茨海默病、抑郁、甲状腺功能减退等疾病相鉴别^[42]。

5 CRCI 的干预治疗

CRCI 治疗以综合干预为主,旨在改善认知功能、减轻症状、提升生活质量。目前尚无特效药,干预措施包括非药物与药物两大类,并需重视心理支持与健康教育。近年来中医药应用日益广泛,基于“整体调理、辨证施治”,通过中药内服、外治法等方式,可有效改善认知症状、减轻化疗不良反应,与西医形成互补。

5.1 非药物干预 非药物干预是 CRCI 的一线治疗手段,具有安全性高、耐受性好等优势,主要包括认知训练、运动疗法、经颅光生物调节(tPBM)疗法等,同时可结合中医外治法,可进一步优化干预效果。

5.1.1 认知训练:通过针对性的训练提升患者的认知功能,包括记忆力、注意力、执行功能训练等。常用方法包括计算机辅助认知训练、纸笔训练、认知行为疗法等。研究表明,认知训练可改善 CRCI 患者的记忆功能与执行功能,提高信息处理速度,且长期坚持训练可维持疗效。

5.1.2 运动疗法:规律的体育锻炼可通过多种途径改善认知功能,包括降低炎症因子水平、促进神经营养因子分泌、增强神经发生、改善脑血流灌注等。Meta 分析显示,运动训练可显著降低 CRCI 患者 C 反应蛋白、TNF- α 等炎症反应标志物水平,改善记忆与执行功能^[43]。推荐的运动方式包括有氧运动(快走、慢跑、游泳、骑自行车)与抗阻训练,每周坚持 2.5 h 有氧运动,可有效改善认知功能与疲劳症状^[44]。

5.1.3 tPBM 疗法:tPBM 是一种新型的非侵入性干预技术,利用近红外光(波长 810 nm)穿透颅骨,作用于脑组织,因为它可增强线粒体功能,改善抗氧化反应,保护细胞凋亡,改善血流,增加细胞能量产生,促进神经发生和神经可塑性^[45]。有学者系统综述 35 项研究,其中 29 项(82.9%)报道 tPBM 后认知功能有积极改善。所有 9 项针对主观记忆抱怨、轻度认知障碍和痴呆参与者的研究均显示了积极结果。7 项(87.5%)针对创伤性脑损伤(TBI)患者的研究也显示了积极结果^[46-47],该综述得出 tPBM 能改善认知功能。

5.1.4 中医外治法:中医外治法作为 CRCI 非药物干预的重要补充,具有操作简便、安全性高、无明显不良反应的优势,主要包括针灸、艾灸、穴位按摩,通过刺激特定穴位调节气血、疏通经络、滋养脑髓以改善认知功能^[48]。一项针对三阴性乳腺癌 CRCI 患者的随机对照试验显示,针灸治疗后患者 MoCA 评分显著提升,相关指标水平明显降低,证实针灸的干预效果较好。穴位按摩可由患者自行操作(神门、太溪、足三里等,每日 5~10 min),缓解疲劳、改善睡眠,辅助改善认知。此外,头皮针可增加额叶血氧饱和度,耳迷走神经刺激可提升 BDNF 水平,均在 CRCI 干预中展现出潜力^[49]。

5.2 药物干预 目前,尚无用于治疗 CRCI 的特效药物,临床药物干预主要为对症治疗,且疗效尚需更多高质量临床试验验证。

5.2.1 促认知药物:主要包括胆碱酯酶抑制剂与 NMDA 受体拮抗剂。胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐)可抑制乙酰胆碱降解,提高脑内乙酰胆碱水平,改善记忆功能。但多项临床试验显示,多奈哌齐治疗 CRCI 的疗效不一致,部分研究未发现其能显著改善认知功能,因此其临床应用存在争议。NMDA 受体拮抗剂(如美金刚)可调节谷氨酸能神经传递,保护神经元免受兴奋性毒性损伤,小规模研究显示其可能对 CRCI 患者的执行功能有一定改善作用,但需进一步验证^[50-51]。

5.2.2 中枢神经系统兴奋剂:如哌醋甲酯、莫达非尼等,可通过促进多巴胺、去甲肾上腺素的释放,提升注意力与信息处理速度。部分临床试验显示,哌醋甲酯可改善 CRCI 患者的注意力与执行功能,但疗效个体差异较大,且可能存在失眠、焦虑等不良反应,需严格监测^[52]。

5.2.3 抗氧化剂与抗炎药物:抗氧化剂可减轻氧化应激损伤,常用药物包括 N-乙酰半胱氨酸、银杏叶提取物(EGb761)、锌制剂等。研究表明,EGb761 可改善 CRCI 患者的记忆功能,可能与其中的黄酮类成分具有抗氧化、抗炎作用有关^[53]。抗炎药物如非甾体类抗炎药(NSAIDs)可降低炎症反应水平,但目前关于其治疗 CRCI 的研究较少,疗效尚不明确。

5.2.4 中医药干预:中医药干预 CRCI 以“辨证论治”为核心,结合患者证型,采用益气养血、补肾填精、活血化瘀、清热解毒、化

痰开窍等治法,常用中药包括单味药与复方,可有效改善患者认知症状、减轻化疗不良反应,且安全性良好。单味药研究显示,诸多中药具有保护神经元的作用,可用于 CRCI 的干预。例如,人参、黄芪、党参等益气药,可通过增强机体免疫力、减轻氧化应激、抑制神经炎症反应,保护神经元功能,改善患者神疲乏力、记忆力下降等症状。复方治疗多根据证型配伍用药,临床常用复方包括归脾汤、六味地黄丸、补阳还五汤、安宫牛黄丸等。归脾汤具有益气健脾、养血安神的功效,适用于 CRCI 气血亏虚证,可改善患者神疲乏力、健忘失眠、注意力不集中等症状。

6 小结与展望

尽管 CRCI 的研究取得了一定进展,但仍存在诸多未解决的问题,未来研究应聚焦于以下方向:(1)深入阐明病理机制。利用多组学技术揭示 CRCI 的分子机制,明确不同化疗药物、不同肿瘤类型 CRCI 的特异性机制,为精准干预提供靶点;同时,加强中医药机制研究,探索中药及复方改善 CRCI 的分子靶点,明确中医药与现代医学机制的关联,为中西医结合干预提供理论依据。(2)开发早期诊断工具。寻找敏感、特异的生物标志物组合,结合人工智能技术构建 CRCI 风险预测模型,实现早期筛查与预警;同时,探索建立统一的 CRCI 中医辨证评估量表,规范中医诊断流程。(3)研发特效治疗药物。基于病理机制开发针对性药物,如靶向神经反应的小分子抑制剂、促进神经发生的神经营养因子模拟物等,开展大规模随机对照试验验证疗效;同时,加强中医药新药研发,优化中药复方配伍,开发疗效确切、服用方便的中药制剂,推动中医药现代化、标准化。(4)优化非药物干预方案。探索多模态干预模式(如认知训练联合运动、tPBM 联合药物)的疗效,明确不同干预措施的最佳时机、频率与持续时间;同时,探索中医药外治法与西医非药物干预的联合应用,优化干预方案,提升疗效。(5)完善临床指南。基于高质量研究证据,制定统一的 CRCI 诊断标准与治疗指南,规范临床管理流程;同时,整合中医药研究证据,将中医药干预纳入 CRCI 临床指南,推动中西医结合规范化治疗。

此外,随着精准医学的发展,基于患者的基因特征、免疫状态、肠道菌群组成等个体差异,制定个性化的化疗方案与 CRCI 预防干预措施,可能成为未来的重要发展方向。同时,加强多学科协作研究,整合肿瘤科、神经内科、心理学、中医学等多个领域的资源,有助于推动 CRCI 研究的突破与临床转化,进一步改善癌症幸存者的生活质量。

参考文献

- [1] Xu J, Wan R, Cai Y, et al. Circulating tumor DNA-based stratification strategy for chemotherapy plus PD-1 inhibitor in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(9): 1598-1613. e4. DOI:10.1016/j.ccell.2024.08.013.
- [2] Bhimani J, O'Connell K, Ergas IJ, et al. Trends in chemotherapy use for early-stage breast cancer from 2006 to 2019[J]. *Breast Cancer Res*, 2024, 26(1): 101. DOI:10.1186/s13058-024-01822-9.
- [3] Vitiello PP, Rousseau B, Chilù R, et al. Cisplatin and temozolomide combinatorial treatment triggers hypermutability and immune surveillance in experimental cancer models[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(7): 1296-1312. e7. DOI:10.1016/j.ccell.2025.05.014.
- [4] 李闪闪,魏丹丹,蒋士卿.基于藏象理论探讨化疗药的药物毒性[J].*中国实验方剂学杂志*,2021,27(5):198-205.DOI:10.13422/

- j.cnki.syfx.20202427
- [5] 刘倩欣,向倩,张卓,等.乳腺癌患者化疗药物不良反应情况及影响因素分析[J].*中国临床药理学杂志*,2018,34(4):475-478. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.04.023.;
- [6] 王震寰,赵莹,邱婷婷,等.曲拉西利在广泛期小细胞肺癌中预防化疗所致骨髓抑制的系统评价与 Meta 分析[J].*中国新药杂志*,2025,34(21):2344-2352.DOI:10.20251/j.cnki.1003-3734.2025.21.014.
- [7] Su C, Miao J, Guo J. The relationship between TGF- β 1 and cognitive function in the brain[J]. *Brain Res Bull*, 2023, 205: 110820. DOI:10.1016/j.brainresbull.2023.110820.
- [8] 冯云.乳腺癌化疗患者认知功能障碍的静息态神经功能网络研究[D].南京:南京医科大学,2019.
- [9] 丁妍彬.中医药干预化疗所致乳腺癌患者认知功能障碍的研究[D].广州:广州中医药大学,2016.
- [10] Kinsley K, Pritchett W. Chemotherapy-induced cognitive impairment[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2023, 27(2): 205-208. DOI:10.1188/23.CJON.205-208.
- [11] 张欣,袁梦,岳玉凤.运动锻炼对乳腺癌患者化疗相关认知障碍干预效果的 Meta 分析[J].*医药前沿*,2025,15(17):19-24. DOI:10.20235/j.issn.2095-1752.2025.17.005.
- [12] Kim HJ, Jung SO, Kim E, et al. Association of chemotherapy and subjective cognitive impairment in breast cancer patients: Meta-analysis of longitudinal prospective cohort studies[J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2022, 57: 102099. DOI:10.1016/j.ejon.2022.102099.
- [13] Oliva G, Giustiniani A, Danesin L, et al. Cognitive impairment following breast cancer treatments: An umbrella review[J]. *Oncologist*, 2024, 29(7): e848-e863. DOI:10.1093/oncolo/oyae090.
- [14] De Rosa N, Della Corte L, Giannattasio A, et al. Cancer-related cognitive impairment (CRCI), depression and quality of life in gynecological cancer patients: A prospective study[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 303(6): 1581-1588. DOI:10.1007/s00404-020-05896-6.
- [15] Chovanec M, Kalavska K, Obertova J, et al. Cognitive impairment and biomarkers of gut microbial translocation in testicular germ cell tumor survivors[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1146032. DOI:10.3389/fonc.2023.1146032.
- [16] Zhou Z, Ren J, Liu Q, et al. A nomogram for predicting the risk of cancer-related cognitive impairment in breast cancer patients based on a scientific symptom model[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 14566. DOI:10.1038/s41598-024-65406-5.
- [17] 陈洁,余君豪,苏丽,等.从“毒损脑络”探析肿瘤相关认知障碍的病机及治疗策略[J].*北京中医药大学学报*,2025,48(5):717-723.
- [18] Schroer AB, Ventura PB, Sucharov J, et al. Platelet factors attenuate inflammation and rescue cognition in ageing[J]. *Nature*, 2023, 620(7976): 1071-1079. DOI:10.1038/s41586-023-06436-3.
- [19] Skurlova M, Holubova K, Kleteckova L, et al. Chemobrain in blood cancers: How chemotherapeutics interfere with the brain's structure and functionality, immune system, and metabolic functions[J]. *Med Res Rev*, 2024, 44(1): 5-22. DOI:10.1002/med.21977.
- [20] Sekeres MJ, Bradley-Garcia M, Martinez-Canabal A, et al. Chemotherapy-induced cognitive impairment and hippocampal neurogenesis: A review of physiological mechanisms and interventions[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12697. DOI:10.3390/ijms222312697.
- [21] 周香莲,周媛媛,王丽娜,等.老年性轻度认知功能障碍患者运动干预策略的研究进展[J].*中国全科医学*,2018,21(12):1408-1412.
- [22] Bagnall-Moreau C, Chaudhry S, Salas-Ramirez K, et al. Chemother-

- apy-induced cognitive impairment is associated with increased inflammation and oxidative damage in the hippocampus[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(10):7159-7172. DOI:10.1007/s12035-019-1589-z.
- [23] Stangler LTB, de Almeida Robatto AA, Galvao Freire PJ, et al. The challenge of chemotherapy-related cognitive impairment: Assessing and managing cognitive decline after cancer treatment[J]. *Ecancer-medicalscience*, 2025, 19:1958. DOI:10.3332/ecancer.2025.1958.
- [24] 金艳, 傅增辉, 王春影, 等. 桔梗皂苷 D 通过 Nrf2 和 NF- κ B 抑制 LPS 诱导星形胶质细胞的氧化应激和神经炎症[J]. *中国免疫学杂志*, 2026, 42(1):58-64.
- [25] Angeli E, Nguyen TT, Janin A, et al. How to make anticancer drugs cross the blood-brain barrier to treat brain metastases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1):22. DOI:10.3390/ijms21010022.
- [26] Dumitru I, Paterlini M, Zamboni M, et al. Identification of proliferating neural progenitors in the adult human hippocampus [J]. *Science*, 2025, 389(6755):58-63. DOI:10.1126/science.adu9575.
- [27] Leskinen S, Alsalek S, Galvez R, et al. Chemotherapy-related cognitive impairment and changes in neural network dynamics: A systematic review[J]. *Neurology*, 2025, 104(2):e210130. DOI:10.1212/WNL.0000000000210130.
- [28] Pich O, Muinos F, Lolkema MP, et al. The mutational footprints of cancer therapies[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(12):1732-1740. DOI:10.1038/s41588-019-0525-5.
- [29] Cavaletti G, Alberti P, Argyriou AA, et al. Toxic neuropathy consortium of the peripheral nerve society. chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A multifaceted, still unsolved issue[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2019, 24(Suppl 2):S6-S12. DOI:10.1111/jns.12337.
- [30] 彭奕涵. 肠道菌群在化疗相关认知障碍中的作用及其机制研究[D]. 长沙: 中南大学, 2023.
- [31] Onzi GR, D'Agustini N, Garcia SC, et al. Pohlmann AR. Chemobrain in breast cancer: Mechanisms, clinical manifestations, and potential interventions[J]. *Drug Saf*, 2022, 45(6):601-621. DOI:10.1007/s40264-022-01182-3.
- [32] Kalyan M, Tousif AH, Sonali S, et al. Role of endogenous lipopolysaccharides in neurological disorders[J]. *Cells*, 2022, 11(24):4038. DOI:10.3390/cells11244038.
- [33] 朱小敏, 陈炜, 洪煌忠, 等. 基于“脾主运化”探讨肠道菌群在阿尔茨海默病中作用的研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2025, 27(4):100-104. DOI:10.13194/j.issn.1673-842X.2025.04.019.
- [34] 罗璠, 张晨阳, 袁梦琪, 等. 李佩文从“脏神-脑神”辨治乳腺癌化疗相关认知障碍经验[J]. *中医药导报*, 2023, 29(11):183-185, 192. DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2023.11.038.
- [35] Hajj A, Salameh P, Khoury R, et al. Psychometric properties of the 37-item Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog) scale[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(33):3741-3753. DOI:10.2217/fo-2022-0438.
- [36] 丁静, 吕圣银, 吴云姣, 等. 癌症相关性认知功能障碍评估工具的研究进展[J]. *当代护士*, 2025, 32(20):1-4. DOI:10.19792/j.cnki.1006-6411.2025.20.001.
- [37] 刘希堃, 许乙凯. 化疗相关脑损伤的影像学研究进展[J]. *广东医学*, 2020, 41(6):642-645. DOI:10.13820/j.cnki.gdxy.20193095.
- [38] 游继伟, 林江南, 朱欣然, 等. 轻度认知障碍患者海马-杏仁核复合体结构与功能磁共振成像研究进展[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2025, 31(6):891-896. DOI:10.19627/j.cnki.cn31-1700/th.2025.06.022.
- [39] Park Y, Kc N, Paneque A, et al. Tau, glial fibrillary acidic protein, and neurofilament light chain as brain protein biomarkers in cerebrospinal fluid and blood for diagnosis of neurobiological diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(12):6295. DOI:10.3390/ijms25126295.
- [40] Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, et al. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(8):870-881. DOI:10.1136/jnnp-2018-320106.
- [41] Griseta C, Battista P, Castellana F, et al. Serum levels of IL-6 are associated with cognitive impairment in the salus in apulia population-based study[J]. *Heliyon*, 2023, 9(3):e13972. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e13972.
- [42] Nie Y, Chu C, Qin Q, et al. Lipid metabolism and oxidative stress in patients with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment[J]. *Brain Pathol*, 2024, 34(1):e13202. DOI:10.1111/bpa.13202.
- [43] Paggetti A, Druda Y, Sciancalepore F, et al. The efficacy of cognitive stimulation, cognitive training, and cognitive rehabilitation for people living with dementia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Geroscience*, 2025, 47(1):409-444. DOI:10.1007/s11357-024-01400-z.
- [44] Dinas PC, Karaventza M, Liakou C, et al. Combined effects of physical activity and diet on cancer patients: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2024, 16(11):1749. DOI:10.3390/nu16111749.
- [45] Wilson OWA, Matthews CE, Wojcik KM, et al. The effects of post-diagnosis recreational aerobic exercise among breast cancer survivors: A systematic review/meta-analysis[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2025, 34(8):1252-1263. DOI:10.1158/1055-9965.
- [46] Li S, Wong TWL, Ng SSM. Potential and challenges of transcranial photobiomodulation for the treatment of stroke[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(12):e70142. DOI:10.1111/cns.70142.
- [47] Lee TL, Ding Z, Chan AS. Can transcranial photobiomodulation improve cognitive function? A systematic review of human studies[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 83:101786. DOI:10.1016/j.arr.2022.101786.
- [48] Luo J, Liu R, Luo Y, et al. The high burden of symptoms associated with cognitive impairment in lung cancer patients: A latent class analysis[J]. *Asia Pac J Oncol Nurs*, 2023, 10(4):100200. DOI:10.1016/j.apjon.2023.100200.
- [49] 张栋亮. “通督解郁”针法治疗卒中后轻度认知功能障碍的临床疗效观察[D]. 太原: 山西中医药大学, 2021.
- [50] 李亚丽, 夏俊博. 基于“中枢-外周-中枢”闭环康复理论经颅磁刺激联合头皮针在首发卒中后认知障碍中的应用[J]. *广东医学*, 2025, 46(7):1057-1061. DOI:10.13820/j.cnki.gdxy.20243751.
- [51] Fornalik M, Moska S, Gimla M, et al. Donepezil for cancer-related cognitive impairment: Systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Exp Med*, 2025, 25(1):196. DOI:10.1007/s10238-025-01708-w.
- [52] Bai L, Yu E. A narrative review of risk factors and interventions for cancer-related cognitive impairment[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(1):72. DOI:10.21037/atm-20-6443.
- [53] 王华, 张驰, 张小广. EGB761 改善缺血性脑卒中模型小鼠的认知功能障碍并降低小胶质细胞激活[J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(10):1872-1878.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.024

综 述

程序性细胞死亡与 NLRP3 炎性小体在脓毒症相关急性肺损伤中的研究进展

黄冰燕, 李书贤综述 梁群审校



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82374400); 黑龙江省“双一流”新一轮建设学科协同创新成果建设项目(LJGXCG2022-097)

作者单位: 150040 黑龙江哈尔滨, 黑龙江中医药大学(黄冰燕、李书贤); 黑龙江中医药大学附属第一医院急诊、重症医学科(梁群)

通信作者: 梁群, E-mail: liangqun1@sina.com

【摘要】 脓毒症相关急性肺损伤(SA-ALI)是重症感染常见的危重并发症。其核心病理机制涉及焦亡、铁死亡、自噬等程序性细胞死亡(PCD)形式与NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体之间的相互作用。焦亡通过GSDMD介导细胞裂解及炎性因子释放,直接破坏肺泡-毛细血管屏障;铁死亡通过脂质过氧化加剧内皮与上皮损伤;自噬则对NLRP3活化及线粒体稳态起双向调控作用。三者通过NLRP3这一枢纽紧密互作,共同驱动炎症反应级联放大与组织损伤。靶向“PCD-NLRP3轴”有望为SA-ALI的临床干预提供新思路。

【关键词】 脓毒症相关急性肺损伤;程序性细胞死亡;NLRP3炎性小体;作用机制

【中图分类号】 R631;R563 **【文献标识码】** A

Research progress on programmed cell death and the NLRP3 inflammasome in sepsis-associated acute lung injury

Huang Bingyan*, Li Shuxian, Liang Qun.* Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin 150040, China
Funding program: National Natural Science Foundation of China (82374400); Heilongjiang "Double First-Class" Discipline Collaborative Innovation Achievement Construction Project (LJGXCG2022-097)

Corresponding author: Liang Qun, E-mail: liangqun1@sina.com

【Abstract】 Sepsis-associated acute lung injury (SA-ALI) is a common and critical complication of severe infection. Its core pathological mechanism involves the interaction between forms of programmed cell death (PCD)—including pyroptosis, ferroptosis, and autophagy—and the NLRP3 inflammasome. Pyroptosis, mediated by GSDMD, leads to cell lysis and the release of inflammatory factors, directly damaging the alveolar-capillary barrier. Ferroptosis exacerbates endothelial and epithelial injury through lipid peroxidation. Autophagy plays a dual regulatory role in NLRP3 activation and mitochondrial homeostasis. These three PCD pathways interact closely through the NLRP3 hub, collectively driving the amplification of inflammatory cascades and tissue injury. Targeting the "PCD-NLRP3 axis" may offer novel strategies for the clinical intervention of SA-ALI.

【Key words】 Sepsis-associated acute lung injury; Programmed cell death; NLRP3 inflammasome; Mechanism

脓毒症相关急性肺损伤(sepsis-associated acute lung injury, SA-ALI)是脓毒症最常见、最危重的靶器官损伤之一,25%~50%的脓毒症患者可进展为急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征^[1]。其病理特征主要表现为免疫反应过度激活、肺泡-毛细血管屏障破坏及弥漫性肺水肿^[2]。传统以细胞因子风暴为核心的炎性反应学说,难以充分解释SA-ALI病程进展迅速、难以逆转的临床特点。

程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)是由基因调控的细胞有序死亡方式。以焦亡、铁死亡与自噬为代表的PCD在SA-ALI发生发展中起关键调控作用,成为连接感染信号与肺组织结构损伤的核心桥梁^[1]。PCD不仅直接介导肺泡上皮

和内皮细胞的死亡,还通过释放大量损伤相关分子模式及IL-1 β 、IL-18等促炎因子,推动局部损伤向全身性炎性风暴发展。NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体作为一种多蛋白复合物,是先天免疫系统感应危险信号的关键平台,其活化后能够切割并激活下游Caspase-1,进而介导IL-1 β /IL-18的成熟与释放,并启动焦亡。

在SA-ALI中,NLRP3炎性小体处于关键枢纽位置:它不仅是焦亡的核心激活平台,通过Caspase-1/GSDMD途径触发细胞裂解性死亡^[3];同时也是铁死亡相关氧化脂质及线粒体应激信号的重要感应器,形成代谢紊乱与炎性反应的双向促进机制^[4]。正常情况下,自噬通过清除受损线粒体、降解炎性小体

组分及抑制活性氧积累,对 NLRP3 活化起重要负向调控作用^[5]。然而在 SA-ALI 中,自噬功能常发生障碍,导致 NLRP3 活性失控,焦亡与铁死亡相互增强,形成恶性正反馈环路,持续加剧肺组织损伤^[1]。这一“PCD-NLRP3 轴”很可能是 SA-ALI 快速进展及当前抗炎治疗应答不佳的重要分子基础^[1,6]。因此,深入阐明不同 PCD 方式在 SA-ALI 中的分子机制、交互网络及其与 NLRP3 炎性小体的动态调控关系,对推动 SA-ALI 的精准治疗具有重要意义。

1 焦亡 (pyroptosis) 与 NLRP3 炎性小体

焦亡是一种由炎性小体激活、Gasdermin 家族蛋白介导的裂解性程序性细胞死亡。其特征主要表现为细胞膜形成 GSDMD 孔洞、胞内容物外泄及大量 IL-1 β 和 IL-18 等促炎因子的释放^[7]。在 SA-ALI 中,肺泡上皮细胞、肺微血管内皮细胞及免疫细胞均表现出显著的焦亡激活,已成为驱动炎症反应放大与屏障功能破坏的关键病理机制之一^[8]。焦亡主要由经典与非经典两条信号通路触发。经典通路中,NLRP3 炎性小体组装并激活 Caspase-1,后者裂解 GSDMD 并促进 IL-1 β /IL-18 的成熟与释放;非经典通路中,细菌脂多糖可直接激活人 Caspase-4/5 或小鼠 Caspase-11,同样依赖 GSDMD 裂解诱发细胞焦亡,并可通过激活 NLRP3 炎性小体放大炎症反应^[7]。大量临床前研究证实,NLRP3 介导的焦亡在肺损伤进程中具有决定性作用,其激活可直接损伤肺泡上皮细胞、增加血管通透性,并促使巨噬细胞过度分泌炎症介质,从而推动疾病的发生与发展^[8-9]。

从细胞特异性角度看,肺内不同细胞的焦亡各具特点。肺泡巨噬细胞作为炎症反应的枢纽,常通过 TLR4/NF- κ B 通路上调 NLRP3 表达,是启动焦亡与炎症反应放大的关键细胞^[8,10]。肺泡上皮细胞发生焦亡则直接破坏上皮屏障,导致肺泡塌陷与气体交换障碍^[11]。肺微血管内皮细胞焦亡则显著增加血管通透性并激活凝血相关通路,促进微血栓形成,进而加重微循环障碍与组织缺氧^[12-13]。NLRP3 炎性小体的激活常依赖于线粒体 ROS 积累、K⁺外流等触发信号,提示氧化应激和离子稳态在焦亡调控中扮演重要角色^[7]。

近年来研究重点集中在针对 NLRP3 炎性小体、GSDMD 及下游 Caspase 的抑制剂开发上,例如 NLRP3 特异性抑制剂 MCC950、GSDMD 寡聚化抑制剂及 Caspase-1/11 阻断剂等,同时通过抗氧化与代谢调节干预上游激活信号也显示出潜在价值^[7]。此外,部分天然活性成分及现有药物再利用也提示其具有抑制焦亡的作用,但这些效果往往依赖于早期干预窗口,且在不同细胞类型及疾病不同阶段的反应存在差异^[14-15]。综上,焦亡作为关键的程序性细胞死亡方式,与 NLRP3 炎性小体之间形成紧密的“激活-放大”调控轴;NLRP3 不仅是焦亡的核心启动者,也协同介导不同细胞类型间的炎症信号传递。在 SA-ALI 的发病过程中,该轴的过度激活是导致肺泡-毛细血管屏障破坏和炎症反应风暴的关键分子事件。

2 铁死亡 (ferroptosis) 与 NLRP3 炎性小体

铁死亡是一种铁依赖的、以脂质过氧化为主要特征的程序性细胞死亡。其典型特征包括细胞内游离 Fe²⁺ 蓄积、脂质过氧化物显著升高、谷胱甘肽 (GSH) 耗竭及谷胱甘肽过氧化物酶 4

(GPX4) 活性下降^[16]。近年研究表明,铁死亡在脓毒症多器官损伤中起关键作用。在脓毒症相关急性肺损伤 (SA-ALI) 中,铁死亡因直接破坏肺泡-毛细血管屏障并放大炎症反应,已成为核心病理机制之一。研究显示,铁死亡不仅导致屏障结构破坏,还可激活 NLRP3 炎性小体,推动肺损伤从可逆阶段向不可逆阶段发展^[17-18]。

铁死亡的分子机制主要围绕“铁代谢失衡”与“脂质过氧化”两条轴线展开。脓毒症状态下,全身炎症反应及铁稳态失调导致细胞内游离 Fe²⁺ 升高,进而通过 Fenton 反应产生大量活性氧 (ROS),加剧氧化应激与脂质过氧化^[19]。同时,富含多不饱和脂肪酸的膜磷脂在脂氧合酶 (LOXs) 等作用下持续过氧化,破坏膜完整性并损害细胞功能^[20]。当 GPX4 活性下降时,细胞清除脂质过氧化物的能力随之减弱,从而触发铁死亡级联反应^[21]。在 SA-ALI 中,肺微血管内皮细胞是铁死亡的主要靶点之一。脓毒症引起内皮细胞铁摄取增加、抗氧化能力下降,使其易发生铁死亡。内皮细胞铁死亡可导致紧密连接蛋白 (如 ZO-1、occludin) 表达减少与细胞骨架重构,从而增加血管通透性,诱发血管渗漏、肺泡水肿与蛋白渗出^[17]。同时,受损的内皮细胞释放促凝物质,参与微血栓形成,加重局部缺血^[22]。此外,II 型肺泡上皮细胞对铁死亡亦高度敏感,表现为 GPX4 表达降低、线粒体功能受损和脂质过氧化增强,导致肺泡表面活性物质合成减少、肺泡塌陷及修复障碍^[23-24]。

铁死亡不仅直接造成结构性损伤,还能通过释放氧化磷脂及损伤相关分子模式 (DAMP) 等,激活巨噬细胞并促进炎症因子产生,形成炎症反应放大环路^[25]。更为关键的是,铁死亡过程中积累的游离 Fe²⁺、脂质过氧化物及线粒体损伤信号,可直接或间接激活 NLRP3 炎性小体,促进 IL-1 β /IL-18 成熟释放,从而加剧炎症反应^[18]。此外,焦亡形成的细胞膜孔道可加速细胞间铁离子交换,进一步提升铁死亡敏感性,形成“铁死亡-焦亡-NLRP3”相互促进的恶性循环^[26]。这表明,铁死亡不仅是驱动炎症反应的重要过程,也是激活 NLRP3 炎性小体的一个关键上游环节。

基于上述机制,针对铁死亡的干预策略成为研究热点。铁螯合剂 (如去铁胺) 可降低游离铁水平,抑制 Fenton 反应并减少 ROS 生成,从而减轻脂质过氧化与肺水肿^[27];GPX4 稳定剂或类似物能够恢复细胞的抗氧化防御功能,抑制膜脂过氧化并阻断铁死亡级联反应^[21];激活系统 Xc⁻ 功能或补充半胱氨酸前体 (如 N-乙酰半胱氨酸) 可提高细胞 GSH 储备,促进 GPX4 活性恢复并抑制脂质过氧化^[28];LOXs 抑制剂或维生素 E 衍生物则可阻断脂质过氧化链式反应,减轻铁死亡及其下游炎症反应后果^[29]。同时,多种天然产物及中药成分也显示出通过调控 Nrf2/GPX4 等通路抑制铁死亡、减轻肺损伤的潜力^[30-31]。值得注意的是,抑制铁死亡不仅有助于维持屏障完整性,还可阻断其介导的 NLRP3 活化,具有双重保护效应。

3 自噬 (autophagy) 与 NLRP3 炎性小体

自噬是依赖溶酶体的细胞内降解过程,通过清除受损细胞器、错误折叠蛋白及外源病原体维持内环境稳态。与焦亡、铁死亡等以促炎或破坏性为主的死亡方式不同,自噬在适度时具

有保护作用,但在其过度激活或通量阻滞时会加重肺组织损伤^[32]。脓毒症诱发的线粒体损伤,代谢紊乱与氧化应激可显著改变自噬水平,其最终效应取决于炎症反应强度与细胞类型。Zhao 等^[33]研究表明,适度自噬通过维持线粒体功能、清除活性氧及限制炎症信号传导,从而抑制包括焦亡、铁死亡等多种程序性细胞死亡途径;相反,在能量严重耗竭或炎症反应剧烈放大的情况下,自噬功能受损或通量阻滞会加剧 PCD,导致肺损伤恶化。

从细胞特异性看,自噬在不同肺部细胞中的作用存在差异。在 II 型肺泡上皮细胞中,自噬通过清除受损线粒体、促进板层小体形成和表面活性物质合成维持肺泡稳定^[34];自噬功能障碍则导致细胞凋亡增加、屏障功能下降及线粒体脂肪酸氧化受阻,削弱其对中性粒细胞炎症反应的调控能力^[35]。在肺微血管内皮细胞中,适度自噬可维持紧密连接蛋白与线粒体稳态,减轻血管通透性;而在重度炎症反应或缺氧条件下,自噬过度激活可能引起能量耗竭,并促进凝血异常与微血栓形成^[36]。此外,巨噬细胞的自噬活性在限制过度炎症反应、调节免疫应答中也发挥重要作用。

自噬与 NLRP3 炎性小体之间存在紧密的双向调控关系。一方面,自噬可通过选择性清除 NLRP3 炎性小体组分、抑制 Caspase-1 活化并减少 mtROS/mtDNA 泄漏,从而限制 NLRP3 介导的焦亡^[37];线粒体自噬(mitophagy)则通过清除损伤线粒体和减少 DAMPs 释放维持炎症反应平衡,是阻断脓毒症炎症反应失控的重要屏障^[38]。另一方面,当自噬功能障碍时,NLRP3 活化增强、GSDMD 裂解增加,焦亡途径被放大,同时脂质过氧化和铁超载进一步促进铁死亡^[39]。值得注意的是,焦亡与铁死亡导致的线粒体损伤及氧化脂质积累也会抑制自噬通量,从而形成“自噬障碍-NLRP3 过度激活-PCD 放大”的恶性循环。

基于自噬在 SA-ALI 中的双重作用,目前干预策略主要围绕调控自噬活性与维持自噬通量两方面展开。通过激活 AMPK 或抑制 mTOR 等途径增强保护性自噬,有助于维持自噬-线粒体稳态,从而抑制 NLRP3 炎性小体的活化与焦亡^[40,41];另一方面,促进溶酶体生成或自噬体-溶酶体融合,可恢复受阻的自噬流,避免损伤相关物质的积累,并减轻 NLRP3 介导的炎症反应^[42]。值得注意的是,针对不同细胞类型及疾病阶段的自噬状态进行时序与空间上的精准调控,对实现治疗效应至关重要。一些天然产物及中药活性成分(如乌苷 A、黄连素)已显示出通过促进线粒体自噬或改善自噬通量来抑制 NLRP3 活化的潜力,为 SA-ALI 的精准干预提供了新方向^[43-44]。

4 程序性细胞死亡与 NLRP3 炎性小体的相互作用网络

研究表明,焦亡、铁死亡与自噬在 SA-ALI 中并非独立发生,而是通过密切的分子交互共同驱动炎症反应级联放大,形成以 NLRP3 炎性小体为核心的调控网络^[1]。具体而言,焦亡所释放的 IL-1 β 、IL-18 及多种 DAMPs 可激活肺泡上皮和血管内皮细胞应激反应,进而促进铁死亡相关的脂质过氧化;而铁死亡产生的氧化脂质与 DAMPs 又能进一步激活 NLRP3 炎性小体,增强焦亡信号并形成正反馈环。与此同时,自噬功能一旦受损,活化的 NLRP3 复合物与损伤线粒体无法被及时清除,导

致炎症信号持续累积,推动上述恶性循环不断加剧。在该网络中,NLRP3 炎性小体处于中心枢纽地位,整合来自不同 PCD 通路的危险信号,并放大最终的炎症效应。

该互作网络在肺内呈现显著的细胞间协同效应。作为炎症反应调控的核心,肺泡巨噬细胞通过释放炎症细胞因子和 DAMPs,持续激活上皮细胞、内皮细胞及其他免疫细胞,从而加剧 NLRP3 依赖性死亡过程;而上皮与内皮损伤则破坏肺泡-毛细血管屏障完整性,促使炎症介质向肺间质及全身循环扩散,最终引发或加重全身炎症反应^[45-48]。Zheng 等^[9]研究发现,发生焦亡的上皮细胞可释放 DAMPs,进而激活巨噬细胞和中性粒细胞,而内皮细胞焦亡则直接增加血管通透性,促进炎症细胞外渗,形成细胞间炎症反应级联传递的恶性循环。

在 SA-ALI 的发生发展中,焦亡、铁死亡与自噬的失衡通过 NLRP3 炎性小体这一共同通路,协同推动了疾病的恶化。在分子层面,泛凋亡(PANoptosis)为理解多种程序性死亡通路的协同激活提供了整合性框架。该概念指细胞在同一应激条件下可同时或序贯激活焦亡、凋亡和坏死性凋亡等多条死亡通路,并通过形成 PANoptosome 复合体协调细胞死亡和炎症信号^[49]。Yang 等^[50]在 SA-ALI 相关模型及单细胞测序中发现,肺内上皮与内皮细胞可同时表达焦亡、铁死亡及凋亡相关标志物,表明多通路协同激活可能是 SA-ALI 病情急剧恶化的重要机制。此外,单细胞 RNA 测序及空间组学等新技术可揭示不同细胞群体中 PCD 状态与 NLRP3 活性的异质性,并追踪关键炎症分子在肺组织中的时空动态,为系统解析 PCD-NLRP3 互作网络提供关键数据支持^[51]。针对 SA-ALI 的治疗,单一靶点的干预可能效果有限,而同时靶向 NLRP3 炎性小体及多个关键 PCD 节点的联合策略,有望更有效地阻断这一恶性网络。

5 总结与展望

SA-ALI 是由多种细胞与信号通路共同介导的危重并发症,其病理核心在于失控的炎症反应与肺泡-毛细血管屏障的严重破坏。本综述系统阐述了焦亡、铁死亡与自噬等程序性细胞死亡方式与 NLRP3 炎性小体之间构成了一个紧密相互作用的调控网络。焦亡通过 GSDMD 孔道形成及 IL-1 β /IL-18 释放加剧炎症反应;铁死亡导致的脂质过氧化与线粒体损伤不仅直接破坏肺屏障,还可激活 NLRP3,进而增强焦亡;而自噬功能紊乱则削弱了其对 NLRP3 活化的负向调控作用。在 SA-ALI 的病理过程中,这三者通过 NLRP3 炎性小体这一核心枢纽,形成了一个相互促进、级联放大的恶性循环。NLRP3 炎性小体因此成为整合与放大不同 PCD 信号的核心枢纽,驱动形成“PCD-NLRP3-炎症反应”正反馈环路。相比单一的细胞死亡方式或炎症反应通路,这一共同作用网络是导致 SA-ALI 病情迅速恶化、组织修复困难及传统抗炎治疗疗效有限的更深层原因。

焦亡与铁死亡是该网络的主要效应器,直接介导了肺组织的结构性损伤,而 NLRP3 炎性小体则是启动和放大这一损伤过程的核心开关,自噬的失衡则为这一恶性循环的持续提供了条件。三者相互依存,共同决定疾病转归。因此,未来的防治策略应从单一抗炎转向多靶点调控,旨在同时抑制 NLRP3 的过度活化,阻断焦亡与铁死亡的执行环节,并恢复自噬的保护功能。

未来研究应聚焦于:运用单细胞与空间组学技术构建 SA-ALI 多维病理图谱;靶向 GSDMD、GPX4、自噬节点及 NLRP3 等枢纽,发展多途径联合治疗策略;建立基于 PCD 与 NLRP3 标志物的分子分型以指导个体化治疗。此外,应进一步阐明 PANoptosis 在整合多种细胞死亡信号中的作用及其与 NLRP3 的交互机制,为寻找新的治疗窗口提供理论依据。总之,深入揭示 PCD-NLRP3 轴在 SA-ALI 中的作用并推动其向临床转化,有望为改善患者预后开辟崭新途径。

参考文献

- [1] Shen Y, He Y, Pan Y, et al. Role and mechanisms of autophagy, ferroptosis, and pyroptosis in sepsis-induced acute lung injury [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2024, 15: 1415145. DOI: 10.3389/fphar.2024.1415145.
- [2] Zhou K, Qin Q, Lu J. Pathophysiological mechanisms of ARDS: A narrative review from molecular to organ-level perspectives [J]. *Respiratory Research*, 2025, 26(1): 54. DOI: 10.1186/s12931-025-03137-5.
- [3] Fu J, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation [J]. *Annual Review of Immunology*, 2023, 41(1): 301-316. DOI: 10.1146/annurev-immunol-081022-021207.
- [4] Chen Y, Fang ZM, Yi X, et al. The interaction between ferroptosis and inflammatory signaling pathways [J]. *Cell Death & Disease*, 2023, 14(3): 205. DOI: 10.1038/s41419-023-05716-0.
- [5] Gupta S, Cassel SL, Sutterwala FS, et al. Regulation of the NLRP3 inflammasome by autophagy and mitophagy [J]. *Immunological Reviews*, 2025, 329(1): e13410. DOI: 10.1111/imr.13410.
- [6] Shutong L, Yu J, Jia W, et al. HO-1/autophagic flux axis alleviated sepsis-induced acute lung injury via inhibiting NLRP3 inflammasome [J]. *Cellular Signalling*, 2022, 100: 110473. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110473.
- [7] Liu Y, Pan R, Ouyang Y, et al. Pyroptosis in health and disease: Mechanisms, regulation and clinical perspective [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9(1): 245. DOI: 10.1038/s41392-024-01958-2.
- [8] Gu W, Zeng Q, Wang X, et al. Acute lung injury and the NLRP3 inflammasome [J]. *Journal of Inflammation Research*, 2024, 17: 3801-3813. DOI: 10.2147/JIR.S464838.
- [9] Zheng Y, Huang Y, Xu Y, et al. Ferroptosis, pyroptosis and necroptosis in acute respiratory distress syndrome [J]. *Cell Death Discovery*, 2023, 9(1): 91. DOI: 10.1038/s41420-023-01369-2.
- [10] Cui Y, Yang Y, Tao W, et al. Neutrophil extracellular traps induce alveolar macrophage pyroptosis by regulating NLRP3 deubiquitination, aggravating the development of septic lung injury [J]. *Journal of Inflammation Research*, 2023, 16: 861-877. DOI: 10.2147/JIR.S366436.
- [11] 李增攀, 方建江, 周挺, 等. Caspase-1 介导的细胞焦亡在脓毒症小鼠急性肺损伤中的作用 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(4): 531-533. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1671-0282.2022.04.018.
- [12] Zhu C, Liang Y, Luo Y, et al. Role of pyroptosis in hemostasis activation in sepsis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1114917. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1114917.
- [13] Yu F, Zhang Z, Leng Y, et al. O-GlcNAc modification of GSDMD attenuates LPS-induced endothelial cells pyroptosis [J]. *Inflammation Research*, 2024, 73(1): 5-17. DOI: 10.1007/s00011-023-01812-1.
- [14] Hu Y, Li H, Zhang X, et al. Identification of two repurposed drugs targeting GSDMD oligomerization interface I to block pyroptosis [J]. *Cell Chemical Biology*, 2024, 31(12): 2024-2038. e7. DOI: 10.1016/j.chembiol.2024.10.002.
- [15] Liu B, Yu J. Anti-NLRP3 inflammasome natural compounds: An update [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(2): 136. DOI: 10.3390/biomedicines9020136.
- [16] Stockwell BR. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications [J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421. DOI: 10.1016/j.cell.2022.06.003.
- [17] Shen K, Wang X, Wang Y, et al. miR-125b-5p in adipose derived stem cells exosome alleviates pulmonary microvascular endothelial cells ferroptosis via Keap1/Nrf2/GPX4 in sepsis lung injury [J]. *Redox Biology*, 2023, 62: 102655. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102655.
- [18] Xie SS, Deng Y, Guo S, et al. Endothelial cell ferroptosis mediates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats by modulating NLRP3 inflammasome activation [J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 3056. DOI: 10.1038/s41598-022-06848-7.
- [19] 张梦菲, 於江泉, 郑瑞强. 铁死亡在脓毒症中的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(9): 985-990. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220329-00313.
- [20] Mortensen MS, Ruiz J, Watts JL. Polyunsaturated fatty acids drive lipid peroxidation during ferroptosis [J]. *Cells*, 2023, 12(5): 804. DOI: 10.3390/cells12050804.
- [21] Shimizu J, Murao A, Nofi C, et al. Extracellular CIRP promotes GPX4-mediated ferroptosis in sepsis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 903859. DOI: 10.3389/fimmu.2022.903859.
- [22] 宋景春. 目标导向的凝血复衡策略-重症凝血诊疗新理念 [J]. *血栓与止血学*, 2024, 30(2): 47-51. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.02.001.
- [23] Zhang H, Liu J, Zhou Y, et al. Neutrophil extracellular traps mediate m6A modification and regulates sepsis-associated acute lung injury by activating ferroptosis in alveolar epithelial cells [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2022, 18(8): 3337-3357. DOI: 10.7150/ijbs.69141.
- [24] Zhang W, Sun Z, Cheng W, et al. Impaired GPX4 activity elicits ferroptosis in alveolar type II cells promoting PHMG-induced pulmonary fibrosis development [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2024, 281: 116680. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2024.116680.
- [25] Feng Z, Meng F, Huo F, et al. Inhibition of ferroptosis rescues M2 macrophages and alleviates arthritis by suppressing the HMGB1/TLR4/STAT3 axis in M1 macrophages [J]. *Redox Biology*, 2024, 75: 103255. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103255.
- [26] Schaefer SL, Hummer G. Sublytic gasdermin-D pores captured in atomistic molecular simulations [J]. *Elife*, 2022, 11: e81432. DOI: 10.7554/eLife.81432.
- [27] Jiang W, Liu J, Cui J, et al. Ferroptosis plays a crucial role in lung cell damage caused by ventilation stretch [J]. *Free Radical Biology and*

- Medicine, 2023, 209: 84-95. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.10.381.
- [28] Tan R, Ge C, Yan Y, et al. Deciphering ferroptosis in critical care: Mechanisms, consequences, and therapeutic opportunities [J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15: 1511015. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1511015.
- [29] Zhang L, Luo YL, Xiang Y, et al. Ferroptosis inhibitors: Past, present and future [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2024, 15: 1407335. DOI: 10.3389/fphar.2024.1407335.
- [30] Chen T, Ding L, Zhao M, et al. Recent advances in the potential effects of natural products from traditional Chinese medicine against respiratory diseases targeting ferroptosis [J]. *Chinese Medicine*, 2024, 19(1): 49. DOI: 10.1186/s13020-024-00918-w.
- [31] Liu Z, Zheng X, Li N, et al. Baicalein suppresses inflammation and attenuates acute lung injury by inhibiting glycolysis via HIF-1 α signaling [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2025, 31(1): 18. DOI: 10.3892/mmr.2024.13383.
- [32] Liu SZ, Yao SJ, Yang H, et al. Autophagy: Regulator of cell death [J]. *Cell death & disease*, 2023, 14(10): 648. DOI: 10.1038/s41419-023-06154-8.
- [33] Zhao J, Liang Q, Fu C, et al. Autophagy in sepsis-induced acute lung injury: Friend or foe? [J]. *Cellular Signalling*, 2023, 111: 110867. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110867.
- [34] Li X, Wang L, Hao J, et al. The role of autophagy in lamellar body formation and surfactant production in type 2 alveolar epithelial cells [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2022, 18(3): 1107-1119. DOI: 10.7150/ijbs.64285.
- [35] Chung KP, Cheng CN, Chen YJ, et al. Alveolar epithelial cells mitigate neutrophilic inflammation in lung injury through regulating mitochondrial fatty acid oxidation [J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 7241. DOI: 10.1038/s41467-024-51683-1.
- [36] 卢子龙, 宋从宽, 赖凯, 等. 内皮细胞自噬在急性肺损伤中调控机制研究进展 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(10): 1077-1080. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2022.10.025.
- [37] Lin Y, Li Z, Wang Y, et al. CCDC50 suppresses NLRP3 inflammasome activity by mediating autophagic degradation of NLRP3 [J]. *EMBO Reports*, 2022, 23(5): e54453. DOI: 10.15252/embr.202154453.
- [38] Liu Q, Wu J, Zhang X, et al. Circulating mitochondrial DNA-triggered autophagy dysfunction via STING underlies sepsis-related acute lung injury [J]. *Cell Death & Disease*, 2021, 12(7): 673. DOI: 10.1038/s41419-021-03961-9.
- [39] Kim JW, Nam SA, Koh ES, et al. The impairment of endothelial autophagy accelerates renal senescence by ferroptosis and NLRP3 inflammasome signaling pathways with the disruption of endothelial barrier [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(8): 886. DOI: 10.3390/antiox13080886.
- [40] Liu B, Wang Z, He R, et al. Bufornin alleviates sepsis-induced acute lung injury via inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis through an AMPK-dependent pathway [J]. *Clinical Science*, 2022, 136(4): 273-289. DOI: 10.1042/CS20211156.
- [41] Li X, Zeng Q, Yao R, et al. Rapamycin mitigates organ damage by autophagy-mediated NLRP3 inflammasome inactivation in sepsis [J]. *Histol Histopathol*, 2024, 39(9): 1167-1177. DOI: 10.14670/HH-18-706.
- [42] Fang Q, Jing G, Zhang Y, et al. Erbin accelerates TFEB-mediated lysosome biogenesis and autophagy and alleviates sepsis-induced inflammatory responses and organ injuries [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2023, 21(1): 916. DOI: 10.1186/s12967-023-04796-y.
- [43] Qiu J, Chen Y, Zhuo J, et al. Urolithin A promotes mitophagy and suppresses NLRP3 inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced BV2 microglial cells and MPTP-induced Parkinson's disease model [J]. *Neuropharmacology*, 2022, 207: 108963. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2022.108963.
- [44] Sun J, Zeng Q, Wu Z, et al. Berberine inhibits NLRP3 inflammasome activation and proinflammatory macrophage M1 polarization to accelerate peripheral nerve regeneration [J]. *Neurotherapeutics*, 2024, 21(4): e00347. DOI: 10.1016/j.neurot.2024.e00347.
- [45] 董岩, 贾依娜尔, 吐尔逊古丽·麦提提, 等. 抑制 AKR1B1 表达通过调控巨噬细胞极化改善大鼠脓毒症所致急性肺损伤 [J]. *河北医药*, 2024, 46(15): 2245-2250. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.15.001.
- [46] 王慧霞, 安友仲. 腺苷 A2B 受体激活减轻脓毒症诱导的急性肺损伤及肺微血管内皮炎症损伤 [J]. *中国临床新医学*, 2024, 17(2): 138-144. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2024.02.03.
- [47] 郭晓生, 傅子石, 尉洁, 等. 巨噬细胞在脓毒症急性肺损伤中的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(9): 1134-1138. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.09.021.
- [48] Osorio-Valencia S, Zhou B. Roles of macrophages and endothelial cells and their crosstalk in acute lung injury [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(3): 632. DOI: 10.3390/biomedicines12030632.
- [49] Chen W, Gullett JM, Tweedell RE, et al. Innate immune inflammatory cell death: PANoptosis and PANoptosomes in host defense and disease [J]. *European Journal of Immunology*, 2023, 53(11): 2250235. DOI: 10.1002/eji.202250235.
- [50] Yang Z, Kao X, Huang N, et al. Identification and analysis of PANoptosis-related genes in sepsis-induced lung injury by bioinformatics and experimental verification [J]. *Journal of Inflammation Research*, 2024, 17: 1941-1956. DOI: 10.2147/JIR.S452608.
- [51] Kang Z, Huang Q, Zhen N, et al. Heterogeneity of immune cells and their communications unveiled by transcriptome profiling in acute inflammatory lung injury [J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15: 1382449. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1382449.

(收稿日期: 2026-03-15)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.025

综 述

多模态超声技术在老年盆腔器官脱垂诊断中的研究进展

陈萍,陈荔艳综述 潘如审校



基金项目:广东省基础与应用基础研究基金项目(2023A1515220157);梅州市科技计划项目(221208162057395)

作者单位:514031 广东梅州,梅州市人民医院超声科(陈萍、陈荔艳),妇二科(潘如)

通信作者:陈萍,E-mail:chenping_123_456@163.com

【摘要】 盆腔器官脱垂(POP)是一种临床常见的盆腔功能障碍性疾病,随着人口老龄化进程加剧,患病人数逐年提升,已成为影响老年女性生活质量的重大健康问题。POP 病因较为复杂,多与肛提肌损伤及其裂孔面积扩大有关,且由于老年患者盆底支撑组织结构发生不同程度的退行性病变、肌肉萎缩及胶原水平下降等情况,POP 程度较年轻女性更加严重。超声技术因其无创、可重复、成本低、操作简单等优势,已成为女性盆腔检查的首选方法之一。文章从盆腔解剖结构及其与 POP 关系、多模态超声技术在盆腔检查中的应用进展进行综述,探讨该技术在老年 POP 诊断中的应用价值及临床挑战。

【关键词】 盆腔器官脱垂;多模态超声技术;诊断;老年人

【中图分类号】 R711.2;R445.1 【文献标识码】 A

Research progress of multimodal ultrasound technique in the diagnosis of pelvic organ prolapse in the elderly Chen

Ping*, Chen Liyan, Pan Ru. *Department of Ultrasound, Meizhou People's Hospital, Guangdong, Meizhou 514031, China

Funding program: Guangdong Provincial Basic and Applied Basic Research Foundation Project (2023A1515220157); Meizhou Science and Technology Project (221208162057395)

Corresponding author: Chen Ping, E-mail: chenping_123_456@163.com

【Abstract】 Pelvic organ prolapse (POP) is a common clinical pelvic dysfunction disease, which poses a great threat to physical and mental health of women. With the aggravation of population aging, the proportion of elderly patients with POP has increased year by year, making it a major health problem affecting the quality of life of elderly women. The etiology of POP is complex and is mostly related to the injury of levator ani muscle and the expansion of hiatus area. Due to the different degrees of degenerative lesions, muscle atrophy and collagen level decline in the pelvic floor support structure of elderly patients, the degree of POP is often more serious than that of young women, thus its clinical diagnosis and treatment are particularly critical. Ultrasound technique has become one of the preferred methods for female pelvic examination due to its advantages of non-invasiveness, repeatability, low cost and simple operation. This paper reviews the pelvic anatomical structure, the relationship with POP and the application examples of multimodal ultrasound technique during pelvic examination, and discusses the application value and clinical challenges of this technique in the diagnosis of elderly POP.

【Key words】 Pelvic organ prolapse; Multimodal ultrasound technique; Diagnosis; Elderly

盆腔器官脱垂(pelvic organ prolapse, POP)是老年女性常见的盆底功能障碍性疾病,可显著影响其生活质量。超声技术因无创、可重复、成本低、操作简便等优势,已成为盆底检查的首选方法之一。本文综述盆底解剖学结构特征、多模态超声的应用现状,旨在为 POP 临床诊治提供参考思路。

1 POP 概述

POP 是一种以盆腔器官在解剖结构上发生偏离为典型特征的妇科疾病,属于盆底功能障碍性疾病之一,患者可表现为阴道口肿物脱出,同时伴发腰部不适、感染、排尿异常、排便异常、性功能障碍等症[1]。据流行病学统计,我国有近 10% 的成年女性患此病,其中 60 岁以上老年女性占比高达 50% ~

75%[2]。研究发现,除生育频次、慢性咳嗽、遗传等因素外,年龄是 POP 的重要影响因素,尤其是女性绝经后雌激素水平下降,盆底肌肉与韧带支撑力减退,导致盆底器官脱垂风险显著升高,加之老年人群多合并基础疾病,易出现咳嗽、便秘等症状,进而导致盆底肌受压,最终使盆底支撑结构松弛,引发 POP[3]。从解剖学角度分析,肛提肌作为腹腔包膜中面积最大的薄弱区域,同时也是盆腔脏器发生偏离的主要通道,其裂孔面积、形态变化与 POP 严重程度密切相关[4]。近年来,肛提肌及其裂孔已成为盆腔检查评估重点,同时也是诊断 POP 的关键指标,临床通过分析静息状态、最大 Valsalva 动作以及盆底肌收缩状态下盆底结构变化,能够准确了解相关部位解剖学特征,

进而为临床诊治提供可靠的影像学依据^[5]。

盆底功能障碍性疾病的发生与发展多与盆底支撑结构改变,如肌肉松弛或肌肉损伤等有关,其中肛提肌群功能改变对疾病影响较大。该肌群作为盆底支持结构的重要组成部分,能够维持盆底器官解剖学结构稳定,同时还能够控制女性分娩、排泄等正常生理活动^[6]。盆底裂孔是耻骨联合后缘、双侧耻骨支与耻骨直肠肌内侧缘共同组成的结构,其中双侧耻骨呈“八”字形位于裂孔上方,两侧耻骨直肠肌则呈“U”形包绕直肠后壁,该部位能够有效维持盆腔脏器位置与结构,其功能减弱可能会诱发 POP^[7]。

既往研究发现,年龄是导致盆底支撑结构改变的独立危险因素,Gong 等^[8]研究显示,胶原蛋白是结缔组织细胞外基质中最重要的组成部分之一,具有维持盆底的支持功能。随着年龄增长,女性体内雌激素水平下降,导致盆底结缔组织细胞外基质中的胶原蛋白含量减少,这可使胶原纤维结构变得松散、无序且断裂,这一特征在老年 POP 患者中尤为突出。同时随着肌肉收缩力的下降,神经末梢分布密度也会发生明显降低,影响盆底神经传导速度,进而使得盆底肌群难以快速响应腹压变化。一项针对老年 POP 伴尿失禁患者的研究显示^[9],老年女性由于肛提肌组织发生退行性改变,导致裂孔周围支撑结构组织松弛度增大,进而导致裂孔横截面积扩大,在超声下能够观察到相较育龄期女性显著增大,且在最大 Valsalva 动作下,裂孔扩张程度更为严重,这一结果说明相较年轻女性,老年女性肛提肌裂孔状态更易发生 POP。同时,由于部分老年患者合并基础疾病,通常伴随慢性咳嗽、便秘等诱发腹压增大的症状,导致耻骨直肠肌将长期维持在被动牵拉状态,这也可能增加 POP 风险,并加重肌肉损伤,最终形成恶性循环。超声下老年 POP 患者常表现为肌层变薄、回声增强、连续性中断等退行性征象,这与肛提肌损伤特征密切相关。与育龄期患者多因分娩导致单侧或双侧耻骨内肌肌撕裂不同,老年女性更多呈现弥漫性肌纤维退行性改变,伴随盆底支撑结构松弛与功能减退,进而导致裂孔形态扩张。因此,基于上述病理特征,临床应用超声诊断老年 POP 时需关注静息状态下裂孔面积与形态、最大 Valsalva 动作下裂孔扩张程度以及缩肛时裂孔缩小程度,该类参数能够有效反映在肌肉退行性改变背景下老年患者盆底支撑结构及状态,进而为临床诊治及风险分层提供参考依据^[10]。

2 多模态超声技术在诊断 POP 中的应用

2.1 经会阴二维超声 二维盆底超声能够通过测量正中矢状切面诊断 POP,该技术操作便捷,临床应用仅需超声成像系统以及腹部凸阵探头即可完成,且测量盆膈裂孔前后径重复性好,相关研究显示该参数与裂孔面积呈线性相关,同时也是 POP 严重程度的重要影响因素^[11]。一项研究发现,通过经会阴二维超声技术检测盆膈裂孔前后径与 POP 相关,当该参数 ≥ 6.0 cm 提示裂孔扩张,可能发生 POP,且老年女性患者中该参数更大,发生 POP 程度也越严重。进一步分析显示轻度扩张盆膈裂孔前后径可达 6.0~6.5 cm,中度扩张可达 6.5~7.0 cm,而 > 7.0 cm 则提示重度扩张。该技术的优势在于操作简单,且不依赖高端仪器设备,临床便于推广;同时对于老年患者而言禁忌

证较少,应用范围更广;此外,以盆膈裂孔前后径作为临界值判断裂孔扩张程度操作相对简单。但该技术也存在局限性,如盆膈裂孔前后径尚未证实与盆腔器官脱垂程度有强关联,部分老年患者由于肌肉功能发生退行性改变,该参数可能超出范围而无 POP;同时,盆膈裂孔前后径范围也尚无明确专家共识,临床还有待进一步验证^[12]。Zhou 等^[13]则进一步对高频二维超声在评估耻骨直肠肌形态方面进行了报道,该研究显示,POP 患者肌肉较薄,耻骨直肠肌测量值显著低于正常人群,且该特征在老年患者中表现更为突出,证实老年 POP 患者能够通过高频二维超声检测盆底肛提肌损伤;另外,该研究还发现高频二维超声检测肌肉撕裂诊断 POP 的结果与病理检查结果一致性较高(Kappa=0.880),也侧面证实通过高频二维超声观察耻骨直肠肌的形态并检测肌肉撕裂是一种诊断 POP 的有效方法。综上,经会阴二维超声诊断 POP 能够为临床提供客观定量的参数作为证据,尤其在三维超声应用不足的地区,二维超声对诊断 POP 具有较大临床意义。

2.2 经会阴三维超声 经会阴二维超声通常只能显示盆底结构的矢状面图像,而三维超声则能够重建盆底解剖三维结构,清晰显示病灶与邻近组织器官的空间关系,对盆底功能障碍性疾病的临床诊治有着重要指导意义^[14]。目前,三维超声已广泛应用于肛提肌裂孔的形态学评估,评估肛提肌损伤影像学特征,如裂孔面积与肛提肌撕裂程度能够有效确诊 POP,既往研究发现,肛提肌撕裂能够导致裂孔面积增大,肌肉收缩力减弱,进而诱发或加重 POP。一项基于老年女性 POP 的回顾性分析显示,三维超声下发生 POP 的患者,其静息状态、缩肛状态及 Valsalva 运动时的肛提肌前后径、横径、面积均显著高于未发生 POP 的患者,进一步通过受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,9 项参数诊断老年患者是否发生 POP 的曲线下面积(AUC)均 > 0.80 ,提示三维超声参数对 POP 具有较高的诊断价值^[15]。此外,该项研究还同时对比 2 组患者超声征象特征,结果显示,未发生 POP 患者盆膈裂孔面积较小,形态趋近菱形,结构相对完整紧凑,在静息状态下,耻骨直肠肌对称,回声均匀,未见膨出结构,且脏器排列相对规整,即使在 Valsalva 动作下其形态也未发生明显变化;而 POP 患者在静息与缩肛状态下尽管能够识别裂孔形态,但内部结构较为紊乱,宫颈与阴道前后壁脱垂,耻骨直肠肌薄弱,同时可见不同程度的撕裂征象,其中超过 80% 的患者出现单侧或双侧撕裂,脏器膨出明显,组织结构松散且间距较大,并且在 Valsalva 动作下异常特征更为显著。由此可见,三维超声能有效识别耻骨直肠肌结构紊乱、脏器脱垂及裂孔形态改变等典型征象,这对于提升 POP 的临床诊断准确性具有重要意义^[16]。另一项聚焦于老年 POP 三维超声征象的研究则从 POP 严重程度的角度出发探讨了三维超声参数的差异,该研究发现随着 POP 的进展,静息状态、缩肛状态及 Valsalva 动作下的肛提肌前后径、横径与面积均显著升高,其中 III 度脱垂患者肛提肌裂孔形态改变最为严重,II 度脱垂次之,I 度脱垂较小,但也超过正常阈值,由此推测,三维超声在清晰成像肛提肌形态变化的同时,还能够为临床评估病情严重程度、开展风险分层管理提供指导意见^[17]。老年患者可能存在认知不足的

情况,检查过程中应正确引导患者完成缩肛、Valsalva 动作,以获得最理想的图像信息,避免误诊漏诊。此外,考虑到患者间存在个体差异,三维超声参数的截断值还有待未来开展多中心、大样本前瞻性研究讨论分析。

2.3 超声容积断层成像 超声容积断层成像技术是一种先进的三维超声成像模式,其通过三维超声获取盆底三维结构信息后,通过软件处理能够显示多个平行、间隔均一的二维断层图像,有别于二维超声,该技术能够直观评估盆底支撑结构的整体形态,是临床诊断 POP 的重要影像学手段^[18]。Lai 等^[19] 研究显示,通过超声容积断层成像与多平面超声检查 POP 的一致性良好 ($Kappa=0.710$),同时在校正基线资料后,冠状面肛提肌损伤深度截断值为 7.0 mm 时,其诊断 POP 的敏感度为 0.62,特异度为 0.80,提示该技术与多平面超声在检测冠状面肛提肌损伤深度方面表现一致,并与 POP 的临床症状相关。一项基于超声容积断层成像评估 POP 患者康复疗效的研究发现,通过超声容积断层成像能够观察到 POP 患者肛提肌回声连续性中断,左右两侧存在明显不对称,进一步对比不同康复程度患者影像学参数显示,缩肛期及最大 Valsalva 动作下肛提肌裂孔面积、横径、前后径差异显著,损伤程度严重的患者表现为各参数偏大,证实超声容积断层成像能够为临床评估患者病情及康复疗效提供相对客观、量化、标准的参考依据^[20]。然而,尽管超声容积断层成像是一项具有应用前景的工具,但现阶段研究尚少,主要受技术标准化不足的限制,且依赖操作者获取三维容积数据的技巧与经验,数据判断存在一定主观性,导致其缺乏标准诊断定义与操作方案,因此该技术还有待进一步研究与开发^[21-24]。

2.4 剪切波弹性成像 剪切波弹性成像作为一种超声弹性成像技术,其主要利用剪切波在组织中的传播速度进行成像,进而转化为组织的杨氏模量值,以此测定组织的弹性模量值,评估组织的硬度^[25-29]。根据临床及实验证据证实,其在 POP 诊断中有着重要临床意义。该技术与传统二维、三维超声相比,能够定量评估盆底支撑结构的弹性或硬度的生物力学特征,进而反馈支撑结构的薄弱情况,同时也揭示了肛提肌弹性下降这一盆底功能障碍性疾病的发病机制^[30]。一项基于绝经后 POP 患者的研究发现,POP 患者左、右侧肛提肌及平均模量值显著高于无 POP 患者,且该类参数随 POP 严重程度逐渐升高,组间两两比较数据均具有显著差异,进一步通过 Pearson 相关性分析发现,左、右侧肛提肌及平均模量值均与 POP 分度呈显著正相关,提示剪切波弹性成像能够有效诊断绝经后女性 POP,并通过定量参数评估病情严重程度^[31]。分析可知,POP 患者肛提肌存在明显损伤,这会使肌肉弹性显著下降,进而减弱肛提肌支撑作用,导致器官脱垂加重,由此可知 POP 的发生与盆底结缔组织及细胞外基质的改变存在紧密联系。Tang 等^[32] 则通过研究发现,除缩肛期与做最大 Valsalva 动作时外,静息状态下有无 POP 的女性其肛提肌弹性同样存在显著差异,POP 女性患者静息状态下肛提肌杨氏模量值更大,此外肛提肌弹性与脱垂的严重程度相关,提示肛提肌生物力学功能下降可能是导致 POP 的重要原因,相较于形态学成像,剪切波弹性成像更侧重功能

评估,为 POP 的早期诊断和机制研究提供了新视角。此外,多项研究证实^[33-34],剪切波弹性成像技术联合三维超声在 POP 诊断中具有有良好的诊断效能,其联合诊断价值普遍高于单项诊断,证实该技术能够作为一项辅助检查为临床提供盆底支撑结构生物力学特征,以提高 POP 诊断效率。然而现阶段临床对于老年女性联合诊断的研究尚少,考虑到女性绝经前后盆底支撑结构存在差异,未来还需进一步验证该联合方案在老年 POP 患者中的应用价值。

3 小结与展望

POP 作为一种盆底功能障碍性疾病,单纯依赖会阴触诊难以准确诊断,盆底支撑结构的评估需借助影像学手段。盆底超声检查能够有效显示肛提肌裂孔形态,为临床诊断 POP 提供客观有效的影像学依据,同时在指导治疗方案制定方面发挥关键作用。其中,经会阴二维超声能够有效评估盆膈裂孔前后径,识别肛提肌损伤;经会阴三维超声则能够更为直观地反映裂孔形态、耻骨直肌及内部器官的解剖学关系,提升临床对盆底支撑结构退行性改变的识别;超声容积断层成像在此基础上可进一步重建肛提肌裂孔多维结构,拓展了影像学信息维度;剪切波弹性成像则通过无创、定量、可重复的技术为临床提供了解肛提肌生物力学特性的方案。然而相比针对产后女性 POP 诊断的研究,有关老年 POP 的报道尚少,且对裂孔参数测量标准国内外医学界尚未形成统一共识,未来还有待进一步探索研究。

参考文献

- [1] 吴玲珍,赵雅琴,龚珍强,等.腹腔镜盆底重建术对老年盆腔器官脱垂患者的临床疗效[J].兰州大学学报:医学版,2023,49(1):61-65.DOI:10.13885/j.issn.1000-2812.2023.01.010.
- [2] 中华医学会妇产科学分会妇科盆底学组.盆腔器官脱垂的中国诊治指南(2020年版)[J].中华妇产科杂志,2020,55(5):300-306.DOI:10.3760/cma.j.cn112141-20200106-00016.
- [3] 庄新荣,李杰,高秀娟,等.阴道封闭术对老年盆腔器官脱垂患者肠道功能的影响及相关因素[J].河北医药,2024,46(20):3178-3181.DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2024.20.032.
- [4] 马丽,陈琪珍,陈雄,等.不同分娩方式产妇产后盆腔器官脱垂与肛提肌裂孔面积变化的关系及影响因素[J].广东医学,2024,45(9):1154-1159.DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20234721.
- [5] 刘科,杨丹,黄龄乐,徐宇.经会阴超声评估肛提肌裂孔变化及膀胱颈移动度对盆底功能障碍性疾病的诊断价值研究[J].陕西医学杂志,2025,54(5):627-630.DOI:10.3969/j.issn.1000-7377.2025.05.010.
- [6] 温小多,田海燕,闫晓静,等.盆腔器官活动度和肛提肌裂孔面积用于诊断盆腔器官脱垂[J].中国医学影像技术,2023,39(10):1536-1540.DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2023.10.020.
- [7] 孔文翠,费敬英,单华英.基于盆底超声定量参数的盆腔器官脱垂诊断模型的应用价值[J].现代实用医学,2024,36(11):1435-1438.DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.11.009.
- [8] Gong R, Xia Z. Collagen changes in pelvic support tissues in women with pelvic organ prolapse [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019, 234(1):185-189.DOI:10.1016/j.ejogrb.2019.01.012.
- [9] Cacciari LP, Morin M, Mayrand MH, et al. Pelvic floor morphometrical

- and functional changes immediately after pelvic floor muscle training and at 1-year follow-up, in older incontinent women [J]. *NeuroUrol Urodyn*, 2021, 40 (1) : 245-255. DOI: 10.1002/nau.24542.
- [10] 谭琦, 殷伟红. 超声评价肛提肌裂孔面积及形态在盆腔器官脱垂中的研究进展 [J]. *中国医疗设备*, 2025, 40 (2) : 155-160. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1633.20240126.
- [11] 吴溪滢, 姚丽娜, 吴迎春. 经腹、经会阴盆底二维、三维多模态超声检查对子宫脱垂及阴道前壁、后壁脱垂的诊断价值 [J]. *江苏医药*, 2025, 51 (8) : 825-828. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2025.08.015.
- [12] 刘丹, 赵白桦, 文烈明. 二维盆底超声评估盆膈裂孔前后径与盆腔器官脱垂的关系 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2024, 32 (2) : 157-161. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2024.02.009.
- [13] Zhou M, Du H, Ying T, et al. Value of high-frequency two-dimensional ultrasound on evaluating puborectalis muscle [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 301 (5) : 1347-1352. DOI: 10.1007/s00404-020-05523-4.
- [14] 孙璐璐, 吴宏匀, 陶芸飞, 等. 经阴道三维超声结合 POP-Q 评分对盆腔器官脱垂盆底重建术前隐匿性压力性尿失禁的诊断价值 [J]. *中国医药导报*, 2023, 20 (10) : 138-141. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.10.31.
- [15] 郭晓晗, 谢瑜娟, 秦博, 等. 超声检查腹直肌分离度及肛提肌裂孔长度和面积对初产妇盆腔器官脱垂的评估作用 [J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40 (3) : 238-242. DOI: 10.7683/xyxyxb.2023.03.008.
- [16] 张新球. 盆底三维超声在老年女性盆腔器官脱垂诊断中的应用 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41 (2) : 298-301. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2021.02.022.
- [17] 胡涛涛, 陈玥锦. 盆底三维超声在老年女性盆腔器官脱垂中的诊断价值分析 [J]. *贵州医药*, 2022, 46 (11) : 1816-1818. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2022.11.080.
- [18] 李沐宸, 鲁蓉. 经会阴超声检测肛提肌形态及功能对盆腔器官脱垂的诊断价值 [J/OL]. *中华医学超声杂志电子版*, 2025, 22 (3) : 209-214. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2025.03.004.
- [19] Lai W, Wen L, Li Y, et al. Concordance of tomographic ultrasound and multiplanar ultrasound in detecting levator ani muscle injury in patients with pelvic organ prolapse [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (7) : 1-9. DOI: 10.1371/journal.pone.0199864.
- [20] 刘丽, 刘静华, 蒋莹, 等. 经会阴三维超声断层成像评估盆腔器官脱垂患者肛提肌损伤的康复疗效 [J/OL]. *中华医学超声杂志; 电子版*, 2019, 16 (1) : 54-60. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2019.01.013.
- [21] Dietz HP, Walsh C, Subramaniam N, et al. Levator avulsion and vaginal parity: Do subsequent vaginal births matter? [J]. *Int Urogynecol J*, 2020, 31 (11) : 2311-2315. DOI: 10.1007/s00192-020-04330-4.
- [22] 陶均佳, 应涛, 陈爱萍, 等. 断层超声成像技术在分娩时耻骨直肠肌损伤诊断中的应用 [J]. *中国医科大学学报*, 2023, 52 (2) : 179-182. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2023.02.016.
- [23] 胡洋, 楼叶琳, 祝舒旭, 等. 三维超声多平面成像联合超声断层显像技术诊断女性尿道憩室的效果分析 [J]. *浙江医学*, 2023, 45 (15) : 1650-1653. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2023.45.15.2023-76.
- [24] Chiang CH, Jiang YH, Kuo HC. Efficacy of single and repeated transurethral bladder neck incisions for female voiding dysfunction [J]. *World J Urol*, 2023, 41 (10) : 2809-2815. DOI: 10.1007/s00345-023-04581-y.
- [25] Gachon B, Fritel X, Pierre F, et al. In vivo assessment of the elastic properties of women's pelvic floor during pregnancy using shear wave elastography: Design and protocol of the ELASTOPELV study [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 15, 21 (1) : 305-317. DOI: 10.1186/s12891-020-03333-y.
- [26] Huang M, Wang Y, Xu J, et al. Assessing vaginal wall indexes in premenopausal versus postmenopausal women by transrectal linear array high-frequency probe [J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28 (1) : 390. DOI: 10.1186/s40001-023-01378-y.
- [27] 赵津艺, 张玉玲, 胥卉苹, 等. 基于肛提肌剪切波弹性成像参数的列线图模型预测初产妇发生盆腔脏器脱垂的临床价值 [J]. *临床超声医学杂志*, 2024, 26 (8) : 623-629. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2024.08.003.
- [28] 吴钰霖, 李婕, 申向辉, 等. 三维超声联合实时剪切波弹性成像对不同分娩方式初产妇产后盆底功能变化及压力性尿失禁的评估价值 [J]. *临床误诊误治*, 2025, 38 (24) : 105-110. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2025.24.016.
- [29] 权贤芳, 邵春晖, 吕品, 等. 多模态超声技术诊断 C-TIRADS 4 类 FNAC 病理不明确甲状腺结节的价值及相关性分析 [J]. *中国临床实用医学*, 2025, 16 (2) : 97-103. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20241005-00608.
- [30] 李刚, 徐华勤, 薛超, 等. 经会阴盆底超声联合剪切波弹性成像对阴道分娩产妇盆腔器官脱垂的诊断价值 [J]. *临床超声医学杂志*, 2023, 25 (9) : 713-717. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6978.2023.09.009.
- [31] 顾小宁, 杨敏, 刘芳, 等. 剪切波弹性成像评价绝经后盆腔器官脱垂患者肛提肌弹性 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2022, 19 (12) : 778-781. DOI: 10.13929/j.issn.1672-8475.2022.12.011.
- [32] Tang JH, Zhong C, Wen W, et al. Quantifying levator ani muscle elasticity under normal and prolapse conditions by shear wave elastography: A preliminary study [J]. *J Ultrasound Med*, 2020, 39 (7) : 1379-1388. DOI: 10.1002/jum.15232.
- [33] 李金晶, 董爱春, 姬亚敏, 等. 经阴道三维超声联合剪切波弹性成像在盆底脏器脱垂术后患者中的评估价值 [J]. *中国妇幼保健*, 2025, 40 (3) : 567-570. DOI: 10.19829/j.zgybj.issn.1001-4411.2025.03.043.
- [34] 刘雨洋, 刘彩云, 宋涛. 经会阴盆底超声联合剪切波弹性成像对阴道分娩产妇盆腔器官脱垂的诊断价值分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2025, 19 (11) : 81-84. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2025.11.019.

(收稿日期: 2026-03-26)