



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

消化系统疾病专题

- pH 校正钙离子浓度联合未成熟血小板分数对老年急性
上消化道出血伴发弥散性血管内凝血的预测价值
..... 彭丽滢 关岚 刘志伟 付阳阳 田兆兴 769
- 肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者血清 miR-26b、miR-145、
miR-122 表达及其与再出血的关系
..... 唐晓辉 阳文俊 陈元良 龙先娥 775
- 基于 CA72-4、AFP 及 SUA 水平构建慢性萎缩性胃炎 HP
感染患者癌变风险预测列线图模型与效能分析
..... 刘茗 韩叙 张胜凯 苏卫仙 陈娜 何涛 782
- 血清 SEMA6B、ETS2 与 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者
炎症反应及预后的相关性 张湘 彭莉 李文丽 丁琳 胡甜 788
- 胃癌组织中 NAT10、YTHDF1 表达与幽门螺杆菌感染的
相关性及其临床预后价值分析
..... 李东惠 李晨曦 高洁 刘家宏 周中华 付艳 794
- 早发性结直肠癌患者粪便色氨酸-吡啶代谢通路及其与
肠屏障功能的相关性 孙希珍 高岩 李磊 姚树坤 800
- 血清 REG1 α 、Tensin 4 对腹腔镜结直肠癌根治术后肝转移的
预测价值 曾玮荣 曾俊峰 赵勇 万一圆 张荣光 808

论著·临床

- 血清 lncRNA MEG3 和 miR-493-5p 表达与动脉瘤性蛛网膜
下腔出血患者病情程度及预后的关系
..... 谢奥坦 翟晓勇 李政 李晨阳 刘明 814
- 血清 cGAMP、HtrA2 水平联合检测在重症肺炎并发心肌损伤
患者中的应用价值 赵亮 任慧惠 尹建威 刘忠磊 郝昱芳 821
- 基于炎症相关指标与凝血标志物的慢性阻塞性肺疾病合并
肺动脉高压患者预后列线图模型构建与验证
..... 张晓宏 郭琴琴 苏林 成孟瑜 826

血清 TSP-4、Podxl 在糖尿病下肢动脉硬化闭塞症中的表达及与病情程度的相关性	王芳 王文娟 王敏 李钰娇 师伟	834
糖尿病肾病患者血清应激诱导蛋白 2 和促代谢因子与肾功能及糖脂代谢水平的相关性	杨晓芳 潘风军 王琰 史伟佳 么丽颖	840
利妥昔单抗联合糖皮质激素+环磷酰胺对膜性肾病患者 PLA2Rab 转阴率及血清补体 B 因子水平的影响	李肖璞 王亚琨 姬婷婷 朱迎春 熊晓燕 朱婷樱 王光璞 白寿军	846
论著·基础		
SOX13 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进子宫内膜癌增殖和转移的作用机制	董雪 乔娟 斯琴 郑菲	852
荟萃分析		
辣椒素治疗非过敏性鼻炎疗效的 Meta 分析	薛永新 何丹 陈炎城	860
罕少见病例		
小肠巨大炎性纤维性息肉合并肠套叠 1 例并文献复习	彭祥 李晓朋 杜超 褚衍六	866
肾上腺骨外骨肉瘤 1 例并文献复习	代玉娟 李巧珍 陈美英 陈大朝	868
综 述		
非病因干预在肝硬化失代偿期患者再代偿中的作用研究进展	吴贞羲 彭湃澜	871
Klotho 在急性肾损伤进展至慢性肾脏病中作用的研究进展	陈曦 陈月 刘其锋 郁丽霞	876
罗普司亭在肿瘤治疗所致血小板减少症中的应用进展	常云舒 陈奕妃 王梓旭 张莹	883
乳腺癌化疗后右心室功能评估:三维斑点追踪成像技术的研究进展	巢娅妮 汪文炳 吴茂林	889
《疑难病杂志》稿约		894
作者·编者·读者		781、813、859

期刊基本参数: CN13-1316/R * 2002 * m * A4 * 128 * zh * P * ¥20.00 * 1 500 * 21 * 2026-07
本期责任编辑: 赵建逸 英文编辑: 马晓海

CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT AND COMPLICATED CASES

Monthly Established in June 2002 Volume 25, Number 7 18 July, 2026

Responsible Institution

National Health Commission of
the People's Republic of China

Sponsor

Chinese Medical Doctor Association

Editing

Editorial Board of Chinese Journal of Difficult
and Complicated Cases

Adviser

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

Honorary Editor-in-Chief

Wu Yiling

Editor-in-Chief

Jia Zhenhua

Managing Director

Ma Zhi

Publishing

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

Printing

Shijiazhuang Dewenlin Printing House

Overseas Distributor

China International Book
Trading Corporation
Code No.M6888

Overseas Price

\$ 20.00 per issue; \$ 240.00 a year

CSSN

ISSN 1671-6450 CN 13-1316/R

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

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

CONTENTS

Digestive System Disease

The predictive value of pH-corrected calcium concentration combined with
immature platelet fraction for disseminated intravascular coagulation
in elderly patients with acute upper gastrointestinal bleeding

..... Peng Liying, Guan Lan, Liu Zhiwei, et al 769

Expression of serum miR-26b, miR-145 and miR-122 in patients with
liver cirrhosis-esophageal and gastric varices bleeding and their
relationship with rebleeding

..... Tang Xiaohui, Yang Wenjun, Chen Yuanliang, et al 775

To construct a predictive nomogram model for cancer risk in patients with
HP infection in chronic atrophic gastritis based on CA72-4,
AFP and SUA levels and its efficacy analysis

..... Liu Ming, Han Xu, Zhang Shengkai, et al 782

Association of serum SEMA6B and ETS2 with inflammatory response and
prognosis in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure

..... Zhang Xiang, Peng Li, Li Wenli, et al 788

The expression of NAT10, YTHDF1 in gastric cancer and correlation
with Helicobacter pylori infection and their clinical prognostic
value

..... Li Donghui, Li Chenxi, Gao Jie, et al 794

Fecal tryptophan-indole metabolism and its association with intestinal
barrier function in early-onset colorectal cancer patients

..... Sun Xizhen, Gao Yan, Li Lei, et al 800

The predictive value of serum REG1 α and Tensin 4 for liver metastasis
after laparoscopic radical resection of colorectal cancer

..... Zeng Weirong, Zeng Junfeng, Zhao Yong, et al 808

Original Article: Clinical Research

Relationship between the expression of serum lncRNA MEG3 and
miR-493-5p and the severity and prognosis of patients with
aneurysmal subarachnoid hemorrhage

..... Xie Aotan, Zhai Xiaoyong, Li Zheng, et al 814

Application value of combined serum cGAMP and HtrA2 detection
in patients with severe pneumonia complicated by myocardial
injury

..... Zhao Liang, Ren Huihui, Yin Jianwei, et al 821

Construction and validation of a prognostic nomogram model for patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with pulmonary arterial hypertension based on inflammatory related indicators and coagulation markers	Zhang Xiaohong, Guo Qinqin, Su Lin,et al	826
The expression of serum TSP-4 and Podxl in diabetic lower extremity arteriosclerosis obliterans and its correlation with disease severity	Wang Fang, Wang Wenjuan, Wang Min,et al	834
The correlation of serum stress-induced protein 2 and betatrophin with renal function and glucolipid metabolism levels in patients with diabetic nephropathy	Yang Xiaofang, Pan Fengjun, Wang Yan,et al	840
The influences of rituximab combined with glucocorticoid + cyclophosphamide on the PLA2Rab negative conversion rate and serum complement factor B level in patients with membranous nephropathy	Li Xiaoying, Wang Yakun, Ji Tingting,et al	846
Original Article:Basic Research		
Study on the mechanism of SOX13 activating Wnt/ β -catenin signaling pathway to promote proliferation and metastasis of endometrial cancer	Dong Xue, Qiao Juan, Si Qin,et al	852
Meta Analysis		
Meta-analysis of the efficacy of capsaicin in the treatment of non-allergic rhinitis	Xue Yongxin, He Dan, Chen Yancheng	860
Rare Case Report		
A case of giant inflammatory fibrous polyp of the small intestine with intussusception and a literature review	Peng Xiang, Li Xiaopeng, Du Chao,et al	866
A case of adrenal extraskeletal osteosarcoma and review of the literature	Dai Yujuan, Li Qiaozhen, Chen Xianying,et al	868
Review		
Research progress on the role of non-causal interventions in recompensation of patients with decompensated liver cirrhosis	Wu Zhenxi, Peng Pailan	871
Research progress of Klotho in the progression of acute kidney injury to chronic kidney disease	Chen Xi,Chen Yue, Liu Qifeng,et al	876
The application progress of romiplostim in cancer treatment-induced thrombocytopenia	Chang Yunshu, Chen Yifei, Wang Zixu,et al	883
Evaluation of right ventricular function after breast cancer chemotherapy: research progress of three-dimensional speckle tracking technology	Chao Yani, Wang Wenbing, Wu Maolin	889

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.001

消化系统疾病专题

pH 校正钙离子浓度联合未成熟血小板分数对老年急性上消化道出血伴发弥散性血管内凝血的预测价值

彭丽滢, 关岚, 刘志伟, 付阳阳, 田兆兴



基金项目: 2022 年国家临床重点专科建设项目; 北京市医院管理中心青年人才培养“青苗”计划项目 (QML20210405)

作者单位: 100035 北京, 首都医科大学附属北京积水潭医院急诊科

通信作者: 田兆兴, E-mail: tjtx@126.com

【摘要】目的 探讨 pH 校正钙离子浓度联合未成熟血小板分数 (IPF) 对老年急性上消化道出血 (AUGIB) 患者伴发弥散性血管内凝血 (DIC) 的预测价值。**方法** 选取 2022 年 1 月—2025 年 1 月首都医科大学附属北京积水潭医院急诊科就诊的老年 AUGIB 患者 126 例作为观察对象, 根据是否伴发 DIC 分为 DIC 组 40 例和非 DIC 组 86 例。采用全自动生化分析仪检测血清 pH 校正钙离子浓度, 全自动血液分析仪检测 IPF 及其他凝血相关指标; Pearson 相关法分析 pH 校正钙离子浓度、IPF 与 APACHE II 评分的相关性; 多因素 Logistic 回归分析老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的影响因素; 相对危险度分析不同水平 pH 校正钙离子浓度、IPF 对老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的影响; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 pH 校正钙离子浓度、IPF 对老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的预测价值。**结果** DIC 组 pH 校正钙离子浓度低于非 DIC 组, IPF 水平高于非 DIC 组 ($t/P=8.963/<0.001$, $12.365/<0.001$); Pearson 相关性分析显示, 老年 AUGIB 患者 pH 校正钙离子浓度与 APACHE II 评分呈负相关 ($r/P=-0.723/<0.001$), IPF 与 APACHE II 评分呈正相关 ($r/P=0.756/<0.001$); APACHE II 评分高、D-D 高、IPF 高是老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=1.752(1.198\sim2.568)$ 、 $2.785(1.463\sim5.298)$ 、 $3.486(1.675\sim7.200)$], pH 校正钙离子浓度高、PLT 高是独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.312(0.158\sim0.612)$ 、 $0.311(0.196\sim0.621)$]; 相对危险度分析显示, pH 校正钙离子浓度低水平患者伴发 DIC 的风险是高水平患者的 2.286 倍 ($\chi^2/P=10.895/<0.001$), IPF 高水平患者伴发 DIC 的风险是低水平患者的 2.573 倍 ($\chi^2/P=12.658/<0.001$); pH 校正钙离子浓度、IPF 及二者联合预测老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.828、0.845、0.915, 二者联合预测的 AUC 高于其各自单独预测 ($Z/P=2.985/0.003$, $3.216/<0.001$)。**结论** pH 校正钙离子浓度低、IPF 高是老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的独立危险因素, 二者联合检测可提高预测效能, 为临床早期识别高风险患者提供参考。

【关键词】 急性上消化道出血; 弥散性血管内凝血; pH 校正钙离子浓度; 未成熟血小板分数; 预测价值; 老年人

【中图分类号】 R573.2; R554⁺.8 **【文献标识码】** A

The predictive value of pH-corrected calcium concentration combined with immature platelet fraction for disseminated intravascular coagulation in elderly patients with acute upper gastrointestinal bleeding Peng Liying, Guan Lan, Liu Zhiwei, Fu Yangyang, Tian Zhaoxing. Emergency Department, Beijing Jishuitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100035, China

Funding program: National Key Clinical Specialty Construction Project 2022; Beijing Hospital Management Center Youth Talents Training 'Qingmiao' Project (QML20210405)

Corresponding author: Tian Zhaoxing, E-mail: tjtx@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the predictive value of pH-corrected calcium concentration combined with immature platelet fraction (IPF) for disseminated intravascular coagulation (DIC) in elderly patients with acute upper gastrointestinal bleeding (AUGIB). **Methods** A total of 126 elderly patients with AUGIB who visited the Emergency Department of Beijing Jishuitan Hospital, Capital Medical University from January 2022 to January 2025 were enrolled as study subjects. They were divided into a DIC group (40 cases) and a non-DIC group (86 cases) based on the presence or absence of DIC. Serum pH-corrected calcium concentration was measured using an automatic biochemical analyzer, and IPF and other coagulation-related indicators were detected using an automatic hematology analyzer. Multivariate logistic regression analysis was used

to identify independent risk factors for DIC in elderly AUGIB patients. Relative risk analysis was conducted to evaluate the impact of different levels of pH-corrected calcium concentration and IPF on DIC. The predictive value of the two indicators alone and in combination was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The pH-corrected calcium concentration was significantly lower, while the IPF level was significantly higher, in the DIC group compared to the non-DIC group ($t=8.963, 12.365$, both $P<0.001$). Pearson correlation analysis showed that in elderly AUGIB patients, pH-corrected calcium concentration was significantly negatively correlated with the APACHE II score ($r=-0.723, P<0.001$), whereas IPF was significantly positively correlated with the APACHE II score ($r=0.756, P<0.001$). Elevated IPF, elevated APACHE II score, and elevated D-dimer were independent risk factors for DIC in elderly AUGIB patients [$OR(95\% CI) = 3.486 (1.675-7.200), 1.752 (1.198-2.568), 2.785 (1.463-5.298)$], while elevated pH-corrected calcium concentration and high platelet count (PLT) were protective factors [$OR(95\% CI)=0.312 (0.158-0.612), 0.311 (0.196-0.621)$]. The areas under the ROC curve (AUC) for pH-corrected calcium concentration, IPF, and their combination in predicting DIC in elderly AUGIB patients were 0.828, 0.845, and 0.915, respectively. The AUC of the combined prediction was significantly higher than that of either indicator alone ($Z=2.985, 3.216; P=0.003, <0.001$). **Conclusion** Decreased pH-corrected calcium concentration and increased IPF are independent risk factors for DIC in elderly AUGIB patients. Combined detection of these two factors can improve predictive efficiency and provide a reference for early identification of high-risk patients.

【Key words】 Acute upper gastrointestinal bleeding; Disseminated intravascular coagulation; pH-corrected calcium concentration; Immature platelet fraction; Predictive value; Elderly

老年急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal bleeding, AUGIB)是消化内科常见急症,随着老龄化加剧其发病率逐年上升^[1]。老年患者血管弹性差、凝血功能生理性下降,且多合并基础疾病,严重出血后易诱发弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)^[2]。DIC可致微循环衰竭与多器官损伤,显著增加病死率,故早期识别高危人群至关重要^[3]。传统凝血指标如 PT、D-D 等在中晚期才显著异常,缺乏预警价值^[4]。pH 校正钙离子浓度直接参与凝血因子激活与血小板聚集,可早期反映凝血异常倾向^[5];未成熟血小板分数(immature platelet fraction, IPF)敏感提示血小板生成状态,在凝血激活早期即可升高^[6]。目前二者联合预测老年 AUGIB 患者并发 DIC 的研究较少,本研究旨在探讨其预测价值,为临床早期干预提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2025 年 1 月首都医科大学附属北京积水潭医院急诊科就诊的老年 AUGIB 患者 126 例作为观察对象,根据是否伴发 DIC 分为 DIC 组 40 例和非 DIC 组 86 例。DIC 组患者年龄、合并冠心病比例、出血量、APACHE II 评分、SOFA 评分及 PT、APTT、D-D 水平均高于非 DIC 组,PLT 低于非 DIC 组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 1。本研究经医院伦理委员会审批通过(积伦科审字第 202201-19 号-备 01 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)诊断标准: DIC 诊断参照国

际血栓与止血学会(ISTH)2019 年制定的诊断标准^[7]:存在明确的致病因素(如严重出血),同时满足血小板计数(PLT) $<100\times 10^9/L$ 或进行性下降、PT 延长 $>3 s$ 、APTT 延长 $>5 s$ 、D-D 升高(超过参考值上限 3 倍),符合上述 3 项及以上指标即可诊断。(2)纳入标准:①年龄 ≥ 60 岁;②符合急性上消化道出血诊断标准^[8],经胃镜或影像学检查证实出血部位;③临床资料完整,可完成相关指标检测及随访。(3)排除标准:①入院前已诊断 DIC 或存在凝血功能障碍病史;②合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、严重肝肾功能衰竭;③近期使用抗凝药物、抗血小板药物或影响钙离子代谢的药物;④创伤、手术等其他原因导致的出血;⑤存在严重感染、电解质紊乱(未纠正)。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 pH 校正钙离子浓度、IPF 检测:采集患者入院 24 h 内空腹肘静脉血 5 ml,其中 2 ml 注入 EDTA 抗凝试管(货号:KJ-EDTA-01,江苏康健医疗用品有限公司),取血浆采用全自动血液分析仪[型号:日本 Sysmex XN-9000,希森美康医用电子(上海)有限公司]检测 PLT、IPF;另取静脉血 1 ml,注入普通干燥试管(货号:GD-1001,浙江拱东医疗器械股份有限公司),室温下静置 30 min,以 3 000 r/min、离心半径 10 cm 离心 10 min,分离血清,采用全自动生化分析仪[型号:日立 7600,日立高新技术(上海)有限公司],通过离子选择电极法检测 pH 校正钙离子浓度,经仪器自动完成 pH 值校正后,计算机体实际钙离子浓度。检测所用试剂为仪器配套试剂[pH 校正钙离子检测

表 1 非 DIC 组与 DIC 组老年 AUGIB 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data of elderly patients with AUGIB between non-DIC group and DIC group

项 目		非 DIC 组 (n=86)	DIC 组 (n=40)	t/χ ² 值	P 值
性别[例(%)]	男	52(60.47)	24(60.00)	0.098	0.754
	女	34(39.53)	16(40.00)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)		69.89±5.76	72.35±6.12	2.215	0.029
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)		22.78±3.15	23.05±3.32	0.452	0.652
吸烟史[例(%)]		28(32.56)	14(35.00)	0.125	0.723
饮酒史[例(%)]		23(26.74)	12(30.00)	0.258	0.611
出血原因[例(%)]	胃溃疡	26(30.23)	12(30.00)	1.896	0.595
	十二指肠溃疡	30(34.88)	14(35.00)		
	食管胃底静脉曲张破裂	16(18.60)	9(22.50)		
	急性胃黏膜病变	14(16.28)	5(12.50)		
合并基础疾病[例(%)]	高血压	38(44.19)	18(45.00)	0.012	0.913
	糖尿病	24(27.91)	11(27.50)	0.004	0.951
	冠心病	22(25.58)	15(37.50)	3.125	0.047
出血至就诊时间($\bar{x}\pm s$, h)		8.42±3.15	8.96±3.42	0.985	0.326
出血量($\bar{x}\pm s$, ml)		450.00±150.23	750.00±200.35	8.432	<0.001
APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$, 分)		16.32±4.25	21.85±5.02	6.985	<0.001
SOFA 评分($\bar{x}\pm s$, 分)		5.68±2.05	8.12±2.53	5.896	<0.001
PLT($\bar{x}\pm s$, ×10 ⁹ /L)		182.35±44.86	92.58±31.65	11.892	<0.001
PT($\bar{x}\pm s$, s)		12.45±0.85	16.52±1.20	19.315	<0.001
APTT($\bar{x}\pm s$, s)		35.15±1.85	47.25±2.50	27.328	<0.001
D-D($\bar{x}\pm s$, mg/L)		1.35±0.35	5.65±0.85	30.803	<0.001

试剂盒,货号:7600-Ca-01,日立高新技术(上海)有限公司;IPF 检测试剂盒,货号:XN-IPF-02,希森美康医用电子(上海)有限公司],所有操作严格按照仪器及试剂盒说明书执行。

1.3.2 凝血指标检测:取上述静脉血 2 ml,注入含枸橼酸钠抗凝剂的试管(抗凝剂与血液体积比为 1:9,货号:KJ-Citrate-02,江苏康健医疗用品有限公司),以 3 500 r/min、离心半径 10 cm 离心 15 min,分离血浆。采用全自动凝血分析仪(型号:西门子 CA7000,西门子医疗系统有限公司)检测 PT、APTT、D-D 水平,所用试剂均为仪器配套试剂(货号:CA7000-PT-01、CA7000-APTT-01、CA7000-DD-01),操作过程严格遵循试剂盒及仪器标准操作规程。

1.3.3 出血量、病情严重程度评估:出血量采用临床综合评估法,结合患者呕吐物量(按毫升估算)、黑便量(采用称重法换算,1 g 黑便约对应 1 ml 出血量),同时参考患者生命体征(血压、心率)变化及入院时与入院 24 h 血红蛋白水平差值进行综合判断,确保评估结果准确。病情严重程度采用急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II)评估,分值范围为 0~71 分,得分越高提示患者病情越严重^[9];器官功能障碍程度采用序贯器官衰竭评估(SOFA)评分评估,总分范围为 0~24 分,涵盖呼吸、循环、肝、肾、凝血、神经系统等 6

个器官系统,总分越高提示器官功能不全程度越明显,评分标准遵循国际重症医学学会(SCCM)制定的规范^[10]。

1.3.4 随访情况:由专人负责对所有患者进行住院期间全程随访,采用“床旁问诊+体征检查+实验室复查”相结合的方式开展随访。每日进行 1 次床旁随访,记录患者临床症状、体征变化;每 1~2 天复查 1 次凝血功能、血常规及 pH 校正钙离子浓度、IPF 等相关指标,动态监测病情变化。随访记录内容:DIC 发生时间(若发生)、临床干预措施及调整情况、治疗效果(症状缓解/加重),以及预后情况(包括是否好转出院、住院期间死亡及死亡原因等)。以患者出院或住院期间死亡为随访终点。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 统计软件处理数据。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 相关法分析 pH 校正钙离子浓度、IPF 与 APACHE II 评分的相关性;多因素 Logistic 回归分析老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的影响因素;相对危险度分析不同水平 pH 校正钙离子浓度、IPF 对老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的影响;受试者工作特征(ROC)曲线分析 pH 校正钙离子浓度、IPF 对老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的预测价值。P<0.05 为

差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组 pH 校正钙离子浓度、IPF 水平比较 DIC 组 pH 校正钙离子浓度低于非 DIC 组, IPF 水平高于非 DIC 组($P<0.01$), 见表 2。

表 2 非 DIC 组与 DIC 组老年 AUGIB 患者 pH 校正钙离子浓度、IPF 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of pH-adjusted calcium ion concentration and immature platelet fraction (IPF) levels between the non-DIC group and the DIC group

组 别	例数	pH 校正钙离子浓度 (mmol/L)	IPF (%)
非 DIC 组	86	1.24±0.14	6.18±1.25
DIC 组	40	0.99±0.1	10.56±2.08
t 值		8.963	12.365
P 值		<0.001	<0.001

2.2 pH 校正钙离子浓度、IPF 与 APACHE II 评分的相关性分析 老年 AUGIB 患者 pH 校正钙离子浓度与 APACHE II 评分呈负相关 ($r/P = -0.723/<0.001$), IPF 与 APACHE II 评分呈正相关 ($r/P = 0.756/<0.001$)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的影响因素 以老年 AUGIB 伴发 DIC 为因变量 (赋值: 是为“1”; 否为“0”), 以上述结果中 $P<0.05$ 项目 (连续变量, 原值代入) 为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: APACHE II 评分高、D-D 高、IPF 高是老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的独立危险因素, pH 校正钙离子浓度高、PLT 高是独立保护因素 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 不同水平 pH 校正钙离子浓度、IPF 对老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的相对危险度分析 以老年 AUGIB 患者血清 pH 校正钙离子浓度均值 (1.12 mmol/L)、IPF 均值 (8.92%) 为界, 将患者分为低/高水平组。相对危险度分析显示, pH 校正钙离子浓度低水平患者伴发 DIC 的风险是高水平患者的

2.286 倍 ($\chi^2/P = 10.895/<0.001$), IPF 高水平患者伴发 DIC 的风险是低水平患者的 2.573 倍 ($\chi^2/P = 12.658/<0.001$), 见表 4。

2.5 pH 校正钙离子浓度、IPF 对老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的预测价值 绘制 pH 校正钙离子浓度、IPF 预测老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示: pH 校正钙离子浓度、IPF 及二者联合预测老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的 AUC 分别为 0.828、0.845、0.915, 二者联合预测的 AUC 高于其各自单独预测 ($Z/P = 2.985/0.003$ 、 $3.216/<0.001$), 见表 5、图 1。

表 3 多因素 Logistic 回归分析老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的影响因素

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of DIC in elderly patients with AUGIB

指 标	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄大	0.012	0.008	2.25	0.134	1.012	0.996~1.028
合并冠心病	0.325	0.218	2.236	0.135	1.384	0.895~2.142
出血量多	0.001	0.001	1.892	0.169	1.001	0.999~1.003
SOFA 评分高	0.125	0.086	2.128	0.145	1.133	0.960~1.337
APACHE II 评分高	0.554	0.228	6.025	0.014	1.752	1.198~2.568
PT 高	0.086	0.052	2.789	0.095	1.090	0.984~1.207
APTT 高	0.042	0.028	2.256	0.133	1.043	0.988~1.101
PLT 高	-1.168	0.345	11.452	<0.001	0.311	0.196~0.621
D-D 高	1.025	0.398	6.689	0.010	2.785	1.463~5.298
pH 校正钙离子浓度高	-1.168	0.345	11.452	<0.001	0.312	0.158~0.612
IPF 高	1.245	0.372	11.286	<0.001	3.486	1.675~7.200

表 5 pH 校正钙离子浓度、IPF 对老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的预测价值

Tab.5 Comparison of the value of pH correction of calcium ion concentration, IPF, and their combined prediction in predicting DIC associated with elderly AUGIB

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
pH 校正钙离子浓度	1.08 mmol/L	0.828	0.756~0.885	0.775	0.802	0.577
IPF	9.15%	0.845	0.778~0.898	0.800	0.826	0.626
二者联合		0.915	0.862~0.953	0.850	0.872	0.722

表 4 不同水平 pH 校正钙离子浓度、IPF 对老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的相对危险度分析

Tab.4 The relative risk of DIC in different levels of pH adjusted calcium concentration and IPF was analyzed

指 标	非 DIC 组 (n=86)	DIC 组 (n=40)	相对危险度	95%CI	χ^2 值	P 值
pH 校正钙离子浓度			2.286	1.485~3.512	10.895	<0.001
低水平 (<1.12 mmol/L)	27 (31.40)	31 (77.50)				
高水平 (≥ 1.12 mmol/L)	59 (68.60)	9 (22.50)				
IPF			2.573	1.658~4.005	12.658	<0.001
高水平 ($\geq 8.92\%$)	24 (27.91)	33 (82.50)				
低水平 (<8.92%)	62 (72.09)	7 (17.50)				

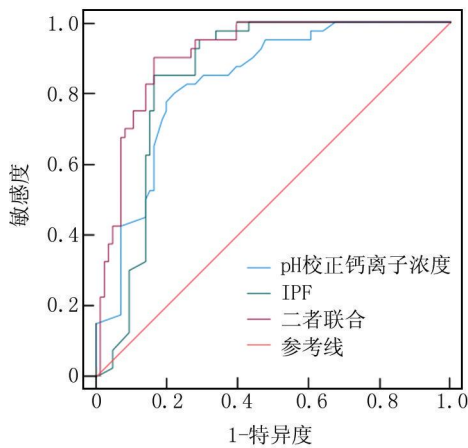


图 1 pH 校正钙离子浓度、IPF 预测老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of pH-corrected calcium concentration combined with IPF for predicting DIC in elderly AUGIB patients

3 讨论

老年 AUGIB 作为临床常见急症,其诱发的 DIC 是导致患者病情恶化、病死率升高的关键并发症。老年患者因血管弹性生理性减退、凝血功能自然下降,且多合并多种基础疾病,严重出血后极易触发凝血系统紊乱,进而进展为 DIC,因此早期精准识别 DIC 高危信号、明确其发生机制,对优化临床干预策略、改善患者预后具有重要临床意义。

pH 校正钙离子浓度是反映机体钙离子实际生理活性的核心指标,钙离子作为凝血过程的关键离子,直接参与凝血因子的激活、血小板聚集及纤维蛋白凝块的形成,其活性直接决定凝血功能的正常发挥^[11-12]。老年 AUGIB 患者发生严重出血时,大量血液丢失会直接导致钙离子流失,同时组织灌注不足引发的代谢性酸中毒会进一步降低钙离子活性,而经 pH 校正后的钙离子浓度能更精准反映其实际生理功能,避免单纯钙离子检测因酸碱失衡导致的误判^[13-14]。本研究中相关指标的变化是严重出血引发的钙离子代谢紊乱与凝血系统激活相互作用的结果,钙离子丢失会降低凝血因子活性,而 DIC 发生过程中凝血因子的大量消耗会进一步导致钙离子需求增加,形成恶性循环,这也是 pH 校正钙离子浓度降低成为 DIC 独立危险因素的核心机制。

IPF 是反映血小板生成及活化状态的新型敏感指标,其与 DIC 的关联主要源于其对凝血系统早期激活的预警作用^[15-16]。IPF 代表未成熟血小板占总血小板的百分比,此类血小板富含 RNA 及凝血相关蛋白,相较于成熟血小板具有更强的聚集和黏附能力,可快速

参与凝血反应^[17-18]。老年 AUGIB 患者发生急性出血时,机体凝血系统被快速激活,血小板大量消耗,骨髓造血系统会被代偿性激活,释放大量的未成熟血小板进入外周血,导致 IPF 水平升高,这一变化早于传统凝血指标的异常,可作为 DIC 早期发生的敏感信号^[19-21]。本研究中 IPF 高是 DIC 独立危险因素的结果,与 Asghar 等^[22]研究中 IPF 可有效预测重症患者凝血功能异常的结论相一致,但本研究聚焦老年 AUGIB 人群,进一步明确了 IPF 在该特定人群中预测 DIC 的特异性,弥补了以往研究对老年群体关注不足的局限。

本研究发现,pH 校正钙离子浓度联合 IPF 检测可显著提升对老年 AUGIB 伴发 DIC 的预测效能,其优势源于 2 项指标从不同维度揭示 DIC 发生机制的互补性:pH 校正钙离子浓度反映凝血过程的物质基础,其水平降低提示凝血过程中物质基础存在异常,影响凝血反应的正常启动与进展;IPF 反映凝血系统的激活状态,其水平升高提示凝血反应处于代偿性激活阶段,更全面、精准地识别 DIC 发生的早期信号。与单一指标检测相比,二者联合检测的 AUC 显著升高,敏感度与特异度均维持在较高水平,这一结果与同类研究中多指标联合检测的预测效能优于单一指标的研究共识相一致,但本研究首次将 pH 校正钙离子浓度与 IPF 联合应用于老年 AUGIB 人群,突破了以往研究多聚焦单一指标或传统凝血指标联合检测的局限,为老年 AUGIB 伴发 DIC 的早期预警提供了新的临床思路与技术方法。

4 结论

综上所述,pH 校正钙离子浓度低、IPF 高是老年 AUGIB 伴发 DIC 的独立危险因素,二者联合检测可提高预测效能,为临床早期识别高风险患者提供参考。但本研究也存在一定局限性,其一,为单中心回顾性研究,样本量相对有限,可能存在选择偏倚,研究结果需多中心、大样本前瞻性研究进一步验证;其二,本研究对 2 项指标的动态监测间隔较长,可能未能捕捉到短期波动,无法评估其与治疗效果及预后的关联;其三,未探讨 2 项指标与其他凝血指标的联合预测价值。未来可开展更高频次的动态监测研究,结合多指标构建更精准的预测模型,同时扩大样本量、纳入多中心数据,进一步验证本研究结论的可靠性,为老年 AUGIB 患者伴发 DIC 的精准防控提供更全面的依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

彭丽滢:研究设计、临床数据收集、数据整理及论文初稿撰

写;关岚:试验检测、指标分析及数据核对;刘志伟:随访资料收集、统计分析辅助工作;付阳阳:文献检索、论文格式规范及修改;田兆兴:项目统筹、研究方案审核、论文终稿审定及质量控制,全程指导研究开展

参考文献

- [1] Marmo R, Occhipinti V, Zullo A, et al. Improved survival for patients with acute upper gastrointestinal bleeding while on antithrombotic therapy: A multicenter prospective cohort study [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2023, 57(3): 278-284. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001674.
- [2] 杨沛沛, 汪金金, 李萌, 等. 血液系统疾病合并血流感染患者继发弥散性血管内凝血的诊断标准及危险因素分析[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2023, 46(1): 40-50. DOI: 10.3760/cma.j.cn511693-20221125-00205.
- [3] 乔璠, 朱长太, 苏斌, 等. 血栓弹力图参数联合血清白细胞表面分化抗原 40 配体、6-酮前列腺素 F1 α 对乙型肝炎肝硬化上消化道出血伴发弥散性血管内凝血的早期诊断价值[J]. *临床内科杂志*, 2025, 42(10): 819-823. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.10.007.
- [4] 吕文毅, 陈灵敏, 徐阳. 重症肺炎患者并发弥散性血管内凝血列线图风险预测模型构建与验证[J]. *中国急救医学*, 2025, 45(1): 57-62. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2025.01.009.
- [5] Chapman NG, O'Flynn CS, Moore JE. pH-corrected ionised calcium predicts coagulopathy after major trauma: A retrospective cohort study [J]. *Emerg Med Australas*, 2025, 37(5): e70161. DOI: 10.1111/1742-6723.70161.
- [6] 罗丽香, 熊德芳, 杨潇, 等. IPF、H-IPF 在血流感染中的应用价值[J]. *广州医药*, 2022, 53(6): 36-41. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2022.06.008.
- [7] Iba T, Levy JH, Yamakawa K, et al. Proposal of a two-step process for the diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation [J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(8): 1265-1268. DOI: 10.1111/jth.14482.
- [8] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会急诊医学分会, 全军急救医学专业委员会, 等. 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*, 2021, 41(1): 1-10. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2021.01.001.
- [9] Deng K, Jing W, Yang J. Adding the analysis or discussion to the APACHE II score may clearly explain the predictive risk associated with upper gastrointestinal bleeding via the Re.Co.De score [J]. *Gastrointest Endosc*, 2022, 96(2): 385. DOI: 10.1016/j.gie.2022.03.019.
- [10] Lincoln M, Keating N, O'Loughlin C, et al. Comparison of risk scoring systems for critical care patients with upper gastrointestinal bleeding: Predicting mortality and length of stay [J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2022, 54(4): 310-314. DOI: 10.5114/ait.2022.120741.
- [11] Faarvang AA, Rosengren TS, Pedersen LE, et al. Reference ranges for ionized calcium in plasma in Danish children aged 0 days to 3 years using laboratory registry data [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2025, 63(11): 2304-2309. DOI: 10.1515/ccbm-2025-0353.
- [12] Kimura S, Iwasaki T, Oe K, et al. High ionized calcium concentration is associated with prolonged length of stay in the intensive care unit for postoperative pediatric cardiac patients [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(4): 1667-1675. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.11.006.
- [13] Korytny A, Mazzawi F, Marcusohn E, et al. Admission hypocalcemia and the need for endoscopic and clinical interventions among patients with upper gastrointestinal bleeding [J]. *Eur Surg Res*, 2023, 64(4): 398-405. DOI: 10.1159/000534522.
- [14] Korytny A, Klein A, Marcusohn E, et al. Hypocalcemia is associated with adverse clinical course in patients with upper gastrointestinal bleeding [J]. *Intern Emerg Med*, 2021, 16(7): 1813-1822. DOI: 10.1007/s11739-021-02671-6.
- [15] Gumiezna K, Barus P, Sygitowicz G, et al. Immature platelet fraction in cardiovascular diagnostics and antiplatelet therapy monitoring [J]. *Cardiol J*, 2023, 30(5): 817-824. DOI: 10.5603/CJ.a2023.0019.
- [16] Tauseef A, Zafar M, Arshad W, et al. Role of immature platelet fraction (IPF) in sepsis patients: A systematic review [J]. *J Family Med Prim Care*, 2021, 10(6): 2148-2152. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe_2293_20.
- [17] 吴晓, 蓝淑琴, 龚恩来, 等. 应用未成熟血小板和血栓弹力图评估血液毒毒蛇咬伤出血风险的研究 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2025, 43(2): 134-138. DOI: 10.3760/cma.j.cn121094-20240322-00112.
- [18] Buttarello M, Mezzapelle G, Freguglia F, et al. Reticulated platelets and immature platelet fraction: Clinical applications and method limitations [J]. *Int J Lab Hematol*, 2020, 42(4): 363-370. DOI: 10.1111/ijlh.13177.
- [19] 魏菁琳, 孙锦华, 刘连培, 等. 老年人上消化道出血危险度临床分层预警模型的建立与实证 [J]. *临床误诊误治*, 2025, 38(16): 25-30. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2025.16.006.
- [20] 池碧霞, 何林方. 注射用生长抑素联合艾普拉唑治疗非静脉曲张性上消化道出血的临床效果 [J]. *中国当代医药*, 2023, 30(19): 45-48. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2023.19.011.
- [21] 田浩, 熊永红, 陶洁, 等. 重症上消化道出血患者的临床特征及死亡相关危险因素分析 [J]. *中国医药*, 2022, 17(4): 544-548. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.04.016.
- [22] Asghar MB, Akhtar F, Mahmood A, et al. Diagnostic accuracy of immature platelet fraction (IPF) to differentiate between thrombocytopenia due to peripheral destruction versus bone marrow failure [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2023, 33(7): 760-764. DOI: 10.29271/jcpsp.2023.07.760.

(收稿日期: 2026-01-19)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.002

消化系统疾病专题

肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达及其与再出血的关系

唐晓辉, 阳文俊, 陈元良, 龙先娥

基金项目: 广西自然科学基金项目 (2023JJA140558)

作者单位: 541199 广西桂林, 桂林医科大学第二附属医院消化内科

通信作者: 龙先娥, E-mail: 349039619@ qq.com



【摘要】目的 探讨肝硬化 (LC) 食管胃底静脉曲张破裂出血 (EGVB) 患者血清微小 RNA-26b (miR-26b)、微小 RNA-145 (miR-145)、微小 RNA-122 (miR-122) 表达及其与再出血的关系。**方法** 选取 2022 年 10 月—2024 年 10 月桂林医科大学第二附属医院消化内科治疗的 LC-EGVB 患者 173 例为 EGVB 组, 根据随访 12 个月的再出血情况将其分为再出血亚组 58 例与未再出血亚组 115 例, 另选取同期治疗的 LC 无 EGVB 患者 168 例为 Con 组。qRT-PCR 法测定血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平; 多因素 Logistic 回归分析 LC-EGVB 患者发生再出血的影响因素; ROC 曲线分析血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平对 LC-EGVB 患者再出血的预测效能, 并进行内部验证; 相对危险度分析不同血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平对 LC-EGVB 患者再出血的影响。**结果** 与 Con 组比较, EGVB 组血清 miR-26b、miR-145 水平降低, 血清 miR-122 水平升高 ($t/P=14.617/<0.001$ 、 $9.481/<0.001$ 、 $11.604/<0.001$); 再出血亚组门静脉内径、重度食管静脉曲张占比及血清 miR-122 水平高于未再出血亚组, 血清 miR-26b、miR-145 水平低于未再出血亚组 ($\chi^2/t/P=3.031/0.003$ 、 $13.499/<0.001$ 、 $6.830/<0.001$ 、 $7.597/<0.001$ 、 $7.298/<0.001$); 重度食管静脉曲张、门静脉内径大、血清 miR-122 高为 LC-EGVB 患者再出血的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=2.856(1.155\sim7.064)$ 、 $2.106(1.067\sim4.157)$ 、 $2.163(1.120\sim4.179)$], miR-26b 高、miR-145 高为独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.623(0.457\sim0.849)$ 、 $0.372(0.174\sim0.794)$]; 血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平单独及三者联合预测 LC-EGVB 患者再出血的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.809、0.794、0.812、0.932, 三者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P=3.966/<0.001$ 、 $4.618/<0.001$ 、 $2.950/0.003$); 血清 miR-26b、miR-145 低表达的 LC-EGVB 患者发生再出血的风险分别为 miR-26b、miR-145 高表达患者的 4.316、5.503 倍, 血清 miR-122 高表达患者发生再出血的风险为 miR-122 低表达患者的 5.539 倍 ($\chi^2/P=38.652/<0.001$ 、 $38.225/<0.001$ 、 $62.225/<0.001$); 对预测模型进行内部验证分析显示, 校准曲线与理想曲线的契合度较高, 拟合优度 H-L 检验结果为 $\chi^2=9.510$, $P=0.393$ 。**结论** LC-EGVB 患者血清 miR-26b、miR-145 表达水平降低, 血清 miR-122 表达水平上升, 三者联合检测对 LC-EGVB 患者再出血有更高的预测效能, 具有一定的临床实用性。

【关键词】 肝硬化; 食管胃底静脉曲张破裂出血; 微小 RNA-26b; 微小 RNA-145; 微小 RNA-122; 再出血

【中图分类号】 R575.2

【文献标识码】 A

Expression of serum miR-26b, miR-145 and miR-122 in patients with liver cirrhosis-esophageal and gastric varices bleeding and their relationship with rebleeding Tang Xiaohui, Yang Wenjun, Chen Yuanliang, Long Xian'e. Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guangxi, Guilin 541199, China

Funding program: Guangxi Natural Science Foundation Project (2023JJA140558)

Corresponding author: Long Xian'e, E-mail: 349039619@ qq.com

【Abstract】 Objective To explore the expression of serum microRNA-26b (miR-26b), microRNA-145 (miR-145), and microRNA-122 (miR-122) in patients with liver cirrhosis (LC)-esophageal and gastric varices bleeding (EGVB) and their relationship with rebleeding. **Methods** A total of 173 patients with LC-EGVB who were treated in the Department of Gastroenterology of the Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University from October 2022 to October 2024 were selected as the EGVB group. They were divided into a rebleeding group and a non-rebleeding group based on the rebleeding status during the 12-month follow-up. Another 168 patients with LC without EGVB who received concurrent treatment were designated as the control group. The qRT-PCR method was used to determine the expression levels of serum miR-26b, miR-145, and miR-122. Factors influencing rebleeding in patients with LC-EGVB and the diagnostic efficiency were explored and inter-

nally validated. Moreover, relative risk analysis was conducted to evaluate the effects of different serum miR-26b, miR-145, and miR-122 levels on rebleeding in patients with LC-EGVB. **Results** Compared with the control group, serum levels of miR-26b and miR-145 were significantly lower, while serum miR-122 level was significantly higher in the EGVB group ($t=14.617, 9.481, 11.604$, all $P<0.001$). According to the follow-up results, 58 cases of rebleeding occurred and 115 cases did not. The proportion of patients with severe esophageal varices, portal vein diameter, and serum miR-122 level in the rebleeding subgroup were significantly higher than those in the non-rebleeding subgroup, while serum miR-26b and miR-145 levels were significantly lower ($\chi^2/t=13.499, 3.031, 6.830, 7.597, 7.298$; $P<0.001, 0.003, <0.001, <0.001, <0.001$). Severe esophageal varices, large portal vein diameter, and high serum miR-122 level were independent risk factors for rebleeding in LC-EGVB patients, while high miR-26b and high miR-145 levels were independent protective factors [$OR(95\% CI)=2.856 (1.155-7.064), 2.106 (1.067-4.157), 0.623 (0.457-0.849), 0.372 (0.174-0.794), 2.163 (1.120-4.179)$]. The AUC values for predicting rebleeding in LC-EGVB patients using serum miR-26b, miR-145, miR-122, and their combination were 0.809, 0.794, 0.812, and 0.932, respectively. The combined use of these three markers significantly outperformed individual predictions (Z combination-miR-26b = 3.966, $P<0.001$; Z combination-miR-145 = 4.618, $P<0.001$; Z combination-miR-122 = 2.950, $P=0.003$). Relative risk analysis showed that patients with low expression of serum miR-26b and miR-145 had a risk of rebleeding approximately 4.3 and 5.5 times higher than those with high expression, respectively. Meanwhile, patients with high expression of serum miR-122 had a risk of rebleeding approximately 5.5 times higher than those with low expression. Internal validation analysis of the predictive efficacy showed that the calibration curve closely aligned with the ideal curve, and the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test result was $\chi^2=9.510, P=0.393$. **Conclusion** Serum miR-26b and miR-145 levels are decreased, while serum miR-122 level is increased in patients with LC-EGVB. Combined detection of these three markers shows higher diagnostic efficiency for rebleeding in LC-EGVB patients and may have certain clinical practicability.

【Key words】 Liver cirrhosis; Esophageal and gastric varices bleeding; MicroRNA-26b; MicroRNA-145; MicroRNA-122; Rebleeding

食管胃底静脉曲张破裂出血 (esophagogastric variceal bleeding, EGVB) 是一种危及生命的急症, 可对患者的健康产生较大影响^[1]。近年来, 医疗技术革新优化了临床诊疗模式, 肝硬化 (liver cirrhosis, LC) EGVB 的治疗手段日益丰富, 常用胃镜下套扎、组织黏合剂注射及经颈静脉肝内门体分流术等, 这些方案控制急性出血疗效确切, 但部分患者治疗后仍会再出血, 成为影响预后的关键问题^[2-3]。因此, 探寻 LC-EGVB 患者治疗后再出血的敏感预警指标, 对优化临床诊疗、降低再出血风险及改善患者预后具有重要临床价值。miRNA 作为基因表达的主调控者, 已成为 LC 预测及预后评估的生物标志物, 而微小 RNA-26b (microRNA-26b, miR-26b) 是 miRNA 家族成员, 在肝脏疾病中也发挥重要作用^[4-5]。微小 RNA-145 (microRNA-145, miR-145) 具有广谱抑癌作用, 参与细胞增殖、分化及血管生成等生物学过程, 在肝脏及胃肠道疾病中发挥重要调控作用^[6]。微小 RNA-122 (microRNA-122, miR-122) 可作为肝病发病及进展至肝细胞癌的循环生物标志物^[7]。目前, 血清 miR-26b、miR-145、miR-122 联合预测 LC-EGVB 患者再出血的效能仍不清楚, 因此, 本研究聚焦于血清 miR-26b、miR-145 及 miR-122 的表达特征, 旨在系统探讨其对 LC-EGVB 患者治疗后再出血的预测效能, 为临床优化再出血防治策略、降

低复发风险及改善患者预后提供重要参考依据, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 10 月—2024 年 10 月桂林医科大学第二附属医院消化内科治疗的 LC-EGVB 患者 173 例为 EGVB 组, 男 97 例, 女 76 例, 年龄 45~70 (57.98 ± 10.03) 岁; 体质指数 (BMI) 18~25 (22.40 ± 2.51) kg/m^2 。另选取同期治疗的 LC 无 EGVB 患者 168 例为 Con 组, 男 89 例, 女 79 例, 年龄 45~70 (57.85 ± 9.56) 岁; BMI 18~25 (22.41 ± 2.38) kg/m^2 。2 组性别、年龄、BMI 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准 (KL-2022-0102), 患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①经病理活检后确诊为 LC; ②EGVB 组经胃镜检查确诊为首次 EGVB (胃镜下见食管胃底静脉曲张并有活动性出血或出血痕迹); ③Con 组经胃镜检查无食管胃底静脉曲张。(2) 排除标准: ①血液系统异常者; ②非 LC 引起的出血者; ③其他胃肠道疾病者; ④恶性肿瘤者; ⑤精神异常及不配合研究者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集患者 BMI、白蛋白 (Alb)、血小板计数 (PLT)、国际标准化比值 (INR)、凝血酶原

时间(PT)、门静脉内径、食管静脉曲张程度(轻度为直线形或轻微迂曲,直径<3 mm;中度为蛇形迂曲隆起,直径3~6 mm;重度为结节状、瘤状或串珠状隆起,直径>6 mm^[8])等资料。

1.3.2 血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平检测:于治疗前采集患者空腹肘静脉血 5 ml,低温以 3 000 r/min 离心 10 min 后获取血清,分装编号后于 -80℃ 环境内储存。应用 Trizol 试剂(上海臻诺生物科技有限公司,货号:15596018CN)分离提取血清总 RNA,参照逆转录试剂盒(上海沪震实业有限公司,货号:HZ264)说明书逆转录合成 cDNA,以 cDNA 为模板进行反应,体系总体积设定为 20 μl。实验中每个样本均设置 3 个技术复孔,且独立重复 3 次以保障结果可靠性,取 3 次实验的平均数值用于后续分析,计算血清 miR-26b、miR-145、miR-122 水平,内参均为 U6,2^{-ΔΔCt}法计算相对表达水平,引物序列见表 1。

表 1 血清 miR-26b、miR-145、miR-122 的 qRT-PCR 引物序列
Tab.1 qRT PCR primer sequence for serum miR-26b, miR-145, miR-122

基因	上游引物	下游引物
miR-26b	5'-CCCAGTTCAGTAAT-TCAGG-3'	5'-TTTGGCACTAGCACA-TT-3'
miR-145	5'-GTC CAGT TTTTCCAG-GAATCCCT-3'	5'-TTCTCCGAACGTGTG-TCACGT-3'
miR-122	5'-CCCGTGATGCTTCTTT-TCTC-3'	5'-ATGTGAGAGGCAGGG-TTCAG-3'
U6	5'-ATTGGAACGATACAG-AGAAGATT-3'	5'-GGAACGCTTCACGAA-TTTG-3'

1.3.3 再出血评定:所有 LC-EGVB 患者均进行内镜治疗,出院后随访 12 个月(每 1 个月电话随访 1 次,每 3 个月门诊复查 1 次),截至随访结束(2025 年 10 月),若在随访过程中经胃镜检查发现食管胃底静脉曲张破裂口有活动性出血(如喷射性出血、渗血),则评定为再出血,并归入再出血亚组($n=58$),未再发生出血归为未再出血亚组($n=115$)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;多因素 Logistic 回归分析 LC-EGVB 患者发生再出血的影响因素;ROC 曲线分析血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平对 LC-EGVB 患者再出血的预测效能,并进行内部验证;相对危险度分析不同血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平对 LC-EGVB 患者再出血的影响;用 Bootstrap 法开展模型内部验证,并通过霍斯默-莱梅肖(Hosmer-Lemeshow,

H-L)检验评估模型的拟合效果。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平比较 与 Con 组比较,EGVB 组血清 miR-26b、miR-145 水平降低,血清 miR-122 水平升高($P<0.01$),见表 2。

表 2 Con 组与 EGVB 组患者血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum miR-26b, miR-145, and miR-122 levels in Con group and EGVB group patients

组 别	例数	miR-26b	miR-145	miR-122
Con 组	168	1.03±0.18	1.02±0.15	0.98±0.17
EGVB 组	173	0.72±0.21	0.82±0.23	1.36±0.39
t 值		14.617	9.481	11.604
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 亚组临床资料及血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平比较 再出血亚组门静脉内径、重度食管静脉曲张占比及血清 miR-122 水平高于未再出血亚组,血清 miR-26b、miR-145 水平低于未再出血亚组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);2 亚组其他临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 LC-EGVB 患者发生再出血的影响因素 以 LC-EGVB 患者发生再出血为因变量(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:重度食管静脉曲张、门静脉内径大、血清 miR-122 高为 LC-EGVB 患者再出血的独立危险因素,miR-26b 高、miR-145 高为独立保护因素($P<0.05$),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 LC-EGVB 患者发生再出血的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors for recurrent bleeding in LC-EGVB patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
重度食管静脉曲张	1.049	0.462	5.160	0.023	2.856	1.155~7.064
门静脉内径大	0.745	0.347	4.607	0.032	2.106	1.067~4.157
miR-26b 高	-0.473	0.158	8.970	0.003	0.623	0.457~0.849
miR-145 高	-0.989	0.387	6.529	0.011	0.372	0.174~0.794
miR-122 高	0.771	0.336	5.272	0.022	2.163	1.120~4.179

2.4 血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平对 LC-EGVB 患者再出血的预测效能 绘制血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平预测 LC-EGVB 患者再出血的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平单独及三者

表 3 未再出血亚组、再出血亚组患者临床资料及血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平比较

Tab.3 Comparison of clinical data and serum levels of miR-26b, miR-145, and miR-122 in non bleeding subgroup and bleeding subgroup patients

项 目		未再出血亚组(<i>n</i> = 115)	再出血亚组(<i>n</i> = 58)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	62(53.91)	35(60.34)	0.648	0.421
	女	53(46.09)	23(39.66)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)		58.06±9.48	57.82±9.54	0.157	0.876
基础病[例(%)]	高血压	35(30.43)	18(31.03)	0.007	0.936
	糖尿病	26(22.61)	14(24.14)	0.051	0.822
	冠心病	12(10.43)	7(12.07)	0.105	0.746
合并症[例(%)]	腹水	32(27.83)	17(29.31)	0.042	0.838
	肝性脑病	10(8.70)	6(10.34)	0.125	0.724
	自发性细菌性腹膜炎	6(5.22)	4(6.90)	0.010	0.919
吸烟史[例(%)]		40(34.78)	21(36.21)	0.034	0.853
饮酒史[例(%)]		42(36.52)	23(39.66)	0.161	0.688
家族遗传史[例(%)]	肝硬化	6(5.22)	5(8.62)	0.287	0.592
	EGVB 家族史	3(2.61)	1(1.72)	0.029	0.865
	肝癌家族史	4(3.48)	3(5.17)	0.016	0.900
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)		22.35±2.38	22.49±2.43	0.363	0.717
Child-Pugh 分级[例(%)]	B 级	64(55.65)	25(43.10)	2.431	0.119
	C 级	51(44.35)	33(56.90)		
门静脉内径($\bar{x}\pm s$, cm)		1.35±0.14	1.42±0.15	3.031	0.003
食管静脉曲张程度[例(%)]	重度	5(4.35)	13(22.41)	13.499	<0.001
	轻中度	110(95.65)	45(77.59)		
病因[例(%)]	慢性乙型肝炎	58(50.43)	27(46.55)	4.850	0.183
	慢性丙型肝炎	23(20.00)	8(13.79)		
	非酒精性脂肪性肝炎	22(19.13)	10(17.24)		
	酒精性肝炎	12(10.43)	13(22.41)		
血液检查($\bar{x}\pm s$)	Alb(g/L)	31.89±4.92	30.47±4.75	1.813	0.072
	PLT(×10 ⁹ /L)	113.46±27.84	118.25±26.41	1.087	0.279
	PT(s)	15.49±3.20	15.43±3.12	0.117	0.907
	INR	1.36±0.33	1.38±0.28	0.395	0.693
	miR-26b	0.76±0.13	0.63±0.09	6.830	<0.001
	miR-145	0.87±0.14	0.71±0.11	7.597	<0.001
	miR-122	1.28±0.19	1.52±0.23	7.298	<0.001

联合预测 LC-EGVB 患者再出血的 AUC 分别为 0.809、0.794、0.812、0.932，三者联合优于各自单独预测效能(*Z*/*P* = 3.966/ <0.001、4.618/ <0.001、2.950/0.003)，见表 5、图 1。

表 5 血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平对 LC-EGVB 患者再出血的预测效能

Tab.5 Comparison of predictive efficacy of serum miR-26b, miR-145, and miR-122 levels for rebleeding in LC-EGVB patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
miR-26b	0.70	0.809	0.742~0.864	0.776	0.722	0.498
miR-145	0.83	0.794	0.726~0.852	0.862	0.635	0.497
miR-122	1.37	0.812	0.746~0.868	0.741	0.861	0.602
三者联合		0.932	0.883~0.964	0.966	0.835	0.800

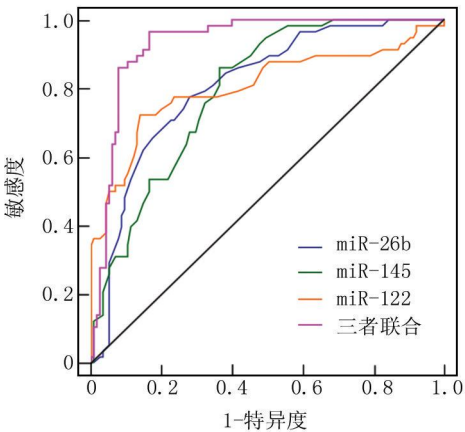


图 1 血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平预测 LC-EGVB 患者再出血的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of the efficacy of serum miR-26b, miR-145, and miR-122 levels in predicting rebleeding in LC-EGVB patients

2.5 相对危险度分析不同血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平对 LC-EGVB 患者再出血的影响

患者血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平以 ROC 曲线截断值为界值分为高、低表达,结果显示,血清 miR-26b、miR-145 低表达的 LC-EGVB 患者发生再出血的风险分别为 miR-26b、miR-145 高表达患者的 4.316、5.503 倍,血清 miR-122 高表达患者发生再出血的风险为 miR-122 低表达患者的 5.539 倍($P<0.01$),见表 6。

表 6 相对危险度分析不同血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平对 LC-EGVB 患者再出血的影响

Tab.6 The expression levels of serum miR-26b, miR-145, and miR-122 in LC-EGVB patients relative risk analysis of re-bleeding

指 标	再出血 (<i>n</i> =58)	相对 危险度	95% <i>CI</i>	χ^2 值	<i>P</i> 值
miR-26b		4.316	2.516~7.401	38.652	<0.001
高表达(<i>n</i> =96)	13(22.41)				
低表达(<i>n</i> =77)	45(77.59)				
miR-145		5.503	2.777~10.905	38.225	<0.001
高表达(<i>n</i> =81)	8(13.79)				
低表达(<i>n</i> =92)	50(86.21)				
miR-122		5.539	3.371~9.101	62.225	<0.001
高表达(<i>n</i> =59)	43(74.14)				
低表达(<i>n</i> =114)	15(25.86)				

2.6 血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平对 LC-EGVB 患者发生再出血预测效能的内部验证

经 Bootstrap 重复抽样 100 次开展内部验证分析显示,校准曲线与理想曲线的契合度较高,且拟合优度 H-L 检验结果为:自由度=8, $\chi^2=9.510$, $P=0.393$,见图 2。

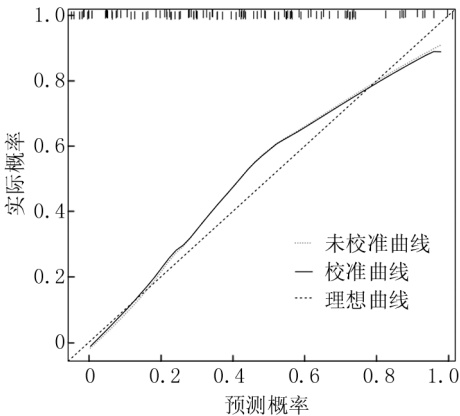


图 2 血清 miR-26b、miR-145、miR-122 表达水平联合预测 LC-EGVB 患者再出血风险模型的校准曲线

Fig.2 Calibration curve of the model for predicting the risk of re-bleeding in LC-EGVB patients using a combination of serum miR-26b, miR-145, and miR-122

3 讨论

EGVB 是肝硬化门静脉高压的严重并发症,因门静脉压力升高导致曲张静脉壁破裂所致,与患者发病率和病死率显著相关^[9-10]。内镜治疗是 LC-EGVB 患者的常见治疗方法,能够有效控制急性出血,但术后仍可能发生再出血、食管狭窄等并发症,其中再出血是评估患者预后及治疗效果的关键指标^[11]。因此,探寻与 LC-EGVB 患者再出血风险密切相关的血清学标志物,对于优化个体化防治策略、降低再出血发生率具有重要的临床价值。本研究聚焦血清 miR-26b、miR-145、miR-122 的表达特征,结果显示三者表达水平在 LC-EGVB 患者中发生显著改变(miR-26b、miR-145 降低,miR-122 升高),且与再出血风险密切相关,联合检测的预测效能更优。

miR-26b 是 miRNA 家族的重要成员,可通过靶向调控靶基因的转录后表达,广泛参与细胞增殖、分化、凋亡、纤维化及血管稳态等生理病理过程,尤其在肝脏疾病(如 LC、肝癌)、心血管疾病及肿瘤发生发展中发挥关键调控作用^[12-14]。本研究中,LC-EGVB 患者血清 miR-26b 水平显著降低,且在再出血患者中进一步下降,是再出血的独立保护因素。该结果与 Chen 等^[15]在肝硬化门静脉高压大鼠模型中观察到的 miR-26b 表达下调一致。机制分析表明,miR-26b 低表达可能通过以下途径促进再出血:一方面,miR-26b 下调可解除其对 RhoA/ROCK-1 信号通路的抑制,加剧肝星状细胞活化与胶原沉积,从而加重肝纤维化和门静脉高压;另一方面,miR-26b 水平降低可能上调基质金属蛋白酶 9 表达,破坏血管壁结构完整性,使已经脆弱曲张的静脉壁更易破裂^[16]。本研究的风险量化分析显示,miR-26b 低表达患者再出血风险是高表达者的 4.316 倍,预测 AUC 达 0.809,与张群等^[17]报道的 miR-26b 评估肝硬化门静脉高压预后不良的效能(AUC=0.838)相近,但本研究首次将其应用范围具体到再出血这一明确终点事件,并提供风险比数据,更具临床可操作性。

miR-145 是调控血管稳态与组织纤维化的关键分子,参与血管平滑肌细胞分化及血管重塑过程,推测可能参与门脉高压相关的血管重构^[18]。本研究显示,LC-EGVB 患者血清 miR-145 水平显著降低,再出血者下降更为明显,这一发现与肝纤维化动物模型中 miR-145 低表达的报道一致^[19],但本研究首次在 LC-EGVB 患者群体中证实了其与再出血的关联。其保护性作用的潜在机制为:miR-145 低表达可导致其对 TGF- β /Smad 信号通路的抑制作用减弱,促进炎症

因子释放,损伤血管内皮细胞,破坏血管壁完整性^[18];同时,miR-145 水平低下可能影响血管平滑肌细胞的正常分化表型,导致新生血管异常形成,加重曲张静脉的病理性扩张^[18,20]。本研究结果显示,miR-145 低表达患者再出血风险是高表达者的 5.503 倍,当血清 miR-145 水平低于 0.83 时,患者再出血风险显著增加。该发现与陈昆等^[20]报道的 miR-145 通过靶向 Smad3 缓解肝纤维化的分子机制研究相互印证,但本研究从临床血清学角度提供了预后判断的具体阈值,更具实用价值。

miR-122 是肝脏中表达最丰富的 miRNA,参与细胞存活、增殖、肝脏代谢、炎症反应及致癌等生理和病理过程,并在乙型肝炎病毒感染、代谢性肝病等不同疾病的发生、发展中发挥作用^[21-23]。本研究发现,LC-EGVB 患者血清 miR-122 水平显著升高,再出血患者中更高,是再出血的独立危险因素。该结果与 Gumilas 等^[24]报道的肝硬化患者血清 miR-122 水平显著高于健康者的结论一致,也与 Chen 等^[25]在脂肪肝病中观察到的 miR-122 升高促进疾病进展的结果相符。与上述研究主要关注 miR-122 在肝病预测或进展中的作用不同,本研究聚焦其与 EGVB 后再出血的关联。分析其升高并导致再出血风险的机制可能包括:门静脉高压及出血相关事件导致的肝细胞缺血再灌注损伤和凝血功能紊乱,可促使肝细胞内的 miR-122 大量被动释放入血,使其成为肝细胞损伤的敏感分子标志^[21];此外,升高的 miR-122 可能通过靶向抑制抗凋亡基因(如 Bcl-2)、激活纤维化与炎症反应通路,进一步加剧肝功能恶化与门脉高压,从而增加 EGVB 发生及再出血风险^[21]。本研究中,血清 miR-122 预测再出血的特异度高达 0.861,高表达者再出血风险是低表达者的 5.539 倍,提示其作为高特异性预警指标具有独特价值。

然而,单一 miRNA 指标受多种病理生理因素影响,预测效能存在一定局限。本研究进一步联合 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-26b、miR-145、miR-122 联合预测 LC-EGVB 患者再出血的 AUC 为 0.932,显著优于任一单项指标,且校准曲线与理想曲线拟合良好(H-L 检验 $P=0.393$)。该结果提示,联合检测分别反映肝纤维化门脉高压进程(miR-26b)、血管稳态与重塑(miR-145)及肝细胞损伤(miR-122)这 3 个不同病理环节的分子标志物,能够更全面地评估 LC-EGVB 患者再出血的综合风险,为临床制定个体化监测与干预方案提供新思路。

4 结 论

本研究证实,LC-EGVB 患者血清 miR-26b、miR-

145 水平显著降低,miR-122 水平显著升高,三者均与患者治疗后 12 个月内的再出血风险密切相关。多因素分析显示,重度食管静脉曲张、门静脉内径增大及 miR-122 高表达是再出血的独立危险因素,而 miR-26b、miR-145 高表达为保护因素。ROC 曲线分析表明,三者联合检测预测再出血的 AUC 显著优于各单项指标,且校准曲线拟合良好,具有较高的预测效能和临床实用性。综上所述,血清 miR-26b、miR-145、miR-122 联合检测可为 LC-EGVB 患者再出血风险的早期识别与个体化防治提供新的血清学工具。但本研究为单中心设计,样本量有限,后续需开展多中心、大样本研究进一步验证结论的可靠性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

唐晓辉:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;阳文俊:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;陈元良:课题设计,论文撰写,进行统计学分析;龙先斌:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] Li X, Cui Y, Gao S, et al. Development and validation of a score model for predicting the risk of first esophagogastric variceal hemorrhage and mortality in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Med*, 2025, 57(1): 2490210. DOI: 10.1080/07853890.2025.2490210.
- [2] Hu T, Stock S, Hong W, et al. Modified 'sandwich' injection with or without ligation for variceal bleeding in patients with both esophageal and gastric varices: A retrospective cohort study[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55(10): 1219-1224. DOI: 10.1080/00365521.2020.1803959.
- [3] Zeng Z, Wang Z, Jin J, et al. Comparison of endoscopic ultrasound-guided cyanoacrylate injection and transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the prevention of gastric varices rebleeding[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2024, 34(5): 518-523. DOI: 10.1097/SLE.0000000000001312.
- [4] Premnath V, Veerappapillai S. Unveiling miRNA-gene regulatory axes as promising biomarkers for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *ACS Omega*, 2024, 9(44): 44507-44521. DOI: 10.1021/acsomega.4c06551.
- [5] Mao Y, Hu Z, Zeng Y, et al. LINC01094 accelerates the metastasis of hepatocellular carcinoma via the miR-26b-3p/MDM4 axis[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69(6): 181-185. DOI: 10.14715/cmb/2023.69.6.27.
- [6] Roshani M, Molavizadeh D, Sadeghi S, et al. Emerging roles of miR-145 in gastrointestinal cancers: A new paradigm[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166(1): 115264. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115264.
- [7] Faramin Lashkarian M, Hashemipour N, Niaraki N, et al. MicroRNA-122 in human cancers: From mechanistic to clinical perspectives[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 29. DOI: 10.1186/s12935-023-

- 02868-z.
- [8] 徐小元, 丁惠国, 令狐恩强, 等. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(3): 527-538. DOI: 10.3760/cmaj.cn501113-20220824-00436.
 - [9] Vukotic R, Di Donato R, Roncarati G, et al. 5-MTHF enhances the portal pressure reduction achieved with propranolol in patients with cirrhosis: A randomized placebo-controlled trial[J]. J Hepatol, 2023, 79(4): 977-988. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.017.
 - [10] Lian Y, Qiu X, Wang G, et al. Machine learning in predicting the risk of esophagogastric variceal bleeding among patients with liver cirrhosis: Systematic review and meta-analysis[J]. J Med Internet Res, 2026, 28(1): e78203. DOI: 10.2196/78203.
 - [11] Wu B, Xie X, Li X, et al. Large intramural hematoma of the esophagus after endoscopic injection sclerotherapy: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(4): e32752. DOI: 10.1097/MD.00000000000032752.
 - [12] Zhou G, Li C, Zhang R, et al. Kaempferol inhibits hepatic stellate cell activation by regulating miR-26b-5p/Jag1 axis and Notch pathway[J]. Front Pharmacol, 2022, 13(1): 881855. DOI: 10.3389/fphar.2022.881855.
 - [13] Guo X, Zhong J, Zhao Y, et al. LXR α promotes abdominal aortic aneurysm formation through UHRF1 epigenetic modification of miR-26b-3p[J]. Circulation, 2024, 150(1): 30-46. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065202.
 - [14] 冯巍, 张俊, 武文君, 等. 循环 miR-26b 水平变化与老年高血压患者左心室肥厚及心功能的关系[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(5): 452-456, 461. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.05.005.
 - [15] Chen Y, Tian Y. Influence of miR-26b on hepatic cirrhosis and portal pressure in rats with cirrhotic portal hypertension by targeting hENT1 depending on RhoA/ROCK-1 pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(4): 1668-1673. DOI: 10.26355/eurev_201902_17128.
 - [16] Michalczuk MT, Longo L, Keingeski MB, et al. Rifaximin on epigenetics and autophagy in animal model of hepatocellular carcinoma secondary to metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease[J]. World J Hepatol, 2024, 16(1): 75-90. DOI: 10.4254/wjhl.v16.i1.75.
 - [17] 张群, 李涛, 张礼杏. miR-26b 在肝硬化门静脉高压预后评估中的价值[J]. 国际消化病杂志, 2020, 40(5): 348-351. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2020.05.014.
 - [18] Wen J, Tang B, Guo L, et al. miR-145 alleviates smooth muscle cell phenotype transition via ADAM17-mediated ACE2 shedding[J]. Int J Hypertens, 2023, 2023(1): 9497716. DOI: 10.1155/2023/9497716.
 - [19] Qiu JL, Zhang GF, Chai YN, et al. Ligustrazine attenuates liver fibrosis by targeting miR-145 mediated transforming growth factor- β /Smad signaling in an animal model of biliary atresia[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2022, 381(3): 257-265. DOI: 10.1124/jpet.121.001020.
 - [20] 陈昆, 邱建利. TMP 通过 miR-145 调控胆道闭锁动物模型肝纤维化及 Smad3 信号通路的研究[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(4): 590-591. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.04.025.
 - [21] Colaianni F, Zelli V, Compagnoni C, et al. Role of circulating microRNAs in liver disease and HCC: Focus on miR-122[J]. Genes (Basel), 2024, 15(10): 1313. DOI: 10.3390/genes15101313.
 - [22] 王立美, 张玉卓, 李洁, 等. 二维实时剪切波弹性成像与血清微小核糖核酸-122 评估乙型肝炎患者肝纤维化的作用[J]. 河北医药, 2022, 44(19): 2929-2931, 2935. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.19.010.
 - [23] 刘娇, 刘青, 王大明, 等. 慢性乙型肝炎患者血清外泌体 miR-122、miR-146 a 表达与 HBV-DNA 载量的相关性[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(10): 976-979, 984. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.10.002.
 - [24] Gumilas NSA, Widodo I, Ratnasari N, et al. Potential relative quantities of miR-122 and miR-150 to differentiate hepatocellular carcinoma from liver cirrhosis[J]. Noncoding RNA Res, 2022, 7(1): 34-39. DOI: 10.1016/j.ncrna.2022.01.004.
 - [25] Chen K, Lin T, Yao W, et al. Adipocytes-derived exosomal miR-122 promotes non-alcoholic fat liver disease progression via targeting Sirt1[J]. Gastroenterol Hepatol, 2023, 46(7): 531-541. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2022.12.003.

(收稿日期: 2026-03-09)

作者 · 编者 · 读者

“诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

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

投稿邮箱: ynbzz@163.com

投稿系统: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>

联系电话: (0311) 85901735

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.003

消化系统疾病专题

基于 CA72-4、AFP 及 SUA 水平构建慢性萎缩性胃炎 HP 感染患者癌变风险预测列线图模型与效能分析

刘茗, 韩叙, 张胜凯, 苏卫仙, 陈娜, 何涛



基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目 (20221596)

作者单位: 065000 河北廊坊, 廊坊市人民医院消化科 (刘茗、韩叙、苏卫仙、陈娜、何涛); 050000 石家庄, 河北医科大学

研究生学院 (张胜凯)

通信作者: 何涛, E-mail: 18600580093@163.com

【摘要】目的 基于糖类抗原 72-4 (CA72-4)、甲胎蛋白 (AFP)、血清尿酸 (SUA) 水平, 构建慢性萎缩性胃炎 (CAG) 合并幽门螺杆菌 (HP) 感染患者的癌变风险预测模型, 并验证其预测效能。**方法** 前瞻性纳入 2022 年 1 月—2025 年 1 月廊坊市人民医院消化科收治的 CAG 合并 HP 感染患者 122 例, 根据是否发生癌变分为癌变组 61 例与非癌变组 61 例。采用多因素 Logistic 回归分析 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的影响因素, 根据影响因素构建列线图模型; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析该模型对 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的预测效能, 并使用决策曲线和校准曲线对列线图预测模型进行验证。**结果** 癌变组木村-竹本分型 O 型、HP 分型 I 型比例及 CA72-4、CA19-9、AFP、SUA、胃蛋白酶原 II (PG II)、癌胚抗原 (CEA)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平高于非癌变组, PG I 低于非癌变组 ($\chi^2/P=4.946/0.026, 4.127/0.042, t/P=5.032/<0.001, 4.112/<0.001, 5.592/<0.001, 4.017/<0.001, 2.070/0.041, 3.078/0.003, 2.412/0.018, 3.479/<0.001$); 多因素 Logistic 回归分析显示, CA72-4、CA19-9、AFP、SUA、CEA 高为 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=1.606(1.182\sim2.183), 1.088(1.028\sim1.152), 1.171(1.070\sim1.283), 1.018(1.006\sim1.031), 1.524(1.043\sim2.225)$], PG I 高为独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.946(0.906\sim0.988)$]; ROC 曲线显示 CA72-4、CA19-9、AFP、SUA、PG I、CEA、列线图模型的 AUC 分别为 0.724、0.692、0.780、0.682、0.678、0.665、0.926, 校准曲线显示预测曲线与理想线基本重合, 决策曲线显示列线图模型在 0~0.92 阈值设定下均能提供正的净收益。**结论** 基于 CA72-4、AFP、SUA 等指标构建的列线图模型对 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变具有较高的预测价值, 可为临床实践中早期识别癌变高风险的 CAG 合并 HP 感染患者、制定个体化干预策略提供科学依据。

【关键词】 慢性萎缩性胃炎; 幽门螺杆菌感染; 胃癌; 糖类抗原 72-4; 甲胎蛋白; 血清尿酸; 列线图**【中图分类号】** R573.3⁺2**【文献标识码】** A

To construct a predictive nomogram model for cancer risk in patients with HP infection in chronic atrophic gastritis based on CA72-4, AFP and SUA levels and its efficacy analysis Liu Ming, Han Xu, Zhang Shengkai, Su Weixian, Chen Na, He Tao. * Department of Gastroenterology, Langfang People's Hospital, Hebei, Langfang 065000, China

Funding program: Medical Science Research Project of Hebei Province (20221596)

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

【Abstract】 Objective To construct a cancer risk prediction model for patients with chronic atrophic gastritis (CAG) complicated with Helicobacter pylori (HP) infection based on the levels of carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4), alpha-fetoprotein (AFP), and serum uric acid (SUA), and to verify its predictive efficacy. **Methods** A total of 122 patients with CAG combined with HP infection from January 2022 to January 2025 were prospectively enrolled, including 61 cases in the canceration group (CAG combined with gastric cancer) and 61 cases in the non-canceration group. All patients underwent testing for serum indicators including CA72-4, AFP, and SUA. Clinical data of the two groups were analyzed. Multivariate logistic regression analysis was used to identify factors influencing canceration in patients with CAG combined with HP infection. A nomogram model for predicting canceration was constructed based on the influencing factors. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the predictive efficacy of the model. The nomogram prediction model was validated using decision curve analysis and calibration curves. **Results** Compared with the non-canceration group, the canceration group had a higher proportion of Kimura-Takeshimoto type O ($\chi^2=4.946$) and HP type I ($\chi^2=4.127$), as well as higher lev-

els of CA72-4 ($t=5.032$), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) ($t=4.112$), AFP ($t=5.592$), SUA ($t=4.017$), pepsinogen I (PG I) ($t=3.479$), pepsinogen II (PG II) ($t=2.070$), carcinoembryonic antigen (CEA) ($t=3.078$), and aspartate aminotransferase (AST) ($t=2.412$), with statistically significant differences (all $P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that CA72-4 ($OR=1.606$, 95% CI :1.182–2.183), CA19-9 ($OR=1.088$, 95% CI : 1.028–1.152), AFP ($OR=1.171$, 95% CI :1.070–1.283), SUA ($OR=1.018$, 95% CI : 1.006–1.031), and CEA ($OR=1.524$, 95% CI :1.043–2.225) were independent risk factors for canceration in patients with CAG combined with HP infection (all $P<0.05$), while a high level of PG I ($OR=0.946$, 95% CI : 0.906–0.988) was an independent protective factor ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the nomogram model had an AUC of 0.926 (95% CI : 0.881–0.972) for predicting canceration. Calibration curve analysis showed that the predicted curve was highly consistent with the ideal line. Decision curve analysis demonstrated that the nomogram model provided a positive net benefit within a threshold range of 0-0.92. **Conclusion** The nomogram model constructed based on serum indicators including CA72-4, AFP, and SUA has high predictive value for canceration in patients with CAG combined with HP infection, and can provide a scientific basis for early identification of high-risk CAG patients with HP infection and for formulating individualized intervention strategies in clinical practice.

【Key words】 Chronic atrophic gastritis; Helicobacter pylori infection; Gastric cancer; Carbohydrate antigen 72-4; Alpha-fetoprotein; Serum uric acid; Nomogram model

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是一种以胃黏膜固有腺体萎缩为特征的消化系统疾病,被公认为胃癌的明确癌前病变^[1]。幽门螺杆菌 (helicobacter pylori, HP) 通过诱导胃黏膜炎性反应、氧化应激及基因突变等机制促进癌变进程^[2]。尽管内镜检查结合病理活检是当前诊断 CAG 癌变的主要手段,但其存在侵入性、成本高及患者依从性差等局限性,亟需开发一种基于非侵入性标志物的风险预测工具。血清学标志物因其检测便捷、可重复性强等优势,在肿瘤早期筛查中具有广泛应用前景。糖类抗原 72-4 (carbohydrate antigen 72-4, CA72-4) 是一种高分子量糖蛋白抗原,已被证实水平升高与胃癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤相关^[3]。甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 作为经典的肿瘤标志物,主要用于原发性肝癌的监测,但近年研究发现其在胃癌患者中亦存在异常表达^[4]。血清尿酸 (serum uric acid, SUA) 是嘌呤代谢的终产物,高尿酸水平可能通过激活炎性反应通路、促进血管生成等机制参与肿瘤发生^[5]。尽管 CA72-4、AFP 及 SUA 在胃癌中的单独作用已有报道,但其联合应用在 CAG 合并 HP 感染患者癌变风险预测中的价值尚未明确。列线图模型是一种基于多变量回归分析的可视化预测工具,可通过整合多个风险因素实现个体化概率预测,已被广泛应用于肿瘤预后评估、疾病风险分层等领域。然而,现有 CAG 癌变风险预测模型多基于人口学特征或单一血清学指标,缺乏对多标志物联合应用的探索。本研究拟前瞻性纳入 CAG 合并 HP 感染患者,检测血清 CA72-4、AFP、SUA 水平,结合临床病理特征,构建并验证一种新型癌变风险预测列线图模型,以期为 CAG 患者的个体化诊疗提供科学依据,报道

如下。
1 资料与方法
1.1 临床资料 前瞻性纳入 2022 年 1 月—2025 年 1 月廊坊市人民医院消化科收治的 CAG 合并 HP 感染患者 122 例,根据是否发生癌变分为癌变组 61 例与非癌变组 61 例。2 组临床资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (2020-018),患者或/和家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 非癌变组与癌变组 CAG 合并 HP 感染患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between non-cancerous group and cancerous group

项 目	非癌变组 ($n=61$)	癌变组 ($n=61$)	χ^2/t 值	P 值
男[例(%)]	28(45.90)	35(57.38)	1.608	0.205
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	59.99 $\pm$ 9.00	62.13 $\pm$ 7.18	1.450	0.150
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.22 $\pm$ 2.60	23.47 $\pm$ 2.84	0.481	0.630
吸烟史[例(%)]	24(39.34)	29(47.54)	0.834	0.361
饮酒史[例(%)]	38(62.30)	44(72.13)	1.339	0.247
糖尿病[例(%)]	10(16.39)	13(21.31)	0.482	0.487
高血压[例(%)]	13(21.31)	16(26.23)	0.407	0.523
胃癌家族史[例(%)]	3(4.92)	7(11.48)	1.743	0.187

1.2 纳入、排除标准 (1)纳入标准:①经胃镜及病理确诊为 CAG,且合并 HP 感染(¹³C-尿素呼气试验或胃黏膜活检阳性);②年龄 ≥ 18 岁;③未接受过 HP 根除治疗、胃切除术或化疗;④患者临床资料完整。(2)排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②严重肝肾功能障碍;③近 3 个月内使用过影响尿酸代谢的药物;④妊娠或哺乳期女性;⑤精神疾病或认知障碍者。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 临床资料收集:通过病历系统收集患者临床资料,包括性别、年龄、病史等;通过实验室检测数据收集患者癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、胃蛋白酶原 I(pepsinogen I,PG I)、PG II、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9,CA19-9)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)等血清学指标。

1.3.2 血清 CA72-4、AFP、SUA 水平检测:采集患者空腹静脉血 5 ml,经 3 000 r/min 离心 10 min 后分离血清。使用德国罗氏诊断公司 Cobas e601 全自动电化学发光免疫分析仪检测 CA72-4、AFP 水平;采用美国贝克曼库尔特公司 AU5800 全自动生化分析仪,应用尿酸酶-过氧化物酶偶联法检测 SUA 水平。

1.3.3 木村-竹本分型和 HP 分型判定标准:参照木村-竹本分型标准^[6]对患者胃黏膜萎缩范围进行评估,分为 C 型(闭合型,萎缩局限于胃窦部)和 O 型(开放型,萎缩超出胃窦部累及胃体);采用免疫印迹法检测 HP 感染相关抗体,根据抗体谱特征分为 I 型(毒力型)和 II 型(非毒力型)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据。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;采用多因素 Logistic 回归分析 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的影响因素,根据影响因素构建列线图模型;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析该模型对 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的预测效能,并使用决策曲线和校准曲线对列线图预测模型进行验证。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组分型及实验室指标比较 癌变组木村-竹本分型 O 型、HP 分型 I 型比例以及 CA72-4、CA19-9、AFP、SUA、PG II、CEA、AST 水平高于非癌变组,PG I 低于非癌变组(*P*<0.01 或 *P*<0.05),见表 2。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的影响因素 以 CAG 合并 HP 感染患者是否发生癌变作为因变量(1=癌变,0=非癌变),以上述结果中 *P*<0.05 项目为自变量[木村-竹本分型(1=C 型,2=O 型)、HP 分型(1=I 型,2=II 型)以及 CA72-4、CA19-9、AFP、SUA、PG I、PG II、CEA、AST(连续变量,原值输入)],进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:CA72-4、CA19-9、AFP、SUA、CEA 高为 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的独立危险因素,PG I 高为独立保护因素(*P*<0.05),见表 3。

表 2 非癌变组与癌变组 CAG 合并 HP 感染患者分型及实验室指标比较

Tab.2 Comparison of classification and laboratory indicators between non-cancerous group and cancerous group

项 目	非癌变组 (<i>n</i> =61)	癌变组 (<i>n</i> =61)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
木村-竹本分型 C 型	43(70.49)	31(50.82)	4.946	0.026
[例(%)] O 型	18(29.51)	30(49.18)		
HP 分型 I 型	31(50.82)	42(68.85)	4.127	0.042
[例(%)] II 型	30(49.18)	19(31.15)		
CA72-4($\bar{x}\pm s$,U/ml)	8.26 $\pm$ 1.26	10.60 $\pm$ 3.41	5.032	<0.001
CA19-9($\bar{x}\pm s$,U/ml)	40.58 $\pm$ 9.34	50.17 $\pm$ 15.63	4.112	<0.001
AFP($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	23.20 $\pm$ 5.09	30.89 $\pm$ 9.44	5.592	<0.001
SUA($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	329.80 $\pm$ 29.72	369.16 $\pm$ 70.51	4.017	<0.001
PG I($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	64.85 $\pm$ 18.43	55.44 $\pm$ 10.29	3.479	<0.001
PG II($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	21.75 $\pm$ 4.27	23.74 $\pm$ 6.15	2.070	0.041
CEA($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	6.80 $\pm$ 1.11	7.71 $\pm$ 2.00	3.078	0.003
ALT($\bar{x}\pm s$,U/L)	23.62 $\pm$ 4.69	24.48 $\pm$ 5.77	0.907	0.366
AST($\bar{x}\pm s$,U/L)	19.19 $\pm$ 3.75	21.14 $\pm$ 5.09	2.412	0.018

表 3 多因素 Logistic 回归分析 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的影响因素

Tab. 3 Multivariate Logistic analysis of factors affecting canceration in CAG patients with HP infection

项 目	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
木村-竹本分型 C 型	-0.756	0.666	1.286	0.257	0.470	0.127~1.734
HP 分型 II 型	-0.084	0.627	0.018	0.893	0.919	0.269~3.141
CA72-4 高	0.474	0.157	9.154	0.002	1.606	1.182~2.183
CA19-9 高	0.085	0.029	8.539	0.003	1.088	1.028~1.152
AFP 高	0.158	0.046	11.657	<0.001	1.171	1.070~1.283
SUA 高	0.018	0.006	7.927	0.005	1.018	1.006~1.031
PG I 高	-0.055	0.022	6.233	0.013	0.946	0.906~0.988
PG II 高	0.116	0.060	3.753	0.053	1.123	0.999~1.263
CEA 高	0.421	0.193	4.748	0.029	1.524	1.043~2.225
AST 高	0.319	0.204	2.457	0.117	1.376	0.923~2.051

2.3 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的列线图模型

根据表 3 中差异有统计学意义的影响因素(CA72-4、CA19-9、AFP、SUA、PG I、CEA)构建 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的列线图模型,见图 1。

2.4 影响因素及列线图模型对 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的预测价值 绘制各影响因素及列线图模型预测 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:CA72-4、CA19-9、AFP、SUA、PG I、CEA、列线图模型的 AUC 分别为 0.724、0.692、0.780、0.682、0.678、0.665、0.926。以上结果表明影响因素均对 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变有一定预测价值,列线图模型具有较高的预测价值,见表 4、图 2。校准曲线分析显示预测曲线与

理想线基本重合,该列线图模型预测能力较好,见图 3。决策曲线分析结果显示,列线图模型在 0~0.92 阈值设定下均能提供正的净收益,且其临床实用性优于“全干预”和“不干预”这两种极端策略,见图 4。

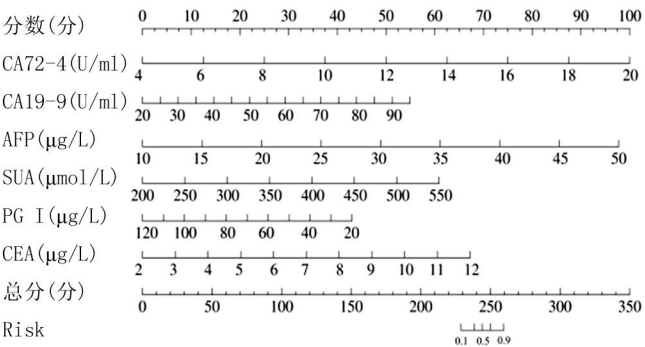


图 1 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的列线图模型

Fig.1 Nomogram model for carcinogenesis in CAG patients with HP infection

表 4 影响因素及列线图模型对 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的预测价值

指 标	cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
CA72-4	9.95 U/ml	0.724	0.629~0.818	0.625	0.834	0.459
CA19-9	45.85 U/ml	0.692	0.597~0.787	0.743	0.602	0.345
AFP	28.42 μg/L	0.780	0.697~0.864	0.656	0.869	0.525
SUA	353.38 μmol/L	0.682	0.581~0.782	0.607	0.803	0.410
PG I	56.62 μg/L	0.678	0.579~0.776	0.630	0.780	0.410
CEA	7.32 μg/L	0.665	0.566~0.764	0.608	0.736	0.344
列线图模型		0.926	0.881~0.972	0.918	0.820	0.738

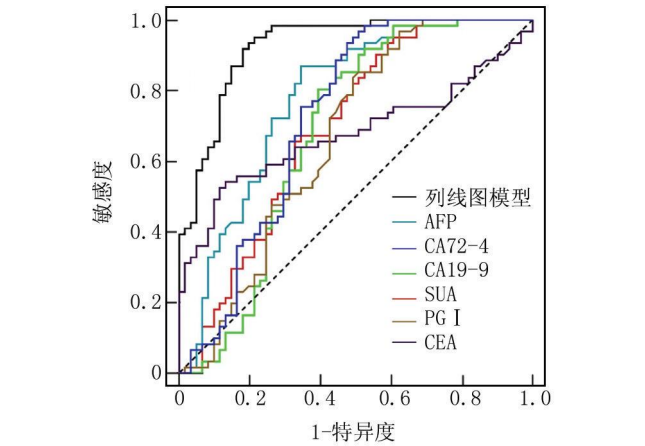


图 2 各指标及列线图模型对 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的预测效能

Fig.2 Predictive efficacy of various indicators and the Nomogram model for cancer in CAG patients with HP infection

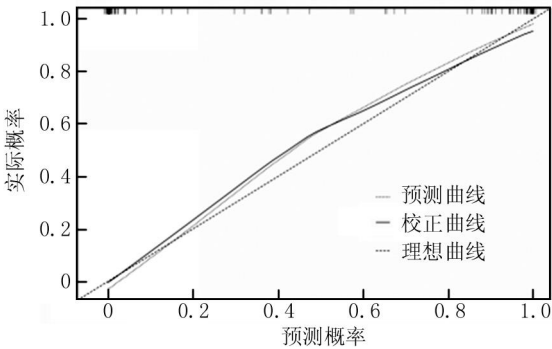


图 3 列线图模型的校准曲线

Fig.3 Calibration curve of the Nomogram model

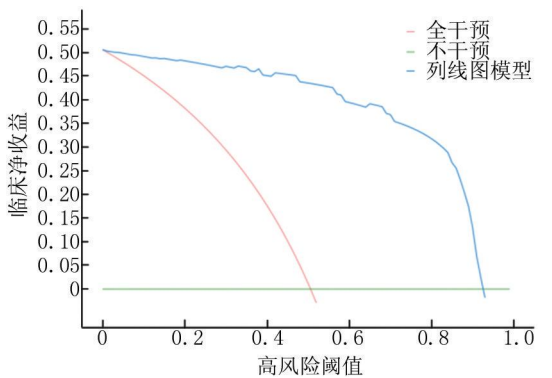


图 4 列线图模型的决策曲线

Fig.4 Decision curve of Nomogram model

3 讨论

本研究显示 CA72-4 水平升高为影响 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的危险因素。CA72-4 是一种高分子量黏蛋白样糖蛋白,主要由肿瘤细胞或异常增生的上皮细胞分泌,其核心结构包含多个 N-糖基化位点,这种糖基化修饰异常在肿瘤细胞中普遍存在^[6]。在胃癌发生过程中,CA72-4 可直接通过旁分泌或自分泌方式刺激肿瘤细胞增殖,体外实验显示,重组 CA72-4 蛋白能以剂量依赖性方式促进胃癌细胞株 MKN-45 的 S 期进展^[7]。CA72-4 可溶性片段进入血液循环后,能与免疫细胞表面的模式识别受体结合,诱导巨噬细胞向 M2 型肿瘤相关巨噬细胞极化^[8-9]。CA72-4 的血清半衰期长达 5~7 d,远长于其他急性时相蛋白,这种特性使其能持续反映肿瘤负荷的动态变化,且有研究表明胃癌患者病理分期与 CA72-4 水平呈正相关,进一步支持 CA72-4 在胃癌发生发展中的作用^[10]。本研究显示 CA19-9 水平升高为影响 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的危险因素,与马沁妍等^[11]研究相一致。CA19-9 是一种分子量约 5 000 kDa 的黏蛋白型糖蛋白

抗原,其核心结构由唾液酸化 Lewis 血型抗原决定簇构成,这种糖基化修饰模式在胃肠道恶性肿瘤中显著上调^[12-13]。CA19-9 作为细胞膜表面糖蛋白,其 N-糖链末端唾液酸化修饰可增强肿瘤细胞对血管内皮细胞的黏附能力,还可与基质金属蛋白酶-9 形成复合物,通过激活细胞外基质降解级联反应,促进胃癌细胞的侵袭转移^[14]。

本研究显示,AFP 水平升高为影响 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的危险因素。胃癌细胞中 AFP 基因启动子区域去甲基化导致转录激活,同时 Wnt/ β -catenin 信号通路异常活化可与 T 细胞因子/淋巴增强因子转录因子结合,直接上调 AFP 基因表达^[15]。有研究表明,胃部病变恶性程度高的患者的血清 CEA、AFP、CA19-9 水平高于胃部病变恶性程度低的患者^[16]。AFP 与胃癌经典肿瘤标志物 CEA、CA19-9 存在协同作用,三者形成的标志物网络通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,促进胃癌细胞的上皮-间质转化^[17-18]。本研究显示,SUA 水平升高为影响 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的危险因素。SUA 作为内源性抗氧化剂,生理浓度下可清除氧自由基,但超生理浓度的 SUA 则通过激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶,诱导胃黏膜上皮细胞产生过量活性氧,导致 DNA 氧化损伤^[19]。SUA 可与 Toll 样受体 4 结合,激活核因子 κ B 信号通路,促进胃黏膜细胞分泌白介素-6、肿瘤坏死因子- α 等促炎因子,形成“氧化应激-炎症反应-癌变”的恶性循环^[20-21]。

本研究显示,CEA 水平升高为影响 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的危险因素,与孙灵等^[22] 研究相一致。CEA 具有人类胚胎抗原特性,存在于内胚层细胞分化而来的癌症细胞表面,是细胞膜的结构蛋白^[23]。在胃癌发生发展过程中,CEA 可与胃癌细胞表面的整合素 α v β 3 结合,激活焦点黏附激酶/原癌基因酪氨酸蛋白激酶信号轴,促进胃癌细胞的锚定非依赖性生长^[24-25]。CEA 可溶性片段进入血液循环后,能与免疫细胞表面的 Toll 样受体 4 结合,诱导巨噬细胞向 M2 型肿瘤相关巨噬细胞极化,形成免疫抑制微环境,为肿瘤生长和转移提供有利条件^[26]。

本研究显示,PG I 水平升高为影响 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变的保护因素。PG I 是胃底腺主细胞和颈黏液细胞分泌的胃蛋白酶前体,其血清水平直接反映胃体黏膜的分泌功能与细胞数量。PG I 可与胃黏液中的糖蛋白结合形成凝胶层,这种黏液-碳酸氢盐屏障能有效中和胃酸,并阻止 HP 菌体穿透黏膜

层。PG I 在胃腔内被激活为胃蛋白酶后,可通过负反馈机制抑制胃泌素过度分泌,从而减少胃酸对胃黏膜的自身消化^[27]。PG I 与 PG II 存在动态平衡关系,PG I/PG II 比值降低是胃黏膜萎缩的敏感指标。但在 CAG 合并 HP 感染患者中,持续高水平的 PG I 可抑制 PG II 的异常分泌,这种调节作用通过抑制胃窦黏膜 G 细胞增生实现,从而阻断“胃酸缺乏-胃窦 G 细胞增生-胃泌素升高-肠嗜铬样细胞增生”的恶性循环,降低癌变风险。

本研究基于上述影响因素构建了 CAG 合并 HP 感染患者癌变风险预测列线图模型,ROC 曲线验证结果表明 AUC 达 0.926,显著优于单一指标预测效能。且校准曲线与理想线高度重合,决策曲线分析显示在阈值概率 0~0.92 范围内均能提供正净收益。该模型实现了从单一指标评估向多维度风险分层的跨越,通过量化各危险因素贡献度,可计算个体化癌变风险评分。模型整合了代谢(SUA)、肿瘤相关(CA72-4、AFP)及胃黏膜保护(PG I)三类指标,更全面反映癌变病理机制。通过可视化列线图简化了复杂统计模型的临床应用,医生可通过定位各变量刻度线直接读取癌变概率。

4 结 论

综上所述,基于 CA72-4、AFP、SUA 等指标构建的列线图模型对 CAG 合并 HP 感染患者发生癌变具有较高的预测价值,可为临床实践中早期识别癌变高风险的 CAG 合并 HP 感染患者、制定个体化干预策略提供科学依据。本研究也存在一定局限性:首先,作为单中心前瞻性研究,样本量有限且地域代表性不足,可能影响模型外推性;其次,未纳入饮食、遗传等混杂因素;此外,模型构建未考虑治疗干预影响,实际应用中需动态调整风险评分。未来研究应向四个方向拓展:一是开展多中心、大样本队列研究,纳入不同种族、地域人群,建立更广的全国性预测模型;二是结合组学技术筛选新型生物标志物(如 microRNA、甲基化 DNA),探索 CA72-4 基因启动子甲基化、AFP-L3 异构体等深度指标,提升模型预测精度;三是整合内镜影像组学特征(如 NBI 分型、纹理分析),构建“血清-影像”多模态预测体系;四是开展前瞻性干预试验,验证基于模型的风险分层管理策略(如高危患者强化根除 HP、缩短内镜随访间隔)对胃癌发生率的实际影响。长远来看,该模型有望与人工智能技术融合,通过动态监测 CA72-4、AFP、SUA 的时序变化,结合可穿戴设备采集的代谢数据,构建实时风险预警系统,最终实现从被动监测到主动干预的胃癌防控模式转变,为全球胃癌高

发区提供精准防治方案。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘茗:设计研究方案,论文撰写;韩叙、何涛:提出研究思路,论文审核;张胜凯、苏卫仙:实施研究过程,进行统计学分析;陈娜:资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] Huang Y, Shao Y, Yu X, et al. Global progress and future prospects of early gastric cancer screening [J]. *J Cancer*, 2024, 15 (10) : 3045-3064. DOI: 10.7150/jca.95311.
- [2] Guo X, Peng Y, Song Q, et al. A liquid biopsy signature for the early detection of gastric cancer in patients [J]. *Gastroenterology*, 2023, 165 (2) : 402-413. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.02.044.
- [3] Wang H, Jin W, Wan C, et al. Diagnostic value of combined detection of CA72-4, CA19-9, and carcinoembryonic antigen comparing to CA72-4 alone in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Transl Cancer Res*, 2022, 11 (4) : 848-856. DOI: 10.21037/ter-22-537.
- [4] 王允, 申重阳, 韩建军, 等. 胃癌患者血清 REG4、AFP、CA724 水平变化及其诊断效能 [J]. *山东医药*, 2022, 62 (29) : 62-65. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.29.015.
- [5] 朱思雨, 王学红, 李文茜, 等. 胃癌患者血清 FABP1 水平及其与幽门螺杆菌感染的关系 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2023, 50 (6) : 336-341. DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20230214-00067.
- [6] 王珩宇, 陈稳, 陈明锴, 等. 慢性萎缩性胃炎内镜下木村-竹本分型诊断异质性研究 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2025, 42 (4) : 307-313. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20250114-00499.
- [7] Zhang R, Chen X, Chen G, et al. Combined use of tumor markers in gastric cancer: A novel method with promising prognostic accuracy and practicality [J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30 (13) : 8561-8571. DOI: 10.1245/s10434-023-14194-9.
- [8] 陈佳钰, 冯拥璞, 孔祥毓, 等. CA72-4 在胃癌早期筛查、诊断及预后预测中的研究进展 [J]. *国际消化病杂志*, 2022, 42 (6) : 335-338. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2022.06.001.
- [9] 孙婧悦, 王啸. 血清外泌体 miRNAs 联合 CA72-4 在胃癌诊断中的价值分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49 (12) : 636-641. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211798.
- [10] 李露, 周鹏, 邱玉琳. 联合检测血清 CA72-4、CA242 及胃泌素 17 对胃癌的诊断价值 [J]. *中国医学创新*, 2024, 21 (12) : 148-151. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2024.12.034.
- [11] 马沁妍, 顾国青, 王惠. 血清 lncRNA CBSLR 及 ITIH4 检测在老年早期胃癌诊断中的临床价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45 (14) : 1665-1669, 1674. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.14.001.
- [12] 孔俊峰, 郑浩, 李伦. 血清癌胚抗原、甲胎蛋白、糖类抗原 19-9 单独及联合检测对胃癌的诊断价值 [J]. *癌症进展*, 2022, 20 (24) : 2534-2536, 2540. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2022.20.24.14.
- [13] 田静, 汪锐. 血清甲胎蛋白、糖类抗原 72-4、糖类抗原 19-9 联合细胞角蛋白 19 片段检测老年胃癌应用价值研究 [J]. *创伤与急危重病医学*, 2022, 10 (3) : 213-216. DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2022.03.15.

- [14] 卢璐, 梁庆娜, 王天琪, 等. 血清 TK1、CA72-4、CA19-9 水平变化在胃癌筛查诊断中的应用 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2023, 26 (12) : 989-992. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2023.12.018.
- [15] Zhang L, Chen YP, Ji M, et al. Inflammation-related markers and prognosis of alpha-fetoprotein producing gastric cancer [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2024, 16 (9) : 3875-3886. DOI: 10.4251/wjgo.v16.i9.3875.
- [16] 张莹, 李静, 徐有青. 血清 CEA、AFP、CA199、CA125 联合检测诊断胃癌的 ROC 曲线分析及临床指导意义 [J]. *湖南师范大学学报: 医学版*, 2022, 19 (4) : 84-87. DOI: 10.3969/j.issn.1673-016X.2022.04.022.
- [17] Weng W, Zhang M, Ni S, et al. Decreased expression of claudin-18.2 in alpha-fetoprotein-producing gastric cancer compared to conventional gastric cancer [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13 (3) : 1035-1045. DOI: 10.21037/jgo-22-462.
- [18] Mei Y, Li M, Wen J, et al. Single-cell characteristics and malignancy regulation of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer [J]. *Cancer Med*, 2023, 12 (10) : 12018-12033. DOI: 10.1002/cam4.5883.
- [19] 孔文洁, 贺欢, 刘卫东, 等. 自身免疫性胃炎合并幽门螺杆菌感染与胃癌发生关系的研究 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23 (11) : 1287-1291. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.11.002.
- [20] Lim NR, Chung WC. Helicobacter pylori-associated chronic atrophic gastritis and progression of gastric carcinogenesis [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2023, 82 (4) : 171-179. DOI: 10.4166/kjg.2023.097.
- [21] 武国兵, 程晓龙, 于潇, 等. 幽门螺杆菌相关性慢性萎缩性胃炎与胃癌关系的研究进展 [J]. *协和医学杂志*, 2023, 14 (2) : 339-345. DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0374.
- [22] 孙灵, 孙岩, 赵路晴, 等. CST4 联合 CEA、CA72-4、CA19-9 在胃癌诊断与疗效评估中的价值 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2024, 29 (2) : 155-159. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2024.02.011.
- [23] 常珊碧, 穆原, 巨恒宇, 等. PG I、PGR、CA72-4、CA19-9、CEA 联合检测在胃癌诊断中的应用价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43 (23) : 2880-2884. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.23.013.
- [24] 刘旭初, 谭世运, 梁彬, 等. 血清 CEA、CA72-4、CA19-9 及胃蛋白酶原水平对胃癌早期诊断的临床价值 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2022, 25 (3) : 196-200. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2022.03.006.
- [25] 孙国辉, 阿卜杜拉·阿卜迪艾尼, 阿尔恒别克·吐尔拜, 等. 腹腔热灌注化疗辅助替雷利珠单抗对进展期胃癌患者免疫功能、肿瘤标志物水平的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23 (6) : 641-645, 652. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.001.
- [26] Yin Y, Liang H, Wei N, et al. Prevalence of chronic atrophic gastritis worldwide from 2010 to 2020: An updated systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11 (12) : 3697-3703. DOI: 10.21037/apm-21-1464.
- [27] 葛君, 马玲, 李兴华. 幽门螺杆菌感染患者胃蛋白酶原及内皮功能变化对萎缩性胃炎和胃癌的早期评估价值研究 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2024, 29 (7) : 789-793, 798. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2024.07.007.

(收稿日期: 2025-11-02)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.004

消化系统疾病专题

血清 SEMA6B、ETS2 与 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者炎症反应及预后的相关性

张湘, 彭莉, 李文丽, 丁琳, 胡甜



基金项目: 湖南省自然科学基金项目 (2021JJ30526)

作者单位: 410000 长沙, 湖南中医药大学第一附属医院肝病科

通信作者: 胡甜, E-mail: 1027368421@qq.com

【摘要】目的 探讨血清信号素 6B (SEMA6B)、E26 转化特异性因子 2 (ETS2) 与乙型肝炎病毒 (HBV) 相关慢加急性肝衰竭 (ACLF) 患者炎症反应及预后的相关性。**方法** 选取 2023 年 1 月—2025 年 8 月湖南中医药大学第一附属医院肝病科收治的 HBV-ACLF 患者 139 例为 HBV-ACLF 组, 将 HBV-ACLF 患者根据肝衰竭分期分为早期亚组 58 例、中期亚组 44 例、晚期亚组 37 例, 再根据 90 d 预后分为死亡亚组 61 例与存活亚组 78 例; 另按照 1:1 比例选取同期医院健康体检者 139 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 SEMA6B、ETS2 水平及炎症因子 [白介素 (IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)] 水平; Pearson/Spearman 相关分析 HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B、ETS2 水平与炎症指标、肝衰竭分期的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 HBV-ACLF 患者预后不良的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清 SEMA6B、ETS2 水平对 HBV-ACLF 患者预后不良的预测效能。**结果** HBV-ACLF 组血清 SEMA6B、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均高于健康对照组, ETS2 水平低于健康对照组 ($t/P=10.021/<0.001$, $18.332/<0.001$, $24.142/<0.001$, $32.238/<0.001$, $13.053/<0.001$); 早期亚组、中期亚组、晚期亚组 HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平依次升高, ETS2 水平依次降低 ($F/P=196.132/<0.001$, $132.220/<0.001$, $273.083/<0.001$, $232.329/<0.001$, $299.660/<0.001$); 死亡亚组血清 SEMA6B 高于存活亚组, ETS2 低于存活亚组 ($t/P=7.286/<0.001$, $5.987/<0.001$); HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B 水平与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、肝衰竭分期呈正相关 [$r(r_s)/P=0.769/<0.001$, $0.736/<0.001$, $0.800/<0.001$, $0.802/<0.001$], ETS2 水平与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、肝衰竭分期呈负相关 [$r(r_s)/P=-0.734/<0.001$, $-0.796/<0.001$, $-0.761/<0.001$, $-0.883/<0.001$]; ACLF 分期中晚期、上消化道出血、国际标准化比值 (INR) 高、终末期肝病模型 (MELD) 评分高、IL-6 高、SEMA6B 高为 HBV-ACLF 患者死亡的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=2.328(1.077\sim5.031)$, $3.717(1.026\sim13.470)$, $4.991(1.663\sim14.982)$, $1.239(1.093\sim1.404)$, $1.155(1.024\sim1.303)$, $2.166(1.421\sim3.302)$], ETS2 高为独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.284(0.149\sim0.540)$]; 血清 SEMA6B、ETS2 水平单独及二者联合预测 HBV-ACLF 患者预后不良的 AUC 分别为 0.805、0.796、0.898, 二者联合预测的 AUC 大于各指标单独预测 ($Z/P=3.358/<0.001$, $3.295/<0.001$)。**结论** HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B 水平升高, ETS2 水平降低, 两指标与 HBV-ACLF 患者预后死亡的发生密切相关, 二者联合检测可提高对 HBV-ACLF 预后的预测价值。

【关键词】 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭; 信号素 6B; E26 转化特异性因子 2; 炎症反应; 预后; 相关性

【中图分类号】 R512.6⁺2; R575.3

【文献标识码】 A

Association of serum SEMA6B and ETS2 with inflammatory response and prognosis in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure Zhang Xiang, Peng Li, Li Wenli, Ding Lin, Hu Tian. Department of Hepatology, The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Hunan, Changsha 410000, China

Funding program: Hunan Provincial Natural Science Foundation Project (2021JJ30526)

Corresponding author: Hu Tian, E-mail: 1027368421@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum semaphorin 6B (SEMA6B), E26 transformation-specific factor 2 (ETS2) and inflammatory response and prognosis in patients with hepatitis B virus (HBV)-related acute-on-chronic liver failure (ACLF). **Methods** A total of 139 patients with HBV-ACLF who were admitted to the Department of Hepatology, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine from January 2023 to August 2025 were selected as the case group. According to the stage of liver failure, HBV-ACLF patients were divided into early subgroup (58 cases), middle subgroup (44 cases), and late subgroup (37 cases). In addition, 139 healthy individuals who underwent physical examina-

tion in the hospital during the same period were selected as the healthy control group at a 1:1 ratio. Serum levels of SEMA6B, ETS2, and inflammatory factors [interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α)] were detected and compared between groups. The correlation between serum SEMA6B and ETS2 levels and inflammatory indexes and liver failure stage in patients with HBV-ACLF was analyzed. Based on 90-day outcomes, HBV-ACLF patients were divided into a death subgroup and a survival subgroup. Factors influencing poor prognosis and the predictive efficacy of serum SEMA6B and ETS2 levels for poor prognosis were analyzed. **Results** Compared with the healthy control group, serum levels of SEMA6B, IL-1 β , IL-6, and TNF- α were significantly increased, while ETS2 level was significantly decreased in the case group ($t=10.021, 18.332, 24.142, 32.238, 13.053$, all $P<0.001$). Serum levels of SEMA6B, IL-1 β , IL-6, and TNF- α progressively increased across the early, middle, and late subgroups, while ETS2 level progressively decreased ($F=196.132, 132.220, 273.083, 232.329, 299.660$, all $P<0.001$). Serum SEMA6B level was positively correlated with IL-1 β , IL-6, TNF- α , and liver failure stage in HBV-ACLF patients ($r/r_s=0.769, 0.736, 0.800, 0.802$, all $P<0.001$). ETS2 level was negatively correlated with IL-1 β , IL-6, TNF- α , and liver failure stage ($r/r_s=-0.734, -0.796, -0.761, -0.883$, all $P<0.001$). The 90-day mortality rate of the 139 patients with HBV-ACLF was 43.88% (61/139). Advanced ACLF stage, upper gastrointestinal bleeding, increased INR, increased MELD score, increased IL-6, and increased SEMA6B were independent risk factors for death in HBV-ACLF patients, while elevated ETS2 was a protective factor [OR(95% CI) = 2.328 (1.077–5.031), 3.717 (1.026–13.470), 4.991 (1.663–14.982), 1.239 (1.093–1.404), 1.155 (1.024–1.303), 2.166 (1.421–3.302), 0.284 (0.149–0.540)]. The areas under the ROC curve for serum SEMA6B, ETS2, and their combination in predicting poor prognosis were 0.805, 0.796, and 0.898, respectively. The combined prediction demonstrated superior predictive efficacy ($Z=3.358, 3.295$, both $P<0.001$). **Conclusion** Increased serum SEMA6B and decreased ETS2 levels are associated with aggravated inflammatory response and advanced liver failure stage, and are independent influencing factors for mortality. The combination of serum SEMA6B and ETS2 levels provides high predictive efficacy for prognosis.

【Key words】 Hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure; Semaphorin 6B; E26 transformation-specific factor 2; Inflammatory response; Prognosis; Correlation

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 相关慢加急性肝衰竭 (HBV-related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF) 是在 HBV 感染引起的乙型肝炎或肝硬化基础上出现的一种临床综合征^[1-3]。其病程急骤, 28 d、90 d 病死率分别为 33%、46%, 是导致慢性肝病患者死亡的重要原因^[4]。炎症反应在 HBV-ACLF 发生发展中发挥核心作用^[5]。信号素 6B (semaphorin 6B, SEMA6B) 是一种免疫调控分子, 能调控巨噬细胞功能, 促进炎症反应^[6]。Zhou 等^[7]报道, 外周血单核细胞中 SEMA6B 高表达有助于 HBV-ACLF 的诊断。E26 转化特异性因子 2 (E26 transformation-specific factor 2, ETS2) 是一种转录因子, 能调控多种炎症相关基因的表达, 进而调控炎症反应^[8]。Li 等^[9]通过外周血单核细胞转录组学分析发现, ETS2 是 HBV-ACLF 免疫代谢障碍的差异表达基因之一。但关于二者与 HBV-ACLF 患者炎症反应及预后的相关性仍缺乏系统研究, 鉴于此, 本研究拟分析如下, 以期临床干预提供新的潜在指标。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 1 月—2025 年 8 月湖南中医药大学第一附属医院肝病科收治的 HBV-ACLF 患者 139 例为 HBV-ACLF 组, 男 80 例, 女 59 例; 年龄

28~70 (48.55 $\pm$ 8.66) 岁; BMI 17.45~31.42 (22.58 $\pm$ 2.37) kg/m²; HBV 感染时间 3~17 (9.03 $\pm$ 3.11) 年。根据肝衰竭分期^[10]将 HBV-ACLF 患者分为早期亚组 58 例、中期亚组 44 例、晚期亚组 37 例。另按照 1:1 比例选取同期医院健康体检者 139 例为健康对照组, 男 79 例, 女 60 例; 年龄 24~70 (48.36 $\pm$ 8.45) 岁; BMI 18.12~28.11 (22.60 $\pm$ 2.40) kg/m²。2 组性别、年龄、BMI 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (20221204), 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 HBV-ACLF 诊断标准^[10]; ②年龄 ≥ 18 岁; ③临床资料完整。(2) 排除标准: ①自身免疫性疾病或近 3 个月内使用免疫制剂者; ②急性心脑血管疾病患者; ③血液系统疾病患者; ④恶性肿瘤患者; ⑤其他肝衰竭类型或合并其他病毒感染患者; ⑥精神病患者; ⑦不能进行随访; ⑧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: 收集基础疾病、肝肺综合征、肝肾综合征、肝性脑病、感染、电解质紊乱、肝腹水、上消化道出血、HBV 感染类型、HBV 感染时间、ACLF 分期、乙型肝炎 e 抗原阳性、HBV-脱氧核糖核酸 (DNA)

载量、白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBil)、乳酸脱氢酶 (LDH)、纤维蛋白原 (Fib)、国际标准化比值 (INR)、终末期肝病模型 (MELD) 评分等。

1.3.2 血清 SEMA6B、ETS2 及炎性因子水平检测:采集治疗前患者和健康对照组体检时肘静脉血 4 ml,离心提取上清,采用酶联免疫吸附法检测 SEMA6B(武汉科鹿生物科技有限责任公司试剂盒,货号 Q9H3T3)、ETS2(南京博研生物科技有限公司试剂盒,货号 BY-EH117622)、白介素 (IL)-1β(上海翌圣生物科技股份有限公司试剂盒,货号 97028ES96)、IL-6(杭州联科生物技术股份有限公司试剂盒,货号 EK106)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)(上海雅酶生物医药科技有限公司试剂盒,货号 HJ110)水平。

1.3.3 HBV-ACLF 患者预后分组:HBV-ACLF 患者根据指南接受统一标准化治疗,通过门诊或电话随访 90 d,每 30 d 随访 1 次,根据入院后 90 d 生存状态将 HBV-ACLF 患者分为死亡亚组 61 例与存活亚组 78 例。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比 (%) 表示,组间比较采用χ² 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验;Pearson 相关分析 HBV-ACLF 患者血清SEMA6B、ETS2 水平与炎性指标的相关性,Spearman 相关分析其与肝衰竭分期的相关性;多因素 Logistic 回归分析 HBV-ACLF患者预后不良的影响因素;受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清 SEMA6B、ETS2 水平对 HBV-ACLF患者预后不良的预测效能。*P*<0.05 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 SEMA6B、ETS2 及炎性指标水平比较 HBV-ACLF 组血清 SEMA6B、IL-1β、IL-6、TNF-α 水平高于健康对照组,ETS2 水平低于健康对照组 (*P*<0.001),见表 1。

2.2 不同肝衰竭分期 HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B、ETS2 水平及炎性指标比较 早期亚组、中期亚组、晚期亚组 HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B、IL-1β、IL-6、TNF-α 水平依次升高,ETS2 水平依次降低 (*P*<0.01),见表 2。

2.3 不同预后 HBV-ACLF 患者临床资料及血清 SEMA6B、ETS2 水平比较 HBV-ACLF 患者 139 例 90 d 死亡率为 43.88% (61/139)。与存活亚组比较,死亡亚组 ACLF 分期中晚期、肝性脑病、上消化道出血比例以及 MELD 评分增加,INR、IL-1β、IL-6、TNF-α、SEMA6B 水平升高,ETS2 水平降低 (*P*<0.05 或 *P*<0.01),见表 3。

2.4 血清 SEMA6B、ETS2 水平与炎性指标、肝衰竭分期的相关性分析 Pearson/Spearman 相关分析显示,HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B 水平与 IL-1β、IL-6、TNF-α、肝衰竭分期呈正相关,ETS2 水平与 IL-1β、IL-6、TNF-α、肝衰竭分期呈负相关 (*P*<0.01),见表 4。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 HBV-ACLF 患者预后不良的影响因素 以 HBV-ACLF 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:ACLF 分期(中晚期为“1”;早期为“0”)、肝性脑病(有为“1”;无为“0”)、上消化道出血(有为“1”;无为“0”)、INR、MELD 评分、IL-1β、IL-6、TNF-α、SEMA6B、ETS2(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素

表 1 健康对照组与 HBV-ACLF 组血清 SEMA6B、ETS2 及炎性指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum SEMA6B, ETS2, and inflammatory indicator levels between the case group and the healthy control group

组 别	例数	SEMA6B(μg/L)	ETS2(μg/L)	IL-1β (ng/L)	IL-6 (ng/L)	TNF-α (ng/L)
健康对照组	139	3.12±1.36	6.06±1.84	1.66±0.60	3.77±1.36	6.71±2.43
HBV-ACLF 组	139	5.00±1.74	3.58±1.27	4.10±1.45	13.22±4.41	112.22±38.51
<i>t</i> 值		10.021	13.053	18.332	24.142	32.238
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同肝衰竭分期 HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B、ETS2 及炎性指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum SEMA6B, ETS2, and inflammatory indicator levels in HBV-ACLF patients at different stages of liver failure

组 别	例数	SEMA6B(μg/L)	ETS2(μg/L)	IL-1β (ng/L)	IL-6 (ng/L)	TNF-α (ng/L)
早期亚组	58	3.58±1.17	4.70±0.87	3.37±1.23	6.81±2.36	59.00±20.86
中期亚组	44	5.30±0.97	3.35±0.60	4.29±1.67	13.41±4.50	123.00±42.41
晚期亚组	37	6.87±1.19	2.12±0.50	5.01±1.75	23.06±7.86	182.82±62.54
<i>F</i> 值		196.132	299.660	132.220	273.083	232.329
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 存活亚组与死亡亚组 HBV-ACLF 患者临床资料及血清 SEMA6B、ETS2 水平比较

Tab.3 Comparison of clinical data and serum SEMA6B and ETS2 levels between the survival subgroup and the death subgroup of HBV-ACLF patients

项 目	存活亚组 (<i>n</i> = 78)	死亡亚组 (<i>n</i> = 61)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
男[例(%)]	43(55.13)	37(60.66)	0.428	0.513
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	47.45±7.92	49.97±9.39	1.714	0.089
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.38±2.40	22.83±2.32	1.099	0.274
基础疾病[例(%)]				
糖尿病	14(17.95)	14(22.95)	0.532	0.466
高血压	8(10.26)	10(16.39)	1.144	0.285
HBV 感染类型[例(%)]				
慢性乙型肝炎	12(15.38)	10(16.39)	0.026	0.872
乙型肝炎肝硬化	66(84.62)	51(83.61)		
HBV 感染时间($\bar{x}\pm s$,年)	8.64±2.99	9.52±3.17	1.677	0.096
ACLF 分期[例(%)]				
早期	48(61.54)	10(16.39)	5.732	<0.001
中期	21(26.92)	23(37.70)		
晚期	9(11.54)	28(45.90)		
乙型肝炎 e 抗原阳性 [例(%)]	31(39.74)	23(37.70)	0.060	0.807
HBV DNA 载量 ($\bar{x}\pm s$,log ₁₀ IU/ml)	4.01±1.49	4.03±1.40	0.066	0.947
肝肺综合征[例(%)]	8(10.26)	9(14.75)	0.645	0.422
肝肾综合征[例(%)]	10(12.82)	13(21.31)	1.787	0.181
肝性脑病[例(%)]	8(10.26)	17(27.87)	7.198	0.007
感染[例(%)]	27(34.62)	28(50.82)	1.823	0.177
电解质紊乱[例(%)]	34(43.59)	31(50.82)	0.719	0.397
肝腹水[例(%)]	33(42.31)	35(57.38)	3.111	0.078
上消化道出血[例(%)]	3(3.85)	10(16.39)	6.357	0.012
WBC($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	8.26±2.80	8.83±2.95	1.163	0.247
PLT($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	93.43±34.08	83.64±28.85	1.796	0.075
AST($\bar{x}\pm s$,U/L)	354.64±128.83	338.37±117.39	0.768	0.444
ALT($\bar{x}\pm s$,U/L)	325.37±109.72	329.04±118.76	0.189	0.851
TBil($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	309.36±101.92	345.92±116.56	1.970	0.051
LDH($\bar{x}\pm s$,U/L)	252.70±87.22	271.76±97.48	1.214	0.227
Fib($\bar{x}\pm s$,g/L)	1.24±0.43	1.10±0.47	1.829	0.070
INR($\bar{x}\pm s$)	2.04±0.77	2.37±0.83	2.423	0.017
MELD 评分($\bar{x}\pm s$,分)	21.10±7.05	27.43±9.28	4.571	<0.001
IL-1β($\bar{x}\pm s$,ng/L)	3.70±1.32	4.61±1.67	3.589	<0.001
IL-6($\bar{x}\pm s$,ng/L)	9.88±3.35	17.49±5.91	9.579	<0.001
TNF-α($\bar{x}\pm s$,ng/L)	85.73±30.03	146.08±51.02	8.701	<0.001
SEMA6B($\bar{x}\pm s$,μg/L)	4.19±1.52	6.04±1.43	7.286	<0.001
ETS2($\bar{x}\pm s$,μg/L)	4.32±0.74	2.63±0.53	5.987	<0.001

Logistic 回归分析,结果显示:ACLF 分期中晚期、上消化道出血、INR 高、MELD 评分高、IL-6 高、SEMA6B 高为 HBV-ACLF 患者死亡的独立危险因素,ETS2 高为独立保护因素(*P*<0.05),见表 5。

2.6 血清 SEMA6B、ETS2 水平对 HBV-ACLF 患者预后不良的预测效能 绘制血清 SEMA6B、ETS2 水平预测 HBV-ACLF 患者预后不良的 ROC 曲线,并计算

AUC,结果显示:血清 SEMA6B、ETS2 水平单独及二者联合预测 HBV-ACLF 患者预后不良的 AUC 分别为 0.805、0.796、0.898,二者联合预测的 AUC 较大(*Z*/*P*=3.358/<0.001、3.295/<0.001),见表 6、图 1。

表 4 血清 SEMA6B、ETS2 水平与炎症指标、肝衰竭分期的相关性分析

Tab.4 Correlation of serum SEMA6B and ETS2 levels with inflammatory indicators and stages of liver failure

指 标	SEMA6B		ETS2	
	<i>r_s</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r_s</i> 值	<i>P</i> 值
IL-1β	0.769	<0.001	-0.734	<0.001
IL-6	0.736	<0.001	-0.796	<0.001
TNF-α	0.800	<0.001	-0.761	<0.001
肝衰竭分期	0.802	<0.001	-0.883	<0.001

表 5 多因素 Logistic 回归分析 HBV-ACLF 患者预后不良的影响因素

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing poor prognosis in HBV-ACLF patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
常量	-8.748	2.402	13.267	<0.001	<0.001	-
ACLF 分期中晚期	0.845	0.393	4.619	0.032	2.328	1.077~5.031
肝性脑病	0.737	0.728	1.026	0.311	2.090	0.502~8.699
上消化道出血	1.313	0.657	3.994	0.046	3.717	1.026~13.470
INR 高	1.608	0.561	8.217	0.004	4.991	1.663~14.982
MELD 评分高	0.215	0.064	11.286	<0.001	1.239	1.093~1.404
IL-1β 高	0.987	0.511	3.725	0.054	2.683	0.985~7.308
IL-6 高	0.144	0.061	5.512	0.019	1.155	1.024~1.303
TNF-α 高	0.001	0.007	0.038	0.845	1.001	0.988~1.015
SEMA6B 高	0.773	0.215	12.911	<0.001	2.166	1.421~3.302
ETS2 高	-1.259	0.328	14.755	<0.001	0.284	0.149~0.540

表 6 血清 SEMA6B、ETS2 水平对 HBV-ACLF 患者预后不良的预测效能

Tab.6 ROC curve comparison of serum SEMA6B and ETS2 for predicting poor prognosis in patients with HBV-ACLF

指 标	截断值 (μg/L)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登 指数
SEMA6B	5.32	0.805	0.729~0.867	0.656	0.795	0.451
ETS2	3.24	0.796	0.720~0.860	0.952	0.563	0.515
二者联合		0.898	0.835~0.943	0.885	0.808	0.693

3 讨 论

尽管近年来相关治疗手段取得一定进展,但 HBV-ACLF 患者病死率仍然居高不下^[11]。本研究中 HBV-ACLF 患者 90 d 病死率为 43.88%,这与黄彤等^[12]报道的 44.78%相近,也提示 HBV-ACLF 患者短期预后不理想。当前临床上对 HBV-ACLF 预后的评

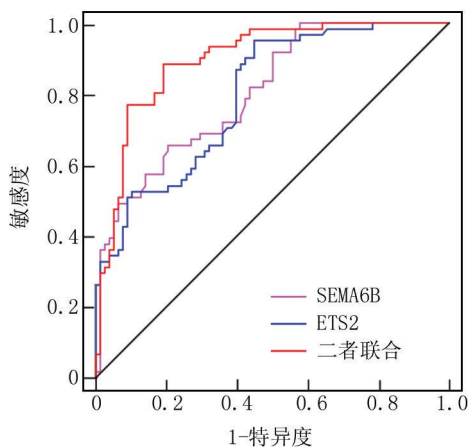


图 1 血清 SEMA6B、ETS2 水平预测 HBV-ACLF 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum SEMA6B and ETS2 levels for predicting poor prognosis in patients with HBV-ACLF

估主要依赖 MELD 评分、亚太肝病学会-ACLF 评分、Child-Turcotte-Pugh 评分等,但其计算过程相对复杂,部分受人为因素和主观判断影响^[13]。

HBV 感染可持续激活免疫反应,诱导大量炎症细胞因子,损伤肝细胞并导致肝细胞坏死和凋亡,从而促进 HBV-ACLF 的发生发展^[5]。SEMA6B 是由单核/巨噬细胞等免疫细胞表达的一种信号分子,能通过与其受体介导的信号转导,促进炎症细胞募集和激活,从而放大大局及系统性炎症反应^[14]。Zhou 等^[7]首次通过外周血单核细胞转录学发现,外周血单核细胞 SEMA6B 表达对 HBV-ACLF 具有一定诊断价值。Papic 等^[15]报道,慢性丙型肝炎患者血清 SEMA6B 水平升高,与肝纤维化分期增加相关。Wang 等^[16]通过单细胞 RNA 测序也发现,SEMA6B 是 HBV-ACLF 特异性免疫应答过程中被激活的单核细胞功能标志。但既往研究大多局限于细胞研究,尚不明确血清 SEMA6B 水平对 HBV-ACLF 患者的临床价值。本研究结果显示,HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B 水平升高,这符合上述报道。进一步分析发现,HBV-ACLF 患者血清 SEMA6B 水平升高与炎症反应及肝衰竭分期加重有关,是死亡的独立危险因素。SEMA6B 在 HBV-ACLF 中主要富集于肝脏单核/巨噬细胞,其表达上调能结合受体激活炎症信号通路,促进 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子释放,放大大局及系统性炎症反应,加剧肝脏及其他器官组织损害,导致 HBV-ACLF 患者肝衰竭分期加重及预后不良^[15-17]。同时,SEMA6B 介导的炎症反应还能通过抑制细胞增殖和 G0/G1 细胞周期阻滞诱导肝细胞凋亡,进一步降低肝细胞数量和功能,肝

细胞炎症反应和细胞凋亡协同作用加速 HBV-ACLF 患者肝功能恶化,最终导致肝衰竭加重及死亡风险增加^[18]。

ETS2 是由多种细胞表达的一类调控基因转录蛋白,能与 DNA 上特定顺式作用元件结合,调控下游多种基因表达从而参与多种病理生理过程^[19]。ETS2 在不同疾病环境中发挥不同作用,如 ETS2 在多种自身免疫和炎症疾病中高度活化,能调控促炎细胞表达以放大炎症反应,抑制 ETS2 能减轻炎症反应^[20]。但在肝衰竭小鼠模型中,敲除 ETS2 可导致 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子表达,从而增强肝脏炎症反应^[21]。同时肝纤维化模型中,敲低 ETS2 可导致纤维化基因表达上调,促进小鼠肝损伤后肝纤维化发展^[22]。这些研究提示 ETS2 对肝脏具有保护作用。但既往研究多基于动物模型,缺乏系统的临床血清水平验证及与 HBV-ACLF 预后关联分析。本研究显示,HBV-ACLF 患者血清 ETS2 水平降低,这符合上述报道^[21]。进一步分析发现,HBV-ACLF 患者血清 ETS2 水平升高与炎症反应减轻及肝衰竭分期降低有关,ETS2 升高是死亡的独立保护因素,其原因可能与 ETS2 的抗炎和抑制纤维化作用有关。ETS2 升高能负向调控高迁移率族蛋白 B1 表达,抑制核因子- κ B 信号通路,减少 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子表达,减轻肝脏局部及系统性炎症反应,从而降低肝衰竭进展并改善预后^[21]。同时,ETS2 升高能通过环磷腺苷效应元件结合蛋白调节转录共激活因子 2/过氧化物酶体增殖物激活受体信号通路,维持肝星状细胞静息表型和减缓肝纤维化进程,保护肝脏组织结构和功能,进一步降低 HBV-ACLF 患者死亡风险^[22-23]。

本研究还发现,除 MELD 评分外,上消化道出血和 INR 升高为 HBV-ACLF 患者死亡的独立危险因素,这与既往报道一致^[24-25]。上消化道出血可导致急性失血和血流动力学不稳定,加重肝功能失代偿及肝外器官损伤,从而影响 HBV-ACLF 患者预后;INR 升高反映凝血功能严重障碍,提示肝合成功能衰竭及血液凝血系统失衡,易导致出血并发症和微循环灌注不足,加速肝脏损伤进展而影响预后^[24-25]。本研究 ROC 曲线显示,血清 SEMA6B、ETS2 水平及二者联合预测 HBV-ACLF 患者预后的 AUC 分别为 0.805、0.796、0.898,二者联合预测的 AUC 显著增加。同时大于既往研究报道的 MELD 评分(0.702)、中国重症肝炎协作组-ACLF 评分(0.682)、中国重症肝炎协作组-ACLF II 评分(0.775)、同济预后预测模型评分(0.642)、 Δ TBil-甲胎蛋白评分(0.796)预测^[26-27]。这

提示血清 SEMA6B、ETS2 水平可能成为 HBV-ACLF 患者预后的辅助预测指标,且二者联合具有更高的预测效能。

4 结 论

综上所述,血清 SEMA6B 水平升高和 ETS2 水平降低与 HBV-ACLF 患者炎症反应增强、肝衰竭分期加重及预后不良有关,二者联合预测预后的效能较高。但本研究为单中心小样本研究,可能存在选择偏倚;其次,仅检测治疗前血清 SEMA6B、ETS2 水平,未能动态观察其随病情变化的趋势,难以全面反映其在疾病进展中的作用;此外,未进一步结合分子实验验证 SEMA6B、ETS2 在 HBV-ACLF 免疫炎症反应调控中的具体机制。未来可通过多中心大样本研究,并结合动态监测及基础实验加以验证,以提高血清 SEMA6B、ETS2 水平的临床应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张湘:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;彭莉:实施研究过程,分析试验数据;李文丽:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;丁琳:进行统计学分析;胡甜:提出研究思路,论文审核

参考文献

- [1] Liu Z, Lin C, Mao X, et al. Changing prevalence of chronic hepatitis B virus infection in China between 1973 and 2021: A systematic literature review and meta-analysis of 3740 studies and 231 million people[J]. Gut, 2023, 72(12):2354-2363. DOI:10.1136/gutjnl-2023-330691.
- [2] 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组,中华医学会肝病学会分会终末期肝病营养与再生学组.慢加急性肝衰竭诊治指南(2025 年版)[J].中华肝脏病杂志,2025,33(4):329-339. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20250312-00089.
- [3] 彭昱锦,杨琴,廖德超,等.乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者血清 CXCL1、CXCL16 与肝衰竭分期及短期预后的关系研究[J].疑难病杂志,2024,23(7):834-839. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.07.014.
- [4] Yuan S, Taozhu W, Liu J, et al. High glycosylated serum protein to high density lipoprotein cholesterol ratios are predictive of worse acute on chronic liver failure prognoses[J]. Sci Rep, 2025, 15(1):14288. DOI:10.1038/s41598-025-91779-2.
- [5] Goran LG, Lita Cofaru FA, Fierbinteanu-Braticevici C. Acute-on-chronic liver failure: Steps towards consensus[J]. Diagnostics (Basel), 2025, 15(6):751. DOI:10.3390/diagnostics15060751.
- [6] Yi S, Hu S, Li W, et al. Knocking down hypoxia-induced Semaphorin 6B may attenuate the progression of cervical cancer through regulating macrophage M2 polarization[J]. J Transl Med, 2025, 23(1):776. DOI:10.1186/s12967-025-06692-z.
- [7] Zhou Q, Ding W, Jiang L, et al. Comparative transcriptome analysis of peripheral blood mononuclear cells in hepatitis B-related acute-on-

- chronic liver failure[J]. Sci Rep, 2016, 6:20759. DOI:10.1038/srep20759.
- [8] Ben-Aicha S, Ramos G. Unravelling inflammation: The critical role of ETS2 in macrophage activation and chronic disease [J]. Cardiovasc Res, 2025, 121(6):833-835. DOI:10.1093/cvr/cvaf072.
- [9] Li J, Liang X, Jiang J, et al. PBMC transcriptomics identifies immune-metabolism disorder during the development of HBV-ACLF [J]. Gut, 2022, 71(1):163-175. DOI:10.1136/gutjnl-2020-323395.
- [10] 中国中西医结合学会传染病专业委员会,中国中西医结合学会肝病专业委员会,中华中医药学会肝胆病分会.HBV 相关慢加急性肝衰竭中西医结合诊疗推荐意见[J].中西医结合肝病杂志,2019,29(2):1215-1221. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.06.009.
- [11] Choudhury A, Kulkarni AV, Arora V, et al. Acute-on-chronic liver failure (ACLF): The 'Kyoto Consensus'-steps from Asia[J]. Hepatol Int, 2025, 19(1):1-69. DOI:10.1007/s12072-024-10773-4.
- [12] 黄彤,赵昱博,杨玲.COSSH-ACLF II 评分对 HBV 相关慢加急性肝衰竭合并肝性脑病患者短期预后的预测价值[J].临床肝胆病杂志,2025,41(8):1615-1619. DOI:10.12449/JCH250821.
- [13] Xu Y, Li F, Liu B, et al. A short-term predictive model for disease progression in acute-on-chronic liver failure: Integrating spectral CT extracellular liver volume and clinical characteristics[J]. BMC Med Imaging, 2025, 25(1):69. DOI:10.1186/s12880-025-01600-9.
- [14] Qamar T, Misra DP, Kar S. Semaphorins and its receptors: Emerging cellular biomarkers and therapeutic targets in autoimmune and inflammatory disorders[J]. Life Sci, 2025, 361:123281. DOI:10.1016/j.lfs.2024.123281.
- [15] Papic N, Zidovec Lepej S, Gorenc L, et al. The association of semaphorins 3C, 5A and 6D with liver fibrosis stage in chronic hepatitis C [J]. PLoS One, 2018, 13(12):e0209481. DOI:10.1371/journal.pone.0209481.
- [16] Wang Y, Hao Z, Liu J, et al. Case report: Single-cell RNA sequencing of PBMCs highlights monocyte gene expression alterations in a type A HBV-ACLF patient [J]. Heliyon, 2024, 10(20):e38344. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e38344.
- [17] 宋香芋.Semaphorin 家族调控 APC 与 T 细胞相互作用的研究进展[J].海南医学,2021,32(3):346-349. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2021.03.021.
- [18] Yang H, Cai Q, Xin J, et al. SEMA6B induces macrophage-mediated inflammation and hepatocyte apoptosis in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. Theranostics, 2024, 14(13):5200-5218. DOI:10.7150/thno.97007.
- [19] Stankey CT, Lee JC. The role of ETS2 in macrophage inflammation [J]. DNA Cell Biol, 2025, 44(7):339-344. DOI:10.1089/dna.2025.0064.
- [20] Stankey CT, Bourges C, Haag LM, et al. A disease-associated gene desert directs macrophage inflammation through ETS2 [J]. Nature, 2024, 630(8016):447-456. DOI:10.1038/s41586-024-07501-1.

(下转 799 页)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.005

消化系统疾病专题

胃癌组织中 NAT10、YTHDF1 表达与幽门螺杆菌感染的相关性及临床预后价值分析

李东惠, 李晨曦, 高洁, 刘家宏, 周中华, 付艳



基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(首发 2022-2-6107)

作者单位: 100048 北京, 中国人民解放军总医院第四医学中心肿瘤内科(李东惠、李晨曦、高洁、刘家宏、付艳), 放射诊断科(周中华)

通信作者: 付艳, E-mail: backhillboy@163.com

【摘要】目的 研究胃癌组织中 N-乙酰基转移酶 10(NAT10)、N6-甲基腺苷 RNA 结合蛋白 1(YTHDF1) 表达, 分析两者与幽门螺杆菌(Hp)感染的相关性及临床预后价值。方法 选取 2020 年 4 月—2022 年 4 月中国人民解放军总医院第四医学中心肿瘤内科治疗的胃癌患者 132 例, 根据是否存在 Hp 感染分为 Hp 阳性组 92 例和 Hp 阴性组 40 例。采用免疫组织化学法检测 NAT10、YTHDF1 蛋白表达; 分析 Hp 阳性胃癌组织 NAT10、YTHDF1 蛋白表达和胃癌患者临床病理特征的关系; Spearman 等级相关分析 NAT10 与 YTHDF1 蛋白表达的相关性; 采用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析胃癌患者预后不良的影响因素。结果 NAT10、YTHDF1 蛋白阳性率比较, Hp 阳性癌组织>Hp 阴性癌组织>癌旁组织($\chi^2/P=85.881/<0.001$ 、 $90.338/<0.001$); Hp 阳性癌组织中 NAT10 与 YTHDF1 蛋白表达呈正相关($r_s/P=0.678/<0.001$); TNM 分期Ⅲ期的胃癌患者 NAT10、YTHDF1 阳性率高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期的胃癌患者($\chi^2/P=8.986/0.003$ 、 $8.772/0.003$); Hp 阳性组 NAT10、YTHDF1 蛋白阳性率均显著高于 Hp 阴性组($\chi^2/P=39.602/<0.001$ 、 $33.608/<0.001$); NAT10+YTHDF1 共阳性胃癌患者 3 年总生存率显著低于非共阳性胃癌患者(Log-Rank $\chi^2=22.470$, $P<0.001$); TNM 分期Ⅲ期、NAT10 阳性、YTHDF1 阳性是胃癌患者预后不良的独立危险因素[$HR(95\%CI)=1.568(1.235\sim1.992)$ 、 $1.254(1.014\sim1.549)$ 、 $1.244(1.012\sim1.529)$]。结论 Hp 阳性胃癌组织中 NAT10、YTHDF1 表达上调, 与 TNM 分期密切相关, 是评估 Hp 阳性胃癌预后的危险因素。

【关键词】 胃癌; 幽门螺杆菌; N-乙酰基转移酶 10; N6-甲基腺苷 RNA 结合蛋白 1; 临床病理特征; 预后

【中图分类号】 R735.2 【文献标识码】 A

The expression of NAT10、YTHDF1 in gastric cancer and correlation with Helicobacter pylori infection and their clinical prognostic value Li Donghui*, Li Chenxi, Gao Jie, Liu Jiahong, Zhou Zhonghua, Fu Yan. * Department of Medical

Oncology, The Fourth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Funding program: Beijing Municipal Health Development Research Special Project (2022-2-6107)

Corresponding author: Fu Yan, E-mail: backhillboy@163.com

【Abstract】 Objective To study the expression of N-acetyltransferase 10 (NAT10) and YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 1 (YTHDF1) in gastric cancer, and to analyze their correlation with Helicobacter pylori (Hp) infection and clinical prognostic value. Methods Clinical data of 132 gastric cancer patients treated in the Department of Oncology of the Fourth Medical Center of the Chinese People's Liberation Army General Hospital from April 2020 to April 2022 were collected. Based on the presence of Hp infection, they were divided into an Hp-positive group (92 cases) and an Hp-negative group (40 cases). Immunohistochemistry was used to detect the expression of NAT10 and YTHDF1 proteins. The relationship between NAT10 and YTHDF1 protein expression and clinicopathological characteristics in Hp-positive gastric cancer tissues was analyzed. Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression analysis were used to investigate the factors influencing poor prognosis in gastric cancer patients. Results The positive rates of NAT10 and YTHDF1 proteins in Hp-positive cancer tissues were 69.57% (64/92) and 67.39% (62/92), respectively, which were significantly higher than those in Hp-negative cancer tissues [12.50% (5/40) and 15.00% (6/40)] and adjacent normal tissues [8.70% (8/92) and 6.52% (6/92)] ($\chi^2/P=36.389/<0.001$, $30.637/<0.001$, $71.556/<0.001$, $73.152/<0.001$). There was a positive correlation between NAT10 and YTHDF1 protein expression in Hp-positive cancer tissues ($r_s/P=0.678/<0.001$). The positive rates of NAT10 and YTHDF1 in TNM stage Ⅲ Hp-positive gastric cancer tissues were significantly higher than those in TNM stage Ⅰ - Ⅱ ($\chi^2/P=8.986/0.003$,

8.772/0.003)。Among Hp-positive gastric cancer patients, the 3-year overall survival rate of the NAT10-positive group was 62.50% (40/64), while that of the NAT10-negative group was 78.57% (22/28), with no statistically significant difference between the two groups (Log-rank $\chi^2/P=1.140/0.286$)。The 3-year overall survival rate of the YTHDF1-positive group was 61.29% (38/62), while that of the YTHDF1-negative group was 80.00% (24/30), with no statistically significant difference (Log-rank $\chi^2/P=1.035/0.309$)。The 3-year overall survival rate of the NAT10+YTHDF1 co-positive group was 42.86% (18/42), which was significantly lower than the 88.00% (44/50) of the non-co-positive group, and the difference was statistically significant (Log-rank $\chi^2/P=22.470/<0.001$)。NAT10 positivity, YTHDF1 positivity, and TNM stage III were independent risk factors for poor prognosis in Hp-positive gastric cancer patients (all $P<0.05$)。 **Conclusion** The expression of NAT10 and YTHDF1 is upregulated in Hp-positive gastric cancer tissues, which is associated with TNM stage, and they are risk factors for evaluating the prognosis of Hp-positive gastric cancer。

【Key words】 Gastric cancer; Helicobacter pylori; N-acetyltransferase 10; YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 1; Clinicopathological features; Prognosis

胃癌是人类常见恶性肿瘤,全球每年新增病例 103 万例,死亡 78 万例^[1]。尽管胃癌的手术、化疗、靶向治疗等取得了一定进展,但晚期胃癌预后仍然较差^[2]。N-乙酰基转移酶 10 (N-acetyltransferase 10, NAT10)是一种乙酰化修饰酶,能催化形成 N4-乙酰胞苷,调控 mRNA 的稳定性、翻译及细胞周期进程^[3]。研究表明,肝癌中 NAT10 高表达,能促进高迁移率族蛋白 B2 mRNA 的翻译,驱动肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移^[4]。N6-甲基腺苷 RNA 结合蛋白 1 (YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 1, YTHDF1) 是 m6A 阅读蛋白之一,通过识别并结合 m6A 修饰位点,增强靶 mRNA 的翻译效率^[5]。研究表明,结直肠癌中 YTHDF1 呈高表达状态,以 m6A 依赖的方式增加 GID8 mRNA 的稳定性,增强癌细胞的谷氨酰胺摄取和代谢,促进结直肠癌的恶性进展^[6]。幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染是胃癌最重要的环境致病因素,能促进胃黏膜上皮细胞恶性转化^[7]。目前,关于 Hp 阳性胃癌中 NAT10、YTHDF1 的表达及其与临床 Hp 感染的相关性报道较少,且其对预后的评估价值尚不清楚。本研究旨在评估 NAT10、YTHDF1 对 Hp 阳性胃癌患者预后的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 4 月—2022 年 4 月中国人民解放军总医院第四医学中心肿瘤内科治疗的胃癌患者 132 例,根据是否存在 Hp 感染分为 Hp 阳性组 92 例和 Hp 阴性组 40 例。Hp 阳性组:男 60 例,女 32 例,年龄 30~78 (62.56±9.06) 岁;淋巴结转移 40 例,无淋巴结转移 52 例;肿瘤直径≤5 cm 43 例,>5 cm 49 例;病变部位:胃底部贲门部 19 例,胃体部 21 例,幽门胃窦部 52 例;TNM 分期: I ~ II 期 44 例, III 期 48 例;分化程度:高中分化 55 例,低分化 37 例。Hp 阴性组:男 26 例,女 14 例,年龄 32~76 (61.89±8.74) 岁;淋巴结转

移 16 例,无淋巴结转移 24 例;肿瘤直径≤5 cm 19 例,>5 cm 21 例;病变部位:胃底部贲门部 15 例,胃体部 17 例,幽门胃窦部 8 例;TNM 分期: I ~ II 期 21 例, III 期 19 例;分化程度:高中分化 23 例,低分化 17 例。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。本研究获得医院伦理委员会审核批准 (2020KY051-KS001) ,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接受根治性手术,术后组织病理学检查确诊为原发性胃癌;②初次诊断,未接受过任何针对胃癌的术前新辅助化疗、放疗或靶向治疗;③Hp 阳性定义为术前¹³C/¹⁴C 尿素呼气试验阳性且血清 Hp IgG 抗体阳性;④具有完整的临床病历资料、病理报告及随访信息。(2) 排除标准:①非原发性或特殊类型肿瘤,如肝样腺癌、绒毛膜癌等;②术前 4 周内曾接受过根除 Hp 的治疗;③同时患有其他活动性恶性肿瘤;④伴有严重的心、肝、肺、肾或免疫系统疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 免疫组织化学法检测 NAT10、YTHDF1 蛋白:取 10%中性甲醛溶液固定、石蜡包埋的胃癌组织及癌旁正常组织切片,厚度 4 μm,于 60℃烘烤 2 h,常规二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化,最后置于蒸馏水中,而后采用枸橼酸盐修复液 (pH 6.0) 高压热修复,滴加 3%过氧化氢溶液室温孵育 10 min,滴加 5%正常山羊血清,室温封闭 30 min,滴加稀释好的一抗工作液,NAT10 单克隆抗体、YTHDF1 单克隆抗体 (均购自美国 abcam 公司,货号 ab194297、ab252346,一抗稀释比 1:100),4℃冰箱孵育过夜。随后滴加 HRP 标记的二抗,室温避光孵育 30 min;滴加新鲜配制的 DAB 显色液,室温显色 5 min;苏木素复染细胞核,经梯度脱水、二甲苯透明后,中性树胶封片。染色强度评分:无着色 0 分,

淡黄色 1 分,棕黄色 2 分,棕褐色 3 分。在高倍镜($\times 400$)下随机观察至少 5 个具有代表性的视野,计数至少 500 个肿瘤细胞,阳性细胞百分比评分:阳性细胞数 $<5\%$ 记 0 分,阳性细胞数 $5\% \sim 25\%$ 记 1 分,阳性细胞数 $26\% \sim 50\%$ 记 2 分,阳性细胞数 $51\% \sim 75\%$ 记 3 分,阳性细胞数 $>75\%$ 记 4 分。两者乘积 ≤ 2 分为阴性, >2 分阳性。

1.3.2 随访情况:通过门诊复查、病历系统查询及电话访谈完成随访,截止日期为 2025 年 5 月 1 日。术后前 2 年每 3 个月随访 1 次,之后每 6 个月 1 次。总生存期为患者接受胃癌根治术当日至肿瘤相关原因死亡的时间。随访截止时仍存活、未死亡或失访的患者,其生存时间按截尾数据处理,终点事件为肿瘤相关死亡。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 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;Spearman 等级相关分析 NAT10 与 YTHDF1 蛋白表达的相关性;采用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析胃癌患者预后不良的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌患者癌组织和癌旁组织中 NAT10、YTHDF1 蛋白表达比较 NAT10 蛋白定位于 Hp 阳性癌组织的细胞质和细胞膜,YTHDF1 蛋白定位于 Hp 阳性癌组织的细胞核。NAT10、YTHDF1 蛋白阳性率比较,Hp 阳性癌组织 $>$ Hp 阴性癌组织 $>$ 癌旁组织($P<0.01$),见

表 1、图 1。Spearman 相关分析显示,Hp 阳性癌组织中 NAT10 与 YTHDF1 蛋白表达呈正相关($r_s/P=0.678/<0.001$)。

表 1 胃癌患者癌组织和癌旁组织中 NAT10、YTHDF1 蛋白表达比较 [例($\%$)]

Tab.1 Comparison of NAT10 and YTHDF1 protein expression in gastric cancer tissues

组 别	例数	NAT10 蛋白阳性	YTHDF1 蛋白阳性
癌旁组织	92	8(8.70)	6(6.52)
Hp 阴性癌组织	40	5(12.50) ^a	6(15.00) ^a
Hp 阳性癌组织	92	64(69.57) ^{ab}	62(67.39) ^{ab}
χ^2 值		85.881	90.338
P 值		<0.001	<0.001

注:与癌旁组织比较,^a $P<0.05$;与 Hp 阴性癌组织比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 NAT10、YTHDF1 蛋白表达在 Hp 阳性胃癌患者不同临床/病理特征中的差异比较 TNM 分期Ⅲ期的胃癌患者 NAT10、YTHDF1 阳性率高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期的胃癌患者($P<0.01$);其他临床/病理特征中 2 种蛋白表达比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 NAT10、YTHDF1 蛋白表达对 Hp 阳性胃癌患者预后的影响 截止至随访结束,Hp 阳性患者 92 例中死亡 30 例,3 年总生存率为 68.31%(62/92);Hp 阴性 40 例患者中死亡 7 例,3 年总生存率为 82.50%(33/40)。Hp 阳性胃癌患者中,NAT10 阳性组 3 年总生存率为 62.50%(40/64),NAT10 阴性组为 78.57%(22/

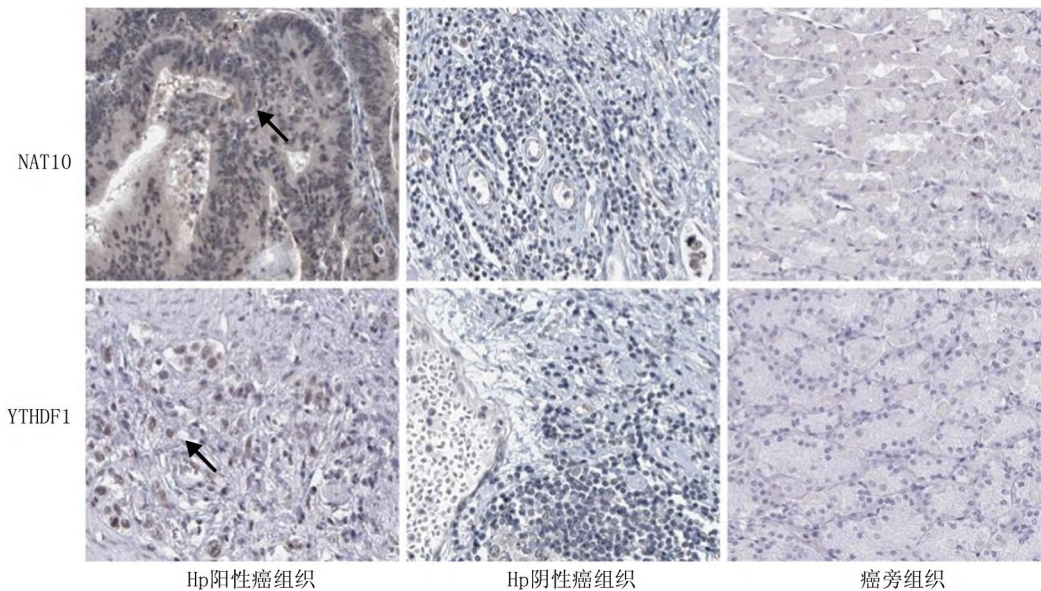


图 1 Hp 阳性、Hp 阴性胃癌组织和癌旁组织中 NAT10、YTHDF1 蛋白表达(免疫组化, $\times 200$)

Fig.1 Expression of NAT10 and YTHDF1 proteins in Hp positive, Hp negative gastric cancer tissues and adjacent tissues

表 2 NAT10、YTHDF1 蛋白表达在 Hp 阳性胃癌患者不同临床/病理特征中的差异比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of differences in NAT10 and YTHDF1 protein expression in different clinical/pathological features of Hp positive group

项 目		例数	NAT10 阳性 (<i>n</i> = 64)	χ^2 值	<i>P</i> 值	YTHDF1 阳性 (<i>n</i> = 62)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别	男	60	40(66.67)	0.685	0.408	38(63.33)	1.293	0.256
	女	32	24(75.00)			24(75.00)		
年龄	<60 岁	40	26(65.00)	0.697	0.404	25(62.50)	0.770	0.380
	≥60 岁	52	38(73.08)			37(71.15)		
年龄	<60 岁	40	26(65.00)	0.697	0.404	25(62.50)	0.770	0.380
	≥60 岁	52	38(73.08)			37(71.15)		
吸烟史	有	20	12(60.00)	1.104	0.293	13(65.00)	0.067	0.797
	无	72	52(72.22)			49(68.06)		
高血压史	有	22	13(59.09)	1.498	0.221	12(54.55)	2.171	0.141
	无	70	51(72.86)			50(71.43)		
病程	<3 个月	48	32(66.67)	0.398	0.528	32(66.67)	0.034	0.877
	≥3 个月	44	32(72.73)			30(68.18)		
分化程度	高中分化	55	35(63.64)	2.271	0.132	34(61.82)	1.933	0.164
	低分化	37	29(78.38)			28(75.68)		
肿瘤直径	≤5 cm	43	29(67.44)	0.172	0.678	28(65.12)	0.190	0.663
	>5 cm	49	35(71.43)			34(69.39)		
肿瘤位置	胃底贲门部	19	14(73.68)	1.017	0.601	12(63.16)	0.311	0.856
	胃体部	21	16(76.19)			15(71.43)		
	幽门胃窦部	52	34(65.38)			35(67.31)		
淋巴结转移	有	40	26(65.00)	0.697	0.404	25(62.50)	0.770	0.380
	无	52	38(73.08)			37(71.15)		
TNM 分期	I ~ II 期	44	24(54.55)	8.986	0.003	23(52.27)	8.772	0.003
	III 期	48	40(83.33)			39(81.25)		

28), 2 组比较差异无统计学意义(Log-Rank χ^2 = 1.140, P = 0.286); YTHDF1 阳性组 3 年总生存率为 61.29% (38/62), YTHDF1 阴性组为 80.00% (24/30), 2 组比较差异无统计学意义(Log-Rank χ^2 = 1.035, P = 0.309); NAT10+YTHDF1 共阳性组患者 42 例, 非共阳性组患者 50 例, 共阳性组 3 年总生存率为 42.86% (18/42), 显著低于非共阳性组的 88.00% (44/50), 差异有统计学意义(Log-Rank χ^2 = 22.470, P < 0.001)。

2.4 多因素 Cox 回归分析 Hp 阳性胃癌患者预后不良的影响因素 以胃癌患者是否死亡为因变量(赋值: 是“1”; 否为“0”), 将 TNM 分期(赋值: 1 = III 期, 0 = I ~ II 期)、NAT10(赋值: 1 = 阳性, 0 = 阴性)、YTHDF1(赋值: 1 = 阳性, 0 = 阴性), 进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示: TNM 分期III期、NAT10 阳性、YTHDF1 阳性是胃癌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 回归分析胃癌患者预后不良的影响因素
Tab.3 Multivariate Cox regression analysis of factors influencing poor prognosis in gastric cancer patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	HR 值	95%CI
TNM 分期III期	0.450	0.122	13.605	<0.001	1.568	1.235~1.992
NAT10 阳性	0.226	0.108	4.379	<0.001	1.254	1.014~1.549
YTHDF1 阳性	0.218	0.105	4.311	<0.001	1.244	1.012~1.529

3 讨 论

目前, 胃癌临床预后评估主要依赖于 TNM 分期、组织学分型等传统病理学参数。然而, 这些指标在预测个体化治疗反应、复发风险及长期生存结局方面存在局限性, 难以全面反映肿瘤的高度异质性及其复杂的生物学行为^[8]。因此, 挖掘新型、稳定的分子标志物以完善预后评估体系、揭示潜在治疗靶点, 是当前胃癌转化研究的重要方向。Hp 感染可通过诱导慢性炎症反应、造成 DNA 损伤、调控宿主细胞表观遗传修饰等多种途径, 促进胃黏膜上皮恶性转化及胃癌进展^[9]。然而, Hp 感染调控胃癌细胞内的表观转录组修饰, 特别是与 NAT10、YTHDF1 表达的关系, 目前研究尚少。

NAT10 是一种 RNA 乙酰转移酶, 结构上包含乙酰转移酶结构域, 能够催化 mRNA 形成 N4 乙酰胞苷修饰, 增强 mRNA 的稳定性并促进其翻译, 调控基因表达^[10]。研究表明, 乳腺癌中 NAT10 高表达, 通过稳定细胞周期依赖蛋白激酶 1 等细胞周期相关基因的 mRNA, 驱动肿瘤细胞的过度增殖^[11]。本研究表明, NAT10 在 Hp 阳性胃癌中高表达, 提示 NAT10 高表达与 Hp 感染状态相关。NAT10 在 Hp 阳性胃癌中表达上调的机制尚不完全明确, 可能与转录及转录后调控

失调有关。研究表明, Hp 感染可能通过其关键毒力因子 CagA 激活下游的核因子- κ B 及信号转导和转录激活因子 3 通路, 在转录水平上调 NAT10 的表达^[12]。本研究发现 NAT10 表达与 TNM 分期相关, 提示 NAT10 参与胃癌的侵袭转移过程。分析其原因, Hp 感染诱导的慢性炎性反应微环境产生的活性氧簇, 导致基因组不稳定性增加, 上调 NAT10 的表达, NAT10 通过 ac4C 修饰稳定上皮-间质转化相关转录因子如 SNAIL 或 ZEB1 的 mRNA, 促进癌细胞上皮间质转化^[13]。近期研究提示, NAT10 通过 ac4C 修饰, 增强层粘连蛋白 β 3 mRNA 的稳定性, 激活黏着斑激酶/细胞外调节蛋白激酶通路, 降低肿瘤微环境中细胞毒性 CD8⁺T 细胞亚群比例, 介导肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展^[14]。本研究中, NAT10 阳性的胃癌患者预后较差, 与结直肠癌研究中 NAT10 通过介导肿瘤免疫逃逸的结论相似^[3]。本研究提示 NAT10 的表达与 TNM 分期相关, NAT10 不仅增强癌细胞增殖及侵袭能力, 增加肿瘤术后复发风险, 还可能重塑肿瘤微环境, 促进肿瘤远处转移的发生, 导致患者不良预后。

YTHDF1 是 YTH 结构域家族蛋白的重要成员, 可特异性识别并结合 mRNA 上的 m6A 修饰位点, 招募真核翻译起始因子 eIF3, 促进核糖体在 m6A 修饰位点附近的募集和组装, 促进蛋白合成, 在肿瘤发生中发挥促癌基因的作用^[14]。本研究证实, YTHDF1 在 Hp 阳性胃癌组织中表达上调, 提示 Hp 感染是驱动 YTHDF1 高表达的重要环境因素。该结果与既往非 Hp 相关胃癌研究一致, 且本研究首次将其与 Hp 感染状态关联, 提示 Hp 可能通过 Wnt/ β -catenin 通路上调 YTHDF1 表达^[15]。研究发现, CagA 阳性的 Hp 菌株可通过上调 Wnt3a 激活宿主细胞内的 Wnt/ β -catenin 等关键致癌信号通路, 在转录水平上调 YTHDF1 的表达, 增强癌细胞对奥沙利铂化疗耐药性形成^[15]。本研究证实, YTHDF1 表达与晚期 TNM 分期相关, YTHDF1 促进胃癌进展的机制是其对特定致癌基因 mRNA 翻译的增强作用。研究表明, 癌细胞中 YTHDF1 的表达上调通过增强信号转导和转录激活因子 3 的翻译, 促进白介素-6、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子的释放, 不仅有利于 Hp 的持续定植, 还能诱导免疫抑制微环境的形成, 增强肿瘤细胞的侵袭性^[16]。此外, YTHDF1 可通过识别并促进接头框 M1 mRNA 的 m6A 修饰, 增强接头框 M1 的翻译, 促进乳腺癌细胞的增殖、侵袭和上皮间充质转化, 促进癌细胞的转移^[17]。

本研究发现, Hp 阳性胃癌组织中 NAT10 与 YTHDF1 的表达水平呈现正相关, 提示两者存在协同

作用机制。其机制可能是两者存在共同的上游信号通路激活, CagA 阳性的 Hp 感染能够激活胃上皮细胞中 NF- κ B 和 STAT3 通路等多条下游致癌信号通路, 不仅能上调 NAT10 的表达, 同时促进包括 YTHDF1 在内的 m6A 调控元件的转录。此外, NAT10 与 YTHDF1 可能存在功能上的协同。有研究提示, NAT10 介导的 ac4C 修饰可通过改变 RNA 二级结构, 影响邻近 m6A 位点的可及性或生成, 增强 YTHDF1 的识别与结合效率, 促进胃癌的肿瘤进展^[18]。本研究发现, 在 Hp 阳性胃癌患者中, 仅有 NAT10、YTHDF1 阳性表达患者的生存预后较差。笔者分析, NAT10 与 YTHDF1 的协同作用可能是 Hp 相关胃癌更具侵袭性的重要分子基础, 能反映肿瘤内部被激活的、强大的致癌能力。单独激活 NAT10 或 YTHDF1 通路, 可能仅能部分驱动恶性表型, 但当两者共激活时, 不仅显著增强癌细胞的侵袭和转移能力, 还能使肿瘤细胞对常规化疗产生更强的适应性抵抗, 导致患者不良预后^[19-21]。

4 结 论

综上所述, Hp 阳性胃癌组织中 NAT10、YTHDF1 表达上调, 与 TNM 分期有关, 是评估 Hp 阳性胃癌预后的危险因素。本研究仍存在局限性: 首先, 研究主要基于临床样本的相关性分析, 虽然提出了 Hp 感染影响 NAT10 与 YTHDF1 的表达假设, 但缺乏直接的分子生物学实验证据(如体外细胞模型、动物模型)来验证这一调控机制; 其次, 本研究为单中心回顾性研究, 存在选择偏倚的可能。结论需要在多中心、前瞻性的的大样本队列中得到进一步验证。未来将设计针对 NAT10 或 YTHDF1 的干预实验, 研究是否能够逆转 Hp 感染或两者共高表达所导致的恶性表型, 评估临床治疗转化的潜力。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李东惠:设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 李晨曦: 研究设计, 实施研究过程, 论文撰写和修改; 高洁、刘家宏、周中华: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改; 付艳: 研究的协调与管理, 论文修改

参考文献

- [1] Thrift PA, El-Serag BH. Burden of gastric cancer[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3): 534-542. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.045.
- [2] 王静远, 刘天舒. 双免治疗及抗体药物偶联物在晚期胃癌治疗中应用进展[J]. 中国实用外科杂志, 2024, 44(10): 1179-1185. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.10.20.
- [3] 李达, 石三保, 张成. 结直肠癌患者癌组织 DPD 和 Cisd2 及 NAT10 表达与预后的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2023, 37(8): 797-801. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2023.

- 08.009.
- [4] Liu H, Xu L, Yue S, et al. Targeting N4-acetylcytidine suppresses hepatocellular carcinoma progression by repressing eEF2-mediated HMGB2 mRNA translation[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024,44(9):1018-1041. DOI: 10.1002/cac2.12595.
- [5] 王磊,郭继东,韩艺辉,等. HIF-1 α 诱导 m6A 阅读蛋白 YTHDF1 表达对缺氧复氧诱导的小鼠心肌细胞自噬的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(14): 3524-3529. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.14.048.
- [6] Han Y, Pu Y, Liu X, et al. YTHDF1 regulates GID8-mediated glutamine metabolism to promote colorectal cancer progression in m6A-dependent manner[J]. *Cancer Lett*, 2024, 601(9): 2171-2186. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217186.
- [7] 贾纯亮,梁磊,李翰嵩,等. 血清 NF- κ B、PCSK9 联合幽门螺旋杆菌检测对早期胃癌的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2025, 29(11): 1307-1311. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2025.11.011.
- [8] Zhang J, Zou S, Luo R, et al. Proposal of a novel stage grouping of the Eighth Edition of American Joint Committee on Cancer TNM Staging System for Gastric Cancer; Results from a retrospective study of 30 years clinical data from a single institute in China[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 14(1): 55-64. DOI: 10.1080/17474124.2019.1613152.
- [9] 高凯悦,李海文. 幽门螺旋杆菌与胃癌间关系的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2025, 34(4): 582-585. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2025.04.021.
- [10] Xie L, Zhong X, Cao W, et al. Mechanisms of NAT10 as ac4C writer in diseases[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023, 32: 359-368. DOI: 10.1016/j.omtn.2023.03.023.
- [11] Wang H, Zhao B, Zhang J, et al. N4-acetylcytidine-mediated CD2BP2-DT drives YBX1 phase separation to stabilize CDK1 and promote breast cancer progression[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(15): e2411834. DOI: 10.1002/adv.202411834.
- [12] Lin Z, Chen Q, Zhou J, et al. Transcriptomic analysis reveals immune infiltration status and potential biomarkers of canine colorectal cancer[J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2023, 262(5): 1106-1122. DOI: 10.1016/j.vetimm.2023.110622.
- [13] Shenshen W, Yin L, Han K, et al. NAT10 accelerates pulmonary fibrosis through N4-acetylated TGF β 1-initiated epithelial-to-mesenchymal transition upon ambient fine particulate matter exposure[J]. *Environ Pollut*, 2023, 322(6): 1211-1229. DOI: 10.1016/j.envpol.2023.121149.
- [14] Chen E, Wang Q, Wang L, et al. NAT10 regulates tumor progression and immune microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma via the N4-acetylated LAMB3-mediated FAK/ERK pathway[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2025, 45(9): 1162-1187. DOI: 10.1002/cac2.70045.
- [15] Bai X, Huang Y, Huang W, et al. Wnt3a/YTHDF1 regulated oxaliplatin-induced neuropathic pain via TNF- α /IL-18 expression in the spinal cord[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(4): 1583-1594. DOI: 10.1007/s10571-022-01267-8.
- [16] Xiong J, He J, Zhu J, et al. Lactylation-driven METTL3-mediated RNA m(6)A modification promotes immunosuppression of tumor-infiltrating myeloid cells[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(9): 1660-1677. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.02.033.
- [17] Chen H, Yu Y, Yang M, et al. YTHDF1 promotes breast cancer progression by facilitating FOXM1 translation in an m6A-dependent manner[J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1): 19. DOI: 10.1186/s13578-022-00759-w.
- [18] Liu S, Lin C, Lin X, et al. NAT10 phase separation regulates YTHDF1 splicing to promote gastric cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(19): 3207-3222. DOI: 10.1158/0008-5472.
- [19] Wei Y, Wu Y, Zhang C, et al. The m(6)A modification in cancer: Roles, implications, and its potential in therapy[J]. *Mol Biomed*, 2025, 6(1): 67-84. DOI: 10.1186/s43556-025-00314-2.
- [20] 刘亚琴,邓柯,刘琦,等.胃癌细胞与肿瘤微环境信号交互机制研究进展[J].*疑难病杂志*, 2024, 23(8): 1011-1015, 1024. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.023.
- [21] Xu Z, Zhu M, Geng L, et al. Targeting NAT10 attenuates homologous recombination via destabilizing DNA:RNA hybrids and overcomes PARP inhibitor resistance in cancers[J]. *Drug Resist Updat*, 2025, 81(7): 1012-1021. DOI: 10.1016/j.drug.2025.101241.

(收稿日期:2026-03-05)

(上接 793 页)

- [21] He L, Cai Q, Liang X, et al. ETS2 alleviates acute-on-chronic liver failure by suppressing excessive inflammation[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(4): e28710. DOI: 10.1002/jmv.28710.
- [22] Lee W, Liu X, Rosenthal SB, et al. ETS1 suppresses hepatic stellate cell activation and liver fibrosis[J]. *JCI Insight*, 2025, 10(24): e195242. DOI: 10.1172/jci.insight.195242.
- [23] Zhang LY, Tan Y, Luo XJ, et al. The roles of ETS transcription factors in liver fibrosis[J]. *Hum Cell*, 2023, 36(2): 528-539. DOI: 10.1007/s13577-022-00848-5.
- [24] 陈庆,陈雪英,段兴元.基于血清人 β 防御素-1、白细胞介素-6 和血小板-白蛋白-胆红素评分构建乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的预测模型[J].*传染病信息*, 2025, 38(2): 116-122. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2025.02.003.
- [25] 周慧敏,张懿德,沈琰.血栓弹力图最大振幅对 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者短期临床结局的预测[J].*肝脏*, 2025, 30(11): 1529-1533. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2025.11.020.
- [26] 陈含笑.国内不同预后评分模型对 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者的预测价值[D].南宁:广西中医药大学, 2023.
- [27] 陈雨琪,李春燕,汤善宏. Δ 总胆红素-甲胎蛋白评分模型对 HBV 相关慢加急性肝衰竭短期预后的预测价值[J].*临床肝胆病杂志*, 2024, 40(12): 2399-2405. DOI: 10.12449/JCH241209.

(收稿日期:2026-01-26)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.006

消化系统疾病专题

早发性结直肠癌患者粪便色氨酸-吲哚代谢通路及其与肠屏障功能的相关性

孙希珍, 高岩, 李磊, 姚树坤



基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFC091000);北京市属医院科研培育计划项目(PX2024017)

作者单位: 100035 北京,首都医科大学附属北京积水潭医院消化内科(孙希珍、高岩、李磊); 100029 北京,中日友好医院消化内科(姚树坤)

通信作者: 李磊, E-mail: m13699119545@mail.ccmu.edu.cn

【摘要】目的 观察早发性结直肠癌(EO-CRC)患者粪便中色氨酸(Trp)及其菌群来源的吲哚类代谢产物水平变化,并分析这些代谢物与肠道屏障功能的相关性。**方法** 采用横断面研究,纳入2022年9月—2024年1月在北京积水潭医院和中日友好医院消化内科首诊的EO-CRC患者45例为EO-CRC组,同期招募31例健康受试者为健康对照组,采用超高效液相色谱-串联质谱法检测受试者粪便Trp及其代谢产物水平;ELISA法测定血清白介素-6(IL-6)、IL-22水平;分光光度法、免疫及分子生物学方法检测血清D-乳酸(D-Lactate)水平和2种组织紧密连接蛋白(Occludin、ZO-1)表达;Spearman秩相关分析粪便吲哚(indole)及总吲哚(T-indoles)与血清D-乳酸、组织紧密连接蛋白的相关性。**结果** EO-CRC组患者粪便indole、T-indoles及T-indoles/Trp比值低于健康对照组($U/P=288/0.003, 304/0.006, 322/0.043$),而犬尿氨酸(KYN)及KYN/Trp比值高于健康对照组($U/P=320/0.017, 286/0.018$)。EO-CRC组患者血清IL-6、IL-22及D-乳酸较健康对照组均显著升高($U/P=124.5/<0.001, t/P=2.518/0.014, 12.244/<0.001$)。EO-CRC组Occludin、ZO-1在mRNA及蛋白水平均较健康对照组降低($U/P=120/<0.001, 55/<0.001, t/P=14.491/<0.001, 10.410/<0.001$)。粪便indole及T-indoles含量与血清D-乳酸水平呈负相关($r/P=-0.265/0.036, -0.296/0.017$),与组织中的ZO-1 mRNA、Occludin及ZO-1蛋白MOD呈正相关(indole: $r/P=0.364/0.005, 0.405/0.001, 0.306/0.018$; T-indoles: $r/P=0.351/0.006, 0.398/0.001, 0.331/0.009$)。**结论** EO-CRC患者粪便中色氨酸-吲哚代谢减弱,其代谢产物indole及T-indoles水平与肠屏障功能完整性呈正相关。

【关键词】 早发性结直肠癌;色氨酸-吲哚代谢通路;肠屏障功能;炎症因子;相关性**【中图分类号】** R735.3**【文献标识码】** A

Fecal tryptophan-indole metabolism and its association with intestinal barrier function in early-onset colorectal cancer patients Sun Xizhen*, Gao Yan, Li Lei, Yao Shukun. * Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100035, China

Funding program: National Key Research and Development Program(2017YFC091000), Beijing Municipal Administration of Hospitals Incubating Program(PX2024017)

Corresponding author: Li Lei, E-mail: m13699119545@mail.ccmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To compare the fecal levels of tryptophan (Trp) and its microbiota-derived indole metabolites between patients with early-onset colorectal cancer (EO-CRC) and healthy controls (HCs), and to explore the correlations of these metabolites with intestinal barrier function indicators. **Methods** This study was a cross-sectional study. A total of 45 patients with EO-CRC who were first diagnosed at the Digestive Center of Beijing Jishuitan Hospital and China-Japan Friendship Hospital from September 2022 to January 2024 were included in the EO-CRC group, while 31 healthy subjects during the same period were included in the control group. Fecal Trp and its metabolites were measured via ultra-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. The integrity of the intestinal mechanical barrier was examined through analysis of serum D-lactate, as well as tissue Occludin and ZO-1 protein levels, and inflammation was evaluated by measuring serum IL-6 and IL-22. **Results** EO-CRC patients had lower fecal indole, total indoles (T-indoles), and T-indoles/Trp ratio ($U/P=288/0.003, 304/0.006, 322/0.043$), but higher KYN and KYN/Trp ratio ($U/P=320/0.017, 286/0.018$). Serum levels of IL-6, IL-22 and D-lactic acid in the EO-CRC group were significantly higher than those in the healthy control group

($U/P=124.5/<0.01$, $t/P=-2.518/0.014$, $-12.244/<0.001$). Junction protein mRNA/protein levels were lower in EO-CRC patients ($U/P=120/<0.001$, $55/<0.001$, $t/P=14.491/<0.001$, $10.41/<0.001$), with no significant AHR protein difference ($t/P=-0.93/0.327$). The contents of indole and T-indoles in feces were negatively correlated with serum D-lactate level ($r/P=-0.265/0.036$, $-0.296/0.017$), and positively correlated with the levels of ZO-1 mRNA, Occludin and ZO-1 protein in tissues [$(r/P=0.364/0.005$, $0.405/0.001$, $0.306/0.018$) and ($r/P=0.351/0.006$, $0.398/0.001$, $0.331/0.009$)]. **Conclusion** The indole metabolic pathway in the patient's feces was reduced and was positively correlated with intestinal barrier function. These findings provide a clinical basis for subsequent targeted interventions on tryptophan-indole metabolism in CRC patients.

【Key words】 Early-onset colorectal cancer; The tryptophan-indole metabolic pathway; Intestinal barrier function; Inflammation factors; Correlation

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在老年人中发病率逐渐下降,但在年轻人中有上升趋势^[1]。预计未来 10 年,约 25% 的直肠癌和 10%~12% 的结肠癌将发生在 50 岁以下的人群中,即早发性结直肠癌(early-onset colorectal cancer, EO-CRC)^[2]。指南普遍推荐 45 岁作为一般风险人群 CRC 筛查的起始年龄,但是针对 EO-CRC 的筛查策略和研究不足,导致其漏诊风险高^[3-4]。研究已明确肠屏障功能在 CRC 的发病机制中起着重要作用^[5]。肠上皮屏障功能受损,使肠道细胞暴露于致病微生物、基因毒性物质等诱变环境中,从而导致细胞分化障碍、表观遗传改变、DNA 损伤及异常增殖诱发肿瘤^[6-8]。研究发现色氨酸(tryptophan, Trp)-吡啶通路通过修复肠上皮功能、调节免疫及影响肠道菌群参与炎症肠病、代谢综合征的病理过程^[9-10]。

但是关于 Trp-吡啶通路在 CRC 中的研究仍较为有限。现有研究主要基于体外实验和动物模型提示吡啶类物质对维持肠上皮功能完整有重要作用,能减少肿瘤发生率和肿瘤负荷,但临床层面尚缺乏粪便 Trp-吡啶代谢与 CRC 患者肠屏障功能直接关联的证据^[11-12]。笔者团队前期研究发现 CRC 患者粪便 Trp-吡啶代谢途径明显减弱^[13],因此,推测 EO-CRC 患者粪便中同样存在 Trp-吡啶代谢异常。本研究比较了 EO-CRC 患者与健康对照组粪便中 Trp 及其代谢产物的水平差异,并首次分析了粪便 Trp 代谢物与肠道屏障功能指标的相关性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究采用横断面研究,于 2022 年 9 月—2024 年 1 月在北京积水潭医院和中日友好医院消化内科进行。依据既往研究的粪便吡啶水平差异^[13],使用 PASS 11 进行样本量估计,共招募了 76 例受试者,其中 EO-CRC 组 45 例,健康对照组 31 例,2 组性别、年龄和 BMI 方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。由于 2 组分别有 11 份与 1 份粪便样本不合格,最终分别纳入 34 例和 30 例,再次比较 2 组患者的性别、年龄和 BMI,差异无统计学意义($\chi^2/P=$

$0.085/0.770$, $t/P=1.031/0.307$ 、 $0.989/0.327$)。本研究经医院伦理委员会批准(K2023-150),所有受试者知情同意并签署知情同意书。

表 1 2 组受试者基线资料比较
Tab.1 Comparison of baseline clinical characteristics of subjects

项 目	健康对照组 (<i>n</i> = 31)	EO-CRC 组 (<i>n</i> = 45)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别(男/女,例)	19/12	29/16	0.078	0.779
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	43.25±6.81	41.58±6.80	1.058	0.294
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.84±4.09	24.50±3.27	0.487	0.435
CRC of FDRs[例(%)]	4(12.90)	6(13.33)	0.000	1.000*
其他肿瘤或遗传家族史[例(%)]	16(51.62)	20(44.44)	0.378	0.538
肿瘤位置				
盲肠	NA	0		NA
[例(%)] 升结肠	NA	7(15.56)		NA
横结肠	NA	3(6.67)		NA
降结肠	NA	3(6.67)		NA
乙状结肠	NA	12(26.67)		NA
直肠	NA	20(44.44)		NA

注: BMI. 体质量指数; CRC. 结直肠癌; EO-CRC. 早发性结直肠癌; FDR. 一级亲属; NA. 无数据; *. 卡方检验连续修正。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)所有 CRC 患者均为新诊断(6 个月内)且经病理学证实的结直肠腺癌,未接受任何治疗,健康人群为完整肠镜检查未见异常且无胃肠道症状个体;(2)年龄 18~50 岁。排除标准:(1)在遗传性疾病或炎症肠病背景下发生的结直肠癌;(2)有全身炎性、感染性疾病或共存其他肿瘤的患者;(3)妊娠、哺乳期妇女;(4)有精神障碍史、酗酒史者;(5)在过去 4 周内服用过以下任何药物者:抗生素、益生菌、非甾体类抗炎药、免疫抑制剂、皮质类固醇、促胃肠动力药或抗痉挛药、导泻药;(6)饮食问卷提示受试者有极端饮食(素食、肉食、生酮饮食等)或 12 周内饮食结构明显改变者。

1.3 检测指标与方法 通过问卷获取人口统计学和临床特征。采样前维持其日常饮食习惯,未接受饮食干预。在肠镜准备前获取粪便和血清样本。EO-CRC

组在肠镜检查时于肿瘤组织部位取活检 2 块(避开坏死组织);健康对照组在肠镜检查时于直乙交界处取 2 块肠组织。

1.3.1 粪便中色氨酸及粪便吲哚类物质的测定:2 组所有合格粪便样本均纳入代谢物检测。采用 UPLC-MS/MS 方法进行靶向代谢组学测定。共检测 11 种代谢物: L-Trp、犬尿氨酸(kynurenine, KYN)、吲哚(indole)、3-甲基吲哚(3-methylindole, 3-MI)、吲哚-3-羧酸(indole-3-carboxylic acid, I3CA)、吲哚-3-甲醛(indole-3-aldehyde, IALD)、吲哚-3-乙酸(indole-3-acetic acid, IAA)、吲哚-3-硫酸(indoxyl-3-sulfate, I3S)、吲哚-3-丙酸(indole-3-propionic acid, IPA)、吲哚-3-甲醇(indole-3-carbinol, I3C)和吲哚-3-乙腈(indole-3-acetonitrile, I3ACN)。总吲哚(T-indoles)为上述 indole 及吲哚衍生物的浓度之和。样品制备、UPLC-MS/MS 数据采集与处理等具体操作参照参考文献[13],由麦特谱生物技术公司完成。

1.3.2 血清炎性指标检测:采用 ELISA 法检测 2 组受试者血清 IL-6 和 IL-22,应用 IL-6(ab46042, Abcam, 英国)及 IL-22(KE00008, Proteintech, 中国)ELISA 试剂盒,严格按照说明书操作。

1.3.3 肠屏障功能完整性指标的检测:

1.3.3.1 血清 D-乳酸水平测定 采用分光光度法,试剂为 D-Lactate 试剂盒(700520, Cayman, 美国),激发/发射波长分别为 535 nm 和 590 nm,按照试剂盒说明书进行。

1.3.3.2 组织中紧密连接蛋白 Occludin 和 ZO-1 mRNA 和蛋白测定 qRT-PCR 法测定组织中 Occludin 和 ZO-1 mRNA 表达。引物序列:GAPDH 上游引物 5'-GGAAGCTTGTCATCAATGGAAATC-3',下游引物 5'-TGATGACCCCTTTGGCTCCC-3';Occludin 上游引物 5'-TGGCATACTCTTCCAATGC-3',下游引物 5'-GTCATCCACAGGCGAAGTTA-3';ZO-1 上游引物 5'-TTCCAGCCAGCCTGCTAAAC-3',下游引物 5'-CAATAGCGTAGCCCGTTCATCT-3'。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算相对表达量。

免疫组化(IHC)法测定 Occludin 和 ZO-1 蛋白水平:石蜡切片逐步脱蜡至水后依次进行抗原修复、阻断过氧化物酶、加一抗封闭(4℃冰箱过夜),然后二抗孵育 50 min、DAB 染色、苏木素染核、脱水封片。一抗:Occludin(ab216327, Abcam, 浓度 1:300)、ZO-1(66452, Proteintech, 浓度为 1:200)。免疫组化结果判读:蓝色为细胞核,用 DAB 染出的棕黄色为阳性表达,每个样本在镜下选取 5 个视野,用 Imagepro Plus 6.0

软件计算每个视野的平均光密度(mean optical density, MOD)。

1.3.4 芳香烃受体(Aryl hydrocarbon receptor, AHR) mRNA 与蛋白测定:qRT-PCR 测定 AHR mRNA 表达,引物由上海生物工程技术有限公司合成。引物序列:AHR 上游引物 5'-ACAGAGTTGGACCGTTTGCTA-3',下游引物 5'-AGTTATCCTGGCCTCCGTTTCT-3';GAPDH 引物同上。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算相对表达量。

IHC 法检测 AHR 蛋白含量:研究方法及结果判读同 1.3.3.2。一抗:AHR(ab84833, Abcam),浓度为 1:200。

1.4 统计学方法 数据统计和绘图使用 SPSS 26.0 和 Prism8 软件(GraphPad)。符合正态分布的计量数据则以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用独立样本 *t* 检验,非正态分布数据以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,使用曼-惠特尼 *U* 检验;计数数据以频数或构成比(%)表示,使用卡方检验或 Fisher's 精确检验;相关性分析通过 Spearman 秩相关分析。 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义,代谢物数据组间比较的 *P* 值均为 FDR 校正后 *P* 值。

2 结果

2.1 2 组粪便代谢产物的含量比较 共纳入 64 例受试者粪便检测,包括 Trp、KYN、indole 及 5 种吲哚衍生物(3-MI、IAA、IPA、I3CA 和 IALD)的绝对浓度。由于 I3S、I3C 和 I3ACN 的检测率低于 80%而剔除。与健康对照组比较,EO-CRC 组粪便中 indole、T-indoles 浓度及 T-indoles/Trp 值均降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),而 KYN 及 KYN/Trp 值均显著升高($P < 0.05$)。分析吲哚衍生物的浓度:与健康对照组比较,EO-CRC 组粪便 I3CA 和 IALD 水平升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),粪便 IAA 和 IPA 中位数降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。各代谢物在 T-indoles 中的比例:与健康对照组比较,EO-CRC 组 indole/T-indoles 值降低($P < 0.05$),而 I3CA 和 IALD 的比例增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),余指标 2 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.2 2 组血清炎性因子 IL-6、IL-22 比较 EO-CRC 组患者血清炎性因子 IL-6 和 IL-22 水平显著高于健康对照组[5.04(3.38, 7.19) ng/L vs. 1.62(0.85, 3.25) ng/L, $U = 124.5, P < 0.001$; (150.82 ± 48.13) ng/L vs. (121.07 ± 35.01) ng/L; $t = 2.518, P = 0.014$],见图 1A、B。

2.3 肠屏障功能完整性指标的比较

2.3.1 2 组血清 D-乳酸比较 EO-CRC 组患者血清 D-乳酸水平显著高于健康对照组[(42.38 ± 1.73) μmol/L vs. (38.15 ± 0.96) μmol/L, $t = 12.244, P < 0.001$],见图 1C。

表 2 EO-CRC 组和健康对照组粪便代谢产物水平比较 [M(Q₁,Q₃)]

Tab.2 Comparison of fecal metabolite levels between the EO-CRC patients and healthy controls

代谢产物	健康对照组 (n = 30)	EO-CRC 组 (n = 34)	U 值	P 值
indole (nmol/L)	538.00(250.75,946.50)	229.00(107.75,496.75)	288	0.003
IAA (nmol/L)	7.24(1.24,16.11)	4.84(1.79,15.22)	486	0.747
IPA (nmol/L)	9.38(4.53,15.48)	6.10(3.49,17.47)	422	0.236
I3CA (nmol/L)	1.13(0.79,17.33)	1.92(0.77,3.15)	349.5	0.031
IALD (nmol/L)	8.00(4.75,17.00)	35.50(12.75,55.50)	345	<0.001
3-MI (nmol/L)	7.13(6.90,20.19)	9.60(8.60,15.88)	496	0.834
T-indoles (nmol/L)	721.88(401.15,1119.75)	473.75(237.89,735.00)	304	0.006
indole (%)	85.07(59.24,93.53)	62.32(42.85,85.73)	355	0.019
IAA (%)	0.81(0.19,3.19)	1.27(0.35,2.99)	457	0.476
IPA (%)	1.38(0.57,3.01)	1.01(0.61,5.99)	497	0.861
I3CA (%)	0.21(0.07,0.30)	0.57(0.26,0.91)	238	<0.001
IALD (%)	1.36(0.83,2.51)	7.62(2.41,12.10)	171	<0.001
3-MI (%)	3.17(1.34,22.55)	8.60(6.90,15.88)	414	0.197
Trp (×10 ³)	233.75(153.93,353.34)	252.00(170.00,545.00)	424	0.582
KYN (×10 ³)	0.83(0.63,1.54)	1.52(0.79,2.85)	320	0.017
T-indoles/Trp (×10 ⁻³)	2.56(1.80,4.80)	1.58(1.17,2.86)	322	0.043
KYN/Trp (×10 ⁻³)	4.76(2.40,7.40)	6.44(4.47,10.16)	286	0.018

注：indole. 吲哚；IAA. 吲哚-3-乙酸；IPA. 吲哚-3-丙酸；Trp. 色氨酸；KYN. 犬尿氨酸；IALD. 吲哚-3-甲醛；I3CA. 吲哚-3-羧酸；T-indoles. 吲哚类物质总和。

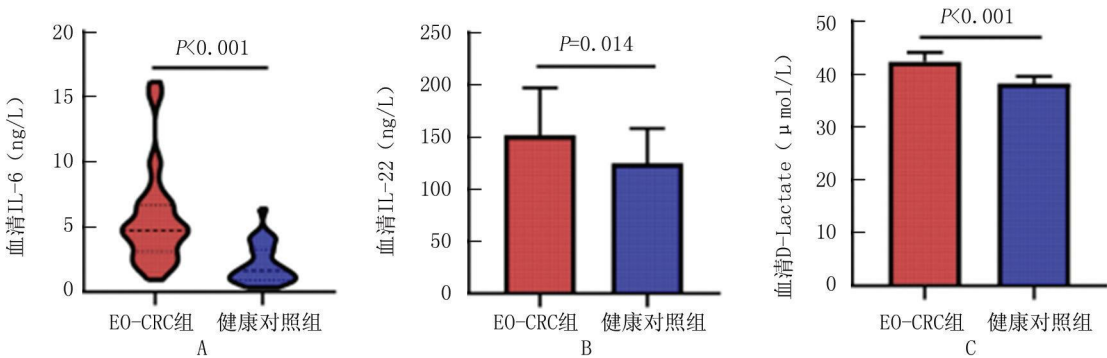


图 1 EO-CRC 组与健康对照组血清 IL-6、IL-22 和 D-乳酸水平比较

Fig.1 Comparison of serum inflammatory markers and D-lactate levels between EO-CRC patients and healthy controls

2.3.2 2 组 Occludin、ZO-1 mRNA 和蛋白表达比较：qRT-PCR 结果显示,EO-CRC 组肿瘤组织中 Occludin mRNA 表达水平显著低于健康对照组 [0.46 (0.35, 0.57) vs. 0.91 (0.69, 1.12) , $U = 120, P < 0.001$], 见图 2A;ZO-1 mRNA 表达水平同样低于健康对照组 [0.27 (0.08,0.54) vs. 0.96 (0.81, 1.14) , $U = 55, P < 0.001$], 见图 2B。

IHC 结果显示,EO-CRC 组 Occludin 蛋白表达水平(以 MOD 表示)显著低于健康对照组 [(0.62±0.38) × 10⁻² vs. (3.16±0.95) × 10⁻² , $t = 14.491, P < 0.001$, 图 2C]。ZO-1 蛋白表达水平同样显著降低 [(1.27±0.23) × 10⁻² vs. (1.98±0.30) × 10⁻² , $t = 10.410, P < 0.001$, 图

2D]。分布方面,在健康对照组中,Occludin 和 ZO-1 蛋白主要位于细胞膜上,而在 EO-CRC 组中蛋白在细胞质和细胞核中也有分布,见图 3A~D。

2.4 2 组结肠组织中 AHR mRNA 和蛋白表达水平比较 EO-CRC 组中 AHR mRNA 水平低于健康对照组 [0.38 (0.20, 0.93) vs. 1.00 (0.80, 1.18) , $U = 264, P = 0.001$], 见图 2E,但 2 组 AHR 在蛋白水平差异无统计学意义 [(1.87±0.71) × 10⁻² vs. (2.34±0.41) × 10⁻² , $t = 0.930, P = 0.327$], 见图 2F 和图 3E、F。

2.5 粪便代谢物水平与其他参数相关性分析 粪便 indole 浓度与血清 D-乳酸水平呈负相关 ($r/P = -0.265/0.036$) ,与血清 IL-6 及 IL-22 水平之间无相关

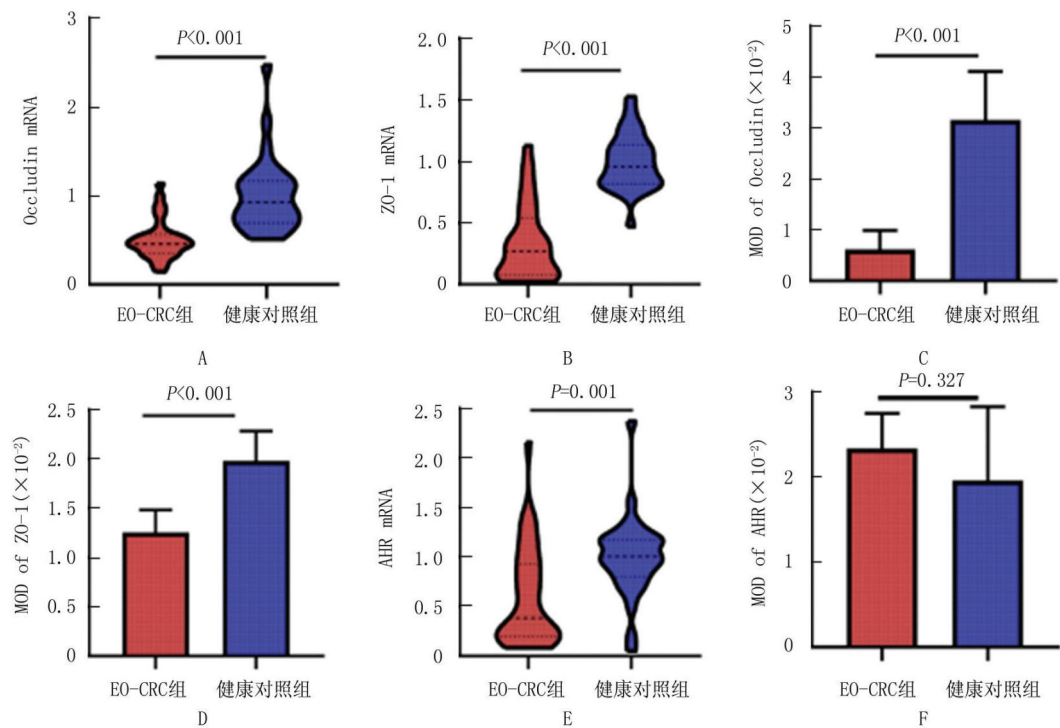


图 2 EO-CRC 组与健康对照组肠屏障功能及 AHR 表达比较

Fig.2 Comparison of intestinal barrier function and AHR expression between the EO-CRC patients and the Healthy Controls

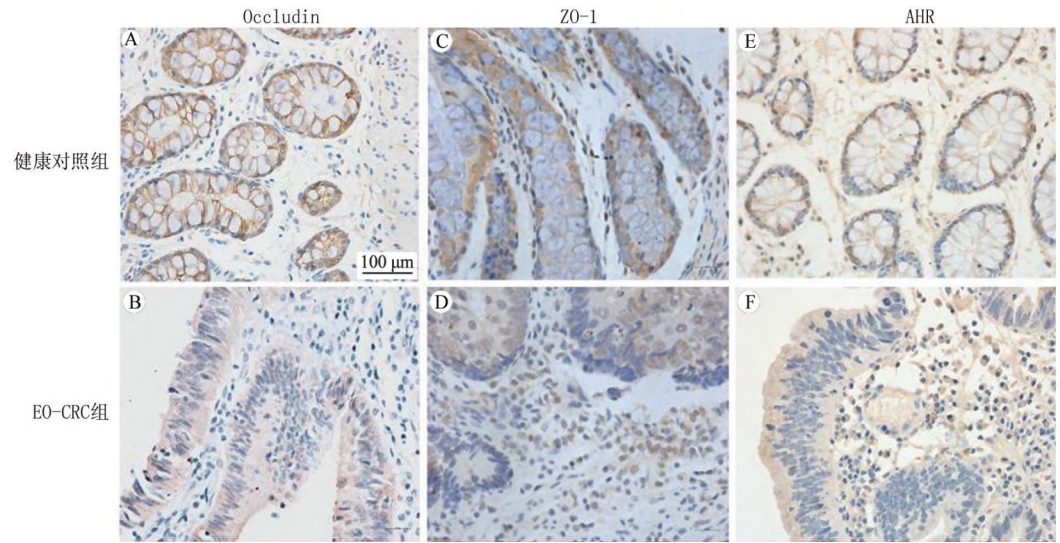


图 3 2 组肠组织中紧密连接蛋白 (Occludin, ZO-1) 和 AHR 染色情况 (免疫组化染色, $\times 400$)

Fig.3 Immunohistochemical staining of tight junction proteins and AHR in intestinal tissue

性($r/P=-0.162/0.217, -0.152/0.244$)。粪便 indole 浓度与组织中的 ZO-1 mRNA、Occludin 及 ZO-1 蛋白 MOD 水平呈正相关($r/P=0.364/0.005, 0.405/0.001, 0.306/0.018$),与 Occludin mRNA 水平无相关性($r/P=0.215/0.096$)。粪便中的 T-indoles 浓度与血清 D-乳酸水平、血清 IL-22 水平呈负相关($r/P=-0.296/0.017, -0.262/$

0.040),与血清 IL-6 水平无相关性($r/P=0.150/0.250$);与组织中的 ZO-1 mRNA、Occludin 及 ZO-1 蛋白 MOD 呈正相关($r/P=0.351/0.006, 0.398/0.001, 0.331/0.009$),与 Occludin mRNA 水平无相关性($r/P=0.222/0.082$)。粪便中的 indole 和 T-indoles 浓度均与 AHR 水平无相关性($r/P=0.109/0.396, 0.071/0.579$),见图 4。

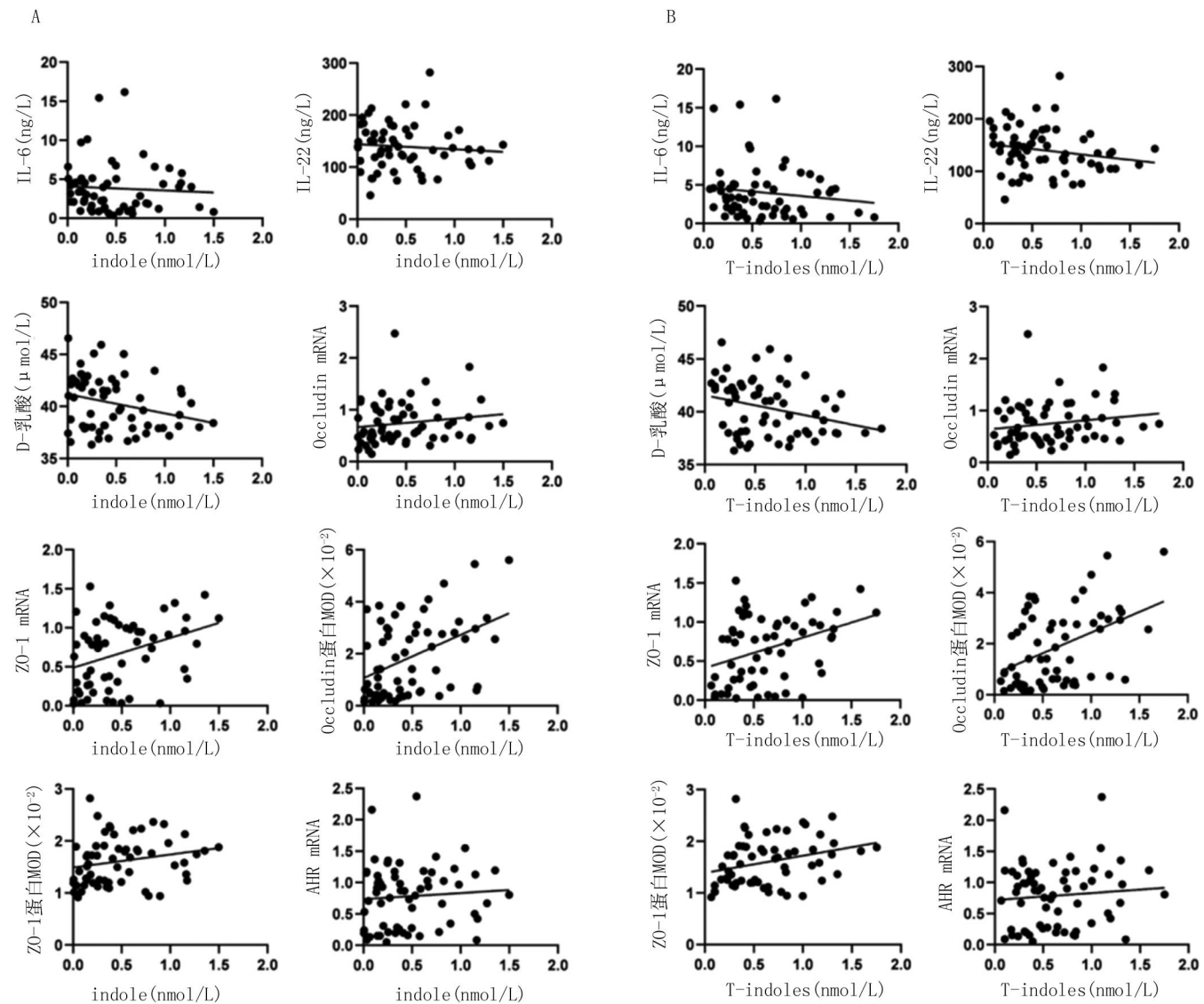


图 4 粪便 indole (A) 和 T-indoles (B) 与其他参数的相关性分析

Fig.4 Analysis of the correlation between fecal metabolite levels and other parameters

3 讨论

肠道中 Trp 的浓度主要受食物摄入及 3 条 Trp 代谢途径影响^[14]。包括人体内的犬尿氨酸途径 (kynurenine pathway, KP)、血清素途径 (serotonin pathway, SP) 及由肠道菌群介导的 Trp-吲哚途径^[15]。Trp 菌源性代谢产物包括吲哚、粪臭素、色胺、IAA、IPA 等衍生物, 这些代谢物通过 AHR 依赖的方式调控肠道免疫平衡与黏膜屏障功能^[16-18]。目前 KP 和 SP 在癌症中的研究较为深入, 相比之下, Trp-吲哚途径尽管与肠道微环境密切相关, 但在 CRC 发病机制中的研究尚不充分。本研究分析了 EO-CRC 患者粪便中 Trp 代谢特点, 并首次分析了粪便 Trp 代谢产物与肠道屏障功能的相关性, 结果发现, 在 EO-CRC 患者粪便中 Trp-吲哚途径

的代谢降低, 而 KP 代谢增加; 粪便 Trp-吲哚途径产物与肠道屏障功能呈正相关; 粪便中的 Trp 代谢与肠道组织 AHR 的数量无关。

Trp-吲哚代谢产物可保护胃肠道免受应激引起的损伤; 促进抗炎基因的表达, 并增强肠上皮细胞的屏障功能^[19]。本研究发现, EO-CRC 患者粪便吲哚类物质浓度总体降低, 这与在肠易激综合征患者粪便中观察到的结果一致^[20]。血清、尿液联合粪便的多组学代谢研究显示, IV 期 CRC 患者同样存 KYN 途径上调和吲哚途径下调^[21]。Trp-吲哚途径代谢降低可能与以下因素有关: 一方面是 CRC 粪便中与吲哚相关的细菌包括放线菌门、厚壁菌门的梭菌属 (Clostridium) 及拟杆菌门副拟杆菌属 (Parabacteroides) 丰度降低^[13]; 另一

方面是饮食中 Trp 的摄入量差异以及宿主酶活性的变化也可能导致吲哚代谢产物减少。I3CA 和 IALD 在 EO-CRC 患者粪便中升高,这一看似矛盾的现象可能由于其下游代谢菌群的减少,导致 I3CA 和 IALD 进一步代谢受阻而蓄积。且两者在总吲哚中的占比较低,对整体吲哚水平和作用的影响有限。肠屏障功能在结肠炎相关 CRC^[8] 和散发性 CRC^[22] 发生发展中起着关键作用,在 EO-CRC 中也有类似作用。基础研究发现吲哚通过增加上皮细胞紧密连接相关基因的表达增强肠道屏障功能^[23]。在 CRC 小鼠模型中,吲哚通过激活 AHR 进一步驱动肠干细胞的增殖和分化,并维持黏蛋白的生成^[24]。IPA 被发现可通过孕烷 X 受体维持小鼠肠道上皮屏障功能完整性^[25]。此外,吲哚丙烯酸还能以不依赖 AHR 的方式促进杯状细胞分化和黏液生成^[26]。以上研究证据说明菌源 Trp 代谢产物有维持肠屏障功能的作用,本研究首次在临床 EO-CRC 样本中发现 Trp-吲哚途径的活性与肠道屏障功能呈正相关,为从基础研究向临床转化提供了衔接证据。结合本研究发现及基础研究,推测在 EO-CRC 患者中,Trp-吲哚失衡可能通过影响肠屏障功能参与肿瘤发病。

肠道细菌产生的吲哚可减轻炎症反应并调节免疫反应,其代谢物吲哚甲醇可调节 Th17/Treg 细胞的分化直接发挥抗炎作用,或者通过增加产短链脂肪酸细菌的数量间接减轻肠道炎症反应^[27]。虽然本研究中 EO-CRC 组血清炎症指标显著高于健康对照组,但血清 IL-6 与粪便吲哚代谢物无相关性,IL-22 水平与粪便 T-indoles 之间仅存在弱相关性。可能是血清炎症因子代表的是全身性炎症反应状态,而非肠道局部,肠道代谢产物与局部炎症反应关系更紧密;其次,与短链脂肪酸、次级胆汁酸等抗炎物质相比,粪便中的吲哚类比例低,在动物实验或体外实验中表现出显著的抗炎作用,而在临床样本中因被稀释而难以观察到。此外,本研究发现 EO-CRC 患者粪便中的 KYN 水平及 KYN/Trp 值均升高,这与之之前在 CRC 组织或血清中的研究结果一致^[28]。KP 可能通过协助免疫逃逸或诱导 Wnt/ β -catenin 通路的激活来促进肠癌的发生和转移^[29]。

Trp 吲哚代谢产物作为 AHR 的生理性配体,需与肠道黏膜上皮细胞的 AHR 结合才能发挥作用。AHR 属于 Per-Arnt-Sim (PAS) 超家族的配体激活型受体,在皮肤、肺和肠道等屏障部位高表达^[30]。AHR 的调控机制具有高度的复杂性,具体取决于三大核心因素:靶器官的类型、配体的浓度,以及配体与受体的结合能力^[10]。与配体结合后,细胞质中的 AHR 转移到细胞核,并与 AHR 核转运蛋白 (AHR nuclear translocator, ARNT) 结合,此后 AHR/ARNT 二聚体会诱导下游染

色质重塑和靶基因转录^[31]。肠上皮细胞 AHR 缺失会促进结肠隐窝细胞增殖,进而导致癌前病变形成^[32]。抑制 AHR 表达会诱导 CRC 肿瘤模型小鼠体内炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达上调,并促进肿瘤的发展^[24]。本研究观察到肠癌组织中 AHR 在 mRNA 水平的下降,蛋白水平无变化。转录后调控 (如 mRNA 稳定性,翻译效率降低或翻译后修饰) 可能导致 AHR 的 mRNA 与蛋白表达水平不一致。推测在 EO-CRC 中, AHR 的功能可能更多取决于配体的可用性,而非受体本身的表达水平。

该研究存在一定局限性。横断面设计无法确立代谢产物与肠屏障功能的因果关系,仍需要前瞻性队列研究或临床干预性研究验证。因部分吲哚衍生物浓度很低,笔者仅分析了 indole、T-indoles 与肠道屏障之间的关系,而没有逐一分析每种代谢物与肠道屏障之间的相关性。短期饮食变动可迅速扰乱肠道代谢,为减少饮食偏倚,本研究未采用标准化饮食 (因其会掩盖日常状态下的真实菌群及代谢特征),而是通过入组前饮食问卷排除极端饮食者,并通过分析各代谢物在 T-indoles 的比例进行部分校正。

4 结 论

EO-CRC 患者粪便中 Trp-吲哚途径代谢降低,可能成为评估 CRC 风险的潜在生物标志物,有助于识别 CRC 高危个体。EO-CRC 患者粪便吲哚类代谢物水平与肠屏障功能呈正相关,提示通过补充吲哚代谢物或调控 Trp-吲哚途径可能对 CRC (尤其是 EO-CRC) 具有预防或治疗潜力。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

孙希珍、高岩:设计研究方案,实施研究过程,数据分析,论文撰写;李磊:论文修改,论文审核;姚树坤:提出研究思路,论文写作方案构思,论文审核

参考文献

- [1] Eng C, Yoshino T, Ruiz-García E, et al. Colorectal cancer [J]. Lancet (London, England), 2024, 404 (10449): 294-310. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00360-X.
- [2] Sinicrope FA. Increasing incidence of early-onset colorectal cancer [J]. The New England journal of medicine, 2022, 386 (16): 1547-1558. DOI: 10.1056/NEJMr2200869.
- [3] Issaka RB, Chan AT, Gupta S. AGA clinical practice update on risk stratification for colorectal cancer screening and post-polypectomy surveillance: Expert review [J]. Gastroenterology, 2023, 165 (5): 1280-1291. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.06.033.
- [4] 国家消化系统疾病临床医学中心, 国家消化内科专业治疗控制中心. 食管、胃及结直肠癌早筛早治专家建议 (2025, 上海) [J]. 中华消化内镜杂志, 2025, 8 (42): 589-595. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20250630-00264.
- [5] Lyu W, Chen L, Li D, et al. Lactobacillus johnsonii-FM1 modulates

- gut microbiota and secretes anticancer metabolite vanillic acid to inhibit colorectal tumorigenesis [J]. *IMetaOmics*, 2025, 2 (3): e70050. DOI: 10.1002/imo2.70050.
- [6] Fellows RC, Chun SK, Larson N, et al. Disruption of the intestinal clock drives dysbiosis and impaired barrier function in colorectal cancer[J]. *Sci Adv*, 2024, 10 (39): eado1458. DOI: 10.1126/sciadv.ado1458.
- [7] Yu S, Wang X, Li Z, et al. *Solobacterium moorei* promotes the progression of adenomatous polyps by causing inflammation and disrupting the intestinal barrier[J]. *J Transl Med*, 2024, 22 (1): 169. DOI: 10.1186/s12967-024-04977-3.
- [8] Iacucci M, Santacroce G, Majumder S, et al. Opening the doors of precision medicine: Novel tools to assess intestinal barrier in inflammatory bowel disease and colitis-associated neoplasia [J]. *Gut*, 2024, 73 (10): 1749-1762. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331579.
- [9] Ala M. Tryptophan metabolites modulate inflammatory bowel disease and colorectal cancer by affecting immune system[J]. *Int Rev Immunol*, 2022, 41 (3): 326-345. DOI: 10.1080/08830185.2021.1954638.
- [10] Natividad JM, Agus A, Planchais J, et al. Impaired aryl hydrocarbon receptor ligand production by the gut microbiota is a key factor in metabolic syndrome[J]. *Cell Metab*, 2018, 28 (5): 737-749. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.07.001.
- [11] Diaz-Diaz CJ, Ronnekleiv-Kelly SM, Nukaya M, et al. The aryl hydrocarbon receptor is a repressor of inflammation-associated colorectal tumorigenesis in mouse [J]. *Ann Surg*, 2016, 264 (3): 429-436. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001874.
- [12] Zhou S, Wang K, Huang J, et al. Indole-3-lactic acid suppresses colorectal cancer via metabolic reprogramming[J]. *Gut Microbes*, 2025, 17 (1): 2508949. DOI: 10.1080/19490976.2025.2508949.
- [13] Sun XZ, Zhao DY, Zhou YC, et al. Alteration of fecal tryptophan metabolism correlates with shifted microbiota and may be involved in pathogenesis of colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26 (45): 7173-7190. DOI: 10.3748/wjg.v26.i45.7173.
- [14] Xue C, Li G, Zheng Q, et al. Tryptophan metabolism in health and disease[J]. *Cell Metab*, 2023, 35 (8): 1304-1326. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.06.004.
- [15] Platten M, Nollen E, Rohrig UF, et al. Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18 (5): 379-401. DOI: 10.1038/s41573-019-0016-5.
- [16] Dodd D, Spitzer MH, Van Treuren W, et al. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites[J]. *Nature*, 2017, 551 (7682): 648-652. DOI: 10.1038/nature24661.
- [17] Liang R, Liu X, Chen Q, et al. Daikenchuto ameliorates dextran sulfate sodium-induced acute and chronic ulcerative colitis by regulating gut microbiota-derived indoles to activate AhR signaling[J]. *Chin Med*, 2026, 21 (1): 88. DOI: 10.1186/s13020-026-01358-4.
- [18] Li J, Ma Y, Deng N, et al. Niu Huang Jiedu Tablet's compatibility alleviates realgar-induced intestinal toxicity by activating aryl hydrocarbon receptor pathway via *Akkermansia* and indole-3-lactate[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 352: 120260. DOI: 10.1016/j.jep.2025.120260.
- [19] Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions [J]. *Science*, 2012, 336 (6086): 1262-1267. DOI: 10.1126/science.1223813.
- [20] Wang L, Zhang Y, Ran Y, et al. Association between AHR in EGCs and IBS-D patients: The indole pathway of tryptophan metabolism[J]. *Front Nutr*, 2025, 12: 1566595. DOI: 10.3389/fnut.2025.1566595.
- [21] Hulin A, Rifflet A, Castelli F, et al. Potential impact of microbial dysbiosis and tryptophan metabolites in advanced stages of colorectal cancer[J]. *Biomedicines*, 2025, 14 (1): 26. DOI: 10.3390/biomedicines14010026.
- [22] Denk D, Ramakrishnan M, Conche C, et al. IL-17RA signaling provides dual tumor-suppressor function during late-stage colorectal carcinogenesis[J]. *Immunity*, 2025, 58 (3): 701-715. DOI: 10.1016/j.immuni.2025.02.005.
- [23] Bansal T, Alaniz RC, Wood TK, et al. The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (1): 228-233. DOI: 10.1073/pnas.0906112107.
- [24] Metidji A, Omenetti S, Crotta S, et al. The environmental sensor AHR protects from inflammatory damage by maintaining intestinal stem cell homeostasis and barrier integrity[J]. *Immunity*, 2019, 50 (6): 1542. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.05.024.
- [25] Venkatesh M, Mukherjee S, Wang H, et al. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4[J]. *Immunity*, 2014, 41 (2): 296-310. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.014.
- [26] Wlodarska M, Luo C, Kolde R, et al. Indoleacrylic acid produced by commensal *peptostreptococcus* species suppresses inflammation [J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 22 (1): 25-37. DOI: 10.1016/j.chom.2017.06.007.
- [27] Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22 [J]. *Immunity*, 2013, 39 (2): 372-385. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.003.
- [28] Damerell V, Klaassen-Dekker N, Brezina S, et al. Circulating tryptophan-kynurenine pathway metabolites are associated with all-cause mortality among patients with stage I-III colorectal cancer[J]. *Int J Cancer*, 2025, 156 (3): 552-565. DOI: 10.1002/ijc.35183.
- [29] Thaker AI, Rao MS, Bishnupuri KS, et al. IDO1 metabolites activate beta-catenin signaling to promote cancer cell proliferation and colon tumorigenesis in mice [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145 (2): 416-425. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.002.
- [30] Ikuta T, Kurosumi M, Yatsuoka T, et al. Tissue distribution of aryl hydrocarbon receptor in the intestine: Implication of putative roles in tumor suppression[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 343 (2): 126-134. DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.03.012.
- [31] Sun M, Ma N, He T, et al. Tryptophan (Trp) modulates gut homeostasis via aryl hydrocarbon receptor (AhR)[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60 (10): 1760-1768. DOI: 10.1080/10408398.2019.1598334.
- [32] Garcia-Villatoro EL, DeLuca J, Callaway ES, et al. Effects of high-fat diet and intestinal aryl hydrocarbon receptor deletion on colon carcinogenesis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318 (3): G451-G463. DOI: 10.1152/ajpgi.00268.2019.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.007

消化系统疾病专题

血清 REG1 α 、Tensin 4 对腹腔镜结直肠癌根治术后肝转移的预测价值

曾玮荣, 曾俊峰, 赵勇, 万一圆, 张荣光



基金项目: 湖北省科技计划项目(2021CFB283)

作者单位: 430061 湖北省武汉市第三医院检验科(曾玮荣、曾俊峰、赵勇), 消化内科(万一圆、张荣光)

通信作者: 赵勇, E-mail: zhaoyongbrave@163.com

【摘要】目的 探讨结直肠癌(CRC)患者血清中再生胰岛衍生蛋白 1 α (REG1 α)和张力蛋白同源物 4(Tensin 4)的水平,并分析其对腹腔镜结直肠癌根治术后肝转移的预测价值。**方法** 选取 2019 年 1 月—2022 年 1 月武汉市第三医院消化内科收治的接受腹腔镜结直肠癌根治术的 CRC 患者 124 例为 CRC 组,根据术后是否发生肝转移将 CRC 患者分为肝转移亚组 45 例和无肝转移亚组 79 例,另选取同期医院健康体检者 60 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 REG1 α 和 Tensin 4 的表达水平,分析其与患者临床病理特征的相关性;多因素 Logistic 回归分析 CRC 患者术后肝转移的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 REG1 α 、Tensin 4 水平对 CRC 患者术后肝转移的预测价值。**结果** CRC 组血清 REG1 α 、Tensin 4 水平高于健康对照组($t/P=30.118/<0.001$ 、 $30.155/<0.001$);TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移 CRC 患者血清 REG1 α 、Tensin 4 水平高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移的患者(REG1 α : $t/P=19.452/<0.001$, $20.884/<0.001$;Tensin 4: $t/P=25.004/<0.001$, $30.608/<0.001$);肝转移亚组 CRC 患者血清 REG1 α 、Tensin 4 水平高于无肝转移亚组($t/P=16.472/<0.001$, $45.063/<0.001$);TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移、REG1 α 升高、Tensin 4 升高是 CRC 患者术后肝转移的独立危险因素[OR(95%CI)=1.426(1.145~1.776), 1.406(1.152~1.718), 1.335(1.099~1.596), 1.297(1.096~1.535)];血清 REG1 α 、Tensin 4 水平单独及二者联合评估 CRC 患者术后肝转移的曲线下面积(AUC)分别为 0.841、0.833、0.915,二者联合的 AUC 高于单独预测($Z/P=4.410/<0.001$, $4.462/<0.001$)。**结论** CRC 患者血清 REG1 α 、Tensin 4 水平升高,与肿瘤恶性进展密切相关,可作为 CRC 术后肝转移评估的潜在血清学标志物。

【关键词】 结直肠癌;腹腔镜根治术;再生胰岛衍生蛋白 1 α ;张力蛋白同源物 4;肝转移;预后**【中图分类号】** R735.3**【文献标识码】** A

The predictive value of serum REG1 α and Tensin 4 for liver metastasis after laparoscopic radical resection of colorectal cancer Zeng Weirong*, Zeng Junfeng, Zhao Yong, Wan Yiyuan, Zhang Rongguang.* Clinical Laboratory, Wuhan Third Hospital, Hubei, Wuhan 430061, China

Funding program: Hubei Provincial Science and Technology Program (2021CFB283)

Corresponding author: Zhao Yong, E-mail: zhaoyongbrave@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the levels of regenerating family member 1 alpha (REG1 α) and tensin homolog 4 (Tensin 4) in the serum of patients with colorectal cancer (CRC), and to analyze their predictive value for liver metastasis after laparoscopic radical resection of colorectal cancer. **Methods** A total of 124 patients with CRC who underwent laparoscopic radical resection of colorectal cancer in the Department of Gastroenterology, Wuhan Third Hospital from January 2019 to January 2022 were enrolled as the study subjects, and 60 healthy individuals undergoing physical examination were enrolled as the healthy control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the serum levels of REG1 α and Tensin 4 in all subjects, and their correlation with the clinicopathological characteristics of patients was analyzed. Multivariate logistic regression model was used to evaluate the factors affecting postoperative liver metastasis in CRC patients. The value of serum REG1 α and Tensin 4 in evaluating postoperative liver metastasis in CRC patients was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The serum levels of REG1 α (15.41 ± 3.16 $\mu\text{g/L}$ vs. 3.02 ± 0.54 $\mu\text{g/L}$) and Tensin 4 (10.81 ± 2.21 $\mu\text{g/L}$ vs. 2.12 ± 0.42 $\mu\text{g/L}$) in the CRC group were significantly higher than those in the control group ($t/P=30.118/<0.001$, $30.155/<0.001$). Serum levels of REG1 α and Tensin 4 were higher in CRC patients with TNM stage III than in those

with stage I - II, and higher in patients with positive lymph node metastasis than in those without ($t/P=19.452/<0.001$, $20.884/<0.001$, $25.004/<0.001$, $30.608/<0.001$). The liver metastasis group had significantly higher serum REG1 α and Tensin 4 levels compared to the non-liver metastasis group ($t/P=16.472/<0.001$, $45.063/<0.001$). TNM stage III, lymph node metastasis, elevated serum REG1 α , and elevated Tensin 4 were independent risk factors for postoperative liver metastasis in CRC patients [$OR(95\% CI)=1.426 (1.145-1.776)$, $1.406 (1.152-1.718)$, $1.335 (1.099-1.596)$, $1.297 (1.096-1.535)$]. The AUCs of serum REG1 α , Tensin 4, and their combination for predicting postoperative liver metastasis in CRC patients were 0.841, 0.833, and 0.916, respectively. The AUC of the combination was significantly larger than that of either marker alone ($Z/P=4.410/<0.001$, $4.462/<0.001$). **Conclusion** Elevated serum levels of REG1 α and Tensin 4 in CRC patients are closely associated with tumor malignant progression and may serve as potential serological markers for predicting liver metastasis after CRC surgery.

【Key words】 Colorectal cancer; Laparoscopic radical resection; Regenerating islet-derived protein 1 α ; Tensin homolog 4; Liver metastasis; Prognosis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见的恶性肿瘤,每年新发 190 万例,死亡 93 万例^[1]。尽管腹腔镜微创手术技术不断进步,但腹腔镜结直肠癌根治术后发生肝转移仍是导致 CRC 患者治疗失败和死亡的主要原因^[2]。再生胰岛衍生蛋白 1 α (regenerating family member 1 alpha, REG1 α)是一种胰腺再生相关蛋白,属于 C 型凝集素超家族,参与组织损伤修复和再生等生物学过程^[3]。研究表明,REG1 α 在胃癌、胰腺癌等肿瘤中异常高表达,其可激活 AKT/mTOR 信号通路,促进细胞增殖并抑制凋亡,参与肿瘤的恶性进展^[4]。张力蛋白同源物 4(Tensin 4)是 Tensin 家族的成员,参与整合素信号通路的信号转导,调控细胞黏附与迁移等生物学过程。研究显示, Tensin 4 在胃癌、肺癌中过表达,其可通过 EGFR/ERK 通路促进肿瘤侵袭和转移,是评估肿瘤预后的潜在标志物^[5-6]。目前,CRC 患者血清 REG1 α 与 Tensin 4 的表达模式及临床意义尚不明确。本研究拟通过检测 CRC 患者血清 REG1 α 与 Tensin 4 的水平,并分析其对腹腔镜结直肠癌根治术后肝转移的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2022 年 1 月武汉市第三医院消化内科收治的接受腹腔镜结直肠癌根治术的 CRC 患者 124 例为 CRC 组,其中男 70 例,女 54 例;年龄 ≤ 60 岁 58 例,年龄 >60 岁 66 例;病程 3~62 (12.34 ± 4.17) d;肿瘤部位:结肠 74 例,直肠 50 例;病理类型:腺癌 76 例,黏液腺癌及其他 48 例;淋巴结转移 72 例;组织学分级:高/中分化 73 例,低分化 51 例;TNM 分期: I ~ II 期 72 例, III 期 52 例;基础病:高血压 22 例,糖尿病 14 例;不良嗜好:吸烟史 28 例,饮酒史 20 例;均无家族遗传史。另选取同期医院健康体检者 60 例为健康对照组,男 33 例,女 27 例;年龄 ≤ 60 岁 27 例,年龄 >60 岁 33 例。2 组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过医院伦

理委员会批准(2018057),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经组织病理学确诊的原发性结直肠癌患者;②年龄 18~80 岁;③术前未接受任何抗肿瘤治疗(包括化疗、放疗、靶向治疗或免疫治疗);④术前采集的外周血标本保存完整。(2)排除标准:①合并其他恶性肿瘤病史;②合并严重感染性疾病、自身免疫性疾病或慢性炎性疾病(如溃疡性结肠炎、克罗恩病等);③合并严重心、肝、肾功能不全(Child-Pugh C 级、NYHA 心功能 III ~ IV 级等);④妊娠或哺乳期妇女。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 血清 REG1 α 、Tensin 4 水平检测: 于术前采集患者/健康对照组人员体检时清晨空腹肘静脉血 5 ml,离心留取上层血清,-80℃超低温保存待检。采用酶联免疫吸附试验检测血清 REG1 α 和 Tensin 4 浓度。试剂盒分别为 Human REG1A/PSPS ELISA Kit(武汉云克隆科技股份有限公司,货号 SEA884Hu),Human TNS4 ELISA Kit(武汉华美生物科技股份有限公司,货号 CSB-EL008258HU)。以全自动酶标仪[安图实验仪器(郑州)有限公司 PHOMO 型号 Microplate Reader 酶标仪] 450 nm 波长处测定 OD 值。根据标准曲线计算样本浓度,对超出检测范围的样本进行适当稀释后重新检测。

1.3.2 随访及分组: CRC 患者住院期间均接受腹腔镜结直肠癌根治术。出院后均采用门诊、电话随访,术后第 1 年每 3 个月随访 1 次,术后第 2~3 年每 6 个月随访 1 次,随访截至 2025 年 2 月 1 日。随访内容包括患者生存状态(存活/死亡,记录具体死亡时间),死亡原因(肿瘤相关/其他原因),局部复发(影像学或病理证实),远处转移(部位、数量、确诊时间)。CRC 术后肝转移的确诊必须依据影像学(增强 CT 或 MR)的典型表现,并结合血清肿瘤标志物的动态变化进行综合判断。对于影像学诊断不明确的患者,通过超声或 CT

引导下肝穿刺活检获得病理学证实。根据随访过程中是否发生肝转移,将 CRC 患者分为肝转移亚组 45 例和无肝转移亚组 79 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;多因素 Logistic 回归分析 CRC 患者术后肝转移的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 REG1 α 、Tensin 4 水平对 CRC 患者术后肝转移的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 REG1 α 、Tensin 4 水平比较 CRC 组血清 REG1 α 、Tensin 4 水平高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组与 CRC 组血清 REG1 α 、Tensin 4 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of serum REG1 α and Tensin 4 levels between healthy control group and CRC group

组 别	例数	REG1 α	Tensin 4
健康对照组	60	3.02 $\pm$ 0.54	2.12 $\pm$ 0.42
CRC 组	124	15.41 $\pm$ 3.16	10.81 $\pm$ 2.21
t 值		30.118	30.155
P 值		<0.001	<0.001

2.2 血清 REG1 α 、Tensin 4 水平在不同临床/病理特征中的差异比较 TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移 CRC 患者血清 REG1 α 、Tensin 4 水平高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移的患者,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

2.3 不同病情 CRC 患者血清 REG1 α 、Tensin 4 水平比较 肝转移亚组 CRC 患者血清 REG1 α 、Tensin 4 水平

高于无肝转移亚组,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

表 3 无肝转移亚组和肝转移亚组 CRC 患者血清 REG1 α 、Tensin 4 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.3 Comparison of serum REG1 α and Tensin 4 levels in patients with and without liver metastasis

组 别	例数	REG1 α	Tensin 4
无肝转移亚组	79	11.82 $\pm$ 3.16	5.44 $\pm$ 1.26
肝转移亚组	45	21.71 $\pm$ 3.31	20.24 $\pm$ 2.40
t 值		16.472	45.063
P 值		<0.001	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 CRC 患者术后肝转移的影响因素 以 CRC 患者术后肝转移为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以 TNM 分期(赋值:1=Ⅲ期,0=Ⅰ~Ⅱ期)、淋巴结转移(赋值:1=有,0=无)、REG1 α (连续变量,原值代入)、Tensin 4(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:TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移、REG1 α 升高、Tensin 4 升高是 CRC 患者术后肝转移的独立危险因素($P<0.01$),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 CRC 患者术后肝转移的影响因素

Tab. 4 Analysis of factors influencing postoperative liver metastasis in CRC patients through multivariate Logistic regression analysis

自变量	β 值	SE 值	$Wald$ 值	P 值	OR 值	95% CI
TNM 分期Ⅲ期	0.355	0.112	10.047	<0.001	1.426	1.145~1.776
淋巴结转移	0.341	0.102	11.177	<0.001	1.406	1.152~1.718
REG1 α 高	0.281	0.095	8.749	<0.001	1.335	1.099~1.596
Tensin 4 高	0.260	0.086	9.140	<0.001	1.297	1.096~1.535

表 2 血清 REG1 α 、Tensin 4 水平在不同临床/病理特征中的差异比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.2 Comparison of differences in serum REG1 α and Tensin 4 levels across different clinical/pathological characteristics

项 目	例数	REG1 α	t 值	P 值	Tensin 4	t 值	P 值
性别	男	70	15.62 $\pm$ 3.21	0.838	11.15 $\pm$ 2.33	1.897	0.060
	女	54	15.14 $\pm$ 3.10		10.37 $\pm$ 2.19		
年龄	≤ 60 岁	58	14.98 $\pm$ 3.04	1.427	10.43 $\pm$ 2.10	1.775	0.082
	>60 岁	66	15.79 $\pm$ 3.25		11.14 $\pm$ 2.37		
病理类型	腺癌	76	15.08 $\pm$ 3.25	1.454	10.73 $\pm$ 2.14	0.481	0.632
	黏液腺癌及其他	48	15.93 $\pm$ 3.04		10.93 $\pm$ 2.43		
肿瘤部位	结肠	74	15.65 $\pm$ 3.29	1.019	11.01 $\pm$ 2.30	1.219	0.225
	直肠	50	15.05 $\pm$ 3.10		10.51 $\pm$ 2.15		
组织学分级	高/中分化	73	15.16 $\pm$ 3.24	1.051	10.63 $\pm$ 2.08	1.404	0.163
	低分化	51	15.77 $\pm$ 3.09		11.07 $\pm$ 2.33		
TNM 分期	Ⅰ~Ⅱ期	72	10.71 $\pm$ 3.02	19.452	6.71 $\pm$ 1.98	25.004	<0.001
	Ⅲ期	52	21.92 $\pm$ 3.36		16.48 $\pm$ 2.36		
淋巴结转移	有	72	20.59 $\pm$ 3.43	20.884	15.42 $\pm$ 2.44	30.608	<0.001
	无	52	8.24 $\pm$ 2.98		4.42 $\pm$ 1.02		

2.5 血清 REG1α、Tensin 4 水平对 CRC 患者术后肝转移的预测价值 绘制血清 REG1α、Tensin 4 水平评估 CRC 患者术后肝转移的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示:血清 REG1α、Tensin 4 水平单独及二者联合评估 CRC 患者术后肝转移的 AUC 分别为 0.841、0.833、0.915,二者联合的 AUC 高于单独预测 ($Z/P=4.410/<0.001$ 、 $4.462/<0.001$),见表 5、图 1。

表 5 血清 REG1α、Tensin 4 水平对 CRC 患者术后肝转移的预测价值

Tab.5 Comparison of the value of serum REG1α and Tensin 4 in evaluating poor prognosis of postoperative liver metastasis in CRC patients

指 标	截断值 (μg/L)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登 指数
REG1α	17.20	0.841	0.800~0.883	0.748	0.861	0.609
Tensin 4	14.36	0.833	0.791~0.865	0.742	0.886	0.628
二者联合		0.915	0.861~0.956	0.801	0.978	0.779

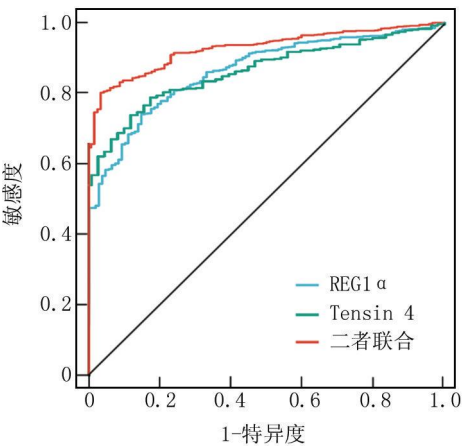


图 1 血清 REG1α、Tensin 4 水平预测 CRC 患者术后肝转移的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum REG1α and Tensin 4 levels for predicting postoperative liver metastasis in CRC patients

3 讨 论

CRC 是全球第三大常见恶性肿瘤,约占所有癌症病例的 10%。目前 CRC 的治疗以多学科综合治疗为主,对于早期局限性病变以手术治疗为主,对于转移性 CRC 的治疗则依赖系统治疗为主,但 5 年生存率仍不足 15%^[7]。目前 CRC 的预后评估主要依赖 TNM 分期系统,但这些指标在预测个体化肝转移风险方面存在明显局限,无法精准识别高危复发人群,导致部分患者可能错失从新辅助或辅助强化治疗中获益的机会^[8]。因此,寻找能够灵敏、特异地预测腹腔镜结直肠癌根治

术后肝转移风险的新型分子标志物,对于实现个体化精准治疗、改善患者预后具有至关重要的临床意义。

REG1α 属于 C-凝集素超家族,是由 166 个氨基酸组成的分泌型蛋白,其结构包括钙离子结合位点和糖基化修饰位点,能够通过激活 ERK1/2 通路促进组织再生过程^[9]。研究表明,REG1α 在包括肝癌、胰腺癌等多种上皮性肿瘤中异常高表达,其能诱导白介素 6 的表达,激活信号转导和转化生长因子 3 的表达,促进肿瘤增殖^[10]。本研究中,CRC 患者血清 REG1α 表达显著上调,这与既往学者在 CRC 癌组织中的研究结果相似^[11]。CRC 中 REG1α 表达受转录水平的调控。研究表明,CRC 癌细胞中甲基转移酶样因子 3 能够促进 REG1α mRNA 的 N6 甲基腺苷修饰,增强 REG1α mRNA 的稳定性及蛋白表达^[11]。本研究中,CRC 患者血清 REG1α 表达与 TNM 分期及淋巴结转移相关。从机制上讲,REG1α 通过激活 β-连环蛋白通路,上调 MYC 的表达,促进癌细胞无氧糖酵解和葡萄糖代谢,促进 CRC 癌细胞的增殖和转移^[11]。既往研究发现,REG1α 可通过激活 AKT 信号通路,保护细胞免受凋亡诱导,REG1α 的表达升高能够增强进入血液循环的 CRC 癌细胞的抗凋亡能力,能帮助其抵抗由于脱离细胞外基质而引发的失巢凋亡,从而提高循环肿瘤细胞的存活率,促进肿瘤肝脏转移^[4]。本研究中,血清 REG1α 高是影响 CRC 术后肝转移的危险因素,表明血清 REG1α 有助于评估 CRC 术后肝转移的风险。分析其机制,REG1α 的表达不仅能通过诱导肿瘤免疫逃逸增加癌细胞术后复发转移的风险,还能增强癌细胞对放化疗治疗的抵抗性,促进术后肿瘤转移的发生。研究表明,肾细胞癌中 REG1α 的表达可促进肿瘤微环境中 M2 型巨噬细胞、调节性 T 细胞的浸润,抑制 CD8⁺T 淋巴细胞的免疫浸润,促进癌细胞的免疫逃逸,导致肿瘤恶性进展^[12]。既往研究报道,REG1α 表达与 ABCB1 表达呈正相关,REG1α 可能通过上调 ABCB1 的表达,促进癌细胞对化疗药物的外排,增强癌细胞对 5-氟尿嘧啶治疗的耐药性,同时减少放疗中 γ-H2AX 位点的形成,促进 DNA 损伤修复,导致患者不良预后^[13-14]。

Tensin 4 又称为 CTEN,属于 Tensin 家族成员,主要定位于黏着斑,具有独特的中央肌动蛋白结合域,N 端磷酸酪氨酸结合域及 C 端 SH2 结构域,介导细胞与细胞外基质的黏附及响应基质刚度变化^[15]。研究表明,胃癌、乳腺癌等恶性肿瘤中 Tensin 4 表达上调,其通过激活 RhoA/ROCK 信号通路,促进细胞迁移^[16]。本研究中,CRC 患者血清 Tensin 4 表达上调,这与既往

学者在 CRC 癌组织中检测的结果一致^[17]。Tensin 4 的表达受表观遗传学调控。有学者通过癌症基因组图谱数据发现,胃癌、结直肠癌等恶性肿瘤中 Tensin 4 基因启动子区域呈现低甲基化,导致 Tensin 4 的转录激活,促进癌细胞与细胞外基质的黏附,导致癌细胞过度增殖和迁移^[18]。本研究中,CRC 患者血清 Tensin 4 表达与 TNM 分期及淋巴结转移有关。研究表明,CRC 中 Tensin 4 的表达能够激活 β -catenin/c-Myc 通路,促进癌细胞的糖酵解和乳酸的产生,导致 CRC 癌细胞过度增殖,促进肿瘤恶性进展^[17,19-20]。此外,Tensin 4 的表达还能激活 AKT/GSK-3 β 通路,促进 Snail 的表达及上皮间质转化的发生,增强胃癌细胞的侵袭和迁移能力,导致癌细胞的侵袭和转移^[21-23]。本研究中,血清 Tensin 4 高是影响 CRC 患者术后肝转移的危险因素。分析其原因,Tensin 4 诱导上皮间质转化及促血管生成作用等多种机制是 CRC 术后肝转移独立危险因素的分子基础。研究表明,Tensin 4 通过与 Casitas B 系淋巴瘤结合,增加 β -catenin 的稳定性,上调血管内皮生长因子 A 的表达,促进肿瘤血管生成,增加肿瘤术后复发和远处转移的风险^[24]。此外,Tensin 4 的表达还能够通过激活转化生长因子 β 通路,诱导癌细胞上皮间质转化,增强癌细胞对放化疗等治疗的抵抗性,是潜在的肿瘤治疗靶点^[25-27]。

本研究分析发现,血清 REG1 α 与 Tensin 4 联合检测评估腹腔镜结直肠癌根治术后肝转移具有更高的预测效能,有助于识别肝转移风险高的患者群体。两者联合预测价值的提升,可能源于两者在肝转移这一多步骤过程中的协同互补作用。REG1 α 作为一种分泌型再生与抗凋亡因子,可通过激活经典 AKT 信号通路,保护脱离原发灶的循环肿瘤细胞免于失巢凋亡,增强其在血流压力下的存活能力^[4]。而 Tensin 4 作为黏着斑动力学的核心调节因子,促进肿瘤细胞从原发灶脱离并向周围组织侵袭^[17]。因此,当两者在血清中同时处于高水平时,提示患者体内同时存在具备“高运动”与“高存活”能力的肿瘤细胞亚群,其发生肝转移的风险显著增高。这一结果提示,两者联合检测能够更全面地反映 CRC 肿瘤的转移潜能,有望成为临床识别 CRC 术后肝转移高危人群的可靠工具,为制定个体化的辅助治疗策略和强化随访方案提供重要参考。

4 结 论

综上所述,CRC 患者血清 REG1 α 和 Tensin 4 水平升高,与肿瘤恶性进展密切相关,可能作为结直肠癌腹腔镜根治术后肝转移的潜在血清学标志物。本研究的局限在于为单中心前瞻性研究,样本量较小,可能影

响统计效力。其次,本研究仅检测血清 REG1 α 和 Tensin 4 水平,未通过细胞或动物实验验证二者在 CRC 术后肝转移中的具体作用机制。未来将扩大验证队列,设计多中心前瞻性临床试验进一步研究。此外,未来将通过基因敲除或过表达实验明确 REG1 α 和 Tensin 4 在 CRC 增殖、转移中的调控网络,探索其作为液体活检标志物在早诊和疗效监测中的价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

曾玮荣:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;曾俊峰:实施研究过程,论文修改,进行统计学分析;赵勇:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;万一圆、张荣光:实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] 高旺,陈斌,陈广浩. 增强 CT 衍生的细胞外体积分数联合 HALP 评分对Ⅲ期结直肠癌术后预后的预测价值[J]. 临床肿瘤学杂志, 2025, 30(4): 371-377. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2025.04.010.
- [3] 陈升,黄楠,黄骅,等. 血清再生蛋白 I α 与糖尿病肾脏病肾功能进展相关性的队列研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(11): 1231-1239. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20240403-00154.
- [4] Pereira J, Melo S, Ferreira RM, et al. E-cadherin variants associated with oral facial clefts trigger aberrant cell motility in a REG1A-dependent manner[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1):152-164. DOI: 10.1186/s12964-024-01532-x.
- [5] Heo H, Kim HJ, Haam K, et al. Epigenetic activation of tensin 4 promotes gastric cancer progression[J]. Mol Cells, 2023, 46(5): 298-308. DOI: 10.14348/molcells.2023.2148.
- [6] 刘冬运,韩浩,戚胜波,等. PDCD5、TNS4 表达水平与中晚期肺癌患者预后的相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2025, 30(2): 245-249. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2025.02.014.
- [7] 黄丽娜,唐令,宋斌华,等. B7-H3 和 CD133 在结直肠癌患者预后预测中的价值[J]. 中国肿瘤临床, 2025, 52(8): 386-391. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2025.20250272.
- [8] Mahmoud NN. Colorectal cancer: Preoperative evaluation and staging[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2022, 31(2): 127-141. DOI: 10.1016/j.soc.2021.12.001.
- [9] Manhas A, Tripathi D, Jagavelu K. Involvement of HIF1 α /Reg protein in the regulation of HMGB3 in myocardial infarction[J]. Vascu Pharmacol, 2023, 152(9): 1071-1097. DOI: 10.1016/j.vph.2023.107197.
- [10] Zhou M, He J, Li Y, et al. N6-methyladenosine modification of REG1 α facilitates colorectal cancer progression via β -catenin/MYC/LDHA axis mediated glycolytic reprogramming[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(8):557. DOI: 10.1038/s41419-023-06067-6.
- [11] Sun YH, Zhang JX, Jin HS, et al. Crosstalk between metabolic re-

programming and epigenetic modifications in colorectal cancer: Mechanisms and clinical applications [J]. Curr Issues Mol Biol, 2025, 47(9):751. DOI: 10.3390/cimb47090751.

[12] Cao L, Zhang S, Yao D, et al. Comparative analyses of the prognosis, tumor immune microenvironment, and drug treatment response between left-sided and right-sided colon cancer by integrating scRNA-seq and bulk RNA-seq data [J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(14):7098-7123. DOI: 10.18632/aging.204894.

[13] Niu Z, He J, Wang S, et al. Targeting glycolysis for treatment of breast cancer resistance: Current progress and future prospects[J]. Int J Biol Sci, 2025, 21(6):2589-2605. DOI: 10.7150/ijbs.109803.

[14] Lebart MC, Trousse F, Valette G, et al. Reg-1alpha, a new substrate of Calpain-2 depending on its glycosylation status[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15):8591-8606. DOI: 10.3390/ijms23158591.

[15] 张鑫,吴静,刘亚锋,等. TNS4 在肺腺癌中的表达及预后分析[J]. 安徽理工大学学报:自然科学版, 2022, 42(2):102-108. DOI:10.3969/j.issn.1672-1098.2022.02.014.

[16] Zhao X, Mai Z, Liu L, et al. Hypoxia-driven TNS4 fosters HNSCC tumorigenesis by stabilizing integrin $\alpha 5 \beta 1$ complex and triggering FAK-mediated Akt and TGF β signaling pathways[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(1):231-248. DOI: 10.7150/ijbs.86317.

[17] Wang Y, Lu Y, Xu C. Tensin 4 facilitates aerobic glycolysis, migration and invasion of colorectal cancer cells through the beta-catenin/c-Myc signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2024, 28(2):356-365. DOI: 10.3892/ol.2024.14489.

[18] Christodoulidis G, Koumarelas KE, Kouliou MN, et al. Gastric cancer in the era of epigenetics[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(6):3381-3393. DOI: 10.3390/ijms25063381.

[19] 胡立宏,潘雪峰,关佳恒,等.结直肠癌患者血清 miR-21-5p、miR-377-3p 表达与 Wnt/ β -catenin 信号通路和预后的关系分析[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(4):383-389. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.04.009.

[20] 彭俊付,王振彪,彭继升,等.miR-142-3p 靶向 Wnt/ β -链蛋白通路对结直肠癌细胞增殖的影响[J].临床误诊误治, 2021, 34(4):81-86. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2021.04.017.

[21] Qi X, Sun L, Wan J, et al. Tensin4 promotes invasion and migration of gastric cancer cells via regulating AKT/GSK-3 β /snail signaling pathway[J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(7):1530-1542. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153001.

[22] 任拾璞,李云霞,朱增强,等. 外周血相关指标联合检测对结直肠癌患者根治性切除术后 3 年生存情况的预测价值[J]. 中国医药, 2025, 20(2):221-225. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2025.02.013.

[23] 王婷,胡丹,陈兰玉,等.KIF21A 调控肿瘤相关巨噬细胞 M2 极化促进结直肠癌增殖转移的机制研究[J].中国当代医药, 2025, 32(25):4-8, 13. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2025.25.01.

[24] Lu X, Zhou B, Cao M, et al. CTEN inhibits tumor angiogenesis and growth by targeting VEGFA through down-regulation of beta-catenin in breast cancer[J]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20(8):2091-2110. DOI: 10.1177/15330338211045506.

[25] 高阳,陈小华,翟蕾.花旗松素调节环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激因子信号通路对结直肠癌细胞增殖、凋亡及免疫逃逸的影响[J].河北中医, 2025, 47(10):1673-1677, 1683. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2025.10.019.

[26] 杨志文,阿古达木,韩怡茹,等.miR-494-3p/RRS1 轴对结直肠癌影响作用及机制[J].临床军医杂志, 2022, 50(4):389-393. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2022.04.16.

[27] Zou F, Zhang G, Mei G, et al. CTEN-induced TGF- β 1 expression facilitates EMT and enhances paclitaxel resistance in bladder cancer cells [J]. Am J Transl Res, 2024, 16(7):3248-3258. DOI: 10.62347/QWAK3951.

(收稿日期:2025-12-28)

作者 · 编者 · 读者

《疑难病杂志》对形态学图片的质量和制作要求

作者提供的形态学图片既应用于论文的出版,也应用于论文的评审和编辑,除图片要足够的大小外,图像要能真实反映形态的原貌和特征。图片要清晰,对比度好,色彩正常。基本要求如下:

1. 图片必须是原始图像或由原始图像加工成的照片,图像要能显示出形态特征,必要时需加提示或特指符号(如箭头等)。
2. 数码照片的图像分辨率调整为 300 dpi 或以上,总像素至少要在 150 万~200 万像素或以上,图像文件用 tif 格式。
3. 图像要有简明扼要、规范的形态描述,但不能简单到只写“电子显微镜形态改变”之类。
4. 大体标本图片上应有标尺,显微镜图片应注明染色方法和图像的真正放大倍数,数码照片的放大率最好用比例尺来标注。
5. 插入到文本文件中的图片,在调整其大小时要保持原图像的宽/高比例(即先按下计算机的 Shift 键,再进行缩放操作)。

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.008

论著 · 临床

血清 lncRNA MEG3 和 miR-493-5p 表达与动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者病情程度及预后的关系

谢奥坦, 翟晓勇, 李政, 李晨阳, 刘明



基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20230209); 张家口市重点研发计划项目(2421061D)

作者单位: 075061 河北张家口, 河北北方学院附属第一医院神经外科

通信作者: 刘明, E-mail: lmltx2009@126.com

【摘要】目的 探究动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者血清长链非编码 RNA 母系表达基因 3(lncRNA MEG3)、微小 RNA-493-5p(miR-493-5p)表达与病情程度及预后的关系。**方法** 选取 2023 年 1 月—2025 年 4 月河北北方学院附属第一医院神经外科收治的 aSAH 患者 182 例为 aSAH 组,根据病情严重程度将 aSAH 患者分为轻型亚组 112 例和重型亚组 70 例,又根据术后随访 6 个月预后分为预后不良亚组 61 例和预后良好亚组 121 例,另选取同期于医院体检的健康志愿者 170 例为健康对照组。采用实时荧光定量 PCR 法检测血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 表达水平;Pearson 法分析 aSAH 患者血清 lncRNA MEG3 水平与 miR-493-5p 水平的相关性,Spearman 法分析血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平与 aSAH 患者病情程度及预后的相关性;多因素 Logistic 回归分析 aSAH 患者预后不良的影响因素;ROC 曲线评价血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平对 aSAH 患者预后不良的预测价值。**结果** 与健康对照组比较,aSAH 组血清 lncRNA MEG3 表达升高,miR-493-5p 表达降低($t/P=60.043/<0.001, 46.202/<0.001$);与轻型亚组比较,重型亚组血清 lncRNA MEG3 表达升高,miR-493-5p 表达降低($t/P=22.222/<0.001, 20.157/<0.001$);与预后良好亚组比较,预后不良亚组高血压、入院时改良 Fisher 量表评分 3~4 分、Hunt-Hess 量表评分 3~5 分、WFNS 分级 IV~V 级、动脉瘤直径 ≥ 5 mm、发生脑血管痉挛比例高($\chi^2/P=4.650/0.031, 99.688/<0.001, 72.264/<0.001, 79.006/<0.001, 6.049/0.014, 39.729/<0.001$),血清 lncRNA MEG3 表达水平高,miR-493-5p 表达水平低($t/P=27.796/<0.001, 34.778/<0.001$);aSAH 患者血清 lncRNA MEG3 水平与 miR-493-5p 水平呈负相关($r/P=-0.617/<0.001$),血清 lncRNA MEG3 水平与 WFNS 分级呈正相关,与 GOS 评分呈负相关($r/P=0.723/<0.001, -0.781/<0.001$),血清 miR-493-5p 水平与 WFNS 分级呈负相关,与 GOS 评分呈正相关($r=-0.649/<0.001, 0.695/<0.001$);高血压、入院时改良 Fisher 量表评分 3~4 分、Hunt-Hess 量表评分 3~5 分、WFNS 分级 IV~V 级、脑血管痉挛、lncRNA MEG3 高是 aSAH 患者预后不良的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.874(1.146\sim 3.065), 2.863(1.541\sim 5.319), 2.667(1.461\sim 4.868), 4.047(1.844\sim 8.881), 2.442(1.397\sim 4.270), 2.255(1.318\sim 3.858)$],miR-493-5p 高是独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.398(0.188\sim 0.839)$];血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平单独及二者联合预测 aSAH 患者预后不良的 AUC 分别为 0.796、0.781、0.878,二者联合预测的 AUC 大于各自单独预测($Z/P=1.968/0.043, 2.058/0.040$)。**结论** aSAH 患者血清 lncRNA MEG3 呈高表达,miR-493-5p 呈低表达,且病情严重程度与二者水平变化密切相关,lncRNA MEG3、miR-493-5p 联合检测对 aSAH 患者预后不良有较好的预测效果。

【关键词】 蛛网膜下腔出血,动脉瘤性;长链非编码 RNA 母系表达基因 3;微小 RNA-493-5p;病情程度;预后**【中图分类号】** R743.35 **【文献标识码】** A

Relationship between the expression of serum lncRNA MEG3 and miR-493-5p and the severity and prognosis of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage Xie Aotian, Zhai Xiaoyong, Li Zheng, Li Chenyang, Liu Ming. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Hebei Northern University, Hebei, Zhangjiakou 075061, China

Funding program: Medical Science Research Project Plan of Hebei Province (20230209); Key Research and Development Program of Zhangjiakou City (2421061D)

Corresponding author: Liu Ming, E-mail: lmltx2009@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the expression of serum long non-coding RNA maternally expressed gene 3 (lncRNA MEG3) and microRNA-493-5p (miR-493-5p) in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) and the degree of disease and prognosis. **Methods** The clinical data of 182 patients with aSAH (aSAH

group) admitted to the Department of Neurosurgery, the First Hospital Affiliated to Hebei Northern University from January 2023 to April 2025 were selected. The severity of aSAH patients was classified according to the World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) classification criteria on admission, including 112 cases in the mild subgroup (WFNS grade I - III) and 70 cases in the severe subgroup (WFNS grade IV - V). In addition, 170 healthy volunteers who underwent physical examination in the hospital during the same period were set as the healthy control group. Clinical data of aSAH patients were collected, and serum levels of lncRNA MEG3 and miR-493-5p were detected by quantitative real-time PCR. Patients with aSAH were followed up for 6 months according to the Glasgow Outcome Scale (GOS) score, and were divided into a poor prognosis subgroup (GOS score 1-3, 61 cases) and a good prognosis subgroup (GOS score 4-5, 121 cases). Differences in serum lncRNA MEG3 and miR-493-5p levels and clinical data between the two subgroups were compared. Correlations of serum lncRNA MEG3 and miR-493-5p with disease severity and prognosis, factors affecting poor prognosis, and the predictive value of these two markers for poor prognosis were analyzed. **Results** Compared with the healthy control group, serum lncRNA MEG3 level was significantly increased and miR-493-5p level was significantly decreased in the aSAH group ($t=60.043$, 46.202 , both $P<0.001$). Compared with the mild subgroup, the severe subgroup had significantly increased lncRNA MEG3 and significantly decreased miR-493-5p ($t=22.222$, 20.157 , both $P<0.001$). Compared with the good prognosis subgroup, the poor prognosis subgroup had a higher proportion of patients with a history of hypertension, modified Fisher scale score 3-4 at admission, Hunt-Hess scale score 3-5, WFNS grade IV - V, aneurysm diameter ≥ 5 mm, cerebral vasospasm, and higher serum lncRNA MEG3 levels, while miR-493-5p levels were lower ($\chi^2/t=4.650$, 99.688 , 72.264 , 79.006 , 6.049 , 39.729 , 27.796 , 34.778 ; $P=0.031$, <0.001 , <0.001 , <0.001 , 0.014 , <0.001 , <0.001 , <0.001). Serum lncRNA MEG3 was negatively correlated with miR-493-5p in aSAH patients ($r=-0.617$, $P<0.001$). lncRNA MEG3 was positively correlated with WFNS grade and negatively correlated with GOS score ($r=0.723$, -0.781 , both $P<0.001$). miR-493-5p was negatively correlated with WFNS grade and positively correlated with GOS score ($r=-0.649$, 0.695 , both $P<0.001$). A history of hypertension, modified Fisher scale score 3-4 at admission, Hunt-Hess scale score 3-5, WFNS grade IV - V, aneurysm diameter ≥ 5 mm, cerebral vasospasm, and high lncRNA MEG3 level were independent risk factors for poor prognosis in aSAH patients, while high miR-493-5p level was an independent protective factor [$OR(95\% CI)=1.874$ ($1.146-3.065$), 2.863 ($1.541-5.319$), 2.667 ($1.461-4.868$), 4.047 ($1.844-8.881$), 1.514 ($0.904-2.536$), 2.442 ($1.397-4.270$), 2.255 ($1.318-3.858$), 0.398 ($0.188-0.839$)]. The areas under the curve (AUC) for serum lncRNA MEG3, miR-493-5p, and their combination in predicting poor prognosis in aSAH patients were 0.796 , 0.781 , and 0.878 , respectively. The AUC of the combination was significantly greater than that of either marker alone ($Z=1.968$, 2.058 ; $P=0.043$, 0.040). **Conclusion** In aSAH patients, serum lncRNA MEG3 is highly expressed while miR-493-5p is lowly expressed; these changes are more pronounced in patients with more severe conditions. The combination of lncRNA MEG3 and miR-493-5p has a favorable predictive effect on poor prognosis in aSAH patients.

【Key words】 Subarachnoid hemorrhage;aneurysmal; Long non-coding RNA maternally expressed gene 3; MicroRNA-493-5p; Disease severity; Prognosis

蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 是由于脑部病变血管破裂, 血液渗入蛛网膜下腔, 进而诱发的一类脑血管临床综合征^[1-2]。由动脉瘤导致的 SAH 称为动脉瘤性 SAH (aneurysmal SAH, aSAH), 约占有 SAH 的 85%, 致死及致残率极高^[3-4]。临床上常用动脉瘤夹闭、介入栓塞等手段治疗 aSAH, 但出血后引发的继发性损伤仍是导致患者预后不良的核心原因^[5-7]。因此, 挖掘与 aSAH 患者预后相关的生物标志物, 对优化临床诊疗策略、改善预后结局至关重要。近年来, 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 介导的基因表达调控网络在中枢神经系统疾病中的作用逐渐成为研究热点^[8-9]。lncRNA 母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3) 是一种印记基因, 其高表达水平可促进神经细胞焦亡, 加重脑缺血

再灌注损伤^[10]。微小 RNA-493-5p (microRNA-493-5p, miR-493-5p) 是一种位于人类 14 号染色体 14q32.2 印记基因簇中的非编码 RNA, 由 lncRNA MEG3 加工生成^[11]。Liu 等^[12]报道显示, miR-493-5p 在帕金森病患者血清中呈下调趋势, 可作为帕金森病诊断、治疗效果及预后预测的候选生物标志物。以上研究表明, lncRNA MEG3 和 miR-493-5p 在多种脑血管疾病中异常表达并发挥关键调控作用, 但二者是否与 aSAH 相关尚未见报道。因此, 本研究检测 aSAH 患者血清 lncRNA MEG3 与 miR-493-5p 的表达水平, 分析二者与预后结局的关联, 以期为 aSAH 的靶向治疗提供潜在靶点与临床思路, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 1 月—2025 年 4 月河北

北方学院附属第一医院神经外科收治的 aSAH 患者 182 例为 aSAH 组,男 81 例,女 101 例;年龄 41~73 (52.87±9.71) 岁; 体质量指数 (BMI) 18.16~25.04 (22.37±2.19) kg/m²。参考世界神经外科联合会 (WFNS) 分级标准^[13],根据 aSAH 患者入院时的病情严重程度分为轻型亚组 112 例 (WFNS 分级 I~Ⅲ级) 和重型亚组 70 例 (WFNS 分级 IV~V 级)。另选取同期于医院体检的健康志愿者 170 例为健康对照组,男 73 例,女 97 例;年龄 39~70 (53.16±9.58) 岁;BMI 为 18.21~24.98 (22.18±2.54) kg/m²。aSAH 组和健康对照组性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (LS2022-56),受试者和/或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合 aSAH 的诊断标准^[13],并通过影像学检查确诊动脉瘤位置;②首次发病;③发病至入院时间<24 h,且资料完整。(2) 排除标准:①入院 48 h 内死亡;②随访时间<6 个月;③合并其他神经系统疾病或心脏、肝脏等重要器官功能障碍;④临床资料不完整或失访者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集性别、年龄、BMI、发病至入院时间、吸烟史、饮酒史、家族遗传史、基础疾病、入院时 WFNS 分级^[13]、入院时改良 Fisher 量表评分^[14]、入院时 Hunt-Hess 量表评分^[15]、动脉瘤位置、动脉瘤直径、动脉瘤数量、脑血管痉挛发生情况、手术方式等资料。

1.3.2 血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平检测:采用实时荧光定量 PCR 法检测血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平。于 aSAH 患者入院 24 h 内 (术前)/健康志愿者体检时采集空腹肘静脉血 5 ml,离心后收集血清。Trizol 试剂 (南京建成生物工程有限公司,NT069) 提取血清总 RNA 后采用逆转录试剂盒 (南京建成生物工程有限公司,ND015) 将其逆转录为 cDNA;采用荧光定量 PCR 仪 (苏州东胜兴业科学仪器公司,ETC821) 依据 PCR 试剂盒 (上海凌仪生物公司,WE1496K) 说明书进行扩增。实验所需引物委托无锡锐奇基因生物科技公司设计。PCR 反应条件:94℃预变性 6 min;94℃变性 11 s、62℃退火/延伸 1 min,循环 41 次;然后进行熔解曲线分析 95℃持续 15 s。PCR 反应体系:上、下游引物各 1 μl,PCR 预混液 8 μl,cDNA 3 μl,无酶水 12 μl。2^{-ΔΔCt}法计算 lncRNA MEG3 (以 GAPDH 内参)、miR-493-5p (以 U6 内参) 相对表达水平,每个样本重复 3 次,各引物具体序列参数见表 1。

表 1 lncRNA MEG3 和 miR-493-5p 引物序列

Tab. 1 Primer sequences of serum lncRNA MEG3 and miR-493-5p

基 因	上游引物	下游引物
lncRNA MEG3	5'-TCATGATCTCGCATG-GACGG-3'	5'-CGTGAAGTGCTGTAG-GAGC-3'
GAPDH	5'-ACTGCGAGATCGGTC-TACCAG-3'	5'-GTATGTCGTGATACT-GCTCTTCA-3'
miR-493-5p	5'-GAACTGGCGCTAAGT-GCCACATCCTAGCC-3'	5'-ATTCCTAACTTAACT-ACTGAGTTCGAAGC-3'
U6	5'-ACTTCTGCGCCTGCT-CGAAC-3'	5'-CAGGAGTTACCTAGA-TGGAT-3'

1.3.3 随访及预后分组:aSAH 患者根据《中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019》^[13] 及临床实际情况选择夹闭术或栓塞术治疗,术后启动规范化随访,以术后第 1 d 为随访开始日期,总随访周期为 6 个月。随访方法采用门诊复查与电话随访相结合的方式。随访频次:术后 1 个月、3 个月各进行 1 次门诊复查,术后 6 个月进行末次门诊复查,期间每月通过电话随访 1 次,及时了解患者病情变化、并发症发生情况及用药依从性。随访内容:患者一般临床症状 (头痛、头晕、意识状态等) 评估、神经系统体征检查、格拉斯哥预后量表 (GOS) 评分,同时结合头颅 CT/MR 检查排除术后出血、脑血管痉挛等并发症。根据术后 6 个月末次随访的 GOS 评分进行预后分组,将 aSAH 患者分为预后不良亚组 61 例 (GOS 评分 1~3 分) 和预后良好亚组 121 例 (GOS 评分 4~5 分)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;Pearson 法分析 aSAH 患者血清 lncRNA MEG3 水平与 miR-493-5p 水平的相关性,Spearman 法分析血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平与 aSAH 患者病情程度及预后的相关性;多因素 Logistic 回归分析 aSAH 患者预后不良的影响因素;受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平对 aSAH 患者预后不良的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平比较 与健康对照组比较,aSAH 组血清 lncRNA MEG3 表达升高,miR-493-5p 表达降低 ($P<0.01$),见表 2。

2.2 不同病情程度 aSAH 患者血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平比较 与轻型亚组比较,重型亚组血清 lncRNA MEG3 表达升高,miR-493-5p 表达降低,差

异具有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

表 2 健康对照组与 aSAH 组血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum levels of lncRNA MEG3 and miR-493-5p between healthy group and aSAH group

组 别	例数	lncRNA MEG3	miR-493-5p
健康对照组	170	1.00±0.09	1.00±0.12
aSAH 组	182	3.61±0.56	0.52±0.07
t 值		60.043	46.202
P 值		<0.001	<0.001

表 3 轻型亚组与重型亚组 aSAH 患者血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of serum levels of lncRNA MEG3 and miR-493-5p between mild subgroup and severe subgroup

组 别	例数	lncRNA MEG3	miR-493-5p
轻型亚组	112	2.85±0.42	0.61±0.09
重型亚组	70	4.83±0.78	0.38±0.04
t 值		22.222	20.157
P 值		<0.001	<0.001

表 4 预后良好亚组与预后不良亚组 aSAH 患者临床资料及血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平比较

Tab.4 Comparison of clinical data and serum levels of lncRNA MEG3 and miR-493-5p in different prognosis subgroups

项 目	预后良好亚组(<i>n</i> =121)	预后不良亚组(<i>n</i> =61)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值	
男[例(%)]	55(45.45)	26(42.62)	0.132	0.717	
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	52.39±9.95	53.82±9.23	0.937	0.350	
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.19±2.14	22.73±2.29	1.569	0.118	
发病至入院时间($\bar{x}\pm s$,h)	6.81±2.23	7.02±2.49	0.576	0.565	
吸烟史[例(%)]	31(25.62)	19(31.15)	0.622	0.430	
饮酒史[例(%)]	33(27.27)	23(37.70)	2.072	0.150	
家族遗传史[例(%)]	22(18.18)	12(19.67)	0.059	0.808	
合并症[例(%)]	高血压史	49(40.50)	35(57.38)	4.650	0.031
	糖尿病史	17(14.05)	13(21.31)	1.554	0.213
	高脂血症史	22(18.18)	17(27.87)	2.260	0.133
入院时改良 Fisher 量表评分[例(%)]	0~2 分	111(91.74)	11(18.03)	99.688	<0.001
	3~4 分	10(8.26)	50(81.97)		
入院时 Hunt-Hess 量表评分[例(%)]	1~2 分	99(81.82)	10(16.39)	72.264	<0.001
	3~5 分	22(18.18)	51(83.61)		
入院时 WFNS 分级[例(%)]	I ~ III 级	102(84.30)	10(16.39)	79.006	<0.001
	IV ~ V 级	19(15.70)	51(83.61)		
动脉瘤位置[例(%)]	前循环	103(85.12)	49(80.33)	0.678	0.410
	后循环	15(12.40)	10(16.39)		
	前后循环	3(2.48)	2(3.28)		
动脉瘤直径[例(%)]	<5 mm	67(55.37)	22(36.07)	6.049	0.014
	≥5 mm	54(44.63)	39(63.93)		
动脉瘤数量[例(%)]	单发	94(77.69)	45(73.77)	0.345	0.557
	多发	27(22.31)	16(26.23)		
脑血管痉挛[例(%)]		17(14.05)	36(59.02)	39.729	<0.001
手术方式[例(%)]	夹闭术	49(40.50)	26(42.62)	0.076	0.783
	栓塞术	72(59.50)	35(57.38)		
lncRNA MEG3($\bar{x}\pm s$)	2.72±0.39	5.38±0.90	27.796	<0.001	
miR-493-5p($\bar{x}\pm s$)	0.65±0.08	0.26±0.05	34.778	<0.001	

2.3 不同预后 aSAH 患者临床资料及血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平比较 与预后良好亚组比较,预后不良亚组高血压、入院时改良 Fisher 量表评分 3~4 分、Hunt-Hess 量表评分 3~5 分、WFNS 分级Ⅳ~Ⅴ级、动脉瘤直径≥5 mm、发生脑血管痉挛比例高,血清 lncRNA MEG3 表达水平高,miR-493-5p 表达水平低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 4。

2.4 血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平与 aSAH 患者病情程度及预后的相关性 Pearson 分析显示,aSAH 患者血清 lncRNA MEG3 水平与 miR-493-5p 水平呈负相关($r/P=-0.617/<0.001$)。Spearman 分析显示,aSAH 患者血清 lncRNA MEG3 水平与 WFNS 分级呈正相关,与 GOS 评分呈负相关($P<0.01$);血清 miR-493-5p 水平与 WFNS 分级呈负相关,与 GOS 评分呈正相关($P<0.01$),见表 5。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 aSAH 患者预后不良的影响因素 以 aSAH 患者预后不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 的项目[高

表 5 血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平与 aSAH 患者病情程度及预后的相关性

Tab.5 Correlation of serum lncRNA MEG3 and miR-493-5p with the severity and prognosis of aSAH patients

指 标	WFNS 分级		GOS 评分	
	r 值	P 值	r 值	P 值
lncRNA MEG3	0.723	<0.001	-0.781	<0.001
miR-493-5p	-0.649	<0.001	0.695	<0.001

血压(无赋值 0,有赋值 1)、入院时改良 Fisher 量表评分(0~2 分赋值 0,3~4 分赋值 1)、入院时 Hunt-Hess 量表评分(1~2 分赋值 0,3~5 分赋值 1)、入院时 WFNS 分级(Ⅰ~Ⅲ级赋值 0,Ⅳ~Ⅴ级赋值 1)、动脉瘤直径(<5 mm 赋值 0,≥5 mm 赋值 1)、脑血管痉挛(未发生赋值 0,发生赋值 1)、lncRNA MEG3(连续变量,原值代入)、miR-493-5p(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:高血压、入院时改良 Fisher 量表评分 3~4 分、Hunt-Hess 量表评分 3~5 分、WFNS 分级Ⅳ~Ⅴ级、脑血管痉挛、lncRNA MEG3 高是 aSAH 患者预后不良的独立危险因素,miR-493-5p 高是独立保护因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 6。

2.6 血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平对 aSAH 患者预后不良的预测价值 绘制血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平预测 aSAH 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 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平单独及二者联合预测 aSAH 患者预后不良的 AUC 分别为 0.796、0.781、0.878,二者联合预测的 AUC 大于各自单独预测的 AUC ($Z/P=1.968/0.043$ 、 $2.058/0.040$),见图 1、表 7。

3 讨 论

aSAH 易发于中老年人,且女性发病率高于男性,aSAH 即便治疗后也易发生再出血,还会导致偏瘫等诸多后遗症,预后较差^[16-19]。早期精准评估 aSAH

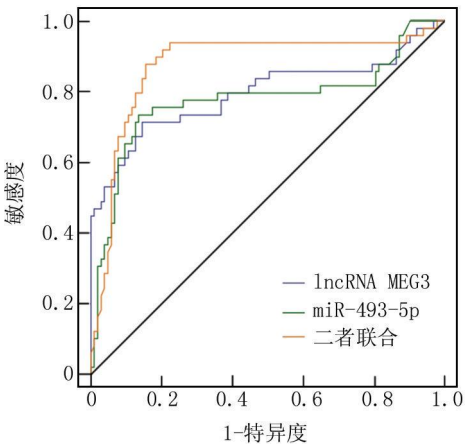


图 1 血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平预测 aSAH 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum lncRNA MEG3 and miR-493-5p for predicting poor prognosis in aSAH patients

表 7 血清 lncRNA MEG3、miR-493-5p 水平对 aSAH 患者预后不良的预测价值

Tab.7 Comparison of the value of serum lncRNA MEG3 and miR-493-5p in predicting poor prognosis of aSAH patients

变 量	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
lncRNA MEG3	4.12	0.796	0.723~0.861	0.718	0.852	0.570
miR-493-5p	0.41	0.781	0.705~0.843	0.735	0.864	0.599
二者联合		0.878	0.815~0.928	0.884	0.818	0.702

病情严重程度并预测不良预后,对优化临床干预策略、改善患者预后具有重要意义^[20-21]。

lncRNA MEG3 作为一类长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA,已被证实多种神经系统疾病中扮演关键调控角色,其表达异常与脑血管损伤、神经炎症反应及血脑屏障破坏等病理进程密切相关^[22-23]。有研究发现,lncRNA MEG3 过表达能够促进缺血性脑卒中后神经细胞凋亡,加重脑损伤,使得神经功能恶化^[24]。

表 6 多因素 Logistic 回归分析 aSAH 患者预后不良的影响因素

Tab.6 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting the poor prognosis of aSAH patients

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
高血压史	0.628	0.251	6.260	0.012	1.874	1.146~3.065
入院时改良 Fisher 量表评分 3~4 分	1.052	0.316	11.083	0.001	2.863	1.541~5.319
入院时 Hunt-Hess 量表评分 3~5 分	0.981	0.307	10.211	0.001	2.667	1.461~4.868
入院时 WFNS 分级Ⅳ~Ⅴ级	1.398	0.401	12.154	<0.001	4.047	1.844~8.881
动脉瘤直径≥5 mm	0.415	0.263	2.490	0.115	1.514	0.904~2.536
脑血管痉挛	0.893	0.285	9.818	0.002	2.442	1.397~4.270
lncRNA MEG3 高	0.813	0.274	8.804	0.003	2.255	1.318~3.858
miR-493-5p 高	-0.922	0.381	5.856	0.016	0.398	0.188~0.839

Wang 等^[25]报道显示, lncRNA MEG3 在脑出血患者血清中明显上调, 且其表达量与患者病情严重程度呈显著正相关。本研究结果显示, aSAH 患者血清 lncRNA MEG3 表达水平较健康者升高, 提示 lncRNA MEG3 可能与 aSAH 的发生有关。重型亚组血清 lncRNA MEG3 水平高于轻型亚组, 预后不良亚组血清 lncRNA MEG3 水平高于预后良好亚组, 提示 lncRNA MEG3 与 aSAH 的严重程度和预后密切相关, 高水平的 lncRNA MEG3 可能预示着病情的加重及不良预后。原因可能是 lncRNA MEG3 可介导 aSAH 后神经元凋亡, 加剧神经炎症反应和血脑屏障破坏等, 使得神经功能缺损加重, 导致 aSAH 患者预后差^[26]。

miR-493-5p 作为一类高度保守的内源性非编码小分子 RNA, 在脑血管疾病的病理生理进程中扮演着关键的调控角色, 其表达模式与疾病发生、发展及预后密切相关^[27]。He 等^[28]研究显示, 在缺血性脑卒中发生后 miR-493-5p 会明显下调, 而提高 miR-493-5p 活性能够减轻缺血性脑卒中小鼠脑损伤和炎症反应。有学者研究发现, 在血流剪切应力下, miR-493-5p 表达受到抑制, 单核细胞趋化蛋白-1 水平上调, 参与颅内动脉瘤内皮细胞炎症反应及破裂过程^[29]。本研究结果发现, aSAH 组血清 miR-493-5p 表达水平明显低于健康对照组, 且重型亚组 miR-493-5p 表达水平较轻型亚组更低, 提示 miR-493-5p 低表达与 aSAH 的发生、病情加重密切相关, 其表达水平越低, 患者病情越重, miR-493-5p 可能在 aSAH 中发挥保护性作用。本研究还发现, 预后不良的 aSAH 患者血清 miR-493-5p 表达水平低于预后良好的 aSAH 患者, 提示血清 miR-493-5p 水平可能与 aSAH 患者的预后结局相关, 其水平越低, 预后越差。结合既往研究结果, 推测原因可能是 miR-493-5p 作为一种内源性的神经保护因子, 其表达在 aSAH 急性期遭受了严重抑制, 导致其无法正常发挥抗凋亡、抗炎及维持血管稳态的保护作用, 从而加剧了继发性脑损伤, 最终导致不良预后^[28-29]。

有研究发现, 高水平的 lncRNA MEG3 能够靶向抑制 miR-493-5p 活性^[30]。本研究相关性分析显示, aSAH 患者血清 lncRNA MEG3 与 miR-493-5p 呈负相关, 且二者均与 WFNS 分级、GOS 评分存在相关性。多因素分析发现, 高血压、入院时改良 Fisher 量表评分 3~4 分、Hunt-Hess 量表评分 3~5 分、WFNS 分级 IV~V 级、脑血管痉挛、lncRNA MEG3 高是影响 aSAH 患者预后不良的独立危险因素, miR-493-5p 高是独立保护因素。结合既往研究, 推测在 aSAH 患者血清中, lncRNA MEG3 与 miR-493-5p 构成一个关键的、功能拮

抗的调控轴 (lncRNA MEG3/miR-493-5p 轴), 其失衡状态 (即 lncRNA MEG3 高表达而 miR-493-5p 低表达) 是驱动患者走向不良预后的核心分子机制之一, 并与病情程度 (WFNS 分级) 及预后 (GOS 评分) 紧密关联^[30]。本研究 ROC 曲线显示, lncRNA MEG3、miR-493-5p 两者联合用于预测 aSAH 患者预后不良, 具有较高的 AUC 及敏感度, 提示 lncRNA MEG3 与 miR-493-5p 是具备临床应用潜力的评估 aSAH 预后分子标志物。

4 结 论

综上所述, aSAH 患者血清中 lncRNA MEG3 显著上调, miR-493-5p 则呈明显下调趋势, 且二者的表达水平均与患者病情严重程度密切相关; lncRNA MEG3 联合 miR-493-5p 检测可有效提升对 aSAH 患者预后不良的预测效能。但本试验尚存在不足之处, 未通过动物实验探究 lncRNA MEG3/miR-493-5p 轴影响 aSAH 的调控机制, 未来将对其机制进行分析。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

谢奥坦:设计课题及研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 翟晓勇、李政:提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核; 李晨阳:实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改; 刘明:进行统计学分析

参考文献

- [1] Sagues E, Gudino A, Dier C, et al. Outcomes measures in sub-arachnoid hemorrhage research [J]. Transl Stroke Res, 2025, 16 (1):25-36. DOI:10.1007/s12975-024-01284-3.
- [2] 刘旭, 蒋博一, 李芳, 等. 血清 ORM、MFG-E8 在动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者中的表达及与病情程度的相关性 [J]. 疑难病杂志, 2025, 24(9):1045-1049, 1055. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.09.005.
- [3] Muraoka S, Izumi T, Nishida K, et al. RECOVER study: A multi-center retrospective cohort study and comparison of the efficacy and safety of clazosentan and fasudil in patients with aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage [J]. J Neurosurg, 2025, 143 (3):624-633. DOI:10.3171/2025.1.JNS242509.
- [4] 杨怡霖, 赵媛, 朱晓玲, 等. 预测动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者生存率列线图模型构建 [J]. 中国卒中杂志, 2025, 20(8):958-967. DOI:10.3969/j.issn.1673-5765.2025.08.004.
- [5] Baang HY, Reynolds AS, Dangayach NS, et al. Treatment effect of early intravenous milrinone for cerebral vasospasm or delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Neurocrit Care, 2025, 43 (1):19-26. DOI:10.1007/s12028-025-02260-x.
- [6] He J, Chen Y, Xu S, et al. The role of phenotypic age acceleration in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Analysis of retrospective data from two hospital-based cohorts and prospective UK Biobank cohort [J]. Int J Surg, 2025, 111(8):5192-5204. DOI:10.1097/

- JS9.0000000000002544.
- [7] 张彦兵, 吴红星, 孙连杰, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后早期脑损伤的发生机制[J]. 中国临床神经外科杂志, 2025, 30(3): 171-176. DOI:10.13798/j.issn.1009-153X.2025.03.009.
 - [8] Altaf S, Cummins MJ, Ittner LM, et al. The emerging roles of long non-coding RNAs in the nervous system[J]. Nat Rev Neurosci, 2025, 26(11): 661-676. DOI:10.1038/s41583-025-00960-z.
 - [9] Qian J, Jiang M, Ding Z, et al. Role of long non-coding RNA in nerve regeneration[J]. Int J Neurosci, 2025, 135(1): 18-31. DOI: 10.1080/00207454.2023.2280446.
 - [10] Li L, Zha H, Miao W, et al. LncRNA MEG3 promotes pyroptosis via miR-145-5p/TLR4/NLRP3 axis and aggravates cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Metab Brain Dis, 2025, 40(5): 201-215. DOI:10.1007/s11011-025-01613-x.
 - [11] Zhong X, Li Y, Xie Y, et al. Targeting the miR-493-5p/OTUB1 axis to mitigate mitochondrial dysfunction in diabetic cardiomyopathy[J]. Eur J Pharmacol, 2025, 1003: 177956. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.177956.
 - [12] Liu T, Kong X, Wei J. Disulfidptosis: A new target for Parkinson's disease and cancer[J]. Curr Issues Mol Biol, 2024, 46(9): 10038-10064. DOI:10.3390/cimb46090600.
 - [13] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 1006-1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.004.
 - [14] Kelly PD, Yengo-Kahn AM, Tang AR, et al. Conditional vasospasm-free survival following aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurocrit Care, 2022, 37(1): 81-90. DOI: 10.1007/s12028-022-01444-z.
 - [15] Gusdon AM, Fu C, Putluri V, et al. Early systemic glycolytic shift after aneurysmal subarachnoid hemorrhage is associated with functional outcomes[J]. Neurocrit Care, 2022, 37(3): 724-734. DOI: 10.1007/s12028-022-01546-8.
 - [16] Luna-Peralta G, Lopez-Luza A, Cruzalegui-Bazán C, et al. Association of the C-reactive protein/albumin ratio with the prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review[J]. Neurocirugia (Engl Ed), 2025, 36(3): 185-193. DOI: 10.1016/j.neucie.2024.11.009.
 - [17] 郭铁柱, 王向东, 李建红, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血清 TMAO、NfL、PGC-1 α 表达水平及其与短期预后的关系[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2025, 51(10): 589-595. DOI:10.3969/j.issn.1002-0152.2025.10.002.
 - [18] 李长宝, 宋保新, 沈俊岩, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 表达水平及与预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(12): 1230-1235, 1247. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.002.
 - [19] 鞠应秋, 乔莉霞, 陈升东. 血清同型半胱氨酸、蛋白激酶 C 与动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者术后并发迟发性脑缺血的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2025, 33(8): 52-56. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2025.00.138.
 - [20] 郝广志, 张冰莹, 孟露露, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后发生脑积水危险因素分析及预测模型构建[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(4): 341-345. DOI:10.16680/j.1671-3826.2024.04.04.
 - [21] 曹晓璐, 揣春阳, 周梦, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血介入栓塞术后并发脑积水的危险因素分析[J]. 中国临床实用医学, 2024, 15(1): 23-28. DOI:10.3760/cma.j.cn115570-20231127-00202.
 - [22] Ma Z, Niu H, Qi H, et al. Functional role of lncRNA MEG3 on pyroptosis through interacting with EZH2 and YTHDC1 in postoperative cognitive dysfunction[J]. Brain Res Bull, 2024, 217: 111060. DOI:10.1016/j.brainresbull.2024.111060.
 - [23] López-Royo T, Moreno-Martínez L, Rada G, et al. LncRNA levels in the central nervous system as novel potential players and biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Noncoding RNA Res, 2025, 14(1): 145-155. DOI:10.1016/j.ncrna.2025.05.017.
 - [24] Ding JM, Zhong HM, Huang K, et al. Apoptosis and long non-coding RNAs: Focus on their roles in ischemic stroke[J]. Brain Res, 2025, 1849: 149346. DOI:10.1016/j.brainres.2024.149346.
 - [25] Wang H, Wang L, Shi Q. Changes in serum lncRNA MEG3/miR-181b and UCH-L1 levels in patients with moderate and severe intracerebral hemorrhage[J]. Turk Neurosurg, 2024, 34(1): 20-27. DOI:10.5137/1019-5149.JTN.38407-22.2.
 - [26] 马颖, 李琴福, 祁丽霞. 血清 DNMT1 和 lncRNA MEG3 表达水平与帕金森病的关联性研究[J]. 中国临床新医学, 2023, 16(12): 1277-1281. DOI:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.12.13.
 - [27] 李琛. 靶向抑制 miR-493-5p 经 CAMKK2 促进 TFEB 介导的自噬减轻脑缺血再灌注损伤的机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2025.
 - [28] He W, Cheng Y, Lai Y. CircRNA_102046 affects the occurrence and development of ischemic stroke by regulating the miR-493-5p/ROCK1 signaling[J]. Cardiovasc Toxicol, 2024, 24(3): 280-290. DOI:10.1007/s12012-024-09831-y.
 - [29] Chu C, Xu G, Li X, et al. Sustained expression of MCP-1 induced low wall shear stress loading in conjunction with turbulent flow on endothelial cells of intracranial aneurysm[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(1): 110-119. DOI:10.1111/jcmm.15868.
 - [30] Wang A, Chen Y, Shi L, et al. Tumor-suppressive MEG3 induces microRNA-493-5p expression to reduce arabinocytosine chemoresistance of acute myeloid leukemia cells by downregulating the MET-TL3/MYC axis[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 288-303. DOI: 10.1186/s12967-022-03456-x.

(收稿日期: 2026-01-22)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.009

论著 · 临床

血清 cGAMP、HtrA2 水平联合检测在重症肺炎并发心肌损伤患者中的应用价值

赵亮,任慧惠,尹建威,刘忠磊,郝昱芳



基金项目: 陕西省科学技术厅科技计划项目 (2021SF-342)

作者单位: 719000 陕西榆林,西安交通大学第一附属医院榆林医院重症医学科(赵亮,刘忠磊,郝昱芳),感染性疾病科(任慧惠),呼吸与危重症医学科(尹建威)

通信作者: 郝昱芳, E-mail: hyf.5638@163.com

【摘要】目的 探讨血清环磷酸鸟苷-腺苷酸(cGAMP)、高温需求蛋白 A2(HtrA2)水平联合检测在重症肺炎(SP)并发心肌损伤(MI)患者中的应用价值。**方法** 前瞻性选取 2022 年 1 月—2025 年 1 月西安交通大学第一附属医院榆林医院重症医学科收治的 SP 患者 102 例为 SP 组,将 SP 患者根据病情分为危重 SP 亚组 48 例和非危重 SP 亚组 54 例,根据入院后 28 d 内是否并发 MI 分为 MI 亚组 52 例和非 MI 亚组 50 例,另按照 1:1 比例选取同期健康体检志愿者 102 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 cGAMP、HtrA2 水平;采用点二列相关分析血清 cGAMP、HtrA2 水平与病情的相关性;多因素 Logistic 回归分析 SP 患者并发 MI 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 cGAMP、HtrA2 水平对 SP 患者并发 MI 的预测效能。**结果** SP 组血清 cGAMP、HtrA2 水平高于健康对照组($t/P=14.512/\lt 0.001$ 、 $14.231/\lt 0.001$);危重 SP 亚组血清 cGAMP、HtrA2 水平高于非危重 SP 亚组($t/P=4.334/\lt 0.001$ 、 $4.363/\lt 0.001$);SP 患者血清 cGAMP、HtrA2 水平均与病情呈正相关($r/P=0.498/\lt 0.001$ 、 $0.500/\lt 0.001$);与非 MI 亚组比较,MI 亚组心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、cGAMP、HtrA2 水平升高($t/P=3.444/0.001$ 、 $3.270/0.001$ 、 $5.926/\lt 0.001$ 、 $6.310/\lt 0.001$);cTnI 高、CK-MB 高、cGAMP 高、HtrA2 高为 SP 患者并发 MI 的独立危险因素[OR (95%CI)=2.326 (1.270~4.260)、1.117 (1.002~1.246)、2.054 (1.390~3.034)、1.263 (1.116~1.429)];血清 cGAMP、HtrA2 水平单独及二者联合预测 SP 患者并发 MI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.789、0.800、0.912,二者联合预测 SP 患者并发 MI 的效能大于其各自单独预测($Z/P=3.484/0.001$ 、 $3.132/0.002$)。**结论** SP 患者血清 cGAMP、HtrA2 水平升高与病情加重及并发 MI 有关,二者联合对 SP 患者并发 MI 有较高的预测效能。

【关键词】 重症肺炎;环磷酸鸟苷-腺苷酸;高温需求蛋白 A2;心肌损伤;预测价值

【中图分类号】 R563.1 **【文献标识码】** A

Application value of combined serum cGAMP and HtrA2 detection in patients with severe pneumonia complicated by myocardial injury Zhao Liang*, Ren Huihui, Yin Jianwei, Liu Zhonglei, Hao Yufang. * Intensive Care Unit (ICU), Yulin Hospital, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi, Yulin 719000, China
Funding program: Science and Technology Plan Project of Shaanxi Provincial Department of Science and Technology (2021SF-342)

Corresponding author: Hao Yufang, E-mail: hyf.5638@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the application value of combined detection of serum cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate (cGAMP) and high-temperature requirement protein A2 (HtrA2) levels in patients with severe pneumonia (SP) complicated by myocardial injury (MI). **Methods** A total of 102 patients with SP admitted to the Intensive Care Unit of Yulin Hospital, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 2022 to January 2025 were prospectively selected as the SP group, and 102 healthy volunteers were selected as the healthy control group at a 1:1 ratio. Serum cGAMP and HtrA2 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. SP patients were divided into a critical SP subgroup (48 cases) and a non-critical SP subgroup (54 cases) according to disease severity. The correlation between serum cGAMP and HtrA2 levels and disease severity was analyzed by point-biserial correlation. SP patients were further divided into an MI subgroup and a non-MI subgroup based on whether MI occurred within 28 days after admission. Factors influencing MI in SP patients and the predictive efficacy of serum cGAMP and HtrA2 levels were analyzed. **Results**

Compared with the healthy control group, serum levels of cGAMP and HtrA2 were significantly increased in the SP group ($t=14.512, 14.231$, both $P<0.001$). Compared with the non-critical SP subgroup, serum levels of cGAMP and HtrA2 were significantly increased in the critical SP subgroup ($t=4.334, 4.363$, both $P<0.001$). Serum cGAMP and HtrA2 levels in SP patients were positively correlated with disease severity ($r=0.498, 0.500$, both $P<0.001$). The incidence of MI among the 102 SP patients was 50.98% (52/102). Compared with the non-MI subgroup, the MI subgroup had significantly higher levels of cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB), cGAMP, and HtrA2 ($t=3.444, 3.270, 5.926, 6.310$; $P=0.001, 0.001, <0.001, <0.001$). Elevated cTnI, elevated CK-MB, elevated cGAMP, and elevated HtrA2 were independent risk factors for MI in SP patients [$OR(95\% CI)=2.326 (1.270-4.260), 1.117 (1.002-1.246), 2.054 (1.390-3.034), 1.263 (1.116-1.429)$]. The AUCs of serum cGAMP, HtrA2, and their combination in predicting MI in SP patients were 0.789, 0.800, and 0.912, respectively. The combined detection was superior to either marker alone ($Z=3.484, 3.132$; $P=0.001, 0.002$). **Conclusion** Elevated serum cGAMP and HtrA2 levels in SP patients are associated with increased disease severity and the occurrence of MI. Their combination demonstrates high predictive efficacy for MI.

【Key words】 Severe pneumonia; Cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate; High-temperature requirement protein A2; Myocardial injury; Prediction value

重症肺炎(severe pneumonia, SP)是肺炎进展加重的严重阶段,常导致多种器官功能损害^[1-2]。心肌损伤(myocardial injury, MI)是SP常见且严重的并发症之一,其死亡风险较未并发MI者增加47%^[3-4]。因此,及时预测SP并发MI尤为重要。炎症反应与细胞凋亡在肺炎并发MI中发挥重要作用^[5]。环磷酸鸟苷-腺苷酸(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate, cGAMP)作为一种DNA感受器,可通过激活干扰素刺激基因(stimulator of interferon gene, STING)信号通路促进炎症反应,参与肺炎的发生发展^[6]。实验表明,抑制cGAMP合酶(cGAMP synthase, cGAS)/STING信号通路可改善阿霉素诱导的大鼠心肌细胞损伤^[7]。高温需求蛋白A2(high temperature requirement protein A2, HtrA2)是一种丝氨酸蛋白酶,能通过调节线粒体质量促进细胞凋亡,参与肺炎的病理过程^[8]。李楠等^[9]报道,血清HtrA2水平升高与心肌梗死的发生及病情加重有关。然而,关于血清cGAMP、HtrA2水平联合检测在SP并发MI患者中的应用价值,目前尚缺乏相关报道。鉴于此,本研究拟对此进行分析,以期对早期识别MI提供更多参考依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 前瞻性选取2022年1月—2025年1月西安交通大学第一附属医院榆林医院重症医学科收治的SP患者102例为SP组,男63例,女39例;年龄25~78(59.15 ± 7.86)岁;吸烟史41例,饮酒史23例;基础疾病:糖尿病19例,高血压36例;肺炎类型:社区获得性肺炎71例,医院获得性肺炎31例。根据病情程度(急性生理与慢性健康II评分)将SP患者分为危重SP亚组(>12 分,48例)和非危重SP亚组(≤ 12 分,

54例)^[10]。另按照1:1比例选取同期健康体检志愿者102例为健康对照组,男62例,女40例,年龄20~75(58.77 ± 6.73)岁。2组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准(L20211209),受试者和/或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①年龄 >18 岁;②有完整的临床资料;③符合SP诊断标准^[10]。(2)排除标准:①血液系统疾病;②自动出院或放弃治疗;③恶性肿瘤患者;④先天性肺发育不良;⑤自身免疫性疾病者;⑥合并慢性阻塞性肺疾病、肺结核、哮喘等其他肺疾病;⑦2周内使用过免疫抑制剂;⑧精神病患者;⑨妊娠及哺乳期妇女;⑩冠心病、心力衰竭、心脏瓣膜病、先天性心脏病等其他心脏疾病史。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集患者性别、年龄、烟酒嗜好、基础疾病、肺炎类型、白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、降钙素原(PCT)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)等资料。

1.3.2 血清cGAMP、HtrA2水平检测:于患者入院时和健康对照组体检时采集肘静脉血3 ml,离心提取血清。采用酶联免疫吸附法检测cGAMP(南京卡米洛生物工程有限公司试剂盒,货号2H-KMLJh315225)、HtrA2(武汉菲恩生物科技有限公司试剂盒,货号EH9254)水平。

1.3.3 MI评估及分组:MI定义为cTnI或CK-MB $>$ 第99个百分位的标准参考值上限,根据入院后28 d内是否并发MI将SP患者分为MI亚组和非MI亚组^[11]。

1.4 统计学方法 选用SPSS 28.0软件统计分析数

据。计数资料以频数或构成比 (%) 表示,组间比较采用 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;采用点二列相关分析血清 cGAMP、HtrA2 水平与病情的相关性;多因素 Logistic 回归分析 SP 患者并发 MI 的影响因素;受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清 cGAMP、HtrA2 水平对 SP 患者并发 MI 的预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 cGAMP、HtrA2 水平比较 SP 组血清 cGAMP、HtrA2 水平高于健康对照组,差异有统计学意义 ($P<0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组与 SP 组血清 cGAMP、HtrA2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab.1 Comparison of serum cGAMP and HtrA2 levels between the healthy control group and the SP group

组 别	例数	cGAMP($\mu\text{g/L}$)	HtrA2(ng/L)
健康对照组	102	2.24 $\pm$ 0.69	392.57 $\pm$ 184.91
SP 组	102	5.33 $\pm$ 2.04	1 260.78 $\pm$ 587.75
t 值		14.512	14.231
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度 SP 患者血清 cGAMP、HtrA2 水平比较 危重 SP 亚组血清 cGAMP、HtrA2 水平高于非危重 SP 亚组 ($P<0.05$),见表 2。点二列相关分析显示,SP 患者血清 cGAMP、HtrA2 水平均与病情呈正相关($r/P=0.498/<0.001$ 、 $0.500/<0.001$)。

表 2 非危重 SP 亚组与危重 SP 亚组患者血清 cGAMP、HtrA2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum cGAMP and HtrA2 levels between the non-severe SP subgroup and the severe SP subgroup

组 别	例数	cGAMP($\mu\text{g/L}$)	HtrA2(ng/L)
非危重 SP 亚组	54	4.62 $\pm$ 1.89	1 040.25 $\pm$ 547.37
危重 SP 亚组	48	6.19 $\pm$ 1.75	1 508.87 $\pm$ 534.56
t 值		4.334	4.363
P 值		<0.001	<0.001

2.3 非 MI 亚组与 MI 亚组 SP 患者临床资料及血清 cGAMP、HtrA2 水平比较 SP 患者 102 例的 MI 并发率为 50. 98% (52/102)。MI 亚组 cTnI、CK-MB、cGAMP、HtrA2 水平高于非 MI 亚组 ($P<0.01$),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 SP 患者并发 MI 的影响因素 以 SP 患者并发 MI 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),进行多因素 Logistic 回归分析,结

表 3 非 MI 亚组与 MI 亚组 SP 患者临床资料及血清 cGAMP、HtrA2 水平比较

Tab.3 Comparison of clinical characteristics and serum cGAMP and HtrA2 levels between the non-MI subgroup and the MI subgroup in SP patients

项 目	非 MI 亚组 ($n=50$)	MI 亚组 ($n=52$)	χ^2/t 值	P 值
男[例(%)]	30(60.00)	33(63.46)	0.129	0.719
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	58.22 $\pm$ 5.52	60.04 $\pm$ 9.56	1.182	0.241
吸烟史[例(%)]	19(38.00)	22(42.31)	0.197	0.657
饮酒史[例(%)]	10(20.00)	13(25.00)	0.365	0.546
基础疾病[例(%)]				
糖尿病	8(16.00)	11(21.15)	0.447	0.504
高血压	16(32.00)	20(38.46)	0.466	0.495
肺炎类型[例(%)]			1.894	0.169
社区获得性肺炎	38(76.00)	33(63.46)		
医院获得性肺炎	12(24.00)	19(36.54)		
WBC($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	3.78 $\pm$ 1.01	3.46 $\pm$ 0.72	1.864	0.065
CRP($\bar{x}\pm s$, mg/L)	141.05 $\pm$ 53.63	158.77 $\pm$ 58.43	1.594	0.114
SCr($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	86.86 $\pm$ 23.69	93.87 $\pm$ 23.10	1.513	0.133
BUN($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	11.11 $\pm$ 3.38	12.28 $\pm$ 3.01	1.842	0.068
PCT($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	5.15 $\pm$ 1.95	6.03 $\pm$ 2.76	1.853	0.067
cTnI($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	0.30 $\pm$ 0.11	0.39 $\pm$ 0.15	3.444	0.001
CK-MB($\bar{x}\pm s$, U/L)	17.37 $\pm$ 5.51	21.36 $\pm$ 6.72	3.270	0.001
cGAMP($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	4.34 $\pm$ 1.64	6.35 $\pm$ 1.78	5.926	<0.001
HtrA2($\bar{x}\pm s$, ng/L)	942.48 $\pm$ 499.681	566.83 $\pm$ 499.41	6.310	<0.001

果显示:cTnI 高、CK-MB 高、cGAMP 高、HtrA2 高为 SP 患者并发 MI 的独立危险因素($P<0.01$ 或 $P<0.05$),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 SP 患者并发 MI 的影响因素
Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for MI in SP patients

变 量	β 值	SE 值	$Wald$ 值	P 值	OR 值	95% CI
常量	-13.244	2.682	24.385	<0.001	<0.001	-
cTnI 高	0.844	0.309	7.471	0.006	2.326	1.270~4.260
CK-MB 高	0.111	0.056	3.970	0.046	1.117	1.002~1.246
cGAMP 高	0.720	0.199	13.050	<0.001	2.054	1.390~3.034
HtrA2 高	0.233	0.063	13.649	<0.001	1.263	1.116~1.429

2.5 血清 cGAMP、HtrA2 水平对 SP 患者并发 MI 的预测效能 绘制血清 cGAMP、HtrA2 水平预测 SP 患者并发 MI 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 cGAMP、HtrA2 水平单独及二者联合预测 SP 患者并发 MI 的 AUC 分别为 0.789、0.800、0.912,二者联合预测 SP 患者并发 MI 的效能大于其各自单独预测 ($Z/P=3.484/0.001$ 、 $3.132/0.002$),见表 5、图 1。

表 5 血清 cGAMP、HtrA2 水平对 SP 患者并发 MI 的预测效能

Tab.5 Predictive performance of combined serum cGAMP and HtrA2 levels for MI in SP patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
cGAMP	5.90 μg/L	0.789	0.697~0.864	0.808	0.640	0.448
HtrA2	1 287.02 ng/L	0.800	0.709~0.873	0.904	0.600	0.504
二者联合		0.912	0.839~0.959	0.827	0.880	0.707

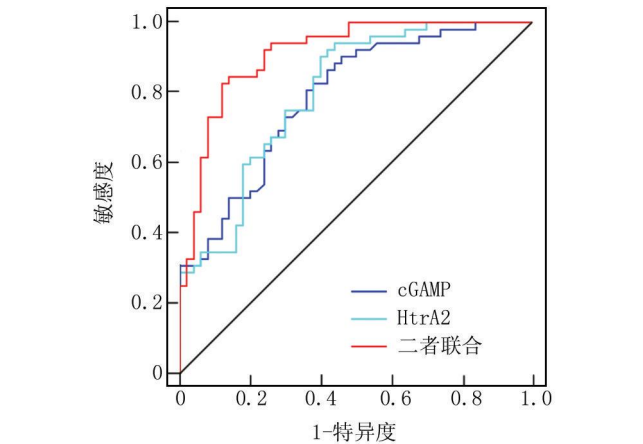


图 1 血清 cGAMP、HtrA2 水平预测 SP 患者并发 MI 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum cGAMP and HtrA2 levels for predicting MI in SP patients

3 讨 论

SP 过程中大量炎症因子释放及持续低氧血症会加重全身炎症反应,并直接作用于心脏诱发 MI,不仅会加重呼吸循环衰竭,还会进一步加剧多器官功能损伤,显著降低 SP 患者预后质量^[12-13]。本研究中 SP 患者 MI 并发率为 50.98%,这与于立新等^[3]报道的 61.32%接近,也提示 SP 患者 MI 风险较高。传统 MI 标志物 cTnI、CK-MB 虽然已被广泛作为 MI 的重要评估指标,但它们多在心肌损伤明显发生后才出现升高,难以及时反映心肌早期损伤,容易延误诊治。因此寻找新的血清学标志物,对早期预测 SP 患者并发 MI 风险和改善预后具有重要的临床意义。

炎症反应和细胞凋亡是肺炎并发 MI 的核心机制,SP 进程中大量炎症细胞聚集在心脏,能释放多种炎症介质导致心肌细胞结构和功能损伤,同时炎症反应可激活多条凋亡信号通路诱导心肌细胞凋亡,炎症反应与凋亡相互作用促进 MI 的发生发展^[5]。cGAMP 是一种环二核苷酸信号分子,当机体感染病原体或发生组织损伤引起细胞内出现内外源性 DNA 时,cGAS 可识别胞质 DNA,催化合成以三磷酸腺苷和三磷酸鸟

苷为底物的 cGAMP,在内质网上结合 STING 形成 cGAS/cGAMP/STING (cGAS/STING) 信号通路,进而激活下游多条炎症信号通路,促进炎症反应发展^[14]。既往研究表明,新型冠状病毒感染可通过细胞融合导致染色质 DNA 外泄至胞质,激活 cGAS 合成 cGAMP,进而激活 STING 信号通路,不仅能通过 I 型干扰素途径增强抗感染反应,还能促进多种炎症因子释放,放大肺部炎症反应^[15-16]。下调 cGAMP 抑制 cGAS/STING/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 信号通路,可改善脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤^[17]。同时抑制 cGAS/STING 信号通路能减轻心肌梗死后心肌炎症反应损伤,从而改善心功能^[18]。既往研究指出,血清 cGAMP 水平升高与心房颤动患者并发心力衰竭相关^[19],但关于血清 cGAMP 水平对 SP 患者的临床意义尚未可知。本研究结果显示,SP 患者血清 cGAMP 水平升高,且随着病情加重而进一步升高,与并发 MI 风险增加相关。SP 进程中感染和组织损伤导致细胞质 DNA 增加,激活 cGAS 合成大量 cGAMP,因此 SP 患者血清 cGAMP 水平升高。cGAMP 升高可结合 STING 激活下游核因子-κB 信号通路,诱导大量炎症因子释放,增强肺部和心脏炎症性损伤,导致 SP 患者病情加重及 MI 风险增加^[20-21]。同时,STING 激活还可促进 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体的组装,触发细胞焦亡信号,加剧心肌细胞损伤和功能障碍,导致 SP 患者并发 MI 风险进一步增加^[18,22]。

HtrA2 是由多种组织在细胞应激状态下表达的一种线粒体丝氨酸蛋白酶,其释放到胞质后能结合并裂解凋亡抑制因子或裂解细胞内底物,通过半胱天冬酶 (Caspase) 依赖或非依赖途径促进细胞凋亡^[8]。实验显示,HtrA2 在脂多糖诱导的大鼠肺炎中高表达,下调 HtrA2 能抑制细胞凋亡,从而改善肺损伤^[23]。心肌缺血/再灌注损伤模型中,HtrA2 高表达可增强 Caspase-3 和 Caspase-9 活性,促进心肌细胞凋亡,参与缺氧诱导的 MI^[24]。尽管有研究指出,血清 HtrA2 水平可作为急性心肌梗死的独立预测因子^[9],但关于血清 HtrA2 水平对 SP 患者的临床意义尚未可知。本研究结果显示,SP 患者血清 HtrA2 水平升高,且随着病情加重而进一步升高,与并发 MI 风险增加相关。SP 进程中感染及组织应激导致线粒体 HtrA2 释放至胞质,继而进入血液导致 SP 患者血清 HtrA2 水平升高。一方面,HtrA2 升高能通过裂解凋亡抑制因子,激活 Caspase-3/9 凋亡信号传导;另一方面,HtrA2 升高能通过直接裂解关键底物,通过非 Caspase 途径引发程序性细胞死亡,两种凋亡途径相

互作用,加速肺血管细胞和心肌细胞凋亡,导致 SP 患者病情加重及并发 MI 风险增加^[24-25]。同时,细胞凋亡会使细胞内容物大量释放,激活周围免疫细胞,引发强烈炎症反应和氧化应激,进一步加剧心肌细胞损伤,最终导致 MI 的发生发展^[26-28]。

本研究 ROC 曲线显示,血清 cGAMP、HtrA2 水平及二者联合预测 SP 患者并发 MI 的 AUC 分别为 0.789、0.800、0.912,二者联合预测 SP 患者并发 MI 的效能大于血清 cGAMP、HtrA2 水平单独预测。这说明血清 cGAMP、HtrA2 水平有助于预测 SP 患者并发 MI,且血清 cGAMP、HtrA2 水平联合检测具备更高的预测效能,可能帮助临床医师更好地预测和干预,从而改善患者预后。

4 结 论

综上所述,血清 cGAMP、HtrA2 水平升高与 SP 患者病情加重及并发 MI 有关,二者联合预测 MI 的效能较高。但本研究为单中心、小样本研究,结果可能存在选择偏倚;同时本研究仅在入院时检测血清 cGAMP、HtrA2 水平,未能动态观察其随病情变化的趋势;此外,本研究主要为血清 cGAMP、HtrA2 水平与 SP 患者并发 MI 的相关性分析,尚不能明确因果关系。未来应开展多中心、大样本研究,并增加随访及动态监测,同时结合基础实验探讨其作用机制,以进一步验证本研究结果的稳定性和临床应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赵亮:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;任慧惠:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;尹建威:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;刘忠磊:进行统计学分析;郝昱芳:实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

- [1] Xie K, Guan S, Kong X, et al. Predictors of mortality in severe pneumonia patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Syst Rev, 2024, 13(1):210. DOI:10.1186/s13643-024-02621-1.
- [2] 陈音,许平,国志玲,等.老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者血清 Gal-3、MICA、25(OH)D 水平及其对病情、预后的影响[J]. 疑难病杂志, 2025, 24(1):35-40. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.01.007.
- [3] 于立新,崔玉祥,窦萍,等.超声心动图参数联合 cTnI 对重症肺炎患者心肌损伤的评估价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(7):1341-1344, 1349. DOI:10.3969/j.issn.1674-6929.2024.07.036.
- [4] Wei D, Zhang L, Jin F, et al. Impact of early myocardial injury on patients with severe pneumonia[J]. Intern Emerg Med, 2024, 19(8):2223-2232. DOI:10.1007/s11739-024-03743-z.
- [5] Stotts C, Corrales-Medina VF, Rayner KJ. Pneumonia-induced inflammation, resolution and cardiovascular disease: Causes, conse-

- quences and clinical opportunities[J]. Circ Res, 2023, 132(6):751-774. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.122.321636.
- [6] Mou J, Chen Y, Zhu X, et al. Emerging role of the cGAS-STING pathway in cardiovascular diseases: Biologic function, mechanisms and targeted therapy[J]. Mol Med, 2025, 31(1):218. DOI:10.1186/s10020-025-01273-8.
- [7] 唐思琴,李亮,郭冰,等.基于 cGAS-STING 轴探讨心康冲剂含药血清对 H9C2 心肌细胞损伤的保护作用及机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2025, 32(11):99-105. DOI:10.19879/j.cnki.1005-5304.202412546.
- [8] Liu Q, Yan X, Yuan Y, et al. HTRA2/OMI-mediated mitochondrial quality control alters macrophage polarization affecting systemic chronic inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(3):1577. DOI:10.3390/ijms25031577.
- [9] 李楠,佐拉木·买买提,熊英,等.高温需求蛋白 A2 在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中的变化及临床意义[J]. 热带医学杂志, 2019, 19(1):68-71. DOI:10.3969/j.issn.1672-3619.2019.01.017.
- [10] 中国医师协会急诊医师分会.中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J].中国急救医学, 2016, 36(2):97-107. DOI:10.3969/j.issn.1002-1949.2016.02.001.
- [11] Zhang L, Li Y, Lv C, et al. Predictive value of arterial blood lactate/serum albumin ratio for myocardial injury in elderly patients with severe community-acquired pneumonia[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(4):e28739. DOI:10.1097/MD.00000000000028739.
- [12] 高歌,王松,郭琳红.HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP 联合检测在重症肺炎合并心肌梗死患者中的应用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(6):934-938. DOI:10.3969/j.issn.1674-6929.2023.06.008.
- [13] Grune J, Bajpai G, Ocak PT, et al. Virus-induced acute respiratory distress syndrome causes cardiomyopathy through eliciting inflammatory responses in the heart[J]. Circulation, 2024, 150(1):49-61. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066433.
- [14] Patel DJ, Yu Y, Xie W. cGAMP-activated cGAS-STING signaling: Its bacterial origins and evolutionary adaptation by metazoans[J]. Nat Struct Mol Biol, 2023, 30(3):245-260. DOI:10.1038/s41594-023-00933-9.
- [15] Zhou Z, Zhang X, Lei X, et al. Sensing of cytoplasmic chromatin by cGAS activates innate immune response in SARS-CoV-2 infection[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1):382. DOI:10.1038/s41392-021-00800-3.
- [16] Liu N, Pang X, Zhang H, et al. The cGAS-STING pathway in bacterial infection and bacterial immunity[J]. Front Immunol, 2022, 12:814709. DOI:10.3389/fimmu.2021.814709.
- [17] Ning L, Wei W, Wenyang J, et al. Cytosolic DNA-STING-NLRP3 axis is involved in murine acute lung injury induced by lipopolysaccharide[J]. Clin Transl Med, 2020, 10(7):e228. DOI:10.1002/ctm2.228.
- [18] Tian M, Li F, Pei H. The cGAS-STING pathway: A new therapeutic target for ischemia-reperfusion injury in acute myocardial infarction? [J]. Biomedicines, 2024, 12(8):1728. DOI:10.3390/biomedicines12081728.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.010

论著 · 临床

基于炎症相关指标与凝血标志物的慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者预后列线图模型构建与验证

张晓宏, 郭琴琴, 苏林, 成孟瑜



基金项目: 山西省基础研究计划项目 (202403021211099); 山西省卫生健康委科研课题项目 (2024010)

作者单位: 030032 太原, 山西白求恩医院 (山西医学科学院)/山西医科大学第三医院/同济山西医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 成孟瑜, E-mail: chengmengyu@sxqkeh.com.cn

【摘要】目的 基于炎症相关指标与凝血标志物构建慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 合并肺动脉高压患者预后的列线图模型, 并验证其预测效能。**方法** 回顾性选取 2023 年 1 月—2025 年 5 月山西白求恩医院呼吸与危重症医学科收治的 COPD 合并肺动脉高压患者 296 例临床资料, 以 7:3 比例分为训练集 ($n=207$) 与验证集 ($n=89$), 根据治疗 1 周时预后情况将训练集患者分为预后良好亚组 ($n=156$) 与预后不良亚组 ($n=51$); 采用多因素 Logistic 回归分析 COPD 合并肺动脉高压患者预后的影响因素, 并构建列线图模型; 使用受试者工作特征 (ROC) 曲线、校准曲线、决策曲线评估模型的预测效能与临床效用。**结果** 预后不良亚组肺动脉高压分级Ⅲ级、合并高血压占比及 NOD 样受体家族蛋白 3 (NLRP3)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、血管性血友病因子 (vWF) 水平高于预后良好亚组, 治疗 1 周时格拉斯哥预后评分 (GOS) 低于预后良好亚组 ($\chi^2/P=4.823/0.028$ 、 $4.356/0.037$, $t/P=5.760/<0.001$ 、 $2.975/0.003$ 、 $6.867/<0.001$ 、 $4.017/<0.001$); 预后不良亚组 C 反应蛋白 (CRP)、NEU 与 LYM 比值 (NLR)、PLT 与 LYM 比值 (PLR)、D 二聚体 (D-D)、纤维蛋白原 (Fib) 高于预后良好亚组, 抗凝血酶Ⅲ (AT-Ⅲ) 水平低于预后良好亚组 ($t/P=3.431/0.001$ 、 $5.267/<0.001$ 、 $5.320/<0.001$ 、 $4.628/<0.001$ 、 $4.527/<0.001$ 、 $5.152/<0.001$); 合并高血压、PLR、NLRP3、HMGB1、D-D、vWF 水平升高均是 COPD 合并肺动脉高压患者预后不良的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=4.016(1.119\sim14.412)$ 、 $1.037(1.010\sim1.066)$ 、 $1.069(1.023\sim1.118)$ 、 $1.710(1.015\sim2.880)$ 、 $9.679(1.038\sim90.243)$ 、 $1.054(1.023\sim1.086)$], AT-Ⅲ水平升高、治疗 1 周时 GOS 评分高是独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.918(0.851\sim0.989)$ 、 $0.184(0.041\sim0.824)$]; ROC 曲线显示, 基于炎症相关指标与凝血标志物构建的列线图模型在训练集与验证集中的曲线下面积分别为 $0.937(95\%CI 0.903\sim0.970)$ 、 $0.938(95\%CI 0.883\sim0.993)$; 校准曲线显示, 模型在训练集与验证集中的预测风险与实际风险一致性良好; 决策曲线提示, 训练集与验证集中风险阈值概率范围分别在 $0.01\sim0.89$ 、 $0.01\sim1.00$ 时, 模型可产生较高的临床净受益率, 最大净受益率分别为 0.229 、 0.240 ; 训练集与验证集中列线图模型预测患者预后的曲线下面积均大于 GOS 评分预测 ($Z/P=3.573/<0.001$ 、 $4.108/<0.001$)。**结论** 基于炎症相关指标与凝血标志物构建的列线图模型对 COPD 合并肺动脉高压患者预后具有较好预测效能与实用性。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 肺动脉高压; 预后; 炎症相关指标; 凝血标志物; 列线图模型**【中图分类号】** R563; R543.2**【文献标识码】** A

Construction and validation of a prognostic nomogram model for patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with pulmonary arterial hypertension based on inflammatory related indicators and coagulation markers

Zhang Xiaohong*, Guo Qinqin, Su Lin, Cheng Mengyu.* Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanxi Bethune Hospital/Shanxi Academy of Medical Sciences/Third Hospital of Shanxi Medical University/Tongji Shanxi Hospital, Shanxi, Taiyuan 030032, China

Funding program: Shanxi Provincial Basic Research Program (202403021211099); Shanxi Provincial Health Commission Research Project (2024010)

Corresponding author: Cheng Mengyu, E-mail: chengmengyu@sxqkeh.com.cn

【Abstract】Objective To construct a nomogram model for the prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with pulmonary arterial hypertension based on inflammatory related indicators and coagulation markers, and to verify its predictive efficacy. **Methods** Clinical data of 296 patients with COPD and pulmonary arterial hypertension admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanxi Bethune Hospital from January

2023 to May 2025 were retrospectively collected. Patients were divided into a training set ($n=207$) and a validation set ($n=89$) at a 7:3 ratio. Patients in the training set were divided into a good prognosis subgroup ($n=156$) and a poor prognosis subgroup ($n=51$) based on their prognosis at 1 week of treatment. General information, levels of inflammatory related indicators, and coagulation markers at admission were compared between the training set and the validation set, as well as between the poor prognosis subgroup and the good prognosis subgroup. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of patient prognosis, and a nomogram model was constructed. The predictive efficacy and clinical utility of the model were evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves, calibration curves, and decision curves. **Results** The proportions of pulmonary arterial hypertension grade III, concomitant hypertension, and levels of NLRP3, HMGB1, and vWF in the poor prognosis subgroup were significantly higher than those in the good prognosis subgroup ($\chi^2/t=4.823, 4.356, 5.760, 2.975, 6.867; P=0.028, 0.037, <0.001, 0.003, <0.001$). Levels of C-reactive protein, NLR, PLR, D-dimer, and fibrinogen in the poor prognosis subgroup were significantly higher than those in the good prognosis subgroup, while antithrombin III levels were significantly lower ($t=3.431, 5.267, 5.320, 4.628, 4.527, 5.152; P=0.001, <0.001, <0.001, <0.001, <0.001, <0.001$). Elevated hypertension, PLR, NLRP3, HMGB1, D-dimer, and vWF were independent risk factors for poor prognosis in COPD patients with pulmonary arterial hypertension, while elevated antithrombin III was an independent protective factor [$OR(95\% CI)=4.739 (1.35-16.635), 1.037 (1.010-1.065), 1.074 (1.029-1.121), 1.703 (1.024-2.834), 9.869 (1.085-89.772), 1.054 (1.025-1.084), 0.914 (0.848-0.984)$]. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the nomogram model based on inflammatory related indicators and coagulation markers was 0.937 (95% $CI: 0.903-0.970$) in the training set and 0.938 (95% $CI: 0.883-0.993$) in the validation set. The calibration curve showed that the predicted risk of the model was in good agreement with the actual risk in both the training and validation sets. The decision curve suggested that when the risk threshold probability ranged from 0.01 to 0.89 in the training set and 0.01 to 1.00 in the validation set, the model produced a high clinical net benefit rate, with maximum net benefit rates of 0.229 and 0.240, respectively. The AUC of the nomogram model for predicting patient prognosis was significantly greater than that of the Glasgow Prognostic Score in both the training and validation sets ($Z=3.573, 4.108$; both $P<0.001$). **Conclusion** The nomogram model based on inflammatory related indicators and coagulation markers has good predictive power and practicality for the prognosis of patients with COPD and pulmonary arterial hypertension.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary arterial hypertension; Prognosis; Inflammatory related indicators; Coagulation markers; Nomogram model

肺动脉高压是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)较为严重的并发症之一,其与更多的医疗需求及更差的临床结局直接相关,严重威胁患者生命安全^[1]。随着医疗水平提高及各种治疗手段的优化,COPD 合并肺动脉高压患者的预后得到一定改善,但仍有部分患者经规范化诊疗后预后情况不理想,显著增加患者痛苦与病死风险^[2]。早期精准预测预后不良风险,并在患者病情恶化前及时调整干预措施,对于提高治疗效果、促进其预后改善具有重要意义。但当前针对 COPD 合并肺动脉高压的预后预测工具仍依赖于肺动脉压参数、格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome scale, GOS)等传统指标,且多集中于单一维度参数,其预测效能有限^[3-4]。有研究指出,炎性反应与凝血功能紊乱在 COPD 合并肺动脉高压的病理生理机制中占据核心地位,可能成为预测患者预后的关键指标^[5-6]。但目前尚缺乏整合炎性反应与凝血多维度指标的 COPD 合并肺动脉高压预后个体化预测模型。对此,本研究基于炎性相关指标与凝血标志

物构建 COPD 合并肺动脉高压患者预后的列线图模型,并验证模型预测效能,旨在为临床决策提供更加直观、精准的预测工具,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 通过医院电子病历系统查阅患者相关资料,整理并记录研究所需资料,回顾性选取 2023 年 1 月—2025 年 5 月山西白求恩医院呼吸与危重症医学科收治的 COPD 合并肺动脉高压患者 296 例临床资料,以 7:3 比例随机分配到训练集($n=207$)与验证集($n=89$)。2 组患者临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院医学伦理委员会审核批准(LYLL-2023-002/PJ04),患者和/或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合 COPD 及肺动脉高压相关诊断标准^[7-9];②接受规范化治疗,且住院时间 ≥ 7 d;③依从性好,可配合完成相关治疗;④入院时患者行炎性相关指标及凝血功能等实验室指标检测;⑤临床资料完整。(2)排除标准:①合并其他呼

表 1 训练集与验证集临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between training and validation sets of patients

项 目		训练集 (n=207)	验证集 (n=89)	t/χ ² 值	P 值
性别[例(%)]	男	132(63.77)	57(64.04)	0.002	0.964
	女	75(36.23)	32(35.96)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)		60.86±5.69	60.30±5.57	0.783	0.434
体质量指数($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)		24.05±2.31	24.03±2.39	0.060	0.952
吸烟史[例(%)]		126(60.87)	52(58.43)	0.155	0.694
饮酒史[例(%)]		86(41.55)	31(34.83)	1.174	0.279
COPD 家族史[例(%)]		13(6.28)	6(6.74)	0.022	0.882
肺动脉高压家族史[例(%)]		10(4.83)	3(3.37)	0.316	0.574
高血压[例(%)]		47(22.71)	19(21.35)	0.066	0.797
糖尿病[例(%)]		48(23.19)	18(20.22)	0.316	0.574
COPD 病程($\bar{x}\pm s$, 年)		6.86±2.01	6.74±1.93	0.470	0.639
肺动脉高压分级[例(%)]	Ⅱ 级	154(74.40)	65(73.03)	0.060	0.806
	Ⅲ 级	53(25.60)	24(26.97)		
临床症状[例(%)]	呼吸困难	202(97.58)	87(97.75)	0.008	0.930
	胸痛	75(36.23)	36(40.45)	0.310	0.578
	心悸	81(39.13)	31(34.83)	0.489	0.484
	下肢水肿	66(31.88)	23(28.09)	1.080	0.299
入院时肺动脉收缩压($\bar{x}\pm s$, mmHg)		42.64±4.33	42.62±4.12	0.045	0.964
控制性氧疗方法[例(%)]	鼻导管吸氧	111(53.62)	51(57.30)	0.340	0.560
	无创呼吸机吸氧	96(46.38)	38(42.70)		
治疗 1 周时 GOS 评分($\bar{x}\pm s$, 分)		4.15±0.44	4.11±0.44	0.669	0.504

吸系统疾病,如肺结核、支气管哮喘等;②伴有肺部感染以外的其他急慢性感染性疾病或凝血功能障碍;③合并恶性肿瘤或其他严重疾病;④入院前 4 周内接受过抗凝或抗感染治疗。

1.3 观测指标与方法 于患者入院 24 h 内采集肘静脉血 9 ml 分装 3 管备测。

1.3.1 炎性相关指标检测:第 1 管血液采用上海光电医用电子仪器有限公司生产的 MEK-9100 型血细胞分析仪检测白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)、血小板计数(PLT)、红细胞沉降率(ESR),并计算 NEU 与 LYM 比值(NLR)、PLT 与 LYM 比值(PLR);第 2 管血液于室温下离心(离心速率 3 500 r/min,离心时间 5 min,离心半径 8 cm)留取血清,采用山东科立森生物股份有限公司生产的 KS-480 型全自动生化分析仪检测 C 反应蛋白(CRP)。

1.3.2 凝血标志物检测:第 3 管血液充分抗凝后离心(离心速率 3 000 r/min,离心时间 10 min,离心半径 5 cm)留取血浆,采用江苏英诺华医疗技术有限公司生产的 CL-2000B 型血凝分析仪检测 D 二聚体(D-D)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)等。

1.3.3 其他实验室指标检测:取第 2 管离心后的血液样本,利用全自动生化分析仪测定 NOD 样受体家族蛋

白 3(NLRP3)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、血管性血友病因子(vWF)、血红蛋白(Hb)、白蛋白(Alb)等指标。

1.4 治疗与预后评估 所有患者入院后均予以控制性氧疗,并进行抗感染、祛痰平喘、纠正酸碱失衡、肺血管扩张等对症治疗,同时配合肺康复训练。根据患者治疗 1 周时病情变化情况评估预后^[10-11],病情无改善或进展(临床症状无改善,X 线检查显示肺部病变未吸收甚至扩大,呼吸等级无变化或升高,GOS 评分降低)的训练集患者纳入预后不良亚组($n=51$),反之则纳入预后良好亚组($n=156$)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 23.0 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;采用多因素 Logistic 回归分析 COPD 合并肺动脉高压患者预后的影响因素,并构建列线图模型;使用受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线、决策曲线评估模型的预测效能与临床效用。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 亚组临床资料比较 与预后良好亚组比较,预后不良亚组肺动脉高压分级Ⅲ级、合并高血压占比及 NLRP3、HMGB1、vWF 水平升高,治疗 1 周时 GOS 评分降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 2。

表 2 预后良好亚组与预后不良亚组临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data between the poor prognosis subgroup and the good prognosis subgroup of patients in the training set					
项 目		预后良好亚组(<i>n</i> = 156)	预后不良亚组(<i>n</i> = 51)	<i>t</i> /χ ² 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	103(66.03)	29(56.86)	1.397	0.237
	女	53(33.97)	22(43.14)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)		60.48±5.42	62.04±6.36	1.706	0.090
体质量指数($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)		23.89±2.12	24.51±2.78	1.452	0.151
吸烟史[例(%)]		98(62.82)	28(54.90)	1.012	0.314
高血压[例(%)]		30(19.23)	17(33.33)	4.356	0.037
糖尿病[例(%)]		37(23.72)	11(21.57)	0.100	0.752
COPD 病程($\bar{x}\pm s$, 年)		6.75±1.99	7.20±2.05	1.378	0.170
肺动脉高压分级[例(%)]	Ⅱ 级	122(78.21)	32(62.75)	4.823	0.028
	Ⅲ 级	34(21.79)	19(37.25)		
入院时肺动脉收缩压($\bar{x}\pm s$, mmHg)		42.48±4.21	43.14±4.67	0.941	0.348
控制性氧疗方法[例(%)]	鼻导管吸氧	85(54.49)	26(50.98)	0.190	0.663
	无创呼吸机吸氧	71(45.51)	25(49.02)		
治疗 1 周时 GOS 评分($\bar{x}\pm s$, 分)		4.22±0.41	3.94±0.47	4.017	<0.001
NLRP3($\bar{x}\pm s$, ng/L)		102.25±11.66	114.48±13.62	5.760	<0.001
HMGB1($\bar{x}\pm s$, ng/L)		6.84±1.10	7.36±1.05	2.975	0.003
vWF($\bar{x}\pm s$, %)		231.66±20.71	255.28±23.14	6.867	<0.001
Hb($\bar{x}\pm s$, g/L)		139.41±17.05	142.27±15.33	1.064	0.289
Alb($\bar{x}\pm s$, g/L)		34.18±3.31	33.30±3.47	1.630	0.105

2.2 2 亚组炎性相关指标及凝血标志物比较 与预后良好亚组比较,预后不良亚组 CRP、NLR、PLR、D-D、Fib 水平升高 ,AT-Ⅲ水平降低(*P*<0.05 或 *P*<0.01) ,见表 3。

表 3 预后良好亚组与预后不良亚组炎性相关指标及凝血标志物比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of inflammatory related indicators and coagulation markers between the poor prognosis subgroup and the good prognosis subgroup in the training set

指 标	预后良好亚组 (<i>n</i> = 156)	预后不良亚组 (<i>n</i> = 51)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
WBC(×10 ⁹ /L)	8.12±1.69	8.58±1.86	1.642	0.102
CRP(mg/L)	11.67±2.33	13.01±2.67	3.431	0.001
ESR(mm/h)	32.95±4.76	34.48±5.51	1.906	0.058
NLR	3.48±1.17	4.45±1.05	5.267	<0.001
PLR	162.88±20.41	179.61±16.34	5.320	<0.001
D-D(μg/L)	0.77±0.23	0.95±0.26	4.628	<0.001
Fib(g/L)	4.81±1.16	5.63±1.02	4.527	<0.001
TT(s)	18.28±1.85	17.76±1.73	1.761	0.080
APTT(s)	30.63±3.21	31.15±3.56	0.968	0.334
PT(s)	12.39±0.89	12.51±1.02	0.758	0.433
AT-Ⅲ(%)	72.34±8.63	65.51±6.79	5.152	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析 COPD 合并肺动脉高压患者预后的影响因素 以 COPD 合并肺动脉高压患者预后不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”) ,以上述 *P*<0.05 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:合并高血压、

PLR、NLRP3、HMGB1、D-D、vWF 水平升高是 COPD 合并肺动脉高压患者预后不良的独立危险因素,AT-Ⅲ水平、治疗 1 周时 GOS 评分高是独立保护因素(*P*<0.05) ,见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 COPD 合并肺动脉高压患者预后的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in COPD patients with pulmonary arterial hypertension

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
肺动脉高压Ⅲ级	0.509	0.636	0.641	0.423	1.664	0.478~5.790
合并高血压	1.390	0.652	4.547	0.033	4.016	1.119~14.412
CRP 高	0.064	0.134	0.229	0.632	1.066	0.819~1.388
NLR 高	0.455	0.290	2.450	0.118	1.576	0.892~2.784
PLR 高	0.037	0.014	7.100	0.008	1.037	1.010~1.066
NLRP3 高	0.067	0.023	8.875	0.003	1.069	1.023~1.118
HMGB1 高	0.536	0.266	4.065	0.044	1.710	1.015~2.880
D-D 高	2.270	1.139	3.971	0.046	9.679	1.038~90.243
Fib 高	0.187	0.309	0.364	0.547	1.205	0.657~2.210
AT-Ⅲ高	-0.086	0.038	5.054	0.025	0.918	0.851~0.989
vWF 高	0.052	0.015	11.675	0.001	1.054	1.023~1.086
治疗 1 周 GOS 评分高	-1.694	0.766	4.898	0.027	0.184	0.041~0.824

2.4 构建预测 COPD 合并肺动脉高压患者预后的列线图模型 将多因素 Logistic 回归分析筛选出的炎性因子(PLR、NLRP3、HMGB1)、凝血标志物(D-D、vWF、AT-Ⅲ)及其他主要变量(合并高血压),用 R 软件构建 COPD 合并肺动脉高压患者预后的列线图模型,见图 1。

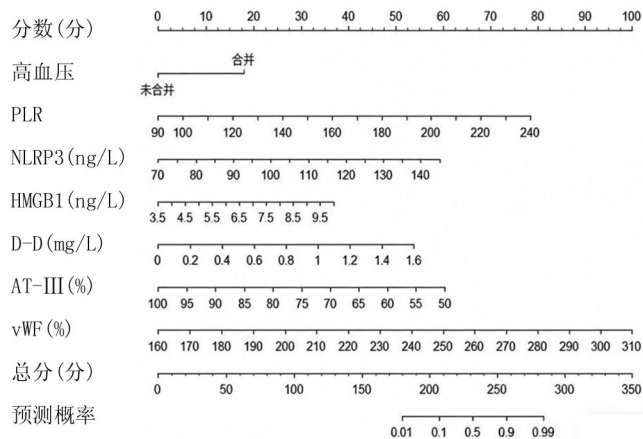


图 1 COPD 合并肺动脉高压患者预后的列线图模型

Fig.1 Nomogram model of prognosis for patients with COPD complicated with pulmonary arterial hypertension

2.5 列线图模型预测效能的验证 ROC 曲线分析显示,训练集与验证集曲线下面积分别为 0.937 (95%CI 0.903~0.970)、0.938 (95%CI 0.883~0.993),模型区分度良好,见图 2。校准曲线显示,训练集与验证集中的预测风险与实际风险一致性良好,模型校准度较好,见图 3。决策曲线显示,训练集与验证集中风险阈值概率范围分别在 0.01~0.89、0.01~1.00 时,模型可产生较高的临床净受益率,最大净受益率分别为 0.229、0.240,见图 4。进一步绘制训练集与验证集 GOS 评分的 ROC 曲线,结果显示,训练集的曲线下面积为 0.785 (95%CI 0.709~0.861),验证集的曲线下面积为 0.651 (95%CI 0.525~0.776),见图 5。预测效能均低于训练集与验证集列线图模型的预测效能,差异有统计学意义 ($Z/P=3.573/<0.001$ 、 $4.108/<0.001$)。

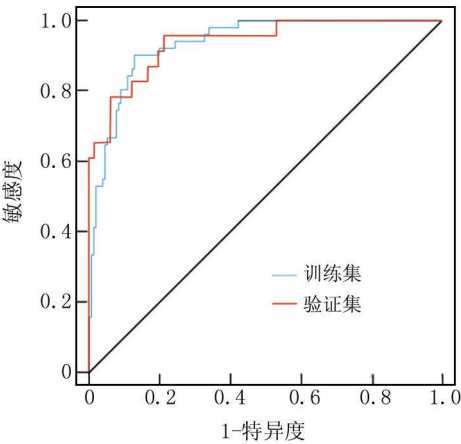
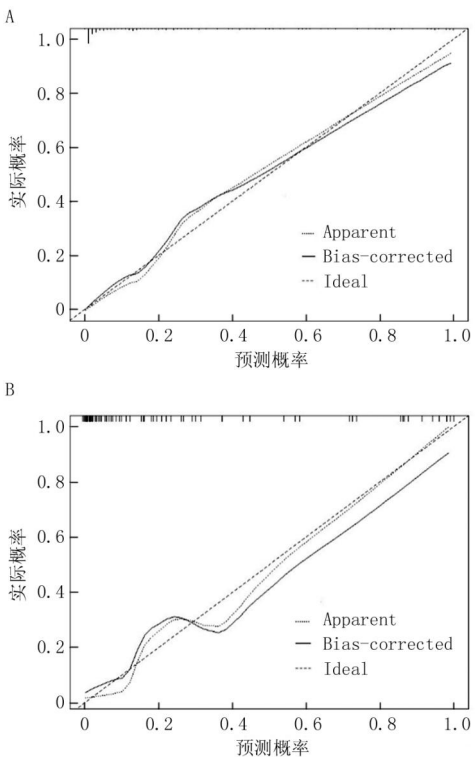


图 2 列线图模型的 ROC 曲线

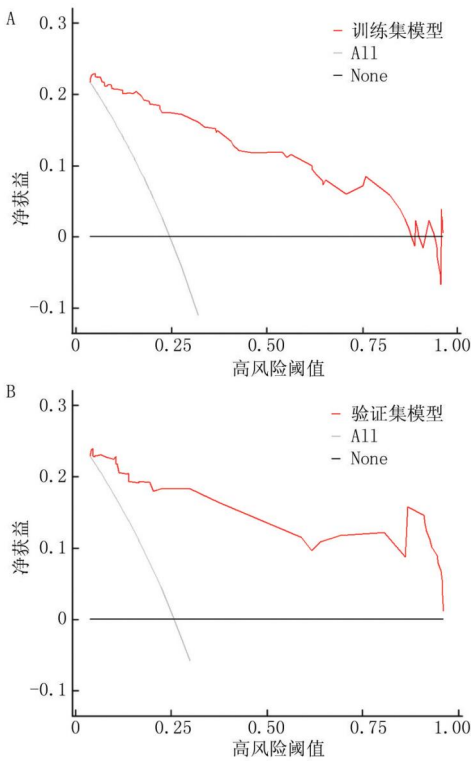
Fig.2 ROC curve of the nomogram model



注:A.训练集校准曲线;B.验证集校准曲线。

图 3 列线图模型的校准曲线

Fig.3 Calibration curve of the nomogram model



注:A.训练集决策曲线;B.验证集决策曲线。

图 4 列线图模型的决策曲线

Fig.4 Decision curve of the nomogram model

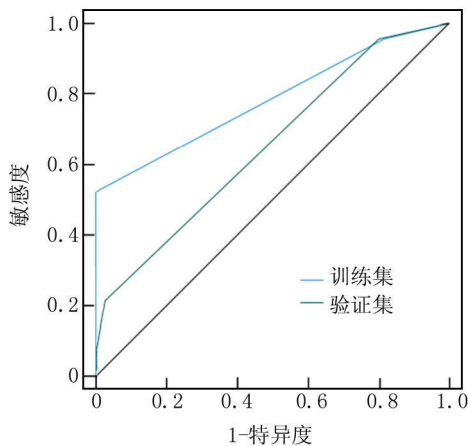


图 5 GOS 评分的 ROC 曲线

Fig.5 ROC curve of the GOS score

3 讨论

研究显示, COPD 患者肺动脉高压的患病率高达 50% 以上, 不仅会导致 COPD 病情急性加重, 还会损伤心、肺等多脏器功能, 引发全身多器官功能衰竭甚至病死等不良结局^[12]。当前, 对于 COPD 合并肺动脉高压患者, 临床普遍进行控制性氧疗、抗感染、祛痰平喘、扩张肺血管等对症治疗, 有助于减轻局部炎症反应, 扩张气道通畅度, 改善患者心肺功能。但黄爱霞等^[13]研究结果显示, 经对症支持治疗后, COPD 合并肺动脉高压患者的治疗总有效率(预后良好)仅为 79.33%, 部分患者治疗后病情非但无改善甚至加重, 短期预后不良风险极高。本研究结果显示, 训练集 207 例患者治疗 1 周时的预后良好率为 75.36%, 略低于上述既往研究结果, 考虑原因可能与本研究中患者疗效评估时间(治疗 1 周)较短有关。但总体而言, COPD 合并肺动脉高压患者短期预后不良风险较高, 明确影响患者预后的相关因素, 构建预测预后不良结局的列线图模型, 不仅有助于提升患者及医疗工作者对疾病的认知, 还有利于指导临床治疗方案的调整, 从而确保治疗效果, 促进疾病转归。

现有研究已经证实, COPD 合并肺动脉高压患者体内存在显著的炎症反应与凝血功能紊乱, 且与之相关的炎症相关指标及凝血标志物容易获取, 成本相对较低, 在患者病情与预后评估方面展现出较大优势^[14-15]。本研究基于炎症相关指标与凝血标志物, 通过多因素 Logistic 回归分析 COPD 合并肺动脉高压患者预后不良的影响因素, 结果显示, PLR、NLRP3、HMGB1、D-D、AT-III、vWF 水平均为 COPD 合并肺动脉高压患者预后不良的影响因素。

研究指出, 气道、肺血管与肺实质的持续性慢性炎

性反应是 COPD 合并肺动脉高压患者发病机制中最关键的一环, 而炎症反应主要分为固有免疫与特异性免疫, 其中介导特异性免疫作用最强的是 LYM^[16]。患者体内 PLR 异常升高时, 提示 LYM 数量相对减少, 可能会使其抗炎与免疫调节能力受到一定抑制, 无法有效清除患者体内炎性介质及异常细胞, 导致全身慢性炎症反应持续激活, 加剧肺血管平滑肌细胞与内皮细胞损伤, 驱动肺血管重塑, 促进疾病恶化^[17]。且 PLR 异常升高还提示 PLT 数量相对增加, 会释放大量血栓素 A2、PLT 衍生生长因子等物质, 诱导肺血管平滑肌细胞增殖与血管内皮损伤, 加重肺动脉高压程度, 同时促进局部微血栓形成, 阻塞肺循环, 进一步加重患者病情^[18]。另外, Mandel 等^[19]还发现, PLT 作为免疫细胞, 可招募调节性 T 细胞至肺部, 抑制机体免疫功能, 降低免疫系统对病菌及炎性介质的清除能力, 最终导致患者肺部炎症反应无法得到有效缓解, 肺损伤持续加重。因此, PLR 异常升高会激活机体炎症反应与凝血交叉通路, 促进炎症反应加重与血栓形成, 从而加重肺部病变程度, 并可能会引发多器官功能损伤, 最终促进患者病情恶化, 影响常规治疗效果, 增加患者预后不良风险。

研究指出, COPD 合并肺动脉高压患者因气道阻塞与肺泡通气不足, 机体会形成慢性缺氧状态^[20]。当 NLRP3 水平较高时, 低氧环境会诱导大量 NLRP3 活化, 活化后的 NLRP3 可通过自身催化裂解使 pro-caspase-1 加工成有活性的 caspase-1, 最终催化 pro-白介素-1 β 、pro-白介素-18 形成有促炎活性的白介素-1 β 、白介素-18 等细胞因子, 形成炎症风暴, 持续损伤气道与肺实质结构, 且可加重肺血管炎性浸润, 促进肺血管收缩与重塑, 导致患者病情恶化, 最终增加治疗难度及预后不良风险^[21]。另外, NLRP3 水平异常升高还会通过氧化应激反应诱导肺血管平滑肌细胞增殖与迁移, 同时促进成纤维细胞活化, 导致肺血管壁增厚与管腔狭窄, 显著增加肺循环阻力, 加重肺动脉高压程度, 最终引发心力衰竭及其他脏器功能损伤, 显著降低治疗效果, 增加预后不良风险^[22]。且黄爱霞等^[13]研究也指出, 治疗无效的 COPD 合并肺动脉高压患者外周血 NLRP3 水平显著高于治疗有效者, 且 Logistic 回归分析显示, NLRP3 水平升高是造成患者治疗效果较差的独立危险因素。本研究结果也与之相似, 提示 NLRP3 是影响 COPD 合并肺动脉高压患者预后的重要因素。

HMGB1 是一种高度保守的损伤相关分子模式蛋白, 在细胞损伤时会释放到细胞外, 导致血液循环中 HMGB1 水平异常升高。而异常升高的 HMGB1 可与 Toll 样受体与晚期糖基化终产物受体相结合, 触发核因子- κ B 信号通路, 促进促炎细胞因子释放, 加重

COPD 合并肺动脉高压患者肺部慢性炎症反应性损伤,促进血管重塑,进而促进病情恶化,增加治疗难度与患者预后不良风险^[23]。刘鹏军等^[24]研究也指出,伴肺动脉高压的 COPD 患者血清 HMGB1 水平显著高于健康体检者与单纯 COPD 患者,且随着肺动脉高压的持续加重,患者血清 HMGB1 水平也随之升高,分析原因,血清 HMGB1 水平升高可通过旁分泌与自分泌方式刺激肺血管平滑肌细胞增殖,导致血管中膜增厚,并能通过诱导成纤维细胞活化、分泌大量细胞外基质促进肺血管壁纤维化,进而加重患者病情。

D-D 是纤维蛋白降解产物,其水平升高提示机体内凝血与纤溶系统激活,可能会导致局部微血栓形成,直接阻塞肺小动脉,增加肺循环阻力,加速肺动脉高压病情进展及患者肺功能下降,进而增加治疗难度,导致患者预后不良^[25]。国外的一项队列研究还发现,D-D 水平升高促进血栓形成的过程中,还会释放凝血酶、PLT 活化因子等物质,激活炎症信号通路,诱导促炎细胞因子形成,进一步损伤肺血管内皮,破坏血管屏障完整性,增加血管通透性,促进炎症浸润与肺血管结构损伤,持续降低肺血管顺应性,加重右心室后负荷,最终引发心力衰竭及其他严重并发症,导致患者预后不良^[26]。

AT-Ⅲ是机体重要的抗凝物质,当 AT-Ⅲ水平异常降低时,可导致其活性下降,破坏机体凝血-抗凝血动态平衡,促进微血栓形成,堵塞局部血管,降低 COPD 合并肺动脉高压患者氧合能力,加重右心负荷,并导致常规抗凝、对症支持治疗无效,增加预后不良风险^[27]。李聪等^[28]也指出,AT-Ⅲ水平降低会激活内、外源性凝血途径,促使凝血酶、Xa 等关键凝血因子大量生成,降低 COPD 患者血管内皮细胞的抗血栓能力,加速肺部微小血栓形成,损伤患者呼吸功能,最终加重病情及预后不良风险。

vWF 是 PLT 黏附于内皮下的桥梁及 V Ⅲ因子的载体,正常情况下可保护凝血因子不受蛋白水解,并促使其有效定位于损伤部位,发挥止血作用。但 vWF 水平过高会介导大量 PLT 与内皮细胞、胶原纤维结合,并促进 PLT 之间相互聚集,形成微血栓堵塞肺血管,减少肺血管床面积,促进通气/血流比例失调,最终导致患者病情恶化与预后不良^[29]。且 vWF 还能通过调控血管平滑肌细胞增殖的方式促进肺动脉壁增厚与狭窄,降低肺血管顺应性,加重右心负荷,促进心功能恶化,最终导致多器官功能障碍,增加预后不良风险。

本研究中 Logistic 回归分析结果还显示,合并高血压、治疗 1 周时 GOS 评分也是影响 COPD 合并肺动脉高压患者预后的相关因素,这可能是因为,COPD 合并肺动脉高压患者本就存在肺血管阻力升高,而合并高血

压的患者较高的血压水平又会进一步增加体循环血管阻力,间接加重肺血管压力与右心室负荷,使心脏代偿能力快速下降,最终使患者病情在短时间内持续加重,导致常规治疗无效,增加预后不良风险;GOS 评分则是评估预后的关键指标,其值越低则表示患者预后越差。

目前,临床针对 COPD 合并肺动脉高压患者的预后预测仍以单一维度的基础指标为主导,且相关指标多重临床表象,轻病理本质,虽具备基础预测效能,但无法全面反映患者病理生理状态,导致预测效能有限。而炎症反应与凝血功能紊乱作为 COPD 合并肺动脉高压发生发展的核心病理机制,贯穿疾病全程,相关指标不仅能精准反映疾病早期进展信号,更能全面体现患者病理生理状态,基于上述两个维度构建患者预后的预测模型,可从根本上弥补现有单一维度预测指标的缺陷。对此,本研究基于炎症相关指标与凝血标志物构建 COPD 合并肺动脉高压患者预后的列线图模型,具有良好的区分度、校准度与临床应用价值。为进一步凸显模型优势,本研究绘制传统预后评估指标 GOS 评分的 ROC 曲线,并与模型的 ROC 曲线进行比较,结果发现,列线图模型曲线下面积显著高于 GOS 评分,这一关键结果不仅证实了模型在预测 COPD 合并肺动脉高压患者预后不良方面的优越性,更打破了传统单一评分系统的预测局限,有助于指导临床决策,促进患者预后改善。

4 结 论

基于炎症相关指标与凝血标志物构建的列线图模型对 COPD 合并肺动脉高压患者预后具有较好预测效能与实用性。但本研究仍存在一定局限性,如本研究为回顾性设计,可能存在病例的选择偏倚;另外,本研究随访时间仅为 1 周,尚未覆盖患者长期预后情况(如 1 年内再入院、病死等),无法验证模型在患者长期预后预测中的有效性,未来还需通过多中心样本、前瞻性研究方法,延长随访时间,进一步验证模型的预测效能。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张晓宏:研究设计、数据收集、论文撰写;郭琴琴:数据整理、统计学分析;苏林:论文修订、文献检索;成孟瑜:研究指导、终稿审定

参考文献

- [1] Nathan SD, Argula R, Trivieri MG, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension associated with COPD: PERFECT study results [J]. *Eur Respir J*, 2024, 63(6): 2400172. DOI: 10.1183/13993003.00172-2024.
- [2] 郭婉婷, 李颖, 刘海玲, 等. 右心房功能参数与慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者预后的相关性[J]. *中国医师进修杂志*, 2024, 47(2): 185-188. DOI: 10.3760/cma.j.cn115455-20230410-00353.
- [3] 李佳霖, 刘雅琼, 冀鹏磊, 等. 实验室衰弱指数及格拉斯哥预后评

- 分对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者预后的预测价值[J].中国医药导报, 2025, 22(2): 30-34, 44. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2025.02.06.
- [4] Zhou D, Liu C, Wang L, et al. Prediction of clinical risk assessment and survival in chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension[J]. Clin Transl Med, 2024, 14(6): 1702. DOI: 10.1002/ctm2.1702.
- [5] Huang H, Yang L. Research progress of inflammatory factors in chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension at high altitude[J]. Altern Ther Health Med, 2023, 29(8): 689-693.
- [6] Rastoder E, Kamstrup P, Hedsund C, et al. Thrombelastography and conventional coagulation markers in chronic obstructive pulmonary disease; A prospective paired-measurements study comparing exacerbation and stable phases[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(4): 2051. DOI: 10.3390/ijms25042051.
- [7] Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, et al. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry[J]. Chest, 2013, 144(1): 160-168. DOI: 10.1378/chest.12-2417.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210109-00031.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(1): 11-51. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201008-02778.
- [10] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判定标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 129-130.
- [11] Hsu KY, Lin JR, Lin MS, et al. The modified Medical Research Council dyspnoea scale is a good indicator of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Singapore Med J, 2013, 54(6): 321-327. DOI: 10.11622/smedj.2013125.
- [12] Heresi GA, Dean BB, Castillo H, et al. Identifying patients with group 3 pulmonary hypertension associated with COPD or ILD using an administrative claims database[J]. Lung, 2022, 200(2): 187-203. DOI: 10.1007/s00408-022-00521-6.
- [13] 黄爱霞, 潘天宇, 高扬, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者外周血 NLRP3 炎症小体水平变化及意义[J]. 老年医学与保健, 2025, 31(3): 725-730. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2025.03.021.
- [14] Ye C, Yuan L, Wu K, et al. Association between systemic immune-inflammation index and chronic obstructive pulmonary disease; A population-based study[J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1): 295. DOI: 10.1186/s12890-023-02583-5.
- [15] Reid BE, DiGiuseppe S, Akbarian-Tefaghi H. Elevated D-dimer levels in the exacerbation of end-stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with hypercapnia[J]. Cureus, 2025, 17(2): 113-116. DOI: 10.7759/cureus.79574.
- [16] Lan CC, Su WL, Yang MC, et al. Predictive role of neutrophil-percentage-to-albumin, neutrophil-to-lymphocyte and eosinophil-to-lymphocyte ratios for mortality in patients with COPD; Evidence from NHANES 2011-2018[J]. Respiriology, 2023, 28(12): 1136-1146. DOI: 10.1111/resp.14589.
- [17] Zhang S, Sun P. Correlations of platelet-to-lymphocyte ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio and acute physiology, and chronic health evaluation II score with prognosis of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory failure[J]. Am J Transl Res, 2024, 16(8): 3751-3758. DOI: 10.62347/ENAP1762.
- [18] Chen L, Bai Q, Tang R, et al. GP IIb/IIIa-ICAM-1-mediated platelet-endothelial adhesion exacerbates pulmonary hypertension[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2025, 73(3): 383-395. DOI: 10.1165/rcmb.2024-0438OC.
- [19] Mandel J, Casari M, Stepanyan M, et al. Beyond hemostasis; Platelet innate immune interactions and thromboinflammation[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3868. DOI: 10.3390/ijms23073868.
- [20] Tian Z, Cen L. Interaction of biochemical processes between chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary arterial hypertension (PAH), and coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. Pol J Microbiol, 2023, 72(2): 143-154. DOI: 10.33073/pjm-2023-015.
- [21] Al-Qazazi R, Lima PDA, Prisco SZ, et al. Macrophage-NLRP3 activation promotes right ventricle failure in pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 206(5): 608-624. DOI: 10.1164/rccm.202110-2274OC.
- [22] Ma C, Liao K, Wang J, et al. L-Arginine, as an essential amino acid, is a potential substitute for treating COPD via regulation of ROS/NLRP3/NF- κ B signaling pathway[J]. Cell Biosci, 2023, 13(1): 152. DOI: 10.1186/s13578-023-00994-9.
- [23] Lawal OS, Niihori M, James J, et al. The critical role of HMGB1Cys106 in regulating sex-specific p53 signaling in pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2025, 73(3): 396-414. DOI: 10.1165/rcmb.2024-0296OC.
- [24] 刘鹏军, 雷荣, 刘宏伟. 伴肺动脉高压的慢性阻塞性肺疾病患者的血清炎性因子水平变化及意义[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2020, 15(3): 315-318. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2020.03.018.
- [25] Husebo GR, Gabazza EC, D'Alessandro Gabazza C, et al. Coagulation markers as predictors for clinical events in COPD[J]. Respiriology, 2021, 26(4): 342-351. DOI: 10.1111/resp.13971.
- [26] Kim JS, Anderson MR, Bernstein EJ, et al. Associations of D-dimer with computed tomographic lung abnormalities, serum biomarkers of lung injury, and forced vital capacity; MESA lung study[J]. Ann Am Thorac Soc, 2021, 18(11): 1839-1848. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202012-1557OC.
- [27] Bergantini L, d'Alessandro M, Cameli P, et al. Antithrombin III as predictive indicator of survival in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients treated with nintedanib; A preliminary study[J]. Intern Med J, 2021, 51(5): 705-711. DOI: 10.1111/imj.14768.
- [28] 李聪, 彭艳艳. 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发呼吸衰竭患者血浆抗凝血酶Ⅲ、组织型纤溶酶原激活物和纤溶酶原激活物抑制物-1 水平变化及临床意义[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(6): 540-545. DOI: 10.7683/xyxyxb.2021.06.009.
- [29] Manz XD, Szulcek R, Pan X, et al. Epigenetic modification of the von Willebrand factor promoter drives platelet aggregation on the pulmonary endothelium in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(7): 806-818. DOI: 10.1164/rccm.202109-2075OC.

(收稿日期: 2025-12-03)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.011

论著 · 临床

血清 TSP-4、Podxl 在糖尿病下肢动脉硬化闭塞症中的表达及与病情程度的相关性

王芳,王文娟,王敏,李钰娇,师伟



基金项目: 青海省卫生健康系统指导性计划(2022-wjzdx-21)

作者单位: 810000 西宁,青海省中医院检验科(王芳、王敏、李钰娇、师伟),内分泌科(王文娟)

通信作者: 师伟, E-mail: 18997238602@163.com

【摘要】 目的 探讨血清血小板反应蛋白-4(TSP-4)、足萼糖蛋白(Podxl)在糖尿病下肢动脉硬化闭塞症(LEASO)中的表达及与病情程度的相关性。**方法** 选取2021年1月—2024年9月青海省中医院内分泌科收治的糖尿病 LEASO 患者 100 例(LEASO 组),按照 1:1 比例选取同期收治的单纯糖尿病患者 100 例(非 LEASO 组),根据 Fontaine 分期将糖尿病 LEASO 患者分为 Fontaine 分期 I ~ II 期亚组(58 例)和 III ~ IV 期亚组(42 例)。采用酶联免疫吸附法检测血清 TSP-4、Podxl 水平;多因素 Logistic 回归分析糖尿病 LEASO 患者病情程度的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TSP-4、Podxl 水平对糖尿病 LEASO 患者的诊断价值及对 Fontaine 分期 III ~ IV 期的预测价值。**结果** LEASO 组血清 TSP-4、Podxl 水平高于非 LEASO 组($t/P=9.657/<0.001$ 、 $11.720/<0.001$);Fontaine 分期 III ~ IV 期亚组血清 TSP-4、Podxl 水平高于 I ~ II 期亚组($t/P=5.346/<0.001$ 、 $6.256/<0.001$);多因素 Logistic 回归分析显示, HbA_{1c} 高、TSP-4 高、Podxl 高为糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期 III ~ IV 期的独立危险因素[$OR(95\% CI)=3.066(1.313 \sim 7.159)$ 、 $3.251(1.425 \sim 7.416)$ 、 $1.112(1.049 \sim 1.180)$], 踝肱指数(ABI)高为独立保护因素[$OR(95\% CI)=0.451(0.282 \sim 0.722)$];ROC 曲线分析显示,血清 TSP-4、Podxl 及二者联合诊断糖尿病 LEASO 的曲线下面积(AUC)分别为 0.833、0.841、0.935,二者联合优于各自单独诊断($Z/P=4.372/<0.001$ 、 $3.778/<0.001$);血清 TSP-4、Podxl 水平及二者联合预测糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期 III ~ IV 期的 AUC 分别为 0.788、0.798、0.877,二者联合优于各自单独预测($Z/P=2.450/0.015$ 、 $1.996/0.047$)。**结论** 糖尿病 LEASO 患者血清 TSP-4、Podxl 水平升高,且与病情程度加重有关,血清 TSP-4、Podxl 水平联合检测对糖尿病 LEASO 诊断和病情评估具有较高价值。

【关键词】 糖尿病;下肢动脉硬化闭塞症;血小板反应蛋白-4;足萼糖蛋白;病情程度;相关性

【中图分类号】 R587.1;R543.5

【文献标识码】 A

The expression of serum TSP-4 and Podxl in diabetic lower extremity arteriosclerosis obliterans and its correlation with disease severity Wang Fang*, Wang Wenjuan, Wang Min, Li Yujiao, Shi Wei.* Department of Laboratory Medicine, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qinghai, Xining 810000, China

Funding program: Guidance Program of Qinghai Provincial Health and Wellness System (2022-wjzdx-21)

Corresponding author: Shi Wei, E-mail: 18997238602@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of serum thrombospondin-4 (TSP-4) and podocalyxin (Podxl) in diabetic lower extremity arteriosclerosis obliterans (LEASO) and its correlation with disease severity.**Methods** A total of 100 patients with diabetic LEASO (LEASO group) admitted to the Department of Endocrinology, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2021 to September 2024 were selected, and 100 patients with diabetes alone (non-LEASO group) were matched during the same period at a 1:1 ratio. According to the Fontaine staging system, the diabetic LEASO patients were further divided into a Fontaine stage III - IV subgroup ($n=42$) and a Fontaine stage I - II subgroup ($n=58$). Serum TSP-4 and Podxl levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Multivariate unconditional Logistic regression analysis was used to analyze the relationship between serum TSP-4, Podxl levels and the severity of diabetic LEASO. ROC curve analysis was applied to evaluate the diagnostic value of serum TSP-4 and Podxl for diabetic LEASO and their ability to assess Fontaine stage III - IV.**Results** Serum TSP-4 and Podxl levels in the LEASO group were significantly higher than those in the non-LEASO group ($t/P=9.657/<0.001$, $11.720/<0.001$). Compared with the Fontaine stage I - II subgroup, the Fontaine stage III - IV subgroup showed elevated serum TSP-4 and Podxl levels ($t/P=5.346/<0.001$, $6.256/<$

0.001). High HbA_{1c}, high TSP-4, and high Podxl were identified as independent risk factors for Fontaine stage III – IV in diabetic LEASO patients, while a high ankle-brachial index was an independent protective factor [*OR*(95% *CI*)=3.066 (1.313–7.159), 3.251 (1.425–7.416), 1.112 (1.049–1.180), 0.451 (0.282–0.722)]. The AUC values of serum TSP-4, Podxl, and their combination for predicting diabetic LEASO were 0.833, 0.841, and 0.935, respectively. The combined model was superior to either biomarker alone (*Z*/*P*=4.372/<0.001, 3.778/<0.001). For evaluating Fontaine stage III – IV in diabetic LEASO patients, the AUC values of serum TSP-4, Podxl, and their combination were 0.788, 0.798, and 0.877, respectively. The combined model showed a higher AUC than TSP-4 or Podxl alone (*Z*/*P*=2.450/0.015, 1.996/0.047). **Conclusion** Serum TSP-4 and Podxl levels are elevated in patients with diabetic LEASO and are associated with disease severity. The combination of serum TSP-4 and Podxl has high diagnostic and evaluative value for diabetic LEASO.

【Key words】 Diabetes mellitus; Lower extremity arteriosclerosis obliterans; Thrombospondin-4; Podocalyxin; Disease severity; Correlation

糖尿病是以高糖为特征的代谢性疾病,其中 95% 以上为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) [1-2]。糖尿病足溃疡是糖尿病患者下肢非外伤性截肢和死亡的重要原因,其中下肢动脉硬化闭塞症 (lower extremity arteriosclerosis obliterans, LEASO) 是引发糖尿病足的主要因素 [3-4]。因此,及时诊断和评估糖尿病 LEASO 非常重要。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是 LEASO 发生的根本原因 [5]。血小板反应蛋白-4 (thrombospondin-4, TSP-4) 一种细胞外基质糖蛋白,能通过激活炎症反应促进 AS 形成 [6]。Yazman 等 [7] 报道,血清 TSP-4 水平升高有助于外周动脉疾病早期诊断。足萼糖蛋白 (podocalyxin, Podxl) 是一种细胞黏附分子,能通过炎症反应和血管内皮损伤促进 AS 形成 [8]。Shoji 等 [9] 研究指出,血清 Podxl 可能作为 AS 的新型生物标志物。本研究旨在探讨血清 TSP-4、Podxl 在糖尿病 LEASO 中的表达及与病情程度的相关性,以期为指导糖尿病 LEASO 防治提供更多的依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2024 年 9 月青海省中医院内分泌科收治的糖尿病 LEASO 患者 100 例 (LEASO 组),其中男 65 例,女 35 例;年龄 30 ~ 88 (65.14±11.88) 岁;体质指数 (BMI) 21.67 ~ 29.83 (25.29±1.73) kg/m²;糖尿病病程 27 ~ 189 (99.07±34.61) 月;吸烟史 34 例,饮酒史 20 例;高血压 32 例,高脂血症 22 例。按照 1 : 1 比例选取同期收治的单纯糖尿病患者 100 例 (非 LEASO 组),其中男 61 例、女 39 例;年龄 24 ~ 81 (64.36±8.93) 岁;体质指数 21.22 ~ 29.36 (25.12±1.63) kg/m²;糖尿病病程 12 ~ 125 (98.14±32.49) 月。2 组性别、年龄、体质指数、糖尿病病程比较,差异无统计学意义 (*P*>0.05),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (S2020-050-03 号),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①年龄>18 岁;②有完整的临床资料;③T2DM 符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》[2] 诊断标准;④LEASO 符合《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》[10] 诊断标准。(2) 排除标准:①伴多囊卵巢综合征、性腺功能异常、甲状腺异常等其他内分泌疾病者;②其他糖尿病类型;③恶性肿瘤患者;④合并感染或炎症性疾病;⑤高血糖高渗透压状态、乳酸酸中毒、糖尿病酮症酸中毒等糖尿病急性并发症患者;⑥血液系统疾病者;⑦终末期疾病患者;⑧精神病患者;⑨自身免疫性疾病或近 1 个月内使用免疫制剂。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集患者性别、年龄、BMI、糖尿病病程、吸烟史、饮酒史、合并症、空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、踝肱指数 (ABI) 等。

1.3.2 血清 TSP-4、Podxl 水平检测:收集所有患者空腹肘静脉血液 4 ml,离心留取上层血清后,采用酶联免疫吸附法检测 TSP-4 (上海彩佑实业有限公司试剂盒,货号:YS06902B)、Podxl (无锡市东林科技发展有限责任公司试剂盒,货号:DLR-PCX-Hu) 水平。

1.3.3 Fontaine 分期:通过 Fontaine 分期评估糖尿病 LEASO 患者病情程度。I 期为无症状;II a 期为轻度间歇性跛行;II b 期为中~重度间歇性跛行;III 期为静息痛;IV 期为组织溃疡、坏疽 [10]。根据 Fontaine 分期将糖尿病 LEASO 患者分为 Fontaine 分期 I ~ II 期亚组 (58 例) 和 III ~ IV 期亚组 (42 例)。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数/构成比 (%) 表示,比较采用 χ^2 检验;多因素 Logistic 回归分析糖尿病 LEASO 患者病情程度的影响因素;受试者工作特征 (ROC) 曲线

分析血清 TSP-4、Podxl 水平对糖尿病 LEASO 患者的诊断价值及对 Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 TSP-4、Podxl 水平比较 LEASO 组血清 TSP-4、Podxl 水平高于非 LEASO 组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 非 LEASO 组与 LEASO 组糖尿病患者血清 TSP-4、Podxl 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of serum TSP-4 and Podxl levels between the LEASO group and the non-LEASO group

组 别	例数	TSP-4	Podxl
非 LEASO 组	100	3.17±0.94	9.40±4.07
LEASO 组	100	4.49±1.00	23.94±11.72
<i>t</i> 值		9.657	11.720
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同 Fontaine 分期糖尿病 LEASO 患者临床资料比较 与 Fontaine 分期Ⅰ~Ⅱ期亚组比较,Ⅲ~Ⅳ期亚组高血压比例及 FPG、HbA_{1c}、LDL-C、TSP-4、Podxl 水平升高,ABI 降低($P<0.05$ 或 0.01),见表 2。

表 2 Ⅰ~Ⅱ期亚组与Ⅲ~Ⅳ期亚组糖尿病 LEASO 患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data in diabetic LEASO patients with different disease severities

项 目	Ⅰ~Ⅱ期亚组 (<i>n</i> = 58)	Ⅲ~Ⅳ期亚组 (<i>n</i> = 42)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			0.455	0.500
男	39(67.24)	26(61.90)		
女	19(32.76)	16(38.10)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	63.31±13.57	67.67±8.58	1.963	0.053
糖尿病病程($\bar{x}\pm s$, 月)	95.84±37.57	103.52±49.73	0.880	0.381
吸烟史[例(%)]	16(27.59)	18(42.86)	2.532	0.112
饮酒史[例(%)]	9(15.52)	11(26.19)	1.734	0.186
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m^2)	25.04±1.94	25.64±1.34	1.802	0.075
合并症[例(%)]				
高血压	14(24.14)	18(42.86)	3.923	0.048
高脂血症	11(18.97)	11(26.19)	0.741	0.389
FPG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	8.84±0.98	9.60±1.63	2.688	0.009
HbA _{1c} ($\bar{x}\pm s$, %)	6.02±0.66	6.52±0.86	3.264	0.002
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	5.09±1.64	5.58±1.40	1.548	0.125
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.92±0.63	2.08±0.61	1.239	0.218
HDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.15±0.28	1.11±0.27	0.709	0.480
LDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.78±0.66	3.14±0.46	3.064	0.003
ABI($\bar{x}\pm s$)	0.83±0.14	0.70±0.22	3.323	0.001
TSP-4($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	4.09±0.94	5.05±0.79	5.346	<0.001
Podxl($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	18.34±8.53	31.68±12.79	6.256	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析糖尿病 LEASO 患者病情程度的影响因素 以糖尿病 LEASO 患者病情程度(Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期/Ⅰ~Ⅱ期 = 1/0) 为因变量,以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示: HbA_{1c} 高、TSP-4 高、Podxl 高为糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期的独立危险因素,ABI 高为独立保护因素($P<0.05$ 或 0.01),见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析糖尿病 LEASO 患者病情程度的影响因素

Tab.3 Unconditional Logistic regression analysis of risk factors for disease severity in diabetic LEASO patients

项 目	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
高血压	0.677	0.673	1.012	0.314	1.968	0.526~7.363
FPG 高	0.365	0.241	2.287	0.130	1.441	0.898~2.312
HbA _{1c} 高	1.120	0.433	6.703	0.010	3.066	1.313~7.159
LDL-C 高	0.875	0.475	3.385	0.066	2.398	0.944~6.089
ABI 高	-0.796	0.240	11.014	0.001	0.451	0.282~0.722
TSP-4 高	1.179	0.421	7.850	0.005	3.251	1.425~7.416
Podxl 高	0.107	0.030	12.682	<0.001	1.112	1.049~1.180

2.4 血清 TSP-4、Podxl 水平对糖尿病 LEASO 的诊断价值 绘制血清 TSP-4、Podxl 水平诊断糖尿病 LEASO 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 TSP-4、Podxl 及二者联合诊断糖尿病 LEASO 的 AUC 分别为 0.833、0.841、0.935,二者联合优于各自单独诊断($Z/P=4.372/<0.001$ 、 $3.778/<0.001$),见表 4、图 1。

表 4 血清 TSP-4、Podxl 水平对糖尿病 LEASO 的诊断价值

Tab.4 Diagnostic value of serum TSP-4 and Podxl levels for diabetic LEASO

指 标	<i>Cut-off</i>	<i>AUC</i>	95% <i>CI</i>	敏感度	特异度	约登指数
TSP-4	4.16 $\mu\text{g/L}$	0.833	0.768~0.880	0.752	0.787	0.539
Podxl	20.38 $\mu\text{g/L}$	0.841	0.782~0.893	0.711	0.889	0.600
二者联合		0.935	0.885~0.964	0.813	0.909	0.722

2.5 血清 TSP-4、Podxl 水平对糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期的预测价值 绘制血清 TSP-4、Podxl 水平预测糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期的 ROC 曲线,并计算 AUC,结果显示:血清 TSP-4、Podxl 水平及二者联合预测糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期的 AUC 分别为 0.788、0.798、0.877,二者联合优于各自单独预测($Z/P=2.450/0.015$ 、 $1.996/0.047$),见表 5、图 2。

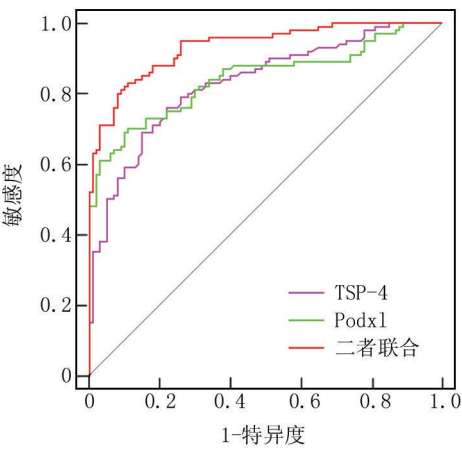


图 1 血清 TSP-4、Podxl 水平诊断糖尿病 LEASO 的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curve of serum TSP-4 and Podxl levels for the diagnosis of diabetic LEASO

表 5 血清 TSP-4、Podxl 水平对糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期的预测价值

Tab.5 Evaluation value of serum TSP-4 and Podxl levels for Fontaine stage Ⅲ-Ⅳ in patients with diabetic LEASO

指 标	Cut-off	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
TSP-4	4.75 μg/L	0.788	0.695~0.863	0.905	0.586	0.491
Podxl	29.16 μg/L	0.798	0.706~0.873	0.881	0.638	0.519
二者联合		0.877	0.795~0.935	0.786	0.811	0.597

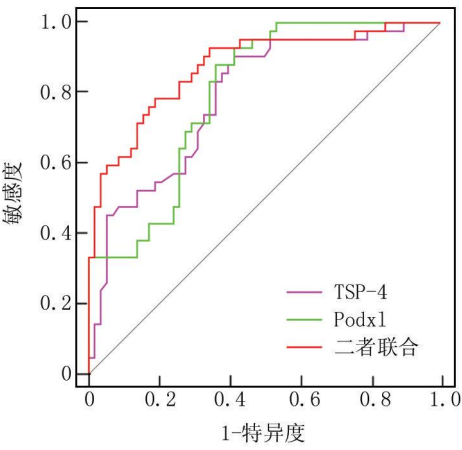


图 2 血清 TSP-4、Podxl 水平评估糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of serum TSP-4 and Podxl levels for evaluating Fontaine stage Ⅲ-Ⅳ in patients with diabetic LEASO

3 讨 论

糖尿病 LEASO 早中期阶段 (Fontaine 分期 I ~ II 期) 病变尚可逆, 通过药物和生活方式干预能延缓病

变进展, 避免静息痛和溃疡、坏疽发生, 晚期阶段 (Fontaine 分期 III ~ IV 期) 已经发生严重肢体缺血、溃疡、坏疽, 最终需要截肢, 并增加多种心脑血管疾病风险, 严重威胁患者生命健康^[11-13]。因此, 早期识别糖尿病 LEASO 和评估其病情程度是改善其预后的关系。ABI 是目前筛查糖尿病 LEASO 的主要工具, 但其可能因动脉钙化或弹性降低等导致假阳性升高, 且对早中期 LEASO 的识别准确性较低^[10]。因此迫切需要寻找可以在早期识别糖尿病 LEASO 及病情程度的新生物标志物。

AS 参与糖尿病 LEASO 的发生发展, 涉及炎症反应、血管内皮损伤、新生血管生成、氧化应激、血管平滑肌细胞增殖迁移、胰岛素抵抗、脂质代谢异常等多种机制^[14]。TSP-4 是一种大分子糖蛋白, 广泛参与细胞间的相互作用、信号传导及血管病理过程^[6]。Frolova 等^[15]首次在小鼠 AS 病变中发现 TSP-4 大量表达, 敲除 TSP-4 后能通过减少血管内皮细胞上黏附分子表达和单核细胞趋化蛋白-1、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) 表达, 抑制血管炎性反应来减轻 AS。在高脂饮食诱导小鼠 AS 模型中, 敲除 TSP-4 可减少内膜中巨噬细胞浸润, 上调 TSP-4 能促进巨噬细胞对血管平滑肌细胞的黏附, 促进 AS 形成^[16]。另一项实验中, 上调 TSP-4 也能增强人和小鼠巨噬细胞的黏附能力, 从而诱导 AS 中巨噬细胞积累, 促进血管壁炎症反应^[17]。这说明 TSP-4 与 AS 密切相关。Yazman 等^[7]指出, 血清 TSP-4 水平可作为外周动脉疾病的辅助诊断指标。但关于血清 TSP-4 水平对糖尿病 LEASO 患者的临床意义尚未可知。本研究中, 糖尿病 LEASO 患者血清 TSP-4 水平升高, Fontaine 分期 III ~ IV 期患者血清 TSP-4 水平进一步升高, 是糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期 III ~ IV 期的独立危险因素, 这说明血清 TSP-4 水平升高与糖尿病 LEASO 发生及病情加重有关。其机制可能为 TSP-4 能增加黏附分子和单核细胞趋化蛋白-1、p38MAPK 等促炎因子表达, 损伤血管内皮功能促进 AS 形成, 从而导致糖尿病 LEASO 发生和病情加重^[15]。同时, TSP-4 促进巨噬细胞向炎性表型转换, 并增强巨噬细胞黏附血管内皮细胞和血管平滑肌细胞的作用, 通过血管内皮损伤、血管平滑肌细胞增殖和迁移来促进 AS 形成, 增加糖尿病 LEASO 发生风险并导致病变加重^[16-18]。

Podxl 是最初在肾小球足细胞中发现并具有维持足突形态和肾小球滤过功能的跨膜蛋白, 当足细胞受损时能从囊泡状结构或微绒毛中释放出来, 常被作为糖尿病肾病的早期标志物^[19]。近年研究发现, Podxl

还在血管内皮中广泛表达,尤其是微血管内皮细胞,并参与血管内皮功能调控^[8]。Li 等^[20]通过氧化型低密度脂蛋白处理人主动脉血管平滑肌细胞发现 Podxl 高表达,受到微小 RNA-125b 的靶向调控,微小 RNA-125b 能靶向 Podxl 来抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移,从而抑制闭塞性动脉硬化。Bai 等^[21]研究显示,Podxl 在氧化型低密度脂蛋白建立的人冠状动脉内皮细胞中高表达,下调 Podxl 能减轻内皮细胞炎性反应,从而抑制 AS。Liang 等^[22]研究显示,下调 Podxl 可以减少 AS 小鼠动脉内皮细胞炎性反应和斑块负荷。这说明 Podxl 与 AS 密切相关。故推测血清 Podxl 水平可能与糖尿病 LEASO 有关。本研究中,糖尿病 LEASO 患者血清 Podxl 水平升高,Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期患者血清 Podxl 水平进一步升高,是糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期的独立危险因素,这说明血清 Podxl 水平升高与糖尿病 LEASO 发生及病情加重有关。El-Ashmawy 等^[23]研究也指出,T2DM 患者血清 Podxl 水平升高与外周动脉疾病发生相关。其机制可能为 Podxl 能通过上调细胞间黏附分子 1、钙黏蛋白等诱导血管平滑肌细胞增殖和迁移,促进 AS 形成而增加糖尿病 LEASO 风险,并导致病情程度加重^[20]。Podxl 升高能激活 p38MAPK、核因子- κ B 等炎性信号通路,增加促炎细胞因子表达,加重炎性反应对血管内皮的损伤和炎性死亡,从而促进 AS 形成,导致糖尿病 LEASO 发生和病情加重^[21-22]。

本研究还发现,HbA_{1c}和 ABI 与糖尿病 LEASO 患者病情程度独立相关。考虑是 HbA_{1c}升高反映糖尿病患者长期血糖控制不佳,长期高血糖可加剧 AS 形成而促进 LEASO 的进展^[24];ABI 升高反映下肢血流更好,说明动脉硬化更轻,因此病情程度更轻^[25]。本研究 ROC 曲线显示,血清 TSP-4、Podxl 水平联合诊断糖尿病 LEASO 的 AUC 及评估糖尿病 LEASO 患者 Fontaine 分期Ⅲ~Ⅳ期的 AUC 均大于血清 TSP-4、Podxl 水平单独诊断与评估。这说明血清 TSP-4、Podxl 水平有助于糖尿病 LEASO 诊断和病情评估,且联合检测血清 TSP-4、Podxl 水平能提升诊断和评估价值。

4 结 论

综上所述,血清 TSP-4、Podxl 水平升高与糖尿病 LEASO 发生及病情加重有关,二者联合对糖尿病 LEASO 诊断和病情评估的价值较高。但由于研究设计仍有局限性,本研究无法证明血清 TSP-4、Podxl 水平变化与糖尿病 LEASO 发生发展的因果关系,未来还需进一步实验证实;同时本研究样本量较小可能影响统计的代表性,未来还需多中心研究进一步验证本研

究结果。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王芳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王文娟:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;王敏:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;李钰娇:进行统计学分析;师伟:论文审核

参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 37 (1): 109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].*中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [3] 孙佳,高倩,周燕,等.糖尿病足溃疡截肢患者预后预测模型的构建与评估[J].*疑难病杂志*, 2023, 22(3): 284-288, 293. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.03.011.
- [4] 中国老年医学学会烧伤分会,中华医学会烧伤外科学分会,中国医师协会创面修复专业委员会.糖尿病足溃疡合并下肢血管病变的外科诊疗全国专家共识(2024 版)[J].*中华烧伤与创面修复杂志*, 2024, 40(3): 206-220. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20231122-00202.
- [5] Komai H. Vascular disease and diabetes[J]. *Ann Vasc Dis*, 2024, 17(2): 109-113. DOI: 10.3400/avd.ra.24-00010.
- [6] Genaro K, Luo ZD. Pathophysiological roles of thrombospondin-4 in disease development[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2024, 155 (Pt B): 66-73. DOI: 10.1016/j.semedb.2023.06.007.
- [7] Yazman S, Depboyu BC, Saruhan E, et al. New biomarkers (endocan, interleukin-17, and thrombospondin-4) for the diagnosis, assessment of severity, and follow-up of peripheral arterial disease [J]. *Angiology*, 2023, 74 (7): 631-639. DOI: 10.1177/00033197231166492.
- [8] Le Tran N, Wang Y, Nie G. Podocalyxin in normal tissue and epithelial cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(12): 2863. DOI: 10.3390/cancers13122863.
- [9] Shoji M, Takemoto M, Kobayashi K, et al. Serum podocalyxin levels correlate with carotid intima media thickness, implicating its role as a novel biomarker for atherosclerosis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 245. DOI: 10.1038/s41598-017-18647-6.
- [10] 中华医学会外科学分会血管外科学组.下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J].*中华普通外科学文献:电子版*, 2016, 10(1): 1-18. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2016.01.001.
- [11] Sun J, Deng Q, Wang J, et al. Novel insight into long-term risk of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events following lower extremity arteriosclerosis obliterans[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 853583. DOI: 10.3389/fcvm.2022.853583.
- [12] 李琳琳,李光新,王宾.保守与介入治疗 Fontaine II 期下肢动脉硬化闭塞症患者近期和远期疗效对比[J].*中华普通外科杂志*, 2021, 36 (12): 931-935. DOI: 10.3760/cma.j.cn113855-20201002-00761.

- [13] Song Y, Zhao Y, Shu Y, et al. Combination model of neutrophil to high-density lipoprotein ratio and system inflammation response index is more valuable for predicting peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients: A cross-sectional study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1100453. DOI: 10.3389/fendo.2023.1100453.
- [14] Mandaglio-Collados D, Marín F, Rivera-Caravaca JM. Peripheral artery disease: Update on etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment[J]. *Med Clin (Barc)*, 2023, 161(8):344-350. DOI:10.1016/j.medcli.2023.06.005.
- [15] Frolova EG, Pluskota E, Krukovets I, et al. Thrombospondin-4 regulates vascular inflammation and atherogenesis[J]. *Circ Res*, 2010, 107(11):1313-1325. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.110.232371.
- [16] Lv L, Liang W, Ye M, et al. Thrombospondin-4 ablation reduces macrophage recruitment in adipose tissue and neointima and suppresses injury-induced restenosis in mice [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 247:70-77. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.005.
- [17] Muppala S, Rahman MT, Krukovets I, et al. The P387 thrombospondin-4 variant promotes accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions[J]. *FASEB J*, 2020, 34(9):11529-11545. DOI: 10.1096/fj.201901434RRRR.
- [18] Rahman MT, Muppala S, Wu J, et al. Effects of thrombospondin-4 on pro-inflammatory phenotype differentiation and apoptosis in macrophages[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1):53. DOI: 10.1038/s41419-020-2237-2.
- [19] 申宜梅, 仲海峰, 杨小华, 等. PCX、NGAL、VCAM-1 联合检测对糖尿病肾病的诊断价值研究[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2021, 41(3):498-502. DOI:10.3760/cma.j.cn431460-20200727-00031.
- [20] Li X, Yao N, Zhang J, et al. MicroRNA-125b is involved in atherosclerosis obliterans in vitro by targeting podocalyxin [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1):561-568. DOI:10.3892/mmr.2015.3384.
- [21] Bai X, Zhang H, Li Z, et al. Platelet-derived extracellular vesicles encapsulate microRNA-34c-5p to ameliorate inflammatory response of coronary artery endothelial cells via PODXL-mediated P38 MAPK signaling pathway[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(10):2424-2438. DOI:10.1016/j.numecd.2022.06.013.
- [22] Liang W, Chen J, Zheng H, et al. MiR-199a-5p-containing macrophage-derived extracellular vesicles inhibit SMARCA4 and alleviate atherosclerosis by reducing endothelial cell pyroptosis[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(3):591-605. DOI: 10.1007/s10565-022-09732-2.
- [23] El-Ashmawy HM, Selim FO, Hosny TAM, et al. Association of serum podocalyxin levels with peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33(7):495-499. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2019.04.003.
- [24] 王冠, 赵亚男, 程志新. 2 型糖尿病患者发生下肢动脉硬化闭塞症的危险因素分析[J]. *中国医药*, 2023, 18(6):855-859. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2023.06.012.
- [25] Ye M, Qian X, Guo X, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predict severity and prognosis of lower limb atherosclerosis obliterans[J]. *Ann Vasc Surg*, 2020, 64:221-227. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.09.005.

(收稿日期:2025-04-25)

(上接 825 页)

- [19] Hailati J, Liu ZQ, Zhang YF, et al. Increased cyclic guanosine monophosphate and interleukin-1beta is activated by mitochondrial dysfunction and associated with heart failure in atrial fibrillation patients [J]. *Cardiol Res*, 2024, 15(2):108-116. DOI: 10.14740/cr1613.
- [20] Messaoud-Nacer Y, Culerier E, Rose S, et al. STING agonist diABZI induces PANoptosis and DNA mediated acute respiratory distress syndrome (ARDS) [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3):269. DOI:10.1038/s41419-022-04664-5.
- [21] 李新宇, 李铁军. cGAS-STING 信号通路在心脏相关疾病中的作用[J]. *中南药学*, 2022, 20(9):1996-1999. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2022.09.006.
- [22] Li H, Wang X, Luo X, et al. cGAS/STING/NLRP3 signaling pathway-mediated pyroptosis in hypertrophic cardiomyopathy radiotherapy[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2025, 30(3):26084. DOI:10.31083/FBL26084.
- [23] Wang X. Inhibition of HtrA2 alleviates inflammatory response and cell apoptosis in lipopolysaccharide-induced acute pneumonia in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(4):3127-3134. DOI:10.3892/mmr.2020.11410.
- [24] Zi C, Zhu Y, Ma X, et al. BASP1/HTRA2 axis, targeted by miR-7a-5p, exerted a pro-apoptosis role in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2025, 502:117437. DOI: 10.1016/j.taap.2025.117437.
- [25] Zheng J, Long M, Qin Z, et al. Nicorandil inhibits cardiomyocyte apoptosis and improves cardiac function by suppressing the HtrA2/XIAP/PARP signaling after coronary microembolization in rats [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(1):e00699. DOI: 10.1002/prp2.699.
- [26] 朱浩, 姜剑松, 顾维立, 等. 支气管肺泡灌洗联合抗生素降阶梯疗法对重症肺炎患者细胞免疫、炎性反应及肺功能的影响[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(2):149-153, 159. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.02.005.
- [27] 王瑞莲, 张琳, 李敬婵. 淋巴细胞/单核细胞比值联合乳酸脱氢酶对重症肺炎支原体肺炎患儿发生心肌损伤的预测价值[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2025, 33(11):59-62. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2025.00.250.
- [28] Liao X, Song X, Li J, et al. An injectable co-assembled hydrogel blocks reactive oxygen species and inflammation cycle resisting myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Acta Biomater*, 2022, 149:82-95. DOI:10.1016/j.actbio.2022.06.039.

(收稿日期:2025-11-12)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.012

论著 · 临床

糖尿病肾病患者血清应激诱导蛋白 2 和促代谢因子与肾功能及糖脂代谢水平的相关性

杨晓芳, 潘风军, 王琰, 史伟佳, 么丽颖



基金项目: 河北省医学科学研究课题计划资助项目 (20220503)

作者单位: 056001 河北邯郸, 邯郸市第一医院肾内一科 (杨晓芳、潘风军), 内分泌科 (王琰), 肾内二科 (史伟佳),

感控科 (么丽颖)

通信作者: 杨晓芳, E-mail: 19932018262@163.com

【摘要】目的 探讨糖尿病肾病患者血清应激诱导蛋白 2 (sestrin2) 和促代谢因子 (betatrophin) 与肾功能及糖脂代谢水平的相关性。方法 选取 2022 年 3 月—2025 年 6 月邯郸市第一医院收治的糖尿病肾病患者 162 例为糖尿病肾病组, 单纯糖尿病患者 160 例作为单纯糖尿病组, 另选取医院同期健康体检者 160 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清中 sestrin2、betatrophin 水平, 全自动生化分析仪检测肾功能和糖脂代谢水平, Pearson 相关性分析血清 sestrin2 和 betatrophin 水平与肾功能、糖脂代谢水平的关系, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 sestrin2、betatrophin 水平及两者联合检测对糖尿病肾病的诊断价值。结果 健康对照组、单纯糖尿病组、糖尿病肾病组血清 sestrin2 水平依次降低, betatrophin 水平依次升高 ($F/P=442.593/<0.001$, $320.115/<0.001$); 健康对照组、单纯糖尿病组、糖尿病肾病组患者 BUN、SCr、UACR 水平依次升高, eGFR 水平依次降低 ($F/P=922.831/<0.001$, $1\ 039.946/<0.001$, $797.936/<0.001$, $3\ 877.116/<0.001$); 健康对照组、单纯糖尿病组、糖尿病肾病组患者的 TG、TC、LDL-C、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c} 水平依次升高 ($F/P=232.879/<0.001$, $248.903/<0.001$, $545.426/<0.001$, $1\ 496.522/<0.001$, $1\ 196.947/<0.001$, $653.939/<0.001$, $473.882/<0.001$), HDL-C 水平依次降低 ($F/P=301.994/<0.001$); 糖尿病肾病组患者血清 sestrin2 水平与 BUN、SCr、UACR、TG、TC、LDL-C、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c} 呈负相关 ($P<0.01$), 与 eGFR、HDL-C 呈正相关 ($P<0.05$); 血清中 betatrophin 水平与 BUN、SCr、UACR、TG、TC、LDL-C、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c} 呈正相关 ($P<0.05$), 与 eGFR、HDL-C 呈负相关 ($P<0.01$ 或 <0.05); 血清 sestrin2、betatrophin 水平单独检测和两者联合检测诊断糖尿病肾病的 AUC 值分别为 0.839、0.801、0.913, 联合检测诊断糖尿病肾病的 AUC 值明显高于各指标单独检测 ($Z/P=3.517/<0.001$, $4.073/<0.001$)。结论 糖尿病肾病患者血清 sestrin2 和 betatrophin 水平变化与肾功能降低及糖脂代谢紊乱相关, 而且二者联合检测对诊断糖尿病肾病具有一定的价值。

【关键词】 糖尿病肾病; 应激诱导蛋白 2; 促代谢因子; 肾功能; 糖脂代谢; 相关性

【中图分类号】 R692; R587.1

【文献标识码】 A

The correlation of serum stress-induced protein 2 and betatrophin with renal function and glucolipid metabolism levels in patients with diabetic nephropathy Yang Xiaofang, Pan Fengjun, Wang Yan, Shi Weijia, Yao Liying. Handan First Hospital, Hebei, Handan 056001, China

Funding program: Hebei Provincial Medical Science Research Project Plan (20220503)

Corresponding author: Yang Xiaofang, E-mail: 19932018262@163.com

【Abstract】Objective To explore the correlation of serum stress-induced protein 2 (Sestrin2) and betatrophin with renal function and glucolipid metabolism levels in patients with diabetic nephropathy. Methods A total of 162 patients with diabetic nephropathy admitted to the Endocrinology and Nephrology Department of our hospital from March 2022 to June 2025 were selected as the diabetic nephropathy group, while 160 patients with diabetes treated in our hospital during the same period were selected as the simple diabetes group. Additionally, 160 healthy individuals undergoing physical examinations at our hospital during the same period were selected as the healthy control group. Serum levels of Sestrin2 and betatrophin were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Renal function and glucolipid metabolism levels were assessed using an automatic biochemical analyzer. Pearson correlation analysis was performed to evaluate the relationships between ser-

um Sestrin2 and betatrophin levels with renal function and glucolipid metabolism. The diagnostic value of serum Sestrin2 and betatrophin levels, both individually and in combination, for diabetic nephropathy was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Compared with the healthy control group, serum Sestrin2 levels were significantly lower and betatrophin levels were significantly higher in the simple diabetes group ($t=12.376, -13.728$, both $P<0.01$). Compared with the simple diabetes group, serum Sestrin2 levels were significantly lower and betatrophin levels were significantly higher in the diabetic nephropathy group ($t=19.347, -12.257$, both $P<0.01$). Compared with the healthy control group, BUN, Scr, UACR, and eGFR levels were significantly higher in the simple diabetes group ($t=-27.087, -24.818, -20.688, 26.997$, all $P<0.01$). Compared with the simple diabetes group, BUN, Scr, UACR, and eGFR levels were significantly higher in the diabetic nephropathy group ($t=-16.017, -20.768, -26.221, 64.251$, all $P<0.01$). Compared with the healthy control group, TG, TC, LDL-C, 2hFBG, FBG, HOMA-IR, and HbA_{1c} levels were significantly higher in the simple diabetes group ($t=-19.828, -18.508, -27.548, -32.771, -40.495, -31.303, -22.629$, all $P<0.01$). Compared with the simple diabetes group, TG, TC, LDL-C, 2hFBG, FBG, HOMA-IR, and HbA_{1c} levels were significantly higher, while HDL-C levels were significantly lower in the diabetic nephropathy group ($t=-5.801, -5.892, -7.311, -21.043, -12.438, -6.889, -7.626, 9.029$, all $P<0.01$). Serum Sestrin2 levels were negatively correlated with BUN, Scr, UACR, eGFR, TG, TC, LDL-C, 2hFBG, FBG, HOMA-IR, and HbA_{1c} (all $P<0.05$), and positively correlated with HDL-C ($P<0.05$). Serum betatrophin levels were positively correlated with BUN, Scr, UACR, eGFR, TG, TC, LDL-C, 2hFBG, FBG, HOMA-IR, and HbA_{1c} (all $P<0.05$), and negatively correlated with HDL-C ($P<0.05$). The AUC values for detecting diabetic nephropathy using serum Sestrin2 and betatrophin levels alone and in combination were 0.839, 0.801, and 0.913, respectively. The AUC value for the combined detection was significantly higher than that of each indicator alone ($Z=3.517, 4.073$, both $P<0.001$). **Conclusion** Changes in serum Sestrin2 and betatrophin levels in patients with diabetic nephropathy are associated with decreased renal function and glucolipid metabolism disorders. The combined detection of serum Sestrin2 and betatrophin levels has certain predictive value for diabetic nephropathy.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Sestrin2; Betatrophin; Renal function; Glucolipid metabolism; Correlation

糖尿病肾病是糖尿病导致的肾脏病变,是慢性肾脏病和终末期肾脏病的主要原因,也是糖尿病患者心血管疾病死亡和全因死亡的重要危险因素^[1]。临床表现为水肿、高血压、大量蛋白尿等症状,肾功能检查常表现为尿白蛋白及肾小球滤过率下降,部分患者可出现贫血及其他微血管并发症等^[2],30%~40%的2型糖尿病患者会出现微血管并发症,严重影响了患者的生活质量及预后^[3]。因此,对糖尿病肾病的早期诊断和干预至关重要。近年来,随着分子机制研究的不断发展,越来越多的因子和糖尿病肾病密切相关,有望成为早期诊断及预后的标志物^[4]。应激诱导蛋白2 (sestrin2) 是一种高度保守的蛋白质,通过自身氧化还原酶活性,激活抗氧化损伤相关通路,减少氧化应激及DNA损伤,保护细胞和组织功能,维持氧化还原稳态^[5]。相关研究表明,在糖尿病肾病模型中,sestrin2可以改善足细胞损伤、肾小球系膜增殖、蛋白尿和肾纤维化^[6]。促代谢因子 (betatrophin) 是近年来发现的与能量代谢、胰岛素抵抗及糖脂代谢相关的分泌性蛋白^[7]。相关研究表明,2型糖尿病患者血清betatrophin水平升高,且betatrophin与胰岛素抵抗相关^[8]。本研究通过检测糖尿病肾病患者血清sestrin2和betatrophin的表达水平变化,分析其与肾功能及糖

脂代谢指标的相关性,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2022年3月—2025年6月邯郸市第一医院收治的糖尿病肾病患者162例为糖尿病肾病组,男83例,女79例,年龄46~75(61.49 ± 8.27)岁;糖尿病病程8~15(10.23 ± 2.71)年;单纯糖尿病患者160例作为单纯糖尿病组,男84例,女76例,年龄45~73(61.09 ± 8.15)岁;糖尿病病程5~12(9.56 ± 2.52)年;另选取医院同期健康体检者160例为健康对照组,男88例,女72例,年龄42~76(61.04 ± 8.31)岁。3组受试者性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(20220219),受试者/家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)符合《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)》^[9]中糖尿病肾病诊断标准;(3)符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[10]中相关诊断标准。排除标准:(1)肾血管狭窄、急性肾小球肾炎、狼疮性肾炎等原发性肾脏疾病患者;(2)合并发热、急性感染性疾病患者;(3)合并严重的心功能不全、肝功能受损者;(4)既往脑卒中病史及合并恶性肿瘤患者;(5)应用糖皮质

激素治疗患者;(6)1 型糖尿病患者及慢性肾脏病 5 期或透析治疗终末期肾病患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 sestrin2 和 betatrophin 水平检测:采集患者入院次日及健康体检者当日空腹静脉血 6 ml,3 000 r/min 离心 10 min 取血清,保存于-80℃ 下待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中 sestrin2 和 betatrophin 水平。sestrin2 和 betatrophin ELISA 试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司,所有操作严格按照试剂盒的使用说明进行。

1.3.2 肾功能检测:检测血清尿素氮(BUN)、尿肌酐(Usr)、血清肌酐(SCr)及尿白蛋白水平,并计算尿白蛋白肌酐比值(UACR,UACR = 尿白蛋白/尿肌酐);估算肾小球滤过率(eGFR)[eGFR = 186 × 血肌酐(μmol/L)-1.154 × 年龄(岁)-0.203(女性 × 0.742)]。

1.3.3 脂代谢水平检测:患者禁食 8 ~ 12 h,于清晨肘静脉抽取外周静脉血 3 ~ 5 ml,3 500 r/min 离心 10 min,分离血清。采用全自动生化分析仪检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。

1.3.4 糖代谢水平检测:患者禁食 8 ~ 12 h,于清晨肘静脉抽取外周静脉血 3 ~ 5 ml,3 500 r/min 离心 10 min,分离血清。全自动生化分析仪检测空腹血糖(FPG)水平,给予标准碳水化合物饮食后,严格计时 2 h 再次采集静脉血,离心处理并测定餐后 2 h 空腹血糖(2hPG),糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平;全自动化学发光免疫分析仪检测空腹胰岛素(FINS),计算稳态模型-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FPG × FINS/22.5。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。计数资料以频数/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,3 组间比较行单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;Pearson 相关性分析血清 sestrin2 和 betatrophin 水平与肾功能、糖脂代谢水平的关系;采用受试者工作特征

(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 sestrin2 和 betatrophin 水平及两者联合检测对糖尿病肾病的诊断价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组受试者血清 sestrin2 和 betatrophin 水平比较 与健康对照组比较,单纯糖尿病组患者血清中 sestrin2 水平明显降低,betatrophin 水平明显升高,差异均具有统计学意义(*P* < 0.01);与单纯糖尿病组比较,糖尿病肾病组患者血清中 sestrin2 水平明显降低,betatrophin 水平明显升高,差异均具有统计学意义(*P* < 0.01),见表 1。

表 1 各组受试者血清 sestrin2 和 betatrophin 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, μg/L)

Tab.1 Comparison of serum sestrin2 and Betatrophin levels among subjects in each group

组 别	例数	sestrin2	betatrophin
健康对照组	160	3.07 ± 0.96	229.57 ± 31.69
单纯糖尿病组	160	1.89 ± 0.73 ^a	287.41 ± 42.85 ^a
糖尿病肾病组	162	0.74 ± 0.18 ^{ab}	356.34 ± 56.78 ^{ab}
<i>F</i> 值		442.593	320.115
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001

注:与健康对照组比较,^a*P* < 0.01;与单纯糖尿病组比较,^b*P* < 0.01。

2.2 各组受试者肾功能比较 与健康对照组比较,单纯糖尿病组患者 BUN、SCr、UACR 水平明显升高,eGFR 水平明显降低,差异均具有统计学意义(*P* < 0.01);与单纯糖尿病组比较,糖尿病肾病组患者 BUN、SCr、UACR 水平明显升高,eGFR 水平明显降低,差异均具有统计学意义(*P* < 0.01),见表 2。

2.3 各组受试者糖脂代谢水平比较 与健康对照组比较,单纯糖尿病组患者的 TG、TC、LDL-C、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c} 水平明显升高,HDL-C 水平明显降低,差异均具有统计学意义(*P* < 0.01);与单纯糖尿病组比较,糖尿病肾病组患者的 TG、TC、LDL-C、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c} 水平明显升高,HDL-C 水平明显降低,差异均具有统计学意义(*P* < 0.01),见表 3。

表 2 各组受试者肾功能水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of renal function levels among groups of research subjects

组 别	例数	BUN (mmol/L)	SCr (μmol/L)	UACR (mg/g)	eGFR (ml · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²)
健康对照组	160	5.35 ± 0.52	61.89 ± 5.31	13.16 ± 4.73	121.83 ± 8.15
单纯糖尿病组	160	8.19 ± 1.22 ^a	80.42 ± 7.81 ^a	25.58 ± 5.95 ^a	99.46 ± 6.59 ^a
糖尿病肾病组	162	10.42 ± 1.27 ^{ab}	99.64 ± 8.72 ^{ab}	106.42 ± 38.54 ^{ab}	56.28 ± 5.37 ^{ab}
<i>F</i> 值		922.831	1 039.946	797.936	3 877.116
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与健康对照组比较,^a*P* < 0.01;与单纯糖尿病组比较,^b*P* < 0.01。

2.4 糖尿病肾病患者血清 sestrin2 和 betatrophin 水平与肾功能、糖脂代谢水平的关系 Pearson 线性相关分析结果显示,血清中 sestrin2 水平与 BUN、SCr、UACR、TG、TC、LDL-C、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c} 呈负相关($P<0.01$),与 eGFR、HDL-C 呈正相关($P<0.05$);血清中 betatrophin 水平与 BUN、SCr、UACR、TG、TC、LDL-C、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c} 呈正相关($P<0.01$ 或 0.05),与 eGFR、HDL-C 呈负相关($P<0.05$),见表 4。

表 4 糖尿病肾病患者血清中 sestrin2 和 betatrophin 水平与肾功能、糖脂代谢水平的相关性分析

Tab.4 Correlation analysis of serum sestrin2 and betatrophin levels with renal function, glucose, and lipid metabolism levels in patients with diabetic nephropathy

项 目	sestrin2($\mu\text{g/L}$)		betatrophin($\mu\text{g/L}$)	
	r 值	P 值	r 值	P 值
BUN(mmol/L)	-0.519	<0.001	0.342	<0.001
SCr(mmol/L)	-0.375	<0.001	0.518	<0.001
UACR(mg/g)	-0.413	<0.001	0.325	<0.001
eGFR($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	0.271	0.006	-0.249	0.014
TG(mmol/L)	-0.503	<0.001	0.396	<0.001
TC(mmol/L)	-0.326	<0.001	0.413	<0.001
LDL-C(mmol/L)	-0.473	<0.001	0.571	<0.001
HDL-C(mmol/L)	0.264	0.011	-0.293	0.001
2 hPG(mmol/L)	-0.382	<0.001	0.376	<0.001
FPG(mmol/L)	-0.573	<0.001	0.372	<0.001
HOMA-IR	-0.462	<0.001	0.429	<0.001
HbA _{1c} (%)	-0.391	<0.001	0.407	<0.001

2.5 血清 sestrin2 和 betatrophin 水平对糖尿病肾病的诊断价值 ROC 曲线分析显示,血清 sestrin2、betatrophin 水平单独及二者联合检测糖尿病肾病的 AUC 值分别为 0.839、0.801、0.913, sestrin2 和 betatrophin 水平联合检测糖尿病肾病的 AUC 值明显高于各指标单独检测($Z=3.517、4.073, P$ 均 <0.001),见图 1 和表 5。

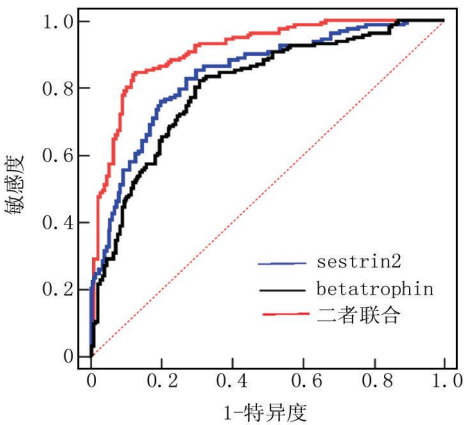


图 1 血清 sestrin2 和 betatrophin 水平诊断糖尿病肾病的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum sestrin2 and betatrophin levels for diagnosing diabetic nephropathy

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病最为严重的并发症,该病的发病率逐年增加,预计到 2040 年全球糖尿病的发病人

表 3 各组受试者糖脂代谢水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of glucose and lipid metabolism levels among research subjects in each group

项 目	健康对照组($n=160$)	单纯糖尿病组($n=160$)	糖尿病肾病组($n=162$)	F 值	P 值
TG(mmol/L)	1.29 $\pm$ 0.21	1.89 $\pm$ 0.32 ^a	2.17 $\pm$ 0.52 ^{ab}	232.879	<0.001
TC(mmol/L)	3.97 $\pm$ 0.42	5.41 $\pm$ 0.89 ^a	6.08 $\pm$ 1.13 ^{ab}	248.903	<0.001
LDL-C(mmol/L)	1.98 $\pm$ 0.24	3.11 $\pm$ 0.46 ^a	3.52 $\pm$ 0.54 ^{ab}	545.426	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.31 $\pm$ 0.19	0.98 $\pm$ 0.23 ^a	0.78 $\pm$ 0.16 ^{ab}	301.994	<0.001
2 hPG(mmol/L)	8.11 $\pm$ 1.42	12.67 $\pm$ 1.04 ^a	14.98 $\pm$ 0.92 ^{ab}	1496.522	<0.001
FPG(mmol/L)	5.09 $\pm$ 0.54	7.49 $\pm$ 0.52 ^a	8.42 $\pm$ 0.79 ^{ab}	1196.947	<0.001
HOMA-IR	0.97 $\pm$ 0.45	3.98 $\pm$ 1.13 ^a	4.91 $\pm$ 1.28 ^{ab}	653.939	<0.001
HbA _{1c} (%)	4.52 $\pm$ 1.03	7.19 $\pm$ 1.08 ^a	8.15 $\pm$ 1.17 ^{ab}	473.882	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P<0.01$;与单纯糖尿病组比较,^b $P<0.01$ 。

表 5 血清 sestrin2 和 betatrophin 水平对糖尿病肾病的诊断价值分析

Tab.5 Analysis of the diagnostic value of serum sestrin2 and betatrophin levels for diabetic nephropathy

指 标	截断值	AUC 值	95%CI	P 值	敏感度	特异度	约登指数
sestrin2	1.01 $\mu\text{g/L}$	0.839	0.797~0.883	<0.001	0.852	0.705	0.557
betatrophin	303.78 $\mu\text{g/L}$	0.801	0.753~0.849	<0.001	0.833	0.736	0.569
联合检测		0.913	0.882~0.944	<0.001	0.932	0.614	0.546

数将达到 6.42 亿,我国将达到 1.48 亿^[11]。糖尿病肾病是由于长时间患糖尿病而导致的蛋白尿及肾小球滤过率进行性降低,仅次于各种肾小球肾炎^[12]。该病的主要病理改变为肾脏纤维化,主要典型特征为肾小球硬化等^[13]。病情的逐渐恶化与肾小球滤过功能逐渐受损相关,肾小球系膜区基质大量增多并不断积聚,肾小球血管病变和恶化导致肾小球硬化结节样改变^[14],进而出现高血压、水肿、蛋白尿等肾功能异常表现,最终导致肾功能衰竭。因此寻找能早期诊断糖尿病肾病的血清标志物对于改善该疾病的预后具有积极意义^[15]。

糖代谢紊乱是糖尿病发生的重要风险因素之一,肝脏调控糖脂代谢平衡和胰岛素抵抗,当发生胰岛素抵抗时,胰岛素抑制肝糖输出的作用受损,同时胰岛素促进骨骼肌、脂肪组织摄取葡萄糖的功能受到损伤^[16]。这种损伤会导致糖异生增强,从而引发血糖水平上升,循环系统中的游离脂肪酸也随之增加,进而加剧了脂代谢紊乱,形成恶性循环^[17]。血脂异常为糖尿病发病的一个危险因素,长期的高血糖状态会引发血脂代谢紊乱,导致糖尿病患者出现脂代谢异常的现象^[18]。异常的脂质沉积会使肝脏、肾脏靶器官产生脂毒性,发生胰岛素抵抗、活性氧和内质网应激等,该过程不仅导致细胞损伤,还引发了细胞的死亡,进而加速了糖尿病肾病的发生和发展^[19]。本研究收集了所有受试者的肾功能及糖脂代谢指标,结果发现,与健康对照组比较,单纯糖尿病组患者的 BUN、SCr、UACR、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c}、TG、TC、LDL-C 水平明显升高,eGFR、HDL-C 水平明显降低($P<0.01$);与单纯糖尿病组比较,糖尿病肾病组患者的 BUN、SCr、UACR、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c}、TG、TC、LDL-C、水平明显升高,eGFR、HDL-C 水平明显降低($P<0.01$),说明了单纯糖尿病患者肾功能及糖脂代谢指标受到了影响,而且糖尿病肾病患者肾功能和糖脂代谢紊乱明显加重,符合糖尿病肾病发展的结果。

sestrin2 是一种高度保守的蛋白质,由炎症反应、氧化应激和 DNA 损伤所触发,它属于 sestrin 家族,该家族还包括 sestrin1 和 sestrin3。sestrin2 通过产生能量的代谢过程以及刺激 DNA 修复系统来维持细胞在应激状态下的完整性^[20]。ATP 缺乏和缺氧是诱导 sestrin2 表达的 2 个核心上游信号,细胞内 sestrin2 水平的降低可导致多种不良后果,如线粒体功能障碍、氧化损伤和胰岛素抵抗^[21]。此外,许多研究发现,sestrin2 还参与动脉粥样硬化及其他糖尿病慢性血管并发症。另外,sestrin2 还能抑制活性氧的生成^[22]。相关研究表明,2 型糖尿病患者血清 sestrin2 水平与冠

状动脉粥样硬化性心脏病相关,且 sestrin2 与其他指标联合检测对于 2 型糖尿病合并冠状动脉粥样硬化性心脏病具有较高的预测价值^[23]。也有研究表明,2 型糖尿病并发周围神经病变患者血清 Sirt1、sestrin2 水平下降,可能与氧化应激、炎症反应过度激活有关,有望成为预测 2 型糖尿病并发周围神经病变风险的分子标志物^[24]。本研究结果表明,与健康对照组比较,单纯糖尿病组患者血清中 sestrin2 水平明显降低,与 BUN、SCr、UACR、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c}、TG、TC、LDL-C 呈负相关,与 eGFR、HDL-C 呈正相关,且对糖尿病肾病具有一定诊断价值。说明 sestrin2 水平与肾功能及糖脂代谢指标相关,sestrin2 水平降低提示细胞应对代谢损伤的内在保护机制失效,使得肾脏更易受到攻击,最终加剧了肾脏的损伤。相关研究表明,糖尿病肾病患者血清中 sestrin2 mRNA 表达显著降低^[25],这与本研究结果一致。

betatrophin 是人类和啮齿动物脂质代谢的新型调节因子,在国内外多项研究中血管生成素蛋白家族成员被证实与糖尿病肾病相关,尤其是 betatrophin^[26]。相关研究表明,betatrophin 与机体脂质代谢具有很好的相关性,而胰岛素抵抗、 β 细胞功能缺陷和脂质代谢异常均是导致糖尿病发生和病情加重的重要因素^[27]。本研究结果发现,与健康对照组比较,单纯糖尿病组患者血清中 betatrophin 水平明显升高,与单纯糖尿病组比较,糖尿病肾病组患者血清中 betatrophin 水平明显升高,与 BUN、SCr、UACR、TG、TC、LDL-C、2 hPG、FPG、HOMA-IR、HbA_{1c} 呈正相关,与 eGFR、HDL-C 呈负相关,对糖尿病肾病具有一定诊断价值。说明 betatrophin 水平与糖尿病并发症的严重程度相关,其持续升高可能直接参与或加剧了肾脏损伤的进程。相关研究表明,betatrophin 被认为在预测糖尿病并发症,特别是糖尿病肾脏病方面具有潜在价值^[28]。也有研究表明,betatrophin 与糖尿病肾病的严重程度呈正相关,可能参与了糖尿病肾病的发生、发展^[29]。本研究还发现,sestrin2 和 betatrophin 水平联合检测诊断糖尿病肾病的 AUC 值明显高于各指标单独检测,说明血清 sestrin2 和 betatrophin 水平可能成为辅助诊断糖尿病肾病的指标。

4 结 论

综上所述,糖尿病肾病患者血清 sestrin2 和 betatrophin 水平变化与肾功能降低及糖脂代谢紊乱相关,而且血清 sestrin2 和 betatrophin 水平联合诊断对糖尿病肾病具有一定的预测价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨晓芳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;潘风军:数据采集与整理,统计学分析;王琰:论文修订;史伟佳:实施研究过程,数据收集,终审;么丽颖:进行文献调研与资料整理

参考文献

- [1] Sindhu D, Sharma GS, Kumbala D. Management of diabetic kidney disease: Where do we stand?: A narrative review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102 (13): e33366. DOI: 10. 1097/ MD.00000000000033366.
- [2] 王鼎鼎,孙森鑫,吴浩文,等. 糖尿病肾病相关的生物标志物的可视化分析[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2025,45(2):143-147. DOI: 10.3760/cma.j.cn431460-20230711-00083.
- [3] Megrabi R. Hypomagnesemia in type II diabetes [J]. *Khalij-Libya Journal of Dental and Medical Research*, 2023, 18 (11): 178-183. DOI: 10.47705/kjdmr.237216.
- [4] Tsuboi N. Susceptibility to diabetic nephropathy [J]. *Pediatric Nephrology*, 2024, 39 (6).436-441.
- [5] Emara AM, Bendary AS, Ahmed LM, et al. Evaluation of serum levels of sestrin 2 and betatrophin in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy [J]. *BMC Nephrology*, 2024, 25 (1): 1-10. DOI: 10. 1186/s12882-024-03663-2.
- [6] 王莉,辛华,赵玉德,等. 基于 Sestrin2 探究大黄酸对糖尿病肾病大鼠肾纤维化的调控机制[J]. *医学研究与战创伤救治*, 2025, 38(8):814-820. DOI: 10.16571/j.cnki.2097-2768.2025.08.005.
- [7] Luo J, Min Y, Zhou L, et al. Jiangtang Tiaozhi Formula relieves HFD-induced obesity related type 2 diabetes by inhibiting the cGAS-STING pathway [J]. *Journal of Cellular & Molecular Medicine*, 2025, 29(22):882-891. DOI:10.1111/jcmm.70882.
- [8] Bulutarikan F, Ulas M, Badem BND. Investigation of the relationship between betatrophin and certain key enzymes involved in carbohydrate and lipid metabolism in insulin-resistant mice [J]. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 2023, 44 (3): 311-320. DOI:10.1515/hmbci-2022-0104.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南 (2021 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13 (8): 23-29. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210706-00369.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37 (4): 311-398. DOI: 10. 3760/cma.j.cn311282-20210304-00142.
- [11] Yang M, Chen W, He L, et al. The role of mitokines in diabetic nephropathy [J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2025, 32 (7): 1228-1235. DOI: 10.2174/0109298673255403230919061828.
- [12] Saafan FHH, Ahmed MAES, Assem AAA, et al. Urinary cadherin E a marker for early detection of diabetic nephropathy [J]. *Al-Azhar International Medical Journal*, 2024, 5 (7): 1028-1033. DOI: 10. 58675/2682-339x.2528.
- [13] Liu F, Xie Y. Precision medicine for focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Kidney Research and Clinical Practice*, 2024, 43 (6): 709-709. DOI: 10.23876/j.krpc.23.227.
- [14] Juin SK, Ouseph R, Gondim DD, et al. Diabetic nephropathy and gaseous modulators [J]. *Antioxidants*, 2023, 12 (5): 1205-1213. DOI: 10.3390/antiox12051088.
- [15] 赵杰,赵兴芬,张恒盛. 胱抑素 C 联合 24 h 尿蛋白检测诊断糖尿病合并肾功能衰竭的临床效果 [J]. *糖尿病新世界*, 2024, 27 (16): 50-52. DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2024.16.050.

- [16] Isakova DN, Kolomeichuk SN, Petrova YA, et al. Association of polymorphic variants of TCF7L2 and PPARG genes with metabolic markers in patients with early disorders of carbohydrate metabolism [J]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2024, 176 (4): 481-485. DOI: 10.1007/s10517-024-06051-w.
- [17] Hackstein CP. Liver damage and immune responses [J]. *Zeitschrift Fur Gastroenterologie*, 2025, 63 (1): 56-61. DOI: 10. 1055/a-2365-3796.
- [18] Dwivedi S, Sikarwar MS. Diabetic nephropathy: Pathogenesis, mechanisms, and therapeutic strategies [J]. *Horm Metab Res*, 2025, 57 (1): 7-17. DOI: 10.1055/a-2435-8264.
- [19] 朱艳妮,符畅,兰连果,等. 内脏脂肪异常堆积在糖尿病并发症发生发展中的作用研究进展 [J]. *山东医药*, 2024, 64 (14): 105-108. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2024.14.026.
- [20] Agouni A, Lee D, Eid A, et al. The protective role of Sestrin2 in high fat diet-induced nephropathy [J]. *University of the Future: Re-Imagining Research and Higher Education*, 2020, 53 (19): 134-145. DOI: 10.29117/quarfe.2020.0134.
- [21] Shan XM, Lu C, Chen CW, et al. Tangshenning formula alleviates tubular injury in diabetic kidney disease via the Sestrin2/AMPK/PGC-1 α axis: Restoration of mitochondrial function and inhibition of ferroptosis [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2025, 33 (21): 345-352. DOI: 10.1016/j.jep.2025.119579.
- [22] 刘泽众,李彩霞,刘晓光,等. Sestrin2 通过调控 mTORC1 通路在骨性关节炎中的保护机制研究 [J]. *军事医学*, 2024, 48 (8): 579-585. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2024.08.004.
- [23] 侯佳慧,陈美娟,赵新兰. 血清 Sestrin2 和 Nrg-4 在 2 型糖尿病合并冠心病患者中的表达及诊断价值分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2024, 16 (10): 1257-1260. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2024.10.25.
- [24] 关晓燕,王丽娟,宁聪华,等. 血清 Sirt1, Sestrin2 与 2 型糖尿病并发糖尿病周围神经病变患者的关系研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44 (18): 2192-2197. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.18.004.
- [25] Ala M. Sestrin2 signaling pathway regulates podocyte biology and protects against diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Res*, 2023, 56 (17): 1514-1523. DOI: 10.1155/2023/8776878.
- [26] Emara AM, El Bendary AS, Ahmed LM, et al. Evaluation of serum levels of sestrin 2 and betatrophin in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy [J]. *BMC Nephrology*, 2024, 25 (1): 1-10. DOI: 10.1186/s12882-024-03663-2.
- [27] Bulutarikan F, Ulas M, Badem BND. Investigation of the relationship between betatrophin and certain key enzymes involved in carbohydrate and lipid metabolism in insulin-resistant mice [J]. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 2023, 44 (3): 311-320. DOI: 10.1515/hmbci-2022-0104.
- [28] Hao QA, Zheng HZ, Cao H. Down-regulation of betatrophin enhances insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus through activation of the GSK-3 β /PGC-1 α signaling pathway [J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44 (9): 1857-1868. DOI: 10.1007/s40618-020-01493-1.
- [29] 杨录波,叶韬,李丽敏,等. HbA_{1c}、Betatrophin 对 2 型糖尿病肾脏疾病相关性及其诊断价值研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2024, 25 (4): 319-322. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2024.04.011.

(收稿日期:2026-04-30)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.013

论著 · 临床

利妥昔单抗联合糖皮质激素+环磷酰胺对膜性肾病患者 PLA2Rab 转阴率及血清补体 B 因子水平的影响

李肖琰, 王亚琨, 姬婷婷, 朱迎春, 熊晓燕, 朱婷樱, 王光璞, 白寿军



基金项目: 青浦区卫生健康系统第五轮人才培养医苑新星 (YY2023-56)

作者单位: 201700 上海, 复旦大学附属中山医院青浦分院肾内科

通信作者: 白寿军, E-mail: baishoujun@126.com

【摘要】目的 探究利妥昔单抗 (PTX) 联合糖皮质激素 (GC) 与环磷酰胺 (CTX) 对膜性肾病 (MN) 患者抗磷脂酶 A2 受体抗体 (PLA2Rab) 转阴率及血清补体 B 因子 (CFB) 水平的影响。方法 选取 2023 年 1 月—2025 年 1 月复旦大学附属中山医院青浦分院肾内科治疗的 MN 患者 128 例, 随机数字表法分为常规组 (64 例, GC 联合 CTX 治疗) 与联合组 (64 例, PTX 联合 GC、CTX 治疗)。治疗 6 个月后, 比较 2 组患者临床疗效、肾功能指标、炎症因子、T 淋巴细胞亚群、B 淋巴细胞亚群及血清 PLA2Rab、CFB 水平, 观察并记录药物不良反应。结果 治疗 6 个月后, 联合组总有效率高于常规组 ($\chi^2/P=5.494/0.019$); 联合组 24 h 尿蛋白定量 (UTP)、BUN、SCr 低于常规组, Alb 高于常规组 ($t/P=4.633/<0.001, 3.339/0.001, 4.168/<0.001, 3.800/<0.001$); 联合组趋化因子 CXCL13、IL-6、hs-CRP 水平低于常规组 ($t/P=5.160/<0.001, 5.900/<0.001, 5.006/<0.001$); 联合组 CD8⁺、CD19⁺、CD20⁺ 水平低于常规组 ($t/P=6.109/<0.001, 5.572/<0.001, 3.909/<0.001$), CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于常规组 ($t/P=3.721/<0.001, 4.595/<0.001, 3.304/0.001$); 联合组 PLA2Rab、CFB 水平低于常规组 ($t/P=3.149/0.002, 4.657/<0.001$); 联合组 PLA2Rab 转阴率高于常规组 ($\chi^2/P=4.571/0.033$); 2 组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2/P=0.076/0.783$)。结论 MN 患者采用 PTX 联合 GC、CTX 治疗, 可有效改善肾功能, 降低炎症反应水平, 提高 PLA2Rab 转阴率并降低 CFB 水平, 且具有较好的安全性。

【关键词】膜性肾病; 利妥昔单抗; 糖皮质激素; 环磷酰胺; PLA2Rab 转阴率; 血清补体 B 因子; 疗效

【中图分类号】R692.6 【文献标识码】A

The influences of rituximab combined with glucocorticoid + cyclophosphamide on the PLA2Rab negative conversion rate and serum complement factor B level in patients with membranous nephropathy Li Xiaoying, Wang Yakun, Ji Tingting, Zhu Yingchun, Xiong Xiaoyan, Zhu Tingying, Wang Guangpu, Bai Shoujun. Department of Nephrology, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201700, China

Funding program: The Fifth Round of Talent Cultivation in the Health System of Qingpu District: New Stars of the Medical Garden (YY2023-56)

Corresponding author: Bai Shoujun, E-mail: baishoujun@126.com

【Abstract】Objective To explore the effects of rituximab (PTX) combined with glucocorticoid (GC) and cyclophosphamide (CTX) on the negative conversion rate of anti-phospholipase A2 receptor antibody (PLA2Rab) and the level of serum complement factor B (CFB) in patients with membranous nephropathy (MN). Methods From January 2023 to January 2025, 128 MN patients treated in the Department of Nephrology, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University were divided into a regular group (64 cases, treated with PTX) and a combined group (64 cases, treated with PTX combined with GC and CTX). After 6 months of therapy, clinical efficacy, renal function indicators, inflammatory factors, T lymphocyte subsets, serum factors, and adverse drug reactions were evaluated. Results After therapy, the levels of 24hUTP, BUN, Scr, CXCL13, IL-6, and hs-CRP in the combined group were significantly lower than those in the regular group, and the level of ALB was significantly higher ($t/P=4.633/<0.001, 3.339/0.001, 4.168/<0.001, 5.160/<0.001, 5.900/<0.001, 5.006/<0.001, 3.800/<0.001$). The levels of CD8⁺, CD19⁺, and CD20⁺ in the combined group were significantly lower than those in the regular group, while the levels of CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ were significantly higher ($t/P=6.109/<0.001, 5.572/<0.001, 3.909/<0.001, 3.721/<0.001, 4.595/<0.001, 3.304/0.001$). PLA2Rab and CFB levels decreased in both groups, and the levels in the combined group

were significantly lower than those in the regular group ($t/P=3.149/0.002$, $4.657/<0.001$). The PLA2Rab negative conversion rate in the combined group (36 cases, 56.25%) was higher than that in the regular group (22 cases, 34.38%) ($\chi^2/P=4.571/0.033$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups [7 cases (10.94%) vs. 8 cases (12.50%), $\chi^2/P=0.076/0.783$]. The total effective rate in the combined group (60 cases, 93.75%) was higher than that in the regular group (51 cases, 76.69%) ($\chi^2/P=5.494/0.019$). **Conclusion** The combination therapy of PTX, GC, and CTX for MN patients can effectively improve renal function, reduce the level of inflammatory response, increase the negative conversion rate of PLA2Rab, decrease the level of CFB, and has good safety.

【Key words】 Membranous nephropathy; Rituximab; Glucocorticoid; Cyclophosphamide; PLA2Rab negative conversion rate; Serum complement factor B; Therapeutic effect

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是一种常见的肾小球疾病,患者表现为大量蛋白尿、低蛋白血症及肾功能损伤,部分患者在10年内可进展为终末期肾病^[1-2]。MN的发病机制主要涉及循环中抗足细胞抗原的自身抗体形成免疫复合物,导致肾小球基底膜均匀性增厚及上皮下区域免疫复合物沉积,其中抗磷脂酶A2受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)是最为关键的靶抗原,也是MN的特异性检测指标^[3-4]。补体B因子(complement factor B, CFB)是补体替代途径中的重要因子,主要参与补体活化,可用于预测患者病情严重程度及预后^[5]。对于中高风险MN患者,临床常采用糖皮质激素(glucocorticoid, GC)联合环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)治疗;GC可抑制机体炎症反应信号通路及免疫细胞活化,CTX则通过干扰DNA合成、抑制细胞增殖发挥免疫抑制作用^[6-7]。然而,部分患者应用该联合疗法的疗效不理想,且长期应用可出现多种不良反应^[8]。利妥昔单抗(rituximab, RTX)可阻断PLA2R抗体,既往在MN治疗中显示出显著疗效^[9-10]。因此,本研究旨在探讨RTX联合GC+CTX治疗MN患者的疗效,以及抗磷脂酶A2受体抗体(anti-phospholipase A2 receptor antibody, PLA2Rab)转阴率和CFB水平的变化,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2023年1月—2025年1月复旦大学附属中山医院青浦分院肾内科治疗的MN患者128例,随机数字表法分为常规组(64例,GC联合CTX治疗)与联合组(64例,PTX联合GC、CTX治疗)。2组临床资料比较,差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$),见表1。本研究通过医院伦理委员会审核通过(青医2022-49),患者和/或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①经肾活检诊断为MN;②年龄18~80岁;③24 h尿蛋白定量(24 hUTP)≥3.5 g/24 h;④临床资料完整。(2)排除标准:①乙肝相关性肾病、干燥综合征等继发性MN;

表1 常规组与联合组MN患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data of MN patients between regular group and combined group

项 目		常规组 (<i>n</i> = 64)	联合组 (<i>n</i> = 64)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	36(56.25)	34(53.13)	0.126	0.723
	女	28(43.75)	30(46.87)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		42.32±5.14	42.61±5.37	0.312	0.755
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)		24.21±3.24	24.34±3.28	0.226	0.822
吸烟史[例(%)]		48(75.00)	50(78.13)	0.174	0.676
饮酒史[例(%)]		50(78.13)	53(82.81)	0.447	0.504
家族遗传史[例(%)]		27(42.19)	30(46.88)	0.285	0.594
基础疾病 [例(%)]	高血压	38(59.38)	40(62.50)	0.131	0.717
	糖尿病	25(43.75)	26(40.63)	0.033	0.857
	高脂血症	34(53.13)	37(57.81)	0.285	0.594
病程($\bar{x}\pm s$,月)		7.25±1.95	7.38±2.02	0.370	0.712
诱因 [例(%)]	自身免疫性疾病	24(37.50)	22(34.38)	0.140	0.932
	感染	26(40.63)	27(42.19)		
	其他	14(21.88)	15(23.44)		
分期[例(%)]	Ⅱ期	37(57.81)	35(54.69)	0.127	0.722
	Ⅲ期	27(42.19)	29(45.31)		

②既往接受过其他免疫抑制剂治疗;③肝功能衰竭、恶性肿瘤患者等;④对使用药物过敏或GC等使用禁忌证。

1.3 治疗方法 患者入组后进行抗凝、利尿等对症治疗。(1)常规组:GC联合CTX治疗,泼尼松(天津信宜津津药业有限公司)1 mg/kg 清晨口服(年龄>60岁,剂量改为0.8 mg/kg),每日1次,治疗8周后根据病情缓慢减量直至停药;CTX(山西普德药业有限公司)500 mg/m²(GFR 30~49 ml/min时)或750 mg/m²(GFR≥50 ml/min时)静脉滴注,每月1次,共治疗6个月。(2)联合组:GC、CTX用量、用法、时间同常规组;于第3个月,PTX 375 mg/m²静脉滴注,每周1次,共2次,或PTX 1.0 g 静脉滴注,共1次。2组患者均连续治疗6个月。

1.4 观察指标与方法 于治疗前后抽取患者静脉血5 ml,并收集患者24 h尿液混匀取5 ml,将静脉血及尿液离心后上层清液放于-20℃冰箱内待测。

1.4.1 肾功能指标检测:采用免疫透射法检测 UTP 水平,试剂盒购自上海执诚生物技术有限公司(货号:UP7759);比色法检测血清 Alb 水平,试剂盒购自上海尚宝生物科技有限公司(货号:BA1554);酶偶联速率法检测血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)水平,试剂盒分别来购自上海尚宝生物科技有限公司(货号BA3143)、Elabscience 公司(货号 E-BC-K188-M)。

1.4.2 血清炎性因子检测:采用化学发光免疫分析法检测趋化因子 CXC 配体 13(CXCL13)水平, ELISA 法检测白介素-6(IL-6)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,试剂盒均购自北京索莱宝科技有限公司(货号:SEKH-0072、SEKH-0013、SEKH-0138)。

1.4.3 淋巴细胞亚群检测:采取患者部分外周血,分离单个核细胞后,采用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平及 B 淋巴细胞亚群 CD19⁺、CD20⁺水平,并计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.4.4 血清 PLA2Rab、CFB 检测:采用 ELISA 法检测 PLA2Rab、CFB 水平,<20 RU/ml 为 PLA2Rab 阴性, PLA2Rab 转阴率=(治疗期间 PLA2Rab 转阴例数/总例数)×100%。试剂盒均购自上海梵态生物科技有限公司(货号:FT-P34309R、FT-Y10633P)。

1.4.5 药物不良反应:记录患者治疗过程中感染、胃肠道反应、肝功能损伤等不良反应发生情况。

1.5 临床疗效判定标准 (1)完全缓解:尿蛋白为阴性或 24 hUTP<0.3 g/24 h, Alb>35 g/L;(2)部分缓解: 24 hUTP<3.5 g/24 h, Alb 30~35 g/L;(3)未缓解:24 hUTP 及 Alb 水平未改善。总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 26.0 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,等级资料采用 Mann-Whitney *U* 检验比较;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗 6 个月后,联合组总有效率为 93.75%,高于常规组的 79.69%,差异有统计学意义($\chi^2/P=5.494/0.019$),见表 2。

表 2 常规组与联合组 MN 患者临床疗效比较 [例(%)]
Tab.2 Comparison of clinical efficacy of MN patients between regular group and combined group

组 别	例数	完全缓解	部分缓解	未缓解	总有效率(%)
常规组	64	22(34.38)	29(45.31)	13(20.31)	79.69
联合组	64	34(53.13)	26(40.62)	4(6.25)	93.75
<i>U</i> / χ^2 值			<i>U</i> =2.582		$\chi^2=5.494$
<i>P</i> 值			0.010		0.019

2.2 2 组治疗前后肾功能指标比较 治疗前,2 组 24 hUTP、Alb、BUN、SCr 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗 6 个月后,2 组 24 hUTP、BUN、SCr 均降低,Alb 均升高,且联合组降低/升高幅度大于常规组(*P*<0.01),见表 3。

2.3 2 组治疗前后血清炎性因子比较 治疗前,2 组血清 CXCL13、IL-6、hs-CRP 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗 6 个月后,2 组 CXCL13、IL-6、hs-CRP 水平均降低,且联合组低于常规组(*P*<0.01),见表 4。

表 4 常规组与联合组 MN 患者治疗前后血清炎性因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of inflammatory factors of MN patients between regular group and combined group

组 别	时间	CXCL13 (ng/L)	IL-6 (ng/L)	hs-CRP (mg/L)
常规组 (<i>n</i> =64)	治疗前	88.42±12.82	32.25±5.36	15.32±2.77
	治疗后	37.21±5.96	12.35±2.84	7.22±1.87
联合组 (<i>n</i> =64)	治疗前	88.89±12.95	32.37±5.41	15.47±2.85
	治疗后	32.15±5.10	9.65±2.31	5.63±1.72
<i>t</i> / <i>P</i> 常规组内值		28.978/<0.001	26.245/<0.001	19.389/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 联合组内值		32.614/<0.001	30.898/<0.001	23.648/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		5.160/<0.001	5.900/<0.001	5.006/<0.001

表 3 常规组与联合组 MN 患者治疗前后肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.3 Comparison of renal function indexes of MN patients between regular group and combined group

组 别	时间	24 hUTP (g/24 h)	Alb (g/L)	BUN (mmol/L)	SCr (μmol/L)
常规组 (<i>n</i> =64)	治疗前	6.02±1.69	22.52±3.74	12.58±2.27	111.25±15.04
	治疗后	1.52±0.47	35.25±5.18	7.25±1.92	99.52±13.87
联合组 (<i>n</i> =64)	治疗前	6.10±1.74	22.41±3.65	12.64±2.31	111.87±15.15
	治疗后	1.17±0.38	38.94±5.79	6.16±1.77	89.64±12.93
<i>t</i> / <i>P</i> 常规组内值		20.523/<0.001	15.940/<0.001	14.342/<0.001	4.587/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 联合组内值		22.145/<0.001	19.321/<0.001	17.813/<0.001	8.929/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		4.633/<0.001	3.800/<0.001	3.339/0.001	4.168/<0.001

2.4 2 组治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较 治疗前,2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 6 个月后,2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均升高,CD8⁺均降低,且联合组升高/降低幅度大于常规组 ($P<0.01$), 见表 5。

2.5 2 组治疗前后 B 淋巴细胞亚群比较 治疗前,2 组 CD19⁺、CD20⁺ 比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 6 个月后,2 组 CD19⁺、CD20⁺ 均降低,且联合组低于常规组 ($P<0.01$), 见表 6。

表 6 常规组与联合组 MN 患者治疗前后 B 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x}\pm s, \%$)

Tab.6 Comparison of B lymphocyte subsets of MN patients between regular group and combined group

组 别	时间	CD19 ⁺	CD20 ⁺
常规组 (<i>n</i> =64)	治疗前	17.54±3.50	27.25±4.45
	治疗后	15.21±3.08	24.49±3.87
联合组 (<i>n</i> =64)	治疗前	17.71±3.58	27.33±4.51
	治疗后	12.38±2.65	21.96±3.44
<i>t</i> / <i>P</i> 常规组内值		3.998/ <0.001	3.744/ <0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 联合组内值		9.573/ <0.001	7.574/ <0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		5.572/ <0.001	3.909/ <0.001

2.6 2 组治疗前后血清 PLA2Rab、CFB 比较 治疗前,2 组血清 PLA2Rab、CFB 水平比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 6 个月后,2 组 PLA2Rab、CFB 水平均降低,且联合组低于常规组 ($P<0.01$), 见表 7。

2.7 2 组 PLA2Rab 转阴率比较 治疗前,2 组 PLA2Rab 阳性例数及阴性例数比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 6 个月后,联合组 PLA2Rab 转阴率高于常规组 ($P<0.05$), 见表 8。

2.8 2 组药物不良反应比较 治疗期间,常规组与联合组药物不良反应总发生率分别为 10.94% (7/64)、12.50% (8/64),2 组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义 ($\chi^2/P=0.076/0.783$), 见表 9。

表 5 常规组与联合组 MN 患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.5 Comparison of T lymphocyte subsets of MN patients between regular group and combined group

组 别	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
常规组 (<i>n</i> =64)	治疗前	48.52±7.38	25.07±4.20	33.25±5.02	0.71±0.21
	治疗后	54.28±8.71	35.21±5.37	27.21±4.68	1.15±0.34
联合组 (<i>n</i> =64)	治疗前	48.27±7.24	25.31±4.28	33.41±5.10	0.69±0.20
	治疗后	60.47±10.06	40.07±6.54	22.31±4.39	1.37±0.41
<i>t</i> / <i>P</i> 常规组内值		4.036/ <0.001	11.899/ <0.001	7.041/ <0.001	8.808/ <0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 联合组内值		7.875/ <0.001	15.107/ <0.001	13.196/ <0.001	11.925/ <0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		3.721/ <0.001	4.595/ <0.001	6.109/ <0.001	3.304/0.001

表 7 常规组与联合组 MN 患者治疗前后血清 PLA2Rab、CFB 比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.7 Comparison of serum PLA2Rab、CFB of MN patients between regular group and combined group

组 别	时间	PLA2Rab(RU/ml)	CFB(g/L)
常规组 (<i>n</i> =64)	治疗前	118.25±17.85	3.62±1.08
	治疗后	53.21±8.45	2.74±0.85
联合组 (<i>n</i> =64)	治疗前	119.07±17.96	3.65±1.12
	治疗后	48.64±7.96	2.11±0.67
<i>t</i> / <i>P</i> 常规组内值		26.347/ <0.001	5.122/ <0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 联合组内值		28.681/ <0.001	9.440/ <0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		3.149/0.002	4.657/ <0.001

表 8 常规组与联合组 MN 患者 PLA2Rab 转阴率比较 [例(%)]

Tab.8 Comparison of PLA2Rab negative conversion rate of MN patients between regular group and combined group

组 别	例数	治疗前 阳性例数	治疗前 阴性例数	治疗后 转阴率(%)
常规组	64	41(64.06)	23(35.94)	34.38
联合组	64	45(70.31)	19(29.69)	56.25
χ^2 值		0.567		4.571
<i>P</i> 值		0.451		0.033

表 9 常规组与联合组 MN 患者药物不良反应比较 [例(%)]

Tab.9 Comparison of adverse drug reactions of MN patients between regular group and combined group

组 别	例数	感染	胃肠道反应	肝功能损伤	总发生率(%)
常规组	64	2(3.13)	4(6.25)	1(1.56)	10.94
联合组	64	1(1.56)	5(7.81)	2(3.13)	12.50

3 讨 论

MN 属于自身免疫性疾病,具有较高的发病率,临床多对症治疗,以缓解蛋白尿、保护肾功能为主要治疗目的^[11]。免疫治疗是临床控制 MN 患者病情发展的有效方法,目前以 GC+CTX 联合治疗为临床首选方案。GC 可抑制巨噬细胞、白细胞活化,进而抑制体内

过度炎症反应,而 CTX 可以抑制免疫细胞如 B 淋巴细胞的活化及增殖,强化免疫抑制作用,二者联合可以有效起到协同增效作用,在治疗 MN 患者中具有较好的疗效,但长久用药不良反应较多,存在局限性^[12-13]。近年研究发现,MN 发生与 B 细胞介导的自身免疫密切相关,而 PTX 可以特异性识别 B 细胞表面抗原进行 B 细胞清除,抑制机体免疫应答^[14]。因此本研究旨在探究 PTX 联合 GC+CTX 治疗 MN 的疗效。在本研究中,联合组 MN 患者治疗后的 24 hUTP、BUN、SCr 水平低于常规组,Alb 水平高于常规组,提示联合治疗可以有效改善患者肾功能。其中 24 hUTP 在临床上多用于评估肾小球屏障功能,其水平升高 MN 患者病情恶化风险增加,水平降低代表尿蛋白水平减少,肾小球屏障有所恢复;BUN 和 SCr 常用于评估肾小球滤过率,其水平升高提示肾小球滤过率降低,肾小球滤过受阻,水平越高,MN 患者病情恶化越严重;Alb 可评估血浆蛋白水平,临床将 Alb 水平升高视为 MN 患者恢复的重要标志^[15-16]。该联合方案中 GC 治疗可抑制炎症因子的表达,减轻肾小球局部炎症反应,并改善毛细血管壁通透性,CTX 可抑制免疫应答及临床细胞增殖,二者联合可以有效加速免疫抑制结果,阻断免疫复合物对肾小球基底膜造成的损伤,进而改善肾功能^[17];而 PTX 介导 B 细胞清除,可减少免疫复合物及足细胞损伤,导致补体激活受阻,肾小球滤过屏障恢复,从而改善肾功能,与 GC+CTX 结合后,二者发挥协同作用,共同改善肾功能^[18]。

CXCL13 可以选择性吸引 B 细胞,与受体结合后发挥趋化作用,与 MN 患者疾病进展和预后相关;IL-6 为促炎性因子,可促进抗体产生,加重肾脏损伤;hs-CRP 为临床炎症标志物,可反映 MN 患者病情严重程度^[19]。B 淋巴细胞参与肾小球免疫复合物形成过程,还可以与 T 淋巴细胞相互作用,对 T 淋巴细胞水平进行调节,加重病情发展^[20]。在本研究中,联合组 CXCL13、IL-6、hs-CRP 及 CD8⁺、CD19⁺、CD20⁺ 水平低于常规组,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于常规组,提示 PTX 联合 GC、CTX 治疗可以有效改善机体炎症反应状态,改善免疫功能。GC 本身具有抗炎作用,其可通过抑制相关转录因子来降低炎症因子水平,抑制 T 细胞帮助 B 细胞活化;CTX 可以阻断 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞分裂,减少抗体产生;PTX 通过减少 B 细胞数量可以减轻肾脏免疫损伤,减少炎症因子释放,改善肾脏微环境,同时 B 淋巴细胞凋亡可以减轻其与 T 淋巴细胞相互作用,纠正 T 淋巴细胞亚群失衡,联合治疗后 PTX 和 GC+CTX 形成协同作用,可降低炎症因子

水平,改善免疫功能^[21-23]。

PLA2Rab 可与足细胞受体结合,形成复合物对足细胞造成损伤,其水平与 MN 患者肾损伤密切相关;CFB 是补体替代途径中的关键因子,由肝脏细胞分泌,其水平变化可反映补体系统激活状态,在 MN 患者中,CFB 过度激活会加重肾小球损伤^[24]。在本研究中,联合组 PLA2Rab、CFB 水平在治疗后明显低于常规组,PLA2Rab 转阴率高于常规组,提示联合治疗可以有效改善 PLA2Rab、CFB 水平。其原因可能在于,GC+CTX 可以抑制 PLA2R 抗体产生,抑制免疫细胞合成补体蛋白,从而降低 CFB 水平^[25-26];PTX 阻断 PLA2R 转化通路,降低 PLA2R 抗体水平,同时 PTX 通过清除 B 细胞,可以抑制被激活的补体通路,来降低 CFB 水平^[27-29]。此外,本研究结果显示,联合组总有效率高于常规组,提示 PTX 与 GC+CTX 可能发挥协同作用,进而提高治疗效果。

4 结 论

综上所述,GC、CTX 与 PTX 联合治疗 MN 患者,能够有效减轻机体炎症反应水平,并调节自身免疫反应水平,显著降低 PLA2Rab、CFB 水平,提高 PLA2Rab 转阴率,展现出较好的疗效,且在治疗过程中,不会增加不良反应发生率,安全性良好。本研究不足之处在于,作为回顾性研究可能存在偏倚,且本研究中纳入样本量过少,缺乏患者长期随访数据,无法全面评估联合治疗的远期疗效及安全性,后续应扩大样本量并延长随访时间,以探究联合治疗的长期疗效及安全性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李肖瑛:文章构思与设计,论文撰写;王亚琨:论文撰写,论文修订;姬婷婷:研究的实施与可行性分析;朱迎春、熊晓燕:结果分析与解释;朱婷婷:数据收集整理与分析;王光璞、白寿军:文章审校

参考文献

- [1] 范燕琴,郝逸群,杨定平,等. B 细胞靶向药物在膜性肾病治疗中的研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2023, 23(4): 340-344. DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2023.04.010.
- [2] Alsharhan L, Beck LH Jr. Membranous nephropathy: Core curriculum 2021[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 77(3): 440-453. DOI:10.1053/j.ajkd.2020.10.009.
- [3] Bensouna I, Delafosse M, Cartery C, et al. Recurrence of phospholipase A2 receptor-associated membranous nephropathy in the absence of serum anti-phospholipase A2 receptor antibodies reappearance[J]. Kidney Int Rep, 2024, 10(3): 952-955. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.12.009.
- [4] Liu Q, Liu J, Lin B, et al. Novel biomarkers in membranous nephropathy[J]. Front Immunol, 2022, 13: 845767. DOI: 10.3389/fimmu.2022.845767.

- [5] Sun ZJ, Chang DY, Chen M, et al. Deficiency of CFB attenuates renal tubulointerstitial damage by inhibiting ceramide synthesis in diabetic kidney disease[J]. JCI Insight, 2022, 7(24):e156748. DOI: 10.1172/jci.insight.156748.
- [6] 李冰, 张迎春, 孙景. 环磷酰胺联合甲泼尼龙、醋酸泼尼松片口服治疗特发性膜性肾病患者的疗效及安全性分析[J]. 贵州医药, 2021, 45(7): 1067-1068. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2021.07.024.
- [7] Fernández-Juárez G, Rojas-Rivera J, Logt AV, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy[J]. Kidney Int, 2021, 99(4):986-998. DOI:10.1016/j.kint.2020.10.014.
- [8] 石帅, 王莹. 他克莫司联合糖皮质激素治疗Ⅱ~Ⅲ期特发性膜性肾病患者的效果[J]. 中国民康医学, 2024, 36(10):41-43. DOI:10.3969/j.issn.1672-0369.2024.10.012.
- [9] 董义军, 周姝, 许娟, 等. 利妥昔单抗联合肾复康片治疗难治性原发性膜性肾病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(23):3376-3379. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.23.002.
- [10] Suzuki K, Akiyama M, Takei H, et al. Successful rituximab treatment in a seronegative rheumatoid arthritis patient with concurrent cold agglutinin syndrome and immune thrombocytopenia[J]. Rheumatol Int, 2024, 45(1):2. DOI:10.1007/s00296-024-05759-2.
- [11] 王含香, 林威, 崔师妍, 等. 基于 AMPK/SIRT1/SREBP1 信号通路探究膜肾颗粒对膜性肾病大鼠蛋白尿的治疗作用[J]. 中草药, 2024, 55(2):509-515. DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2024.02.016.
- [12] Du Y, Liu Y, Chen Z, et al. Low-dose cyclophosphamide combined with chinese herbal medicine Shuli Fenxiao formula for the treatment of intermediate-to-high risk primary membranous nephropathy[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1543581. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1543581.
- [13] 赫宁宁, 马杰, 王宁, 等. 血脂动态变化对环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病效果的影响[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(8):563-567. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2023.08.007.
- [14] Shao Q, Li N, Qiu H, et al. Identification exploring the mechanism and clinical validation of mitochondrial dynamics-related genes in membranous nephropathy based on Mendelian randomization study and bioinformatics analysis[J]. Biomedicines, 2025, 13(6):1489. DOI:10.3390/biomedicines13061489.
- [15] 张兰, 王丽媛. 抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体对原发性膜性肾病患者疾病缓解的预测价值[J]. 湖南师范大学学报:医学版, 2024, 21(4):150-155. DOI: 10.3969/j.issn.1673-016X.2024.04.028.
- [16] 白运焕, 邓娜, 王涵, 等. 血 IL-35、IL-17 和 Th17/Treg 在特发性膜性肾病中的表达及其意义[J]. 中国现代医生, 2022, 60(15):8-11. DOI:1673-9701(2022)15-0008-04.
- [17] 钟兰, 温文斌. 环磷酰胺联合糖皮质激素治疗不同病理分期特发性膜性肾病的疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2024, 45(13):1230-1234. DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2024.13.005.
- [18] 刘昱婷, 王悦. 影响利妥昔单抗治疗原发性膜性肾病效果的因素及其机制研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2024, 24(9):776-781. DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2024.09.010.
- [19] 张尧, 高飞, 檀森, 等. 丹参多酚酸盐通过 AMPK/Sirt1/PGC-1 α 信号通路诱导膜性肾病大鼠足细胞自噬的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(8):203-213. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20230142.
- [20] 杨晶晶, 沈蕾. 利妥昔单抗治疗对特发性膜性肾病患者外周血 T 淋巴细胞亚群影响的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(10):134-138. DOI:10.7619/icmp.20223316.
- [21] So BYF, Yap DYH, Chan TM. B cells in primary membranous nephropathy: Escape from immune tolerance and implications for patient management[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(24):13560. DOI: 10.3390/ijms222413560.
- [22] 孙吴月, 金艳华, 王欢, 等. SOX2、SIRT1、sIL-2R 在特发性膜性肾病患者血清中的表达及其与临床分期、预后的相关性[J]. 疑难病杂志, 2025, 24(4):463-467. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.04.015.
- [23] 严群, 王芳, 王法财. 他克莫司与环磷酰胺分别联合激素治疗特发性膜性肾病效果观察[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(7):740-743. DOI:10.16680/j.1671-3826.2024.07.22.
- [24] Gao S, Cui Z, Zhao MH. Complement C3a and C3a receptor activation mediates podocyte injuries in the mechanism of primary membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(9):1742-1756. DOI:10.1681/ASN.2021101384.
- [25] 李平方, 徐小刚, 刘恒, 等. 糖皮质激素联合利妥昔单抗对特发性膜性肾病患者血脂、Th17/Treg 失衡和血清 PLA2R 抗体、THSD7A 抗体的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(24):4771-4775. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2023.24.034.
- [26] 李丽, 代建风, 聂文迪, 等. 特发性膜性肾病患者尿抗磷脂酶 A2 受体、选择性蛋白尿指数、尿微量蛋白/尿肌酐比值水平变化的临床意义[J]. 中国当代医药, 2025, 32(10):74-78, 83. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2025.10.15.
- [27] 刘慧, 钟娇影, 陈秀娟, 等. 特发性膜性肾病患者血清 ROCK2、renase 水平及其诊断价值[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(5):581-584, 589. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.014.
- [28] 姜传学, 李龙海, 王建, 等. 特发性膜性肾病患者血清抗 PLA2R 抗体和抗 THSD7A 抗体的表达及诊断价值[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(4):76-81. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2021.04.016.
- [29] 谭力文, 王墨. 补体系统在膜性肾病发病机制中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(2):662-668. DOI:10.12677/acm.2021.112096.

(收稿日期:2025-12-18)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.014

论著 · 基础

SOX13 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进子宫内膜癌增殖和转移的作用机制

董雪, 乔娟, 斯琴, 郑菲



基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目 (2021MS08150)

作者单位: 010000 呼和浩特, 北京大学肿瘤医院内蒙古医院妇科肿瘤科

通信作者: 乔娟, E-mail: 78124421@ qq.com

【摘要】目的 研究性别决定区 Y-box 转录因子 13 (SOX13) 在子宫内膜癌 (EC) 中表达的临床意义, 以及 SOX13 通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 EC 细胞增殖和转移能力的作用机制。方法 收集 2017 年 1 月—2020 年 8 月北京大学肿瘤医院内蒙古医院妇科肿瘤科行手术治疗的 EC 患者 80 例。采用免疫组织化学 (IHC) 法检测 EC 组织中 SOX13 蛋白的表达, 并分析 SOX13 表达与 EC 患者临床病理参数及预后的关系; 构建 SOX13 敲减和过表达慢病毒, 转染 EC 细胞, 分为 shNC 组、shSOX13 组、oeNC 组、oeSOX13 组; CCK8 实验和平板克隆实验检测各组细胞增殖能力; Transwell 实验检测各组细胞转移能力; String 网站预测 SOX13 相互作用蛋白, GEPIA 数据库分析 SOX13 与 CTNNB1 (β -catenin) 在 EC 中表达的相关性; 免疫共沉淀 (Co-IP) 检测 SOX13 与 β -catenin 相互作用; TOP/FOP Flash 荧光素酶报告基因检测各组细胞荧光素酶活性; Western-blot 检测各组细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白表达。结果 EC 患者癌组织中 SOX13 蛋白阳性表达率高于癌旁组织 ($\chi^2/P=6.602/0.010$); 淋巴脉管间隙浸润 (LVSI)、淋巴结转移、FIGO 分期 III ~ IV 期的 EC 患者中 SOX13 蛋白阳性表达率升高 ($\chi^2/P=4.089/0.043$, $4.641/0.031$, $8.225/0.004$); SOX13 阳性表达的 EC 患者预后较差 ($\chi^2/P=5.164/0.023$); SOX13 敲减转染 Ishikawa 细胞, 过表达慢病毒转染 HEC-1-A 细胞, 与 shNC 组比较, shSOX13 组细胞中 SOX13 蛋白表达降低, 细胞增殖、平板克隆形成和转移能力降低 ($t/P=10.170/<0.001$, $15.640/<0.001$, $16.550/<0.001$, $9.442/<0.001$); 与 oeNC 组比较, oeSOX13 组细胞中 SOX13 蛋白表达升高, 细胞增殖、平板克隆形成和转移能力增加 ($t/P=25.320/<0.001$, $6.600/0.003$, $28.130/<0.001$, $17.830/<0.001$); 数据库分析显示 SOX13 与 CTNNB1 (β -catenin) 相互作用, 在 EC 中表达呈正相关 ($r/P=0.480/<0.001$); Co-IP 显示 SOX13 与 β -catenin 存在相互作用; 与 shNC 组比较, shSOX13 组细胞中 TOP/FOP Flash 荧光素酶活性降低, 细胞中核 β -catenin 蛋白及 cMyc、cyclinD1、N-cadherin 蛋白表达降低, E-cadherin 蛋白表达增加 ($t/P=11.770/<0.001$, $41.830/<0.001$, $37.200/<0.001$, $23.000/<0.001$, $21.620/<0.001$, $26.840/<0.001$); 与 oeNC 组比较, oeSOX13 组细胞中 TOP/FOP Flash 荧光素酶活性增加, 细胞中核 β -catenin 蛋白及 cMyc、cyclinD1、N-cadherin 蛋白表达增加, E-cadherin 蛋白表达降低 ($t/P=23.970/<0.001$, $16.620/<0.001$, $27.650/<0.001$, $31.140/<0.001$, $30.000/<0.001$, $29.440/<0.001$)。结论 SOX13 在 EC 中表达增加, 与淋巴结转移、LVSI、FIGO 分期 III ~ IV 期及不良预后相关, 并通过与 β -catenin 相互作用激活 Wnt/ β -catenin 信号通路增强 EC 细胞增殖和转移能力。

【关键词】 子宫内膜癌; 性别决定区 Y-box 转录因子 13; 增殖; 转移; Wnt/ β -catenin 信号通路; 作用机制

【中图分类号】 R737.33

【文献标识码】 A

Study on the mechanism of SOX13 activating Wnt/ β -catenin signaling pathway to promote proliferation and metastasis of endometrial cancer Dong Xue, Qiao Juan, Si Qin, Zheng Fei. Department of Gynecologic Oncology, Peking University Cancer Hospital Inner Mongolia Hospital, Inner Mongolia, Hohhot 010000, China

Corresponding author: Qiao Juan, E-mail: 78124421@ qq.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical significance of sex-determining region Y-box transcription factor 13 (SOX13) expression in endometrial carcinoma (EC) and the mechanism by which SOX13 promotes the proliferation and metastasis of EC cells through regulation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. **Methods** A total of 80 patients with EC who underwent surgical resection in the Department of Gynecologic Oncology, Peking University Cancer Hospital Inner Mongolia Hospital from January 2017 to August 2020 were enrolled. The expression of SOX13 protein in EC tissues was detected by immunohistochemistry (IHC), and the relationship between SOX13 expression and clinicopathological parameters and

prognosis of EC patients was analyzed. SOX13 knockdown and overexpression lentiviruses were constructed and transfected into EC cells. Cells were divided into shNC group, shSOX13 group, oeNC group, and oeSOX13 group. CCK-8 assay and plate colony formation assay were used to detect cell proliferation. Transwell assay was used to detect cell metastasis. The STRING website was used to predict SOX13-interacting proteins, and the GEPIA database was used to analyze the correlation between SOX13 and CTNNB1 (β -catenin) expression in EC. Co-immunoprecipitation (Co-IP) was used to detect the interaction between SOX13 and β -catenin. TOP/FOP Flash luciferase reporter gene assay was used to detect luciferase activity. Western blot was used to detect the expression of Wnt/ β -catenin signaling pathway-related proteins. **Results** The positive expression rate of SOX13 protein in EC tissues was 51.25% (41/80), which was significantly higher than that in adjacent normal tissues (31.25%, 25/80) ($\chi^2/P=6.602/0.010$). SOX13 protein expression was increased in EC patients with lymph node metastasis, lymphovascular space invasion (LVSI), and advanced FIGO stage ($\chi^2/P=4.641/0.031, 4.089/0.043, 8.225/0.004$). EC patients with positive SOX13 expression had a poor prognosis ($\chi^2/P=5.164/0.023$). SOX13 knockdown was transfected into Ishikawa cells, and overexpression lentivirus was transfected into HEC-1-A cells. Compared with the shNC group, SOX13 protein expression was decreased in the shSOX13 group, and cell proliferation, plate colony formation, and metastasis were significantly reduced ($t/P=10.170/<0.001, 15.640/<0.001, 28.130/<0.001, 9.442/<0.001$). Compared with the oeNC group, SOX13 protein expression was increased in the oeSOX13 group, and cell proliferation, plate colony formation, and metastasis were significantly increased ($t/P=25.320/<0.001, 6.600/0.003, 28.130/<0.001, 17.830/<0.001$). Database analysis showed that SOX13 interacted with CTNNB1 (β -catenin) and was positively correlated with it in EC ($r/P=0.480/<0.001$). Co-IP confirmed the interaction between SOX13 and β -catenin. Compared with the shNC group, TOP/FOP Flash luciferase activity was decreased in the shSOX13 group ($t/P=11.770/<0.001$), and the expression of nuclear β -catenin, cMyc, cyclinD1, and N-cadherin proteins was decreased, while E-cadherin protein expression was increased ($t/P=41.830/<0.001, 37.200/<0.001, 23.000/<0.001, 21.620/<0.001, 26.840/<0.001$). Compared with the oeNC group, TOP/FOP Flash luciferase activity was increased in the oeSOX13 group ($t/P=23.970/<0.001$), and the expression of nuclear β -catenin, cMyc, cyclinD1, and N-cadherin proteins was increased, while E-cadherin protein expression was decreased ($t/P=16.620/<0.001, 27.650/<0.001, 31.140/<0.001, 30.000/<0.001$). **Conclusion** SOX13 expression is increased in EC and is associated with lymph node metastasis, LVSI, advanced FIGO stage, and poor prognosis. SOX13 activates the Wnt/ β -catenin signaling pathway by interacting with β -catenin, thereby promoting the proliferation and metastasis of EC cells.

【Key words】 Endometrial cancer; Sex-determining region Y-box transcription factor 13; Proliferation; Metastasis; Wnt/ β -catenin signaling pathway; Mechanism

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是全球最常见的妇科恶性肿瘤,且其发病率和病死率呈上升趋势^[1]。目前,EC的治疗手段对早期患者效果较好,但有10%~15%的EC患者确诊时已处于晚期,其可接受的治疗方法及疗效有限,患者预后较差^[2]。性别决定区Y-box转录因子13(sex-determining region Y-box transcription factor 13, SOX13)基因位于人类染色体1q31.3-32.1上,编码一种84 kD的蛋白质,早期研究侧重于其在胚胎发育和组织分化中的作用^[3]。SOX13在乳腺癌、未分化甲状腺癌和肝细胞肝癌中高表达,并促进肿瘤发生发展^[4-6]。然而,SOX13在EC中的生物学功能尚不清楚。在乳腺癌中,SOX13通过调节TRIM11激活Wnt/ β -catenin信号通路,促进肿瘤细胞增殖和糖酵解,从而导致肿瘤的恶性进展^[7]。Wnt/ β -catenin信号通路的激活也是促使EC发生发展的重要肿瘤相关信号通路之一^[8]。本文对SOX13是否通过调控Wnt/ β -catenin信号通路在EC恶性进展中发

挥重要作用进行了研究,旨在获得SOX13作为EC预后生物标志物和潜在治疗靶点的实验室依据,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 (1)组织与细胞:收集EC癌组织及癌旁组织石蜡标本80份(2017年1月—2020年8月北京大学肿瘤医院内蒙古医院妇科肿瘤科行手术切除具有完整临床病理信息的病例);人子宫内膜癌细胞系AN3 CA、HEC-1-A、HEC-1-B、RL95-2、Ishikawa购自美国ATCC细胞培养中心;人子宫内膜上皮细胞(hEECs)购自武汉普诺赛生命科技有限公司。(2)试剂:胎牛血清、胰酶和DMEM培养基购自美国HyClone;免疫组织化学(IHC)相关试剂二甲苯及无水乙醇购自北京汇海科仪科技有限公司;IHC检测试剂盒、PVDF膜检测试剂盒和PARP裂解液、BCA蛋白浓度检测试剂盒购自美国Thermo公司;苏木素染色液和中性树胶购自北京索莱宝试剂公司;SOX13敲减和过

表达慢病毒购自广州派真生物技术有限公司; CCK8 试剂购自上海吉至生化科技有限公司; SOX13、 β -catenin、cMyc、cyclinD1、E-cadherin、N-cadherin、GAPDH 抗体购自英国 Abcam 公司; Transwell 小室购自美国 Corning 公司; TOP/FOP Flash 报告质粒、荧光素酶检测试剂盒和细胞核蛋白提取试剂盒购自上海碧云天试剂公司。(3) 仪器设备: 二氧化碳细胞培养箱(型号 371)和酶标仪(型号 51119800)均购自美国 Thermo 公司; 光学显微镜(型号 SZ51)和激光扫描共聚焦显微镜(型号 OLS5100)均购自日本 OLYMPUS 公司; WB 凝胶电泳仪(型号 Mini-PROTEAN Tetra+Mini Trans-Blot)购自美国 Bio-rad 公司。

1.2 观察指标与实验方法

1.2.1 免疫组织化学法检测癌组织 SOX13 表达: 取 EC 癌组织和癌旁组织石蜡切片(层厚 4 μ m), 切片经脱蜡、水化、抗原修复和血清封闭等一系列步骤后, 按照 IHC 检测试剂盒说明书, 将切片分别与 SOX13 一抗稀释液 4℃ 下孵育过夜、与二抗常温下孵育 1 h, 并在显色、苏木素染核、封片后进行染色评分。IHC 评分=染色强度(无着色、淡黄色、黄色、黄褐色, 分别计为 0、1、2、3 分)×染色面积(无着色、<10%、10%~50%、51%~75%、76%~100%, 分别计为 0、1、2、3、4 分), 0~3 分表示 SOX13 阴性表达, 而 4~12 分表示 SOX13 阳性表达。

1.2.2 SOX13 慢病毒转染 EC 细胞: EC 细胞系 AN3 CA、HEC-1-B、RL95-2、HEC-1-A、Ishikawa 细胞, hEECs 复苏后均培养在 DMEM 培养基中, 并补充 10% 胎牛血清、100 mg/L 链霉素和 100 U/ml 青霉素, 置于温度为 37℃、二氧化碳浓度为 5% 的培养箱中培养。将 Ishikawa 细胞(2×10^5 个细胞/孔)接种至 6 孔板中, 分为 shNC 组和 shSOX13 组, 将 HEC-1-A 细胞(2×10^5 个细胞/孔)接种至 6 孔板中, 分为 oeNC 组和 oeSOX13 组。细胞培养过夜后, 采用 lip 2000 试剂进行转染, 按照说明书, 将敲减慢病毒阴性对照转染至 shNC 组细胞中, SOX13 敲减慢病毒转染至 shSOX13 组细胞, 将过表达慢病毒阴性对照转染至 oeNC 组细胞中, SOX13 过表达慢病毒转染至 oeSOX13 组细胞, 转染 12 h 后, 更换细胞培养基, 48 h 后各组细胞用于后续实验。

1.2.3 CCK8 和平板克隆实验检测 EC 细胞增殖能力: (1) CCK8 实验。将 shNC 组和 shSOX13 组、oeNC 组和 oeSOX13 组 Ishikawa 细胞(5×10^3 个细胞/孔)接种在 96 孔板中, 并在 0、24、48、72、96 h 时, 更换新鲜培养基, 并向每个孔中加入 CCK8 试剂 10 μ l, 混匀后在细胞培养箱中孵育 1 h, 采用酶标仪记录细胞的 490 nm 吸光度值。(2) 平板克隆实验。将 shNC 组和

shSOX13 组、oeNC 组和 oeSOX13 组 Ishikawa 细胞(200 个细胞/孔)接种在 6 孔板中, 观察培养基的颜色, 并及时更换新鲜培养基, 培养 2 周左右, 终止细胞培养。弃掉细胞培养基, PBS 清洗后加入甲醇固定细胞、苏木素染色、干燥后计数各组细胞肉眼可见的细胞克隆团形成数目。

1.2.4 Transwell 实验检测 EC 细胞转移能力: 将 shNC 组和 shSOX13 组、oeNC 组和 oeSOX13 组细胞(2×10^5 个细胞/孔)接种在 24 孔 Transwell 小室上室中, 细胞培养基为无血清培养基。底室中补充 10% FBS 的完整细胞培养基, 放置在细胞培养箱中孵育 24 h。将 Transwell 小室背面穿过的细胞用甲醇固定 30 min, 并在室温下用 0.1% 结晶紫染色 15 min。使用光学显微镜在高倍视野中($\times 200$)随机选择膜中心和边缘的 5 个视野计数各组细胞穿膜数目。

1.2.5 生物信息学分析 SOX13 相互作用蛋白: 采用 String 网站(<https://cn.string-db.org/>)预测 SOX13 相互作用蛋白, GEPIA 数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)分析 SOX13 与 CTNNB1(β -catenin)在 EC 中表达的相关性。

1.2.6 免疫共沉淀(Co-IP)检测 SOX13 与 β -catenin 相互作用: 胰酶消化收集 Ishikawa 细胞, 加入蛋白裂解液, 获得细胞总蛋白。按照试剂盒说明书, 加入 SOX13 或抗 β -catenin 抗体及 Protein A 琼脂糖珠 100 μ l 来捕捉抗原抗体复合物, 在 4℃ 下旋转过夜, 离心后, 获得琼脂糖珠-抗原抗体复合物免疫复合物, 冷 PBS 洗涤 3 次后, 采用裂解缓冲液洗涤, 在 95℃ 下煮沸以洗脱结合的蛋白质, 然后进行蛋白质印迹。

1.2.7 免疫荧光实验检测 SOX13、 β -catenin 在细胞的定位: 将 Ishikawa 细胞接种在 24 孔板内的盖玻片上, 24 h 后, 采用冷 PBS 洗涤, 4% 多聚甲醛固定 30 min, 0.5% Triton X-100 试剂透化 10 min, 10% 山羊血清阻断细胞 1 h, 与 SOX13 和 β -catenin 抗体在 4℃ 下孵育过夜, 与荧光标记的二抗常温孵育 20 min, 4',6'-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)染料染核后, 将盖玻片置于载玻片上, 封片后采用激光扫描共聚焦显微镜观察并采集图像。

1.2.8 TOP/FOP Flash 荧光素酶报告基因实验检测 Wnt/ β -catenin 信号通路活性: 将 shNC 组、shSOX13 组、oeNC 组和 oeSOX13 组细胞(2×10^3 个细胞/孔)接种在 96 孔板内, 细胞贴壁后, 采用 lip2000 试剂将 TOP/FOP-Flash 质粒分别转染到各组细胞中, 放置在细胞培养箱中孵育 24 h 后, 采用荧光素酶报告基因检测试剂盒检测各组细胞的荧光素酶活性。

1.2.9 Western-blot 检测细胞中蛋白表达: 采用 PARP 蛋白裂解缓冲液收集待检测细胞总蛋白, 采用细胞核蛋白提取试剂盒提取待检测细胞中的核蛋白, 并采用 BCA 蛋白浓度检测试剂盒检测细胞浓度。通过 10% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺 (SDS-PAGE) 凝胶电泳分离蛋白, 并将其湿转移到聚偏二氟乙烯 (PVDF) 膜上。在室温下用 3% 脱脂牛奶处理 PVDF 膜 30 min 后, 将膜与待检测蛋白的一抗稀释液在 4℃ 下孵育一夜。用 TBST 洗 3 次后, 与二抗稀释液常温一起孵育 1 h, TBST 洗 3 次后, 用 ECL 发光试剂盒检测蛋白质条带, 应用 ImageJ 软件 v 1.8.0 对蛋白质水平进行定量分析。

1.3 统计学方法 采用 GraphPad Prism 6.0 软件进行分析并绘制统计图。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。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SOX13 蛋白在 EC 组织中的表达 SOX13 蛋白阳性表达定位在细胞核, 见图 1。EC 患者癌组织 SOX13 蛋白阳性表达率为 51.25% (41/80), 高于癌旁组织的 31.25% (25/80), 差异有统计学意义 ($\chi^2/P = 6.602/0.010$)。

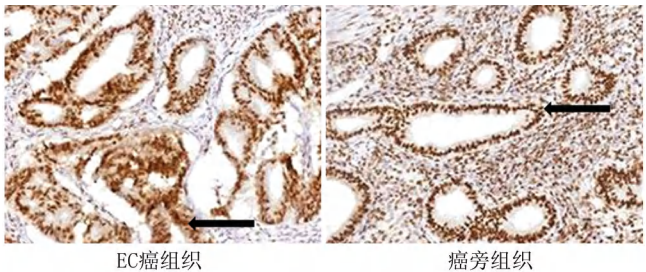


图 1 EC 患者癌组织与癌旁组织中 SOX13 蛋白阳性表达比较 (IHC 染色, $\times 200$)

Fig.1 Positive expression of SOX13 protein in EC cancerous tissue and adjacent non-cancerous tissue (IHC staining, $\times 200$)

2.2 SOX13 蛋白表达水平在 EC 患者不同临床/病理参数中的差异比较 淋巴脉管间隙浸润 (LVSI)、淋巴结转移、FIGO 分期 III ~ IV 期的 EC 患者中 SOX13 蛋白阳性表达率升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见表 1。

2.3 SOX13 蛋白表达水平对 EC 患者预后的影响 EC 患者 80 例中死亡 35 例, 无删失病例, 其中 SOX13 阳性表达组 EC 患者 5 年死亡率为 56.10% (23/41), SOX13 阴性表达 EC 患者 5 年死亡率为 30.77% (12/39)。

表 1 SOX13 蛋白表达水平在 EC 患者不同临床/病理参数中的差异比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of SOX13 protein expression levels in EC patients with different clinical/pathological parameters

项 目		例数	SOX13 蛋白 阳性 ($n = 41$)	χ^2 值	P 值
年龄	<50 岁	19	8 (42.11)	0.834	0.361
	≥ 50 岁	61	33 (54.10)		
肿瘤大小	<4 cm	53	24 (45.28)	2.238	0.135
	≥ 4 cm	27	17 (62.96)		
组织学类型	子宫内膜样癌	63	31 (49.21)	0.496	0.481
	非子宫内膜样癌	17	10 (58.82)		
FIGO 分级	低级	56	26 (46.43)	1.737	0.188
	高级	24	15 (62.50)		
LVSI	有	18	13 (72.22)	4.089	0.043
	无	62	28 (45.16)		
淋巴结转移	有	21	15 (71.43)	4.641	0.031
	无	59	26 (44.07)		
肌层浸润	<1/2	45	20 (44.44)	1.907	0.167
	$\geq 1/2$	35	21 (60.00)		
FIGO 分期	0 ~ II 期	58	24 (41.38)	8.225	0.004
	III ~ IV 期	22	17 (77.27)		

Kaplan-Meier 生存曲线统计分析显示, 与 SOX13 阴性表达组 EC 患者比较, SOX13 阳性表达组 EC 患者预后较差 ($\chi^2/P = 5.164/0.023$), 见图 2。

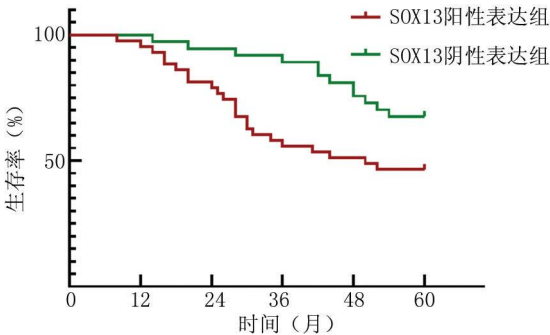


图 2 SOX13 蛋白表达对 EC 患者预后的影响

Fig.2 The effect of SOX13 protein expression on the prognosis of EC patients

2.4 SOX13 蛋白在 EC 细胞中表达比较 hEECs、AN3 CA、HEC-1-A、HEC-1-B、RL95-2、Ishikawa 细胞中 SOX13 蛋白表达分别为 0.077 ± 0.015 、 0.430 ± 0.030 、 0.357 ± 0.021 、 1.090 ± 0.056 、 0.950 ± 0.031 、 1.240 ± 0.053 , 与 hEECs 比较, 人子宫内膜癌细胞系 AN3 CA、HEC-1-A、HEC-1-B、RL95-2、Ishikawa 的 SOX13 蛋白表达均增加 ($t = 18.180$ 、 18.780 、 30.400 、 44.120 、 36.590 , P 均 < 0.001), 其中在 Ishikawa 细胞中表达最高, 在 HEC-1-A 细胞中表达最低; 采用 SOX13 敲减慢病毒转染

Ishikawa 细胞, Western-blot 结果显示, 与 shNC 组 (0.570 ± 0.361) 比较, shSOX13 组 (0.247 ± 0.042) Ishikawa 细胞中 SOX13 蛋白表达降低 ($t = 10.170, P < 0.001$); 采用 SOX13 过表达慢病毒转染 HEC-1-A 细胞, 与 oeNC 组 (0.460 ± 0.026) 比较, oeSOX13 组 (0.917 ± 0.015) HEC-1-A 细胞中 SOX13 蛋白表达升高 ($t = 25.320, P < 0.001$)。

2.5 SOX13 蛋白表达对 EC 细胞增殖和转移能力的影响 CCK8 实验显示, 与 shNC 组比较, shSOX13 组 Ishikawa 细胞增殖活性降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与 oeNC 组比较, oeSOX13 组 HEC-1-A 细胞增殖活性增加 ($P < 0.01$), 见表 2。平板克隆实验显示, 与 shNC 组 Ishikawa 细胞克隆形成数目比较, shSOX13 组 Ishikawa 细胞克隆形成数目降低 ($P < 0.01$); 与 oeNC 组比较, oeSOX13 组 HEC-1-A 细胞克隆形成数目增加 ($P < 0.01$)。Transwell 实验结果显示, 与 shNC 组比较, shSOX13 组 Ishikawa 细胞穿膜细胞数目降低 ($P < 0.01$); 与 oeNC 组比较, oeSOX13 组 HEC-1-A 细胞穿膜数目增加 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 各组 Ishikawa、HEC-1-A 细胞克隆形成数目和穿膜数目比较 ($\bar{x} \pm s$, 个)

Tab.3 Comparison of the number of colony formation and cell penetration in Ishikawa and HEC-1-A cell lines across various groups

组别	n	细胞	克隆形成数目	细胞穿膜数目
shNC 组	5	Ishikawa	76.333 ± 2.517	66.333 ± 5.686
shSOX13 组	5		42.667 ± 2.082	17.667 ± 7.506
oeNC 组	5	HEC-1-A	72.667 ± 2.523	134.000 ± 8.889
oeSOX13 组	5		151.667 ± 4.163	300.000 ± 13.454
t/P shNC 组与 shSOX13 组组间值			$16.550 / < 0.001$	$9.442 / < 0.001$
t/P oeNC 组与 oeSOX13 组组间值			$28.130 / < 0.001$	$17.830 / < 0.001$

2.6 SOX13 蛋白与 β -catenin 蛋白的相互作用 String 网站预测显示 SOX13 蛋白与 CTNNB1 (β -catenin) 蛋白

存在相互作用, 见图 3A; GEPIA 数据库分析 SOX13 与 CTNNB1 (β -catenin) 在 EC 中的表达呈正相关性 ($r/P = 0.480 / < 0.001$), 见图 3B; 免疫荧光实验显示在 Ishikawa 内 SOX13 与 β -catenin 共定位在细胞核内, 见图 3C; Co-IP 实验显示在 Ishikawa 细胞内 SOX13 与 β -catenin 存在相互作用, 见图 3D。

2.7 SOX13 蛋白表达对 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响 荧光素酶报告基因实验显示, 与 shNC 组 (0.99 ± 0.02) 比较, shSOX13 组细胞中 TOP/FOP Flash 荧光素酶活性 (0.36 ± 0.90) 降低 ($t/P = 11.770 / < 0.001$); 与 oeNC 组 (0.99 ± 0.30) 比较, oeSOX13 组细胞中 TOP/FOP Flash 荧光素酶活性 (4.57 ± 0.28) 增加 ($t/P = 23.970 / < 0.001$)。

Western-blot 结果显示, 与 shNC 组比较, shSOX13 组细胞中核 β -catenin 蛋白及 cMyc、cyclinD1、N-cadherin 蛋白表达降低, E-cadherin 蛋白表达增加 ($P < 0.01$); 与 oeNC 组比较, oeSOX13 组细胞中核 β -catenin 蛋白及 cMyc、cyclinD1、N-cadherin 蛋白表达增加, E-cadherin 蛋白表达降低 ($P < 0.01$), 见图 4、表 4。

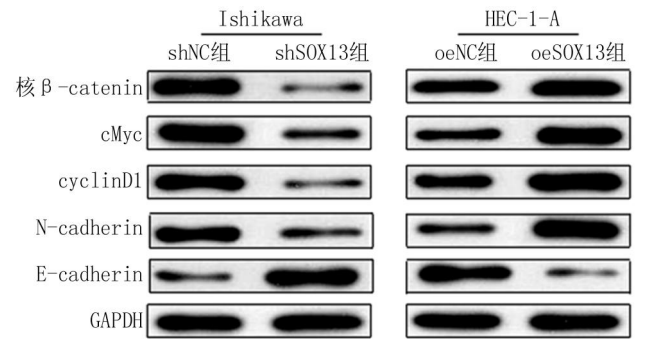
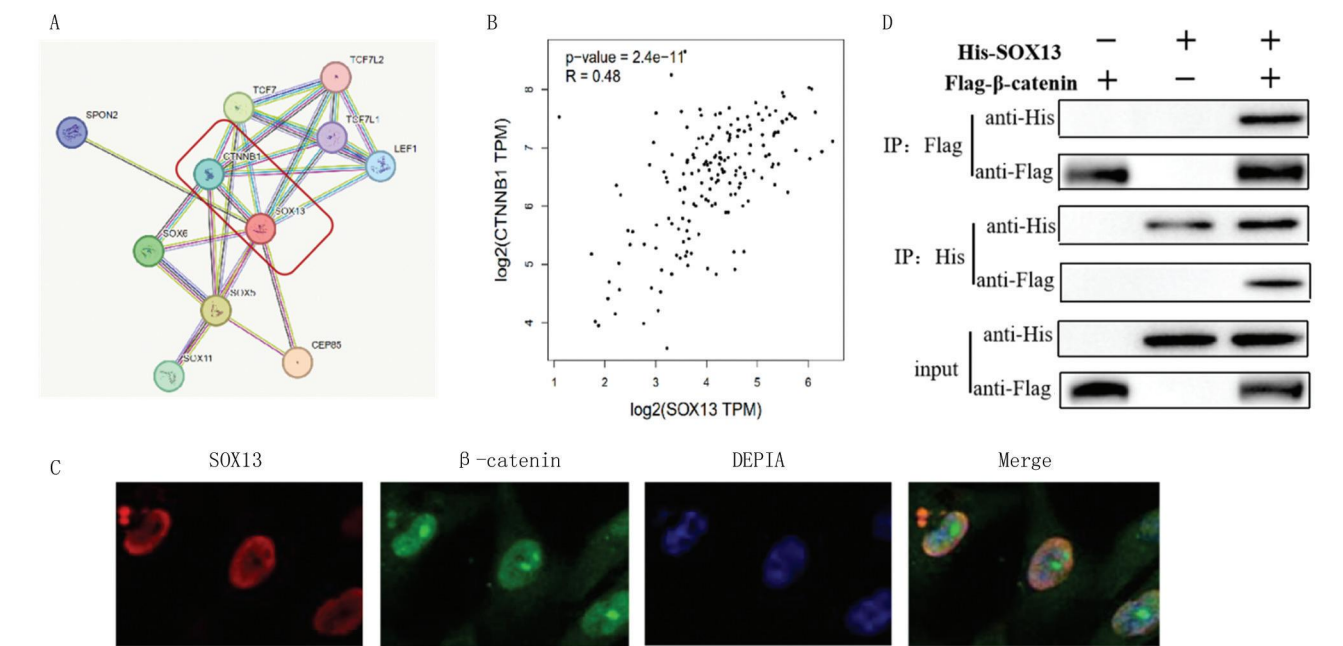


图 4 SOX13 蛋白表达对 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响
Fig.4 The impact of SOX13 protein expression on the Wnt/ β -catenin signaling pathway

表 2 各组不同时间 Ishikawa、HEC-1-A 细胞的 OD 值比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.2 Comparison of cell OD values at different time points in each group

组别	n	细胞	0 h	24 h	48 h	72 h	96 h
shNC 组	5	Ishikawa	0.238 ± 0.006	0.359 ± 0.030	0.483 ± 0.036	0.660 ± 0.026	0.900 ± 0.036
shSOX13 组	5		0.234 ± 0.015	0.270 ± 0.010	0.347 ± 0.030	0.401 ± 0.027	0.478 ± 0.037
oeNC 组	5	HEC-1-A	0.277 ± 0.005	0.356 ± 0.032	0.467 ± 0.038	0.602 ± 0.033	0.814 ± 0.041
oeSOX13 组	5		0.274 ± 0.015	0.490 ± 0.031	0.644 ± 0.025	0.916 ± 0.029	1.053 ± 0.047
t/P shNC 组与 shSOX13 组组间值				$4.670 / 0.010$	$5.085 / 0.007$	$12.170 / < 0.001$	$15.640 / < 0.001$
t/P oeNC 组与 oeSOX13 组组间值				$5.252 / 0.006$	$6.731 / 0.003$	$13.580 / < 0.001$	$6.600 / 0.003$



注:A.String 网站预测 SOX13 蛋白与 β-catenin 蛋白存在相互作用;B.GEPIA 数据库分析 SOX13 与 β-catenin 在 EC 中的表达呈正相关性;C.免疫荧光实验显示在 Ishikawa 内 SOX13 与 β-catenin 共定位在细胞核内;D.Co-IP 实验显示在 Ishikawa 内 SOX13 与 β-catenin 存在相互作用。

图 3 SOX13 蛋白与 β-catenin 蛋白的相互作用

Fig.3 Interaction between SOX13 protein and β-catenin protein

表 4 Western-blot 实验检测 SOX13 蛋白对 Wnt/β-catenin 信号通路的影响 (x±s)

Tab.4 Western-blot experiment to detect the effect of SOX13 protein on the Wnt/β-catenin signaling pathway

组 别	n	细胞	核 β-catenin	cMyc	cyclinD1	N-cadherin	E-cadherin
shNC 组	3	Ishikawa	1.217±0.042	1.324±0.041	0.963±0.049	0.874±0.054	0.173±0.015
shSOX13 组	3		0.137±0.031	0.295±0.025	0.220±0.026	0.271±0.021	1.023±0.051
oeNC 组	3	HEC-1-A	0.621±0.036	0.473±0.032	0.549±0.031	0.384±0.032	0.976±0.045
oeSOX13 组	3		1.090±0.036	1.230±0.035	1.280±0.032	1.220±0.035	0.131±0.022
t/P shNC 组与 shSOX13 组组间值			41.830/<0.001	37.200/<0.001	23.000/<0.001	21.620/<0.001	26.840/<0.001
t/P oeNC 组与 oeSOX13 组组间值			16.620/<0.001	27.650/<0.001	31.140/<0.001	30.000/<0.001	29.440/<0.001

3 讨 论

EC 是更年期和围绝经期妇女常见的生殖系统恶性肿瘤之一,近年来 EC 的发病率在发达国家和发展中国家都在增加,严重威胁着全球女性的生命健康^[1]。尽管 EC 患者通常在早期被诊断,预后良好,但一些患者在确诊时已发生转移,而一旦进展到 EC 晚期或复发,患者预后较差,5 年总生存率约为 17%^[2]。这凸显了寻找用于早期检测、预测预后、指导个性化治疗的具有敏感和特异性标志物的重要性。与 EC 风险相关的已知因素包括肥胖、糖尿病、初潮年龄和口服避孕药等,此外,遗传因素包括林奇综合征、Cowden 综合征等也是 EC 的危险因素^[9-10]。研究显示 EC 的发生和发展是环境因素和遗传变异相互作用的结果,涉及一系列改变,如各种基因和转录因子的差异表达、细胞

信号转导通路的异常调节和细胞微环境稳态的失衡,但是目前调控 EC 发生、发展和转移的分子机制尚未完全阐明,因此研究 EC 恶性进展过程中发挥重要作用的分子对寻求 EC 治疗潜在靶点具有重要意义^[11]。

性别决定区 Y 相关的高迁移率组盒蛋白(SOX)是一组在胚胎发育、细胞命运决定等生物过程中发挥关键作用的转录因子,迄今为止,在所有脊椎动物中已发现了 SOX 家族的 20 多个成员。越来越多的证据表明,SOX 蛋白家族在维持细胞干性表型、肿瘤发生和转移中起着重要的作用^[12]。其中 SOX13 与 SOX5 和 SOX6 均属于 SOX 基因亚家族的 D 组(SOXD)^[13]。新近研究表明,SOXD 家族在肿瘤发生和转移中发挥关键作用,SOX5 和 SOX6 基因作为致癌基因或抑癌基因,在不同类型肿瘤中通过调节不同的靶基因,参与肿

瘤的发展过程^[14-15]。然而,SOX13 的研究不如 SOX5 和 SOX6 广泛。近期研究显示 SOX13 在肿瘤的发生发展中发挥重要作用,在乳腺癌中 SOX13 表达升高,并存在 SOX13 基因突变和扩增,SOX13 高表达的患者生存率较差,可独立地作为乳腺癌患者预后差的指标^[4,16]。SOX13 在肝细胞肝癌干细胞球中表达上调,参与肿瘤细胞的干细胞样特性形成,促进肿瘤细胞增殖和致瘤性,以及降低肿瘤细胞对药物治疗的敏感性,SOX13 在乳腺癌和肝细胞肝癌等肿瘤中均发挥促癌基因的作用^[4,6]。但是 Ma 等^[17]报道 SOX13 在甲状腺癌中表达降低,并与病理分期、组织学分级和原发性肿瘤病灶类型相关,独立预测患者预后不良,过表达 SOX13 通过调节铁死亡,抑制肿瘤细胞存活率,从而导致肿瘤细胞增殖、迁移和转移能力降低,发挥抑癌基因的作用。因此 SOX13 具有双面性,在不同的肿瘤中可能发挥相反的作用,SOX13 在 EC 中的表达水平及作用尚未见报道。本研究结果显示 SOX13 在 EC 中可能发挥促癌作用,与 SOX13 在乳腺癌和肝细胞肝癌等肿瘤中的研究报道一致。同时生存分析显示 SOX13 阳性表达的 EC 患者预后较差,表明 SOX13 可作为监测 EC 患者生存预后的生物学标志物。

本研究中细胞生物学功能实验显示 SOX13 促进 EC 细胞增殖和转移能力,进一步表明 SOX13 在 EC 恶性进展中发挥促进作用,其发挥的具体作用机制需深入探讨。研究报道在未分化甲状腺癌中,SOX13 通过与 TRIM11 的启动子结合来激活 TRIM11 的转录促进 YAP 的单泛素化,促使肿瘤细胞增殖、转移和化疗耐药^[5]。此外,在乳腺癌中 SOX13 依赖于 TRIM11 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进肿瘤细胞增殖和糖酵解,提示 TRIM11 是 SOX13 发挥促癌作用的重要作用中介^[7]。为了探索 SOX13 发挥作用的其他分子机制,本研究采用 String 网站预测发现 β -catenin 是与 SOX13 相互作用的蛋白之一, β -catenin 是 Wnt/ β -catenin 信号通路激活的关键蛋白,在正常条件下, β -catenin 蛋白被破坏复合物泛素化降解,在接收到外界信号刺激下,破坏复合物被分解,导致 β -catenin 蛋白在细胞质中累积,并异位至细胞核内,促进 TCF/LEF (T 细胞因子/淋巴增强因子) 转录因子激活 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导后续细胞反应^[18-19]。Wnt/ β -catenin 信号通路的激活同样促使 EC 的发生发展,可作为抗 EC 治疗的靶标。采用 GEPIA 数据库分析发现 SOX13 与 CTNNB1 (β -catenin) 在 EC 中的表达呈正相关,提示 SOX13 可能通过与 β -catenin 相互作用激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 EC 细胞增殖和转移能力。进一步功能实验

显示 SOX13 与 β -catenin 相互作用,并共定位于细胞核内,SOX13 促进 Wnt/ β -catenin 信号通路转录活性,并增加细胞核中 β -catenin 蛋白的表达和其下游增殖相关蛋白 cMyc、cyclinD1 表达,增加其下游促进转移 EMT 相关蛋白 N-cadherin 表达,降低抑制转移 EMT 相关蛋白 E-cadherin 表达^[20-23]。表明 SOX13 通过与 β -catenin 蛋白相互作用,促使 β -catenin 入核激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 EC 恶性进展。

4 结 论

综上所述,本研究发现 SOX13 在 EC 中表达显著上调,并且 SOX13 表达上调与患者淋巴结转移、LVSI、FIGO 分期晚期和不良预后相关,SOX13 可作为预测 EC 患者预后的潜在分子标志物。在细胞功能方面验证了 SOX13 促进 EC 细胞增殖和转移能力。在分子机制上,采用生物学信息分析及 CO-IP 蛋白相互作用实验,证实 SOX13 与 β -catenin 蛋白相互作用,并促进 β -catenin 蛋白在细胞核内的表达,激活 Wnt/ β -catenin 信号通路活性及其下游靶基因 cMyc、cyclinD1、N-cadherin 蛋白的表达,阐明了 SOX13 通过与 β -catenin 相互作用激活 Wnt/ β -catenin 信号通路活性促进 EC 恶性进展的分子机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

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

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1):17-48. DOI: 10.3322/caac.21763.
- [2] Tronconi F, Nero C, Giudice E, et al. Advanced and recurrent endometrial cancer: State of the art and future perspectives[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2022, 180: 103851. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103851.
- [3] Demos C, Johnson J, Andueza A, et al. Sox13 is a novel flow-sensitive transcription factor that prevents inflammation by repressing chemokine expression in endothelial cells[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:979745. DOI: 10.3389/fcvm.2022.979745.
- [4] Gao T, Jiang B, Zhou Y, et al. SOX13 is a novel prognostic biomarker and associates with immune infiltration in breast cancer[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1369892. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1369892.
- [5] Tang J, Tian Z, Liao X, et al. SOX13/TRIM11/YAP axis promotes the proliferation, migration and chemoresistance of anaplastic thyroid cancer[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(2):417-429. DOI: 10.7150/ijbs.54194.
- [6] Jiao H, Fang F, Fang T, et al. SOX13 regulates cancer stem-like properties and tumorigenicity in hepatocellular carcinoma cells[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(3):760-772.

[7] Jin X, Shao X, Pang W, et al. Sex-determining region Y-box transcription factor 13 promotes breast cancer cell proliferation and glycolysis by activating the tripartite motif containing 11-mediated Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Bioengineered, 2022, 13 (5): 13033-13044. DOI: 10.1080/21655979.

[8] 李育林,赵紫嫣.ERR α 通过 DKK1-Wnt/ β -catenin 信号通路促进子宫内膜癌进展[J].中国老年学杂志,2024,44(23):5829-5835. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2024.23.044.

[9] Lei M, Adambekov S, Edwards RP, et al. Endometrial cancer risk factors in Singapore Chinese: A prospective cohort study [J]. Ann Epidemiol, 2022,71:9-14. DOI: 10.1016/j.annepidem.

[10] 赵伟.子宫内膜癌分子分型的研究进展[J].医学理论与实践, 2024,37(20):3451-3453,3456. DOI:10.19381/j.issn.1001-7585.2024.20.008.

[11] 王嵘嵘,程开芳,陈君墨,等. 子宫内膜癌组织中 LncRNA GATA3-AS1、miR-362-3p 表达与病理参数和预后的关系[J]. 疑难病杂志,2024,23(10):1193-1197,1209. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.10.008.

[12] Jiang J, Wang Y, Sun M, et al. SOX on tumors, a comfort or a constraint? [J].Cell Death Discov, 2024 ,10(1):67. DOI: 10.1038/s41420-024-01834-6.

[13] Diawara M, Martin LJ. Regulatory mechanisms of SoxD transcription factors and their influences on male fertility[J]. Reprod Biol, 2023, 23(4):100823. DOI: 10.1016/j.repbio.2023.100823.

[14] Ghosh M, Kang MS, Katuwal NB, et al. SOX5 inhibition overcomes PARP inhibitor resistance in BRCA-mutated breast and ovarian cancer[J]. Cell Death Dis, 2025, 16 (1): 333. DOI: 10.1038/s41419-025-07660-7.

[15] Li Y, Jiang D, Zhang Q, et al. Clinical implications and genetical insights of SOX6 expression in acute myeloid leukemia[J]. J Cancer Res Clin Oncol,2023,149(8):4443-4453. DOI: 10.1007/s00432-022-04349-8.

[16] 雷霖,周伟晔,钱玥,等.SOX13 生物学功能及在癌症发生中作用机理的研究进展[J].医学信息,2026,39(1):27-31. DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2026.01.004.

[17] Ma YY, Zhou WY, Qian Y, et al. SOX13 as a potential prognostic biomarker linked to immune infiltration and ferroptosis inhibits the proliferation, migration, and metastasis of thyroid cancer cells[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1478395. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1478395.

[18] Liu J, Xiao Q, Xiao J, et al. Wnt/ β -catenin signalling: Function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022,7(1):3. DOI: 10.1038/s41392-021-00762-6.

[19] Zhang X, Dong N, Hu X. Wnt/ β -catenin signaling inhibitors [J]. Curr Top Med Chem, 2023, 23 (10): 880-896. DOI: 10.2174/1568026623666230303101810.

[20] Kapoor S, Padwad YS. Phloretin induces G2/M arrest and apoptosis by suppressing the β -catenin signaling pathway in colorectal carcinoma cells[J]. Apoptosis, 2023,28(5-6):810-829. DOI: 10.1007/s10495-023-01826-4.

[21] 郭阳,张风格,朱丹,等.子宫内膜癌中 NLR5、NSUN2 表达及临床预后价值分析[J].疑难病杂志,2025,24(6):693-698. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.06.011.

[22] 周维,李广莹,曲长红,等.血清 CA199、HE4、PTEN 联合检测对子宫内膜癌病情及预后的评估价值[J].临床误诊误治,2022,35(3):54-58. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2022.03.013.

[23] Zhang L, Chen J, Chen Y, et al. Alantolactone inhibits melanoma cell culture viability and migration and promotes apoptosis by inhibiting Wnt/ β -Catenin signaling[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2023,23(1):94-104. DOI: 10.2174/1871520622666220519100054.

(收稿日期:2025-11-30)

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.1671-6450.2026.07.015

荟萃分析

辣椒素治疗非过敏性鼻炎疗效的 Meta 分析

薛永新, 何丹, 陈炎城



基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目 (A2024211); 2022 年度梅州市社会发展科技计划项目 (2022B04)

作者单位: 514000 广东梅州, 广东省梅州市人民医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 薛永新, E-mail: xueyongxin2010@163.com

【摘要】目的 系统评价辣椒素鼻腔给药治疗非过敏性鼻炎 (NAR) 的疗效。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网 (CNKI)、万方数据库。搜集建库至 2025 年 8 月 1 日关于辣椒素治疗 NAR 的相关随机对照试验 (RCT)。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价偏倚风险后, 采用 RevMan 5.4 和 STATA 14.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终共纳入 7 项 RCT, 共计 245 例患者。Meta 分析结果显示, 辣椒素能显著降低 NAR 患者的症状评分 [标准化均数差 (SMD) = -1.43, 95% CI -1.85 ~ -1.02, $P < 0.001$], 但各研究间存在中度异质性 ($I^2 = 50.6%$), 此外, 辣椒素能显著降低鼻阻力 (SMD = -0.96, 95% CI -1.31 ~ -0.61, $P < 0.001$), 并提高鼻吸气峰流速 (PNIF) (SMD = 0.89, 95% CI 0.44 ~ 1.33, $P < 0.001$)。安全性分析显示, 试验组局部不良反应 (主要为短暂鼻灼烧感和喷嚏) 发生率显著高于对照组 ($RR = 0.66$, 95% CI 0.58 ~ 0.77, $P < 0.001$), 但 2 组因不良反应导致的退出率差异无统计学意义 ($RR = 1.08$, 95% CI 0.57 ~ 2.04, $P = 0.820$), 且未报告严重不良事件。Egger's 检验 ($P = 0.576$) 提示无显著发表偏倚。**结论** 现有证据表明, 辣椒素能显著改善非过敏性鼻炎患者的临床症状和客观通气指标, 疗效可维持且安全性可控。

【关键词】 非过敏性鼻炎; 辣椒素; 疗效; Meta 分析**【中图分类号】** R765.21; R453**【文献标识码】** A

Meta-analysis of the efficacy of capsaicin in the treatment of non-allergic rhinitis Xue Yongxin, He Dan, Chen Yancheng. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Meizhou People's Hospital, Guangdong, Meizhou 514000, China

Funding program: Guangdong Provincial Medical Science and Technology Research Fund Project (A2024211); Meizhou Social Development Science and Technology Plan Project (2022B04)

Corresponding author: Xue Yongxin, E-mail: xueyongxin2010@163.com

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the efficacy of intranasal capsaicin in the treatment of non-allergic rhinitis (NAR). **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) related to the topic were retrieved from databases including PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, and Wanfang Database from inception to August 1, 2025. Two researchers independently screened the literature, extracted data, and assessed the risk of bias. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 and STATA 14.0 software. **Results** A total of 7 RCTs involving 245 patients were included. The meta-analysis showed that capsaicin significantly reduced symptom scores in patients with NAR [standardized mean difference (SMD) = -1.43, 95% CI: -1.85 to -1.02, $P < 0.001$]. However, moderate heterogeneity was observed among the studies ($I^2 = 50.6%$). Capsaicin significantly reduced nasal resistance (SMD = -0.96, 95% CI: -1.31 to -0.61, $P < 0.001$) and increased peak nasal inspiratory flow (PNIF) (SMD = 0.89, 95% CI: 0.44 to 1.33, $P < 0.001$). The safety analysis revealed that the incidence of local adverse reactions (mainly transient nasal burning and sneezing) in the capsaicin group was significantly higher than in the placebo group ($RR = 0.66$, 95% CI: 0.58 to 0.77, $P < 0.001$). However, there was no significant difference in the withdrawal rate due to adverse reactions between the two groups ($RR = 1.08$, 95% CI: 0.57 to 2.04, $P = 0.820$), and no serious adverse events were reported. Egger's test ($P = 0.576$) suggested no significant publication bias. **Conclusion** Current evidence indicates that capsaicin significantly improves clinical symptoms and objective nasal ventilation parameters in patients with non-allergic rhinitis, with a manageable side-effect profile and sustainable efficacy, providing valuable evidence-based support for its clinical application.

【Key words】 Non-allergic rhinitis; Capsaicin; Therapeutic effect; Meta-analysis

非过敏性鼻炎 (non-allergic rhinitis, NAR) 是一种常见的慢性鼻病,其主要症状如鼻塞、流涕、鼻痒、打喷嚏等与过敏性鼻炎相似,但缺乏特异性临床表现^[1]。目前其发病机制尚不完全明确,治疗选择有限,主要包括鼻用糖皮质激素、鼻用抗胆碱能药等,但部分患者疗效不佳或无法耐受^[2]。因此,探寻新的有效治疗策略具有重要意义。

辣椒素 ($C_{18}H_{27}NO_3$) 是辣椒中的活性成分,作为一种瞬时受体电位香草酸 1 (TRPV1) 激动剂,其局部应用可通过激动鼻腔感觉神经末梢的 TRPV1 受体,初期促使 P 物质等神经肽释放,引起血管扩张和炎症反应(表现为短暂的灼烧感),但长期效应会导致神经肽耗竭和感觉神经功能脱敏,从而降低鼻腔黏膜的敏感性,达到持久缓解鼻炎症状的目的^[3-5]。近年来,多项临床随机对照试验评估了辣椒素对 NAR 的疗效,但单个研究的样本量有限。本研究旨在通过 Meta 分析的方法,对现有相关 RCT 进行系统评价,为辣椒素治疗 NAR 的临床应用提供更高级别的循证医学证据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网 (CNKI)、万方数据库。搜集关于辣椒素治疗非过敏性鼻炎的随机对照试验 (RCT)。检索时限自建库至 2025 年 8 月 1 日。检索采取主题词与自由词相结合的方式。英文检索词包括: capsaicin、TRPV1 agonist、non-allergic rhinitis、vasomotor rhinitis、idiopathic rhinitis、randomized controlled trial 等;中文检索词包括:辣椒素、非过敏性鼻炎、血管运动性鼻炎、随机对照试验等。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)研究类型:RCT;(2)研究对象:符合临床诊断标准的成人非过敏性鼻炎患者;(3)干预措施:试验组采用辣椒素鼻腔喷雾或冲洗液进行治疗,对照组采用安慰剂(如生理盐水)或空白对照;(4)结局指标:主要结局指标为治疗前后总体鼻部症状评分 (total nasal symptom scores, TNSS)、视觉模拟评分法 (visual analog scale, VAS)、鼻阻力 (nasal resistance) 和鼻通气功能[如鼻吸气峰流速 (PNIF)]等。排除标准:(1)非随机研究、综述、会议摘要、个案报告及动物实验;(2)数据不全或无法获取全文的文献;(3)重复发表的文献。

1.3 文献筛选与资料提取 由 2 名研究者按照预先制定的纳入与排除标准独立进行文献筛选。首先对检索获得的文献进行去重处理,然后通过阅读标题和摘

要初步筛选明显不符合纳入标准的文献。对于可能符合条件的研究进一步阅读全文进行复筛,以最终确定是否纳入分析。资料提取同样由 2 名研究者独立完成,提取内容包括:(1)文献基本信息:第一作者、发表年份、研究国家;(2)研究对象特征:样本量、患者性别及平均年龄;(3)干预措施:辣椒素给药方式、剂量及疗程;(4)对照措施:安慰剂或其他对照方式;(5)结局指标:鼻部症状评分 (TNSS 或 VAS)、鼻阻力、PNIF 等;(6)研究方法学信息:随机化方法、盲法实施情况、失访情况等。如 2 名研究者在文献筛选或数据提取过程中出现分歧,通过讨论解决;若仍存在分歧,则由第 3 名研究者进行裁决。

1.4 统计学方法 采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 推荐的 RCT 偏倚风险评价工具对纳入研究进行评价^[6]。采用 RevMan 5.4 及 STATA 14.0 软件进行 Meta 分析。计量资料采用标准化均数差 (standardized mean difference, SMD) 作为效应指标,并计算其 95% 置信区间 (95% CI)。异质性采用 Cochran Q 检验和 I^2 统计量进行评价;当 $P \geq 0.10$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 时认为研究间异质性较小,采用固定效应模型;当 $P < 0.10$ 或 $I^2 > 50\%$ 时认为存在统计学异质性,采用随机效应模型进行合并分析。为进一步探讨异质性来源,对可能存在方法学差异的研究进行敏感性分析。发表偏倚采用 Egger 线性回归检验进行评估,同时结合漏斗图进行直观判断。所有统计检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况及质量评价 初始检索共获得相关文献 137 篇,其中 PubMed 82 篇、Cochrane Library 55 篇。经去除重复文献 29 篇后剩余 108 篇,通过阅读标题和摘要排除与研究主题相关性较低的文献 52 篇。对剩余 56 篇文献进行全文评估,其中 39 篇因非随机对照研究或研究设计不符合纳入标准而被排除,另有 10 篇未能获取全文。最终纳入 7 项随机对照试验^[7-13],均为外文文献,共计纳入 245 例患者,见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 总体疗效: 7 项研究^[7-13] 均报道了总体疗效,异质性检验 $I^2 = 50.6\%$, $P = 0.059$,提示存在中等的异质性,采用随机效应模型分析辣椒素治疗 NAR 的总体效果,结果显示辣椒素能显著降低 NAR 患者的症状评分 ($SMD = -1.43$, 95% CI $-1.85 \sim -1.02$, $P < 0.001$),见图 1。

表 1 纳入研究基本特征及质量评分

Tab.1 Basic characteristics and quality scores of the included studies

作者	年份	国家	男/女	年龄 (岁)	样本量		干预措施		结局指标	文献质量
					试验组	对照组	试验组	对照组		
Zebda 等 ^[7]	2021	美国	10/12	45.6±12.3	11	11	0.1 mM 辣椒素鼻腔喷雾	安慰剂	TNSS、VAS、鼻阻力	高
Van Rijswijk 等 ^[8]	2003	比利时	28/32	41.7±10.4	30	30	0.1 mM 辣椒素鼻腔喷雾	安慰剂	TNSS、VAS、鼻阻力	中
Van Gerven 等 ^[9]	2021	比利时	15/19	44.3±13.1	16	18	0.1 mM 辣椒素鼻腔喷雾	安慰剂	TNSS、PNIF	高
Van Gerven 等 ^[10]	2014	比利时	12/16	43.5±11.8	14	14	0.1 mM 辣椒素鼻腔喷雾	安慰剂	TNSS、PNIF、鼻阻力	高
Van Gerven 等 ^[11]	2017	比利时	16/18	42.8±11.5	22	12	0.1 mM 辣椒素鼻腔喷雾	安慰剂	VAS、鼻阻力	高
Blom 等 ^[12]	1997	荷兰	11/14	40.2±9.6	14	11	辣椒素鼻腔喷雾	安慰剂	TNSS、PNIF	中
Bernstein 等 ^[13]	2011	美国	20/22	46.1±12.9	20	22	0.1 mM 辣椒素鼻腔喷雾	安慰剂	TNSS	中

注:TNSS.总体鼻部症状评分;VAS.视觉模拟评分;PNIF.鼻吸气峰流速;文献质量评价依据 Cochrane 偏倚风险评价工具进行综合评估。

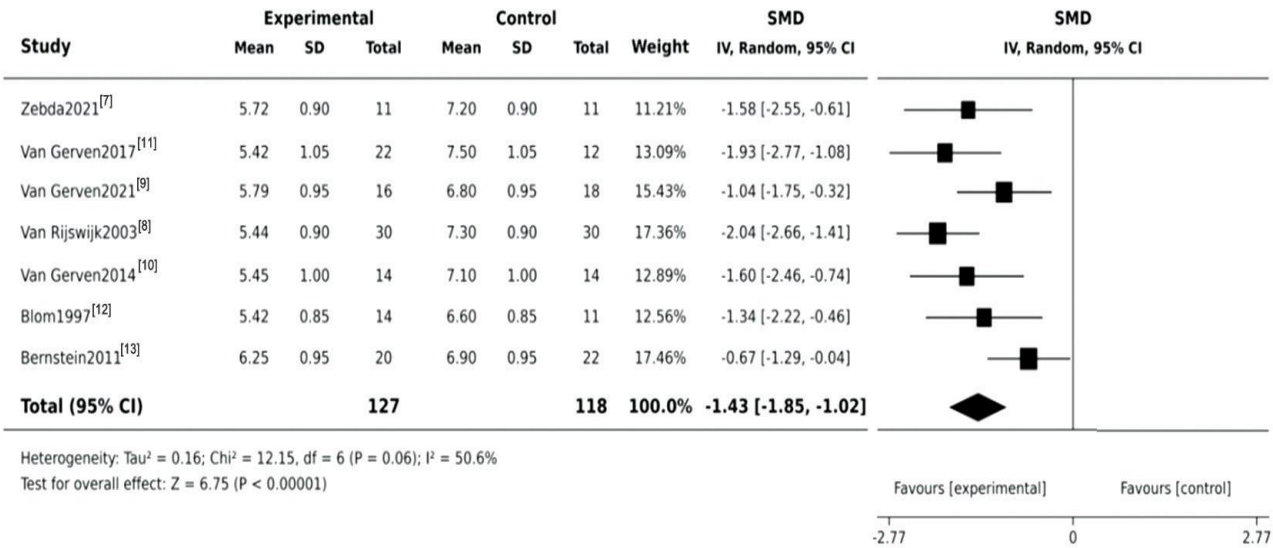


图 1 辣椒素治疗 NAR 总体疗效的森林图

Fig.1 Forest plot of the overall efficacy of capsaicin in the treatment of NAR

2.2.2 鼻阻力:有 4 项研究^[7-8, 10-11]报道了鼻阻力结果,异质性检验 $I^2=0$, $P=0.481$,提示研究结果较为稳健,异质性较小,采用固定效应模型分析辣椒素缓解 NAR 患者鼻阻力的效果,结果显示辣椒素能显著降低 NAR 患者鼻阻力评分 ($SMD=-0.96$, $95\%CI -1.31 \sim -0.61$, $P<0.001$),见图 2。

2.2.3 PNIF:有 3 项研究^[9-10, 12]报道了 PNIF 结果,异质性检验 $I^2=0$, $P=1.000$,提示研究结果较为稳健,异质性较小,采用固定效应模型分析辣椒素改善 NAR 患者 PNIF 的效果,结果显示,辣椒素能显著增高 NAR 患者 PNIF 评分 ($SMD=0.89$, $95\%CI 0.44 \sim 1.33$, $P<0.001$),见图 3。

2.2.4 安全性分析:共 6 项研究^[7-12]报道了治疗相关的局部不良反应数据。最常见的不良反应为短暂的鼻腔灼烧感和打喷嚏,主要发生在给药后数分钟内,可自

行缓解。对不良反应发生率进行了定量合并,所有纳入研究均未报告与治疗相关的严重不良事件。试验组总体局部不良反应发生率为 74.8% (80/107),对照组为 15.6% (15/96),试验组局部不良反应发生率显著高于对照组 ($RR=0.66$, $95\%CI 0.58 \sim 0.77$, $P<0.001$);在报告安全性的 4 项研究中^[7, 9, 11-12],试验组退出率为 4.8% (3/63),对照组为 3.6% (2/55),2 组比较差异无统计学意义 ($RR=1.08$, $95\%CI 0.57 \sim 2.04$, $P=0.820$),见图 4。

2.2.5 生活质量与长期随访:仅有 2 项研究^[9, 13]简要提及了症状改善对患者的影响,但未使用标准化的生活质量量表进行量化报道,因此无法进行定量合并。关于长期疗效,其中 3 项研究^[7, 9, 12]报道了治疗后 4~6 周的随访数据,均显示试验组的症状改善得以维持。但因评估时间点、指标不一致,未进行定量合并分析。

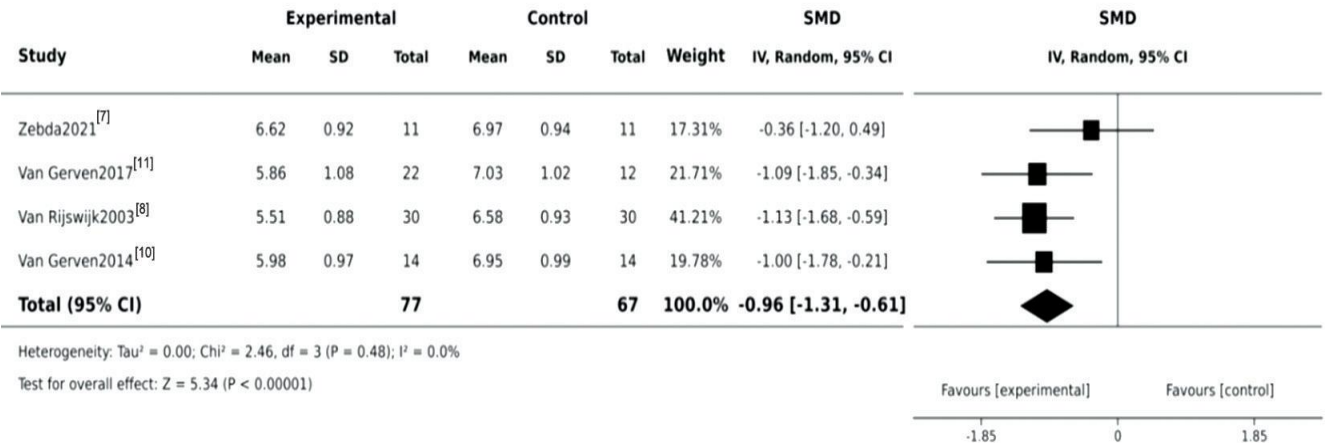


图 2 辣椒素缓解 NAR 患者鼻阻力的森林图

Fig.2 Forest plot showing the relief of nasal resistance in NAR patients by capsaicin

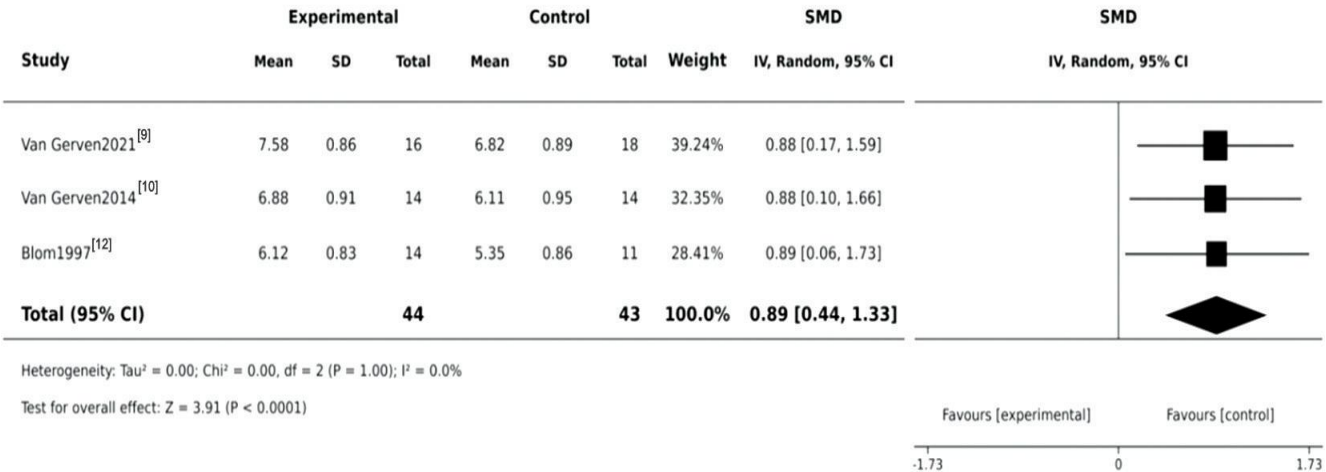


图 3 辣椒素改善 NAR 患者 PNIF 的森林图

Fig.3 Forest plot showing the effect of capsaicin on PNIF in patients with NAR

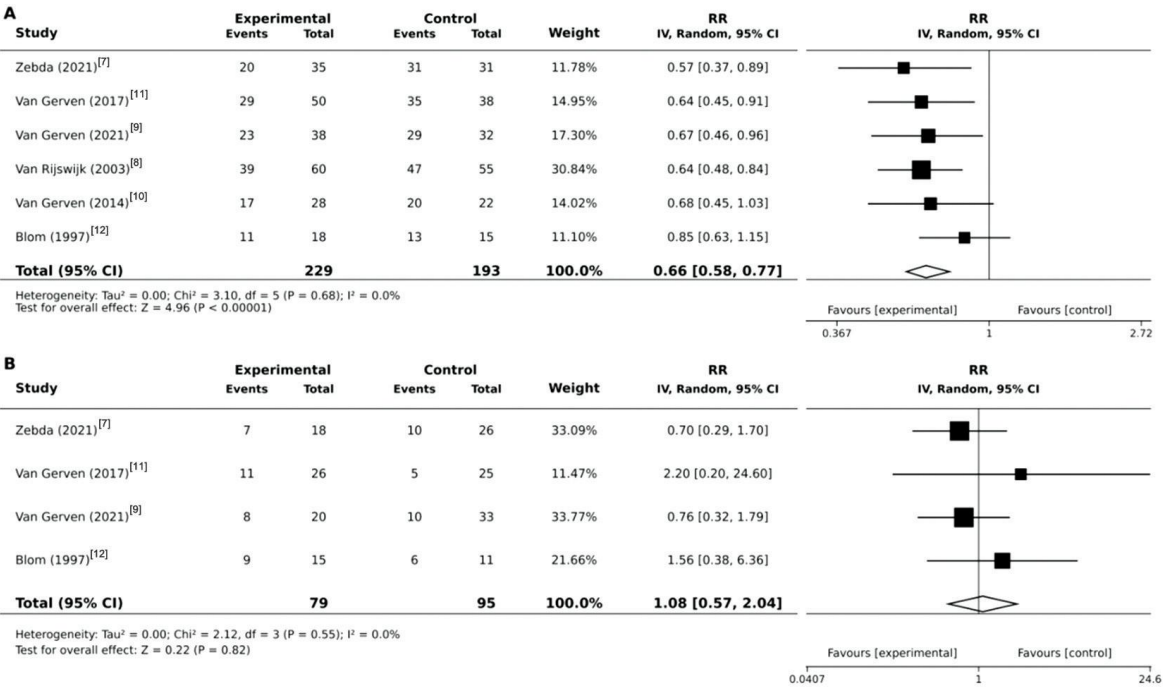
2.3 发表偏倚评估 采用 Egger’s 线性回归法对纳入研究进行发表偏倚检验。结果显示,截距项无统计学意义($t=-0.60$, $P=0.576$),提示本研究不存在显著的发表偏倚(图 5A)。漏斗图进一步表明,纳入的研究没有显著的偏倚水平(图 5B)。

3 讨论

辣椒素作为 TRPV1 受体的强效激动剂,其在学习 NAR 中的作用机制具有明显双相性^[14]。短期内,辣椒素通过激活 TRPV1 受体促使 P 物质、神经激肽 A 等神经肽迅速释放,引起局部血管扩张、组织水肿和炎症反应,临床表现为一过性的鼻腔灼热感、刺激感和打喷嚏等症状^[15-16];然而,长期应用则导致感觉神经末梢中神经肽的耗竭,并引起 C 纤维功能脱敏,从而显著降低鼻腔黏膜对非特异性刺激(如温度变化、化学

气体、湿度波动等)的过高反应性^[17-18]。这种神经调节作用被认为是辣椒素治疗 NAR 的核心机制,尤其适用于以神经源性炎症反应为主要病理基础的亚型,如血管运动性鼻炎及非过敏性鼻炎伴嗜酸性粒细胞增多综合征等。

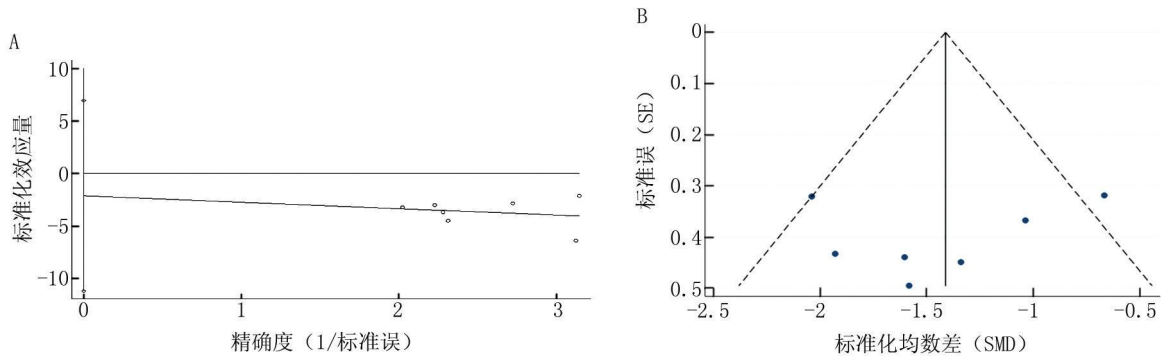
本研究通过 Meta 分析综合评估了辣椒素鼻腔喷雾治疗 NAR 的疗效与一致性。共纳入 7 项 RCT 包括 245 例患者,结果显示辣椒素治疗组在改善鼻部症状(TNSS 或 VAS)方面显著优于对照组,其 SMD 为-1.43 (95%CI -1.85 ~ -1.02, $P<0.001$),属于大效应量(SMD 绝对值>0.8),表明该干预具有显著的临床意义。这一结果与 Gevorgyan 等^[19]发表的 Cochrane 系统评价结论基本一致,该研究同样支持辣椒素在缓解 NAR 症状方面的优势。然而,与以往研究相比,本次



注:A.安全性;B.因不良反应导致的退出。

图 4 辣椒素治疗 NAR 的安全性及不良反应 Meta 分析

Fig.4 Meta-analysis of the safety and adverse reactions of capsaicin in the treatment of NAR



注:A.Egger's 线性回归检验;B.漏斗图检验。

图 5 纳入文献发表偏倚评估结果

Fig.5 Evaluation results of publication bias in included literature

分析不仅更新了文献检索时间(至 2025 年 8 月),新增了 3 项近期发表的研究^[7,9,11],还通过细致的亚组分析和异质性探讨,提供了更全面、更精确的疗效评估,进一步确认了辣椒素在不同人群和治疗环境中的适用性。此外,本研究在 Meta 分析中系统地报道了辣椒素对鼻腔客观功能指标的改善效果。分析显示,辣椒素能显著降低鼻阻力 ($SMD = -0.96$, $95\% CI -1.31 \sim -0.61$, $P < 0.001$) 并提高 PNIF ($SMD = 0.89$, $95\% CI 0.44 \sim 1.32$, $P < 0.001$)。这些客观生理指标的改善,为主观症状的缓解提供了坚实的生物学基础,进一步证明

了辣椒素不仅能减轻患者的主观不适感,更能从本质上改善鼻腔通气功能。

尽管辣椒素的疗效确切,但其安全性同样值得关注。汇总分析显示,试验组局部不良反应发生率高达 74.8%,显著高于对照组的 15.6%^[7-12]。最常见的不良反应为给药后数分钟内出现的短暂鼻腔灼烧感和打喷嚏,这与辣椒素初期激活 TRPV1 受体、释放神经肽的药理作用机制相符^[15-16]。值得强调的是,所有纳入研究均未报道与治疗相关的严重不良事件,表明其安全性整体良好。此外,治疗相关的退出率在 2 组间无显

著差异 ($RR=1.08$, $P>0.05$), 表明大多数患者能够耐受这些短暂的不适感, 未导致治疗方案的终止。上述发现提示, 在临床应用中, 充分告知患者可能出现的一过性反应并进行有效沟通, 对于提高患者的依从性至关重要。

综上, 本研究提供的证据表明, 辣椒素鼻腔给药是治疗非过敏性鼻炎一种高效的干预措施, 其能显著且大幅度地改善患者的鼻部症状。虽然不同国家的研究显示出效应大小的微小差异, 但所有分组均一致得出了有效结论。本研究为辣椒素治疗 NAR, 特别是为传统治疗效果不佳的患者, 提供了强有力的循证医学依据, 具有重要的临床推广价值。但尽管全面检索, 最终仅纳入 7 项研究, 总样本量 ($n=245$) 仍相对较小, 可能限制某些统计分析的检验效能。未来仍需招募更多样本, 采用统一、标准化的疗效评估工具, 进一步验证辣椒素的疗效, 并确定其最佳浓度、给药频率和疗程。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

薛永新: 研究选题与设计、文献检索与筛选、数据提取、统计分析, 论文撰写; 何丹: 参与研究设计、数据核查及统计; 陈炎城: 研究设计、论文修改与终审

参考文献

- [1] Kim DH, Kang YJ, Kim SW, et al. Effectiveness of the posterior nasal nerve cryoablation in allergic and non-allergic rhinitis [J]. *Laryngoscope*, 2024, 134(6): 2502-2512. DOI: 10.1002/lary.31163.
- [2] Dahlan AF, Islam MA, Shukri NM, et al. Nasal nitric oxide measurement in allergic rhinitis and non-allergic rhinitis: A Meta-analysis [J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2024, 44(2): 100-112. DOI: 10.14639/0392-100X-N2634.
- [3] Sun MY, Bian YJ, Chen XY, et al. Mechanism of capsaicin entry into buried vanilloid sites in TRPV1 [J]. *Nat Chem Biol*, 2025. DOI: 10.1038/s41589-025-01966-5.
- [4] Singh A, Choudhary KK. Salinity-induced capsaicin biosynthesis in *Capsicum annuum* L; Mechanistic and molecular insights into its potential role in prostate adenocarcinoma [J]. *In Silico Pharmacol*, 2025, 13(3): 122. DOI: 10.1007/s40203-025-00416-3.
- [5] Neuschlova M, Kunc P, Pecova R. Capsaicin-assessed cough reflex in asthma patients [J]. *Physiol Res*, 2025, 74(3): 431-438. DOI: 10.33549/physiolres.935540.
- [6] Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [7] Zebda D, Jiang ZY, Gibson MM, et al. Double-blinded randomized prospective trial of intranasal capsaicin treatment for nonallergic rhinitis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2021, 11(1): 24-30. DOI: 10.1002/alr.22637.
- [8] Van Rijswijk JB, Boeke EL, Keizer JM, et al. Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis: A double-blind

- randomized application regimen study [J]. *Allergy*, 2003, 58(8): 754-761. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2003.00203.x.
- [9] Van Gerven L, Steelant B, Cools L, et al. Low-dose capsaicin (0.01 mM) nasal spray is equally effective as the current standard treatment for idiopathic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(1): 397-400, e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.054.
- [10] Van Gerven L, Alpizar YA, Wouters MM, et al. Capsaicin treatment reduces nasal hyperreactivity and transient receptor potential cation channel subfamily V, receptor 1 (TRPV1) overexpression in patients with idiopathic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(5): 1332-1339, e1-3. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.026.
- [11] Van Gerven L, Alpizar YA, Steelant B, et al. Enhanced chemosensory sensitivity in patients with idiopathic rhinitis and its reversal by nasal capsaicin treatment [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(2): 437-446, e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.014.
- [12] Blom HM, Van Rijswijk JB, Garrelds IM, et al. Intranasal capsaicin is efficacious in non-allergic, non-infectious perennial rhinitis. A placebo-controlled study [J]. *Clin Exp Allergy*, 1997, 27(7): 796-801. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1997.670842.x.
- [13] Bernstein JA, Davis BP, Picard JK, et al. A randomized, double-blind, parallel trial comparing capsaicin nasal spray with placebo in subjects with a significant component of nonallergic rhinitis [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, 107(2): 171-178. DOI: 10.1016/j.anai.2011.05.016.
- [14] Patil K, Shete MB, Patil T, et al. Advances in capsaicin-based nanocarriers: Bridging mechanistic insights with therapeutic potential and clinical outcomes [J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2025. DOI: 10.1177/1540658X251366755.
- [15] Zhao D, Zhou G, Shen Z, et al. Capsaicin ameliorates irritable bowel syndrome in a mouse model by restoring intestinal barrier function and promoting gut microbial homeostasis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2025. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003750.
- [16] Do Nascimento AM, Rodrigues AM, Ramos HEG, et al. PLCgamma has a dual role in capsaicin-triggered neurogenic inflammation promoting mechanical hypersensitivity and edema in male mice [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2025, 329(3): C821-C833. DOI: 10.1152/ajpcell.00154.2025.
- [17] Carpenter ND, Wahl AE, Butenas ALE, et al. The impact of topical capsaicin application on the muscle metaboreflex and microvascular responsiveness [J]. *Physiol Rep*, 2025, 13(15): e70496. DOI: 10.14814/phy2.70496.
- [18] Baskaran P, Christensen R, Bruce KD, Eckel RH. Obesity-induced MASLD is reversed by capsaicin via hepatic TRPV1 activation [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2025, 47(8): 618. DOI: 10.3390/cimb47080618.
- [19] Gevorgyan A, Segboer C, Gorissen R, et al. Capsaicin for non-allergic rhinitis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(7): CD010591. DOI: 10.1002/14651858.CD010591.pub2.

(收稿日期: 2025-12-19)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.016

罕见病病例

小肠巨大炎性纤维性息肉合并肠套叠 1 例并文献复习

彭祥, 李晓朋, 杜超, 褚衍六

基金项目: 山东省自然科学基金面上项目(ZR2021MH183)

作者单位: 261000 山东潍坊, 山东第二医科大学临床医学院(彭祥); 264200 山东威海, 威海市立医院消化内科
(彭祥, 杜超、褚衍六), 超声科(李晓朋)

通信作者: 褚衍六, E-mail: yyy6306@126.com



【摘要】 报道 1 例小肠巨大炎性纤维性息肉合并肠套叠患者的临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 炎性纤维性息肉; 肠套叠; 小肠肿瘤; 多学科诊疗

【中图分类号】 R574.5

【文献标识码】 B

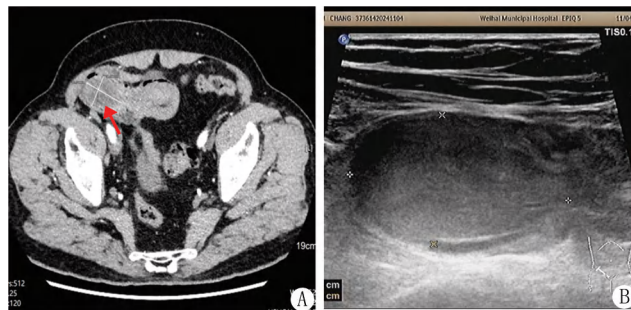
A case of giant inflammatory fibrous polyp of the small intestine with intussusception and a literature review Peng Xiang*, Li Xiaopeng, Du Chao, Chu Yanliu. * School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Shandong, Weifang 261000, China/Department of Gastrointestinal Surgery, Weihai Municipal Hospital, Shandong, Weihai 264200, China
Funding program: General Program of Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2021MH183)
Corresponding author: Chu Yanliu, E-mail: yyy6306@126.com

【Abstract】 A case of giant inflammatory fibroid polyp of the small intestine complicated with intussusception is reported and a literature review is provided.

【Key words】 Inflammatory fibroid polyp; Intussusception; Small intestinal tumors; Multidisciplinary management

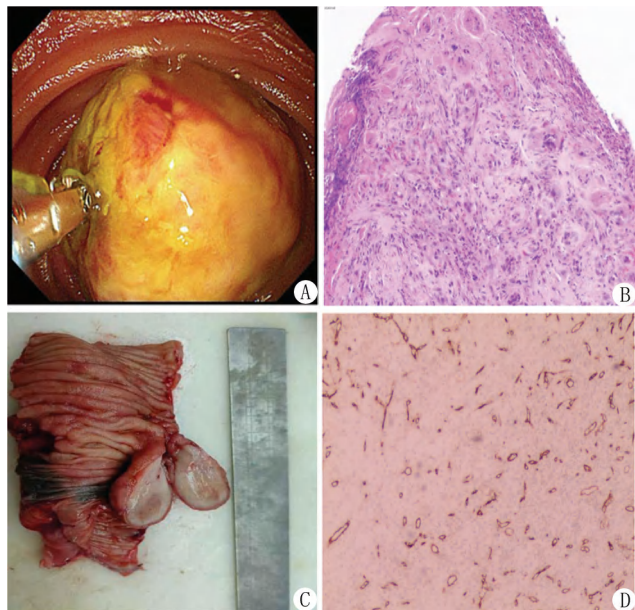
患者,男,74岁,因“腹痛 15 d”于 2024 年 11 月 2 日入院。15 d 前患者无明显诱因出现腹痛,以脐周为主,为阵发性隐痛,自觉饭后加重,无其他明显不适。既往高血压、冠心病 10 年余,9 年前行冠状动脉支架植入术,否认药物过敏史,否认家族遗传病史。无吸烟史,饮酒史 50 余年,每天约 150 g。查体:T 36.2℃,P 76 次/min,R 16 次/min,BP 168/86 mmHg。神志清楚,精神不振,结膜轻度苍白,心肺听诊未见明显异常,腹软,脐周压痛,无反跳痛,肠鸣音正常,双下肢无水肿。血常规示 RBC $4.10 \times 10^{12}/L$,Hb 80.00 g/L;便常规示大便隐血试验阳性。腹部 CT(图 1A)示右下腹局部小肠肠壁增厚,增强扫描可见强化。腹部彩色超声(图 1B)提示第 5~6 组小肠内可见多发带蒂肿物。影像学诊断为肠套叠并肠壁水肿,考虑第 5~6 组小肠多发腺瘤样息肉,性质待定。为明确肠套叠情况和息肉性质,于 11 月 7 日行气管插管全麻小肠镜检查(图 2A):经肛侧进镜,通过回盲瓣继续进镜约 200 cm 可见巨大肿物,大小为 4.5 cm×4.5 cm,堵塞管腔,无法继续进镜,活检肿物组织 6 块,触之质硬,易出血,并行纳米碳标记。活检组织行病理检查(图 2B):灰白色组织 6 块,直径 0.1~0.2 cm,间质血管增生伴玻璃样变性,其间散在梭形细胞及炎性细胞浸润,另见炎性坏死渗出组织。由于患者肿物巨大,小肠镜下无法切除,经多学科讨论,患者有手术指征,遂于 11 月 11 日在全麻下行腹腔镜小肠肿物切除术,术中探查示肿瘤距离屈氏韧带 200 cm,大小 3.0 cm×3.0 cm,质硬,肿物套叠入远端小肠形成梗阻,近端肠管扩张、水

肿。将距离肿瘤 10 cm 远端及近端小肠完整切除。术后病理结果:肿瘤大小为 4.5 cm×2.8 cm×2.8 cm,基底宽 1.9 cm,位于黏膜及黏膜下层,肿物切面灰白、灰红色,质稍韧(图 2C)。免疫组化染色:CD117(-),Dog-1(-),CD34(血管+),SMA(血管壁+),S-100(-),Ki-67(5%+),Desmin(-),CD21(-)(图 2D)。结合病理学检查结果,最终诊断为炎性纤维性息肉(inflammatory fibroid polyp,IFP),术后患者腹痛明显减轻,复查腹腔超声未见明显肿块及积液。患者 1 年内门诊定期复查均未见复发。



注:A.腹部 CT 示右下腹局部小肠壁增厚,增强扫描可见强化,小肠内可见一团块占位,大小为 4.3 cm×3.1 cm,管腔狭窄阻塞;B.腹部彩色超声示第 5~6 组小肠内可见多发带蒂肿物,较大为 4.4 cm×2.8 cm,边界清,形态规整,呈均匀低回声,与黏膜层相延续。

图 1 患者腹部 CT 及超声影像学表现



注:A.小肠镜检查示肿物质硬,易出血;B.活检回肠肿物病理示间质血管增生伴玻璃样变性,其间散在梭形细胞增生及炎性细胞浸润,另见炎性坏死渗出组织(HE染色,×40);C.小肠肿物切面灰白、灰红色,质稍韧,内无明显出血坏死,位于黏膜及黏膜下层,手术切缘未见肿瘤组织;D.免疫组化结果(×40):CD34(血管+)。

图2 患者小肠镜及活检组织病理表现

讨论 炎性纤维性息肉(IFP)属于罕见的良性间叶组织来源肿瘤,其发病高峰多集中于50~60岁,无性别差异^[1]。通常情况下,IFP多为单发,约76%的患者病灶位于胃窦部,仅有约20%的患者病灶来源于小肠,而来源于食管、结直肠的情况极为少见。该肿瘤常起源于黏膜层及黏膜下层,极少对肌层造成侵犯^[2]。相关文献指出,IFP最初被认为是由机体应激反应所产生的非肿瘤性病变^[3],后有观点认为其起源于树突状细胞^[4]。现发现血小板衍生生长因子受体A(PDGFRα)的基因激活突变可能是重要的发病机制之一^[5]。小肠部位IFP患者可能呈现腹痛、腹泻、肠梗阻及消化道出血等临床表现。当息肉体积较大或者出现肠道狭窄时,可引发肠梗阻或肠套叠等严重并发症。多数患者无症状,仅在体检时发现。目前,内镜下切除[如内镜下黏膜切除术(EMR)、内镜黏膜下剥离术(ESD)]是较小病灶(直径<2 cm)的常规治疗方式;而对于较大病灶所引发的严重并发症如肠梗阻且术前病理无法明确诊断的IFP患者,则需要外科手术切除病变肠管^[6]。

本例患者因腹痛15 d来诊,入院后行血常规检测提示贫血,结合影像学检查诊断肠套叠及小肠息肉可能,且不能排除小肠癌,故采取小肠镜检查并取活检。病理检查显示病变位于回肠,累及黏膜及黏膜下层,且肿物巨大,经多学科讨论,排除手术禁忌证后,通过腹腔镜切除肿物,术后病理最终诊断为小肠IFP。IFP为良性肿瘤,预后良好,术后复发率低。少数病例可能复发,但通常不转移^[7]。

IFP的典型白光内镜表现为直径多<2 cm的孤立隆起,表面可伴糜烂或溃疡,根据隆起形态及其与周边黏膜的边界清晰

度,可参照山田分型分为4型^[8]。超声内镜(ultrasound endoscopy, UES)下,IFP多表现为起源于黏膜下层的低回声病灶,边界清晰,少数可累及黏膜肌层^[7]。UES可明确病灶起源与浸润深度,结合光学内镜表现,指导后续治疗。例如,起源于黏膜下层、带蒂的息肉样病灶(山田Ⅲ/Ⅳ型)可采用EMR,对于较大(>2 cm)、广基的病灶(山田Ⅰ/Ⅱ型),则可选择ESD^[9]。然而,内镜下IFP表现并无特异性,极易误诊为胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)或癌(如本例术前疑诊小肠癌)^[10],因此仅依靠影像学及内镜下检测难以明确其诊断,需综合其组织学特征、免疫表型及基因检测结果进行判断。具体而言:首先,在病理组织学上,胃IFP常具有代表性的“洋葱皮样结构”组织学特征,而肠IFP常缺乏此表现^[11];其次,免疫表型以CD34(+)、CD117(-)、DOG-1(-)为核心鉴别标志^[12];最后,约55%的病例存在PDGFRA突变(胃多见于18号外显子,肠多见于12号外显子),而无KIT基因突变^[13]。

综上所述,IFP在临床上少见,且影像学及内镜下表现缺乏特异性,在诊治过程中存在挑战。尤其当病变位于小肠时,其解剖位置深在,内镜操作及深部活检受限,进一步增加了诊断难度。该病例的诊治经验表明,对于小肠部位发生的IFP,可通过多学科协作诊治(MDT)实现影像定位、内镜标记、病理鉴别与手术规划,以显著提升小肠IFP的精准诊治水平,从而避免过度治疗及医疗资源的浪费。

参考文献

- [1] 于国丽,薛景丽,姜贝贝,等.胃炎性纤维性息肉合并早癌1例[J].临床与实验病理学杂志,2025,41(2):273-275. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2025.02.027.
- [2] Blackshaw AJ, Levison DA. Eosinophilic infiltrates of the gastro-intestinal tract[J]. J Clin Pathol, 1986, 39(1):1-7.
- [3] Pantanowitz L, Antonioli DA, Pinkus GS, et al. Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract: Evidence for a dendritic cell origin[J]. Am J Surg Pathol, 2004, 28(1):107-114. DOI: 10.1097/0000478-200401000-00013.
- [4] Schildhaus HU, Cavlar T, Binot E, et al. Inflammatory fibroid polyps harbour mutations in the platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRα) gene[J]. J Pathol, 2008, 216(2):176-182. DOI: 10.1002/path.2393.
- [5] Shi Q, Zhang B, Yang J, et al. Clinicopathologic and molecular mutational analysis of inflammatory fibroid polyps[J]. J Formos Med Assoc, 2025. DOI: 10.1016/j.jfma.2025.06.008.
- [6] Pimentel-nunes P, Libanio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022[J]. Endoscopy, 2022, 54(6):591-622. DOI: 10.1055/a-1811-7025.
- [7] Garmpl N, Damaskos C, Garmpl A, et al. Inflammatory fibroid polyp of the gastrointestinal tract: A systematic review for a benign tumor[J]. In Vivo, 2021, 35(1):81-93. DOI: 10.21873/in vivo.12235.
- [8] Yamada T, Ichikawa H, Iwaya Y, et al. Endoscopic classification of gastric inflammatory fibroid polyps[J]. Dig Endosc, 1994, 6(4):250-255.

(下转 870 页)

肾上腺骨外骨肉瘤 1 例并文献复习

代玉娟,李巧珍,陈美英,陈大朝



基金项目: 福建省自然科学基金资助项目(2023J011833)
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肿瘤科
通信作者: 陈大朝, E-mail: 373803854@qq.com

【摘 要】 报道 1 例肾上腺骨外骨肉瘤(ESOS)患者的临床资料,并进行文献复习。
【关键词】 骨外骨肉瘤;肾上腺;诊断;治疗
【中图分类号】 R736.6 【文献标识码】 B

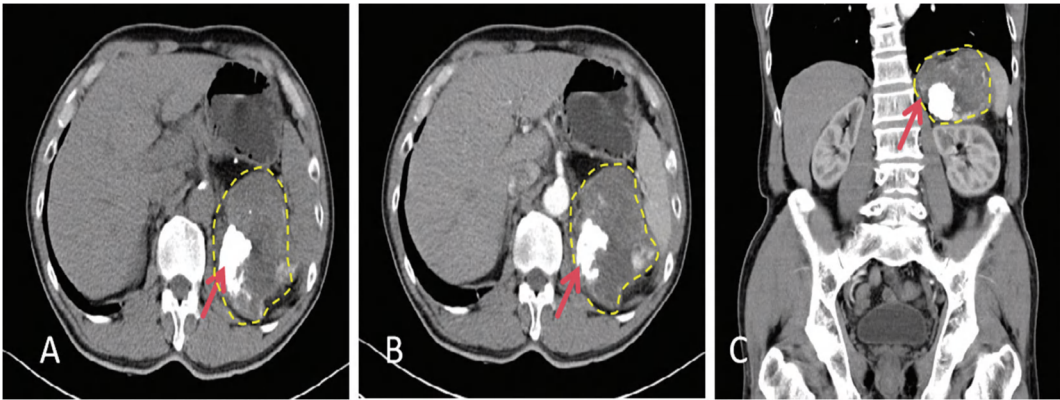
A case of adrenal extraskelletal osteosarcoma and review of the literature Dai Yujuan, Li Qiaozhen, Chen Xianying, Chen Dachao. Department of Oncology, The 909th Hospital /Dongnan Hospital of Xiamen University, Fujian, Zhangzhou 363000, China
Funding program: Fujian Provincial Natural Science Foundation (2023J011833)
Corresponding author: Chen Dachao, E-mail: 373803854@qq.com

【Abstract】 This paper reports the clinical data of a case of adrenal extraskelletal osteosarcoma and reviews the relevant literature.
【Key words】 Extraskelletal osteosarcoma; Adrenal gland; Diagnosis; Treatment

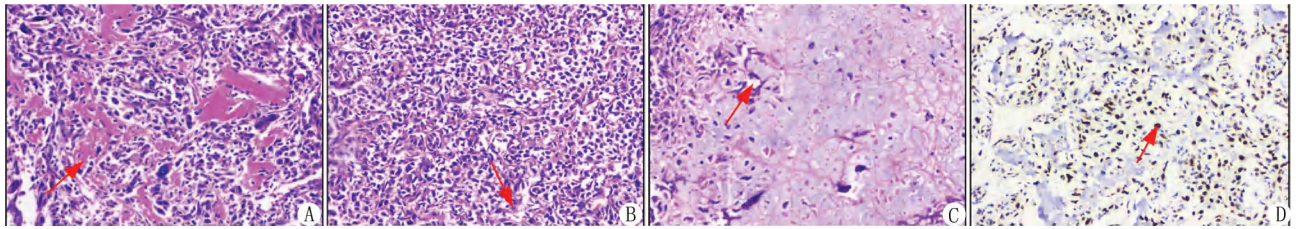
患者,男,59 岁,因“左腰背部胀痛 1 周”于 2023 年 5 月 2 日入院。患者 1 周前无明显诱因出现左腰背部胀痛,呈持续性,活动后加重,休息后稍缓解,伴乏力、食欲减退,无发热、寒战、恶心、呕吐、血尿、黑便等症状。患者自服“布洛芬缓释胶囊 300 mg”后疼痛稍有缓解,为进一步诊疗入院。既往体健,无特殊病史,无外伤及放疗史。体格检查:腹部平坦,未见包块,未触及肝脾,腹部软,无压痛或反跳痛,背部无肿胀,左侧肾区叩痛(+)。胸腹部 CT 示:左上腹膜后见一大小 9.0 cm×9.5 cm×6.7 cm 肿块,内有不规则团块状钙化影,考虑肾上腺癌(见图 1)。患者在全麻下行腹腔镜左侧肾上腺肿瘤切除术,术后病理

检查明确诊断为骨外骨肉瘤(图 2)。免疫组化示:肿瘤细胞 Vim(+),CD56(+),SATB2(+),P16(+),CK(-),S-100(-),CgA(-),Syn(散在+),SMA(-),Des(-),CD34(血管+),热点区域 Ki-67 约 40%,P63(-),P53(散在+),MDM2(+),CDK4(弱+)。患者拒绝术后行辅助治疗,术后定期随访,2025 年 3 月 30 日复查未见肿瘤复发、转移。

讨论 骨外骨肉瘤(extraskelletal osteosarcoma, ESOS)是起源于软组织而非骨骼的罕见恶性间叶组织肉瘤,组织学与骨肉瘤相似,特征为在软组织中生成肿瘤性骨样或软骨样物质,通常不与骨骼或骨膜明显附着^[1]。ESOS 的发病率占全部软组



注:A.CT 平扫见腹膜后不规则肿块伴粗粒样钙化及骨化;B.增强扫描见软组织肿块不均匀强化;C.冠状位见肿块侵犯左侧肾上腺。
图 1 肾上腺骨外骨肉瘤患者 CT 表现



注:A.可见大量红色条索状骨样基质(HE染色);B.可见核大深染的片状肿瘤细胞(HE染色);C.可见软骨样基质,伴散在矿化(HE染色);D.肿瘤细胞核弥漫表达 SATB2(免疫组化染色)。

图2 患者左侧肾上腺肿块组织病理学特点和免疫组化检测($\times 100$)

组织肉瘤的 1%~2% 和骨肉瘤的 4%~5%^[2]。ESOS 常见于老年人群,且男性的发病率略高于女性。该肿瘤最常发生在四肢,尤其是大腿,同时臀部、躯干、腹腔和腹膜后也是常见的发病部位。除此之外,肺、肝、膀胱和皮肤等部位也有相关病例的报道^[3-6]。ESOS 潜在病因包括日光暴露、既往外伤或辐射、恶性黑色素瘤、骨 Paget 病等^[7-8]。ESOS 发病机制尚不清楚,推测理论包括化生理论、缺氧理论、胚胎滋养理论、成骨细胞迁移理论等^[9-10]。ESOS 临床表现不典型,起病隐匿,早期无特异症状。肿瘤增大后可出现肢体疼痛、肿胀;压迫周围组织或器官时,可致周围器官功能受损。

ESOS 的诊断主要依据临床表现、影像学及病理结果。典型的 CT 表现为不均质的肿块中含有棉絮样骨样组织,且钙化形态不一。MR 影像显示大部分肿块边界清晰,部分肿块呈现完整或不完整的包膜。T1WI 显示肿块的实质信号与肌肉相似,而 T2WI 则呈现等、高信号。ESOS 常见囊性变,且可在 MR 影像中清晰呈现。增强 CT 或 MR 扫描时,肿瘤实质显著强化,MR 能清晰地展示肿瘤对周围组织的侵袭情况^[11]。

ESOS 的肿瘤细胞呈多形性、梭形或多角形,伴有类骨质(未矿化基质)和骨组织,是诊断的关键。组织学上可分为成骨细胞型(最常见)、成纤维细胞型、软骨母细胞型、毛细血管扩张型及小细胞型^[12]。ESOS 缺乏特异性免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)标记, IHC 主要用于排除其他病因。骨钙素特异性较高(肿瘤细胞阳性率 82%), SATB2 在骨肉瘤中敏感但非特异,且可在成骨细胞来源的 ESOS 中表达,但并不作为确诊标准^[13-14]。分子层面常见 MDM2 扩增、H3K27me3 缺失及 CDKN2A、TP53、RB1 等基因的拷贝数缺失^[15-16]。结合临床和影像学表现,需与肾上腺皮质癌、转移瘤、淋巴瘤及骨源性骨肉瘤转移鉴别。

目前,针对 ESOS 的治疗策略,主要采取手术、放疗和化疗相结合的多模式治疗。根治性手术可有效降低 ESOS 局部复发风险,但难以抑制远处转移^[17]。根据报告,骨外骨肉瘤的 3 年总生存率约为 61%, 5 年总生存率仅为 25%^[18]。

放疗在 ESOS 的治疗中应用有限,多作为辅助治疗。Longhi 等^[19]研究表明,放疗对肿瘤直径>5 cm 且经 R0 切除的患者效果显著,可改善局部控制;但对于 R1 切除的患者,放疗难以弥补手术不足。另有研究指出,尽管放疗能够提高局部无复发生存率,但并未显著改善疾病特异性生存率^[17]。当前证据表明,放疗可降低局部复发风险,并在 R1/R2 切除患者中带来总生存

期(OS)的获益;然而,在总体人群中,并未证实放疗对总生存、局部控制率或无进展生存期的显著提升^[20-21]。

化疗在 ESOS 治疗中的应用存在争议,多项研究表明化疗(如 MAP 联合异环磷酰胺)未能显著改善 OS、无进展生存期(PFS)^[20-23]。肿瘤直径较大、组织学分级高、年龄 ≥ 60 岁、位于躯干或内脏器官、发生转移以及未能手术切除等因素,均被认定为不良预后的预测指标^[19,22]。但也有研究显示化疗在提高患者预后方面具有潜力。一项欧洲多中心研究发现,基于铂类的骨肉瘤化疗方案相较于以阿霉素为主的方案,可为患者带来更优的长期生存获益^[19]。另一项研究进一步证实,接受铂类药物治疗的患者,其 OS 和 PFS 均显著延长^[24]。Tsukamoto 等^[25]研究指出新辅助或辅助化疗对局限性骨外骨肉瘤的疗效有限。目前尚无标准化疗方案,开展大样本多中心回顾性研究被认为是探索最佳治疗策略的有效途径。

综上,ESOS 是一种罕见的间叶组织恶性肿瘤,具有特征性的组织学表现,包括多形性梭形细胞和骨样基质,确诊通常需依靠免疫组化检查。治疗以手术切除为主,并强调多学科综合策略,但复发率仍较高,是患者死亡的主要原因。目前 ESOS 的发病机制和基因组特征尚不明确,治疗瓶颈在于仍沿用骨肉瘤或软组织肉瘤的方案。鉴于其遗传复杂性,未来需基于分子分型和免疫状态进行更精细的分型诊疗,方可实现真正突破。

参考文献

- [1] Sordillo PP, Hajdu SI, Magill GB, et al. Extrasosseous osteogenic sarcoma. A review of 48 patients[J]. Cancer, 1983, 51(4): 727-734.
- [2] Mccarter MD, Lewis JJ, Antonescu CR, et al. Extraskelatal osteosarcoma: Analysis of outcome of a rare neoplasm[J]. Sarcoma, 2000, 4(3): 119-123. DOI: 10.1080/13577140020008084.
- [3] Zhai D, Cai W, Fan G, et al. Case report: Primary extraskelatal osteosarcoma in the lung and pulmonary artery[J]. Frontiers in Oncology, 2021, 4(11): 673494. DOI: 10.3389/fonc.2021.673494.
- [4] Di QY, Long XD, Ning J, et al. Relapsed primary extraskelatal osteosarcoma of liver: A case report and review of literature[J]. World Journal of Clinical Cases, 2023, 11(3): 662-668. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i3.662.
- [5] Carr R, Hsueh-Ching Hsia M, Grossman J. Primary extraskelatal osteosarcoma in a bladder diverticulum[J]. Urology Case Reports, 2022, 45: 102214. DOI: 10.1016/j.eucr.2022.102214.
- [6] Habeeb O, Weigelt MA, Goldblum JR, et al. Primary cutaneous extraskelatal osteosarcoma: A series of 16 cases[J]. Pathology, 2023,

- 55(3):315-323. DOI: 10.1016/j.pathol.2022.10.002.
- [7] Jerew KS, Mehregan DR. Primary cutaneous extraskeletal osteosarcoma of the pretibial leg: A case report and summary of the literature[J]. *Journal of Cutaneous Pathology*, 2022, 49(6):549-556. DOI: 10.1111/cup.14194.
- [8] Curfman KR, Morrissey SL. Extraskeletal osteosarcoma recognized following acute traumatic injury[J]. *Case Reports in Oncology*, 2019, 12(1):282-288. DOI: 10.1159/000499603.
- [9] Savant D, Kenan S, Kenan S, et al. Extraskeletal osteosarcoma arising in myositis ossificans: A case report and review of the literature[J]. *Skeletal Radiology*, 2017, 46(8):1155-1161. DOI:10.1007/s00256-017-2674-x.
- [10] Kattepur AK, Gulia A, Jones RL, et al. Extraskeletal osteosarcomas: Current update[J]. *Future oncology*, 2021, 17(7):825-835. DOI: 10.2217/fon-2020-0802.
- [11] Wang XC, Zhang L, Lin JB, et al. Imaging diagnosis and differential diagnosis of extraskeletal osteosarcoma[J]. *BMC Cancer*, 24(1):11. DOI: 10.1186/s12885-023-11731-3.
- [12] 黄海建, 江秋菊, 范大铭, 等. 原发性骨外骨肉瘤十例临床病理学研究[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(1):44-48. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20200506-00359.
- [13] Jeo WS, Christina S, Zacharia NJ, et al. Extraskeletal osteosarcoma infiltrating pancreas, spleen, gastric, and left kidney: A case report[J]. *Journal of Medical Case Reports*, 2024, 18(1):332. DOI:10.1186/s13256-024-04608-x.
- [14] Yenwongfai LN, Liu J, Wang C, et al. Extraskeletal osteosarcoma and its histological mimics[J]. *Human Pathology Reports*, 2022, 28:300639. DOI:10.1016/j.hpr.2022.300639.
- [15] Makise N, Sekimizu M, Kubo T, et al. Extraskeletal osteosarcoma: MDM2 and H3K27me3 analysis of 19 cases suggest disease heterogeneity[J]. *Histopathology*, 2018, 73(1):147-156. DOI: 10.1111/his.13506.
- [16] Jour G, Wang L, Middha S, et al. The molecular landscape of extraskeletal osteosarcoma: A clinicopathological and molecular biomarker study[J]. *Journal of Pathology Clinical Research*, 2016, 2(1):9-20. DOI: 10.1002/cjp2.29.
- [17] Fan Z, Patel S, Lewis VO, et al. Should high-grade extraosseous osteosarcoma be treated with multimodality therapy like other soft tissue sarcomas[J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2015, 473(11):3604-3611. DOI:10.1007/s11999-015-4463-y.
- [18] Huo Z, Sun Y, Chang J, et al. Primary extraskeletal osteosarcoma of rectal mesentery: A rare case and literature review[J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2025, 23(1):31. DOI: 10.1186/s12957-025-03676-7.
- [19] Longhi A, Bielack SS, Grimer R, et al. Extraskeletal osteosarcoma: A European Musculoskeletal Oncology Society study on 266 patients[J]. *European Journal of Cancer*, 2017, 74:9-16. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.016.
- [20] Heng M, Gupta A, Chung PW, et al. The role of chemotherapy and radiotherapy in localized extraskeletal osteosarcoma[J]. *European Journal of Cancer*, 2020, 125:130-141. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.07.029.
- [21] Wang H, Miao R, Jacobson A, et al. Extraskeletal osteosarcoma: A large series treated at a single institution[J]. *Rare Tumors*, 2018, 10:1-7. DOI: 10.1177/2036361317749651.
- [22] Liao Z, Qiu M, Yang J, et al. Outcomes of surgery and/or combination chemotherapy for extraskeletal osteosarcoma: A single-center retrospective study from China[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1):4816. DOI: 10.1038/s41598-019-41089-1.
- [23] Qi L, Wan L, Ren X, et al. The role of chemotherapy in extraskeletal osteosarcoma: A propensity score analysis of the surveillance epidemiology and end results (SEER) database[J]. *Medical Science Monitor*, 2020, 26:e925107. DOI: 10.12659/MSM.925107.
- [24] Paludo J, Fritchie K, Haddox CL, et al. Extraskeletal osteosarcoma: Outcomes and the role of chemotherapy[J]. *American Journal of Clinical Oncology*, 2018, 41(9):832-837. DOI: 10.1097/COC.0000000000000397.
- [25] Tsukamoto S, Mavrogenis AF, Angelelli L, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on localized extraskeletal osteosarcoma: A systematic review[J]. *Cancers*, 2022, 14(10):2559. DOI: 10.3390/cancers14102559.

(收稿日期:2025-06-17)

(上接 867 页)

- [9] 袁琳, 李可栋, 张国新, 等. 消化道炎性纤维性息肉的临床及内镜特点分析[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(8):1015-1019. DOI:10.3969/j.issn.1672-2159.2020.08.007.
- [10] Qasim A, Makker J. Gastrointestinal tract challenges: Chronic inflammatory fibroid polyps demystified[J]. *Cureus*, 2023, 15(11):e49068. DOI:10.7759/cureus.49068.
- [11] 窦振华, 叶承祖, 杨冰洪, 等. 侵袭性炎性纤维性息肉 1 例并文献报道[J]. *诊断病理学杂志*, 2024, 31(8):780-783. DOI:10.3969/j.jssn.1007-8096.2024.08.018.
- [12] WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours[M]. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2019:103-104.
- [13] Schildhaus HU, Cavlar T, Binot E, et al. Inflammatory fibroid polyps harbour mutations in the platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) gene[J]. *J Pathol*, 2008, 216(2):176-182.

(收稿日期:2025-09-07)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.018

综 述

非病因干预在肝硬化失代偿期患者再代偿中的作用研究进展

吴贞羲综述 彭湃澜审校



基金项目: 国家自然科学基金地区基金项目 (82060541)

作者单位: 550004 贵阳, 贵州医科大学临床医学院 (吴贞羲); 贵州医科大学附属医院消化内科 (彭湃澜)

通信作者: 彭湃澜, E-mail: pengpailan@163.com

【摘 要】 失代偿期肝硬化预后极差, 针对乙型及丙型肝炎病毒所导致的肝硬化患者进行抗病毒治疗, 可显著提高肝炎相关失代偿肝硬化患者的生活质量和生存时间, 因此提出病因治疗后失代偿期肝硬化可再代偿的概念, 但仍有部分患者未能实现再代偿或再代偿后又出现失代偿, 对此类患者探索非病因治疗至关重要。文章对非病因治疗在失代偿肝硬化再代偿中的作用研究进展进行综述。

【关键词】 肝硬化, 失代偿期; 再代偿; 非病因干预; 门静脉高压

【中图分类号】 R575.2 **【文献标识码】** A

Research progress on the role of non-causal interventions in recompensation of patients with decompensated liver cirrhosis Wu Zhenxi*, Peng Pailan. *College of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guizhou, Guiyang 550004, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82060541)

Corresponding author: Peng Pailan, E-mail: pengpailan@163.com

【Abstract】 Liver cirrhosis has become a major cause of global morbidity and mortality, with decompensated cirrhosis having an extremely poor prognosis. The widespread application of antiviral therapy in patients with cirrhosis due to hepatitis B or C virus has significantly improved quality of life and survival, leading to the concept of recompensation following etiological treatment in decompensated cirrhosis. While etiological treatment is effective in achieving recompensation in some patients, others still fail to recompensate or experience recurrent decompensation. This article reviews the role of non-etiological treatment in promoting recompensation in decompensated liver cirrhosis.

【Key words】 Liver cirrhosis, Decompensation; Recompensation; Non-causal therapy; Portal hypertension

肝硬化是一种由多种病因引起的、以弥漫性肝细胞坏死、异常再生、血管新生、纤维组织大量增生和假小叶形成为组织学特征的进行性慢性肝病^[1]。肝硬化导致的死亡人数占全球总死亡人数的 2.4%, 每年约导致 200 万人死亡^[2]。临床上, 肝硬化分为代偿期与失代偿期。失代偿期标志着疾病进入晚期, 肝脏功能严重受损, 患者面临腹水、肝性脑病、食管胃底静脉曲张破裂出血等致命并发症的高风险因素, 病死率显著增加^[1]。在此阶段, 通过积极控制病因并辅以对症支持治疗, 有可能逆转疾病进程, 恢复或改善肝脏功能, 此过程被称为“再代偿”。相关研究证实, 有效的病因控制可使部分失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的肝纤维化甚至肝硬化发生逆转^[3]。然而, 病因治疗并非对所有患者都完全有效。Tonon 等^[4]的研究表明, 仅部分患者能在病因治疗后实现再代偿, 且再代偿与全身高动力循环和炎症反应状态的改善密切相关。对于已进展至肝功能衰竭或严重失代偿的患者, 单纯抗病毒治疗往往不足以实现完全再代

偿^[5]。因此, 对于病因治疗应答不佳或再代偿不完全的患者, 探索非病因治疗策略对于实现高质量再代偿至关重要。故文章就非病因干预的理论基础、主要策略及研究进展进行综述。

1 肝硬化失代偿期非病因干预概述

1.1 再代偿概念的提出及其临床价值 2021 年, Baveno VII《门静脉高压管理共识》首次以国际共识形式明确了肝硬化再代偿 (re-compensation) 的临床概念与标准^[6]。其确认需满足: (1) 去除/抑制/治愈主要病因 (如酒精相关肝病长期戒酒, 抑制乙型肝炎病毒复制, 清除丙型肝炎病毒); (2) 失代偿事件消退: 腹水消失 (停用利尿剂)、肝性脑病缓解 (停用乳果糖/利福昔明)、至少 12 个月内无静脉曲张再出血; (3) 肝功能指标 [白蛋白、国际标准化比值 (INR)、胆红素] 持续稳定/改善。该共识凸显了再代偿在临床实践中的核心价值。再代偿不仅意味着肝功能的恢复, 还包括对既往并发症的有效控制与管理^[4]。成功的再代偿能显著降低并发症复发风险, 提高患者生活质量, 延长生存

期,并减轻医疗负担。

1.2 病因治疗的局限性 病因控制是部分肝硬化失代偿期患者应答不佳或再代偿不完全的治疗基石,包括针对病毒性肝炎的抗病毒治疗、针对酒精性或非酒精性脂肪性肝病的戒酒与生活方式干预等。因此病因控制是实现失代偿期乙肝肝硬化再代偿的根本前提^[7],但存在明显不足。近期综述总结了病因治疗的局限性^[5]:(1)难以直接逆转已形成的严重肝纤维化/血管结构畸变;(2)对门静脉高压的改善可能滞后或不完整;(3)对全身性并发症(如肌少症、持续性低度炎症反应、肠道菌群失调)作用有限;(4)个体治疗反应差异大。因此,非病因干预成为提升再代偿质量的必要补充。

1.3 非病因治疗的理论基石 肝硬化再代偿涉及一系列复杂的逆转性病理生理过程,目前认为其核心机制包括肝纤维化消退、肝细胞再生、门静脉高压改善以及系统性炎症反应与代谢紊乱的纠正^[1,5]。肝纤维化作为不同病因肝硬化的共同病理基础,其可逆程度是决定再代偿潜能的关键^[8]。因此,靶向抗纤维化及抗炎是促进再代偿的核心策略。肝纤维化的直接驱动因素是慢性炎症反应导致的细胞外基质过度沉积^[9]。肝星状细胞(HSC)的持续活化是纤维化产生的中心环节^[10]。抗纤维化治疗的分子机制主要集中于抑制 HSC 病理性活化、减少细胞外基质沉积、调控关键炎症反应信号通路。临床研究证实,部分中药复方(如鳖甲软肝片、扶正化瘀胶囊)具有显著的抗纤维化乃至逆转肝纤维化作用^[11-12]。门静脉高压是失代偿事件发生的主要驱动力。研究显示,即使病因得到控制且肝硬度值下降,仍有高达 53%~65%的失代偿期丙肝肝硬化患者持续存在临床显著性门静脉高压(CSPH)^[13]。其机制与肝脏结构扭曲(弥漫性纤维化、再生结节)及肝内血管结构功能重构导致的肝内阻力增高有关,进而引发门体侧支循环开放和高动力循环状态^[14]。因此,无论患者处于失代偿期还是已实现再代偿,积极防治 CSPH 都是管理的关键^[15]。门静脉高压的管理需综合考虑肝纤维化、血流动力学改变及血管阻力增加等多重因素。

2 非病因干预主要策略

2.1 门静脉高压的主动管理

2.1.1 非选择性 β 受体阻滞剂(NSBBs)、生长抑素类似物: NSBBs(如普萘洛尔、卡维地洛)是预防肝硬化门静脉高压患者食管胃底静脉曲张破裂出血的一线药物^[15]。其作用机制包括:(1)通过阻断内脏血管 β_2 受体,增强 α_1 受体介导的内脏血管收缩,减少门静脉血流;(2)阻断心脏 β_1 受体,降低心输出量,改善全身高动力循环;(3)降低奇静脉血流及曲张静脉内压力,直接预防出血;(4)调节肠道动力,降低细菌易位风险。PREDESCI 试验证实^[16],NSBBs 可通过降低腹水发生率来改善失代偿期肝硬化患者的生存率。一项纳入 15 项研究的荟萃分析表明,NSBBs 通过降低门静脉压力,能显著降低肝硬化患者肝病相关临床终点事件风险^[17]。Kumar 等^[18]的研究还发现,在慢加急性肝衰竭患者中,卡维地洛能提高生存率并减少急性肾损伤和自发性细菌性腹膜炎事件。根据 Baveno VII 共识,对于代偿期肝硬化且肝脏硬度值(LSM) >25 kPa(提示 CSPH)的患者,应启动 NSBBs 进行一级预防^[19]。奥曲肽等生长抑素类似

物除用于急性静脉曲张出血治疗外,长期应用还可能通过抑制 HSC 活性和下调促纤维化因子表达,发挥抗纤维化作用,并通过特定受体调控内脏血流动力学^[20-21]。综上所述,NSBBs 通过稳定门静脉压力、降低失代偿事件发生率及改善生存预后,构成了失代偿期肝硬化患者向再代偿转化的基础治疗之一。未来研究应关注 NSBBs 在不同病因、不同肝功能储备(Child-Pugh 分级)患者中的个体化应用,并探索其与病因治疗、营养支持、微生态调节等非病因干预的协同作用,以最大限度提升再代偿的成功率。奥曲肽等药物的抗纤维化潜力则需设计更多严谨的前瞻性研究加以验证。

2.1.2 经颈静脉肝内门体分流术(TIPS): 对于药物或内镜治疗无效的静脉曲张出血或难治性腹水患者,TIPS 是有效的治疗手段^[22]。TIPS 通过建立肝内门体分流通道,显著降低门静脉压力。Gao 等^[23]的回顾性研究显示,约 1/3 的 TIPS 治疗患者后续达到了 Baveno VII 再代偿标准。肝静脉压力梯度(HVPG)的下降与肝功能(MELD 评分 <10 分或 Child-Pugh A 级)的改善密切相关,是促进再代偿的关键^[24]。然而,TIPS 亦存在肝性脑病风险增加、分流道功能障碍、费用高昂及技术要求高等局限性^[25]。综上所述,在肝硬化门静脉高压的个体化治疗中,需严格把握 TIPS 适应证,权衡其再代偿获益与潜在风险,并将其纳入包括药物、内镜及综合支持治疗在内的多学科管理框架中,以最大化失代偿期患者向再代偿转化的可能性。

2.2 抗纤维化与抗炎 基于对肝纤维化分子机制的深入理解,多种靶向药物展现出逆转肝纤维化/早期肝硬化的潜力,如法尼醇 X 受体(FXR)激动剂、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)激动剂、凋亡信号调节激酶 1(ASK1)抑制剂等,同时中医药在此领域也积累了重要证据。

2.2.1 奥贝胆酸(OCA): OCA 可通过激活 FXR 调节胆汁酸代谢、抑制炎症反应与纤维化,靶向肝硬化核心病理进程。其治疗原发性胆汁性胆管炎(PBC)的疗效已通过多项高水平研究得到验证。近期 Brookhart 等^[26]发现,接受 OCA 治疗的 PBC 患者,其因肝功能失代偿、肝移植或死亡导致的复合终点事件住院风险,较未接受 OCA 治疗的患者显著降低了 63%,凸显了 OCA 在改善疾病长期预后方面的潜在价值,印证了临床再代偿可能性。一项纳入 4 项随机对照试验(RCTs)、共 1 278 例非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者的荟萃分析显示^[27]:在 6~18 个月治疗期内,OCA 相较于安慰剂可显著提升疾病缓解率与病理改善程度。但是现有研究集中于 PBC/NAFLD 代偿期患者,缺乏 OCA 在失代偿期肝硬化人群的专门研究(尤其是病毒性/酒精性肝硬化),需更多前瞻性研究验证。因此,OCA 能否真正促进失代偿期肝硬化患者的再代偿、其不同病因及肝功能储备状态下的疗效与安全性如何,仍有待设计严谨的前瞻性研究加以验证。

2.2.2 过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)激动剂: Ghonem 等^[28]的研究发现,PPAR α 激动剂能够通过转录激活 MDR3 基因等途径,改善胆汁淤积性肝病的病理进程。该研究不仅为原发性硬化性胆管炎(PSC)的治疗提供了新方向,更提示靶向核受体信号通路(如 PPAR α -MDR3 轴)的非病因干预策略,可能

缓解由胆汁淤积所驱动的肝纤维化及肝硬化失代偿,从而为失代偿期肝硬化患者实现“再代偿”开辟潜在的药物干预路径。此外,Hatami 等^[29]的研究进一步提供了临床证据:应用 PPAR 激动剂后,PSC 患者的血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平平均下降 52.78%,提示肝实质炎性反应损伤得到显著减轻,肝功能指标趋于改善。综上所述,PPAR 相关激动剂不仅作用于胆汁转运和排泄,还能有效抑制肝脏炎性反应,为非病因干预策略提供了理论依据,也为失代偿期肝硬化再代偿的临床转化研究提供了可行的切入点。

2.2.3 凋亡信号调节激酶 1 (ASK1) 抑制剂:ASK1 是 p38 和 JNK 信号通路的上游关键调控分子,在肝损伤进程中发挥多方面的病理作用:它可诱导细胞凋亡、促进炎症反应、激活纤维化信号通路、加剧异常细胞增殖,并参与代谢功能障碍的发生与维持^[30]。此外,抑制 ASK1 活性已在非酒精性脂肪性肝炎(NASH)动物模型中被证实能够显著减轻肝脏炎性反应浸润和纤维化程度^[31]。考虑到炎症反应和纤维化是推动肝硬化向失代偿进展、并阻碍其实现“再代偿”的核心病理环节,ASK1 作为调控这两大通路的关键节点,其抑制剂可能成为一种有前景的非病因干预策略。

2.2.4 中医药:中医药在抗肝纤维化方面具有多靶点调节的优势。研究显示,扶正化瘀方可通过抑制 TGF- β /Smad 等信号通路,减少肝星状细胞活化,从而抗肝纤维化^[32-33]。临床研究也发现,在抗病毒治疗基础上联用安络化纤丸,可进一步提高乙肝相关肝纤维化患者的组织学逆转率^[34]。此外,中药还可能通过调控“肠-肝轴”影响肠道微生态,协同促进肝脏修复^[35]。综上所述,以扶正化瘀、安络化纤等为代表的中医药非病因干预策略,通过多靶点调节肝星状细胞活化、炎症反应及肠道微生态等关键环节,在促进肝硬化患者再代偿过程中显示出良好的应用前景。

2.3 代谢调控、营养与运动干预 代谢紊乱与营养不良是肝硬化失代偿期常见的问题,干预这些环节有助于功能恢复。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂(如司美格鲁肽)可通过改善胰岛素抵抗、减轻脂肪肝变性间接改善肝脏代谢状态,研究显示其可改善 Child-Pugh 评分^[36-37]。肝硬化常导致蛋白质-能量营养不良及骨骼肌减少症。支链氨基酸(BCAA)作为必需氨基酸,在改善肝脏合成功能及营养状况方面具有价值。2014 年国际指南推荐口服 BCAA 治疗肝性脑病和改善营养^[38]。随机对照试验及前瞻性研究均表明,补充 BCAA 有助于提升血清白蛋白水平,降低 MELD 和 Child-Pugh 评分,提示其可能促进再代偿^[39-40]。运动干预是一种新兴的非药物治疗法。一项为期 12 周的随机对照研究还发现,抗阻运动可降低炎症因子(如 IL-6、TNF- α)和氧化应激水平,这可能为肝脏修复创造了有利的微环境,证实规律运动能显著改善肝硬化患者的肌肉力量、心肺功能、生活质量和疲劳感,且安全性良好^[41]。在临床方面,一项纳入 11 项随机对照试验(运动组 232 例,对照组 193 例)的荟萃分析显示^[42],运动组与对照组之间严重事件发生率差异无统计学意义(5.6% vs. 12.3%;RD=-0.03,95%CI -0.07~0.02)。然而,进一步基于运动类型的亚组分析(5 项 RCT,共 185 例)发现,联

合有氧运动与抗阻运动的患者,其严重事件发生率显著低于对照组(6.25% vs. 24.7%;RD=-0.12,95%CI -0.21~-0.03)。这一结果表明,单纯抗阻或单一运动模式可能效果有限,而有氧与抗阻的联合训练能够显著降低肝硬化患者发生严重失代偿事件的风险。因此,可将有氧-抗阻联合运动纳入失代偿期肝硬化的综合康复方案,其作为一种低成本、高可及性的非病因干预,具有明确的临床转化潜力。综上所述,GLP-1 受体激动剂、BCAA 及联合运动训练分别从代谢调控、营养支持和功能康复等不同路径,可能促进失代偿期肝硬化患者的肝功能恢复与再代偿。然而,GLP-1 受体激动剂的直接抗纤维化证据尚不充分;BCAA 的研究多集中于代偿期或等待移植患者;联合运动降低严重事件的证据来源于小样本亚组分析。未来需设计以“再代偿”为一级终点的大样本前瞻性研究,进一步明确上述干预的最佳适应人群、干预强度及联合方案,并探索其与病因治疗或其他非病因干预(如药物、TIPS)的协同效应。

2.4 肠道微生态调节 在肝硬化失代偿期的再代偿进程中,肠道微生态调节发挥着极为关键的作用。肠道与肝脏之间存在着紧密的生理及病理联系,这种联系被称作“肠-肝轴”。肠道屏障功能在肝硬化患者中受损,导致肠道微生物群落失调,从而屏障功能破坏、内毒素产生、宿主代谢紊乱,加速肝硬化发展进程^[43]。因此,调节肠道微生态成为重要的协同治疗策略。主要干预手段包括应用益生菌、益生元、乳果糖、抗生素(如利福昔明)和粪便微生物移植(FMT)。研究表明^[44],利福昔明可增加有益肠道细菌数量,例如双歧杆菌,同时不会显著改变肠道微生物群的整体组成(包括乳酸杆菌);此外,利福昔明可通过孕烷 X 受体(PXR)抑制 NF- κ B 激活,减少白介素和 TNF- α 的表达,有助于恢复肠道屏障,减轻肝硬化的细菌易位和内毒素血症。Wang 等^[45]试验得出,乳果糖通过抑制产氨细菌(如唾液链球菌)的生长来减少氨的产生和吸收,并促进有益的溶糖细菌(如双歧杆菌和乳酸菌)的生长。Oikonomou 等^[46]指出,益生菌和益生元(益生菌与益生元以协同作用形式组合)已广泛用于针对肝性脑病的试验,结果显示菌群失调和内毒素血症可得到改善。一项在美国弗吉尼亚州开展的随机、单盲、安慰剂对照临床试验发现^[47],FMT 可显著增强肝硬化失代偿期患者十二指肠黏膜的 E-钙黏蛋白和防御素 A5 等抗菌肽表达,同时血清脂多糖结合蛋白(LBP)和白介素-6(IL-6)水平同步下降,提示 FMT 通过修复肠道屏障功能、抑制菌群移位,有效减轻了系统的炎症反应负荷,为实现“再代偿”创造了有利的内环境。综上所述,以利福昔明、乳果糖、益生菌/益生元及 FMT 为代表的肠道微生态干预,通过不同机制修复肠屏障、重建微生态平衡、减轻内毒素血症与系统性炎症反应,有望成为促进再代偿的重要非病因策略。

2.5 肝细胞疗法 基于细胞的疗法,尤其是间充质干细胞(MSC)移植,为肝硬化再代偿提供了新的思路。其核心机制之一在于 MSC 能够精准调控促纤维化与抗纤维化信号之间的平衡,从而逆转肝纤维化的病理进程。具体而言,MSC 主要通过干预经典的 TGF- β /SMAD 信号通路发挥其抗纤维化作用。研究发现^[48],MSC 输注能显著下调肝内肌成纤维细胞中核心促

纤维化因子 TGF- β 及其下游信号转导子 SMAD3 的 mRNA 表达;与此同时,作为纤维化抑制因子的 SMAD7 的 mRNA 水平则被同步上调。Peng 等^[49]的研究表明,SMAD2 与 SMAD3 的高表达是激活 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和胶原蛋白 I 等促纤维化因子的主要驱动力,因此 MSC 对上述信号的抑制,构成了其逆转肝纤维化的核心分子基础。此外,MSC 还能通过调控巨噬细胞极化,抑制促炎的 M1 型巨噬细胞,间接抑制肝星状细胞活化,从而缓解纤维化^[50]。综上所述,这些特性使得 MSC 疗法成为极具潜力的、旨在实现“再代偿”的非病因干预策略。

3 总结与展望

非病因干预是实现失代偿期肝硬化患者高质量再代偿的必然路径和关键补充。当前该领域面临的主要挑战是临床证据等级不均衡及疗效评价标准尚不完善。许多非病因干预策略仍缺乏大规模、高质量的随机对照试验支持,且由于肝硬化病因和病情的异质性,建立普适的疗效评价体系存在困难。未来发展方向应聚焦于以下几个方面:第一,开展更多以“再代偿”为主要临床终点的高质量随机对照试验,为各类非病因干预策略的有效性与安全性提供高级别证据。第二,探索利用新型生物标志物(如特定影像学参数、血清纤维化标志物、微生物组特征等)指导的精准化、个体化治疗。第三,充分发挥我国研究特色,深入挖掘中西医结合协同治疗在促进再代偿中的独特价值与机制。总之,在彻底病因控制的基础上,积极联合门静脉高压管理、靶向抗纤维化、代谢营养支持、微生态调节乃至细胞治疗等多元化的非病因干预策略,形成协同整合的治疗方案,是最大化肝硬化失代偿期患者再代偿潜能、改善长期预后的希望所在。

参考文献

- [1] 林勇,曾欣,胡平方.中国肝硬化临床诊治共识意见[J].临床肝胆病杂志,2023,39(9):2057-2073. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20230228-00093.
- [2] Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2020, 5(3): 245-266. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
- [3] Kim TH, Ku DH, Um SH, et al. How can we improve the performance of model for end-stage liver disease sodium score in patients with hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis commencing antiviral treatment? [J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2018. DOI: 10.1111/jgh.14128.
- [4] Tonon M, Gagliardi R, Pompili E, et al. Validation and expansion of Baveno VII recompensation criteria in patients with cirrhosis and curable liver disease[J]. Journal of Hepatology, 2025, 83(4): 888-898. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.04.018.
- [5] Garbuzenko DV. Role of etiological therapy in achieving recompensation of decompensated liver cirrhosis[J]. World Journal of Hepatology, 2025, 17(4): 105127. DOI: 10.4254/wjh.v17.i4.105127.
- [6] de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII-Renewing consensus in portal hypertension[J]. Journal of Hepatology, 2022, 76(4): 959-974. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022.
- [7] Jang JW, Choi JY, Kim YS, et al. Effects of virologic response to treatment on short- and long-term outcomes of patients with chronic hepatitis b virus infection and decompensated cirrhosis[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2018, 16(12): 1954-1963. e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.063.
- [8] 张景豪,孙学华,高月求.肝硬化逆转及再代偿中医药防治进展述评[J].中西医结合肝病杂志,2025,35(3):265-268. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.
- [9] Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues[J]. Molecular Aspects of Medicine, 2019, 65: 37-55. DOI: 10.1016/j.mam.2018.09.002.
- [10] Caligiuri A, Gentilini A, Pastore M, et al. Cellular and molecular mechanisms underlying liver fibrosis regression[J]. Cells, 2021, 10(10): 2759. DOI: 10.3390/cells10102759.
- [11] Tu A, Zhu X, Dastjerdi PZ, et al. Evaluate the clinical efficacy of traditional Chinese Medicine as the neoadjuvant treatment in reducing the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B-related cirrhosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Heliyon, 2024, 10(3): e24437. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e24437.
- [12] Dai YK, Fan HN, Huang K, et al. Baseline metabolites could predict responders with hepatitis B virus-related liver fibrosis for entecavir or combined with FuzhengHuayu tablet[J]. World Journal of Hepatology, 2023, 15(9): 1043-1059. DOI: 10.4254/wjh.v15.i9.1043.
- [13] Lens S, Baiges A, Alvarado-Tapias E, et al. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension[J]. Journal of Hepatology, 2020, 73(6): 1415-1424. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.050.
- [14] Garbuzenko DV, Arefyev NO, Belov DV. Restructuring of the vascular bed in response to hemodynamic disturbances in portal hypertension[J]. World Journal of Hepatology, 2016, 8(36): 1602-1609. DOI: 10.4254/wjh.v8.i36.1602.
- [15] Garbuzenko DV. Contemporary concepts of prevention and management of gastroesophageal variceal bleeding in liver cirrhosis patients[J]. World Journal of Hepatology, 2024, 16(2): 126-134. DOI: 10.4254/wjh.v16.i2.126.
- [16] Villanueva C, Albillos A, Genescà J, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [J]. Lancet (London, England), 2019, 393(10181): 1597-1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31875-0.
- [17] Turco L, Villanueva C, La Mura V, et al. Lowering portal pressure improves outcomes of patients with cirrhosis, with or without ascites: A Meta-analysis [J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2020, 18(2): 313-327.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.05.050.
- [18] Kumar M, Kainth S, Choudhury A, et al. Treatment with carvedilol improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure: A randomized controlled trial[J]. Hepatology International, 2019, 13(6): 800-813. DOI: 10.1007/s12072-019-09986-9.
- [19] Wong YJ, Zhaojin C, Tosetti G, et al. Baveno-VII criteria to predict

- decompensation and initiate non-selective beta-blocker in compensated advanced chronic liver disease patients[J]. *Clinical and Molecular Hepatology*, 2023, 29(1): 135-145. DOI: 10.3350/cmh.2022.0181.
- [20] Wang J, Wang L, Song G, et al. The mechanism through which octreotide inhibits hepatic stellate cell activity[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2013, 7(5): 1559-1564. DOI: 10.3892/mmr.2013.1385.
- [21] Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, et al. The somatostatin analogue octreotide inhibits angiogenesis in the earliest, but not in advanced, stages of portal hypertension in rats[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2008, 12(5A): 1690-1699. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00218.x.
- [22] Ridola L, Del Cioppo S. Advancing hepatic recompensation; Baveno VII criteria and therapeutic innovations in liver cirrhosis management [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2024, 30(23): 2954-2958. DOI: 10.3748/wjg.v30.i23.2954.
- [23] Gao L, Li MB, Li JY, et al. Impressive recompensation in transjugular intrahepatic portosystemic shunt-treated individuals with complications of decompensated cirrhosis based on Baveno VII criteria[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2023, 29(38): 5383-5394. DOI: 10.3748/wjg.v29.i38.5383.
- [24] Wang Q, Zhao H, Deng Y, et al. Validation of Baveno VII criteria for recompensation in entecavir-treated patients with hepatitis B-related decompensated cirrhosis[J]. *Journal of Hepatology*, 2022, 77(6): 1564-1572. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.07.037.
- [25] Gadour E, Gardezi SA. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt and non-selective beta-blockers act as friends or foe in decompensated cirrhosis; A comparative review[J]. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2025, 17(4): 103395. DOI: 10.4240/wjgs.v17.i4.103395.
- [26] Brookhart MA, Mayne TJ, Coombs C, et al. Hepatic real-world outcomes with obeticholic acid in primary biliary cholangitis (HEROES): A trial emulation study design[J]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2025, 81(6): 1647-1659. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001174.
- [27] Kamrul-Hasan A, Mondal S, Nagendra L, et al. Role of obeticholic acid, a farnesoid x receptor agonist, in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and Meta-analysis[J]. *TouchREVIEWS in Endocrinology*, 2024, 20(2): 54-61. DOI: 10.17925/EE.2024.20.2.8.
- [28] Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. On Fibrates and cholestasis: A review[J]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2015, 62(2): 635-643. DOI: 10.1002/hep.27744.
- [29] Hatami B, Mosala M, Hassani AH, et al. Fenofibrate in primary sclerosing cholangitis; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Pharmacology Research & Perspectives*, 2022, 10(4): e00984. DOI: 10.1002/prp2.984.
- [30] He M, Wang J, Deng W, et al. Exploring novel indazole derivatives as ASK1 inhibitors: Design, synthesis, biological evaluation and docking studies [J]. *Bioorganic Chemistry*, 2024, 147: 107391. DOI: 10.1016/j.bioorg.2024.107391.
- [31] Wu H, Xu X, Zheng A, et al. TNF- α -induce protein 8-like 1 inhibits hepatic steatosis, inflammation, and fibrosis by suppressing polyubiquitination of apoptosis signal-regulating kinase 1 [J]. *Hepatology*, 2021, 74(3): 1251-1270. DOI: 10.1002/hep.31801.
- [32] Pei Q, Yi Q, Tang L. Liver fibrosis resolution: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(11): 9671. DOI: 10.3390/ijms24119671.
- [33] Xing X, Chen S, Li L, et al. The active components of Fuzheng Huayu Formula and their potential mechanism of action in inhibiting the hepatic stellate cells viability - A network pharmacology and transcriptomics approach[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 525. DOI: 10.3389/fphar.2018.00525.
- [34] Liu YQ, Zhang C, Li JW, et al. An-Luo-Hua-Xian Pill improves the regression of liver fibrosis in chronic hepatitis b patients treated with entecavir [J]. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2023, 11(2): 304-313. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00091.
- [35] Zhou C, Wei J, Yu P, et al. Convergent application of traditional Chinese medicine and gut microbiota in ameliorate of cirrhosis: A data mining and Mendelian randomization study[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2023, 13: 1273031. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1273031.
- [36] Dichtel LE. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, semaglutide, for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2021, 74(4): 2290-2292. DOI: 10.1002/hep.31886.
- [37] Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)[J]. *Molecular Metabolism*, 2019, 30: 72-130. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.09.010.
- [38] American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease; 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Journal of Hepatology*, 2014, 61(3): 642-659. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.042.
- [39] Kikuchi Y, Hiroshima Y, Matsuo K, et al. A randomized clinical trial of preoperative administration of branched-chain amino acids to prevent postoperative ascites in patients with liver resection for hepatocellular carcinoma [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2016, 23(11): 3727-3735. DOI: 10.1245/s10434-016-5348-3.
- [40] Park JG, Tak WY, Park SY, et al. Effects of branched-chain amino acid (BCAA) supplementation on the progression of advanced liver disease: A Korean nationwide, multicenter, prospective, observational, cohort study[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1429. DOI: 10.3390/nu12051429.
- [41] Wei T, Jin Q. Research trends and hotspots in exercise interventions for liver cirrhosis: A bibliometric analysis via CiteSpace[J]. *Medicine*, 2024, 103(28): e38831. DOI: 10.1097/MD.00000000000038831.
- [42] Kawaguchi T, Kawaguchi A, Hashida R, et al. Resistance exercise in combination with aerobic exercise reduces the incidence of serious events in patients with liver cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Journal of Gastroenterology*, 2024, 59(3): 216-228. DOI: 10.1007/s00535-023-02060-0. (下转 882 页)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.019

综 述

Klotho 在急性肾损伤进展至慢性肾脏病中作用的研究进展

陈曦,陈月,刘其锋综述 郁丽霞审校



基金项目: 2025 年度江苏省医学检验重点实验室项目 (JSKLM-Y-2025-04); 2023 年苏州市卫生青年骨干人才

“全国导师制”项目 (Qngg2023048); 昆山市开发区医疗卫生项目 (KSKFQYLWS2023009)

作者单位: 215300 江苏昆山, 南京医科大学姑苏学院昆山市第一人民医院 (陈曦、刘其锋、郁丽霞);

215300 江苏昆山, 江苏大学附属昆山医院肾脏内科 (陈月、刘其锋、郁丽霞)

通信作者: 郁丽霞, E-mail: xiaoyu21@ hotmail.com

【摘 要】 急性肾损伤 (AKI) 是引起慢性肾脏病 (CKD) 的一个独立危险因素, 相当一部分 AKI 患者会出现慢性化病变, 最终进展至 CKD, 这已经成为亟待关注的公共卫生问题。AKI 进展至 CKD 的机制复杂, 有效干预手段有限。因此, 探索 AKI 慢性化的诊治新靶点是改善 AKI 长期预后的关键。Klotho 是一种肾脏保护蛋白, 研究证实, Klotho 缺乏显著加速了 AKI 的慢性化病程, 而靶向 Klotho 的干预策略, 可通过抗炎、抗氧化、调控细胞周期阻滞与衰老、改善脂代谢及拮抗肾脏纤维化等保护效应, 抑制 AKI 的慢性化进程。因此, Klotho 有可能成为缓解 AKI 慢性化的一个潜在诊治靶点。文章就 Klotho 在缓解 AKI 向 CKD 进展中的机制及转化应用价值进行综述。

【关键词】 急性肾损伤; 慢性肾脏病; Klotho; 肾纤维化; 作用机制

【中图分类号】 R692

【文献标识码】 A

Research progress of Klotho in the progression of acute kidney injury to chronic kidney disease Chen Xi*, Chen Yue, Liu Qifeng, Yu Lixia. * Gusu School, Nanjing Medical University, The First People's Hospital of Kunshan, Jiangsu, Kunshan 215300, China

Funding program: Jiangsu Key Laboratory of Medical Science and Laboratory Medicine Project in 2025 (JSKLM-Y-2025-04); Suzhou Health Young Backbone Talents "National Mentorship" Program in 2023 (Qngg2023048); Kunshan Development Zone Medical and Health Project (KSKFQYLWS2023009)

Corresponding author: Yu Lixia, E-mail: xiaoyu21@ hotmail.com

【Abstract】 Acute kidney injury (AKI) is an independent risk factor for chronic kidney disease (CKD). A considerable amount of patients develop chronic pathological changes, eventually resulting in CKD. There are complex mechanisms underlying AKI-to-CKD transition, and effective interventions remain limited. Therefore, to explore new therapeutic targets is the key to improving the long-term prognosis of AKI. Klotho is a well-known renoprotective protein. Studies have confirmed that the deficiency of Klotho accelerates AKI-to-CKD progression, whereas interventions targeting Klotho may alleviate this process through multiple mechanisms, including anti-inflammatory, antioxidant, anti-senescent, metabolic and anti-fibrotic effects. Therefore, Klotho may serve as a potential target for the diagnosis and treatment of AKI-to-CKD transition. This review focuses on the mechanisms of Klotho in attenuating the AKI-to-CKD progression and discusses its translational application value.

【Key words】 Acute kidney injury; Chronic kidney disease; Klotho; Renal fibrosis; Mechanism

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是由多种病因导致的肾功能在短时间内急剧下降的一组临床综合征。通常其肾功能损伤会随着肾小管上皮细胞 (tubular epithelial cells, TECs) 的修复而恢复, 然而, 仍有部分 AKI 患者发生慢性化转变, 最终进展至慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD)。研究表明, 与非 AKI 患者比较, AKI 一旦发生, 无论其病程长短, 其进展至 CKD 的风险均显著增加^[1-2]。目前在抑制 AKI 的慢性化方面, 有效干预手段十分有限, 探索新的抑制 AKI 向 CKD 转化的诊治靶点, 已成为当前研究的热点与挑战之一。Klotho 蛋白是一

种主要由 TECs 合成的抗衰老蛋白, 能发挥多重肾脏保护作用。研究表明, AKI 伴随的肾脏损伤会降低血清 Klotho 的水平, 而 Klotho 的减少又加重了肾组织损伤和临床症状; 相反, Klotho 水平上升能保护 AKI 肾功能, 并延缓 AKI 向 CKD 转化^[3]。本课题组近期的研究表明, 与高 Klotho 水平的 AKI 患者比较, 低水平的 AKI 患者 3 个月内进展至 CKD 的风险增加 1.6 倍^[4]。这提示 Klotho 的缺乏是推动 AKI 进展至 CKD 的一个重要因素, 也是改善 AKI 慢性化的一个重要干预靶点。文章就 Klotho 蛋白在 AKI 进展至 CKD 中的作用机制及应用价值进行综述。

1 Klotho 概述

1.1 Klotho 的结构与生物学作用 Klotho 蛋白于 1997 年在小鼠中被发现,被鉴定为抗衰老蛋白,其在肾脏中广泛表达,其中在远曲小管中表达最多,在肾小球、足细胞、肾血管中也有表达。Klotho 家族包括 α -Klotho、 β -Klotho 与 γ -Klotho 等 3 种异构体,其中最主要的功能类型为 α -Klotho(本文统称为 Klotho)。Klotho 包括膜型和可溶性形式,膜型 Klotho 是一种单次跨膜蛋白,主要作为成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor 23,FGF23)信号的辅助受体,参与调节磷酸盐、钙和维生素 D 的代谢。可溶性 Klotho(soluble Klotho,sKlotho)主要来源于 2 种途径:一是 Klotho 基因选择性剪接形成分泌型蛋白,二是膜型 Klotho 经蛋白酶切释放胞外结构域。sKlotho 是 Klotho 的主要功能类型,可通过旁分泌、内分泌的方式,进入血液等体液中,发挥一系列生物学作用。

1.2 Klotho 与肾脏病的关系 作为肾脏保护蛋白,Klotho 本身具有抗氧化、抗炎、调节自噬、减轻凋亡、改善脂质代谢与抗纤维化等多重保护作用,维持肾脏结构完整、减轻肾功能损伤;此外,Klotho 对于心脏、脑疾病也显示出保护效应^[5]。研究显示,多种肾脏疾病,如 AKI、CKD、糖尿病肾病等,均可伴随 Klotho 合成或分泌异常,共同表现为 Klotho 水平的下降,而 Klotho 的下降又进一步加重了肾脏损伤,恶化肾功能,促进肾脏疾病的进展。因此,Klotho 缺乏与肾脏疾病包括 AKI 和 CKD 的发生发展有关^[3,6]。

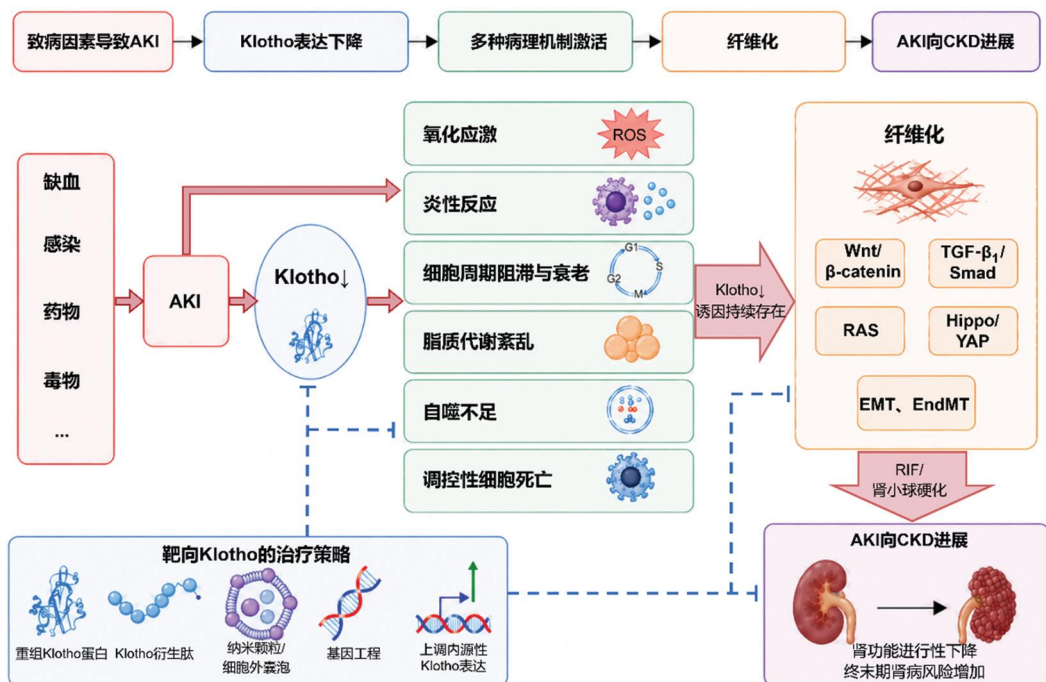
1.3 Klotho 在 AKI 进展至 CKD 中的作用 现有研究证据提示,Klotho 可能是缓解 AKI 慢性化及改善 AKI 肾脏预后的一个

新的诊治靶点。早期研究已经观察到 Klotho 在 AKI 早期即出现下降,并且给予外源性 Klotho 可以减轻肾脏损伤。Shi 等^[3]在此基础上建立了双侧肾缺血再灌注(ischemia-reperfusion injury,IRI)及单肾切除后对侧肾 IRI 2 种 AKI 后 CKD 动物模型,探讨了 Klotho 在 AKI 向 CKD 转归中的作用。结果发现,在上述 2 种模型中,Klotho 表达缺陷会进一步加重肾脏损伤及间质纤维化,而 Klotho 过表达则显著缓解以上改变;同样,无论是造模后立即或延迟给予 Klotho 蛋白治疗,均抑制了 AKI 后肾脏纤维化的进展^[6]。临床研究同样显示,AKI 患者血 Klotho 水平越低,其后期进展至 CKD 的风险也就越高^[4,7]。这些研究结果提示 Klotho 的缺乏促进了 AKI 慢性化进程。

2 Klotho 延缓 AKI 向 CKD 转化的主要机制

AKI 向 CKD 进展的机制较为复杂。AKI 起始后的氧化应激、炎症反应、细胞周期阻滞与衰老、脂质代谢紊乱、自噬、调控性细胞死亡等因素发挥重要始动作用,这些因素的持续活化最终引起肾脏纤维化,共同促进 AKI 后 CKD 的发生发展。现有的研究证实,Klotho 通过多种机制靶向以上病理生理过程,抑制 AKI 进展至 CKD,见图 1。

2.1 对抗氧化应激 多种急性损伤因素,尤其是缺血性损伤,可导致肾组织活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生过多与清除障碍,从而诱发氧化应激。持续性氧化应激可放大炎症反应和纤维化反应,参与 AKI 向 CKD 转化^[8]。在 IRI 及叶酸诱导的 AKI 模型中,肾脏 Klotho 表达显著下降,线粒体功能受损,氧化应激及肾脏纤维化明显加重;而上调肾脏 Klotho 水平可抑制氧化应激,改善线粒体功能,延缓 AKI 后纤维化进程^[9-10]。这



注:AKI.急性肾损伤;CKD.慢性肾脏病;ROS.活性氧;Wnt.Wnt 信号通路;TGF- β_1 .转化生长因子 β_1 ;Smads.Smad 蛋白;RAS.肾素-血管紧张素系统;YAP.Yes 相关蛋白;EMT.上皮-间质转分化;EndMT.内皮-间质转分化;RIF.肾间质纤维化。图片由 Adobe Photoshop 软件制作。

图 1 Klotho 在 AKI 进展至 CKD 中的作用

些研究表明,Klotho 通过缓解氧化应激,抑制 AKI 向 CKD 进展。

在分子机制层面,Klotho 主要通过如下机制减少 ROS 生成和促进 ROS 清除发挥抗氧化作用:(1)抑制 Wnt/ β -catenin 通路。Wnt 信号通路的过度活化参与介导 IRI 中的线粒体损伤,与 ROS 增加有关^[11]。Miao 等^[10]验证了 Klotho 与 Wnt 配体 Wnt9a 相互作用,并削弱其与共受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 6(low-density lipoprotein receptor-related protein 6,LRP6)的结合,这种结合抑制了 LRP6 磷酸化与 β -catenin 核转位,由此恢复线粒体生物发生和呼吸链相关分子的表达,减少了线粒体 ROS 的产生。(2)激活叉头框 O 转录因子(Forkhead box O,FoxO)通路。FoxO 是抗氧化应激的转录因子家族。研究显示,在造影剂诱导的 AKI(contrast-induced AKI,CI-AKI)模型中,Klotho 可上调 FoxO3 表达及核转位,上调 B 细胞淋巴瘤-2 相互作用蛋白 3(Bcl-2 interacting protein 3,BNIP3)表达,BNIP3 可促进线粒体自噬,减少线粒体 ROS 的生成^[12]。(3)激活核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)通路。Nrf2 可在氧化应激条件下入核,激活抗氧化反应元件的转录,促进一系列抗氧化因子的表达。Klotho 可以直接上调 Nrf2 的表达水平,同时激活 PI3K/Akt 信号通路促进 Nrf2 核转位,增加了下游抗氧化酶的表达^[13-14]。

2.2 抑制炎症反应 AKI 后存在持续性炎症反应,主要表现为炎症细胞的浸润和炎症因子的释放,参与了 AKI 向 CKD 的转归^[15]。核因子 κ B(nuclear factor kappa B,NF- κ B)及 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3,NLRP3)是体内重要的炎症通路。临床研究发现,在 AKI 患者中,以上通路的标志性炎症因子水平与肾脏不良预后呈正相关,提示这 2 条炎症通路的活化可能与 AKI 向 CKD 的进展密切相关^[16]。NF- κ B 是经典促炎转录因子,可介导 IL-6、肿瘤坏死因子 α 等炎症因子转录;NLRP3 炎症小体激活后可促进 IL-1 β 和 IL-18 成熟释放,进一步放大炎症反应。在 AKI 慢性化模型中,靶向抑制以上通路可显著改善炎症反应损伤与间质纤维化,缓解 AKI 向 CKD 进展^[17-18]。

Klotho 抑制 AKI 慢性化的一个重要机制在于双重抑制 NF- κ B 及 NLRP3 介导的炎症反应。(1)通过多种机制抑制 NF- κ B 通路:①靶向 p65 亚基。在脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)诱导的炎症 AKI 模型中发现,Klotho 抑制 IKK 活性,减少细胞内 I κ B 磷酸化及降解,从而抑制 p65 的磷酸化与核转位,抑制炎症反应与纤维化基因转录^[19]。②下调 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4,TLR4)水平。TLR4 的活化会引起 I κ B α 减少并促进 NF- κ B 入核,因此,TLR4 的激活是导致 NF- κ B 活化的关键上游事件。Klotho 可与 TLR4 特异性结合,通过去糖基化作用促进其水解,从而下调 TLR4 水平并抑制下游 NF- κ B 通路激活^[20]。(2)抑制 NLRP3 炎症小体的活化:NLRP3 炎症小体经典通路的活化依赖上游 NF- κ B 的激活。在 CI-AKI 动物模型中发现,Klotho 通过抑制 NF- κ B 的磷酸化,削弱了其对 NLRP3 表达的上调作用^[21]。此外,Klotho 还通过促进巨噬细胞从促炎的 M1 型向抗炎修复的 M2 型极化,从而减少促炎因子的释放,减轻炎症反应^[22]。

2.3 缓解细胞周期阻滞与衰老 AKI 后肾小管上皮细胞修复依赖细胞周期的有序推进,该过程受到多个检查点严格约束,持续性损伤可通过抑制周期蛋白(cyclin)-周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase,CDK)复合物活性,触发细胞周期阻滞。已有研究在 AKI 后 CKD 模型中观察到 G2/M 期细胞阻滞可加重肾间质纤维化,解除 G2/M 期阻滞可减轻纤维化,证明持续存在的细胞周期阻滞会促进 AKI 向 CKD 进展^[23]。

Klotho 本身是一种抗衰老蛋白,Klotho 缺乏与细胞衰老、细胞周期异常密切相关。现有研究表明,Klotho 可能通过多种机制缓解肾小管细胞周期阻滞和衰老。(1)靶向 Wnt/ β -catenin 通路:Wnt/ β -catenin 通路异常激活可促进肾小管细胞周期阻滞与细胞衰老。Satoh 等^[24]在单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction,UUO)模型中发现 Wnt3a 使细胞 Cyclin B1/Cyclin D1 比值升高,并诱导促纤维化因子表达,而 Klotho 能缓解以上改变,缓解 G2/M 期阻滞。在 IRI 模型中,亦发现 Klotho 与 Wnt9a 相互作用,并抑制下游 LRP6 磷酸化与 β -catenin 核转位,同时减少衰老标志物表达并改善肾功能^[10]。(2)调控 p53/p21 通路:DNA 损伤可激活 p53,p53 激活 p21 的转录,导致多种 CDK 活性下降并引发细胞周期暂停。Liu 等^[25]在 UUO 模型中发现,Klotho 水平升高伴随 p53 降低,并促进 CDK1 和 Cyclin B1 表达,从而减轻 G2/M 阻滞,抑制肾纤维化;而干扰 Klotho 表达则可消除其对 G2/M 阻滞和纤维化的改善作用。(3)调控 p16/视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein,Rb)通路:p16 可直接抑制 CDK4/CDK6 活化,从而阻止 Rb 磷酸化失活,阻断 G1/S 期转换,加重肾组织衰老及纤维化,而敲低 p16 后则缓解了以上病理过程,因此 p16/Rb 通路同样参与调控细胞周期阻滞与衰老^[26]。在慢性肾损伤模型中存在 p16 表达水平的升高,而恢复 Klotho 表达不仅可降低 p16 的水平,也由此减轻细胞周期阻滞与衰老相关组织损伤^[27]。

2.4 改善脂质代谢 脂质代谢紊乱在 AKI 向 CKD 转变中发挥重要作用,靶向脂质代谢改善 AKI 后慢性化已成为近年来的研究热点之一。TECs 代谢活跃,对能量需求高,其中线粒体脂肪酸氧化(fatty acid oxidation,FAO)是其主要能量来源。AKI 后 TECs 容易发生脂质代谢紊乱、FAO 下调,研究表明,AKI 背景下长期的 FAO 抑制会导致脂质积累、炎症反应和纤维化,推动 AKI 向 CKD 进展^[28]。

PPAR α 是调控脂质代谢的关键核受体转录因子,能够促进 FAO 相关代谢酶的转录,维持细胞能量供给,并降低脂毒性。在 IRI 相关 AKI 后 CKD 模型中,发现上调 PPAR α 可增加多种代谢酶的转录,改善细胞脂质代谢,并发挥减轻氧化应激、凋亡及纤维化的作用^[29]。Li 等^[9]合成了负载 Klotho 质粒的纳米颗粒,在单侧 IRI、尿酸诱导的 2 种 AKI 后 CKD 动物模型,以及缺氧复氧的细胞模型中,发现靶向给予 Klotho 质粒可增加肉碱棕榈酰转移酶 2、酰基辅酶 A 氧化酶等 FAO 相关酶的表达,同时减轻了氧化应激、细胞凋亡与肾脏纤维化,而加入 PPAR α 拮抗剂可部分消除 Klotho 的这些作用。靶向给予 Klotho 质粒可在动物与细胞模型中观察到 p38 和 JNK 磷酸化受到抑制,作者结合既往研究,提出这可能是 Klotho 上调 PPAR α 的一个潜在

机制。

脂肪酸动员是脂滴中甘油三酯经脂解释放脂肪酸的过程。甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)负责催化脂滴中的甘油三酯水解为甘油二酯与脂肪酸,是脂肪酸动员的限速酶,ATGL的功能密切影响细胞 FAO 水平。有研究表明,在 IRI 相关的 AKI 后 CKD 模型中,TECs 中的 ATGL 水平与 FAO 水平均下调,并发生脂质沉积、氧化应激和间质纤维化;而予以 ATGL 抑制剂可加重以上病理改变,ATGL 过表达则可缓解以上病理改变,印证了 ATGL 在 AKI 后 CKD 中的重要作用^[30]。Wang 等^[31]研究发现,AKI 中 Klotho 缺乏干扰了 ATGL 介导的脂肪酸动员,而 Klotho 过表达明显改善脂肪酸动员,减轻 AKI 相关肾脏损伤及纤维化过程。进一步机制研究发现,Klotho 通过减少 ROS 生成,降低了过氧化物酶体生物发生蛋白 2(peroxin 2, PEX2)的表达,减少其与泛素结合酶 E2 的结合,从而抑制 ATGL 的泛素化及蛋白酶体降解,上调其表达水平。

2.5 促进自噬 自噬是一种溶酶体依赖性的降解过程,可清除损伤的细胞器、错误折叠的蛋白质等。在 AKI 发生后,细胞自噬被迅速激活,并起到减轻氧化应激和细胞死亡等保护作用,而增强自噬可以减轻 AKI 晚期肾脏纤维化^[32]。Shi 等^[33]建立了双侧 IRI 及单侧肾切除联合对侧 IRI 的动物模型,结果显示 Klotho 缺乏小鼠的自噬通量更低,而上调 Klotho 水平可以使小鼠的自噬通量升高,同时减轻肾组织损伤及晚期纤维化程度,而自噬抑制剂可削弱这种治疗作用,提示 Klotho 可通过促进自噬抑制 AKI 向 CKD 发展。

Klotho 可通过以下机制促进自噬。(1)靶向 Beclin-1/Bcl-2 通路:Beclin-1 是经典自噬通路起始过程中的关键因子。通常情况下,Beclin-1 与 Bcl-2 结合形成复合体,抑制自噬启动^[33]。Li 等^[34]验证了 Klotho 可上调 IRI 后的细胞自噬,并降低 Beclin-1/Bcl-2 复合物水平;通过基因编辑使 Beclin-1 与 Bcl-2 结合增加,可以削弱 Klotho 对自噬的上调作用。提示 Klotho 可能通过促进 Beclin-1/Bcl-2 复合物的解离,增加自噬作用,保护肾功能。(2)靶向 mTOR (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 相关通路:mTOR 是自噬的负调控因子,而 PI3K/Akt 通路则可上调 mTORC1 并抑制自噬。Zhu 等^[35]发现在 CI-AKI 中给予 Klotho 可上调自噬,伴随磷酸化的 Akt 与 mTOR 水平降低。进一步给予 Akt 激动剂 SC79 会削弱 Klotho 对自噬的促进效应,而予以 mTOR 抑制剂则可以使自噬作用进一步加强,提示 Klotho 通过抑制 Akt/mTOR 信号通路来增强自噬活性。综上所述,Klotho 可通过促进细胞自噬减轻肾脏损伤,这是其抑制 AKI 向 CKD 进展的另一机制。

2.6 调控细胞死亡 调控性细胞死亡(regulated cell death, RCD)特征在于受到特定信号通路的调控,其中包括凋亡、焦亡、铁死亡和坏死性凋亡等。RCD 可导致肾小管细胞丢失、放大炎症反应及推动不良修复,最终参与 AKI 向 CKD 转归^[36-37],因此 RCD 也是改善 AKI 结局的潜在干预靶点之一。

凋亡是一种非细胞裂解性的 RCD,依赖 caspases 级联反应执行,通常不易引发强烈炎症反应,其中 Bcl-2 属于抗凋亡蛋白,Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)属于促调

亡蛋白。有研究证明,在 IRI 诱导的 AKI 模型中,凋亡相关分子 caspase-3 缺陷可减轻 AKI 晚期肾小管损伤与纤维化,提示凋亡在 AKI 向 CKD 进展过程中发挥重要作用^[38]。Panesso 等^[39]在顺铂相关 AKI 模型中验证了 Klotho 可减轻顺铂导致的凋亡损伤,顺铂主要通过 TECs 表面的有机阳离子转运体 2 (organic cation transporter 2, OCT2) 进入细胞,而 Klotho 过表达可降低肾 OCT2 的表达,抑制顺铂的摄取。而在 CI-AKI 中,Klotho 可通过上调 FoxO3-BNIP3 介导的线粒体自噬,减少线粒体 ROS 产生并抑制细胞凋亡^[12]。在其他 RCD 方面,焦亡、坏死性凋亡、铁死亡同样参与 AKI 向 CKD 的进展,Klotho 已被证明可抑制以上过程,缓解 AKI 慢性化^[35, 40-41]。

3 抑制 AKI 后肾脏纤维化

肾小管及间质损伤后的不良修复可破坏肾脏正常结构,导致进行性肾脏纤维化,是 AKI 向 CKD 转化的主要病理基础之一。因此,抑制肾脏纤维化是缓解 AKI 慢性化的重要机制及干预靶点。

Klotho 是新型的纤维化抑制因子,具有多靶点、多机制的抗纤维化作用。研究表明,Klotho 可以通过以下机制缓解 AKI 后肾脏纤维化:(1)抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路。AKI 发生后,Wnt 配体将被激活,其激活减少了 β -catenin 的磷酸化及降解,使得 β -catenin 能够累积,并转入核内启动一系列纤维化基因转录。有研究证明,Wnt/ β -catenin 持续过度激活促进肾间质纤维化的发生,在 AKI 向 CKD 进展中起重要推动作用^[42]。研究表明,恢复 Klotho 表达可下调 Wnt/ β -catenin 信号,并使肾纤维化减轻^[43]。此外,在 IRI 相关 AKI 模型中,Klotho 还可特异性结合 Wnt9a,并竞争性抑制其与 LRP6 结合,由此减轻 AKI 后肾间质纤维化^[10]。(2)抑制转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β , TGF- β_1)/Smad 信号通路。TGF- β_1 可与其受体结合,调控下游 Smad 蛋白磷酸化而激活相关纤维化基因转录,其中 Smad2/3 起正向激活作用,Smad7 通过竞争性抑制 Smad2/3 而发挥负向调控作用。相关研究证实,TGF- β_1 /Smad 信号的活化在 AKI 进展至 CKD 中也发挥重要作用^[44]。Klotho 可与 TGF- β_1 受体竞争性结合,从而阻断 Smad2/3 磷酸化,抑制其入核启动相关转录,从而减轻 AKI 后肾脏纤维化^[45]。(3)抑制肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS)。AKI 后伴随 RAS 持续激活,血管紧张素 II 在与受体结合后,不仅能直接上调 TGF- β_1 /Smad 纤维化通路,还能促进炎症反应、氧化应激损伤,在 AKI 后的慢性小管间质性损伤中发挥重要作用^[46]。有研究证明,Klotho 可抑制肾脏 RAS 系统,并抑制下游通路的纤维化效应^[45]。(4)Hippo/YAP 信号通路。在受到刺激时,未被磷酸化的 YAP 可进入细胞核并启动转录程序,该通路的持续激活被认为是 AKI 向 CKD 进展的重要因素之一^[47]。Klotho 缺失抑制了 YAP 相关磷酸化,使得 YAP 降解减少,进而激活 YAP 信号、促进肾间质纤维化;而外源性补充 Klotho 则可抑制 YAP 通路并改善肾间质纤维化^[48]。(5)抑制上皮细胞-间充质细胞转分化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)、内皮-间充质细胞转分化 (endothelial-mesenchymal transition, EndMT)。AKI 发生后,部分存活的 TECs 和内皮细胞失去自身细胞表型,发生

EMT 及 EndMT,一定程度上促进肾间质纤维化。有研究发现,Klotho 能抑制以上过程,发挥抗纤维化作用^[49]。

总之,肾脏纤维化是 AKI 慢性化的共同终末病理环节。Klotho 不仅通过多种作用机制减轻上游损伤因素,间接减少促纤维化刺激;同时,还能直接靶向多种关键纤维化通路,抑制肾间质纤维化,系统性抑制 AKI 进展至 CKD。

4 Klotho 在 AKI 向 CKD 转化中的应用价值

Klotho 在 AKI 向 CKD 转化中的应用价值主要体现在 2 个方面:一是作为 AKI 后不良肾脏结局的潜在预测标志物,二是作为延缓 AKI 慢性化的干预靶点。现有研究已从临床观察和临床前干预 2 个层面提示了 Klotho 的转化潜力。

4.1 预测价值 本课题组近期开展了 1 项纳入 94 例 AKI 患者的队列研究,观察 sKlotho 水平与 AKI 发生后 90 d 内进展至 CKD 及终末期肾病的关系。结果发现,平均 sKlotho 水平低的患者进展至 CKD 及终末期肾病的比例显著高于平均 sKlotho 水平高的患者(53.5% vs. 25.5%, $P=0.006$);在多因素校正后,平均 sKlotho 水平低依然是 AKI 患者 90 d 内不良肾脏预后的独立危险因素^[4]。与单一 Klotho 标志物比较,Klotho 联合其他标志物显示出对 AKI 后 CKD 发生风险更强的预测效能。上述临床研究发现平均血清 Klotho/血肌酐比值较单独血清 Klotho 水平具有更高的预测能力;同样,Toro 等^[7]纳入了 164 例脓毒症相关 AKI 患者进行前瞻性队列研究。根据入院时测定血清 FGF23、EPO 与 sKlotho 水平,并按预设公式计算联合指标 FGF23-EPO-Klotho(FEK),结果显示,在出院后 1 年的长期随访中,高 FEK 组 CKD 发生率高于低 FEK 组(26.2% vs. 8.3%, $P=0.023$)。

值得注意的是,Klotho 预测 AKI 慢性化进展,目前仍存在不同研究检测方法、检测时间点与预测终点不一致的问题。现有证据提示,Klotho 具有成为 AKI 慢性化进展的预测标志物的潜力,可能有助于 AKI 后 CKD 风险分层,提前识别需要密切随访的高危患者。

4.2 干预价值 目前 Klotho 用于 AKI 慢性化治疗的干预方式主要包括以下几种:(1)直接外源性补充 Klotho 蛋白。通过基因工程技术,将编码 Klotho 胞外段的 cDNA 转染至体外细胞,经表达分泌后再行分离纯化获得,这是研究中常用的干预方法。(2)Klotho 衍生肽(Klotho-derived peptide,KP)。KP 指来源于 Klotho,能够部分模拟 Klotho 功能的小分子肽。例如,人工合成的小分子多肽 KP1,在动物实验中展现出抗细胞衰老、改善钙磷代谢及抗纤维化作用^[27]。(3)纳米颗粒及细胞外囊泡(extracellular vesicle,EV)精准递药系统。载体递送相较游离蛋白更具肾脏富集潜力,并且可减少全身暴露。Li 等^[9]构建了负载 Klotho 质粒的纳米颗粒,可特异性结合肾损伤分子 1,从而靶向受损的 TECs;而人源性 EV 则天然具有较好的生物相容性,目前多种细胞来源的 EV 正被工程化改造以携带 Klotho^[50]。(4)上调内源性 Klotho 表达。本课题组已详细归纳了影响体内 Klotho 表达的诸多因素,包括炎症反应、氧化应激、表观遗传等上游途径,以及蛋白翻译后修饰、加工、降解等下游途径^[51]。此外,本课题组率先发现,内质网相关降解的激活同样参与了

Klotho 的降解^[52]。

总体而言,靶向 Klotho 延缓 AKI 慢性化已获得较多临床前研究支持。其中,外源性全长 Klotho 蛋白临床转化应用的难度较大;KP1 等 Klotho 衍生肽作为新兴的 Klotho 干预方式,在模拟 Klotho 部分功能的同时,易于化学合成,因此具有较大的临床转化潜力;而纳米颗粒、EV 等载体具有高度可扩展性,其靶向性与递送效率存在广阔的提升前景。最后,如何精准上调内源性 Klotho 的表达水平,也是具有潜在价值的转化研究方向。

5 结语及展望

CKD 是 AKI 发生发展的严重不良后果之一,然而 AKI 慢性化的发生机制复杂,目前仍缺乏有效的诊治靶点。Klotho 是公认的肾脏保护及抗衰老蛋白,在 AKI 发生后表达下调,而恢复 Klotho 水平可通过减轻氧化应激、炎症反应、细胞衰老、脂质代谢紊乱和肾纤维化等过程延缓 AKI 慢性化。因此,Klotho 可能是 AKI 进展至 CKD 的一个新型预测标志物及干预新靶点。未来研究应进一步明确 Klotho 在不同 AKI 病因和病程阶段中的动态变化,优化 Klotho 衍生肽、靶向递药系统及内源性 Klotho 上调策略,并通过高质量临床研究验证其预测和治疗价值。

参考文献

- [1] Jensen SK, Heide-Jorgensen U, Gammelager H, et al. Acute kidney injury duration and 20-year risks of CKD and cardiovascular disease [J]. *Kidney Int Rep*, 2024, 9 (4): 817-829. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.01.034.
- [2] Veltkamp DMJ, Porras CP, Gant CM, et al. Long-term risks of adverse kidney outcomes after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2025, 40(11): 2143-2158. DOI: 10.1093/ndt/gfaf093.
- [3] Shi M, Flores B, Gillings N, et al. α Klotho mitigates progression of AKI to CKD through activation of autophagy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(8): 2331-2345. DOI: 10.1681/ASN.2015060613.
- [4] Li S, Liang Y, Feng J, et al. Soluble average klotho level as a prognostic marker for acute kidney injury outcomes: A 90-day follow-up study [J]. *Biomark Med*, 2025, 19 (7): 243-250. DOI: 10.1080/17520363.2025.2481018.
- [5] 张燕, 廖晖, 覃志成, 等. 可溶性 α -klotho 的生物学功能及肾脏保护作用的可能机制 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2025, 41 (1): 63. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20240104-00104.
- [6] Hu MC, Shi M, Gillings N, et al. Recombinant α -klotho may be prophylactic and therapeutic for acute to chronic kidney disease progression and uremic cardiomyopathy [J]. *Kidney Int*, 2017, 91 (5): 1104-1114. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.034.
- [7] Toro L, Rojas V, Conejeros C, et al. A combined biomarker that includes plasma fibroblast growth factor 23, erythropoietin, and klotho predicts short- and long-term morbimortality and development of chronic kidney disease in critical care patients with sepsis: A prospective cohort [J]. *Biomolecules*, 2023, 13 (10): 1481. DOI: 10.3390/biom13101481.
- [8] 陈晓媚, 马圆媛, 聂静, 等. 急性肾损伤向慢性肾脏病转化中肾小管上皮细胞损伤修复机制的研究进展 [J]. *首都医科大学学报*, 2022, 43 (5): 721-727. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2022.05.009.

- [9] Li H, Ouyang Y, Lv H, et al. Nanoparticle-mediated klotho gene therapy prevents acute kidney injury to chronic kidney disease transition through regulating PPAR α signaling in renal tubular epithelial cells [J]. *Biomaterials*, 2025, 315: 122926. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122926.
- [10] Miao J, Huang J, Luo C, et al. Klotho retards renal fibrosis through targeting mitochondrial dysfunction and cellular senescence in renal tubular cells [J]. *Physiol Rep*, 2021, 9(2): e14696. DOI: 10.14814/phy2.14696.
- [11] Miao J, Liu J, Niu J, et al. Wnt/ β -catenin/RAS signaling mediates age-related renal fibrosis and is associated with mitochondrial dysfunction [J]. *Aging Cell*, 2019, 18(5): e13004. DOI: 10.1111/acer.13004.
- [12] Zhu X, Lin Q, Yang Y, et al. α Klotho modulates BNIP3-mediated mitophagy by regulating FoxO3 to decrease mitochondrial ROS and apoptosis in contrast-induced acute kidney injury [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 454. DOI: 10.1007/s00018-024-05473-z.
- [13] Xu Y, You J, Yao J, et al. Klotho alleviates oxidative stress and mitochondrial dysfunction through the Nrf2/HO-1 pathway, thereby reducing renal senescence induced by calcium oxalate crystals [J]. *Urolithiasis*, 2025, 53(1): 61. DOI: 10.1007/s00240-025-01734-z.
- [14] Cui W, Leng B, Wang G. Klotho protein inhibits H2O2-induced oxidative injury in endothelial cells via regulation of PI3K/AKT/Nrf2/HO-1 pathways [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2019, 97(5): 371-376. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0277.
- [15] 钱靖榕, 张琦, 唐静, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在急性肾损伤中的作用及潜在机制研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2026, 25(4): 501-507. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2026.04.022.
- [16] Wen Y, Xu L, Melchinger I, et al. Longitudinal biomarkers and kidney disease progression after acute kidney injury [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(9): e167731. DOI: 10.1172/jci.insight.167731.
- [17] Zheng Z, Xu K, Li C, et al. NLRP3 associated with chronic kidney disease progression after ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 324. DOI: 10.1038/s41420-021-00719-2.
- [18] Ren N, Wang WF, Zou L, et al. The nuclear factor kappa B signaling pathway is a master regulator of renal fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1335094. DOI: 10.3389/fphar.2023.1335094.
- [19] Zhou Y, Kuang Y, Zhou J. Klotho protects against LPS-induced inflammation injury by inhibiting wnt and NF- κ B pathways in HK-2 cells [J]. *Pharmazie*, 2017, 72(4): 227-231. DOI: 10.1691/ph.2017.6867.
- [20] Bi F, Chen F, Li Y, et al. Klotho preservation by rhein promotes Toll-like receptor 4 proteolysis and attenuates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury [J]. *J Mol Med*, 2018, 96(9): 915-927. DOI: 10.1007/s00109-018-1644-7.
- [21] Fu Y, Cao J, Wei X, et al. Klotho alleviates contrast-induced acute kidney injury by suppressing oxidative stress, inflammation, and NF-KappaB/NLRP3-mediated pyroptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110105. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110105.
- [22] Lv J, Chen J, Wang M, et al. Klotho alleviates indoxyl sulfate-induced heart failure and kidney damage by promoting M2 macrophage polarization [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(10): 9139-9150. DOI: 10.18632/aging.103183.
- [23] De Chiara L, Conte C, Semeraro R, et al. Tubular cell polyploidy protects from lethal acute kidney injury but promotes consequent chronic kidney disease [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5805. DOI: 10.1038/s41467-022-33110-5.
- [24] Satoh M, Nagasu H, Morita Y, et al. Klotho protects against mouse renal fibrosis by inhibiting wnt signaling [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303(12): F1641-F1651. DOI: 10.1152/ajprenal.00460.2012.
- [25] Liu M, Wang W, Wang J, et al. Z-guggulsterone alleviates renal fibrosis by mitigating G2/M cycle arrest through klotho/p53 signaling [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 354: 109846. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.109846.
- [26] Li S, Livingston MJ, Ma Z, et al. Tubular cell senescence promotes maladaptive kidney repair and chronic kidney disease after cisplatin nephrotoxicity [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(8): e166643. DOI: 10.1172/jci.insight.166643.
- [27] Zhang X, Li L, Tan H, et al. Klotho-derived peptide 1 inhibits cellular senescence in the fibrotic kidney by restoring klotho expression via posttranscriptional regulation [J]. *Theranostics*, 2024, 14(1): 421-435. DOI: 10.7150/thno.89105.
- [28] 吴晗, 李莹, 顾梦茹, 等. 急性肾损伤中的脂质代谢紊乱和脂毒性机制 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2025, 41(4): 291-296. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20240911-00922.
- [29] Yao M, Qin S, Xiong J, et al. Oroxylin A ameliorates AKI-to-CKD transition through maintaining PPAR α -BNIP3 signaling-mediated mitochondrial homeostasis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 935937. DOI: 10.3389/fphar.2022.935937.
- [30] Li X, Chen J, Li J, et al. ATGL regulates renal fibrosis by reprogramming lipid metabolism during the transition from AKI to CKD [J]. *Mol Ther*, 2025, 33(2): 805-822. DOI: 10.1016/j.ymthe.2024.12.053.
- [31] Wang Y, Ran L, Lan Q, et al. Imbalanced lipid homeostasis caused by membrane α Klotho deficiency contributes to the acute kidney injury to chronic kidney disease transition [J]. *Kidney Int*, 2023, 104(5): 956-974. DOI: 10.1016/j.kint.2023.08.016.
- [32] Song Y, Tao Q, Yu L, et al. Activation of autophagy contributes to the renoprotective effect of postconditioning on acute kidney injury and renal fibrosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(4): 641-646. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.09.003.
- [33] Habshi T, Shelke V, Kale A, et al. Role of endoplasmic reticulum stress and autophagy in the transition from acute kidney injury to chronic kidney disease [J]. *J Cell Physiol*, 2023, 238(1): 82-93. DOI: 10.1002/jcp.30918.
- [34] Li P, Shi M, Maique J, et al. Beclin 1/bcl-2 complex-dependent autophagy activity modulates renal susceptibility to ischemia-reperfusion injury and mediates renoprotection by klotho [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318(3): F772-F792. DOI: 10.1152/ajprenal.00504.2019.
- [35] Zhu X, Li S, Lin Q, et al. α Klotho protein has therapeutic activity in contrast-induced acute kidney injury by limiting NLRP3 inflammation

- some-mediated pyroptosis and promoting autophagy [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 167; 105531. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105531.
- [36] Guerrero-Mauvecin J, Villar-Gómez N, Rayego-Mateos S, et al. Regulated necrosis role in inflammation and repair in acute kidney injury [J]. *Front Immunol*, 2023, 14; 1324996. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1324996.
- [37] 张阳, 何繁漪, 孙孔春, 等. 铁死亡在急性肾损伤中的分子机制及治疗靶点研究进展[J]. *器官移植*, 2025, 16(2): 315-321.
- [38] Yang B, Lan S, Dieudé M, et al. Caspase-3 is a pivotal regulator of microvascular rarefaction and renal fibrosis after ischemia-reperfusion injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(7): 1900-1916. DOI: 10.1681/ASN.2017050581.
- [39] Panesso MC, Shi M, Cho HJ, et al. Klotho has dual protective effects on cisplatin-induced acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(4): 855-870. DOI: 10.1038/ki.2013.489.
- [40] Qian Y, Guo X, Che L, et al. Klotho reduces necroptosis by targeting oxidative stress involved in renal ischemic-reperfusion injury [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(6): 2268-2282. DOI: 10.1159/000488172.
- [41] Zhou P, Zhao C, Chen Y, et al. Klotho activation of Nrf2 inhibits the ferroptosis signaling pathway to ameliorate sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Transl Androl Urol*, 2023, 12(12): 1871-1884. DOI: 10.21037/tau-23-573.
- [42] Huffstater T, Merryman WD, Gewin LS. Wnt/ β -catenin in acute kidney injury and progression to chronic kidney disease [J]. *Semin Nephrol*, 2020, 40(2): 126-137. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2020.01.004.
- [43] Mohammad GH, Kieswich J, Kumar A, et al. Artesunate alleviates kidney fibrosis by restoring klotho protein and suppressing wnt/ β -catenin signalling pathway [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13; 1688753. DOI: 10.3389/fcell.2025.1688753.
- [44] Chung S, Overstreet JM, Li Y, et al. TGF- β promotes fibrosis after severe acute kidney injury by enhancing renal macrophage infiltration [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(21): e123563. DOI: 10.1172/jci.insight.123563.
- [45] Takenaka T, Hasan A, Marumo T, et al. Klotho supplementation reverses renal dysfunction and interstitial fibrosis in remnant kidney [J]. *Kidney Blood Pressure Res*, 2023, 48(1): 326-337. DOI: 10.1159/000530469.
- [46] Fujita Y, Ichikawa D, Sugaya T, et al. Angiotensin II type 1a receptor loss ameliorates chronic tubulointerstitial damage after renal ischemia reperfusion [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 982. DOI: 10.1038/s41598-020-80209-0.
- [47] Xu D, Chen P-P, Zheng P-Q, et al. KLF4 initiates sustained YAP activation to promote renal fibrosis in mice after ischemia-reperfusion kidney injury [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(3): 436-450. DOI: 10.1038/s41401-020-0463-x.
- [48] Luo L, Guo J, Li Y, et al. Klotho promotes AMPK activity and maintains renal vascular integrity by regulating the YAP signaling pathway [J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(2): 194-205. DOI: 10.7150/ijms.80220.
- [49] Xu J, Lin E, Hong X, et al. Klotho-derived peptide KP1 ameliorates SARS-CoV-2-associated acute kidney injury [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14; 1333389. DOI: 10.3389/fphar.2023.1333389.
- [50] Deng XH, Wu ZC, Sun Q, et al. The effects of klotho delivering mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles on acute kidney injury [J]. *J Nanobiotechnol*, 2025, 23(1): 427. DOI: 10.1186/s12951-025-03499-4.
- [51] Li SS, Sheng M, Sun ZY, et al. Upstream and downstream regulators of Klotho expression in chronic kidney disease [J]. *Metabolism*, 2023, 142; 155530. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155530.
- [52] Li S, Kong J, Yu L, et al. Abnormally decreased renal klotho is linked to endoplasmic reticulum-associated degradation in mice [J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(2): 321-330. DOI: 10.7150/ijms.68137.

(收稿日期: 2026-05-11)

(上接 875 页)

- [43] Hsu CL, Schnabl B. The gut-liver axis and gut microbiota in health and liver disease [J]. *Nature Reviews. Microbiology*, 2023, 21(11): 719-733. DOI: 10.1038/s41579-023-00904-3.
- [44] Mendez-Sanchez N, Coronel-Castillo CE, Cordova-Gallardo J, et al. Antibiotics in chronic liver disease and their effects on gut microbiota [J]. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 2023, 12(10): 1475. DOI: 10.3390/antibiotics12101475.
- [45] Wang JY, Bajaj JS, Wang JB, et al. Lactulose improves cognition, quality of life, and gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy: A multicenter, randomized controlled trial [J]. *Journal of Digestive Diseases*, 2019, 20(10): 547-556. DOI: 10.1111/1751-2980.12816.
- [46] Oikonomou T, Papatheodoridis GV, Samarkos M, et al. Clinical impact of microbiome in patients with decompensated cirrhosis [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2018, 24(34): 3813-3820. DOI: 10.3748/wjg.v24.i34.3813.
- [47] Bajaj JS, Salzman NH, Acharya C, et al. Fecal microbial transplant capsules are safe in hepatic encephalopathy: A phase 1, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2019, 70(5): 1690-1703. DOI: 10.1002/hep.30690.
- [48] Liu Q, Lv C, Jiang Y, et al. From hair to liver: Emerging application of hair follicle mesenchymal stem cell transplantation reverses liver cirrhosis by blocking the TGF- β /Smad signaling pathway to inhibit pathological HSC activation [J]. *Peer J*, 2022, 10; e12872. DOI: 10.7717/peerj.12872.
- [49] Peng X, Yang H, Tao L, et al. Fluorofenidone alleviates liver fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell autophagy via the TGF- β_1 /Smad pathway: Implications for liver cancer [J]. *Peer J*, 2023, 11; e16060. DOI: 10.7717/peerj.16060.
- [50] Luo XY, Meng XJ, Cao DC, et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stromal cells attenuates liver fibrosis in mice by regulating macrophage subtypes [J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2019, 10(1): 16. DOI: 10.1186/s13287-018-1122-8.

(收稿日期: 2025-12-25)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.020

综 述

罗普司亭在肿瘤治疗所致血小板减少症中的应用进展

常云舒,陈奕妃,王梓旭综述 张莹审核



基金项目:天津市教委科研计划项目(2025ZD061);河北省中医药管理局科研计划项目(T2026091);北京微爱公益基金会仁心
 医学科研课题研究项目(RXYS2025-0200630118)

作者单位:300381 天津中医药大学第一附属医院血液科/中医国家临床医学研究中心

通信作者:张莹,E-mail:zhangyingzhongyi@163.com

【摘 要】 肿瘤治疗所致血小板减少症(CTIT)因发生率较高、病程迁延、治疗困难,并可能导致化疗延迟或剂量下调、出血风险增加等严重后果,日益受到临床关注。作为第二代血小板生成素受体激动剂,罗普司亭在 CTIT 治疗中的应用前景受到广泛重视。文章就罗普司亭的药物结构、作用机制及在 CTIT 中的应用进展进行系统综述。并从临床实践角度出发,探讨其应用剂量选择与调整策略,多维度评价其安全性。同时,总结现有研究的不足之处,包括血液系统肿瘤及儿童患者群体中临床证据有限、剂量递减策略研究不足,以及其对长期临床结局的影响仍待进一步验证等,以期罗普司亭在 CTIT 中的规范化应用和后续研究提供参考。

【关键词】 罗普司亭;肿瘤治疗所致血小板减少症;血小板生成素受体激动剂;作用机制;临床应用

【中图分类号】 R558⁺.2;R453

【文献标识码】 A

The application progress of romiplostim in cancer treatment-induced thrombocytopenia Chang Yunshu, Chen Yifei, Wang Zixu, Zhang Ying. Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

Funding program: Research Project of Tianjin Municipal Education Commission (2025ZD061); Research Project of Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (T2026091); Research Project on Medical Ethics and Technology of Beijing Weilai Public Welfare Foundation (RXYS2025-0200630118)

Corresponding author: Zhang Ying, E-mail: zhangyingzhongyi@163.com

【Abstract】 Cancer treatment-induced thrombocytopenia (CTIT) has attracted significant clinical attention due to its high incidence, refractory and prolonged course, and potential for serious consequences. As a second-generation thrombopoietin receptor agonist, romiplostim has shown broad prospects for clinical application. This review systematically summarizes the progress of romiplostim in the treatment of CTIT, including its drug structure, specific mechanisms of action, and current status of clinical use. From a clinical perspective, it further explores dosing patterns, evaluates the safety of romiplostim from multiple angles, and highlights existing limitations in current research, such as the lack of clinical evidence in hematologic malignancies and pediatric populations, insufficient studies on dose reduction, and unclear timing for drug discontinuation.

【Key words】 Romiplostim; Cancer treatment-induced thrombocytopenia; Thrombopoietin receptor agonists; Mechanism; Clinical application

罗普司亭(romiplostim)作为一种肽体结构的血小板生成素(thrombopoietin,TPO)受体激动剂,与第一代小分子 TPO 受体激动剂(如艾曲波帕、海曲波帕、阿伐曲波帕)在结构上存在显著差异。在肿瘤治疗所致血小板减少症(cancer treatment-induced thrombocytopenia,CTIT)的应用中,罗普司亭已显示出较为突出的疗效。除 CTIT 之外,罗普司亭的适应证还包括原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia,ITP)、再生障碍性贫血(aplastic anemia,AA)等^[1]。与 ITP、AA 等不同的是,CTIT 具有明确的诱发因素,即各类抗肿瘤治疗导致的骨髓损伤,这不仅提示其发病机制更为复杂,同时也使其对抗肿瘤治

疗方案的制定与调整产生重要影响。本文将重点综述罗普司亭在 CTIT 临床管理中的应用进展,探讨其潜在治疗领域的拓展,并对其药物结构、药代动力学及作用机制等方面进行系统阐述。

1 肿瘤治疗所致血小板减少症概述

CTIT 是恶性肿瘤患者常见的血液学治疗相关不良反应,其特征为血小板计数(PLT) $<100 \times 10^9/L$,通常发生于骨髓抑制或细胞毒性治疗后(包括化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗)^[2]。

1.1 CTIT 的发生机制、发生率 由于抗肿瘤治疗方式的不同,CTIT 的发生通常涉及多种机制。烷化剂与铂类化合物可通过影响 DNA 合成或修复,抑制巨核细胞和血小板生成^[3];蒽环类

药物可通过激活 BCL-2 相关 X 蛋白、促进细胞色素 C 及半胱天冬蛋白酶-3 活化,从而诱导细胞凋亡^[4];奥妥珠单抗则可能通过激活免疫系统和/或补体系统,直接破坏血小板,同时与体内可溶性 CD20 抗原过早形成免疫复合物,导致血小板降解^[5]。CTIT 可发生于实体肿瘤及血液肿瘤患者,其发生率因肿瘤类型和治疗方案不同而差异较大。在实体肿瘤患者中,吉西他滨或含铂方案治疗相关的 3~4 级血小板减少症发生率较高,可达 10.6%,化疗相关血小板减少症总体发生率约为 34.0%。在血液系统肿瘤患者中,治疗相关血小板减少症的发生率更高,为 28.2%~87.2%;相比之下,免疫治疗相关血小板减少症的发生率较低,为 1.7%~1.8%^[6-9]。此外,有研究表明,PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗方案可使血小板减少的发生风险增加 6%,且与较差的总生存期相关^[10]。

1.2 CTIT 的临床特征、预后及管理策略 CTIT 患者的血小板计数一般在治疗后第 7 天开始下降,并于第 14 天左右达到最低值。一些患者的血小板计数可以在达到最低点后 14~20 d 逐渐恢复到基线水平,并且通常在后续治疗周期中不再复发,即低谷期 CTIT^[11]。研究表明,大多数低谷期 CTIT 无需临床干预^[12]。然而,若发生持续性 CTIT(即停止化疗后 1 周或更长时间内血小板计数未能有效缓解),即可能会影响下一周期化疗的实施,其主要风险为化疗相对剂量强度(relative dose intensity, RDI)的降低。一项纳入晚期非小细胞肺癌患者($n=3\ 866$)的回顾性研究表明,剂量延迟 ≥ 7 d 或 RDI $<85\%$ 均与生存率降低显著相关^[13];此外,在一项针对 HER2 阴性晚期乳腺癌患者的前瞻性研究中,间歇性化疗给药与死亡风险增加 38%相关^[14]。因此,持续 CTIT 的发生可能通过降低治疗强度而间接增加肿瘤患者的死亡风险。当血小板计数下降到一定的阈值时,相应的出血风险显著增加。例如,PLT $<50\times 10^9/L$ 时,外伤或手术相关出血风险增加;PLT $<30\times 10^9/L$ 时,皮下瘀斑及紫癜发生率增加;PLT $<10\times 10^9/L$ 时,则通常需要预防性血小板输注^[11]。除由于严重血小板减少或出血而进行的输血等对症支持治疗外,当前 CTIT 的管理策略还包括应用重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO)及重组人白细胞介素 11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)等药物,同时 TPO 受体激动剂(TPO receptor agonists, TPO-RA),包括罗普司亭、海曲波帕及阿伐曲波帕等,正逐步展现出在 CTIT 治疗中的潜在价值,相关临床研究正在开展^[15]。

2 罗普司亭的药物结构

rhTPO 在人体内存在诱导抗 TPO 抗体产生的风险,这一问题推动了 TPO-RAs 的研发,并为相关药物设计提供了新的思路。作为最早开发的 TPO-RA 之一,罗普司亭为一种利用重组 DNA 技术制成的 60 kDa 肽体分子,由大肠杆菌表达系统生产。与 rhTPO 不同,罗普司亭不含内源性 TPO 的氨基酸序列,而是由 4 个 TPO 受体结合域与 Fc 结构域连接而成,因此可避免与内源性 TPO 竞争受体的情况,也降低了诱导交叉反应性抗 TPO 抗体产生的可能性^[16]。临床研究显示,罗普司亭的免疫原性较低,一项纳入 280 例 ITP 患儿的研究表明,罗普司亭治疗后免疫原性事件发生率较低,并未影响患儿血小板应答^[17]。此外,罗

普司亭所含 Fc 结构域有助于延长其体内半衰期,但其药代动力学可因给药途径不同而有所差异。动物实验显示,静脉注射罗普司亭后的半衰期为 10~14 h^[18]。皮下注射后,罗普司亭的血清浓度达峰时间中位数为 14 h,中位半衰期为 3.5 d;PLT 在给药后 4~9 d 开始增加,并在第 12~16 天达到峰值^[19]。基于上述药代动力学和药效学特征,罗普司亭通常以皮下注射的方式给药、频率为每周 1 次。

3 罗普司亭治疗化疗所致血小板减少症(CIT)的机制

血小板的生成主要依赖于巨核细胞的增殖、分化和成熟,而 TPO 是调控巨核细胞生成和血小板产生的关键生长因子。TPO 受体又称骨髓增殖性白血病病毒癌基因产物(myeloproliferative leukemia virus oncogene, MPL/c-Mpl),主要表达于造血干细胞、巨核细胞和血小板中,是一种由人骨髓增殖性白血病病毒基因编码的同源二聚体受体^[20]。相关研究表明,罗普司亭可在血小板生成过程中发挥多阶段调控作用。在信号传导阶段,罗普司亭通过与 MPL 结合,诱导 c-Mpl 酪氨酸磷酸化,随后激活 JAK2-STAT5、ERK1/2 和 PI3K-AKT 等下游信号通路,引发相关基因转录^[21],从而参与巨核细胞增殖、分化及血小板生成过程。现有研究显示,罗普司亭对上述信号通路并未展现出明显的选择性偏向;但在高浓度条件下,其诱导的磷酸化强度可降低 4~5 倍,这可能与罗普司亭结合后 MPL 发生更快速的内化有关^[22]。此外,有研究表明,罗普司亭对于 AKT 途径的激活作用可能强于 STAT 和 ERK 途径,因此其诱导未成熟巨核细胞增殖的作用可能较促进终末血小板生成的作用更为显著^[23-25]。在细胞生成阶段,罗普司亭可刺激造血干细胞的增殖,并促进其向巨核细胞谱系的分化,最终增加巨核细胞数量并促进血小板生成^[26]。

4 罗普司亭应用进展

罗普司亭于 2008 年获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于 ITP 治疗,此后, TPO-RA 用于 CIT 的 III 期临床试验历经较长时间方有结果发表^[27]。罗普司亭目前已获批的适应证包括 ITP、AA,以及急性放射综合征导致的造血综合征,但尚未获 FDA 或欧洲药品管理局批准用于 CTIT 治疗。尽管如此,美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南支持将罗普司亭作为 CIT 患者的一种选择^[28]。我国《肿瘤药物相关血小板减少诊疗专家共识》指出,对于 rhTPO 或 rhIL-11 疗效不佳或不耐受的患者,可以考虑使用罗普司亭等 TPO-RA 类药物^[29]。基于现有循证数据,在充分权衡获益与风险的前提下,合理、审慎地超说明书使用罗普司亭可能有助于促进血小板恢复、减少抗肿瘤治疗中断,实现临床治疗目标^[30]。在一系列 TPO-RA 治疗 CIT 的研究中,目前仅罗普司亭相关研究取得了较为积极的结果^[31]。一项纳入 348 例患者的 Meta 分析比较了罗普司亭与非罗普司亭类 TPO-RA(包括阿伐曲波帕和艾曲波帕)在 CIT 患者中的应用效果,结果显示,罗普司亭能够使血小板减少程度较重的患者获益更多,最终有助于其血小板计数恢复至更加接近正常范围的水平^[32]。另一项纳入 62 例患者的回顾性研究亦提示,将罗普司亭作为肿瘤治疗全过程中的支持性措施,可能使部分患

者获益,并有助于减轻 CTIT 对治疗连续性的影响^[33]。值得注意的是,上述研究多针对成年患者,因此目前罗普司亭用于 CTIT 的超说明书使用主要限于成人患者^[34]。

4.1 影响罗普司亭应答的因素 对于既往化疗暴露较少、仅在化疗后出现低谷期血小板减少且未持续至下一周期开始前的患者,通常无需接受罗普司亭等 TPO 受体激动剂治疗。相较之下,对于暂停化疗 1 周以上 PLT 仍未恢复的持续性 CTIT 患者,罗普司亭可能具有更明确的应用价值,并可能成为重要的支持治疗选择。此外,一项针对难治性 CIT 的研究显示,即使患者既往对其他血小板生成药物应答不佳,罗普司亭仍可能获得较好的治疗效果^[35]。不同患者群体对罗普司亭的治疗反应存在差异。有研究表明,基线 PLT 较低的患者发生血小板延迟恢复的风险更高。一项回顾性研究显示,在儿童肉瘤患者中,初治患者接受罗普司亭治疗的效果优于复发阶段患者^[33]。针对女性肿瘤患者的一项研究提示,罗普司亭治疗失败并未与某一特定抗肿瘤治疗方案明确相关,但该研究样本量较小,结论仍需进一步验证^[36]。此外,研究表明,实体瘤患者若存在广泛骨髓浸润、既往盆腔放疗或替莫唑胺治疗史等高危因素,其对罗普司亭的应答率较低,部分研究报道应答率低于 10%^[37]。一项针对妇科肿瘤患者的回顾性研究显示,147 例患者中,72.8% 被认为对罗普司亭治疗具有良好应答^[38]。另一项研究则显示,罗普司亭可使 64% 的 CIT 患者恢复抗癌治疗,但该血小板矫正率低于部分纳入不同性别患者的研究结果^[36]。这一现象提示,性别或肿瘤类型可能是影响罗普司亭治疗反应的潜在因素,但仍需更大样本研究进一步证实。

4.2 罗普司亭的应用剂量

4.2.1 罗普司亭的起始应用剂量:关于罗普司亭治疗 CTIT 的起始剂量,目前不同研究和指南推荐略有差异。一项针对儿童实体瘤患者的研究中,罗普司亭起始剂量为 1~5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,其中多数患者使用的初始剂量为 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[33]。目前,NCCN 指南建议 CIT 患者应从每周 2~4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量起始,并根据血小板反应每周递增 1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (最大剂量为每周 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$),以达到理想的血小板应答。现有研究中,罗普司亭的常用起始剂量多设定为 2~4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。对于化疗周期第 1 天基线 PLT 高于 $50 \times 10^9/\text{L}$ 的患者,建议起始剂量为 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$;对于基线 PLT 低于该阈值的患者,可以考虑以 3~4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 作为起始剂量,并采用根据 PLT 变化每周增减 1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的调整策略^[29]。当单次 CIT 事件导致化疗延迟时,适当增加罗普司亭剂量可能有助于改善血小板恢复并减少后续治疗延误^[39]。一项针对尤文肉瘤患者的研究同样提示,罗普司亭治疗 CIT 时可能存在剂量依赖性效应,较高剂量与基线平均 PLT 变化幅度较大呈正相关^[34]。罗普司亭给药的最大剂量通常参考指南推荐设定为 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$,但实际临床应用中仍存在一定差异,多数研究报道范围为 5~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[33]。对于存在骨髓实体瘤浸润、既往盆腔照射、既往替莫唑胺暴露或骨髓淋巴系统恶性肿瘤等高危因素的患者,罗普司亭支持治疗的反应可能欠佳^[40]。Al-Samkari 等^[31]认为,此类患者可考虑以 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 作为起始剂量;若初始剂量未能产生足够的血小板应答,则应尽早增加剂量,例如在第 2 次给药时

调整至 8~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。在给药节律方面,罗普司亭每周给药方案在实现更高中位 PLT 方面可能优于按化疗周期内特定时间给药,且可与化疗同步实施,不受化疗周期限制^[40]。目前已发表研究主要聚焦于标准每周给药策略,其他给药模式尚缺乏充分探索。基于动物实验和临床研究结果,在化疗当天给予罗普司亭与化疗周期其他时间给药的疗效相近^[11,28,31,40]。此外,治疗前检测基线内源性 TPO 水平可作为预测 CIT 患者对罗普司亭治疗反应概率的辅助指标,并可能为起始剂量设定提供一定参考,较低的内源性 TPO 水平可能预示患者具有更高的应答概率和更好的治疗反应^[34,41]。

4.2.2 罗普司亭停药指征:在治疗方案确定后,若患者对罗普司亭应答良好,通常可持续使用至患者停止接受骨髓抑制性或细胞毒性治疗。若患者计划在化疗结束后短期内接受手术,可适当延长罗普司亭支持治疗,以降低血小板减少复发所致手术延迟的风险。否则,可考虑在末次化疗周期结束前 1 周给予最后一次罗普司亭剂量。若罗普司亭剂量已递增至每周最大剂量 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 PLT 仍无明显改善,则可判定为治疗失败。对于应用最大剂量治疗 2~4 周后仍未获得显著血小板应答的患者,应考虑终止罗普司亭治疗^[34]。

4.2.3 罗普司亭临床疗效:一项纳入 173 例患者的回顾性分析显示,71% 的实体肿瘤患者对罗普司亭治疗应答良好,79% 的患者避免了化疗减量或延迟,89% 患者避免了血小板输注^[40]。一项关于罗普司亭治疗 CIT 的 II 期试验共纳入 15 例患者,结果显示,罗普司亭治疗组 3 周内 PLT 恢复率为 93%,显著高于对照组的 12.5%^[31];随后的单臂研究共纳入 52 例接受罗普司亭治疗的患者,其中 44 例通过血小板矫正后得以按时正常化疗,只有 3 例 (6.8%) 因 CIT 导致化疗减量或延迟。此外,Wilkins 等^[39]对长期使用罗普司亭的疗效进行了探讨,在使用罗普司亭超过 1 年的 21 例患者中,70% 患者未再发生 CIT。

4.3 应用罗普司亭的安全性 总体而言,罗普司亭的安全性相对可控。其常见不良反应主要包括头痛、鼻咽炎和疲乏等,多数为轻中度,并可以通过相应的对症治疗缓解^[42]。值得注意的是,罗普司亭可能与听力损伤相关,临床应用过程中应对此予以关注^[43]。在肿瘤安全性方面,研究显示,罗普司亭在体外和体内均未刺激 LA-7 癌细胞生长及侵袭,也未影响卡铂诱导的肿瘤细胞毒性^[26]。妊娠期间使用罗普司亭的证据则较为有限。欧盟相关文件指出,除非绝对必要,妊娠期不应使用罗普司亭;美国处方信息则允许在母亲获益显著且临床理由充分的情况下使用。对于肾功能或肝功能不全患者,欧盟产品特征概要建议肾功能不全患者慎用罗普司亭,中重度肝功能不全患者禁用;美国处方信息则建议肾功能或肝功能不全患者均应谨慎用药^[18]。

4.4 罗普司亭的应用与抗凝治疗 肿瘤患者本身常处于高凝状态,且细胞毒性药物治疗、促造血药物应用、手术干预及活动减少等客观因素均可增加血栓形成风险。因此,CTIT 患者发生静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 的风险不容忽视^[44]。Khorana 等^[45]报道,随着新型全身抗肿瘤治疗的逐步应用,近年来癌症患者 VTE 发生率呈上升趋势,总体发生率约为 15%。在罗普司亭治疗 CTIT 的相关研究中,VTE 发生率并未表

现出显著升高趋势。例如, Soff 等^[11] 研究中 12 个月 VTE 发生概率为 10.2%, Wilkins 等^[39] 长期随访研究也显示, 患者使用罗普司亭超过 1 年后血栓风险未见明显增加, 上述结果与既往研究中“罗普司亭不会显著影响血小板聚集或导致自发性血小板高反应性”的结论相一致^[46]。罗普司亭治疗后发生血小板增多症的情况较为罕见, 且通常可通过减少剂量得到缓解^[29]。因此, 对于发生 VTE 的 CTIT 患者, 应根据血栓事件本身给予充分的抗血栓治疗, 而不应仅因为合并罗普司亭治疗而改变抗凝原则^[47-48]。然而一项针对 ITP 患者使用 TPO 受体激动剂的 Meta 分析显示, TPO-RA 组的血栓栓塞风险可能更高。尽管目前尚无明确证据表明该风险与血小板绝对计数直接相关, 但当患者 PLT 高于 $200 \times 10^9/L$, 或合并既往 VTE 史、抗磷脂抗体阳性综合征、动脉栓塞史等高凝危险因素时, 应考虑减少罗普司亭使用剂量或暂停治疗^[49-50]。

4.5 罗普司亭治疗靶向治疗或免疫治疗相关血小板减少症在接受靶向抗肿瘤治疗的患者中, 罗普司亭可能有助于维持血小板计数, 但目前相关数据仍有限。安全性方面, Cheloff 等^[51] 研究显示, 在治疗期间, 未观察到患者因血小板减少出现出血、血栓形成或 RDI 降低。有关罗普司亭应用于肿瘤免疫治疗相关血小板减少症的报道较少。有限的病例资料提示, 罗普司亭可能帮助患者减少对血小板输注挽救治疗的依赖, 并有助于稳定血小板计数^[52]。因此, 对于免疫治疗、放疗或其他抗肿瘤治疗相关血小板减少症, 罗普司亭的应用价值仍需更多临床证据支持。

4.6 罗普司亭联合用药的临床价值和局限性 对于持续性 CTIT 患者, 在抗肿瘤治疗周期中联合使用罗普司亭的主要目的在于减少治疗的延迟与剂量下调, 并降低出血风险。最新 III 期随机、对照、双盲试验以维持 RDI 的患者比例为主要研究终点, 结果显示, 联合罗普司亭可提高 RDI, 但其是否足以进一步改善肿瘤治疗反应或生存结局, 仍缺乏充分证据^[53]; 一项单中心回顾性研究显示, 罗普司亭联合 rhTPO 治疗 CIT 较 rhTPO 单药可能具有更好的疗效, 并可减轻炎症反应^[54]。对于单独使用罗普司亭疗效不佳的患者, 联用第一代 TPO-RA 可能是一种潜在选择; 一项研究显示, 该策略可提高血小板恢复率^[55]。然而, 需要警惕的是, 多种促血小板生成药物联合使用可能增加血小板过度升高的风险, 停药后也可能因为药物依赖性而发生 PLT 急剧下降。此外, 联合用药可能增加患者经济负担和心理压力, 而现有研究对此关注不足。

4.7 罗普司亭治疗血液肿瘤 CTIT 的探索 国际血栓与止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)指南不建议在临床试验之外使用罗普司亭等 TPO-RA 治疗血液系统恶性肿瘤患者的 CTIT, 包括急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)、高风险骨髓增生异常综合征或淋巴瘤等^[56]。有研究显示, 淋巴瘤或骨髓瘤患者对罗普司亭的治疗应答率低于 10%^[40]。此外, 罗普司亭可能刺激网硬蛋白增生并导致骨髓网硬蛋白纤维化。动物研究表明, 该过程可能与局部 TPO 水平相关; 在 AML 患者中, TPO 治疗可能增加骨髓纤维化风险。然而, 在多项针对 CTIT 患者长期随访研究中, 并未观察到骨髓纤维化或继发性血液系统恶性肿瘤发生, 这一结果可能与现有

研究样本较少、研究对象多为非血液系统肿瘤患者相关^[57]。因此, 总体而言, 罗普司亭应用于血液肿瘤相关 CTIT 的有效性和安全性证据仍不足, 尚需进一步临床研究加以验证。

5 总结与展望

罗普司亭作为第二代血小板生成素受体激动剂, 可通过非 TPO 同源结构特异性激活 MPL 受体, 在多个阶段促进造血干细胞及巨核细胞的增殖与分化, 从而有效提升 PLT。现有真实世界研究和临床试验证据表明, 罗普司亭治疗 CIT 具有较为明确的疗效, 可提高血小板恢复率、减少化疗延迟、剂量下调及血小板输注需求, 有助于维持化疗 RDI, 保障抗肿瘤治疗的连续性, 同时, 罗普司亭总体安全性较为可控。然而, 从长期获益角度来看, TPO-RA 类药物的使用能否改善癌症患者的远期临床结局仍有待明确。一项 II 期研究显示, 在恢复化疗并继续每周服用罗普司亭的 44 例患者中, 21 例(47.7%) 在 12 个月时仍存活, 12 例(27.3%) 在 24 个月时仍存活。然而, 罗普司亭支持下的全剂量化疗能否进一步转化为无进展生存期和总生存期获益, 仍需更多前瞻性研究加以验证^[36]。此外, 长期应用罗普司亭也可能增加患者经济成本, 并对生活质量产生一定影响^[34]。对于儿童患者, 罗普司亭用于 CTIT 的研究证据仍有限, 目前主要来自单中心回顾性研究。一项回顾性研究共纳入 18 例应用罗普司亭治疗的 CTIT 患儿, 其中 12 例被判定为治疗应答者。研究结果提示, 罗普司亭减少了患儿化疗剂量调整和延迟的次数^[58]。提示其在儿童 CTIT 支持治疗中可能具有一定的应用价值。另一项纳入 24 例实体瘤患儿的队列研究显示, 罗普司亭总体耐受性良好, 但仅部分患儿实现了化疗周期延迟减少(30%)或化疗剂量下调减少(13%)^[59]。因此, 罗普司亭在儿童 CTIT 中的应用价值仍需更大样本、多中心和前瞻性研究进一步评估。总体而言, 尽管罗普司亭在 CTIT 治疗中的应用仍面临一定挑战和争议, 但其在促进血小板恢复、减少化疗中断和维持抗肿瘤治疗强度方面的潜在优势较为突出。未来仍需积累更多高质量真实世界数据和前瞻性临床研究证据, 以进一步明确其不同肿瘤类型、不同年龄群体及不同 CTIT 风险分层患者中的应用价值。同时, 罗普司亭治疗 CTIT 的最佳启动时机、起始剂量选择、剂量递减策略、停药指征, 以及其对肿瘤患者长期临床结局的影响, 仍是未来研究需要重点关注的问题。

参考文献

- [1] 邵鑫, 蒋先虹, 尤俊, 等. 基于 FAERS 的罗米司亭和艾曲泊帕 ADE 信号挖掘与分析[J]. 中国药房, 2023, 34(19): 2391-2395. DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.2023.19.15.
- [2] Kuter DJ. Treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematologic malignancies [J]. Haematologica, 2022, 107(6): 1243. DOI:10.3324/haematol.2021.279512.
- [3] Jardim DL, Rodrigues CA, Novis YAS, et al. Oxaliplatin-related thrombocytopenia[J]. Annals of oncology, 2012, 23(8): 1937-1942. DOI:10.1093/annonc/mds074.
- [4] De Silva E, Kim H. Drug-induced thrombocytopenia: Focus on platelet apoptosis[J]. Chemico-Biological Interactions, 2018, 284: 1-11. DOI:10.1016/j.cbi.2018.01.015.
- [5] 陈垚池, 邹东梅, 胡蓉华, 等. 奥妥珠单抗注射液联合化疗致急性

- 重度血小板减少症 1 例分析[J].中国药物警戒, 2025, 22(12): 1427-1430. DOI: 10.19803/j.1672-8629.20250309.
- [6] Shaw JL, Nielson CM, Park JK, et al. The incidence of thrombocytopenia in adult patients receiving chemotherapy for solid tumors or hematologic malignancies[J]. European Journal of Haematology, 2021, 106(5): 662-672. DOI: 10.1111/ejh.13595.
- [7] Epstein RS, Aapro MS, Basu Roy UK, et al. Patient burden and real-world management of chemotherapy-induced myelosuppression: Results from an online survey of patients with solid tumors[J]. Advances in Therapy, 2020, 37(8): 3606-3618. DOI: 10.1007/s12325-020-01419-6.
- [8] Petrelli F, Ardito R, Borronovo K, et al. Haematological toxicities with immunotherapy in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. European Journal of Cancer, 2018, 103: 7-16. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.129.
- [9] Haddad TC, Zhao S, Li M, et al. Immune checkpoint inhibitor-related thrombocytopenia: Incidence, risk factors and effect on survival[J]. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2022, 71(5): 1157-1165. DOI: 10.1007/s00262-021-03068-2.
- [10] Sui JD, Wang Y, Wan Y, et al. Risk of hematologic toxicities with programmed cell death-1 inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of current studies[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2018, 12: 1645-1657. DOI: 10.2147/DDDT.S167077.
- [11] Soff GA, Al-Samkari H, Leader A, et al. Romiplostim in chemotherapy-induced thrombocytopenia: A review of the literature[J]. Cancer medicine, 2024, 13(15): e7429. DOI: 10.1002/cam4.7429.
- [12] Al-Samkari H, Kolb-Sielecki J, Safina SZ, et al. Avatrombopag for chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-haematological malignancies: An international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. The Lancet Haematology, 2022, 9(3): e179-e189. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00001-1.
- [13] Crawford J, Denduluri N, Patt D, et al. Relative dose intensity of first-line chemotherapy and overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Supportive Care in Cancer, 2020, 28(2): 925-932. DOI: 10.1007/s00520-019-04875-1.
- [14] Claessens AKM, Bos MEMM, Lopez-Yurda M, et al. Intermittent versus continuous first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: The Stop & Go study of the Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG)[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2018, 172(2): 413-423. DOI: 10.1007/s10549-018-4906-8.
- [15] 王理伟.《肿瘤治疗相关血小板减少症的临床管理专家共识》述评[J]. 肿瘤, 2021, 41(12): 828-831. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2021.2112-0945.
- [16] de Oliveira FL, Sequeira FS, Garanito MP. Safety and efficacy of romiplostim in children and adolescents with immune thrombocytopenia: A systematic review[J]. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, 2023, 45(1): 83-89. DOI: 10.1016/j.htct.2022.09.1275.
- [17] Bowers C, Mytych DT, Lawrence T, et al. Assessment of romiplostim immunogenicity in pediatric patients in clinical trials and in a global postmarketing registry[J]. Blood Advances, 2021, 5(23): 4969-4979. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005105.
- [18] Hashemzaei M, Ghoshon MB, Jamshidi M, et al. A review on romiplostim mechanism of action and the expressive approach in E. coli[J]. Recent Patents on Biotechnology, 2024, 18(2): 95-109. DOI: 10.2174/1872208317666230503094451.
- [19] 孙慧, 闫理想, 贾亚楠, 等. 罗普司亭在血小板减少症中的应用研究进展[J]. 疑难病杂志, 2025, 24(12): 1520-1523. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.12.022.
- [20] Kuter DJ. Biology and chemistry of thrombopoietic agents[J]. Seminars in Hematology, 2010, 47(3): 243-248. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.02.005.
- [21] Bussel JB, Soff G, Balduzzi A, et al. A review of romiplostim mechanism of action and clinical applicability[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2021, 15: 2243-2268. DOI: 10.2147/DDDT.S299591.
- [22] Rommel MGE, Hoerster K, Milde C, et al. Signaling properties of murine MPL and MPL mutants after stimulation with thrombopoietin and romiplostim[J]. Experimental Hematology, 2020, 85: 33-46. e6. DOI: 10.1016/j.exphem.2020.04.006.
- [23] Gilreath J, Lo M, Bubalo J. Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs): Drug class considerations for pharmacists[J]. Drugs, 2021, 81(11): 1285-1305. DOI: 10.1007/s40265-021-01553-7.
- [24] 曾茜敏, 李明, 张豪, 等. 罗普司亭治疗化疗相关性血小板减少症 4 例暨文献复习[J]. 肿瘤预防与治疗, 2025, 38(3): 231-236. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2025.03.008.
- [25] Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: Ten years later[J]. Haematologica, 2019, 104(6): 1112. DOI: 10.3324/haematol.2018.212845.
- [26] Fan X, Krzyzanski W, Wong RSM, et al. Novel combination of erythropoietin and romiplostim to treat chemotherapy-induced anemia and thrombocytopenia via pharmacodynamic interaction on hematopoietic stem and progenitor cells[J]. ACS Pharmacology & Translational Science, 2023, 6(12): 1884-1897. DOI: 10.1021/acspsci.3c00194.
- [27] Al-Samkari H. Should thrombopoietin receptor agonists be used for chemotherapy-induced thrombocytopenia? [J]. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 2025, 9(5): 102980. DOI: 10.1016/j.rpth.2025.102980.
- [28] Soff G, Leader A, Al-Samkari H, et al. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: Guidance from the ISTH Subcommittee on Hemostasis and Malignancy[J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2024, 22(1): 53-60. DOI: 10.1016/j.jtha.2023.09.031.
- [29] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤药物相关血小板减少诊疗专家共识(2023 版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(33): 2579-2590. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230409-00575.
- [30] Soff GA, Miao Y, Bendheim G, et al. Romiplostim treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. Journal of Clinical Oncology, 2019, 37(31): 2892-2898. DOI: 10.1200/JCO.18.01931.
- [31] Al-Samkari H. Optimal management of chemotherapy-induced thrombocytopenia with thrombopoietin receptor agonists[J]. Blood Reviews, 2024, 63: 101139. DOI: 10.1016/j.blre.2023.101139.
- [32] Gurumurthy G, Kisiel F, Gurumurthy S, et al. Role of thrombopoietin receptor agonists in chemotherapy-induced thrombocytopenia: A meta-analysis[J]. Journal of Oncology Pharmacy

- Practice, 2025, 31(1): 4-11.DOI:10.1177/10781552231219003.
- [33] Degliuomini MD, Armstrong K, Curry M, et al. A single institutional experience using romiplostim to treat therapy-related thrombocytopenia in pediatric solid tumor patients [J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2025, 72(11): e31977.DOI:10.1002/pbc.31977.
 - [34] Al-Samkari H. Thrombopoietin receptor agonists for chemotherapy-induced thrombocytopenia: A new solution for an old problem[J]. *Hematology*, 2022, 2022(1): 286-295.DOI:10.1182/hematology.2022000374.
 - [35] 邱萍,戴宇翊,罗普司亭用于消化系统肿瘤难治性化疗相关血小板减少的疗效与安全性分析[J/OL].*医药导报*,1-15[2026-05-14].
 - [36] Moufarriq S, O'Cearbhaill RE, Zhou Q, et al. Use of romiplostim for antineoplastic therapy-induced thrombocytopenia in gynecologic and breast cancers [J]. *Gynecologic Oncology Reports*, 2024, 53: 101399.DOI:10.1016/j.gore.2024.101399.
 - [37] Al-Samkari H, Marshall AL, Goodarzi K, et al. The use of romiplostim in treating chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors[J]. *Haematologica*, 2018, 103(4): e169.DOI:10.3324/haematol.2017.180166.
 - [38] Tewari S, Koelker-Wolfe E, Pelletier A, et al. The impact of romiplostim use for chemotherapy induced thrombocytopenia on immediate and long-term outcomes in gynecologic malignancies[J]. *Gynecologic Oncology*, 2025, 203: 53-58.DOI:10.1016/j.ygyno.2025.10.016.
 - [39] Wilkins CR, Ortiz J, Gilbert LJ, et al. Romiplostim for chemotherapy-induced thrombocytopenia: Efficacy and safety of extended use[J]. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 2022, 6(3): e12701.DOI:10.1002/rth2.12701.
 - [40] Al-Samkari H, Parnes AD, Goodarzi K, et al. A multicenter study of romiplostim for chemotherapy-induced thrombocytopenia in solid tumors and hematologic malignancies[J]. *Haematologica*, 2020, 106(4): 1148.DOI:10.3324/haematol.2020.251900.
 - [41] Song AB, Goodarzi K, Karp Leaf R, et al. Thrombopoietin level predicts response to treatment with romiplostim in chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. *American Journal of Hematology*, 2021, 96(12): 1563-1568.DOI:10.1002/ajh.26338.
 - [42] 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会,中国临床肿瘤学会(CSCO)白血病专家委员会. 罗普司亭临床合理应用专家共识(2024年版)[J]. *白血病·淋巴瘤*,2024,33(9):519-527. DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20240614-00090.
 - [43] Wang X, Li Y, Zhuang W. Safety analysis of romiplostim, eltrombopag, and avatrombopag post-market approval: A pharmacovigilance study based on the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 2025, 26(1): 46. DOI:10.1186/s40360-025-00873-8.
 - [44] Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL Jr, et al. Cancer-associated thrombosis: The when, how and why[J]. *European Respiratory Review*, 2019, 28(151):180119.DOI:10.1183/16000617.0119-2018.
 - [45] Khorana AA, Mackman N, Falanga A, et al. Cancer-associated venous thromboembolism[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2022, 8(1): 11.DOI:10.1038/s41572-022-00336-y.
 - [46] Al-Samkari H, Van Cott EM, Kuter DJ. Platelet aggregation response in immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim[J]. *Annals of Hematology*, 2019, 98(3): 581-588. DOI:10.1007/s00277-018-3556-6.
 - [47] Al-Samkari H, Connors JM. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients with malignancy[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*,2019,2019(1):71-79. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000369.
 - [48] Song AB, Rosovsky RP, Connors JM, et al. Direct oral anticoagulants for treatment and prevention of venous thromboembolism in cancer patients[J]. *Vascular Health and Risk Management*,2019,15:175-186.DOI:10.2147/VHRM.S132556.
 - [49] Tjepkema M, Amini S, Schipperus M. Risk of thrombosis with thrombopoietin receptor agonists for ITP patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2022, 171: 103581.DOI:10.1016/j.critrevonc.2022.103581.
 - [50] Wong A, Ahuja T, Cirrone F, et al. Antithrombotic and hemostatic stewardship: Evaluation of romiplostim for treatment of thrombocytopenia at a large academic medical center[J]. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2024, 30(2): 246-250.DOI:10.1177/10781552231173138.
 - [51] Cheloff AZ, Al-Samkari H. Romiplostim for PARP inhibitor-induced thrombocytopenia in solid tumor malignancies[J]. *Platelets*, 2022, 33(8): 1312-1313.DOI:10.1080/09537104.2022.2117293.
 - [52] Fernández-Sánchez A, García-Jaén P, Puerta-Vázquez C, et al. Immune thrombocytopenia triggered by dostarlimab in a patient with endometrial carcinoma: First reported case [J]. *Platelets*, 2026, 37(1): 2601056.DOI:10.1080/09537104.2025.2601056.
 - [53] Al-Samkari H, Munoz C, Geredeli C, et al. Romiplostim versus placebo for chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. *New England Journal of Medicine*, 2026, 394(11): 1061-1073. DOI:10.1056/NEJMoa2511882.
 - [54] 彭荣,梁劲波,黎小兵. 罗普司亭联合重组人血小板生成素治疗 CIT 的效果[J]. *中华养生保健*,2025,43(24):44-47.
 - [55] 徐海源,计张奕,徐燕. 罗普司亭 N01 在肿瘤治疗所致血小板减少症中的疗效和安全性分析[J]. *临床肿瘤学杂志*,2025,30(5): 493-497. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2025.05.012.
 - [56] Mei J, Jiao F, Li Y, et al. Application of thrombopoietic agents in cancer therapy-induced thrombocytopenia: A comprehensive review [J]. *Blood Reviews*, 2025, 70: 101257. DOI:10.1016/j.blre.2025.101257.
 - [57] Merjane N, Young J, Mangoli A, et al. Chemotherapy-induced thrombocytopenia in Ewing sarcoma: Implications and potential for romiplostim supportive care[J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2022, 69(7): e29548.DOI:10.1002/pbc.29548.
 - [58] Tonti E, Sabus A, Smolik S, et al. Safety and efficacy of romiplostim in maintaining chemotherapy interval and dose intensity in pediatric patients with solid tumors and chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2026, 73(7): e70337. DOI:10.1002/1545-5017.70337.
 - [59] Gorfinkel L, Harris EM, Wall CB, et al. Romiplostim for chemotherapy-induced thrombocytopenia: A case cohort assessment of safety, efficacy, and proposed future study in pediatric patients with solid tumors[J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2025, 72(11): e32011. DOI:10.1002/pbc.32011.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.021

综 述

乳腺癌化疗后右心室功能评估:三维斑点追踪成像技术的研究进展

巢娅妮,汪文炳综述 吴茂林审校



基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(21JR7RE901)

作者单位:741000 兰州,甘肃中医药大学第一临床医学院(巢娅妮、汪文炳);741000 甘肃天水,天水市第一人民医院超声科(吴茂林)

通信作者:吴茂林,E-mail:wumaolin09@126.com

【摘 要】 乳腺癌是全球女性高发恶性肿瘤,蒽环类药物化疗提高乳腺癌患者生存率的同时,也带来了潜在的心脏毒性,尤其对右心室功能的影响日益受到关注。三维斑点追踪超声心动图(3D-STE)作为一种无创、客观且敏感的影像学技术,为评估乳腺癌化疗后右心室心肌力学特性提供了新的视角。文章旨在分析 3D-STE 在乳腺癌患者蒽环类药物化疗后右心室功能评估中的应用进展,并明确当前研究的局限性,以期为临床实践提供更精准的指导,优化乳腺癌患者的治疗管理。

【关键词】 乳腺癌;三维斑点追踪成像技术;右心室功能;蒽环类药物;化疗

【中图分类号】 R730.7;R445.1

【文献标识码】 A

Evaluation of right ventricular function after breast cancer chemotherapy: research progress of three-dimensional speckle tracking technology Chao Yan^{*}, Wang Wenbing, Wu Maolin.^{*} First Clinical School of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Gansu, Lanzhou 741000, China

Funding program: Gansu Provincial Natural Science Foundation (21JR7RE901)

Corresponding author: Wu Maolin, E-mail:wumaolin09@126.com

【Abstract】 Breast cancer is one of the most prevalent malignant tumors in women worldwide. Anthracycline-based chemotherapy improves the survival rate of breast cancer patients, yet it also causes potential cardiotoxicity, and its impact on right ventricular function has attracted increasing attention. Three-dimensional speckle tracking echocardiography (3D-STE), a non-invasive, objective and sensitive imaging modality, provides a novel approach for evaluating right ventricular myocardial mechanics after chemotherapy for breast cancer. This review summarizes the application of 3D-STE in assessing right cardiac function in breast cancer patients receiving anthracycline chemotherapy, and discusses the limitations of current studies, aiming to offer more precise guidance for clinical practice and optimize the treatment and management of breast cancer patients.

【Key words】 Breast cancer; Three-dimensional speckle-tracking echocardiography; Right ventricular function; Anthracyclines; Chemotherapy

乳腺癌是全球女性最致命的一种恶性肿瘤,2022 年中国女性乳腺癌新发病例数达 35.72 万,死亡人数达 7.50 万,乳腺癌粗发病率和粗病死率分别为 51.71/10 万和 10.86/10 万,其治疗面临巨大挑战^[1-2]。蒽环类药物是乳腺癌化疗的核心药物,但其固有的心脏毒性可诱发心肌损伤与心力衰竭,严重影响患者长期预后^[3-6]。传统以左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)监测化疗相关心脏毒性,然而 LVEF 下降多为心肌损伤的晚期表现,此时心肌功能常已发生不可逆损害,亟需更敏感的早期检测手段^[7-8]。三维斑点追踪超声心动图(three-dimensional speckle tracking echocardiography, 3D-STE)作为新兴无创影像技术,可通过追踪心肌声学斑点的三维运动,量化心

肌多方向应变参数,全面评估心肌变形能力^[9];尤其针对解剖结构复杂的右心室,能提供更精准的功能参数,在亚临床心肌损伤检测中敏感性更高^[10-12]。现就右心室功能评估的挑战、3D-STE 的技术优势、蒽环类药物化疗对右心室功能的影响、3D-STE 在检测这些变化中的应用及 3D-STE 与其他评估方法的优劣进行综述,并总结当前研究的主要发现,指出存在的局限性,展望未来的研究方向,以期对乳腺癌化疗患者的心脏毒性监测和管理提供更科学的依据。

1 右心室功能评估的挑战及三维斑点追踪成像技术的应用

1.1 右心室解剖与生理特点及其功能评估的复杂性

右心室(right ventricle, RV)在心血管系统中扮演着至关重要的角色,

其功能状态直接影响患者的运动耐量和长期预后。一方面, RV 壁相对较薄, 对后负荷的变化高度敏感, 其功能受肺循环阻力、左心室功能及心室间相互作用的显著影响; 另一方面, 左心室呈相对规则的椭球形结构, 而 RV 由流入道、心尖部和流出道三部分组成, 呈现出新月形或不规则的三角形结构, 这种复杂的几何形状导致 RV 收缩时呈现多种运动模式, 包括纵向缩短、径向增厚和环向扭转, 而非单一的泵血机制^[1,13]。这使得 RV 在功能和结构上具有特异性, 对其评估面临着巨大挑战。

传统的二维超声心动图技术在评估右心室功能时面临诸多局限。右心室射血分数 (right ventricular ejection fraction, RVEF) 是衡量右心室整体收缩功能的金标准, 但由于 RV 不规则的几何形状, 通过二维超声进行 RVEF 的准确测量往往依赖于几何假设, 容易受到操作者经验和图像质量的影响, 且重复性较差^[1]。其他常用的二维超声参数, 如三尖瓣环收缩期位移 (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) 和右心室面积变化分数 (right ventricular fractional area change, RVFAC), 虽然操作简便, 但 TAPSE 主要反映右心室游离壁基底段的纵向运动, 无法全面反映整个右心室的整体功能, 且存在角度依赖性; 右心室面积变化分数则受限二维切面, 无法捕捉右心室在三维空间中的复杂变形^[3,14]。这些局限性使得传统超声心动图在早期、敏感地检测右心室亚临床功能障碍方面显得略有不足, 尤其是在肿瘤治疗相关心脏毒性的背景下, 需要更先进的影像技术来提供更全面、客观的评估。

1.2 蒽环类药物化疗对右心室功能的影响 蒽环类药物在乳腺癌治疗中发挥着不可替代的作用, 但其心脏毒性是限制其临床应用的主要不良反应之一。这种心脏毒性表现为剂量依赖性, 可导致心肌细胞损伤、心功能不全, 甚至进展为充血性心力衰竭。有研究指出, 蒽环类药物联合曲妥珠单抗化疗后, 患者的 RVEF、RVFAC 和右心室游离壁纵向应变 (right ventricular free wall longitudinal strain, RVFWLS) 在随访期间均显著降低, 同时 LVEF 也出现显著下降, 这表明蒽环类药物对左右心室均有毒性作用^[3]。另有研究也进一步证实了蒽环类药物化疗后右心室功能显著下降, 其中右心室整体纵向应变 (right ventricular global longitudinal strain, RVGLS) 和 RVFWLS 均有显著降低^[4]。

蒽环类药物心脏毒性的机制复杂, 主要涉及氧化应激、铁代谢紊乱、拓扑异构酶 II β 抑制及炎症反应和纤维化等多个方面^[15]。这些机制共同导致心肌细胞凋亡和坏死, 最终损害心肌的收缩和舒张功能。临床上, 蒽环类药物心脏毒性可表现为急性、亚急性或慢性作用。值得注意的是, 早期心肌损伤往往是亚临床的, 即患者可能没有明显症状, 传统的心功能指标如 LVEF 可能仍在正常范围内^[7-8]。Boczar 等^[5]的研究发现, 乳腺癌患者在接受蒽环类药物化疗后, 右心房面积增加, 右心室面积变化分数和纵向应变均从基线水平下降, 这提示右心室功能在化疗后出现不良影响, 且这些变化可能作为早期心脏毒性的标志物。因此, 开发敏感的早期检测方法对于及时干预、预防不可逆的心脏损伤至关重要。

随着对肿瘤心脏病学认识的深入, 越来越多的证据表明,

右心室功能障碍可能在左心室功能受损之前或与之并行发生, 成为蒽环类药物心脏毒性的早期标志^[4,16]。Rossetto 等^[6]进行的一项前瞻性研究对 83 例接受蒽环类药物治疗的乳腺癌患者进行了随访, 结果显示, 化疗后左心室和右心室功能均显著下降, 且左心室和右心室的变化是同时发生的; 值得注意的是, 该研究还指出没有右心室超声心动图参数能够预测左心室化疗相关心脏功能障碍 (cancer therapy-related cardiac dysfunction, CTRCD) 的发生, 这提示右心室功能障碍可能具有一定的独立性。有研究也支持了这一观点, 指出化疗后 LVEF、左心室整体纵向应变下降程度与 RV 应变改变无相关性, 提示右心室功能障碍可能并非单纯由左心室受损引起, 而是蒽环类药物对右心室的直接毒性作用^[4]。这些研究共同挑战了传统观念, 强调了独立评估右心室功能的重要性。

1.3 3D-STE 发展、优势及应用范围 3D-STE 是一种无创、非侵入性的影像技术, 其基本原理是利用超声图像中自然存在的“斑点”作为心肌运动的示踪剂。这些斑点是由超声波与心肌组织微结构相互作用形成的独特声学特征。3D-STE 软件通过连续追踪这些斑点在心动周期中三维空间内的位移, 并应用复杂的算法, 计算出心肌在纵向、环向和径向 3 个方向上的应变和应变率参数。应变反映了心肌变形的程度, 而应变率则表示心肌变形的速度^[8]。

相较于传统的二维斑点追踪技术, 3D-STE 具有显著的优势。Saidova 等^[8]的研究强调, 3D-STE 能够一次性获取整个右心室的三维容积数据, 避免了二维斑点追踪技术因切面选择和跨平面斑点丢失带来的误差, 从而提供更准确、可重复的右心室容积和射血分数测量。尽管 Saidova 等^[8]主要关注左心室, 但其结论中提及 3D-STE 在 LVEF 评估和左心室变形分析方面优于二维斑点追踪超声心动图 (two-dimensional speckle tracking echocardiography, 2D-STE), 且这一原理同样适用于右心室。其次, 3D-STE 能够提供更全面的心肌变形信息, 包括 RVGLS、右心室整体面积应变 (right ventricular global area strain, RVGAS) 及 RVFWLS 等参数。这些参数能够更敏感地反映心肌的亚临床损伤, 甚至在传统指标 LVEF 下降之前就能检测到心肌功能的变化^[10-11]。

蒽环类药物化疗后, 乳腺癌患者右心室心肌应变参数普遍显著下降, 提示心肌收缩功能受损。万雅婷^[11]利用 3D-STE 技术研究发现, 化疗后患者 RVGLS、RVGAS 均显著降低, 且损害程度与药物累积剂量呈正相关; 朱小凤等^[12]对 46 例接受蒽环类药物化疗的乳腺癌患者行 3D-STE 检查, 结果显示化疗后 RVGLS、RVGAS 显著降低, 与化疗前及化疗 2 周期后数据相比差异显著, 凸显了 3D-STE 在监测化疗过程中右心室功能动态变化的价值。另有对 102 例乳腺癌患者的追踪研究则进一步证实该趋势, 发现化疗第 2、6 周期末, RVGAS、RVGLS 及 RVEF 均呈降低趋势^[17]; 王燕等^[14]在吡柔比星化疗对乳腺癌患者右心室心肌力学特性影响的研究中, 亦观察到化疗第 2、4、6 周期后 RVGLS、RVGAS 降低, 且其变化与药物累积剂量密切相关。彭悦等^[18]的研究进一步表明, 左心室整体纵向应变、RVGLS 及右心室游离壁心尖段纵向应变与药物剂量呈负相关, 且化疗后

LVEF、三维左心室射血分数、三维右心室射血分数、左心室整体纵向应变、RVFWLS 等参数均显著下降,这些研究共同为 3D-STE 量化化疗后右心室心肌应变参数变化的可靠性提供了坚实证据。此外,El-Sherbeny 等^[19]的前瞻性研究评估显示,蒽环类药物化疗后 6、9 个月,心脏毒性患者的 3D 右心室收缩末期容积、舒张末期容积显著增加,同时左心室整体纵向应变及 RVFWLS 显著下降,既提示心肌变形能力减退,也反映右心室容积改变,进一步印证了 3D-STE 在全面评估右心室功能中的优势。

在众多 3D-STE 应变参数中,RVFWLS 因可特异性反映右心室游离壁收缩功能,在蒽环类药物所致亚临床心脏毒性检测中具有独特价值。Xu 等^[10]的研究明确 3D-STE 可识别亚临床右心室功能障碍,且 3D RVFWLS 的变异在早期检测吡柔比星治疗乳腺癌患者的 CTRCD 中表现出优越性,其预测亚临床 CTRCD 的优势比为 1.37,当截断值为-17.5%时,预测准确性较高($AUC=0.74$,敏感度 0.805,特异度 0.658),提示 RVFWLS 作为早期生物标志物,可较传统指标更早捕捉心肌微小损伤。El-Sherbeny 等^[19]的研究进一步证实了 RVFWLS 的预测价值,发现其变异可分别以敏感度 0.830 和特异度 0.710 预测心脏毒性发生,这与 Xu 等^[10]研究的结果相互印证;相反,有研究则聚焦低心血管风险患者低剂量蒽环类药物治疗场景^[16],进一步凸显了 RVFWLS 作为早期预警指标的潜力。上述研究共同表明,3D RVFWLS 作为 3D-STE 的关键参数,可敏感、特异地反映蒽环类药物对右心室游离壁的损伤,并在亚临床阶段有效预测心脏毒性的发生,在乳腺癌化疗后右心室功能评估中具有重要临床应用价值。

除可敏感检测蒽环类药物化疗后右心室心肌应变参数的早期变化外,3D-STE 的部分参数还被证实具有预测化疗后右心室功能受损及不良心血管事件的潜力。Piveta 等^[7]的研究发现,3D-STE 可检测到应变参数变化,且该变化早于 LVEF 下降,尤其指出 3D 整体面积应变的早期改变与后续心脏毒性发生密切相关。朱小凤等^[12]对 46 例乳腺癌患者的研究进一步评估了 RVGLS 和 RVGAS 的预测价值,受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,二者在预测右心室心肌受损方面具有较高效能,其中 RVGLS 的敏感度为 0.731,特异度为 0.962, AUC 为 0.879, RVGAS 的敏感度为 0.900,特异度为 0.650, AUC 为 0.830,提示二者可作为临床早期监测右心室功能改变的重要手段;魏玉秀等^[17]的研究亦支持 RVGAS 和 RVGLS 在预测蒽环类药物诱导心脏毒性风险中的价值,发现化疗第 2 周期末,RVGAS 和 RVGLS 预测蒽环类药物诱导心脏毒性的敏感度、特异度分别为 0.778、0.829($AUC=0.88$)和 0.722、0.882($AUC=0.84$)。更重要的是,Francisco 等^[20]对 75 例接受化疗的乳腺癌患者的回顾性队列研究显示,化疗后 6 个月和 12 个月,患者右心室射血分数及整体纵向应变均存在显著差异,且异常的 RVGLS 与显性心力衰竭、全因死亡率及心血管死亡率增加密切相关,提示 RVGLS 不仅可早期检测心肌损伤,还具有重要预后预测价值,强调超声心动图监测 RVGLS 对指导化疗、改善临床结局及提高生存率至关重要。因此,3D-STE 的应变参数(尤其是

RVGLS、RVGAS 及 RVFWLS),不仅能敏感捕捉蒽环类药物化疗后右心室心肌力学特性的早期改变,在预测后续心脏毒性风险及不良心血管事件方面也具有显著临床价值。

2 三维斑点追踪成像技术的研究动态

2.1 3D-STE 与 2D-STE 的对比优势

2D-STE 是 3D-STE 的前身,在心肌变形分析方面已取得广泛应用。然而,3D 超声心动图在 LVEF 评估方面比 2D 更准确,且 3D-STE 测得的整体纵向应变值低于 2D-STE,并且整体面积应变作为一种新的应变参数,在检测亚临床心脏毒性方面其敏感度为 0.815,特异度为 0.733^[8]。这表明 3D-STE 在 LVEF 评估和左心室变形分析方面优于 2D 模式,其原理同样适用于右心室,能够克服 2D-STE 因切面选择和跨平面斑点丢失带来的误差,提供更全面的容积和变形信息。Zhang 等^[21]进行的一项全球 Meta 分析也评估了 3D-STE 在乳腺癌患者蒽环类药物化疗心脏毒性评估中的价值,发现化疗后 LVEF、整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)、整体环向应变、整体径向应变和整体面积应变均显著下降,这进一步强调了 3D-STE 在非侵入性评估心室功能变化和早期心肌损伤方面的有效性。相反,另有研究则对比了 2D-STE、实时三维超声心动图和组织多普勒成像在评估左心室功能障碍中的应用,提示了不同超声技术在检测心肌损伤方面的互补性^[22]。然而,考虑到右心室复杂的几何形状,3D-STE 在提供更准确容积和全局应变参数方面的优势是 2D-STE 难以比拟的。

2.2 3D-STE 在左右心室功能评估中的独立性与关联性

长期以来,右心室功能障碍常被认为是左心室功能不全的继发表现。然而,越来越多的研究表明,在肿瘤治疗相关心脏毒性中,右心室功能障碍可能具有一定的独立性,甚至可能早于左心室功能下降而出现。Faggiano 等^[4]的 Meta 分析发现,LVEF 与右心室应变变化之间没有显著关系,这提示右心室功能障碍可能并非单纯由左心室受损引起,而是蒽环类药物对右心室的直接毒性作用。有研究也支持了这一观点,发现左心室和右心室功能在化疗后均显著下降,且是同时发生的^[6]。这些发现挑战了传统观念,强调了独立评估右心室功能的重要性。

尽管右心室功能障碍可能具有独立性,但左右心室之间存在密切的解剖和生理联系,其功能相互影响。有研究评估了蒽环类药物化疗后三维左心室力学异常与收缩和舒张功能障碍的关系,发现蒽环类药物导致三维 LVEF、整体周向应变、GLS 和主应变等参数显著异常,且这些三维参数与后续的二维 LVEF 和收缩功能相关^[23]。这表明蒽环类药物对左心室的毒性作用同样显著,且 3D-STE 在评估左心室功能方面也表现出色。Guan 等^[24]的研究也利用 2D 和 3D 超声心动图检测 CTRCD,发现 LVEF、整体心肌做功指数和整体心肌做功效率在化疗 6 周期后显著变化,而 GLS 在化疗 4 周期后即发生显著变化,且 GLS 在预测心脏功能方面优于整体心肌做功指数。此外,还有研究也利用 3D-STE 评估蒽环类药物化疗后乳腺癌患者的左心室功能,发现 3D-STE 参数随蒽环类药物剂量的增加而降低,其中心肌做功指数下降最为显著,并被认为是早期检测左心室功能损害最敏感的指标^[25]。这些研究共同表明,3D-

STE 不仅在评估右心室功能方面具有独特优势,在左心室功能评估中也表现出色。在临床实践中,应同时关注左右心室功能的变化,并利用 3D-STE 提供更全面、更敏感的心肌变形信息,以更好地理解化疗相关心脏毒性的全貌。

2.3 3D-STE 与生物标志物的联合应用 除了影像学技术,生物标志物在早期检测心脏毒性方面也发挥着重要作用。将 3D-STE 与生物标志物联合应用,有望进一步提高心脏毒性检测的敏感度和特异度。Akbalaeva 等^[26]的研究比较了斑点追踪超声心动图和心脏特异性标志物在乳腺癌患者早期心脏毒性检测中的有效性,发现斑点追踪超声心动图(speckle tracking echocardiography,STE)和 N-末端脑钠肽前体均能有效检测早期心脏毒性,且 STE 显示出比心脏特异性标志物更高的敏感度;还指出 N-末端脑钠肽前体水平的升高与化疗后左心室整体纵向应变的变化相关,提示 STE 能够提供有价值的心肌变形信息,特别是 GLS,从而实现早期干预。另有研究进一步发现吡柔比星化疗后 RVGLS 和 RVGAS 降低,且与药物剂量相关;同时,高敏肌钙蛋白 I 水平增高,且 RVGLS、RVGAS 与 RVFAC、TAPSE、S' (表示组织多普勒收缩期峰值速度)等传统指标及高敏肌钙蛋白 I 水平存在相关性^[14]。这些结果表明,将 3D-STE 参数与心脏生物标志物相结合,可以为乳腺癌化疗患者的心脏毒性监测提供更全面、更准确的评估。生物标志物可以作为初步筛查或辅助诊断的工具,而 3D-STE 则能提供更精细的心肌力学信息,两者结合有助于实现更早、更精准的风险评估和干预。

2.4 预防与管理策略及 3D-STE 的指导作用 随着对乳腺癌化疗相关心脏毒性认识的不断深入,其预防与管理策略日趋完善,3D-STE 凭借高敏感性,在心脏毒性早期监测及指导临床策略实施中发挥着日益重要的作用。蒽环类药物心脏毒性防治中,心脏保护剂的应用为关键临床环节,右丙亚胺作为目前唯一获批用于预防该类药物治疗相关心脏毒性的药物,其心肌保护效果可通过 3D-STE 实现精准评估;研究发现,化疗可导致乳腺癌患者右心室心肌力学特性异常,而右丙亚胺可发挥潜在保护作用^[27];另有研究进一步证实,联用右丙亚胺者 RVGLS、RVGAS 降低程度显著低于对照组,明确其可减轻吡柔比星所致心肌损伤,3D-STE 为早期监测心脏毒性与评估保护剂疗效提供了客观依据^[28]。与此同时,在肿瘤治疗进展与患者生存期延长的背景下,肿瘤心脏病学作为新兴交叉学科逐步形成,核心在于全程关注肿瘤患者治疗相关心血管并发症;2023 版 CSCO 肿瘤心脏病学指南已拓展至肿瘤心脏病学范畴,强调对患者心血管风险实施全程管理,涵盖治疗前心血管风险评估,以及治疗中、治疗后化疗及免疫治疗相关心脏毒性的预防、诊断与干预,其中早期、敏感的心脏毒性监测是全程管理的关键环节^[29]。3D-STE 能够识别亚临床心肌损伤,与指南倡导的早期检测、早期干预理念高度契合,通过建立化疗前基线水平并在治疗中定期监测,可动态捕捉右心室心肌力学变化,为临床及时调整治疗方案、启动心脏保护措施提供依据,从而降低心脏毒性事件发生率,在优化心脏保护策略、平衡肿瘤治疗疗效与心血管安全、改善患者长期预后方面具有重要临床价值。

3 总结与展望

3D-STE 在乳腺癌化疗后右心室功能评估中仍存在明显的研究缺陷与临床应用局限。目前相关研究多为小样本设计,且研究方案、化疗方案、随访时长及患者基线资料存在明显异质性,导致研究结果可比性与外推性较差。虽已有研究提出 3D-STE 参数评估化疗相关心脏毒性的临界值,但目前尚无国际统一的诊断标准与量化阈值。同时,不同研究的影像采集设备、分析软件及检测方法不统一,难以实现结果标准化。此外,现有研究多聚焦化疗后 6~12 个月的中短期心功能变化,缺乏长期大样本随访数据,尚未明确 3D-STE 参数变化与患者远期心血管事件、远期生存率的关联。且 3D-STE 检出的亚临床右心室功能损伤,其对显性心力衰竭的预测价值及临床干预时机仍有待明确。

针对上述问题,未来研究应从以下方面展开:(1)开展多中心、大样本前瞻性研究,统一检测标准,建立规范化的心脏毒性诊断体系与预测模型;(2)延长随访时间,阐明 3D-STE 参数变化及亚临床心肌损伤对患者远期预后的评估价值;(3)推动 3D-STE 与其他影像学技术、新型心肌生物标志物联合应用,构建精准的心脏毒性评估体系;(4)结合人工智能开发自动化分析系统,降低人为误差,提升技术规范性与普及度;(5)依托 3D-STE 早期筛查优势,探索个体化化疗与心脏保护方案,平衡抗肿瘤疗效与心肌保护效果。通过上述研究可进一步提升 3D-STE 的临床应用价值,为乳腺癌化疗患者心脏毒性的精细化管理、改善远期预后提供参考依据。

参考文献

- [1] 邓曼,彭格红.超声心动图用于蒽环类药物乳腺癌化疗后右心室功能评估的研究进展[J].海南医学,2021,32(4):522-525. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2021.04.031.
- [2] Han BF, Zheng RS, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1):47-53. DOI:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [3] Theetha Kariyanna P, Kumar A, Jayarangaiah A, et al. Chemotherapy induced right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10:1103941. DOI:10.3389/fcvm.2023.1103941.
- [4] Faggiano A, Gherbesi E, Giordano C, et al. Anthracycline-induced subclinical right ventricular dysfunction in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(22):3883. DOI:10.3390/cancers16223883.
- [5] Boczar KE, Aseyev O, Sulpher J, et al. Right heart function deteriorates in breast cancer patients undergoing anthracycline-based chemotherapy[J]. Echo Res Pract, 2016, 3(3):79-84. DOI:10.1530/erp-16-0020.
- [6] Rossetto L, Di Lisi D, Madaudo C, et al. Right ventricle involvement in patients with breast cancer treated with chemotherapy[J]. Cardiooncology, 2024, 10(1):24. DOI:10.1186/s40959-024-00224-2.
- [7] Piveta RB, Rodrigues ACT, Vieira MLC, et al. Early change in area strain detected by 3D speckle tracking is associated with subsequent cardiotoxicity in patients treated with low doses of anthracyclines[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:842532. DOI:10.3389/fcvm.

- 2022.842532.
- [8] Saidova MA, Avalyan AA, Oshchepkova EV, et al. Comparative capabilities of the speckle-tracking echocardiography technologies in two-dimensional and three-dimensional modes in the detection of sub-clinical cardiotoxicity in patients with breast cancer[J]. Ter Arkh, 2020, 92 (12): 142-147. DOI: 10. 26442/00403660. 2020. 12.200431.
- [9] 宋红梅, 李华. 三维斑点追踪成像技术评估右心室功能进展[J]. 中国现代医生, 2025, 63 (7): 120-123. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-9701.2025.07.030.
- [10] Xu H, Mao L, Liu H, et al. Assessment of subclinical deterioration of right ventricular function by three-dimensional speckle tracking echocardiography in breast cancer patients undergoing anthracycline-based chemotherapy [Erratum][J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 885-893. DOI:10.2147/IJGM.S300257.
- [11] 万雅婷. 三维斑点追踪技术评价蒽环类药物对乳腺癌患者右室心肌损害[D].荆州:长江大学, 2021.
- [12] 朱小凤, 刘贝, 张金鑫, 等. 三维斑点追踪技术评估蒽环类药物对乳腺癌患者右室心肌功能的影响[J]. 临床超声医学杂志, 2021, 23 (3): 191-194. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-6978. 2021. 03.012.
- [13] Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, et al. Anatomy, function, and dysfunction of the right ventricle: JACC state-of-the-art review [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(12): 1463-1482. DOI:10.1016/j.jacc.2018.12.076.
- [14] 王燕, 张平洋, 刘琨, 等. 三维斑点追踪成像技术评价乳腺癌患者接受吡柔比星化疗后右心室心肌力学特性改变[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(9): 1032-1038. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2018.09.02.
- [15] 但敏, 姜永生. 蒽环类药物心脏毒性早期检测研究进展[J]. 华中科技大学学报:医学版, 2025, 54(2): 267-274. DOI:10.3870/j.issn.1672-0741.24.11.005.
- [16] Gorgiladze N, Shavdia M, Gaprindashvili T, et al. Detection of cardiotoxicity using right ventricular free wall longitudinal strain in low cardiovascular risk breast cancer patients receiving low-dose anthracycline treatment[J]. Cureus, 2024, 16(6): e63138. DOI:10.7759/cureus.63138.
- [17] 魏玉秀, 张萌, 齐伟. 三维斑点追踪成像(3D-STI)在评价乳腺癌患者化疗后早期右室心肌力学特性的临床应用价值[J]. 川北医学院学报, 2023, 38(10): 1412-1415. DOI:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.10.027.
- [18] 彭悦, 谢玉环, 陈桂武, 等. 蒽环类药物治疗乳腺癌患者左右心室心肌纵向力学的变化[J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39 (10): 1142-1145. DOI:10.13463/j.cnki.cczzy.2023.10.017.
- [19] El-Sherbeny WS, Sabry NM, El-Saied SB, et al. Detection of right ventricular dysfunction by three - dimensional echocardiography and two - dimensional speckle tracking in breast cancer patients receiving anthracycline- based chemotherapy [J]. Cardiooncology, 2023, 9 (1): 20. DOI:10.1186/s40959-023-00169-y.
- [20] Francisco U, Cruz-Tan MK, Cornelio GT. Three dimensional speckle tracking echocardiography in breast cancer patients receiving chemotherapy: Incidence and clinical outcomes of subclinical right ventricular systolic dysfunction [J]. European Heart Journal, 2022, 43 (S2): ehac544.2581. DOI:10.1093/eurheartj/ehac 544.2581.
- [21] Zhang L, Zhang R, Shuai P, et al. A global case meta-analysis of three-dimensional speckle tracking for evaluating the cardiotoxicity of anthracycline chemotherapy in breast cancer [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 942620. DOI:10.3389/fcvm.2022.942620.
- [22] Niu H, Ma Z, Yang S, et al. Two-dimensional speckle tracking imaging and tissue doppler imaging can predict subclinical left ventricular systolic and diastolic dysfunctions after chemotherapy for breast cancer [J]. Am J Transl Res, 2025, 17 (2): 1087-1096. DOI:10.62347/gwcj 5941.
- [23] Zhang KW, Finkelman BS, Gulati G, et al. Abnormalities in 3-dimensional left ventricular mechanics with anthracycline chemotherapy are associated with systolic and diastolic dysfunction [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2018, 11 (8): 1059-1068. DOI: 10.1016/j.jcmg. 2018.01.015.
- [24] Guan J, Bao W, Xu Y, et al. Assessment of myocardial work in cancer therapy-related cardiac dysfunction and analysis of CTRCD prediction by echocardiography [J]. Front Pharmacol, 2021, 12 (11): 770580. DOI:10.3389/fphar.2021.770580.
- [25] Lu S, Sun Y, Li Q, et al. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography to evaluate left ventricular function of patients with breast cancer after anthracycline chemotherapy [J]. Altern Ther Health Med, 2023, 29: 388-393.
- [26] Akbalaeva B, Khan S, Singh P, et al. Comparative analysis of speckle-tracking echocardiography and cardio-specific markers for early detection of cardiotoxicity in patients with breast cancer [J]. J Saudi Heart Assoc, 2025, 37 (2): 13. DOI: 10.37616/2212-5043.1430.
- [27] 王燕. 三维斑点追踪超声成像评价乳腺癌患者蒽环类药物化疗后右心室心肌力学特性及其在右丙亚胺应用后改变[D]. 南京: 南京医科大学第三临床医学院, 2019.
- [28] Wang Y, Lu C, Li H, et al. 3D-STI evaluation of the effect of dexrazoxane on the mechanical properties of right ventricular myocardium in breast cancer patients treated with pirarubicin [J]. Ann Palliat Med, 2020, 9 (3): 1187-1197. DOI: 10.21037/apm-20-1074.
- [29] 孙涛. 2023 版 CSCO 肿瘤心脏病学指南中化疗及免疫治疗心脏毒性的更新要点解读[J]. 实用肿瘤学杂志, 2023, 38(5): 434-439. DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.068.

(收稿日期:2026-04-20)



《疑难病杂志》稿约

本刊是报道疑难病症的综合性医学学术期刊,国家卫生健康委员会主管,中国医师协会主办,月刊,128 页。本刊系中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊),荷兰 Scopus 数据库、美国《化学文摘(CA)》、波兰《哥白尼索引(IC)》、日本科学技术振兴机构数据库(JST)来源期刊,国内外公开发行。本刊面向全国、注重临床、讲究实用、荟萃精华,坚持理论与实践相结合、普及与提高相结合、中西医相结合的办刊宗旨,积极倡导“百花齐放、百家争鸣”。本刊实行同行审稿制,设有述评、指南共识及解读、论著、络病论坛、诊疗技术、综述讲座、临床病例(理)讨论、疑难病例析评、罕见病例、继续教育园地等栏目。欢迎踊跃投稿。

1 投稿要求

1.1 稿件基本要求 来稿应具先进性、科学性、导向性和实用性。要求资料真实、数据可靠、论点明确、结构严谨、文字精炼。论著类(临床研究、实验研究)、综述等一般 6 000 字左右为宜(包括摘要、图、表、参考文献),临床经验类一般 4 000 字左右为宜(包括摘要、参考文献),病例报告类(罕见病例、误诊误治分析)一般不超过 2 000 字(包括参考文献)。

1.2 单位推荐信 来稿必须附单位推荐信,应注明对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密及署名无争议等项。

1.3 作者信息 来稿请标明第一作者的姓名、最高学历、职称、从事专业及工作单位。多作者可指定一名通信作者。来稿首页必须注明与编辑部联系的通信作者的姓名及其详细通讯地址、移动电话和 E-mail。

1.4 基金项目 论文所涉及的课题若取得国家或部、省级基金资助或属攻关项目,请标注于文题页作者署名下方,如:“基金项目:国家自然科学基金资助项目(81873296)”,同时必须提供基金证明复印件,可优先审理和刊登。

1.5 快审通道 本刊为具有创新性科研成果或国内首报论文开辟“快审通道”,提供快速同行审稿。如果作者希望来稿进入“快审通道”,请提供关于论文创新性说明和查新报告。符合标准经快速审核同意后,即给予刊出。

1.6 稿件处理 作者在接到回执满 30 个工作日未收到稿件处理通知,视为退稿。来稿一律文责自负。根据《著作权法》,本刊对决定刊用的文稿可作文字修改、删节,凡有涉及原意的修改则提请作者考虑。稿件一切审理流程均在稿件采编系统内进行,作者需关注稿件处理进度,并及时处理和反馈,修改稿逾 1 个月不返回本编辑部者,视作自动撤稿。

1.7 相关费用 稿件经审阅确认刊载后需按通知数额付版面费,版面费可由作者单位从科研经费或其他经费中支付。稿件刊登后酌致稿酬(已含其他形式出版稿酬),赠当期杂志 2 册。

1.8 投稿方式 本刊只接受电子投稿,不接受纸质稿件,请登录本刊网址 www.ynbzz.com 点击“在线投稿”或直接登录本刊稿件采编系统 <https://ynbz.cbpt.cnki.net> 进行投稿。

1.9 著作权 来稿决定刊用后,全部作者签署“版权转让协议”,将论文专有许可使用权和独家代理权授予疑难病杂志社。未经疑难病杂志社书面许可,不得再授权他人以任何形式汇编、转载、出版本文的任何部分。

1.10 撤稿 对于存在以下问题的稿件编辑部有权在论文发表后撤稿。(1)已经证实论文存在较严重学术不端行为(包括捏造数据和篡改数据)或者非主观的错误,以至于该论文所报道的发现和结果不可信;(2)论文存在剽窃问题;(3)论文所报道的研究违反医学伦理规范;(4)重复发表;(5)在稿件发表流程中存在严重缺陷。一经查实,编辑部将按照疑难病杂志社关于论文发表后撤稿规范的要求处理。

2 撰稿要求

学术论文应按 GB/T 7713.2—2022《学术论文编写规则》论文组成部分撰写。

2.1 题名 力求简明、醒目,反映出文章的主题。除公知公用者外,尽量不用外文缩略语。中文题名一般不宜超过 25 个汉字,最好不设副标题。中、英文题名含义应一致。

2.2 作者署名 作者应具备以下条件:(1)参与选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性

理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理也不宜列为作者。作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议的书面证明。所有作者的单位名称(包括科室)及邮政编码脚注于文题下方。作者从事专业应与稿件内容一致,特殊情况应做出说明。

2.3 摘要 论著类需附中、英文结构式摘要,摘要必须包括目的、方法、结果(应给出主要数据、检验值)及结论 4 部分,各部分冠以相应的标题,一般 400 个汉字。综述需附中、英文指示性摘要,一般 200 个汉字。英文摘要前需列出英文题名、作者姓名(汉语拼音,姓和名字的首字母大写,汉字名中间不加连字符)、第一作者单位名称、所在城市名、邮政编码和国名。作者应全部列出;不属同一单位时,在第一作者姓名右上角加“*”,同时在单位名称首字母左上角加“*”,例如:Lin Xianyan*, Wu Jianping, Qin Jiong.* Department of Pediatrics, First Hospital, Peking University, Beijing 100034, China。通信作者以“Corresponding author”表示。

2.4 关键词 论文需标引 3~8 个关键词。请尽量使用中国医学科学院医学信息研究所翻译的最新版本《医学主题词表(MeSH)》和中国中医科学院中医信息研究所编写的《中医药学主题词表》内所列的词。必要时,可采用习惯用的专业术语(自由词),并排列于最后。关键词中的英文缩写应按 MeSH 还原为全称。各词之间用分号(;)隔开。

2.5 临床试验注册号 逐步实施临床试验注册制度,注册号应是从 WHO 认证的一级临床试验注册中心获得的全球唯一的注册号。以“临床试验注册”(Trial registration)为标题,写出注册机构名称和注册号。

2.6 正文层次 用阿拉伯数字表示层次序号,如 1、1.1、1.1.1……序号顶格,段落内连排的序号用(1)(2)(3)……。

2.7 医学伦理问题及知情同意 须遵循医学伦理基本原则。当论文的主体是以人为研究对象时,作者应说明其遵循的程序是否符合人体试验伦理委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准。必须提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中),并注明受试对象或其亲属是否签署知情同意书。当论文主体以动物为研究对象时,需说明是否遵循了单位和国家有关实验动物管理和使用的规定,如获得审查批准,应提交实验动物伦理审查委员会审批文件和批准文号。

2.8 统计学 (1)统计学符号:按 GB/T 3358.1—2009《统计学词汇及符号第 1 部分:一般统计术语与用于概率的术语》的有关规定书写,统计符号一律用斜体。(2)资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达服从或近似服从正态分布的计量资料,用 $M(Q_1, Q_3)$ 表达呈偏态分布的计量资料或生存时间资料;用频数和构成比(%)表达计数资料或等级资料。(3)统计学分析方法选择:对于服从或近似服从正态分布的计量资料,可采用 t 检验、方差分析等统计方法;对于呈偏态分布的计量资料,可采用秩和检验;若考虑协变量的影响,可采用协方差分析。对计数资料可采用卡方检验或秩和检验,有分层因素或其他影响因素时,可采用 CMH 卡方检验。对生存时间资料可采用生存分析。分析指标之间的相关性时,可采用单因素相关分析。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型;对具有重复实验数据检验回归分析资料,可采用重复测量资料分析方法,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多因素分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。对于诊断试验可采用一致性分析、ROC 曲线分析。(4)统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应描述为对比组之间的差异有统计学意义,而不应描述为对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计分析方法的具体名称、检验具体值(如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等); P 值为 0.000 时应写为 $P < 0.001$ 而不写 $P = 0.000$ 。当涉及总体参数估计(如总体均数、总体率、RR 值、OR 值、HR 值等)时,在给出显著性检验结果(统计量、 P 值)的同时,给出 95% 置信区间(95%CI)。

2.9 医学名词术语 应使用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词,暂未公布者可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》《医学主题词注释字顺表》《中医药主题词表》中的主题词。药物名称应使用中国药典委员会编写的最新版《中国药典》《中国药品通用名称》中的名称,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名名的体征、病名、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“'s”,例如:Babinski 征。

2.10 缩略语 题名一般不用缩略语。在摘要及正文中首次出现缩略语时应给出其中文全称,在圆括号内写出缩略语,如室性心动过速(室速),急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)。不超过 4 个汉字的名词一般不使用缩

略语,以免影响文章的可读性。英文缩略语不拆开转行。

2.11 表和图 每个表、图应有序号和言简意赅的中、英文题目。本刊采用三横线表(顶线、表头线及底线),若有合计或统计学处理(如 F 值、 P 值等),则在该项上面加 1 条分界细横线;要合理安排纵标目和横标目,并将数据的含义表达清楚;表内数据要求同一指标保留的小数位数相同,一般按标准差的 $1/3$ 确定有效位数。图不宜过大,最大宽度半栏图不超过 7.5 cm,通栏图不超过 17.0 cm,高与宽的比例应掌握在 5:7 左右。线条图用制图软件绘制,图的类型应与资料性质匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则。照片图要求有良好的清晰度和对比度。图中需标注的符号(包括箭头)请直接标在图片上。若刊用人像,应征得本人的书面同意,并遮盖其能被辨认出系何人的部位。大体标本照片在图内应有尺度标记。组织(病理)学照片要求注明染色方法和放大倍数。引用已发表的图须注明出处,并附版权所有人同意使用该图的书面材料。

2.12 计量单位 执行 GB 3100—1993、GB/T 3101-3102—1993《量和单位》中有关量、单位和符号的规定及其书写规则并以单位符号表示,具体使用参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(北京:人民军医出版社)。量的符号一律用斜体字。

2.13 数字 执行 GB/T 15835—2011《出版物上数字用法》。公历世纪、年代、年、月、日、时刻和计数、计量均用阿拉伯数字。小数点前或后 ≥ 4 位数字时,每 3 位一组,组间空 $1/4$ 个汉字空,如:“71329.47656”应写成“71 329.476 56”。但序数词和年份、页数、部队番号、仪表型号、标准号不分节。百分数的范围和偏差,前一个数字的百分符号不能省略,如:5%~95%不能写成 5~95%, $(50.2\pm 0.6)\%$ 不能写成 $50.2\pm 0.6\%$ 。附带尺寸单位的数值相乘,按下列方式书写:4 cm $\times$ 3 cm $\times$ 5 cm,不能写成 $4\times 3\times 5\text{ cm}^3$ 。

2.14 利益冲突声明 投稿时作者需提交利益冲突公开声明,具体说明各种经济的和非经济的利益关系。作者对所提供的利益冲突公开声明的真实性负责,通信作者负责利益冲突公开声明表的签署。若所有作者认为不存在实际的或潜在的利益冲突,应在文末声明“所有作者声明无利益冲突”,置于参考文献前。

2.15 作者贡献声明 原创性论著必须提供作者贡献声明,声明中写明每位作者对研究的计划、实施和报告做了哪些具体工作。如直接参与(酝酿和设计试/实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据),文章撰写(起草文章、对文章的知识性内容作批评性审阅),工作支持(统计分析、获取研究经费、技术或材料支持、指导、支持性贡献)。著录于正文末、参考文献前。

2.16 参考文献 按 GB/T 7714—2025《信息与文献 参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出。参考文献中的作者列出第 1~3 名,超过 3 名时,后加“等”或其他与之相应的文字。外文期刊名称用缩写,以 Index Medicus 的格式为准;中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页。期刊文献未尽量加注数字对象标识符(digital object identifier,DOI)。引用参考文献必须由作者与其原文核对无误。尽量引用近期国内外有影响的期刊,如包括本刊在内的“中国科技核心期刊”的文献。举例:

期刊文献

- [1] 刘岩岩,薛天娇,张媛媛,等. T 淋巴细胞亚群、白介素 6 表达与艾滋病合并中重度肺孢子菌肺炎患者预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2025, 24(10): 1160-1165. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.10.002.
- [2] Shishehbor MH, Dua A, Powell RJ, et al. Two-year outcomes after transcatheter arterialization of the deep veins[J]. N Engl J Med, 2025, 393(17): 1751-1753. DOI: 10.1056/NEJMc2507935.

图书文献

- [3] 朱文青. 心导管消融治疗[M]//王吉耀,葛均波,邹和建. 实用内科学. 16 版. 北京:人民卫生出版社, 2022: 818-820.
- [4] Bonow RO. Guidelines for infective endocarditis[M]//Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, et al. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Science, 2011: 1558-1560.

报纸文献

- [5] 余茂强. 从脾肾论治肌肉减少症[N]. 中国中医药报, 2026-01-09(5).