



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

热烈庆祝第九个中国医师节

铸魂强基 德高技精

目 次

指南与共识

《2026 美国物理医学与康复学会指南声明·富血小板血浆

治疗膝骨关节炎》解读 夏迪 谷金玉 薛磊 897

心血管疾病专题

P 波峰值时间、R 波峰值时间联合 V1-V3 转移指数对心房颤动

患者射频消融术后复发的预测价值

..... 蒲明玉 郑曦 何茵 熊挺淋 901

外周血 UCN2、CCL3 水平与心律失常性心肌病

合并心力衰竭患者预后的相关性分析

..... 常彩莲 史岩 马延海 李宝坤 吴静 906

基于血清 MFAP4、FBN1、TFAM 水平探讨芪苈强心胶囊辅治

慢性心力衰竭的疗效及机制 侯维娜 史苏娜 刘欢欢 郭自力 912

心脏 Tei 指数、血清 ROCK1、Fibulin-5 联合对先天性心脏病患者

并发肺动脉高压的诊断价值 徐冠一 陈凌霄 陈丽 王霄芳 918

血清 8-iso-PGF2 α 、C5a 联合评估儿童心肌炎心肌损伤

及预后的价值 孙晶 杨蕊华 孙晔 刘丽华 崔涛 923

基于决策曲线分析血清 CCL2、PDK4、YY1 对急诊重症

肺炎患儿并发心肌损害的预测价值

..... 余凯 吴雄 张永军 沈明 李瑶 曹宣兰 928

脑血管疾病专题

CT 灌注参数联合血清 ATF4、YWHAG 对脑卒中后

认知功能障碍的评估价值

..... 白玉倩 薛照亭 白如玉 魏杜冰 田甜 934

阿利西尤单抗在老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症中的

应用及对神经功能和预后的影响

..... 陈彦军 孙博 张龙兴 孔瑜 吴雪梅 939

血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平变化与急性脑出血患者神经功能缺损程度的 关系及对预后的影响.....	曾瑞锚	印健	吴光辉	沈建城	945				
血清 Sestrin2、STC1 对高血压基底节区脑出血患者微创穿刺引流术后预后的 预测价值	刘红彬	顾永仕	刘欢	叶勇强	951				
论著·临床									
颈动脉校正流动时间联合桡动脉阻力指数对感染性休克患者液体复苏结局的预测价值	高航	李晨辉	李绒绒	陈恬璐	蒋伟	957			
重度颅脑外伤患者血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平及对短期预后的预测价值	朱岳峰	郭翔	陈健	田春雷		962			
血浆 STAMBP、TCN2 在癫痫持续状态患儿中的表达及临床意义	赵建法	乔莉霞	朱甜	蒋鹏	王修锁	968			
单孔胸腔镜下肺段切除术治疗非小细胞肺癌患者的疗效及对疼痛介质水平、短期预后的影响	王贵刚	董跃华	魏玉磊	杜晖	杨燕君	974			
甲状腺乳头状癌中 KDM1A、POSTN 表达与肿瘤干性基因的相关性及临床意义	王嵘嵘	王光庆	肖大树	朱楠	汤淑婷	980			
喉癌组织 LAG3、FGL1 表达水平与免疫检查点分子的相关性及预后价值研究	姬敏干	梁勇军	刘少飞	袁国丽	袁浩展	986			
论著·基础									
积雪草苷调节 Ras/Raf/Mek/Erk 信号通路对脑胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭的影响	杨娇	扈玉华	徐跃峤	卢文鹏	周川	玉壮	王曼	何堃宇	992
肺络病论坛									
基于肺之“气络-气道-血络”协同视角的肺功能实现机制探讨	韩宁馨	李雅文	贾振华						1000
罕见见病例									
胎儿颈部巨大水囊瘤合并发育不良 1 例并文献复习	徐静	王艳琴	张丽	曹迪					1004
综 述									
心脏脂肪瘤诊断与治疗研究进展	董维凯	吕智康	刘梦	王强					1006
营养、药物联合运动干预在老年肌少症治疗中的临床研究进展	黎浩天	何茜							1010
腰椎融合术后邻椎病的危险因素及预防策略研究进展	陈洁鑫	尚任	厉晓龙						1016
PTPN11 基因在肿瘤中的作用及研究进展	文欣	朱红倩							1020
作者·编者·读者									973、985

期刊基本参数: CN13-1316/R * 2002 * m * A4 * 128 * zh * P * ¥ 20.00 * 1 500 * 24 * 2026-08

本期责任编辑: 高明远 英文编辑: 马晓海

CHINESE JOURNAL OF DIFFICULT AND COMPLICATED CASES

Monthly Established in June 2002 Volume 25, Number 8 18 August, 2026

Responsible Institution

National Health Commission of
the People's Republic of China

Sponsor

Chinese Medical Doctor Association

Editing

Editorial Board of Chinese Journal of Difficult
and Complicated Cases

Adviser

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

Honorary Editor-in-Chief

Wu Yiling

Editor-in-Chief

Jia Zhenhua

Managing Director

Ma Zhi

Publishing

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

Printing

Shijiazhuang Dewenlin Printing House

Overseas Distributor

China International Book
Trading Corporation
Code No. M6888

Overseas Price

\$ 20.00 per issue; \$ 240.00 a year

CSSN

ISSN 1671-6450 CN 13-1316/R

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

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

CONTENTS

Cardiovascular Disease

The predictive value of P-wave peak time, R-wave peak time combined

**with V1-V3 transition index for recurrence in patients with atrial
fibrillation after radiofrequency ablation**

..... Pu Mingyu, Zheng Xi, He Lin, et al 901

Analysis of the relationship between peripheral blood UCN2 and CCL3

**levels and the prognosis of patients with arrhythmogenic
cardiomyopathy complicated with heart failure**

..... Chang Cailian, Shi Yan, Ma Yanhai, et al 906

Efficacy and mechanism of *Qili Qiangxin* Capsule in the treatment of

**chronic heart failure: An investigation based on serum MFAP4,
FBN1, and TFAM levels**

..... Hou Weina, Shi Suna, Liu Huanhuan, et al 912

The diagnostic value of the combination of cardiac Tei index, serum ROCK1,

**and Fibulin-5 for complicated pulmonary arterial hypertension
in patients with congenital heart disease**

..... Xu Guanyi, Chen Lingxiao, Chen Li, et al 918

Serum 8-iso-PGF2 α and C5a joint evaluation of myocardial injury

and prognosis in children with myocarditis

..... Sun Jing, Yang Ruihua, Sun Ye, et al 923

The predictive value of serum CCL2, PDK4, and YY1 for myocardial

damage in children with severe emergency pneumonia based

on decision curve analysis Yu Kai, Wu Xiong, Zhang Yongjun, et al 928

Cerebrovascular Disease

The evaluation value of CT perfusion parameters combined with serum

ATF4 and YWHAG for post-stroke cognitive impairment

..... Bai Yuqian, Xue Zhaoqing, Bai Ruyi, et al 934

Application of alirocumab in elderly patients with cerebral infarction

**complicated by hyperlipidemia intolerant to statins, and its
impact on neurological function and prognosis**

..... Chen Yanjun, Sun Bo, Zhang Longxing, et al 939

The relationship between changes in serum LRRK2, SMAD3, and PGE2 levels and the degree of neurological deficits in patients with acute cerebral hemorrhage and their impact on prognosis	Zeng Ruimao, Yin Jian, Wu Guanghui,et al	945
The predictive value of serum Sestrin2 and STC1 for the prognosis of patients with hypertensive basal ganglia hemorrhage after minimally invasive puncture and drainage	Liu Hongbin, Gu Yongshi, Liu Huan,et al	951
Original Artical: Clinical Research		
Predictive value of carotid corrected flow time combined with radial artery resistance index for fluid resuscitation outcomes in patients with septic shock	Gao Hang, Li Chenhui, Li Rongrong,et al	957
The levels of serum HDAC4 and ADAMTS-4 in patients with severe traumatic brain injury and their predictive value for short-term prognosis	Zhu Yuefeng, Guo Xiang, Chen Jian,et al	962
Expression and clinical significance of plasma STAMBP and TCN2 in children with status epilepticus	Zhao Jianfa, Qiao Lixia, Zhu Tian,et al	968
Efficacy of single-port thoracoscopic segmentectomy for non-small cell lung cancer patients and its effects on pain mediator levels and short-term outcomes	Wang Guigang, Dong Yuehua, Wei Yulei,et al	974
The expression of KDM1A, POSTN in thyroid carcinoma and their correlation with tumor stem genes and clinical significance	Wang Rongrong, Wang Guangqing, Xiao Dashu,et al	980
Study on the correlation of LAG3, FGL1 expression levels and immune checkpoint molecules in laryngeal cancer tissue and prognostic value	Ji Mingan, Liang Yongjun, Liu Shaofei,et al	986
Original Article: Basic Research		
The effects of asiaticoside on the proliferation, migration and invasion of glioma cells by regulating the Ras/Raf/Mek/Erk signaling pathway	Yang Jiao, Hu Yuhua, Xu Yueqiao,et al	992
Pulmonary Collateral Disease Forum		
Mechanism of lung function realization from the collaborative perspective of lung "Qi Collaterals-Airway-Blood Collaterals"	Han Ningxin, Li Yawen, Jia Zhenhua	1000
Rare Case Report		
Giant fetal neck cystic hygroma: A case report and literature review	Xu Jing, Wang Yanqin, Zhang Li,et al	1004
Review		
Research progress on siagnosis and treatment of xardiac lipoma	Dong Weikai, Lyu Zhikang, Liu Meng,et al	1006
Clinical research progress of combined nutrition, medication and exercise intervention in the treatment of sarcopenia in the elderly	Li Haotian, He Qian	1010
Research progress on risk factors and prevention strategies for adjacent segment disease after lumbar fusion surgery	Chen Jiexin, Shang Ren, Li Xiaolong	1016
The role and research progress of the PTPN11 gene in tumors	Wen Xin, Zhu Hongqian	1020

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.001

指南与共识

《2026 美国物理医学与康复学会指南声明·富血小板血浆治疗膝骨关节炎》解读

夏迪,谷金玉,薛磊

基金项目:北京市自然科学基金青年项目(7244503)

作者单位:100091 北京,中国中医科学院西苑医院创伤骨科

通信作者:薛磊,E-mail:xuel_82@163.com



【关键词】 富血小板血浆;膝骨关节炎;指南解读

【中图分类号】 R684.3 【文献标识码】 A

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一类慢性疾病,其病理过程包括软骨退化、滑膜组织炎性反应、软骨下骨的异常重塑以及关节微环境内稳态的持续破坏,OA最常发的部位在膝关节,即膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)^[1-2]。一项高质量 Meta 分析显示,2013—2023 年中国人群 KOA 总体患病率约为 28.0%,女性患病率高于男性,且随年龄增长明显升高^[3]。近年来,关节内注射凭借其操作简便、针对性强、全身不良反应少等优点,逐渐成为 KOA 保守治疗的重要组成部分,常用药物为糖皮质激素、透明质酸和富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)等^[4-5]。

PRP 作为一种骨科生物制剂,在减轻关节炎症反应、缓解疼痛、改善关节功能等方面疗效显著,但目前仍存在较多争议与空白。基于临床需求,美国物理医学与康复学会(the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation, AAPM&R)发布了《2026 美国物理医学与康复学会指南声明·富血小板血浆治疗膝骨关节炎》(下称 2026 指南)^[6],旨在综合考量现有证据的优劣与局限,并结合专家意见弥补证据空白,指导 PRP 在 KOA 患者中的规范应用。

AAPM&R 生物制剂工作组基于现有最佳证据与专家意见,制定了膝骨关节炎患者富血小板血浆应用的临床指南。由 11 名专家组成技术专家小组,检索 2010 年 12 月—2025 年 6 月 PubMed 文献,采用 SORT 分级评估证据质量,以 85% 共识阈值形成推荐。最终提出 5 项基于 A/B 级证据的推荐措施及 11 项最佳实践声明,以指导临床决策。虽然中国输血协会临床输血管理专业委员会等于 2022 年发布了自体单采富血小板血浆关节腔注射治疗膝骨关节

炎的专家共识(下称 2022 指南)^[7],但目前我国 PRP 的技术标准化程度及使用率仍然较低。为协助临床医师正确选择 PRP 治疗,造福更多的 KOA 患者,本团队参照 2022 指南对 2026 指南进行了深入解读及探讨。

1 指南内容分析

1.1 患者管理

1.1.1 患者选择:AAPM&R 总结了目前的临床研究,发现有多项高质量的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)显示,对于以胫骨内侧、外侧间室为主的轻中度 KOA(K-L 分级 2~4 级)患者,经保守治疗无效后,注射 PRP 可在短期内获得疼痛与功能方面的改善,但是尚无证据证明 PRP 用于重度 KOA 患者的疗效。然而在 2022 指南中明确表示,虽然 PRP 对于重度 KOA 患者的疗效较轻中度 KOA 患者差,但连续多次注射后仍可改善或维持严重、难治性 KOA 的功能评分。

1.1.2 疗效的人口学影响因素:在目前的 RCT 中,均未纳入 75~80 岁及以上的老年人,由此也无法评估 PRP 对老年人 KOA 的临床疗效,但专家意见认为,轻中度 KOA 患者可以忽略年龄因素,早期注射即可获得更好的疗效。日本有一项研究发现,在 20~49 岁的健康志愿者中,血小板源性生长因子-BB 与胰岛素样生长因子-1 会随着年龄的增长而下降,这一变化可能会对 PRP 的临床疗效产生影响^[8]。但有更高证据等级的观察性队列研究发现,PRP 治疗 KOA 可使疼痛与功能短期改善,与性别、年龄、体质量指数及病程无关,但疾病程度更轻的患者疗效更佳^[9]。AAPM&R 也建议对 KOA 患者可以尽早行 PRP 治疗。

1.1.3 禁忌证:同其他关节腔注射一样,感染仍然是 PRP 注射的绝对禁忌证。虽然 PRP 中的生长因子可能会对肿瘤产生影响,但目前仍未将肿瘤列为绝对禁忌证,且目前 PRP 已应用于乳腺癌重建患者的移植物愈合、化疗静脉通路装置或活检部位的伤口愈合等^[10-11]。因此,2026 指南也建议对活动性恶性肿瘤或肿瘤缓解期的患者,予 PRP 注射前应咨询肿瘤科医生,2022 指南也同样将恶性肿瘤列为相对禁忌证。同时,虽然糖尿病、甲状腺疾病、心血管疾病、风湿免疫病、血液病或肿瘤科药物可能会影响疗效,但仍不是 PRP 注射的绝对禁忌证。

1.1.4 术前管理:虽然尚无研究证明运动、烟酒、饮食等因素会对 PRP 治疗 KOA 的疗效产生影响,但已有研究明确表明,这些因素会影响 PRP 的质量,例如吸烟会导致 PRP 中的血小板计数减少、高强度运动会提高 PRP 中的血小板计数和转化生长因子- β 的浓度、咖啡因会降低血小板活化^[12-14]。因此也建议将运动、戒烟酒、调整饮食纳入术前管理。另外,2026 指南根据专家意见和临床前研究,建议要在 PRP 注射前 1 周停用非甾体抗炎药及抗血小板药物。

1.2 PRP 给药 为直观汇总 KOA 患者 PRP 治疗的相关诊疗规范与关键点,整合新旧临床指南核心观点,清晰、系统地呈现 PRP 给药治疗的临床应用准则,为临床规范化开展 PRP 治疗工作提供直观的参考依据,本团队采用 BioGDP 工具^[15] (<https://biogdp.com>) 绘制流程图,见图 1。

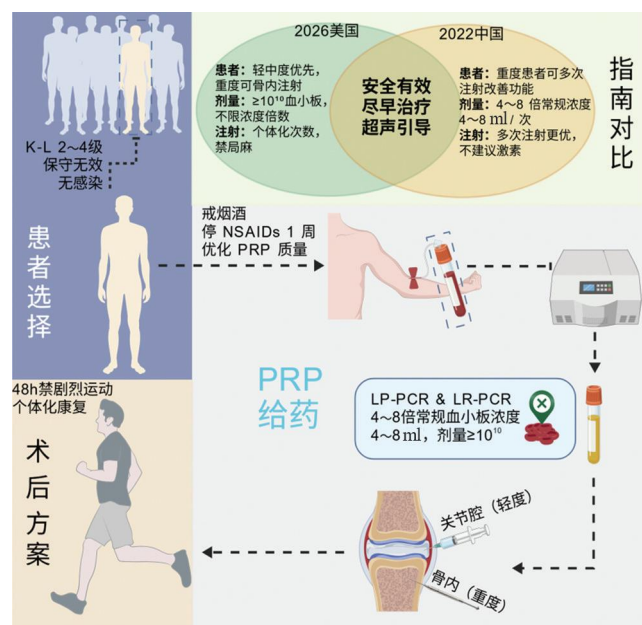


图 1 PRP 治疗 KOA 操作流程

1.2.1 PRP 选择:根据 PRP 中白细胞浓度,可分为贫白细胞(leukocyte poor, LP)PRP 和富白细胞(leukocyte rich, LR)PRP,但是现有的研究发现,无论 PRP 中是否含有白细胞,均不会对疗效产生影响。多年来,LP-PRP 与 LR-PRP 治疗 KOA 的长期疗效与短期局部不良反应方面的证据存在矛盾,且早期文献支持 LP-PCR 更有助于长期缓解疼痛、改善功能,且减少注射后的疼痛和肿胀,但差异仍不显著。故在 2026 指南中,也未对 2 种 PRP 的优劣进行评价,均建议用于 KOA 的治疗。

相较而言,即便目前 PRP 中白细胞的作用存在争议,2022 指南依旧考虑到白细胞可能会引起急性炎症反应、增加滑膜细胞死亡风险等因素,推荐使用 LP-PRP。

1.2.2 血小板剂量:虽然血小板是 PRP 中的主要作用成分,但是其治疗 KOA 的最佳浓度与剂量尚不确定。目前我国已形成了明确的 PRP 制备技术专家共识,共识明确表示,PRP 中血小板浓度应为患者基础血小板浓度的 4~8 倍^[16]。2026 指南虽未对血小板浓度进行规定,但为改善 KOA 的长期疗效,推荐总血小板剂量应至少 10^{10} ,2022 指南也推荐每次 PRP 注射的体积应为 4~8 ml。故在注射前,可对 PRP 进行血常规分析,并通过浓度、剂量、体积等 3 个方面进行质量评价和综合考量。

1.2.3 红细胞混入:由于关节内发生出血后,溶血过程中会释放血红素,进而导致软骨细胞凋亡和促炎介质水平升高,故虽然没有证据能够证明 PRP 注射后会因红细胞导致膝关节结构发生改变,2026 指南仍建议在关节腔注射 PRP 时,尽量减少红细胞混入,避免关节腔积血导致的负面影响。2022 指南同样将红细胞水平严格控制在 $3.2 \times 10^{10}/L$ 以下。

1.2.4 注射次数与频率:现有的 RCT 中,对于 PRP 注射次数的研究呈现出了完全矛盾的结果,同样,对于最佳时机和频率的研究也尚不清楚。故 2026 指南也建议在首次 PRP 注射后,可综合患者反应、注射后疼痛及功能改善等因素进行个体化评估,决定是否进行后续注射。值得注意的是,多次关节腔注射 PRP 并无明确禁忌证和已知弊端。2022 指南中则推荐每疗程 3~4 次,注射间隔为 1~2 周,对于严重 KOA 患者,可适当增加注射次数。

1.2.5 超声引导:在目前临床中,骨科医生进行关节腔注射时往往通过体表定位确定穿刺点,并通过回抽判断针头是否抵达关节腔。然而,对于临床经验不足

的医生来说,凭借体表标志引导进行穿刺存在一定难度,失败率较高,且不易判断关节腔内积液残留量。超声引导一方面可以大大提高穿刺的成功率,且可以最大程度地抽吸出关节腔中所有积液,减少促炎细胞和细胞因子,避免稀释 PRP 注射剂。

1.2.6 联合注射治疗:根据现有临床实践,透明质酸及细胞类治疗(如微片段化脂肪组织、骨髓浓缩物)与 PRP 序贯关节腔内注射在膝骨关节炎患者中总体安全可行,但尚未确定最优联合方案。联合治疗是否较单一 PRP 治疗具有额外获益,仍需高质量、大样本的随机对照试验加以验证。若临床中采用联合注射策略,可考虑与 PRP 序贯使用。即便如此,PRP 会诱导细胞增殖,但皮质类固醇激素和局部麻醉剂会抑制细胞增殖,进而部分或完全抑制 PRP 的治疗作用。因此,2022 指南不建议将此类药物注射入患者关节腔。甚至因为局麻药的软骨毒性会对健康细胞产生不良影响,2026 指南建议关节腔内 PRP 注射时避免使用局麻药。

1.2.7 重度 KOA 骨内 PRP 应用:某些重度 KOA 的患者,膝关节磁共振可明确证实其软骨下骨髓存在水肿,但 PRP 关节腔内注射主要作用部位分布在滑膜和浅层软骨。近年来,骨内注射技术得到发展,可通过软骨下骨板直接将 PRP 注射至软骨下骨。目前有临床研究证实,PRP 骨内注射可显著缓解 KOA 患者疼痛并改善功能,总体安全性好^[17]。但由于骨内注射难度较

高,该操作的固有风险仍不可忽视。2026 指南也建议,对于磁共振证实 KOA 累及软骨下骨时,可考虑由通过专业培训的医生进行 PRP 骨内-关节腔联合注射。

1.3 术后方案 即便 PRP 注射治疗 KOA 疗效客观,但 2026 指南中仍明确推荐多模式联合治疗。在术后治疗方面,2026 指南推荐可以参照其他 KOA 注射剂,基于患者术前水平、目标与期望个体化定制最佳管理方案。2022 指南推荐在完成 PRP 注射后 48 h 内应该避免剧烈活动,或者在康复医师或治疗师的指导下进行活动。

1.4 知情同意 PRP 注射作为一项侵入性操作,在治疗前必须对患者进行宣教及知情同意,过程中须对风险、费用、预期疗效等进行沟通。PRP 注射总体安全性高,暂无严重的不良反应报告,常见的不良反应有注射后短暂疼痛、肿胀与炎性反应。即便目前我国部分城市或省份已将 PRP 注射纳入医保,但在大多数地区仍为自费项目,且费用不等。对于轻中度 KOA 患者,PRP 可能会有助于功能的提升和疼痛的缓解,但不一定会出现软骨再生等结构改变。同时须向患者交代其他替代的治疗方案以供患者选择。

2 核心要点总结

为清晰呈现 AAPM&R 2026 指南要点,并从多维度比较其与 2022 指南的核心差异,现将关键内容对比总结如下,见表 1、表 2。

表 1 AAPM&R 2026 指南核心推荐要点

推荐类型	关键内容
A 级推荐	①轻中度 KOA 保守无效者用 PRP;②重度伴骨髓水肿可行骨内+关节腔联合注射
B 级推荐	①LR/LP-PRP 均可使用;②总血小板≥10 ¹⁰ ;③首次注射后个体化决定后续注射
最佳实践	①尽早治疗;②超声引导;③术前 1 周停非甾体抗炎药;④避免关节内局部麻醉;⑤减少红细胞混入

表 2 AAPM&R 2026 指南与中国 2022 指南核心差异对比

对比维度	2026 指南(美国)	2022 指南(中国)
证据等级	5 项 A/B 级推荐+11 项最佳实践	专家共识为主,无统一分级
适用人群	轻中度 KOA(K-L 2~4 级),重度证据不足	轻中度优先,重度可多次注射
白细胞 PRP	LR/LP 等效,不偏倚	强烈推荐贫白细胞(LP-PRP)
血小板标准	总剂量≥10 ¹⁰ ,不限倍数	浓度 4~8 倍,(1 000~1 800)×10 ⁹ /L
红细胞限制	尽量减少混入	严格≤3.2×10 ¹⁰ /L
注射疗程	个体化,无固定次数	3~4 次/疗程,间隔 1~2 周
超声引导	强烈推荐	建议使用,未强制
术前停药	术前 1 周停非甾体抗炎药/抗血小板药物	建议停药,未明确时长
骨内注射	重度伴骨髓水肿可联合	未提及
PRP 贮存	无明确标准	-80℃≤6 个月

3 未来研究展望

时至今日, KOA 仍然是一种致残性高、花费巨大的疾病, 且患病率仍存在上升趋势。PRP 注射治疗的出现为 KOA 患者带来了新的希望, 在患者选择得当、剂量充足的情况下, 可以表现出明显的疗效。但目前对 PRP 的研究仍有较大空白, 未来研究方向可包括以下几点: (1) 明确与临床疗效相关的 PRP 关键介质剂量范围。PRP 作为血液提取物, 成分较为复杂, 可以通过一系列系统研究确定其血小板、生长因子及抗炎介质等作用成分的有效剂量区间, 避免剂量不足或过高, 提高 PRP 疗效的稳定性与可重复性, 指导临床精准治疗。(2) PRP 中白细胞含量对疗效的影响及作用机制。当前研究中对 LP-PRP 与 LR-PRP 的研究不足, 且存在一定争议, 现在亟待研究阐明两者在炎症调控、修复信号差异中的具体作用机制, 明确白细胞含量与疗效、不良反应之间的相关性。(3) 明确 PRP 制剂的血小板最低有效剂量阈值并开展研究。目前研究中, 对 PRP 发挥作用的血小板最低剂量尚无定论, 即便是在指南中, 也仅建议浓度在 10^{10} 以上。故下一步应基于阈值开展标准化的临床研究, 统一应用方案。(4) 从结构、功能和分子终点层面评估 PRP 对病情的改善情况。目前 PRP 注射治疗 KOA 的疗程、频率等尚无明确的结论, 已有的研究也呈现出了“一次性注射”与“多次注射”的相反倾向。因此需要结合软骨/骨结构、关节功能、验证分子等多个层面对疗效进行综合评价, 确定相关治疗方案, 优化长期管理策略。

参考文献

- [1] Allen KD, Thoma LM, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2022, 30 (2) : 184-195. DOI: 10.1016/j.joca.2021.04.020.
- [2] Bortoluzzi A, Furini F, Scirè CA. Osteoarthritis and its management- Epidemiology, nutritional aspects and environmental factors [J]. *Autoimmunity Reviews*, 2018, 17 (11) : 1097-1104. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.06.002.
- [3] Chen X, Shao C, Li L, et al. Prevalence of knee osteoarthritis in the Chinese population, 2013-2023: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2025, 20 (1) : 916. DOI: 10.1186/s13018-025-06270-5.
- [4] Chen T, Chen W, Xu T, et al. Osteoarthritis: Epidemiology, pathogenesis, and treatment [J]. *MedComm (2020)*, 2026, 7 (4) : e70727. DOI: 10.1002/mco2.70727.
- [5] Cowman AW, Tang JN, Deng J, et al. Current and emerging therapies for knee osteoarthritis: From conventional approaches to machine learning and stem cell innovations [J]. *Regenerative Therapy*, 2026, 32: 101106. DOI: 10.1016/j.reth.2026.101106.
- [6] Borg-Stein J, Jayaram P, Colorado BS, et al. AAPM&R guidance

- statement on platelet rich plasma for knee osteoarthritis [J]. *PM & R*, 2026. DOI: 10.1002/pmrj.70144.
- [7] 中国输血协会临床输血管理专业委员会. 自体单采富血小板血浆关节腔注射治疗膝关节炎的专家共识 [J]. *中国输血杂志*, 2022, 35 (12) : 1187-1194. DOI: 10.13303/j. cjbt. issn. 1004-549x. 2022.12.001.
- [8] Taniguchi Y, Yoshioka T, Sugaya H, et al. Growth factor levels in leukocyte-poor platelet-rich plasma and correlations with donor age, gender, and platelets in the Japanese population [J]. *Journal of Experimental Orthopaedics*, 2019, 6 (1) : 4. DOI: 10.1186/s40634-019-0175-7.
- [9] Sun S, Hsu C, Lin H, et al. A single intraarticular platelet-rich plasma improves pain and function for patients with early knee osteoarthritis: Analyses by radiographic severity and age [J]. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 2022, 35 (1) : 93-102. DOI: 10.3233/BMR-200193.
- [10] Gentile P, Di Pasquali C, Bocchini I, et al. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma [J]. *Surgical innovation*, 2013, 20 (4) : 370-376. DOI: 10.1177/1553350612458544.
- [11] Eichler C, ünner J, Thangarajah F, et al. Platelet-rich plasma (PRP) in oncological patients: long-term oncological outcome analysis of the treatment of subcutaneous venous access device scars in 89 breast cancer patients [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2022, 306 (4) : 1171-1176. DOI: 10.1007/s00404-022-06416-4.
- [12] Baria M, Barker T, Durgam S, et al. Microfragmented adipose tissue is equivalent to platelet-rich plasma for knee osteoarthritis at 12 months posttreatment: A randomized controlled trial [J]. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 2024, 12 (3) : 971838972. DOI: 10.1177/23259671241233916.
- [13] Karaborklu Argut S, Celik D, Naci Ergin ON, et al. Factors affecting the features of platelet-rich plasma in patients with knee osteoarthritis [J]. *Acta Orthopaedica Et Traumatologica Turcica*, 2023, 57 (4) : 148-153. DOI: 10.5152/j.aott.2023.22077.
- [14] Kuffler DP. Variables affecting the potential efficacy of PRP in providing chronic pain relief [J]. *Journal of Pain Research*, 2018, 12: 109-116. DOI: 10.2147/JPR.S190065.
- [15] Jiang S, Li H, Zhang L, et al. Generic Diagramming Platform (GDP): A comprehensive database of high-quality biomedical graphics [J]. *Nucleic Acids Research*, 2025, 53 (D1) : D1670-D1676. DOI: 10.1093/nar/gkae973.
- [16] 单桂秋, 施琳颖, 李艳辉, 等. 自体富血小板血浆制备技术专家共识 [J]. *中国输血杂志*, 2021, 34 (7) : 677-683. DOI: 10.13303/j. cjbt. issn. 1004-549x. 2021.07.001.
- [17] Patel S, Rajnish RK, Baburaj V, et al. Intraosseous infiltration of platelet-rich plasma for knee osteoarthritis: A systematic review of literature and limited Meta-analysis [J]. *Indian Journal of Orthopaedics*, 2022, 56 (11) : 1847-1857. DOI: 10.1007/s43465-022-00737-x.

(收稿日期: 2026-05-20)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.002

心血管疾病专题

P 波峰值时间、R 波峰值时间联合 V1-V3 转移指数对心房颤动患者射频消融术后复发的预测价值

蒲明玉, 郑曦, 何茜, 熊挺淋



基金项目: 四川省医学科技创新研究会 2024 年科学研究项目 (YCH-KY-YCZD2024-140)

作者单位: 637000 四川南充, 首都医科大学附属北京安贞医院南充医院(南充市中心医院)心血管内科

通信作者: 熊挺淋, E-mail: xiongtlinglin@163.com

【摘要】目的 探讨 P 波峰值时间(PWPT)、R 波峰值时间(RWPT)联合 V1-V3 转移指数(V1-V3 TI)对心房颤动(AF)患者射频消融术后复发的预测价值。方法 回顾性选取 2022 年 2 月—2025 年 1 月在首都医科大学附属北京安贞医院南充医院心血管内科接受射频消融术治疗的 AF 患者 130 例作为研究对象,根据术后随访 12 个月的复发情况分为复发组 42 例和未复发组 88 例;再根据复发时间将复发组分为早发亚组 18 例和晚发亚组 24 例。采用心电图机检测并计算患者术前 PWPT、RWPT 及 V1-V3 TI;多因素 Logistic 回归分析 AF 患者术后复发的影响因素;采用相对危险度分析不同 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 水平与 AF 患者术后复发的关系;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 单独及联合检测对 AF 患者术后复发的预测价值。结果 复发组 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 水平均高于未复发组($t/P=11.811/<0.001$, $9.868/<0.001$, $8.945/<0.001$);早发亚组 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 均高于晚发亚组($t/P=12.345/<0.001$, $11.876/<0.001$, $13.567/<0.001$)。年龄大、高血压、持续性心房颤动、心房颤动病程长、左心房房内径(LAD)大、脑钠肽(BNP)升高、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)升高、PWPT 延长、RWPT 延长、V1-V3 TI 升高是 AF 患者射频消融术后复发的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.046(1.008\sim1.085)$ 、 $1.703(1.056\sim2.748)$ 、 $2.201(1.234\sim3.932)$ 、 $1.025(1.013\sim1.037)$ 、 $2.678(1.432\sim4.998)$ 、 $2.345(1.213\sim4.532)$ 、 $1.107(1.064\sim1.152)$ 、 $3.125(1.789\sim5.482)$ 、 $2.896(1.567\sim5.354)$ 、 $3.452(1.987\sim6.013)$]。LVEF 高是独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.949(0.925\sim0.974)$]。相对危险度分析显示, PWPT、RWPT、V1-V3 TI 高水平 AF 患者射频消融术后复发风险分别是低水平患者的 1.796 倍、1.841 倍、1.910 倍($\chi^2/P=7.654/0.006$, $6.892/0.009$, $8.321/0.004$)。PWPT、RWPT、V1-V3 TI 单独及三者联合预测 AF 患者射频消融术后复发的曲线下面积(AUC)分别为 0.826、0.798、0.835、0.942,三者联合预测的 AUC 大于各指标单独检测($Z/P=3.567/0.001$, $3.892/0.001$, $3.415/0.001$)。结论 PWPT 长、RWPT 长、V1-V3 TI 高是 AF 患者射频消融术后复发的独立危险因素,三者联合检测对术后复发具有更高的预测价值,可为临床风险分层及个体化干预提供依据。

【关键词】 心房颤动;射频消融术;复发;P 波峰值时间;R 波峰值时间;V1-V3 转移指数;预测价值

【中图分类号】 R541.7⁺5 【文献标识码】 A

The predictive value of P-wave peak time, R-wave peak time combined with V1-V3 transition index for recurrence in patients with atrial fibrillation after radiofrequency ablation Pu Mingyu, Zheng Xi, He Lin, Xiong Tinglin. Nanchong Hospital Affiliated to Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Sichuan, Nanchong 637000, China

Funding program: 2024 Scientific Research Project of Sichuan Medical Science and Technology Innovation Research Association (YCH-KY-YCZD2024-140)

Corresponding author: Xiong Tinglin, E-mail: xiongtlinglin@163.com

Corresponding author: Xiong Tinglin, E-mail: xiongtlinglin@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the predictive value of P-wave peak time (PWPT), R-wave peak time (RWPT) combined with the V1-V3 transition index (V1-V3 TI) for recurrence in patients with atrial fibrillation (AF) after radiofrequency ablation, providing a reference for early clinical identification of patients at high risk of recurrence. **Methods** A total of 130 AF patients who underwent radiofrequency ablation in the Department of Cardiovascular Medicine, Nanchong Hospital of Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, from February 2022 to January 2025 were enrolled and followed up for 12 months. According to the recurrence outcome, patients were divided into a recurrence group (42 cases) and a non-recurrence group (88 cases). Preoperative PWPT, RWPT, and V1-V3 TI were measured using an electrocardiograph. Clinical data and serum biomarker levels were compared between the two groups. Multivariate logistic regression was used to identify inde-

pendent risk factors for postoperative recurrence; relative risks were calculated to analyze the association between different indicator levels and recurrence; and receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed to evaluate the predictive value of each indicator alone and in combination. **Results** The levels of PWPT, RWPT, and V1-V3 TI in the recurrence group were significantly higher than those in the non-recurrence group ($t=11.811, 9.868, 8.945$, respectively; all $P<0.001$). The levels of PWPT, RWPT, and V1-V3 TI in the early-recurrence subgroup were significantly higher than those in the late-recurrence subgroup ($t=12.345, 11.876, 13.567$, respectively; all $P<0.001$). Age, history of hypertension, type of AF, duration of AF, and hs-CRP showed no statistically significant differences in multivariate analysis (all $P>0.05$). Enlarged left atrial diameter (LAD), elevated BNP, prolonged PWPT, prolonged RWPT, and elevated V1-V3 TI were independent risk factors for recurrence after radiofrequency ablation in AF patients [OR(95% CI)=2.678 (1.432–4.998), 2.345 (1.213–4.532), 3.125 (1.789–5.482), 2.896 (1.567–5.354), 3.452 (1.987–6.013)], whereas higher left ventricular ejection fraction (LVEF) was a protective factor [OR(95% CI)=0.949 (0.925–0.974)]. Relative risk analysis showed that the postoperative recurrence risks for patients with high levels of PWPT, RWPT, and V1-V3 TI were 1.796, 1.841, and 1.910 times higher, respectively, compared to those with low levels ($\chi^2/P=7.654/0.006, 6.892/0.009, 8.321/0.004$). ROC curve analysis revealed that the area under the curve (AUC) for PWPT, RWPT, V1-V3 TI alone, and their combination for predicting recurrence after radiofrequency ablation in AF patients were 0.826, 0.798, 0.835, and 0.942, respectively. The combined model demonstrated significantly better predictive performance than any single indicator ($Z/P=3.567/0.001, 3.892/0.001, 3.415/0.001$). **Conclusion** Prolonged PWPT, prolonged RWPT, and elevated V1-V3 TI are independent risk factors for recurrence after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. The combined detection of these three parameters has higher predictive value for postoperative recurrence, providing a basis for clinical risk stratification and individualized intervention.

【Key words】 Atrial fibrillation; Radiofrequency ablation; Recurrence; P-wave peak time; R-wave peak time; V1-V3 transition index; Predictive value

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是常见的室上性快速性心律失常,发病率随年龄增长而升高,可导致血栓栓塞、心力衰竭等严重并发症,显著增加致死率和病死率^[1]。射频消融术是心房颤动的一线根治性治疗,但术后复发率仍达 20%~40%,严重影响患者预后^[2-3]。术前精准识别高复发风险人群至关重要。心电图检查操作简便、无创且可重复性强,在心血管预后评估中应用广泛。P 波峰值时间(P-wave peak time, PWPT)反映心房除极同步性,其延长与心房结构及电重构相关,可能影响术后窦律维持^[4];R 波峰值时间(R-wave peak time, RWPT)反映心室除极异常,与冠心病等疾病严重程度相关,可能参与心律失常发生^[5];V1-V3 转移指数(V1-V3 transfer index, V1-V3 TI)是新型心电图指标,其异常提示心室电活动紊乱,可能影响心房颤动复发风险^[6]。目前,上述指标单独预测价值已有初步探索,但三者联合检测的预测价值尚不明确。本研究通过分析 AF 患者射频消融术前的 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 及临床指标,探讨其对术后复发的预测价值,以期临床提供更精准的风险评估工具,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2022 年 2 月—2025 年 1 月在首都医科大学附属北京安贞医院南充医院心血管内科接受射频消融术治疗的 AF 患者 130 例作为研究

对象,根据术后随访 12 个月的复发情况分为复发组 42 例和未复发组 88 例。与未复发组比较,复发组年龄大,高血压及持续性心房颤动比例高,心房颤动病程长,左心房内径(LAD)、脑钠肽(BNP)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平高,左心室射血分数(LVEF)低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);2 组其他临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准(202508663),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《心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021)》^[7]中的心房颤动诊断标准,经心电图或动态心电图确诊;②首次接受射频消融术治疗,手术方式为肺静脉隔离术和/或左心房基质改良术;③年龄 18~75 岁。(2)排除标准:①合并严重器质性心脏病如严重心力衰竭、心肌病、先天性心脏病等;②术前存在心肌梗死、严重心律失常如室性心动过速、心室颤动等;③肝肾功能严重不全、凝血功能障碍;④急性感染、自身免疫性疾病;⑤心电图资料不全或无法准确测量相关指标;⑥随访资料缺失。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 检测:患者术前均行 12 导联心电图检查(日本光电 ECG-1350P),走纸速度 25 mm/s,增益 10 mm/mV。由 2 名经验丰富的心电图医师采用盲法测量相关指标,取平均值作为最终结果。

表 1 未复发组与复发组 AF 患者临床资料比较

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

项 目		未复发组 (<i>n</i> = 88)	复发组 (<i>n</i> = 42)	<i>t</i> /χ ² 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	48(54.55)	21(50.00)	0.236	0.627
	女	40(45.45)	21(50.00)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		58.42 ± 7.95	62.35 ± 8.76	2.550	0.012
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)		24.35 ± 3.12	24.89 ± 3.45	0.892	0.374
吸烟史[例(%)]		22(25.00)	16(38.10)	2.357	0.125
饮酒史[例(%)]		18(20.45)	14(33.33)	2.541	0.111
高血压[例(%)]		35(39.77)	25(59.52)	4.463	0.035
糖尿病[例(%)]		18(20.45)	11(26.19)	0.540	0.463
冠心病[例(%)]		12(13.64)	7(16.67)	0.209	0.647
心房颤动类型	阵发性	65(73.86)	22(52.38)	5.927	0.015
[例(%)]	持续性	23(26.14)	20(47.62)		
心房颤动病程($\bar{x} \pm s$, 月)		18.45 ± 8.76	25.67 ± 10.34	4.142	<0.001
LAD($\bar{x} \pm s$, mm)		38.56 ± 4.23	42.89 ± 5.12	5.092	<0.001
LVEF($\bar{x} \pm s$, %)		62.35 ± 5.42	58.46 ± 6.13	3.667	<0.001
BNP($\bar{x} \pm s$, ng/L)		125.67 ± 45.32	189.78 ± 56.45	6.954	<0.001
hs-CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)		8.76 ± 3.21	13.45 ± 4.56	6.765	0.002

(1) PWPT:测量 P 波起点至 P 波峰值的时间,选取Ⅱ导联 P 波形态最清晰者进行测量,单位为 ms;(2) RWPT:测量 QRS 波起点至 R 波峰值的时间,选取 V5 导联进行测量,单位为 ms;(3) V1-V3 TI:计算 V1、V2、V3 导联 R 波振幅与 S 波振幅的比值之和,即(R_{V1}/S_{V1}) + (R_{V2}/S_{V2}) + (R_{V3}/S_{V3})^[8]。

1.3.2 随访方法:术后通过门诊复查、电话随访等方式进行为期 12 个月的随访,记录患者是否出现复发及复发时间。本研究初始纳入患者 144 例,随访期间共失访 14 例,失访率 9.72%。失访原因包括:患者自行中断随访(5 例)、联系方式变更无法取得有效联系(6 例)、因其他系统严重疾病转至外院治疗后退出现随访(3 例),最终 130 例完成 12 个月完整随访。

1.3.3 复发评估及分组:分别于术后 1、3、6、12 个月对患者进行心电图或动态心电图检查,若患者在术后 3 个月(空白期后)发现持续时间达到或超过 30 s 的心房颤动、心房扑动或房性心动过速,则视为复发^[9]。根据复发时间将复发组分为早发亚组 18 例(术后 3~6 个月复发)和晚发亚组 24 例(术后 7~12 个月复发)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件对数据进行分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用χ²检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;多因素 Logistic 回归分析 AF 患者术后复发的影响因素;采用相对危险度分析不同 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 水平与 AF 患者术后复发的关系;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 PWPT、

RWPT、V1-V3 TI 单独及联合检测对 AF 患者术后复发的预测价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 水平比较 复发组 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 水平均高于未复发组,差异有统计学意义(*P* < 0.01),见表 2。

表 2 未复发组与复发组 AF 患者 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of PWPT, RWPT, and V1-V3 TI levels between the non-recurrence group and recurrence group

组 别	例数	PWPT(ms)	RWPT(ms)	V1-V3 TI
未复发组	88	118.45 ± 15.67	45.32 ± 8.76	1.89 ± 0.45
复发组	42	156.78 ± 20.34	62.45 ± 10.23	2.78 ± 0.67
<i>t</i> 值		11.811	9.868	8.945
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 亚组 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 比较 早发亚组 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 均高于晚发亚组,差异有统计学意义(*P* < 0.01),见表 3。

表 3 早发亚组与晚发亚组 AF 术后复发患者 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of electrocardiogram indicators between early-onset subgroup and late-onset subgroup of recurrence patients

组 别	例数	PWPT(ms)	RWPT(ms)	V1-V3 TI
早发亚组	18	168.95 ± 22.45	68.76 ± 11.34	3.05 ± 0.72
晚发亚组	24	148.67 ± 18.76	57.89 ± 9.87	2.56 ± 0.58
<i>t</i> 值		12.345	11.876	13.567
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析 AF 患者术后复发的影响因素 以 AF 患者射频消融术后复发为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 *P* < 0.05 项目(连续变量,原值代入)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:年龄大、高血压、持续性心房颤动、心房颤动病程长、LAD 大、BNP 升高、hs-CRP 升高、PWPT 延长、RWPT 延长、V1-V3 TI 升高是 AF 患者射频消融术后复发的独立危险因素,LVEF 高是独立保护因素(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),见表 4。

2.4 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 单独及联合检测对 AF 患者术后复发的预测价值 绘制 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 单独及联合预测 AF 患者射频消融术后复发的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:PWPT、RWPT、V1-V3 TI 单独及三者联合预测 AF 患

者射频消融术后复发的 AUC 分别为 0.826、0.798、0.835、0.942,三者联合预测的 AUC 大于各指标单独检测($Z/P=3.567/0.001$ 、 $3.892/0.001$ 、 $3.415/0.001$),见表 5、图 1。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 AF 患者术后复发的影响因素
Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for recurrence after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄大	0.045	0.019	2.351	0.020	1.046	1.008~1.085
高血压	0.532	0.243	4.826	0.028	1.703	1.056~2.748
持续性心房颤动	0.789	0.265	5.678	0.017	2.201	1.234~3.932
心房颤动病程长	0.025	0.006	3.987	<0.001	1.025	1.013~1.037
LAD 大	0.987	0.356	7.654	0.006	2.678	1.432~4.998
LVEF 高	-0.052	0.013	3.872	0.001	0.949	0.925~0.974
BNP 高	0.853	0.334	6.543	0.011	2.345	1.213~4.532
hs-CRP 高	0.102	0.020	4.987	0.002	1.107	1.064~1.152
PWPT 长	1.138	0.325	12.367	<0.001	3.125	1.789~5.482
RWPT 长	1.063	0.342	9.782	0.002	2.896	1.567~5.354
V1-V3 TI 高	1.239	0.318	15.234	<0.001	3.452	1.987~6.013

表 5 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 单独及联合检测对 AF 患者术后复发的预测价值

Tab.5 Comparison of the value of PWPT, RWPT, and V1-V3 TI in predicting the recurrence of atrial fibrillation after radio-frequency ablation in patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
PWPT	135.67 ms	0.826	0.754~0.885	0.833	0.761	0.594
RWPT	56.89 ms	0.798	0.723~0.862	0.786	0.739	0.525
V1-V3 TI	2.45	0.835	0.765~0.893	0.857	0.750	0.607
三者联合		0.942	0.898~0.971	0.881	0.909	0.790

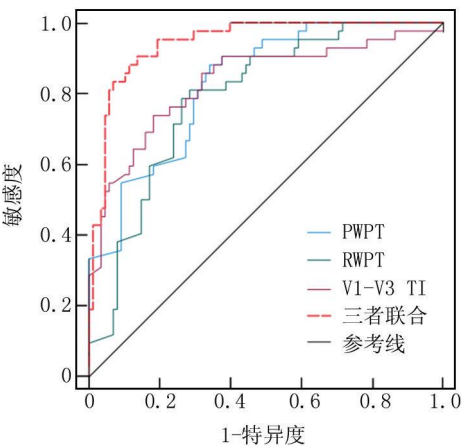


图 1 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 预测 AF 患者射频消融术后复发的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for PWPT, RWPT, and V1V3 TI in predicting the recurrence of AF after radiofrequency ablation in patients

2.5 不同 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 水平对 AF 患者射频消融术后复发的相对危险度分析 以 ROC 曲线分析得出的 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 截断值为界,将 AF 患者分为高水平组($\geq$ 截断值)和低水平组($<$ 截断值)。相对危险度分析显示,PWPT、RWPT、V1-V3 TI 高水平 AF 患者射频消融术后复发风险分别是低水平患者的 1.796 倍、1.841 倍、1.910 倍,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 6。

表 6 不同 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 水平对 AF 患者射频消融术后复发的相对危险度分析

Tab.6 Analysis of the relative risk of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation in patients with different PWPT, RWPT, and V1-V3 TI levels

指 标	未复发组 (n=88)	复发组 (n=42)	相对 危险度	95%CI	χ^2 值	P 值
PWPT			1.796	1.234~2.567	7.654	0.006
高水平	35(39.77)	30(71.43)				
低水平	53(60.23)	12(28.57)				
RWPT			1.841	1.178~2.435	6.892	0.009
高水平	33(37.50)	29(69.05)				
低水平	55(62.50)	13(30.95)				
V1-V3 TI			1.910	1.289~2.654	8.321	0.004
高水平	34(38.64)	31(73.81)				
低水平	54(61.36)	11(26.19)				

3 讨 论

房颤射频消融术后复发的机制复杂,与心房电重构、结构重构、炎性反应、自主神经功能紊乱等多种因素相关^[10-11]。术前准确评估复发风险是优化治疗策略、改善患者预后的关键。本研究通过分析 130 例 AF 患者的临床资料及心电图指标,探讨了 PWPT、RWPT、V1-V3 TI 对射频消融术后复发的预测价值,为临床风险评估提供了新的思路。

P 波峰值时间是反映心房除极同步性的敏感指标,其延长与心房肌纤维化、心房扩大导致的电传导延迟相关^[12]。AF 患者存在明显的心房电重构和结构重构,心房肌细胞排列紊乱、纤维化程度增加,导致心房内电活动传导不均一,PWPT 延长^[13]。本研究中,复发组 PWPT 水平显著高于未复发组,且 PWPT 延长是术后复发的独立危险因素,提示 PWPT 延长反映了更为严重的心房电重构,即使射频消融术隔离了肺静脉等触发灶,心房内异常电活动的基质仍存在,易致心房颤动复发。R 波峰值时间反映心室除极的速度和同步性,其异常与心肌缺血、心肌纤维化、心室重构等密切相关^[14]。研究表明 RWPT 延长可预测冠心病患者的不良心血管事件^[15]。本研究发现复发组 RWPT 水平

显著高于未复发组,且是术后复发的独立危险因素。其机制可能为 AF 患者常合并心室重构或心肌缺血,导致心室除极延迟、RWPT 延长;而心室电活动异常可通过影响心房负荷或自主神经功能,间接促进心房颤动复发^[16]。此外,RWPT 延长也可能反映心脏整体电生理环境的不稳定,为心房颤动复发提供条件。V1-V3 转移指数是基于 V1-V3 导联 R/S 比值的新指标,最初用于鉴别左、右心室流出道室性心律失常。正常时 V1-V3 导联 R/S 比值逐渐增大,V1-V3 TI 处于相对稳定范围;心室电活动异常时可致 R/S 比值分布改变、V1-V3 TI 异常升高。本研究中复发组 V1-V3 TI 水平显著高于未复发组,且是术后复发的独立危险因素,提示 V1-V3 TI 异常可能与心房颤动术后复发相关,推测其机制为 V1-V3 TI 升高反映心室电重构,而心室电重构可通过心室-心房相互作用影响心房电生理特性和结构,进而增加心房颤动复发风险^[17]。

本研究通过相对危险度分析发现,PWPT、RWPT、V1-V3 TI 高水平患者的术后复发风险分别是低水平患者的 1.796 倍、1.841 倍、1.910 倍,进一步证实了这 3 个指标与心房颤动术后复发的密切关系。ROC 曲线分析显示,三者联合检测的 AUC 高达 0.942,显著优于各指标单独检测,且具有较高的敏感度和特异度,提示联合检测可更全面地反映 AF 患者的电生理异常和结构重构程度,提高对术后复发的预测准确性。此外,本研究还发现 LAD 增大、BNP 升高也是心房颤动射频消融术后复发的独立危险因素。左心房扩大是心房颤动结构重构的重要表现,可导致心房电活动不稳定,增加复发风险^[18];BNP 作为反映心功能的重要指标,其升高提示心房压力增加、心功能受损,与心房颤动复发密切相关,这与既往研究结果一致^[19-20]。

4 结 论

综上所述,PWPT 延长、RWPT 延长、V1-V3 TI 升高是 AF 患者射频消融术后复发的独立危险因素,三者联合检测对术后复发具有较高的预测价值,可为临床早期识别高复发风险患者、制定个体化治疗方案提供重要参考。本研究存在一定局限性,首先,为单中心回顾性研究,样本量相对有限,可能存在选择偏倚;其次,未探讨指标之间的相互作用机制;最后,随访时间仅为 12 个月,长期预测价值仍需进一步验证。未来将开展多中心、大样本量的前瞻性研究,深入探讨各指标的作用机制,并延长随访时间,以提高研究结果的可靠性和推广价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

蒲明玉:研究设计、数据分析、论文撰写及修改;郑曦:实施试验过程、数据收集与整理;何茜:方案设计、质控及随访;熊挺淋:总体指导、统计把关、审校定稿

参考文献

- [1] 马会华,闫奎坡,刘刚,等.1990~2021 年心房颤动/扑动流行病学及其危险因素分析:基于 2021 年中国全球疾病负担研究与孟德尔随机化研究的系统分析[J].南方医科大学学报,2025,45(10):2182-2190.DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2025.10.14.
- [2] 张颖,李晶晶,刘恩香,等.阵发性心房颤动患者血清 HMGB1、MYL4 与射频消融术后复发的相关性研究[J].临床和实验医学杂志,2025,24(10):1028-1032.DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2025.10.006.
- [3] 程珊珊,裴存新,胡敏.左心房超声参数与经导管射频消融术后心房颤动复发的相关性[J].中国超声医学杂志,2025,41(4):418-421.DOI:10.3969/j.issn.1002-0101.2025.04.017.
- [4] 杜幸,张永军.心血管病患者的 P 波峰值时间与阵发性房颤的相关性研究[J].南通大学学报:医学版,2024,44(5):411-415.DOI:10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2024.05.002.
- [5] 别玥玥,张燕,汪杰,等.R 波峰值时间与 ACS 患者冠状动脉病变严重程度的关系[J].心血管康复医学杂志,2022,31(2):142-147.DOI:10.3969/j.issn.1008-0074.2022.02.03.
- [6] Kepez A, Yildirim C, Gulsen K, et al. Time to first nadir of the QRS complex in aVR/time to first nadir of the QRS complex in aVL: A novel method for distinguishing left from right outflow tract premature ventricular complexes(PVCs) with precordial transition in V3[J]. J Electrocardiol, 2025, 88: 153831. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2024.153831.
- [7] 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会,中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会.心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021)[J].中华心律失常学杂志,2022,26(1):15-88. DOI:10.3760/cma.j.cn113859-20211224-00264.
- [8] Zhao L, Li R, Zhang J, et al. S-R index in V1/V3 serves as a novel criterion to discriminate idiopathic premature ventricular contractions originating from posteroseptal right ventricular outflow tract versus right coronary cusp[J]. J Electrocardiol, 2022, 70:7-12. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2021.11.030.
- [9] 张梓桑,王腾,叶斐,等.术前外周血淋巴细胞 $\beta 3$ 肾上腺素受体表达水平对心房颤动射频消融术后复发的预测价值研究[J].重庆医学,2025,54(11):2605-2611.DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.11.021.
- [10] 毛建云,张明婷,席建芬,等.基于 WGCNA 法探讨房颤射频消融术后复发的机制[J].心脏杂志,2025,37(4):410-419.DOI:10.12125/j.chj.202403036.
- [11] 郑晓波,樊静静,仲琳,等.血压水平影响房颤射频消融术后的复发[J].内科急危重症杂志,2023,29(3):203-207,235. DOI:10.11768/nkjwzzzz20230307.
- [12] 周丹,何雅,杨康,等.P 波指数与 STEMI 患者 PCI 术后新发心房颤动的相关性[J].中国循证心血管医学杂志,2025,17(9):1077-1080,1094. DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2025.09.11.

(下转 911 页)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.003

心血管疾病专题

外周血 UCN2、CCL3 水平与心律失常性心肌病合并心力衰竭患者预后的相关性分析

常彩莲, 史岩, 马延海, 李宝坤, 吴静



基金项目: 青海省科技计划项目(2022-ZJ-729)

作者单位: 810000 青海省西宁市第一人民医院心血管内科

通信作者: 史岩, E-mail: 282430504@qq.com

【摘要】目的 探讨外周血尿皮质素 2 (UCN2)、趋化因子 CC 基序配体 3 (CCL3) 水平与心律失常性心肌病 (ACM) 合并心力衰竭 (HF) 患者预后的关系, 并分析二者对患者预后的预测价值。**方法** 选取 2020 年 1 月—2024 年 1 月青海省西宁市第一人民医院心血管内科收治的 ACM 合并 HF 患者 118 例为 HF 组和未合并 HF 的 ACM 患者 118 例为非 HF 组。根据纽约心脏病协会 (NYHA) 分级, 将 HF 组患者分为 II ~ III 级亚组 69 例和 IV 级亚组 49 例; 根据随访 1 年内预后情况 (失访 1 例), 将 HF 组患者分为预后不良亚组 57 例和预后良好亚组 60 例。应用酶联免疫吸附试验检测外周血 UCN2、CCL3 水平; 使用多因素 Logistic 回归分析 ACM 合并 HF 患者预后不良的影响因素; 应用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析外周血 UCN2、CCL3 水平预测 ACM 合并 HF 患者预后不良的价值。**结果** HF 组外周血 UCN2、CCL3 水平高于非 HF 组 ($t/P=11.632/<0.001$, $12.678/<0.001$); IV 级亚组外周血 UCN2、CCL3 水平高于 II ~ III 级亚组 ($t/P=7.276/<0.001$, $6.326/<0.001$); 预后不良亚组 NYHA 分级 IV 级、LVEF<30% 占比及 NT-proBNP、UCN2、CCL3 水平均高于预后良好亚组 ($\chi^2/t/P=9.246/0.002$, $9.404/0.002$, $7.006/<0.001$, $8.836/<0.001$, $9.963/<0.001$); LVEF<30%、UCN2 高、CCL3 高是 ACM 合并 HF 患者预后不良的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=2.044(1.221\sim3.423)$ 、 $1.362(1.031\sim1.799)$ 、 $1.115(1.005\sim1.237)$]; 外周血 UCN2、CCL3 水平单独及二者联合预测 ACM 合并 HF 患者预后不良的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.818、0.812、0.910, 二者联合预测的 AUC 高于其各自单独预测的 AUC ($Z/P=2.285/0.003$, $2.128/0.005$)。**结论** ACM 合并 HF 患者外周血 UCN2、CCL3 水平升高与 HF 及不良预后密切相关, 联合检测二者对患者预后具有重要的预测价值。

【关键词】 心律失常性心肌病; 心力衰竭; 尿皮质素 2; 趋化因子 CC 基序配体 3; 预后**【中图分类号】** R542.2; R541.6**【文献标识码】** A

Analysis of the relationship between peripheral blood UCN2 and CCL3 levels and the prognosis of patients with arrhythmogenic cardiomyopathy complicated with heart failure Chang Cailian, Shi Yan, Ma Yanhai, Li Baokun, Wu Jing. Department of Cardiovascular Medicine, The First People's Hospital of Xining, Qinghai, Xining 810000, China
Funding program: Qinghai Provincial Science and Technology Program Project (2022-ZJ-729)
Corresponding author: Shi Yan, E-mail: 282430504@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the association of peripheral blood urocortin-2 (UCN2) and chemokine CC motif ligand 3 (CCL3) levels with prognosis in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) complicated by heart failure (HF), and to evaluate their predictive value for adverse outcomes. **Methods** A total of 118 patients with ACM complicated by HF hospitalized in the Department of Cardiovascular Medicine, Xining First People's Hospital, Qinghai Province, from January 2020 to January 2024 were enrolled as the HF group, and 118 ACM patients without HF were selected as the control group. According to baseline New York Heart Association (NYHA) classification, patients in the HF group were divided into class II - III ($n=69$) and class IV ($n=49$) subgroups. Based on 1-year follow-up outcomes, HF patients were further divided into a poor-prognosis subgroup ($n=57$) and a good-prognosis subgroup ($n=60$). Peripheral blood UCN2 and CCL3 levels were measured at admission. Multivariate logistic regression was used to identify factors associated with poor prognosis in ACM patients with HF. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the predictive value of UCN2 and CCL3 for adverse outcomes. **Results** Peripheral blood UCN2 and CCL3 levels were significantly higher in the HF group than in the non-HF group ($t/P=11.632/<0.001$, $12.678/<0.001$). Patients in the NYHA class IV subgroup had

significantly higher UCN2 and CCL3 levels than those in the class II - III subgroup ($t/P=7.276/<0.001$, $6.326/<0.001$). The poor-prognosis subgroup showed significantly higher UCN2 and CCL3 levels than the good-prognosis subgroup ($t/P=8.836/<0.001$, $9.963/<0.001$). Left ventricular ejection fraction (LVEF) $<30\%$, elevated UCN2, and elevated CCL3 were identified as independent risk factors for poor prognosis in ACM patients with HF [$OR(95\% CI)=2.044 (1.221-3.423)$, $1.362 (1.031-1.799)$, and $1.115 (1.005-1.237)$]. The AUCs of UCN2, CCL3, and their combination for predicting poor prognosis were 0.818, 0.812, and 0.910, respectively, with the combined model showing significantly superior predictive performance compared with either biomarker alone ($Z=2.285$, 2.128 ; $P=0.003$, 0.005). **Conclusion** Peripheral blood UCN2 and CCL3 levels are elevated in ACM patients with HF and are associated with HF progression and adverse outcomes. Combined detection of UCN2 and CCL3 provides important predictive value for prognosis.

【Key words】 Arrhythmogenic cardiomyopathy; Heart failure; Urocortin-2; Chemokine CC motif ligand 3; Prognosis

心律失常性心肌病(arrhythmogenic cardiomyopathy, ACM)是由持续性快速性心律失常直接导致的心肌重构与收缩功能障碍,约占不明原因心力衰竭(heart failure, HF)的 $10\% \sim 30\%$ ^[1-2],与其他类型心肌病相比,ACM 患者心肌损伤更重、病死率更高^[3]。目前,临床评估 ACM 合并 HF 患者预后主要依赖左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)及脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)等传统指标,但 LVEF 可能存在假性正常化,BNP 亦易受年龄、肾功能等多种因素干扰。因此,寻找新型、特异的生物标志物以精准预测预后具有重要临床意义。尿皮质素 2(urocortin 2, UCN2)属于促肾上腺皮质激素释放激素家族,在心血管系统中表达,可调节心功能与神经内分泌反应^[4]。研究显示,HF 患者外周血 UCN2 水平显著升高,且与 LVEF 下降相关^[5]。趋化因子 CC 基序配体 3(chemokine CC motif ligand 3, CCL3)主要由单核/淋巴细胞分泌,参与炎症反应与心肌纤维化过程^[6]。动物实验证实,HF 模型中 CCL3 水平升高,并促进心脏重塑^[7]。然而,UCN2 与 CCL3 在 ACM 合并 HF 患者中的表达水平及其与预后的关系,目前尚不明确。本研究通过检测 ACM 合并 HF 患者外周血 UCN2 与 CCL3 水平,分析其与患者预后的相关性,旨在为风险分层与治疗决策提供新的理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2024 年 1 月青海省西宁市第一人民医院心血管内科收治的 ACM 合并 HF 患者 118 例为 HF 组,男 69 例,女 49 例;年龄 $42 \sim 69 (54.94 \pm 10.29)$ 岁;心律失常类型:室性心动过速 62 例,室性早搏 42 例,房性早搏 14 例。根据纽约心脏病协会(NYHA)分级,将 HF 组患者分为 II ~ III 级亚组 69 例和 IV 级亚组 49 例。另选择同期收治的未合并 HF 的 ACM 患者 118 例为非 HF 组,男 65 例,女 53 例;年龄 $43 \sim 72 (53.81 \pm 10.56)$ 岁;心律失常类型:室性心动过速 62 例,室性早搏 42 例,房性早搏 14 例。HF 组

与非 HF 组性别、年龄、心律失常类型比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准(K202003),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合欧洲心脏病学会拟定的 ACM 诊断标准^[8];②符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[9]中 HF 的诊断标准;③ NYHA 心功能分级 $\geq$ II 级;④年龄 $18 \sim 80$ 岁。(2)排除标准:①合并扩张型心肌病、肥厚型心肌病等其他类型心肌病;②先天性心脏病、心包疾病、心肌炎、急性冠状动脉综合征、严重瓣膜病;③严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、自身免疫性疾病;④近 3 个月内接受过心脏移植、左心室辅助装置植入或参与其他干预性临床试验。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、基础疾病、心律失常类型、ACM 遗传史、ACM 病程、ACM 分型[致心律失常性右室心肌病(ARVC)、致心律失常性左室心肌病(ALVC)、双室型]、NYHA 分级、基线生命体征(静息心率、血压)、超声心动图结果[左心室舒张末期内径(LVEDd)、右心室舒张末期内径(RVEDd)、LVEF]以及实验室指标[血钾、血镁、血红蛋白(Hb)、白细胞计数(WBC)、白蛋白(Alb)、尿素氮(BUN)、N 末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)]。

1.3.2 外周血 UCN2、CCL3 水平检测:于所有患者入院 24 h 内(治疗前)采集空腹肘静脉血 3 ml,注入含乙二胺四乙酸(EDTA)的抗凝试管中,轻轻颠倒混匀后备检。应用酶联免疫吸附试验检测外周血 UCN2(上海抚生实业有限公司试剂盒,货号 FS-E10762)、CCL3(上海谷研实业有限公司试剂盒,货号 GY-EL00893)水平,实验操作严格遵循试剂盒说明书进行。于赛默飞世尔科技公司生产的 Multiskan FC 型酶标仪 480 nm(参考波长 630 nm)波长处,通过标准品绘制标准曲线,采用吸光度值计算样本 UCN2 和 CCL3 浓度。

1.3.3 随访情况:HF 组患者出院后(于 1、3、6、12 个月时)进行为期 1 年的规范化随访,采用门诊+电话随访相结合的模式,随访终点定义为发生全因死亡、恶性室性心律失常事件(持续性室性心动过速 ≥ 30 s 或需电复律终止、心室颤动、心脏骤停经抢救存活)或 HF 再入院(因 HF 症状急性加重需住院 ≥ 24 h)。符合上述任一事件者判定为预后不良,纳入预后不良亚组($n=57$);未发生上述事件者判定为预后良好,纳入预后良好亚组($n=60$)。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 29.0 版统计学软件分析数据。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;使用多因素 Logistic 回归分析 ACM 合并 HF 患者预后不良的影响因素;应用受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 UCN2、CCL3 水平预测 ACM 合并 HF 患者预后不良的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组外周血 UCN2、CCL3 水平比较 HF 组外周血 UCN2、CCL3 水平高于非 HF 组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 非 HF 组和 HF 组外周血 UCN2、CCL3 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab.1 Comparison of UCN2 and CCL3 levels in peripheral blood between the HF group and the non-HF group

组 别	例数	UCN2($\mu\text{g/L}$)	CCL3(ng/L)
非 HF 组	118	2.53 $\pm$ 0.71	2.63 $\pm$ 0.82
HF 组	118	4.06 $\pm$ 1.24	4.25 $\pm$ 1.12
t 值		11.632	12.678
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同心功能分级 ACM 合并 HF 患者外周血 UCN2、CCL3 水平比较 IV 级亚组外周血 UCN2、CCL3 水平高于 II ~ III 级亚组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 不同心功能分级 ACM 合并 HF 患者外周血 UCN2、CCL3 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of UCN2 and CCL3 levels in peripheral blood of patients with ACM combined with HF in different cardiac function grades

组 别	例数	UCN2($\mu\text{g/L}$)	CCL3(ng/L)
II ~ III 级亚组	69	3.73 $\pm$ 0.56	3.97 $\pm$ 0.50
IV 级亚组	49	4.52 $\pm$ 0.61	4.64 $\pm$ 0.65
t 值		7.276	6.326
P 值		<0.001	<0.001

2.3 不同预后 ACM 合并 HF 患者临床资料比较 118 例 ACM 合并 HF 患者随访期间失访 1 例,全因死亡 15 例,恶性室性心律失常事件 17 例(包括室性心动过速 8 例、心室颤动 5 例、心脏骤停经抢救存活 4 例),心力衰竭再入院 25 例。预后不良亚组 NYHA 分级 IV 级、LVEF<30%占比及 NT-proBNP、UCN2、CCL3 水平均高于预后良好亚组($P<0.01$),见表 3。

表 3 预后良好亚组与预后不良亚组临床资料比较
Tab.3 Comparison of clinical data between the good prognosis subgroup and the poor prognosis subgroup

项 目	预后良好亚组 ($n=60$)	预后不良亚组 ($n=57$)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]			0.021	0.885
男	35(58.33)	34(59.65)		
女	25(41.67)	23(40.35)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	54.29 $\pm$ 10.53	55.62 $\pm$ 11.26	0.659	0.511
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m^2)	22.93 $\pm$ 1.46	23.02 $\pm$ 1.35	0.346	0.730
吸烟史[例(%)]	17(28.33)	15(26.32)	0.060	0.807
饮酒史[例(%)]	13(21.67)	11(19.30)	0.101	0.751
基础疾病[例(%)]				
高血压	24(40.00)	23(40.35)	0.002	0.969
高脂血症	23(38.33)	20(35.09)	0.133	0.716
糖尿病	21(35.00)	19(33.33)	0.036	0.849
ACM 遗传史[例(%)]	29(48.33)	26(45.61)	0.087	0.768
心律失常类型[例(%)]			0.065	0.968
室性心动过速	32(53.33)	30(52.63)		
室性早搏	21(35.00)	21(36.84)		
房性早搏	7(11.67)	6(10.53)		
ACM 病程($\bar{x}\pm s$,年)	7.26 $\pm$ 2.13	7.32 $\pm$ 2.01	0.157	0.876
ACM 分型[例(%)]			0.147	0.929
ARVC	30(50.00)	28(49.12)		
ALVC	19(31.67)	17(29.82)		
双室型	11(18.33)	12(21.06)		
NYHA 分级[例(%)]			19.077	<0.001
II ~ III 级	47(78.33)	22(38.60)		
IV 级	13(21.67)	35(61.40)		
静息心率($\bar{x}\pm s$,次/min)	88.42 $\pm$ 10.73	89.35 $\pm$ 10.24	0.479	0.633
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	111.42 $\pm$ 15.46	112.05 $\pm$ 16.35	0.214	0.831
LVEDd($\bar{x}\pm s$,mm)	64.91 $\pm$ 5.72	65.32 $\pm$ 6.09	0.376	0.708
RVEDd($\bar{x}\pm s$,mm)	52.78 $\pm$ 4.06	53.02 $\pm$ 4.19	0.315	0.754
LVEF[例(%)]			9.404	0.002
<30%	23(38.33)	38(66.67)		
$\geq 30\%$	37(61.67)	19(33.33)		
血钾($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.50 $\pm$ 0.15	3.46 $\pm$ 0.12	1.588	0.115
血镁($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	0.82 $\pm$ 0.13	0.80 $\pm$ 0.10	0.930	0.355
Hb($\bar{x}\pm s$,g/L)	109.46 $\pm$ 7.17	108.35 $\pm$ 6.43	0.880	0.381
WBC($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	9.27 $\pm$ 2.08	9.35 $\pm$ 2.16	0.204	0.839
Alb($\bar{x}\pm s$,g/L)	36.81 $\pm$ 6.72	36.25 $\pm$ 6.09	0.472	0.638
BUN($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	6.33 $\pm$ 2.10	6.25 $\pm$ 2.01	0.210	0.834
NT-proBNP($\bar{x}\pm s$,ng/L)	516.43 $\pm$ 279.06	2926.46 $\pm$ 351.49	7.006	<0.001
UCN2($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	3.68 $\pm$ 0.49	4.53 $\pm$ 0.55	8.836	<0.001
CCL3($\bar{x}\pm s$,ng/L)	3.81 $\pm$ 0.47	4.79 $\pm$ 0.59	9.963	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 ACM 合并 HF 患者预后不良的影响因素 以 ACM 合并 HF 患者预后不良为因变量, 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: LVEF $<30\%$ 、UCN2 高、CCL3 高是 ACM 合并 HF 患者预后不良的独立危险因素($P<0.01$), 见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 ACM 合并 HF 患者预后不良的影响因素

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	3.952	1.782	4.918	<0.001	52.039	1.583~1 710.810
NYHA 分级Ⅳ级	0.213	0.196	1.181	0.532	1.238	0.843~1.817
LVEF $<30\%$	0.715	0.263	7.390	<0.001	2.044	1.221~3.423
NT-proBNP 高	0.184	0.173	1.131	0.635	1.202	0.856~1.687
UCN2 高	0.309	0.136	5.162	<0.001	1.362	1.031~1.799
CCL3 高	0.109	0.053	4.229	0.003	1.115	1.005~1.237

2.5 外周血 UCN2、CCL3 水平预测 ACM 合并 HF 患者预后不良的价值 绘制外周血 UCN2、CCL3 水平预测 ACM 合并 HF 患者预后不良的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: 外周血 UCN2、CCL3 水平单独及二者联合预测 ACM 合并 HF 患者预后不良的 AUC 分别为 0.818、0.812、0.910, 二者联合预测的 AUC 高于其各自单独预测的 AUC ($Z/P=2.285/0.003$ 、 $2.128/0.005$), 见表 5、图 1。

表 5 外周血 UCN2、CCL3 水平预测 ACM 合并 HF 患者预后不良的价值

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
UCN2	4.26 $\mu\text{g/L}$	0.818	0.736~0.884	0.772	0.833	0.605
CCL3	4.48 ng/L	0.812	0.730~0.878	0.790	0.883	0.673
二者联合		0.910	0.844~0.956	0.912	0.933	0.846

3 讨 论

ACM 是一种特殊类型的心肌病, 其核心特征是由持续性或频繁发作的快速性心律失常直接导致心脏结构和功能的异常, 心动过速的持续存在增加了心肌的耗氧量和能量需求, 干扰心肌细胞正常的钙离子循环, 损害心肌收缩力。心肌损伤触发肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统, 释放血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)、去甲肾上腺素等物质, 进一步激活转化生长因子- β (TGF- β)启动心肌纤维化途径, 另外, 坏

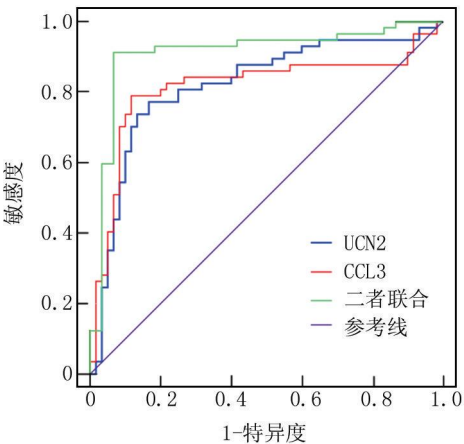


图 1 外周血 UCN2、CCL3 水平预测 ACM 合并 HF 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of UCN2 and CCL3 for predicting poor prognosis in patients with ACM complicated with HF

死心肌细胞释放损伤相关分子模式, 募集单核细胞、巨噬细胞等炎性细胞, 分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)等促炎因子, 加速心肌纤维化和心室扩张, 进而发生 HF^[10]。当 ACM 进展到合并 HF 阶段时, 患者活动耐量严重下降, 呼吸困难、乏力、水肿等症状更为严重, 发生恶性心律失常、心源性猝死及多器官功能衰竭的风险也显著增加, 给临床治疗也带来巨大挑战, 总体病死率较高^[11]。

近年来研究发现, 神经内分泌系统的异常激活是 ACM 合并 HF 病理进程的核心驱动力, 其通过直接心肌毒性作用加重心肌损伤, 导致电生理紊乱与心律失常恶化, 还可推动心肌纤维化, 加重容量负荷, 最终导致心功能进行性恶化, 显著增加不良结局风险^[12]。UCN2 是一种内源性神经肽, 在心肌组织中表达丰富, 机体应对缺血、缺氧、炎症反应等病理刺激时, UCN2 被激活, 通过促肾上腺皮质激素释放激素受体 2 (CRHR2) 激活血管内皮细胞释放一氧化氮, 扩张冠状动脉及外周血管, 降低外周阻力, 增加心肌组织灌注, 还通过 cAMP/PKA 通路增强心肌细胞钙转运, 改善心肌收缩功能^[13]。在神经内分泌调节中, UCN2 通过中枢和外周机制抑制交感神经放电和 RAAS, 减少去甲肾上腺素释放, 血管紧张素Ⅱ生成, 并降低醛固酮水平, 从而减轻心肌氧耗、水钠潴留和心肌纤维化^[14-15]。本研究发现, 在 ACM 合并 HF 患者中 UCN2 水平随着心功能分级的增加而升高, 这与既往研究报道结果一致, 该研究不仅证实 HF 患者血清 UCN2 水平升高, 还发现其与外周水肿程度、肝肿大及肺动脉高压显著相关, 提示过高的 UCN2 可能通过加重容量超负荷与肺

动脉高压,推动 HF 病程进展^[13]。UCN2 在 ACM 合并 HF 的潜在机制可能为:在 HF 早期或急性代偿期,UCN2 表达上调,通过增强心肌收缩力、降低心脏负荷,抑制交感神经和 RAAS 过度激活发挥代偿性保护作用,但是在持续严重的心力衰竭状态下,CRHR2 可能因长期暴露于高浓度配体而出现信号通路脱敏,此时尽管内源性 UCN2 持续升高,但因受体敏感性下降,导致其有益代偿机制的利用能力下降,其扩血管、正性肌力效应被 RAAS、交感神经的过度激活抵消,无法充分对抗 HF 进展与心功能恶化^[13]。因此,HF 程度越重的患者,UCN2 水平越高,形成病情进展-代偿不足-指标升高的恶性循环。本研究进一步回归分析证实高水平 UCN2 是 ACM 合并 HF 患者预后不良的危险因素,这一结果提示,UCN2 不仅可反映 ACM 合并 HF 患者的心功能损伤程度,更能作为评估预后的潜在生物标志物,为临床风险分层与治疗策略调整提供参考。

CCL3 属于 C-C 亚族趋化因子家族的关键成员,也称巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α),由活化的免疫细胞及心肌细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞等非免疫细胞在炎症反应、缺血、组织损伤等病理刺激下合成并释放,释放的 CCL3 通过结合 C-C 趋化因子受体1/C-C 趋化因子受体 5 (CCR1/CCR5) 招募和激活单核细胞、巨噬细胞、促炎 T 细胞等免疫细胞到达炎症反应或损伤部位,参与免疫防御、炎症反应、组织修复和重塑过程^[16]。动物研究显示,在主动脉搏狭窄小鼠模型中 CCL3 表达上调,并伴随心肌炎性细胞浸润,心脏功能受损,心肌肥大以及纤维化,表明 CCL3 可能通过介导炎症浸润-心肌肥厚-纤维化的级联反应,参与 HF 的病理进程^[17]。临床报道显示,慢性 HF 患者血清 CCL3 水平亦显著升高,且 CCL3 水平与 NYHA 分级呈显著正相关^[18]。本研究进一步揭示,ACM 合并 HF 患者外周血 CCL3 水平升高与 ACM 所致 HF 病情进展密切相关。分析潜在的机制为:首先,ACM 快速心律失常可直接导致心肌细胞缺血、钙超载及能量耗竭,释放损伤相关分子,激活 NF- κ B 通路,促使 CCL3 大量分泌。CCL3 通过结合免疫细胞表面的 CCR1/CCR5 受体,定向招募其浸润心肌组织,释放 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子,直接抑制心肌细胞钠通道、钾通道功能,延长动作电位时程、增加不应期离散度,形成心律失常折返环,进一步加重电生理不稳定,增加恶性心律失常及其相关死亡风险^[6]。其次,CCL3 可直接激活心肌成纤维细胞,通过丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶/转化生长因子- β /Smad 通路促进其增殖及 I 型、

III 型胶原合成,导致心肌间质纤维化,加速纤维组织替代正常心肌,引起心室壁僵硬增加、舒张功能减退,最终引发收缩功能障碍和心功能恶化,发生不良结局^[19]。

多因素 Logistic 回归分析显示,LVEF<30% 与 ACM 合并 HF 患者预后不良也有关,LVEF<30% 反映不可逆心室收缩功能损伤,广泛心肌纤维化、心肌细胞坏死及心肌重构的终末阶段,此时心肌收缩力严重衰减,每搏输出量显著下降,难以维持全身有效循环,且对正性肌力药物及心脏再同步化治疗的反应性极差,因此不良预后风险更大。ROC 分析显示 UCN2、CCL3 在 ACM 合并 HF 患者预后预测中具有较高的价值,联合预测效能进一步提升,临床可通过监测两者变化更精准地识别高风险患者群体,为风险分层提供量化依据,从而更好地指导临床治疗,改善患者结局。

4 结 论

综上所述,ACM 合并 HF 患者外周血 UCN2、CCL3 水平显著增高,高水平 UCN2、CCL3 与 HF 程度加重以及患者不良预后有关,联合 UCN2、CCL3 在 ACM 合并 HF 患者预后预测中具有较高的价值。本研究通过量化分析证实 UCN2、CCL3 与 ACM 合并 HF 患者预后的关系,为临床实现更精准的风险分层提供了新工具。然而也存在不足之处,本研究样本量较小且来自单一中心,可能存在选择偏倚,结果外推性需多中心前瞻性研究验证。另外,本研究仅通过临床数据验证 UCN2、CCL3 与 ACM 合并 HF 患者预后的关系,未通过动物模型或细胞实验验证二者的直接作用机制,因果关系有待进一步证实。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

常彩莲:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;史岩:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;马延海:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;李宝坤:进行统计学分析;吴静:资料搜集整理,论文撰写

参考文献

- [1] Bagardi M, Perego M, Colombo FM, et al. Late-phase depolarization and repolarization abnormalities in english bulldogs with phenotypic expression of arrhythmogenic cardiomyopathy [J]. Vet Res Commun, 2025, 49 (4): 231. DOI: 10.1016/0360-3016 (95) 00060-C.
- [2] 涂雯晴, 谢双伦. 心律失常性心脏病的研究进展 [J]. 中华心律失常学杂志, 2025, 29 (4): 355-358. DOI: 10.3760/cma.j.cn113859-20250627-00088.
- [3] Hu Y, Chen Z, Shi A, et al. China multi-center cohort study on risk evaluation of arrhythmogenic cardiomyopathy (ChinaCORE ACM) registry [J]. JACC Asia, 2025, 5 (7): 914-923. DOI: 10.1016/j.

- jacasi.2025.04.005.
- [4] Zhu C, Li S. The peripheral corticotropin releasing factor family's role in vasculitis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2024, 154;107275. DOI: 10.1016/j.vph.2023.107275.
- [5] Inukai K, Miyashita K, Kotani K, et al. Urocortin2 measurement for heart failure assessment[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):14381. DOI: 10.1038/s41598-025-99509-4.
- [6] Guo Y, Lei I, Tian S, et al. Chemical suppression of specific C-C chemokine signaling pathways enhances cardiac reprogramming[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(23):9134-9146. DOI: 10.1074/jbc.RA118.006000.
- [7] Cho S, Dadson K, Sung HK, et al. Cardioprotection by the adiponectin receptor agonist ALY688 in a preclinical mouse model of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171;116119. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.116119.
- [8] Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Proposed modification of the task force criteria[J]. *Circulation*, 2010, 121(13):1533-1541. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq025.
- [9] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2018, 2(4):196-225. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.12.002.
- [10] Iezzi L, Sorella A, Galanti K, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy diagnosis and management: A systematic review of clinical practice guidelines and recommendations with insights for future research[J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2025, 11(7):1033-1069. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcaf029.
- [11] Dei LL, Han J, Romano S, et al. Exercise prescription in arrhythmogenic cardiomyopathy: Finding the right balance between risks and benefits[J]. *J Am Heart Assoc*, 2025, 14(12):e039125. DOI: 10.1161/JAHA.124.039125.
- [12] Van Opbergen CJM, Gutierrez LK, Bertoli G, et al. Exercise-induced dysregulation of the adrenergic response in a mouse model of PKP2-arrhythmogenic cardiomyopathy[J]. *Heart Rhythm*, 2025, 22(10):e939-e950. DOI: 10.1016/j.hrthm.2025.05.015.
- [13] Pintahao M, Maia-Rocha C, Castro-Chaves P, et al. Urocortin-2 in acute heart failure: Role as a marker of volume overload and pulmonary hypertension[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(4):100860. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100860.
- [14] Lai NC, Tan Z, Giamouridis D, et al. Urocortin 2 gene transfer for systolic and diastolic dysfunction due to chronically increased left ventricular pressure[J]. *Hum Gene Ther*, 2022, 33(19-20):1091-1100. DOI: 10.1089/hum.2022.132.
- [15] Mayoral-González I, Calderón-Sánchez EM, Galeano-Otero I, et al. Cardiac protection induced by urocortin-2 enables the regulation of apoptosis and fibrosis after ischemia and reperfusion involving miR-29a modulation[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 27:838-853. DOI: 10.1016/j.omtn.2022.01.003.
- [16] Sheng D, Ma W, Zhang R, et al. CCL3 enhances docetaxel chemosensitivity in breast cancer by triggering proinflammatory macrophage polarization[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(5):e003793. DOI: 10.1136/jitc-2021-003793.
- [17] Wang X, Li W, Yue Q, et al. C-C chemokine receptor 5 signaling contributes to cardiac remodeling and dysfunction under pressure overload[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1):49. DOI: 10.3892/mmr.2020.11687.
- [18] 拓步雄, 徐杰, 邹倩, 等. 慢性心力衰竭血清 Hcy、MIP-1 α 、SIRT1 水平检测的价值研究[J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(10):36-39, 44. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2020.10.007.
- [19] Cho S, Dadson K, Sung HK, et al. Cardioprotection by the adiponectin receptor agonist ALY688 in a preclinical mouse model of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171;116119. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.116119.

(收稿日期: 2025-09-30)

(上接 905 页)

- [13] Jagannatha GNP, Antara IMPS, Kosasih AM, et al. P-wave peak time and P-wave dispersion in surface electrocardiography as initial predictors of new-onset atrial fibrillation in early-onset hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2024, 47(1):137-148. DOI: 10.1038/s41440-023-01357-0.
- [14] Arslan A, Ilis D, Artac I, et al. R-wave peak time and subclinical left ventricular dysfunction in hypertensive patients: Insights from speckle-tracking echocardiography[J]. *Am J Hypertens*, 2026, 39(3):432-440. DOI: 10.1093/ajh/hpaf180.
- [15] Bayam E, Yildirim E, Kalek M, et al. Relationship between P wave peak time and coronary artery disease severity in non-ST elevation acute coronary syndrome[J]. *Herz*, 2021, 46(2):188-194. DOI: 10.1007/s00059-019-04859-1.
- [16] 刘兰苑, 秦涛, 郑素琳, 等. 左心房-心室耦合指数联合左心房应变评估可预测房颤射频消融术后复发风险[J]. *分子影像学杂志*, 2025, 48(12):1497-1505.
- [17] 刘涛. P 波对持续性房颤消融术后复发的预测价值及房颤患者基因表达生物信息学分析研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2021.
- [18] Warmański G, Urbanek P, Orczykowski M, et al. Association of left atrial enlargement and increased left ventricular wall thickness with arrhythmia recurrence after cryoballoon ablation for atrial fibrillation[J]. *Kardiol Pol*, 2022, 80(11):1104-1111. DOI: 10.33963/KP.a2022.0191.
- [19] Boyalla V, Harling L, Snell A, et al. Biomarkers as predictors of recurrence of atrial fibrillation post ablation: An updated and expanded systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Res Cardiol*, 2022, 111(6):680-691.
- [20] 任小田. BNP 和左房容积指数对心房颤动患者导管消融术后复发的预测价值[J]. *心血管病防治知识*, 2021, 11(35):19-21. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3015(x).2021.35.005.

(收稿日期: 2026-01-15)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.004

心血管疾病专题

基于血清 MFAP4、FBN1、TFAM 水平探讨芪茛强心胶囊辅治慢性心力衰竭的疗效及机制

侯维娜, 史苏娜, 刘欢欢, 郭自力



基金项目: 邢台市研发重点自筹项目 (2021ZC104)

作者单位: 054000 河北省邢台市中心医院/邢台医学院附属医院/邢台市中心血管病医院心内科

通信作者: 郭自力, E-mail: weinahou@163.com

【摘要】目的 探讨芪茛强心胶囊联合标准化西医治疗对慢性心力衰竭 (CHF) 患者心功能及血清微纤维相关蛋白 4 (MFAP4)、原纤维蛋白 1 (FBN1)、线粒体转录因子 A (TFAM) 水平的影响, 并初步分析其潜在作用机制。**方法** 选取 2022 年 1 月—2023 年 12 月邢台市中心医院心内科诊治的 CHF 患者 120 例, 采用随机数字表法分为对照组与观察组, 各 60 例。2 组均给予标准化西医治疗, 观察组另给予芪茛强心胶囊, 2 组疗程均为 12 周。比较 2 组临床疗效 (NYHA 分级改善), 治疗前后中医证候积分、6 min 步行距离 (6MWD)、左心室射血分数 (LVEF)、N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP), 血清 MFAP4、FBN1、TFAM 水平及安全性指标; 采用 Pearson 相关分析血清 MFAP4、FBN1、TFAM 水平与 LVEF、NT-proBNP 的相关性。**结果** 治疗 12 周后, 观察组临床治疗总有效率高于对照组 ($\chi^2/P=6.536/0.011$); 观察组中医证候积分低于对照组, 6MWD 高于对照组 ($t/P=3.514/<0.001$, $2.522/0.013$); 观察组 LVEF 高于对照组, NT-proBNP 低于对照组 ($t/P=4.329/<0.001$, $8.497/<0.001$); 观察组血清 MFAP4、FBN1 水平低于对照组, TFAM 水平高于对照组 ($t/P=7.591/<0.001$, $9.602/<0.001$, $8.393/<0.001$); Pearson 相关分析显示, MFAP4、FBN1 分别与 NT-proBNP 呈正相关, 与 LVEF 呈负相关 ($r/P=0.691/<0.001$, $-0.460/<0.001$, $0.572/<0.001$, $-0.646/<0.001$); TFAM 与 LVEF 呈正相关, 与 NT-proBNP 呈负相关 ($r/P=0.538/<0.001$, $-0.517/<0.001$); 治疗前后 2 组丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、血肌酐 (SCr)、估算肾小球滤过率 (eGFR) 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 在标准化西医治疗基础上加用芪茛强心胶囊可进一步改善 CHF 患者心功能与临床症状, 其作用可能与下调心肌纤维化相关指标 MFAP4、FBN1 及上调线粒体功能相关因子 TFAM 有关。

【关键词】 慢性心力衰竭; 芪茛强心胶囊; 微纤维相关蛋白 4; 原纤维蛋白 1; 线粒体转录因子 A**【中图分类号】** R541.6; R285.6**【文献标识码】** A

Efficacy and mechanism of *Qili Qiangxin* Capsule in the treatment of chronic heart failure: An investigation based on serum MFAP4, FBN1, and TFAM levels Hou Weina, Shi Suna, Liu Huanhuan, Guo Zili. Department of Cardiology, Xingtai Central Hospital/Affiliated Hospital of Xingtai Medical College/Xingtai Cardiovascular Disease Hospital, Hebei, Xingtai 054000, China

Funding program: Key Self-Financed Research and Development Project of Xingtai City (2021ZC104)

Corresponding author: Guo Zili, E-mail: weinahou@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of *Qili Qiangxin* Capsule combined with standardized Western medicine treatment on cardiac function and serum levels of microfibrillar-associated protein 4 (MFAP4), fibrillin-1 (FBN1), and mitochondrial transcription factor A (TFAM) in patients with chronic heart failure (CHF), and to preliminarily explore its potential mechanism of action. **Methods** A total of 120 patients with CHF treated in the Department of Cardiology, Xingtai Central Hospital, from January 2022 to December 2023 were enrolled and randomly assigned into a control group and an observation group, with 60 cases in each group. Both groups received standardized Western medicine treatment. The observation group was additionally given *Qili Qiangxin* Capsules. The treatment duration for both groups was 12 weeks. The changes in traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, clinical efficacy based on improvement in New York Heart Association (NYHA) functional class, 6-minute walking distance (6MWD), left ventricular ejection fraction (LVEF), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), serum MFAP4, FBN1, TFAM levels, and safety indexes were compared between the two groups before and after treatment. Pearson correlation analysis was performed to evaluate the correlations between biomarkers and car-

diac function indexes. **Results** After 12 weeks of treatment, the overall distribution of clinical efficacy was superior in the observation group compared with the control group ($U=1276.000, P=0.003$), and the total effective rate was also higher in the observation group than in the control group (93.33% vs. 76.67%, $\chi^2=6.536, P=0.011$). In both groups, TCM syndrome scores decreased and 6MWD increased after treatment, with greater improvement in the observation group than in the control group ($tP=3.514/<0.001$ and $2.522/0.013$, respectively). LVEF increased and NT-proBNP levels decreased in both groups after treatment, with more pronounced changes in the observation group ($tP=4.329/<0.001$ and $-8.497/<0.001$, respectively). Serum MFAP4 and FBN1 levels decreased, whereas TFAM levels increased in both groups after treatment, and the magnitude of change was greater in the observation group ($tP=7.591/<0.001, 9.602/<0.001$, and $8.393/<0.001$, respectively). Pearson correlation analysis showed that MFAP4 was positively correlated with NT-proBNP and negatively correlated with LVEF ($rP=0.691/<0.001$ and $-0.460/<0.001$, respectively); FBN1 was positively correlated with NT-proBNP and negatively correlated with LVEF ($rP=0.572/<0.001$ and $-0.646/<0.001$, respectively); and TFAM was positively correlated with LVEF and negatively correlated with NT-proBNP ($rP=0.538/<0.001$ and $-0.517/<0.001$, respectively). No statistically significant differences were found in alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), serum creatinine (Scr), or estimated glomerular filtration rate (eGFR) between the two groups before and after treatment (all $P>0.05$). **Conclusion** On the basis of standardized Western medicine treatment, *Qili Qiangxin* Capsule can further improve cardiac function and clinical symptoms in patients with CHF. Its therapeutic effects may be related to downregulation of MFAP4 and FBN1, which are associated with myocardial fibrosis, and upregulation of TFAM, which is related to mitochondrial function.

【Key words】 Chronic heart failure; *Qili Qiangxin* Capsule; Microfibrillar-associated protein 4; Fibrillin-1; Mitochondrial transcription factor A

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是多种心血管疾病发展的终末阶段,具有发病率高、再住院率高及预后差等特点^[1-2]。尽管近年来标准化西医治疗不断优化,但部分患者症状改善仍不理想,这提示仍需探索更有效的综合干预策略^[3-5]。中医学认为,CHF属“心悸”“喘证”“水肿”等范畴,病机多与心阳亏虚、气虚血瘀、水饮内停有关^[6]。芪苈强心胶囊具有益气温阳、活血通络、利水消肿等功效,已广泛用于CHF的辅助治疗^[7]。既往研究表明,该药可改善心功能、提高左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),降低N-末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平,但其相关作用机制仍有待进一步阐明^[8]。心肌纤维化与线粒体功能障碍是CHF发生发展的重要病理基础^[9-10]。微纤维相关蛋白4(microfibrillar-associated protein 4, MFAP4)、原纤维蛋白1(fibrillin-1, FBN1)均与细胞外基质重构和纤维化过程相关,线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)则是维持线粒体DNA复制与转录稳态的关键因子^[11-13]。基于此,本研究观察芪苈强心胶囊联合标准化西医治疗对CHF患者血清MFAP4、FBN1、TFAM水平及心功能的影响,并分析上述指标变化与心功能改善的相关性,以期为该药的临床应用及潜在机制提供依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2022年1月—2023年12月邢台市中心医院/邢台医学院附属医院/邢台市心血管病

医院心内科诊治的CHF患者120例,采用随机数字表法分为对照组与观察组,各60例。2组临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经医院伦理委员会批准(2021-KY-16),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

表1 对照组与观察组CHF患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between the control group and the observation group

项 目	对照组 (n=60)	观察组 (n=60)	t/χ^2 值	P 值
男性[例(%)]	36(60.00)	34(56.67)	0.136	0.712
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	62.42 $\pm$ 8.13	63.15 $\pm$ 7.84	0.484	0.629
吸烟史[例(%)]	28(46.67)	26(43.33)	0.135	0.714
饮酒史[例(%)]	20(33.33)	18(30.00)	0.154	0.695
心血管疾病家族史[例(%)]	17(28.33)	15(25.00)	0.170	0.680
高血压[例(%)]	42(70.00)	44(73.33)	0.171	0.679
糖尿病[例(%)]	25(41.67)	22(36.67)	0.327	0.568
病程($\bar{x}\pm s$,年)	4.25 $\pm$ 1.52	4.51 $\pm$ 1.63	1.064	0.290
CHF 诱因/病因[例(%)]			0.315	0.957
缺血性心脏病	23(38.33)	25(41.67)		
高血压性心脏病	19(31.67)	17(28.33)		
扩张型心肌病	11(18.33)	12(20.00)		
其他	7(11.67)	6(10.00)		
NYHA[例(%)]			0.135	0.713
Ⅱ级	32(53.33)	30(50.00)		
Ⅲ级	28(46.67)	30(50.00)		
使用 ACEI/ARB[例(%)]	58(96.67)	57(95.00)	0.207	0.649
使用 β 受体阻滞剂[例(%)]	56(93.33)	55(91.67)	0.122	0.727
使用 MRA[例(%)]	48(80.00)	50(83.33)	0.240	0.624

注:ACEI.血管紧张素转换酶抑制剂;ARB.血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂;MRA.醛固酮受体拮抗剂。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①年龄 18~80 岁;②符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》的 CHF 诊断标准^[14];③NYHA 心功能分级Ⅱ~Ⅲ级^[15];④LVEF<40%;⑤病情稳定≥2 周;⑥依从性良好。(2) 排除标准:①急性心力衰竭或急性加重期;②急性心肌梗死发作 3 个月内或拟行血运重建者;③合并严重肝、肾、造血系统疾病或恶性肿瘤者;④对研究药物成分过敏者;⑤正在参与其他临床试验者。

1.3 治疗方案 2 组均依据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[14] 给予标准化西医治疗:予以 ACEI/ARB/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、β 受体阻滞剂、MRA、利尿剂等,并配合吸氧、限盐、运动处方等常规干预。观察组另予芪苈强心胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司,规格:0.3 g/粒)每次 4 粒(1.2 g),每日 3 次,饭后口服。2 组均连续治疗 12 周。治疗期间均对患者进行健康教育、定期随访,并避免使用其他可能影响疗效评价的中成药或中草药。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 中医证候积分:参照《中药新药临床研究指导原则》及相关证候量表,于治疗前及治疗 12 周后对心悸、气短、喘息、乏力、下肢水肿等症状进行评分。无症状计 0 分,轻度计 2 分,中度计 4 分,重度计 6 分,记录各症状得分并计算中医证候总积分^[16]。

1.4.2 运动耐量评价:采用 6 min 步行距离(6-minute walking distance,6MWD)评价患者治疗前后运动耐量。试验在平地直线路径 30 m 处进行,患者测试前静坐休息 10 min,记录基线血压、心率及血氧饱和度。测试过程中允许患者减速或短暂停止,但计时不中断;出现胸痛、明显呼吸困难、头晕、血氧饱和度≤90%或其他不安全事件则立即终止。记录 6 min 内患者的步行总距离,即 6MWD^[17]。

1.4.3 心功能指标检测:于治疗前及治疗 12 周后使用彩色多普勒超声诊断仪(Resona A20,迈瑞生物)检测患者 LVEF,检查由同组高年资超声医师完成,以减少测量偏倚。

1.4.4 血清生物标志物检测:分别于治疗前及治疗 12 周后采集患者空腹肘静脉血 5 ml,室温静置 30 min 后离心分离血清,留取上清液待测。采用 ELISA 法检测 NT-proBNP(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司试剂盒,货号 E-UNEL-H0018)、MFAP4(恒科生物试剂盒,货号 XK-E5458h)、FBN1(江莱生物试剂盒,货号 JL15147)、TFAM(江莱生物试剂盒,货号 JL52537)水平,各项操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.4.5 安全性指标检测:取上述血样,检测丙氨酸氨

基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血肌酐(Scr)及估算肾小球滤过率(eGFR)等指标,并记录治疗期间有无恶心、呕吐、腹胀、皮疹等不良反应,以评价治疗安全性。

1.5 临床疗效与 NYHA 心功能分级 于治疗前及治疗 12 周后对患者 NYHA 心功能分级进行评定,以患者日常体力活动耐受程度及气短、乏力、心悸等相关症状为依据;必要时结合既往病历与患者主诉核实分级一致性^[18]。疗效评定:(1)显效:心力衰竭症状明显改善且 NYHA 分级提升≥2 级;(2)有效:症状有所改善且 NYHA 分级提升 1 级;(3)无效:症状无改善或加重,NYHA 分级无变化或下降。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 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,等级资料采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验;采用 Pearson 相关分析血清 MFAP4、FBN1、TFAM 水平与 LVEF、NT-proBNP 的相关性。*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 12 周后,观察组治疗总有效率为 93.33%,高于对照组的 76.67%,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 对照组与观察组 CHF 患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between the two groups

组 别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	60	15(25.0)	31(51.7)	14(23.3)	76.67
观察组	60	28(46.7)	28(46.7)	4(6.7)	93.33
<i>U</i> / χ^2 值			<i>U</i> =1 276.000		χ^2 =6.536
<i>P</i> 值			0.003		0.011

2.2 2 组治疗前后中医证候积分及 6MWD 比较 治疗前,2 组中医证候积分和 6MWD 比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。治疗 12 周后,2 组中医证候积分均较治疗前降低,6MWD 均较治疗前增加,且观察组降低/增加幅度大于对照组(*P*<0.05),见表 3。

2.3 2 组治疗前后心功能指标比较 治疗前,2 组 LVEF、NT-proBNP 比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。治疗 12 周后,2 组 LVEF 均较治疗前升高,NT-proBNP 均较治疗前降低,且观察组升高/降低幅度大于对照组(*P*<0.01),见表 4。

2.4 2 组治疗前后血清 MFAP4、FBN1、TFAM 水平比较 治疗前,2 组血清 MFAP4、FBN1、TFAM 水平比

表 3 对照组与观察组 CHF 患者治疗前后中医证候积分与 6MWD 比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of TCM syndrome score and 6MWD before and after treatment between the two groups

组 别	时间	中医证候积分(分)	6MWD(m)
对照组 (n=60)	治疗前	14.63±3.24	209.84±22.62
	治疗后	9.25±2.81	380.52±44.31
观察组 (n=60)	治疗前	14.81±3.05	210.43±23.16
	治疗后	6.84±2.42	405.27±49.75
t/P 对照组内值		9.837/<0.001	26.587/<0.001
t/P 观察组内值		16.130/<0.001	27.532/<0.001
t/P 治疗后组间值		3.514/<0.001	2.522/0.013

表 4 对照组与观察组 CHF 患者治疗前后心功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of cardiac function indexes between the two groups before and after treatment

组 别	时间	LVEF(%)	NT-proBNP(ng/L)
对照组 (n=60)	治疗前	37.56±4.22	2 850.62±720.35
	治疗后	41.25±4.86	1 420.84±301.27
观察组 (n=60)	治疗前	36.84±4.51	2 935.41±698.86
	治疗后	45.38±5.62	985.47±256.71
t/P 对照组内值		4.494/<0.001	18.390/<0.001
t/P 观察组内值		10.091/<0.001	23.181/<0.001
t/P 治疗后组间值		4.329/<0.001	8.497/<0.001

较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 12 周后,2 组 MFAP4、FBN1 水平均较治疗前降低,TFAM 水平均较治疗前升高,且观察组降低/升高幅度大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 5。

2.5 血清 MFAP4、FBN1、TFAM 水平与 LVEF、NT-proBNP 的相关性分析 相关性分析显示,MFAP4、FBN1 分别与 LVEF 呈负相关,与 NT-proBNP 呈正相关;TFAM 与 LVEF 呈正相关,与 NT-proBNP 呈负相关($P<0.01$),见表 6。

2.6 2 组治疗前后安全性指标比较 治疗前后,2 组

ALT、AST、SCr、eGFR 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗期间 2 组均未发生严重不良反应,见表 7。

表 5 对照组与观察组 CHF 患者治疗前后血清 MFAP4、FBN1、TFAM 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.5 Comparison of serum MFAP4, FBN1 and TFAM levels between the two groups before and after treatment

组 别	时间	MFAP4	FBN1	TFAM
对照组 (n=60)	治疗前	18.63±3.42	98.71±15.35	2.24±0.52
	治疗后	15.82±2.91	85.43±12.64	2.86±0.63
观察组 (n=60)	治疗前	19.14±3.75	100.25±14.86	2.15±0.47
	治疗后	12.16±2.34	65.48±10.21	3.82±0.74
t/P 对照组内值		5.214/<0.001	5.228/<0.001	6.617/<0.001
t/P 观察组内值		12.980/<0.001	14.590/<0.001	16.441/<0.001
t/P 治疗后组间值		7.591/<0.001	9.602/<0.001	8.393/<0.001

表 6 血清 MFAP4、FBN1、TFAM 水平与 LVEF、NT-proBNP 的相关性分析

Tab.6 Correlation analysis of MFAP4, FBN1, and TFAM with LVEF and NT-proBNP

指 标	MFAP4		FBN1		TFAM	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
LVEF	-0.460	<0.001	-0.646	<0.001	0.538	<0.001
NT-proBNP	0.691	<0.001	0.572	<0.001	-0.517	<0.001

3 讨 论

CHF 的发生发展与心肌重构持续进展及能量代谢紊乱密切相关,二者共同参与心功能下降和症状加重的病理过程。尽管标准化西医治疗已显著改善 CHF 患者预后,但临床上仍有部分患者症状控制不理想,运动耐量恢复有限,因此,寻找能够进一步干预心肌重构和代谢异常的辅助治疗方案仍具有重要意义。芪苈强心胶囊是 CHF 中西医结合治疗中应用较多的中成药,既往研究多关注其对心功能指标和心力衰竭标志物的改善作用,而从纤维化及线粒体功能角度探

表 7 对照组与观察组 CHF 患者治疗前后安全性指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.7 Comparison of safety indexes between the control group and the observation group before and after treatment

组 别	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	SCr($\mu\text{mol/L}$)	eGFR($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)
对照组 (n=60)	治疗前	24.32±8.15	22.56±6.93	78.54±12.31	85.42±10.25
	治疗后	25.14±7.82	23.15±7.24	79.22±11.85	84.73±9.84
观察组 (n=60)	治疗前	23.85±7.54	21.94±7.12	77.86±13.14	86.15±11.32
	治疗后	24.53±8.02	22.61±6.85	78.51±12.53	85.24±10.51
t/P 对照组内值		0.549/0.585	0.468/0.642	0.313/0.756	0.542/0.590
t/P 观察组内值		0.487/0.628	0.528/0.600	0.293/0.770	0.577/0.566
t/P 治疗后组间值		0.411/0.682	0.391/0.697	0.315/0.753	0.268/0.789

讨其可能作用机制的研究相对较少^[19]。结合本研究结果来看,芪苈强心胶囊的作用可能并不局限于症状改善,而是同时影响心室重构和心肌代谢状态。

本研究同时检测 MFAP4、FBN1 和 TFAM,有助于从细胞外基质重塑和线粒体功能两个层面观察芪苈强心胶囊的干预效应。MFAP4 和 FBN1 均与细胞外基质稳态维持及纤维化过程有关。CHF 状态下,长期容量和压力负荷异常、神经内分泌系统持续激活及炎症反应增强,可促进细胞外基质异常沉积,降低心室壁顺应性,并推动心肌重构进展^[20]。本研究中,治疗后 MFAP4、FBN1 水平均下降,提示芪苈强心胶囊可能在减轻纤维化相关重构方面发挥了一定作用,这与既往关于其改善心室重构和心功能的报道基本一致^[21-22]。同时, MFAP4、FBN1 与 LVEF、NT-proBNP 的相关性结果也提示,这 2 项指标的变化与心功能改善方向一致,说明其有望作为反映重构程度变化的辅助指标。

TFAM 是维持线粒体 DNA 复制、转录及线粒体功能稳定的重要因子^[23]。CHF 患者常存在氧化磷酸化效率下降、ATP 生成不足及氧化应激增强等异常,这些改变可进一步加重心肌收缩功能障碍^[24-27]。本研究中,观察组治疗后 TFAM 水平升高,提示芪苈强心胶囊可能对线粒体功能具有一定保护作用,并有助于维持心肌能量代谢稳态。结合 MFAP4、FBN1 的变化可以看出,芪苈强心胶囊的干预效应可能并非单一环节,而是同时涉及纤维化减轻和线粒体功能改善。考虑到线粒体损伤可通过氧化应激和炎症反应促进细胞外基质重塑,而纤维化加重后又可进一步影响心肌代谢和舒缩功能,因此,这 3 项指标的同步改善在一定程度上反映了其多靶点干预 CHF 病理过程的特点。TFAM 与 LVEF、NT-proBNP 的相关性结果也进一步支持其与病情严重程度及治疗反应相关。

从中医理论看,CHF 多属本虚标实之证,常见气虚、阳虚、血瘀、水停并见。芪苈强心胶囊具有益气温阳、活血通络、利水消肿等功效,其复方多成分、多靶点的特点,可使其不仅能够改善临床症状,还可通过调节微循环、减轻不良重构及改善能量代谢等途径发挥综合作用^[28-31]。本研究结果与既往关于芪苈强心胶囊改善 CHF 患者心功能的结论总体一致,但不同于以往多集中于传统疗效指标的研究,本研究进一步结合 MFAP4、FBN1 和 TFAM 的变化进行了分析,为理解其可能机制提供了新的临床依据。

本研究仍存在一定局限性。首先,本研究为单中心研究,样本量相对有限;其次,随访时间仅 12 周,尚未进一步评价再住院率、心血管事件及死亡等长期结

局;再次,本研究仅检测血清学指标,缺乏影像学或组织学证据对心肌纤维化和线粒体功能变化进行进一步验证;最后,中医证候积分仍存在一定主观性。后续尚需开展多中心、大样本、长期随访研究,并结合超声、心脏磁共振及基础实验,进一步明确其作用机制。

4 结 论

本研究结果显示,在标准化西医治疗基础上加用芪苈强心胶囊,可进一步改善 CHF 患者临床疗效,降低中医证候积分,增加 6MWD,并改善 LVEF 和 NT-proBNP 等心功能相关指标,且治疗过程中未见严重不良反应,提示其具有较好的辅助治疗价值和安全性。血清学结果显示,观察组治疗后 MFAP4、FBN1 下降幅度及 TFAM 升高幅度均大于对照组,且三者与 LVEF、NT-proBNP 存在一定相关性,提示芪苈强心胶囊改善 CHF 的作用可能与减轻细胞外基质重塑及改善线粒体功能状态有关。MFAP4、FBN1 和 TFAM 可作为评估 CHF 病情变化及治疗反应的候选血清指标,但其机制仍需多中心、大样本及长期随访研究进一步验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

侯维娜、史苏娜:课题设计,研究方案设计,实施研究过程,进行统计学分析,论文撰写,论文修改;刘欢欢:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;郭自力:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] 李洪飞,郭琰宸,袁锦鑫,等.三种指标与冠心病合并慢性心力衰竭老年患者预后的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2025,27(10):1335-1339. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2025.10.011.
- [2] 任涵,王舒舒,赵婉竹,等.基于生物信息学和动物实验探讨苓桂术甘汤通过 HIF-1 α /HO-1 信号通路改善心肌梗死后慢性心力衰竭的作用[J].中国中药杂志,2024,49(23):6407-6416. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20240718.401.
- [3] 董晓楠,王俊,毛建芳,等.心衰 1 号中药联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭伴低血压临床观察[J].中华中医药学刊,2025,43(2):164-167. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2025.02.035.
- [4] 宗道然,周明丽,杨功强.芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭合并糖尿病临床观察[J].辽宁中医杂志,2024,51(9):64-66. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2024.09.018.
- [5] 田晶,杜宇涛,王钰婧,等.他汀类药物对慢性心衰预后的因果推断研究[J].中国循证医学杂志,2023,23(6):621-626. DOI: 10.7507/1672-2531.202211137.
- [6] 李威,倪晖君,王静,等.参甘冠心合剂对气阴两虚型慢性心力衰竭患者的临床疗效[J].中成药,2023,45(6):1854-1857. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.06.018.
- [7] 胡耀东,杨一波,田敏.芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭的临床研究[J].中华中医药学刊,2024,42(5):36-40. DOI: 10.13193/

- j.issn.1673-7717.2024.05.008.
- [8] 董红霞, 高小花, 李小明, 等. 芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭的效果及对患者 cTNI、Hey、NT-proBNP、hs-CRP 水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(12): 149-152. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2025.12.026.
- [9] Frampton JE. Empagliflozin: A review in symptomatic chronic heart failure [J]. Drugs, 2022, 82(16): 1591-1602. DOI: 10.1007/s40265-022-01778-0.
- [10] 荆莉, 韩战营, 师强伟, 等. 超声心动图评估左心室壁相对厚度对老年慢性心力衰竭患者左心室重构的预测价值 [J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(5): 1033-1036. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2025.05.003.
- [11] 毛美玲, 卢健棋, 朱智德, 等. 强心汤对慢性心力衰竭大鼠线粒体的影响及机制 [J]. 中国药房, 2025, 36(2): 160-165. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.02.05.
- [12] 叶嘉豪, 吴子政, 张垚, 等. 基于 AMPK/Drp1 通路探讨丹红注射液对慢性心力衰竭大鼠线粒体动力学的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(16): 126-135. DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20250417.
- [13] Shah AM, Myhre PL, Arthur V, et al. Large scale plasma proteomics identifies novel proteins and protein networks associated with heart failure development [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 528. DOI: 10.1038/s41467-023-44680-3.
- [14] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [15] Dolgin M. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels [M]. 9th ed. Boston: Little, Brown and Company, 1994.
- [16] 张国强. 生脉活血方联合西药治疗气虚血瘀型慢性心力衰竭 64 例临床观察 [J]. 山西医药杂志, 2022, 51(9): 1034-1037. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2022.09.022.
- [17] Zhu J, Liu Y, Jiang H, et al. Analysis of factors associated with 6MWD among older patients with chronic heart failure [J]. J Int Med Res, 2023, 51(4): 3000605231166275. DOI: 10.1177/03000605231166275.
- [18] Hollenberg SM, Stevenson LW, Ahmad T, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Clinical Assessment, Management, and Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure Focused Update: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2024, 84(13): 1241-1267.
- [19] Cheang I, Yao W, Zhou Y, et al. The traditional Chinese medicine Qiliqiangxin in heart failure with reduced ejection fraction: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Nat Med, 2024, 30(8): 2295-2302. DOI: 10.1038/s41591-024-03169-2.
- [20] Wang HB, Yang J, Shuai W, et al. Deletion of microfibrillar-associated protein 4 attenuates left ventricular remodeling and dysfunction in heart failure [J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(17): e015307. DOI: 10.1161/JAHA.119.015307.
- [21] 侯维娜, 侯鹏飞, 史苏娜, 等. 慢性心力衰竭患者可溶性微纤维相关蛋白 4 和线粒体转录因子 A 水平与病情程度及预后的关系探究 [J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(9): 829-834. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2023.09.011.
- [22] Muino-Mosquera L, Cervi E, De Groote K, et al. Management of aortic disease in children with FBN1-related Marfan syndrome [J]. Eur Heart J, 2024, 45(39): 4156-4169. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae526.
- [23] Gómez-Banuelos E, Celia AI, Trejo-Zambrano MI, et al. Anti-TFAM antibodies link mitochondrial damage with antiphospholipid syndrome and thrombosis in SLE [J]. Ann Rheum Dis, 2025, 34(9): 1501-1511. DOI: 10.1016/j.ard.2025.04.015.
- [24] Liu H, Zhen C, Xie J, et al. TFAM is an autophagy receptor that limits inflammation by binding to cytoplasmic mitochondrial DNA [J]. Nat Cell Biol, 2024, 26(6): 878-891. DOI: 10.1038/s41556-024-01419-6.
- [25] 杨国爱, 陈晓琳, 申巧丽, 等. 慢性心力衰竭患者 MPV、NLR 与心功能分级、预后的关系 [J]. 临床误诊误治, 2023, 36(6): 80-83. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2023.06.018.
- [26] 薛小英, 叶加建, 罗松. 联合检测 N 末端 B 型利钠肽、同型半胱氨酸、肌钙蛋白 I 水平评估老年糖尿病合并慢性心力衰竭患者预后的价值 [J]. 中国临床实用医学, 2023, 14(3): 54-58. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20230317-00380.
- [27] 李世阁, 叶章正, 林英娜, 等. 芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗慢性心力衰竭临床疗效及对 N 末端脑利钠肽前体、超敏 C 反应蛋白和炎症因子的影响 [J]. 河北中医, 2022, 44(7): 1119-1122. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2022.07.015.
- [28] 朱赞, 张国华, 刘泳君, 等. 基于毒邪理论探讨慢性心力衰竭氧化应激及其中药治疗 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2025, 33(5): 116-118, 128. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2025.00.081.
- [29] 贺江波, 刘立辉, 杨湛南. 维立西呱联合芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭的疗效及对血清 NT-proBNP 水平的影响 [J]. 疑难病杂志, 2025, 24(9): 1040-1044. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.09.004.
- [30] 冯悦, 张婷婷, 王洪旗. 芪苈强心胶囊联合经皮冠状动脉介入治疗对冠心病合并慢性心力衰竭患者心功能及生活质量的影响 [J]. 河北中医, 2025, 47(6): 960-963, 969. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2025.06.018.
- [31] 江晓蕊, 闫玉瑶, 郭红鑫, 等. 芪苈强心胶囊联合常规西药治疗慢性心力衰竭合并心房颤动疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2025, 23(24): 3681-3689. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2025.24.001.

(收稿日期: 2026-01-27)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.005

心血管疾病专题

心脏 Tei 指数、血清 ROCK1、Fibulin-5 联合对先天性心脏病患者并发肺动脉高压的诊断价值

徐冠一, 陈凌霄, 陈丽, 王霄芳



基金项目: 2021 年度“扬帆”计划临床技术创新项目(2021283)

作者单位: 100029 北京, 首都医科大学附属北京安贞医院小儿心脏中心

通信作者: 王霄芳, E-mail: wangxiaofang001@163.com

【摘要】目的 探究心脏 Tei 指数、血清 Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 1 (ROCK1)、衰老关键蛋白抗原-5 (Fibulin-5) 联合对先天性心脏病 (CHD) 患者并发肺动脉高压 (PAH) 的诊断价值。**方法** 选取 2023 年 4 月—2025 年 4 月首都医科大学附属北京安贞医院收治的 CHD-PAH 患者 90 例作为 CHD-PAH 组, 单纯 CHD 患者 90 例作为 CHD 组。采用多普勒超声检测心脏 Tei 指数, ELISA 法检测血清 ROCK1、Fibulin-5 水平; Spearman 法分析心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 与 CHD-PAH 患者病情程度的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 CHD-PAH 发生的影响因素; 采用 ROC 曲线分析心脏 Tei 指数及血清 ROCK1、Fibulin-5 水平对 CHD-PAH 的诊断价值; Bootstrap 法 (1 000 次重复抽样) 对 CHD-PAH 发生诊断模型进行内部验证。**结果** CHD-PAH 组 NYHA 心功能分级Ⅲ~Ⅳ级占比、心脏 Tei 指数及血清 ROCK1、Fibulin-5 水平均高于 CHD 组 ($\chi^2/P=28.357/<0.001$, $t/P=7.488/<0.001$, $7.925/<0.001$, $7.634/<0.001$); 心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 均与 NYHA 心功能分级呈正相关 ($r/P=0.275/<0.001$, $0.424/<0.001$, $0.298/<0.001$)。NYHA 心功能分级Ⅲ~Ⅳ级、心脏 Tei 指数高、ROCK1 高、Fibulin-5 高是 CHD-PAH 发生的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=2.950(1.382\sim6.299)$, $3.284(1.389\sim7.764)$, $3.975(1.518\sim10.406)$, $2.536(1.360\sim4.730)$]。心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 单独及三者联合预测 CHD-PAH 发生的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.781、0.800、0.790、0.908, 三者联合优于各自单独诊断的价值 ($Z/P=3.947/<0.001$, $3.812/<0.001$, $3.730/<0.001$)。Hosmer-Lemeshow 检验提示 CHD-PAH 诊断模型拟合良好 ($\chi^2=6.064$, $df=8$, $P=0.640$), 证实预测概率与实测结果间具有良好的一致性。**结论** CHD-PAH 患者心脏 Tei 指数及血清 ROCK1、Fibulin-5 水平升高, 三者联合诊断 CHD-PAH 的效能较高。

【关键词】 先天性心脏病; 肺动脉高压; 心脏 Tei 指数; 血清 Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 1; 衰老关键蛋白抗原-5; 诊断

【中图分类号】 R541.1; R543.2**【文献标识码】** A

The diagnostic value of the combination of cardiac Tei index, serum ROCK1, and Fibulin-5 for complicated pulmonary arterial hypertension in patients with congenital heart disease Xu Guanyi, Chen Lingxiao, Chen Li, Wang Xiaofang. Pediatric Cardiac Center, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

Funding program: 2021 "Yangfan" Plan Clinical Technology Innovation Project (2021283)

Corresponding author: Wang Xiaofang, E-mail: wangxiaofang001@163.com

【Abstract】Objective To explore the diagnostic value of the combination of cardiac Tei index, serum Rho-associated coiled-coil kinase 1 (ROCK1), and Fibulin-5 for complicated pulmonary arterial hypertension (PAH) in patients with congenital heart disease (CHD). **Methods** A total of 90 patients with CHD-PAH who were admitted to Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University from April 2023 to April 2025 were selected as the CHD-PAH group and 90 CHD patients with simple CHD were selected as the CHD group. Serum levels of ROCK1 and Fibulin-5 were detected by ELISA. Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of CHD-PAH. The diagnostic value of cardiac Tei index, serum ROCK1, and Fibulin-5 for CHD-PAH was analyzed by ROC curve. Internal validation was conducted using the Bootstrap method (1000 repeated samplings). **Results** Compared with the CHD group, the proportion of NYHA classⅢ-Ⅳ, Tei index, and serum levels of ROCK1 and Fibulin-5 were significantly higher in the CHD-PAH group ($\chi^2/t=28.357$, 7.488 , 7.925 , 7.634 , all $P<0.001$). High NYHA class [$OR(95\%CI)=2.950(1.382\sim6.299)$], high Tei index [$OR(95\%CI)=3.284(1.389\sim7.764)$], high serum ROCK1 level [$OR(95\%CI)=3.975(1.518\sim10.406)$], and high Fibulin-5 level [$OR(95\%CI)=2.536(1.360\sim4.730)$] were independent risk factors for the occurrence of CHD-PAH. The AUCs of cardiac Tei index, serum ROCK1, Fibulin-5 alone, and their combination for diagnosing CHD-PAH were 0.781, 0.800, 0.790, and 0.908, respec-

tively. The combined diagnosis was significantly superior to each individual index (DeLong method: Z combination-Tei index = 3.947, Z combination-ROCK1 = 3.812, Z combination-Fibulin-5 = 3.730, all $P<0.001$). The cutoff values for cardiac Tei index, serum ROCK1, and Fibulin-5 were 0.56, 21.73 ng/mL, and 3.94 ng/mL, respectively. Moreover, the Hosmer-Lemeshow test indicated a good model fit ($\chi^2=6.064$, $df = 8$, $P=0.640$), confirming good consistency between the predicted probability and the measured results. **Conclusion** Cardiac Tei index, serum ROCK1, and Fibulin-5 levels are elevated in patients with CHD-PAH. The combination of these three parameters has high diagnostic efficacy for CHD-PAH.

【Key words】 Congenital heart disease; Pulmonary arterial hypertension; Tei index; Rho-associated coiled-coil kinase 1; Fibulin-5; Diagnosis

先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 是最常见的出生缺陷之一,随着诊疗技术的不断进步,患者生存期已显著延长,这使得相关并发症的长期管理日益成为临床面临的重要挑战^[1]。肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是 CHD 常见且严重的并发症,其发生主要源于心内或心外异常分流导致的肺血管长期高负荷状态,进而引起进行性肺血管重构与右心功能不全,显著增加患者的死亡与致残风险^[2]。目前,右心导管检查仍是诊断 PAH 的“金标准”,但其有创性限制了在 CHD 患者长期随访与早期筛查中的常规应用^[3-4]。超声心动图等无创手段虽便于实施,但对早期病变或轻度 PAH 的识别敏感度有限^[5]。因此,开发一种更为精准的无创评估体系显得尤为迫切。近年来,多指标联合诊断已成为提升疾病识别效能的重要方向。心脏 Tei 指数作为一项综合评价右心室收缩与舒张功能的时间指标,与 PAH 所致的后负荷增加密切相关^[6]。血清 Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 1 (Rho-associated coiled-coil kinase 1, ROCK1) 是调控炎症反应与血管平滑肌功能的关键信号分子,参与肺血管重构的启动与进展^[7]。衰老关键蛋白-5 (fibulin-5, FBLN5) 作为细胞外基质蛋白,在血管结构重塑中发挥重要作用^[8]。然而,既往研究多局限于单一指标分析,尚未系统探讨上述三者联合在 CHD-PAH 诊断中的价值。基于此,本研究旨在系统评估心脏 Tei 指数、血清 ROCK1、FBLN5 三者单独及联合对 CHD-PAH 的诊断效能,以期为该类患者的早期识别与临床干预提供更全面、可靠的参考依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 4 月—2025 年 4 月首都医科大学附属北京安贞医院收治的 CHD-PAH 患者 90 例作为 CHD-PAH 组,单纯 CHD 患者 90 例作为 CHD 组。CHD-PAH 组 NYHA 心功能分级Ⅲ~Ⅳ级占比高于 CHD 组 ($P<0.01$),其余指标比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已获得医院伦理委员会批准 (2023LY002518),患者和/或家属均知情同意并签署知情同意书。

表 1 CHD 组与 CHD-PAH 组临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between CHD group and CHD-PAH group

项 目	CHD 组 (<i>n</i> = 90)	CHD-PAH 组 (<i>n</i> = 90)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男 50(55.56) 女 40(44.44)	48(53.33) 42(46.67)	0.090	0.765
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	35.63 $\pm$ 4.43	35.87 $\pm$ 4.96	0.342	0.732
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/ m ²)	22.36 $\pm$ 3.26	22.13 $\pm$ 3.15	0.481	0.631
家族遗传史[例(%)]	32(35.56)	29(32.22)	0.223	0.637
高血压[例(%)]	28(31.11)	31(34.44)	0.227	0.634
糖尿病[例(%)]	26(28.89)	24(26.67)	0.111	0.739
心率($\bar{x}\pm s$, 次/ min)	79.63 $\pm$ 11.43	78.42 $\pm$ 10.82	0.729	0.467
收缩压($\bar{x}\pm s$, mmHg)	99.93 $\pm$ 11.79	98.85 $\pm$ 10.26	0.656	0.513
舒张压($\bar{x}\pm s$, mmHg)	69.71 $\pm$ 10.35	68.48 $\pm$ 9.81	0.818	0.414
NYHA 心功能分级	I~Ⅱ级 81(90.00) Ⅲ~Ⅳ级 9(10.00)	49(54.44) 41(45.56)	28.357	<0.001

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合《2015 年先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治中国专家共识》^[9]中的 CHD-PAH 诊断标准;②初次诊治;③临床资料完整;④患者依从性良好。(2) 排除标准:①肝肾功能障碍者;②恶性肿瘤;③其他原因所致 PAH;④合并血液系统疾病或免疫系统疾病者;⑤肺动脉瓣狭窄或其他心脏疾病;⑥肺栓塞或肺静脉闭塞者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 心脏 Tei 指数检测:患者入院后,采用美国 Philips EPIQ 7C 系列彩色多普勒超声诊断仪完成超声心动图检查。检测时,于三尖瓣口位置应用脉冲波多普勒技术,测量三尖瓣关闭至再次开放的时间间期,同时采用连续波多普勒技术,测定三尖瓣反流持续时间,将上述 2 项时间数值相减,即可获得等容收缩时间与等容舒张时间之和 (isovolumetric contraction time + isovolumetric relaxation time, ICT+IRT)。通过脉冲波多普勒频谱,于右心室流出道处测量右心室射血时间 (ejection time, ET),并依据公式计算 Tei 指数 = (ICT+IRT)/ET。

1.3.2 血清 ROCK1、Fibulin-5 水平检测:于患者入院次日采集空腹肘静脉血 5 ml,离心收集上清液于

-80℃冰箱保存。ELISA 法检测血清 ROCK1(上海威奥生物科技有限公司,货号 EH7099M)、Fibulin-5(武汉博欧特生物科技有限公司,货号 orb1665411)水平。以酶标仪(赛默飞世尔科技公司,型号 Varioskan LUX)测定不同浓度 ROCK1、Fibulin-5 标准品及检测样本在 450 nm 处的吸光度值,绘制 ROCK1、Fibulin-5 的标准品回归曲线,根据标准曲线换算结果。所有操作均严格遵照试剂盒说明书和仪器操作指南进行。

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;Spearman 法分析心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 与 CHD-PAH 患者病情程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析 CHD-PAH 发生的影响因素;采用 ROC 曲线分析心脏 Tei 指数及血清 ROCK1、Fibulin-5 水平对 CHD-PAH 的诊断价值;Bootstrap 法(1 000 次重复抽样)对 CHD-PAH 发生诊断模型进行内部验证。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组心脏 Tei 指数及血清 ROCK1、Fibulin-5 水平比较 CHD-PAH 组心脏 Tei 指数及血清 ROCK1、Fibulin-5 水平均高于 CHD 组,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 2。

表 2 CHD 组与 CHD-PAH 组 Tei 指数及血清 ROCK1、Fibulin-5 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of Tei index, serum ROCK1 and Fibulin-5 levels between the CHD group and the CHD-PAH group of patients

组 别	例数	心脏 Tei 指数	ROCK1(μg/L)	Fibulin-5(μg/L)
CHD 组	90	0.49±0.07	18.98±3.92	3.65±0.51
CHD-PAH 组	90	0.58±0.09	23.81±4.25	4.36±0.72
<i>t</i> 值		7.488	7.925	7.634
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 与 CHD-PAH 患者病情程度的相关性 根据 NYHA 心功能分级将不同病情程度的 CHD-PAH 患者分为 I ~ IV 级,分别赋值 1 ~ 4。Spearman 法分析显示,心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 均与 NYHA 心功能分级呈正相关($r/P=0.275/<0.001$ 、 $0.424/<0.001$ 、 $0.298/<0.001$)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 CHD-PAH 发生的影响因素 以 CHD-PAH 发生为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以 NYHA 心功能分级、心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5(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:NYHA 心功能分级Ⅲ ~ IV

级、心脏 Tei 指数高、ROCK1 高、Fibulin-5 高是 CHD-PAH 发生的独立危险因素(*P*<0.01),见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 CHD-PAH 发生的影响因素
Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing the occurrence of CHD-PAH

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
NYHA 心功能分级Ⅲ ~ IV 级	1.082	0.387	7.814	0.005	2.950	1.382~6.299
心脏 Tei 指数高	1.189	0.439	7.336	0.007	3.284	1.389~7.764
ROCK1 高	1.380	0.491	7.900	0.005	3.975	1.518~10.406
Fibulin-5 高	0.931	0.318	8.564	0.003	2.536	1.360~4.730

2.4 心脏 Tei 指数及血清 ROCK1、Fibulin-5 水平对 CHD-PAH 的诊断价值 绘制心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 诊断 CHD-PAH 发生的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 单独及三者联合预测 CHD-PAH 发生的 AUC 分别为 0.781、0.800、0.790、0.908,三者联合优于各自单独诊断的价值($Z/P=3.947/<0.001$ 、 $3.812/<0.001$ 、 $3.730/<0.001$),见表 4、图 1。

表 4 心脏 Tei 指数及血清 ROCK1、Fibulin-5 水平对 CHD-PAH 的诊断价值

Tab.4 Comparison of the value of cardiac Tei index, serum ROCK1, and Fibulin-5 in diagnosing the occurrence of CHD-PAH

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
心脏 Tei 指数	0.56	0.781	0.714~0.839	0.589	0.867	0.456
ROCK1	21.73 μg/L	0.800	0.734~0.856	0.711	0.767	0.478
Fibulin-5	3.94 μg/L	0.790	0.723~0.847	0.811	0.656	0.467
三者联合		0.908	0.856~0.946	0.756	0.900	0.656

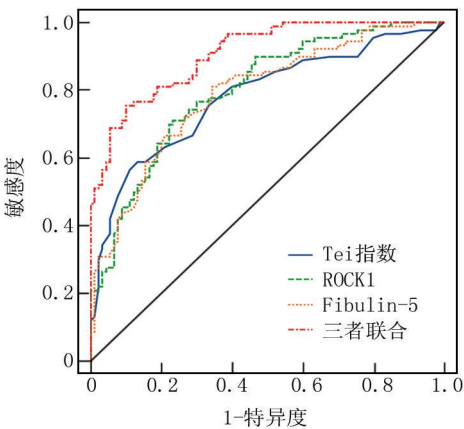


图 1 心脏 Tei 指数、血清 ROCK1、Fibulin-5 联合诊断 CHD-PAH 发生的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for the combined diagnosis of CHD-PAH using cardiac Tei index, serum ROCK1, and Fibulin-5

2.5 心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 诊断 CHD-PAH 模型的校准曲线 采用 Bootstrap 法(1 000 次重复采样)对心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 诊断 CHD-PAH 发生模型进行内部验证,结果显示,校准曲线与理想曲线基本一致,见图 2。Hosmer-Lemeshow 检验提示模型拟合良好($\chi^2=6.064$, $df=8$, $P=0.640$),证实预测概率与实测结果间具有良好的一致性。

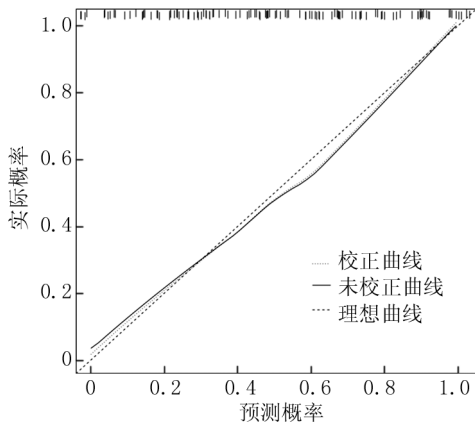


图 2 心脏 Tei 指数、ROCK1、Fibulin-5 联合诊断 CHD-PAH 模型的校准曲线

Fig.2 Calibration curve of the combined diagnostic model for CHD-PAH based on cardiac Tei index, serum ROCK1, and Fibulin-5

3 讨论

PAH 是 CHD 患者预后不良的重要影响因素,其发生发展与长期异常分流所致肺血管进行性重构密切相关,二者相互促进,形成功能与结构交互恶化的临床进程^[10]。在这一病理过程中,能否实现早期识别与准确评估,直接关系到治疗策略的选择与患者远期结局。目前临床常用的右心导管检查虽为诊断金标准,但属有创操作,限制其广泛开展^[4]。寻找可靠、无创且便于临床推广的生物学指标,对于改善 CHD-PAH 的诊断流程、提升患者管理质量具有重要的临床意义。

研究指出,右心室对后负荷的变化极为敏感,PAH 所引起的肺动脉压力持续升高,可导致右心室壁应力增加、心肌耗氧上升,进而逐渐引发右心室扩张、心肌肥厚乃至功能衰竭^[2]。因此,对右心功能的准确评估在 PAH 的病情判断中具有重要意义。心脏 Tei 指数作为一种无创性心功能评价工具,已被多项临床研究证实可用于成人的右心功能评估^[6,11]。本研究发现,CHD-PAH 患者心脏 Tei 指数高于 CHD 患者,该结果与 PAH 病理生理相符,肺动脉阻力增高使 ET 缩短,而等容期时间延长,从而共同导致心脏 Tei 指数升

高^[12]。进一步通过多因素相关分析发现,心脏 Tei 指数升高是 CHD 患者发生 PAH 的独立危险因素。本研究 ROC 结果显示,心脏 Tei 指数诊断 CHD-PAH 的 AUC 为 0.781,特异度为 0.867,提示心脏 Tei 指数在识别有明显血流动力学影响和右心功能改变的 PAH 患者方面具有重要参考价值。

PAH 的血管重构过程常伴随显著的炎症反应及细胞增殖与迁移异常,在这一过程中,Rho/ROCK 信号通路发挥着核心调控作用^[13-14]。ROCK1 作为该通路的关键下游激酶,可在血流剪切力异常、缺氧等多种病理刺激下被激活,进而通过磷酸化 LIM 激酶、肌球蛋白轻链等底物,参与调节细胞骨架重排、平滑肌收缩、基因表达及炎症反应等多个生物学进程^[15]。本研究结果显示,CHD-PAH 患者血清 ROCK1 水平显著升高,且其升高是发生 PAH 的独立危险因素($OR=3.975$)。这一发现与王丽萍等^[16]研究结论一致,其潜在机制在于:异常的血流动力学与局部缺氧微环境可激活肺血管内皮细胞及平滑肌细胞内的 RhoA/ROCK1 通路,活化的 ROCK1 一方面通过促进 NF- κ B 等转录因子核转位,加剧炎症介质释放;另一方面通过增强平滑肌细胞钙敏感性,促进其异常收缩、增殖及表型转化,从而共同推动肺血管中层增厚、内膜纤维化及丛状病变形成,加速肺血管重构^[7,17]。进一步通过多因素相关分析发现,ROCK1 水平升高可增加 CHD 患者发生 PAH 风险,说明 ROCK1 水平与 PAH 的发生发展密切相关。ROC 曲线结果显示,血清 ROCK1 诊断 CHD-PAH 的 AUC 为 0.800,提示它可作为反映肺血管活性与炎症反应状态的潜在性循环标志物。

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)稳态失衡是肺血管重构的重要结构基础,Fibulin-5 作为一种关键的 ECM 糖蛋白,不仅参与维持血管弹性,还在调控细胞黏附、迁移等过程中发挥作用^[18-19]。在生理条件下,其在成熟血管组织中表达较低,然而,在损伤或应激状态下,Fibulin-5 可被重新诱导表达^[19]。本研究显示,CHD-PAH 患者血清 Fibulin-5 水平显著高于 CHD 组,且其升高是 CHD-PAH 发生的独立危险因素,说明 Fibulin-5 与 PAH 的进展密切相关。其机制可能在于:炎症微环境可刺激血管细胞(尤其是平滑肌细胞)过度合成并分泌 Fibulin-5 至 ECM 中,累积的 Fibulin-5 为细胞异常增殖与迁移提供微环境,同时它还可作为激活剂或辅助因子,增强 TGF- β_1 等促纤维化与促增殖信号的活性,进一步推动肺动脉平滑肌细胞向增殖、抗凋亡及合成表型转化,从而形成肺血管重构的恶性循环^[8,20]。ROC 曲线结果显示,血清 Fibulin5 诊断

CHD-PAH 的 AUC 为 0.790,说明 Fibulin5 具有良好的诊断效能。值得注意的是,单一指标虽具有一定诊断效能,但均存在局限性:心脏 Tei 指数受多种心功能因素影响,而 ROCK1 与 Fibulin-5 亦可见于其他心血管或炎症反应性疾病。因此,本研究进一步构建三者联合诊断模型,结果显示联合诊断的 AUC 提升至 0.908,敏感度与特异度分别为 0.756 与 0.900,显著优于各指标单独应用 ($P < 0.05$)。Hosmer-Lemeshow 检验及 Bootstrap 内部验证均提示模型拟合良好,表明该联合模型具有较好的稳健性与临床适用性。本研究通过整合心脏功能、血管活性及细胞外基质重构三个维度的生物标志物,构建了一个高效的无创诊断模型,可帮助识别早期或轻度 PAH 患者,尤其适用于无法常规开展右心导管检查的医疗场景。此外,未来或可进一步探讨该模型在评估病情严重程度、监测治疗反应及预测预后方面的综合价值。

4 结 论

综上所述,CHD-PAH 患者心脏 Tei 指数、血清 ROCK1、Fibulin-5 水平升高,三者联合诊断 CHD-PAH 具有较高的效能。但本研究为单中心、横断面设计,样本量有限,未来需要在前瞻性、多中心、更大样本的队列中进一步验证该模型的截断值和临床效用,并探索这些指标在评估治疗反应和预测预后方面的价值,以期实现 CHD-PAH 的精准化管理。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

徐冠一:研究构思与实施,论文撰写;陈凌霄:数据收集,统计分析,论文撰写;陈丽:研究实施,资料收集,论文修改;王霄芳:课题研究,论文审定

参考文献

- [1] Dellborg M. Adult congenital heart disease[J]. Circulation, 2024, 149 (18): 1397-1399. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 123.066983.
- [2] Luna-López R, Ruiz Martín A, Escribano Subías P. Pulmonary arterial hypertension[J]. Med Clin (Bare),2022, 158(12):622-629. DOI:10.1016/j.medcli.2022.01.003.
- [3] Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: A review [J]. JAMA, 2022, 327(14): 1379-1391. DOI:10.1001/jama.2022.4402.
- [4] Matusov Y, Kolaitis NA, Geft D, et al. Best practices for right heart catheterization in the diagnosis of pulmonary hypertension[J]. Chest, 2025, 168(3):763-779. DOI:10.1016/j.chest.2025.05.009.
- [5] Mukherjee M, Rudski LG, Addetia K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults and special considerations in pulmonary hypertension: Recommendations from the American Society of Echocardiography[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2025, 38(3):141-186. DOI:10.1016/j.echo.2025.01.006.
- [6] Askin L, Yuce EI, Tanriverdi O. Myocardial performance index and

- cardiovascular diseases[J]. Echocardiography, 2023, 40(7):720-725. DOI:10.1111/echo.15628.
- [7] Penumatsa KC, Singhal AA, Warburton RR, et al. Vascular smooth muscle ROCK1 contributes to hypoxia-induced pulmonary hypertension development in mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 604:137-143. DOI:10.1016/j.bbrc.2022.03.009.
- [8] Zhou JJ, Qiao E, He ZY, et al. Fibulin 5 mediates pulmonary artery smooth muscle cell dysfunction and vascular remodelling in congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension via TGF- β 1/PI3K/AKT signalling[J]. Respir Res, 2025, 26(1): 276. DOI:10.1186/s12931-025-03361-z
- [9] 高伟,顾红,胡大一,等.2015 年先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治中国专家共识[J].中国介入心脏病学杂志,2015, 23(2): 61-69. DOI:10.3969/j.issn.1004-8812.2015.02.001.
- [10] Jone PN, Ivy DD, Hauck A, et al. Pulmonary hypertension in congenital heart disease: A scientific statement from the American Heart Association[J]. Circ Heart Fail, 2023, 16(7):e00080. DOI:10. 1161/HHF.000000000000080.
- [11] 王素娟,陈英锋,霍盼盼.超声心动图在肺动脉高压右心功能诊断中的临床价值[J].当代医学, 2023, 29(27):47-50. DOI:10. 3969/j.issn.2096-3807.2024.18.053.
- [12] 史蓓,潘洁怡,杨优维.血清 HMGB1 联合心脏 Tei 指数对先天性心脏病患儿并发肺动脉高压的诊断价值[J].山东医药, 2023, 63(7):34-37. DOI:10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2023.07.008.
- [13] Zhang MQ, Wang CC, Pang XB, et al. Role of macrophages in pulmonary arterial hypertension [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1152881. DOI:10.3389/fimmu.2023.1152881.
- [14] Abedi F, Omidkhoda N, Arasteh O, et al. The therapeutic role of Rho kinase inhibitor, fasudil, on pulmonary hypertension; a systematic review and meta-analysis [J]. Drug Res (Stuttg), 2023, 73 (1):5-16. DOI:10.1055/a-1879-3111.
- [15] Ghafouri-Fard S, Poornajaf Y, Hussen BM, et al. Implication of non-coding RNA-mediated ROCK1 regulation in various diseases [J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 986722. DOI: 10. 3389/fmolb. 2022.986722.
- [16] 王丽萍,温春生,张侯,等.COPD 合并肺动脉高压患者血清 ROCK1、AgRP 水平及临床意义[J].疑难病杂志, 2023, 22(7): 719-724. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.009.
- [17] Zou X, Yuan M, Zhou W, et al. SOX17 prevents endothelial-mesenchymal transition of pulmonary arterial endothelial cells in pulmonary hypertension through mediating TGF- β /Smad2/3 signaling[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2025, 72(4):364-379. DOI:10.1165/remb. 2023-0355OC.
- [18] Thenappan T, Chan SY, Weir EK. Role of extracellular matrix in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018, 315(5):H1322-H1331. DOI:10. 1152/ajpheart.00136.2018.
- [19] Ramachandra AB, Mikush N, Sauler M, et al. Compromised cardiopulmonary function in fibulin-5 deficient mice [J]. J Biomech Eng, 2022, 144(8):081008. DOI:10.1115/1.4053873.
- [20] Choi H, Miller MR, Nguyen HN, et al. Extracellular SOD modulates canonical TNF α signaling and α 5 β 1 integrin transactivation in vascular smooth muscle cells[J]. Free Radic Biol Med, 2023, 209 (Pt1):152-164. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2023.10.397.

(收稿日期:2026-03-23)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.006

心血管疾病专题

血清 8-iso-PGF2 α 、C5a 联合评估儿童心肌炎心肌损伤及预后的价值

孙晶, 杨蕊华, 孙晔, 刘丽华, 崔涛

基金项目: 山西省卫生健康科研课题 (2022047)

作者单位: 030000 太原, 山西省儿童医院/山西省妇幼保健院心血管风湿科

通信作者: 杨蕊华, E-mail: yangruihua202510@163.com



【摘要】目的 探讨血清 8-异前列腺素 F2 α (8-iso-PGF2 α) 与补体成分 5a (C5a) 联合评估儿童心肌炎 (MC) 心肌损伤及预后的价值。**方法** 前瞻性选取 2021 年 1 月—2024 年 6 月山西省儿童医院/山西省妇幼保健院心血管风湿科收治的 MC 患儿 120 例 (MC 组), 随访 1 年, 根据预后分为不良亚组 32 例和良好亚组 88 例。另按照 1:1 比例选取同期健康体检儿童 120 例 (健康对照组)。采用酶联免疫吸附法检测血清 8-iso-PGF2 α 、C5a, 顺磁性微粒化学发光免疫测定心肌损伤指标 [心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶同工酶 MB (CK-MB)] 水平; Pearson 相关分析 MC 患儿血清 8-iso-PGF2 α 、C5a 与心肌损伤指标水平的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 MC 患儿预后不良的危险因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 8-iso-PGF2 α 、C5a 水平评估 MC 患儿预后不良的效能。**结果** MC 组血清 8-iso-PGF2 α 、C5a、cTnI、CK-MB 水平均高于健康对照组 ($t/P=14.759/<0.001$, $16.801/<0.001$, $29.383/<0.001$, $14.007/<0.001$); MC 患儿血清 8-iso-PGF2 α 、C5a 水平均与 cTnI、CK-MB 水平呈正相关 ($r/P=0.708/<0.001$, $0.637/<0.001$, $0.699/<0.001$, $0.625/<0.001$); 不良亚组 C 反应蛋白 (CRP)、cTnI、CK-MB、8-iso-PGF2 α 、C5a 水平均高于良好亚组 ($t/P=2.395/<0.018$, $2.295/<0.024$, $2.341/<0.021$, $2.993/0.003$, $5.707/<0.001$); CRP 高、cTnI 高、CK-MB 高、8-iso-PGF2 α 高、C5a 高为 MC 患儿预后不良的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=2.657(1.366\sim5.165)$, $4.658(1.672\sim12.982)$, $1.228(1.051\sim1.435)$, $1.047(1.024\sim1.070)$, $1.055(1.027\sim1.083)$]; 血清 8-iso-PGF2 α 、C5a 水平及二者联合评估 MC 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.795、0.806、0.905, 二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P=3.198/0.001$, $2.683/0.007$)。**结论** MC 患儿血清 8-iso-PGF2 α 、C5a 水平升高与心肌损伤加重及预后不良相关, 血清 8-iso-PGF2 α 、C5a 水平联合检测对预后有较高的评估效能。

【关键词】 心肌炎; 心肌损伤; 8-异前列腺素 F2 α ; 补体成分 5a; 预后; 儿童

【中图分类号】 R725.4

【文献标识码】 A

Serum 8-iso-PGF2 α and C5a joint evaluation of myocardial injury and prognosis in children with myocarditis

Sun Jing, Yang Ruihua, Sun Ye, Liu Lihua, Cui Tao. Department of Cardiovascular and Rheumatology, Shanxi Children's Hospital, Shanxi, Taiyuan 030000, China

Funding program: Shanxi Province Health Research Project (2022047)

Corresponding author: Yang Ruihua, E-mail: yangruihua202510@163.com

【Abstract】Objective To investigate the combination of serum 8-iso-prostaglandin F2 α (8-iso-PGF2 α) and complement component 5a (C5a) in evaluating myocardial injury and prognosis in children with myocarditis (MC). **Methods** A total of 120 children with MC (MC group) admitted to the Department of Cardiovascular and Rheumatology of Shanxi Children's Hospital (Shanxi Maternal and Child Health Hospital) from January 2021 to June 2024 were prospectively selected, and 120 healthy children (healthy control group) were selected at a 1:1 ratio. Serum 8-iso-PGF2 α and C5a levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Myocardial injury markers [cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB)] were measured by paramagnetic particle chemiluminescence immunoassay. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum 8-iso-PGF2 α , C5a, and myocardial injury markers in children with MC. Factors influencing prognosis and the efficacy of serum 8-iso-PGF2 α and C5a levels in evaluating poor prognosis in children with MC were analyzed. **Results** Compared with the healthy control group, serum levels of 8-iso-PGF2 α , C5a, cTnI, and CK-MB were significantly higher in the MC group ($t=14.759$, 16.801 , 29.383 , 14.007 , all $P<0.001$). Serum 8-iso-PGF2 α and C5a levels in children with MC were positively correlated with cTnI and CK-MB levels ($r=0.708$, 0.699 , 0.637 , 0.625 , all $P<0.001$). The 1-year poor prognosis rate among the 120 children with MC was 26.67% (32/120). Levels of C-reactive protein (CRP),

cTnI, CK-MB, 8-iso-PGF2 α , and C5a were significantly higher in the poor prognosis subgroup than in the good prognosis subgroup ($t=2.395, 2.295, 2.341, 2.993, 5.707$, all $P<0.05$). Elevated CRP, elevated cTnI, elevated CK-MB, elevated 8-iso-PGF2 α , and elevated C5a were independent risk factors for poor prognosis in children with MC [OR(95% CI)=2.657 (1.366–5.165), 4.658 (1.672–12.982), 1.228 (1.051–1.435), 1.047 (1.024–1.070), 1.055 (1.027–1.083)]. The AUCs of serum 8-iso-PGF2 α , C5a, and their combination in evaluating poor prognosis in children with MC were 0.795, 0.806, and 0.905, respectively. The combined detection was superior to each individual marker ($Z=3.198, 2.683$; $P=0.001, 0.007$). **Conclusion**

Elevated serum 8-iso-PGF2 α and C5a levels are associated with aggravated myocardial injury and poor prognosis in children with myocarditis. Combined detection of serum 8-iso-PGF2 α and C5a provides higher predictive value for prognosis assessment.

【Key words】 Myocarditis; Myocardial injury; 8-iso-prostaglandin F2 α Complement component 5a; Prognosis; Children

心肌炎 (myocarditis, MC) 是一种由自身免疫疾病、过敏或病原体 (如病毒、细菌、原虫、螺旋体等) 引起的心肌炎性反应性疾病, 儿童为主要发病人群, 其中以病毒性心肌炎最为常见。轻度 MC 患儿仅表现为轻度心功能受损或无明显症状, 重症者可出现休克、心力衰竭、恶性心律失常甚至猝死, 严重威胁儿童生命健康^[1-2]。目前, MC 的诊断与预后评估主要依赖心肌损伤标志物及影像学检查, 但前者敏感度与特异度有限, 后者费用较高且受操作者经验影响较大, 因此有必要寻找其他可靠的血液标志物^[3]。氧化应激及炎症反应在 MC 的发生发展中发挥重要作用^[4]。8-异前列腺素 F2 α (8-iso-prostaglandin F2 α , 8-iso-PGF2 α) 作为脂质过氧化产物的特异性标志物, 能够敏感地反映体内氧化应激水平^[5]。Majid 等^[6]研究显示, 8-iso-PGF2 α 水平升高与心肌损伤加重相关。补体成分 5a (complement component 5a, C5a) 是一种糖蛋白, 可通过调节多种免疫细胞及炎症信号传导促进炎症反应^[7]。实验研究表明, C5a 在阿霉素诱导的心肌损伤大鼠模型中表达上调, 并可增强心肌组织炎症细胞因子的表达^[8]。然而, 目前关于血清 8-iso-PGF2 α 与 C5a 联合评估儿童 MC 心功能损伤及预后的价值尚不明确。鉴于此, 本研究拟对此进行探讨, 以期改善儿童 MC 预后提供更多依据, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2024 年 6 月山西省儿童医院/山西省妇幼保健院心血管风湿科收治的 MC 患儿 120 例作为 MC 组, 男 67 例, 女 53 例; 年龄 1 个月~14 岁, 平均 (6.30 $\pm$ 2.27) 岁; 病程 1~14 (4.79 $\pm$ 1.37) d; 病毒类型: 肠道病毒 40 例, 腺病毒 35 例, 流感病毒 17 例, EB 病毒 12 例, 巨细胞病毒 9 例, 细小病毒 B19 7 例。另按照 1:1 比例选取同期健康体检儿童 120 例为健康对照组, 男 65 例, 女 55 例; 年龄 1 个月~14 岁, 平均 (6.43 $\pm$ 2.18) 岁。2 组性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究已经获得医院伦理委

员会批准 (L2020-106), 受试儿童法定监护人知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①年龄 1 个月~14 岁; ②符合 MC 诊断标准^[9]; ③MC 有感染病史, 且处于急性期; ④有完整的临床信息。(2) 排除标准: ①近 1 个月内使用免疫抑制剂; ②自身免疫疾病、过敏、药物等引起的 MC; ③合并川崎病等可导致心肌损害疾病; ④恶性肿瘤; ⑤血液系统疾病; ⑥原发性心肌病; ⑦先天性心脏病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 8-iso-PGF2 α 、C5a 水平检测: 于患儿入院时和健康对照组体检时采集静脉血 2 ml, 离心留取血清, 采用酶联免疫吸附法检测 8-iso-PGF2 α (武汉科鹿生物科技有限责任公司试剂盒, 货号: ELK0151)、C5a (上海机纯实业有限公司试剂盒, 货号: JLC_Y9446) 水平。

1.3.2 心肌损伤指标检测: 上述血清采用顺磁性微粒化学发光免疫测定血清心肌肌钙蛋白 I (cTnI) [贝克曼库尔特商贸 (中国) 有限公司试剂盒, 货号 B52700] 和肌酸激酶同工酶 MB (CK-MB) [贝克曼库尔特商贸 (中国) 有限公司试剂盒, 产品目录号: 386371] 水平。

1.3.3 预后及分组: MC 患儿入院后按照指南接受相关治疗, 通过门诊或电话随访 1 年 (截至 2025 年 6 月), 预后不良定义为恢复迁延 (≥ 6 个月的轻度自觉症状, 超声心动图和心电图发现轻度改变, 但无心功能不全表现)、遗留心律失常、心力衰竭等并发症或死亡^[10]。根据预后分为不良亚组和良好亚组。

1.4 统计学方法 采用 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; Pearson 相关分析 MC 患儿血清 8-iso-PGF2 α 、C5a 与心肌损伤指标水平的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 MC 患儿预后不良的危险

因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 8-iso-PGF2α、C5a 水平评估 MC 患儿预后不良的效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 8-iso-PGF2α、C5a 和心肌损伤指标比较
与健康对照组比较,MC 组血清 8-iso-PGF2α、C5a、cTnI、CK-MB 水平均升高($P<0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组与 MC 组血清 8-iso-PGF2α、C5a 和心肌损伤指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum levels of 8-iso-PGF2α, complement 5a, and myocardial injury markers between the healthy control group and the MC group					
组 别	例数	8-iso-PGF2α (ng/L)	C5a (μg/L)	cTnI (μg/L)	CK-MB (U/L)
健康对照组	120	98.75±33.48	55.05±8.52	0.02±0.01	16.18±5.84
MC 组	120	198.77±66.26	112.29±36.33	0.45±0.16	32.15±11.04
<i>t</i> 值		14.759	16.801	29.383	14.007
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清 8-iso-PGF2α、C5a 与心肌损伤指标水平的相关性
Pearson 相关分析显示,MC 患儿血清 8-iso-PGF2α、C5a 水平均与 cTnI、CK-MB 水平呈正相关($P<0.01$),见表 2。

表 2 MC 患儿血清 8-iso-PGF2α、C5a 与心肌损伤指标水平的相关性

Tab.2 Correlations among serum 8-iso-PGF2α, complement 5a, and myocardial injury markers in children with MC				
心肌损伤指标	8-iso-PGF2α		C5a	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
cTnI	0.708	<0.001	0.637	<0.001
CK-MB	0.699	<0.001	0.625	<0.001

2.3 不同预后 MC 患儿临床资料及血清 8-iso-PGF2α、C5a 比较
120 例 MC 患儿 1 年预后不良率为 26.67% (32/120)。与良好亚组比较,不良亚组 C 反应蛋白(CRP)、cTnI、CK-MB、8-iso-PGF2α、C5a 水平均升高($P<0.05$),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 MC 患儿预后不良的危险因素
以 MC 患儿预后不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:CRP 高、cTnI 高、CK-MB 高、8-iso-PGF2α 高、C5a 高为 MC 患儿预后不良的独立危险因素($P<0.05$),见表 4。

2.5 血清 8-iso-PGF2α、C5a 水平评估 MC 患儿预后不良的效能
绘制血清 8-iso-PGF2α、C5a 水平评估 MC

患儿预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 8-iso-PGF2α、C5a 水平及二者联合评估 MC 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.795、0.806、0.905,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=3.198/0.001$ 、 $2.683/0.007$),见表 5、图 1。

表 3 不良亚组与良好亚组 MC 患儿临床资料及血清 8-iso-PGF2α、C5a 比较

Tab.3 Comparison of clinical data, serum 8-iso-PGF2α and complement 5a between the poor prognosis subgroup and the good prognosis subgroup of children with MC					
项 目	良好亚组 (<i>n</i> =88)	不良亚组 (<i>n</i> =32)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值	
男[例(%)]	47(53.41)	20(62.50)	0.786	0.375	
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	6.16±2.30	6.69±2.18	1.127	0.262	
病程($\bar{x}\pm s$,d)	4.77±1.35	4.84±1.42	0.251	0.802	
病毒类型[例(%)]			2.333	0.801	
肠道病毒	30(34.09)	10(31.25)			
腺病毒	28(31.82)	7(21.88)			
流感病毒	12(13.64)	5(15.63)			
EB 病毒	8(9.09)	4(12.50)			
巨细胞病毒	6(6.82)	3(9.38)			
细小病毒 B19	4(4.55)	3(9.38)			
CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	3.94±1.45	4.69±1.69	2.395	0.018	
cTnI($\bar{x}\pm s$,μg/L)	0.43±0.19	0.52±0.19	2.295	0.024	
CK-MB($\bar{x}\pm s$,U/L)	30.70±10.88	36.14±12.26	2.341	0.021	
8-iso-PGF2α($\bar{x}\pm s$,ng/L)	187.66±63.08	229.32±78.36	2.993	0.003	
C5a($\bar{x}\pm s$,μg/L)	102.14±34.20	140.19±26.25	5.707	<0.001	

表 4 多因素 Logistic 回归分析 MC 患儿预后不良的危险因素

Tab.4 Multivariate analysis of prognostic factors in children with MC						
变 量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
常量	-21.469	4.260	25.395	<0.001	<0.001	-
CRP 高	0.977	0.339	8.296	0.004	2.657	1.366~5.165
cTnI 高	1.539	0.523	8.658	0.003	4.658	1.672~12.982
CK-MB 高	0.206	0.080	6.674	0.010	1.228	1.051~1.435
8-iso-PGF2α 高	0.046	0.011	16.445	<0.001	1.047	1.024~1.070
C5a 高	0.053	0.014	15.177	<0.001	1.055	1.027~1.083

表 5 血清 8-iso-PGF2α 与 C5a 水平联合评估 MC 患儿预后不良的效能

Tab.5 Efficacy of combined serum 8-iso-PGF2α and complement 5a levels in assessing poor prognosis in children with MC							
指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数	
8-iso-PGF2α	212.03 ng/L	0.795	0.712~0.864	0.813	0.636	0.449	
C5a	122.15 μg/L	0.806	0.724~0.872	0.750	0.716	0.466	
二者联合		0.905	0.838~0.951	0.813	0.875	0.688	

3 讨 论

MC 是儿童常见的心脏疾病,病毒、细菌等病原体可直接感染心肌细胞或激活宿主免疫系统引发炎症反

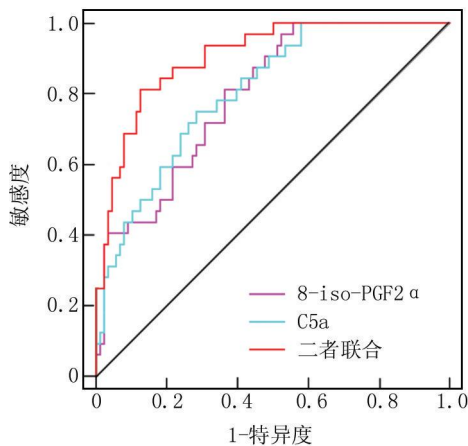


图 1 血清 8-iso-PGF2 α 与 C5a 水平联合评估 MC 患儿预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for combined serum 8-iso-PGF2 α and complement 5a levels in assessing poor prognosis in children with MC

应,导致心肌细胞损伤和心功能障碍,尽管近年来抗感染、抗炎、免疫调节及支持治疗等取得一定进展,但部分 MC 患儿仍可能进展为扩张型心肌病或慢性心力衰竭,危及生命^[11-12]。本研究中 MC 患儿预后不良率为 26.67%,与李欣等^[13]报道的 28.29%相近,也反映 MC 患儿预后不理想。寻找相关血液生物标志物,帮助临床医师及时评估 MC 患儿心肌损伤及预后,对早期识别高危患儿、指导个体化治疗和改善预后意义重大。

感染或免疫激活可诱导机体产生大量活性氧和炎性因子,诱导心肌细胞凋亡,导致心脏结构和功能损害;同时氧化应激还能激活炎性信号通路,炎性细胞也能促进活性氧生成,形成恶性循环促进 MC 的发生发展^[4]。8-iso-PGF2 α 是花生四烯酸在氧化应激状态下经自由基非酶促氧化生成的脂质过氧化产物,不同于环氧化酶催化产生的传统前列腺素,8-iso-PGF2 α 生成不依赖酶促途径,而是活性氧直接作用于细胞膜磷脂中的花生四烯酸产生,其在血清、尿液等体液中稳定存在,且不受采样条件及饮食影响,因此被认为是反映体内氧化应激水平的敏感且可靠的生物标志物^[14]。实验显示,8-iso-PGF2 α 在大鼠心肌铁过载或缺氧/复氧条件下升高,使用抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸干预后,能下调 8-iso-PGF2 α 水平,清除氧自由基和抑制脂质过氧化,从而减轻心肌细胞氧化应激损伤^[15]。8-iso-PGF2 α 在糖尿病性心肌病大鼠心肌组织中升高,生脉散干预后,8-iso-PGF2 α 水平显著下降,同时伴随心肌纤维化、凋亡及结构异常改善^[16]。临床研究还指出,血清 8-iso-PGF2 α 水平升高与急性心肌梗死、心力衰竭等心脏疾病患者心肌损伤加重相关^[6]。本研究发

现,MC 患儿血清 8-iso-PGF2 α 水平升高,且与 cTnI、CK-MB 水平呈正相关,血清 8-iso-PGF2 α 升高是患儿预后不良的危险因素。其原因可能为,心肌炎过程中,感染或免疫激活诱导大量活性氧生成,过量活性氧引发脂质膜氧化损伤而形成 8-iso-PGF2 α ,导致 MC 患儿血清 8-iso-PGF2 α 水平升高^[14]。血清 8-iso-PGF2 α 水平升高反映 MC 患儿体内氧化应激水平提升,持续氧化应激能通过诱导心肌细胞内钙稳态紊乱、线粒体膜电位下降和细胞凋亡,加剧心肌损伤而降低预后。另一方面,氧化应激增强可激活免疫细胞,释放大促炎细胞因子,增强炎性反应对心肌结构和功能的损害,导致 MC 患儿心肌损伤加重及预后不良^[17]。

C5a 是经典途径、旁路途径或凝集素途径激活补体级联反应时,由 C5 在 C5 转化酶作用下裂解生成,释放后能通过结合特异性受体 C5a 受体 1 或 C5a 受体 2,通过吸引并活化中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞等炎性细胞,释放大促炎因子促进炎性反应^[18]。实验显示,C5a 在心力衰竭大鼠心肌损伤过程中通过激活单核细胞/巨噬细胞促进心肌炎性反应和纤维化,抑制 C5a 能减轻炎性反应和巨噬细胞极化,从而改善心功能^[19]。大鼠心肌缺血/再灌注损伤过程中,C5a 升高能通过促进白介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 、细胞间黏附分子-1 等炎性因子表达,促进心肌炎性反应和细胞凋亡^[20]。本研究发现,MC 患儿血清 C5a 水平升高,且与 cTnI、CK-MB 水平呈正相关,血清 C5a 升高是患儿预后不良的危险因素。其原因可能为,C5a 可作为强趋化因子,招募中性粒细胞、单核细胞等免疫细胞浸润心肌组织,增强炎性介质释放加剧心肌炎性反应^[21];同时 C5a 能激活 C5a 受体诱导核因子- κ B 信号通路激活,促使更多炎性细胞因子产生,形成炎性反应放大效应,加重 MC 患儿心肌损伤并降低预后。此外,C5a/C5a 受体 1 信号还能激活 Ras 同源基因家族成员 A 信号通路,通过血管内皮糖萼脱落和降低一氧化氮生物利用度导致内皮功能障碍,进一步加剧心肌微循环障碍,导致 MC 患儿心肌损伤加重及预后不良^[22]。

本研究 ROC 曲线显示,血清 8-iso-PGF2 α 、C5a 水平二者联合评估 MC 患儿预后不良的效能大于各自单独预测。这说明血清 8-iso-PGF2 α 、C5a 水平可能成为 MC 患儿预后的辅助评估指标,二者联合具备更高的评估效能。

4 结 论

综上所述,本研究发现 MC 患儿血清 8-iso-PGF2 α 及 C5a 水平显著升高,与心肌损伤指标呈正相关,均为 MC 患儿预后不良的独立危险因素,二者联合评估对不良预后的预测效能明显优于单一指标,具有一定的临床

应用价值,可为 MC 患儿早期风险分层及预后评估提供新的血清学依据。但本研究样本量相对较小,可能影响统计效能;其次,为单中心横断面研究,缺乏长期随访数据,难以充分评估血清 8-iso-PGF2 α 、C5a 水平动态变化对预后的持续影响。后续研究可通过多中心、大样本的前瞻性随访,并结合动物实验和细胞机制研究,以进一步验证和完善本研究结论。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

孙晶:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;杨蕊华:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;孙晔:实施研究过程,资料搜集整理;刘丽华:进行统计学分析;崔涛:论文修改

参考文献

- [1] Goldberg JF, Spinner JA, Soslow JH. Myocarditis in children 2024, new themes and continued questions[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2024, 39(4):315-322. DOI:10.1097/HCO.0000000000001151.
- [2] Li X, Tuo H, Huang Y, et al. The diagnosis and treatment of pediatric clinical myocarditis in China: A multicenter retrospective study [J]. *Eur J Pediatr*, 2024, 183(3):1233-1244. DOI: 10.1007/s00431-023-05362-w.
- [3] American Heart Association Young Hearts Pediatric Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young (Young Hearts). Treatment strategies for cardiomyopathy in children: A scientific statement from the American heart association [J]. *Circulation*, 2023,148(2):174-195. DOI:10.1161/CIR.0000000000001151.
- [4] Ye Z, Zhu M, Li S, et al. Multifunctional nanoparticles for immune regulation and oxidative stress alleviation in myocarditis [J]. *J Control Release*, 2025, 381:113607. DOI: 10.1016/j.jconrel.2025.113607.
- [5] Wang Y, Zhang J, Li W, et al. DNA methylation signature of oxidative stress and its mediating role in response to metal exposure[J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 240:211-221. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2025.08.039.
- [6] Majid Z, Muhammad-Baqir B, Al-Shimerty DF, et al. The possible cardioprotective effect of ghrelin during experimental endotoxemia in mice[J]. *J Med Life*, 2024, 17(5):486-491. DOI: 10.25122/jml-2023-0228.
- [7] Buelli S, Imberti B, Morigi M. The complement C3a and C5a signaling in renal diseases: A bridge between acute and chronic inflammation [J]. *Nephron*, 2024, 148(10):712-723. DOI: 10.1159/000538241.
- [8] Wen Y, Shen F, Wu H. Role of C5a and C5aR in doxorubicin-induced cardiomyocyte senescence[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(4):1114. DOI:10.3892/etm.2021.10548.
- [9] American Heart Association Pediatric Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young and Stroke Council. Diagnosis and management of myocarditis in children: A scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2021, 144(6):e149. DOI:10.1161/CIR.0000000000001011.
- [10] 李莹莹,姚晓利,郑瑞利,等.血清 miR-31、IL-22 联合检测在儿童病

毒性心肌炎诊断及预后评估中的价值[J].*分子诊断与治疗杂志*, 2024,16(2):286-290. DOI:10.3969/j.issn.1674-6929.2024.02.021.

- [11] Khan K, Hussain I, Ilyas S, et al. Clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcomes of myocarditis in children: A tertiary care hospital experience [J]. *Cureus*, 2024, 16(3):e57178. DOI: 10.7759/cureus.57178.
- [12] Xu J, Chen X, Guan X, et al. Therapeutic frontiers in viral myocarditis: Targeting inflammation, viruses, oxidative stress, and myocardial repair[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1643502. DOI:10.3389/fimmu.2025.1643502.
- [13] 李欣,贺碧海,张妮妮,等.血清 APE1、YB-1 水平与病毒性心肌炎患儿病情严重程度及预后关系研究[J].*疑难病杂志*, 2024, 23(12):1439-1443,1449. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.006.
- [14] Unsal H, Karaguzel D, Sarac BE, et al. Inflammatory and oxidative stress markers in serum, urine and exhaled breath condensate: Relationship between asthma and obesity in children [J]. *Respir Med*, 2025,242:108096. DOI:10.1016/j.rmed.2025.108096.
- [15] Shen Y, Gong S, Li J, et al. Co-loading antioxidant N-acetylcysteine attenuates cytotoxicity of iron oxide nanoparticles in hypoxia/reoxygenation cardiomyocytes [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14:6103-6115. DOI:10.2147/IJN.S209820.
- [16] Lu Y, Zhu S, Wang X, et al. ShengMai-San attenuates cardiac remodeling in diabetic rats by inhibiting NOX-mediated oxidative stress [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14:647-657. DOI:10.2147/DMSO.S287582.
- [17] Chang Z, Zhang Y, Wang L, et al. Analysis of the improvement effect of Astragalus extract on oxidative stress injury in viral myocarditis through STAT3/IL-6 [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023,69(15):180-185. DOI:10.14715/cmb/2023.69.15.31.
- [18] Lu Z, Zhu L, Yi C, et al. C5a/C5aR regulates Th1/Th2 imbalance in sepsis-associated lung injury by promoting neutrophil activation to increase PAD4 expression [J]. *Ann Med*, 2025, 57(1):2447406. DOI:10.1080/07853890.2024.2447406.
- [19] Anwaier G, Xie TT, Pan CS, et al. QiShenYiQi pill ameliorates cardiac fibrosis after pressure overload-induced cardiac hypertrophy by regulating FHL2 and the Macrophage RP S19/TGF- β 1 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:918335. DOI:10.3389/fphar.2022.918335.
- [20] Cheng XF, He ST, Zhong GQ, et al. Exosomal HSP90 induced by remote ischemic preconditioning alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting complement activation and inflammation [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1):58. DOI:10.1186/s12872-023-03043-y.
- [21] Tu RH, Wang DX, Zhong GQ, et al. New targets of morphine post-conditioning protection of the myocardium in ischemia/reperfusion injury: Involvement of HSP90/Akt and C5a/NF- κ B [J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16(1):1552-1563. DOI:10.1515/med-2021-0340.
- [22] Vahldieck C, Löning S, Hamacher C, et al. Dysregulated complement activation during acute myocardial infarction leads to endothelial glycocalyx degradation and endothelial dysfunction via the C5a:C5a-Receptor1 axis [J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1426526. DOI:10.3389/fimmu.2024.1426526.

(收稿日期:2025-11-04)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.007

心血管疾病专题

基于决策曲线分析血清 CCL2、PDK4、YY1 对急诊重症肺炎患儿并发心肌损害的预测价值

余凯, 吴雄, 张永军, 沈明, 李瑶, 曹宣兰



基金项目: 云南省科技计划项目 (2023AD196)

作者单位: 650000 昆明市儿童医院急诊内科 (余凯、吴雄、张永军、沈明、李瑶), 康复科 (曹宣兰)

通信作者: 曹宣兰, E-mail: 13388804507@163.com

【摘要】目的 探讨血清 CC 趋化因子配体 2 (CCL2)、丙酮酸脱氢酶激酶 4 (PDK4)、转录因子阴阳 1 (YY1) 水平对急诊重症肺炎患儿并发心肌损害的预测价值。**方法** 选取 2025 年 1—12 月昆明市儿童医院急诊内科收治的重症肺炎患儿 215 例作为研究对象, 根据入院后 7 d 内是否并发心肌损害, 将患儿分为心肌损害组 62 例和无心肌损害组 153 例。采用酶联免疫吸附法检测血清 CCL2 水平, 采用实时荧光定量 PCR 检测血清 PDK4、YY1 水平; 多因素 Logistic 回归分析重症肺炎患儿并发心肌损害的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 CCL2、PDK4、YY1 水平对重症肺炎患儿并发心肌损害的预测价值, 并绘制决策曲线 (DCA) 评估不同阈值概率下预测模型的临床净收益; 相对危险度分析血清 CCL2、PDK4、YY1 水平与重症肺炎患儿并发心肌损害的关联强度。**结果** 与无心肌损害组比较, 心肌损害组血清 CCL2、PDK4 水平升高, 血清 YY1 水平降低 ($t/P=9.123/<0.001$ 、 $8.700/<0.001$ 、 $8.555/<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 呼吸衰竭、C 反应蛋白 (CRP) 高、肌酸激酶同工酶 MB (CK-MB) 高、CCL2 高、PDK4 高是重症肺炎患儿并发心肌损害的独立危险因素 [$OR(95\% CI)=3.574(1.064\sim12.001)$ 、 $2.104(1.115\sim3.970)$ 、 $2.060(1.171\sim3.623)$ 、 $2.811(1.498\sim5.274)$ 、 $4.319(1.543\sim12.086)$], YY1 高是独立保护因素 [$OR(95\% CI)=0.338(0.131\sim0.869)$]。血清 CCL2、PDK4、YY1 水平单独及联合预测重症肺炎患儿并发心肌损害的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.806、0.783、0.826、0.895, 三者联合预测价值高于单项指标 ($Z/P=2.677/0.007$ 、 $3.375/0.001$ 、 $2.116/0.034$); 当阈值概率在 0.10~0.85 的临床决策区间内, CCL2、PDK4、YY1 三者联合预测模型的临床净获益显著高于单一指标模型。血清 CCL2、PDK4 高水平组患儿并发心肌损害的风险分别是低水平组的 1.629、1.733 倍, 血清 YY1 高水平组患儿并发心肌损害的风险是低水平组的 0.616 倍 ($P<0.05$)。**结论** 血清 CCL2、PDK4 水平升高及 YY1 水平降低是急诊重症肺炎患儿并发心肌损害的独立危险因素, 三者联合检测对心肌损害具有良好的预测效能, 具备较高的临床应用潜力。

【关键词】 重症肺炎; 心肌损害; CC 趋化因子配体 2; 丙酮酸脱氢酶激酶 4; 转录因子阴阳 1; 预测价值; 儿童

【中图分类号】 R725.6; R725.4

【文献标识码】 A

The predictive value of serum CCL2, PDK4, and YY1 for myocardial damage in children with severe emergency pneumonia based on decision curve analysis Yu Kai*, Wu Xiong, Zhang Yongjun, Shen Ming, Li Yao, Cao Xuanlan.

* Department of Emergency Internal Medicine, Kunming Children's Hospital, Yunnan, Kunming 650000, China

Funding program: Yunnan Provincial Science and Technology Plan Project (2023AD196)

Corresponding author: Cao Xuanlan, E-mail: 13388804507@163.com

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of serum CC chemokine ligand 2 (CCL2), pyruvate dehydrogenase kinase 4 (PDK4), and Yin Yang 1 transcription factor (YY1) for myocardial injury in children with severe pneumonia in the emergency department. **Methods** A total of 215 children with severe pneumonia admitted to the Emergency Internal Medicine Department of Kunming Children's Hospital from January 2025 to December 2025 were selected as study subjects. According to whether they developed myocardial injury within 7 days after admission, they were divided into a myocardial injury group ($n=62$) and a non-myocardial injury group ($n=153$). Clinical data of the children were collected, and serum levels of CCL2, PDK4, and YY1 were measured within 24 hours of admission. Independent risk factors for the development of myocardial injury in children with severe pneumonia were analyzed. The predictive efficacy of serum CCL2, PDK4, and YY1 alone and in combination for myocardial injury was evaluated, and the clinical utility of the prediction model was assessed using decision curve analysis. Risk analysis was performed to examine the strength of the association between serum levels of

CCL2, PDK4, YY1 and the development of myocardial injury in pediatric emergency patients with severe pneumonia. **Results**

The incidence of myocardial injury among the 215 children with severe pneumonia was 28.84% (62/215). Serum levels of CCL2 and PDK4 in the myocardial injury group were significantly higher than those in the non-myocardial injury group, while YY1 level was significantly lower ($t=9.123, 8.700, 8.555$, respectively, all $P<0.001$). Respiratory failure, elevated C-reactive protein (CRP), elevated creatine kinase-MB (CK-MB), elevated CCL2, and elevated PDK4 were independent risk factors for myocardial injury in children with severe pneumonia, while elevated YY1 was an independent protective factor [$OR(95\% CI)=3.574 (1.064-12.001), 2.104 (1.115-3.970), 2.060 (1.171-3.623), 2.811 (1.498-5.274), 4.319 (1.543-12.086), 0.338 (0.131-0.869)$]. The AUCs of CCL2, PDK4, YY1, and their combination for predicting myocardial injury were 0.806, 0.783, 0.826, and 0.895, respectively. The combined model had a significantly larger AUC (DeLong method: $Z/P=2.677/0.007, 3.375/0.001, 2.116/0.034$). Within the threshold probability range of 0.10–0.85, the combined prediction model showed higher clinical net benefit ($P<0.05$). **Conclusion** Elevated serum CCL2 and PDK4 levels, as well as decreased YY1 levels, are independent risk factors for the development of myocardial injury in pediatric emergency patients with severe pneumonia. Combined detection of these three markers demonstrates good predictive value and favorable potential for clinical application.

【Key words】 Severe pneumonia; Myocardial injury; CC chemokine ligand 2; Pyruvate dehydrogenase kinase 4; Yin Yang 1 transcription factor; Predictive value; Children

重症肺炎是儿科急诊常见的急危重症,其诱发的失控性全身炎症反应综合征是导致多脏器功能损伤的核心机制,其中心肌损害发生率约为 30%^[1]。儿童心肌细胞代偿能力弱、早期症状隐匿,易被原发病掩盖,漏诊误诊率较高,若未及时干预可进展为心力衰竭甚至多器官功能衰竭^[2-3]。因此,寻找简便有效的血清生物标志物,构建具备临床实用性的预测模型,实现心肌损害的早期预警,是当前儿科急诊领域的研究重点。趋化因子配体 2(CC chemokine ligand 2, CCL2)主要由单核细胞、巨噬细胞及血管内皮细胞分泌,通过招募炎性细胞放大局部炎性反应^[4]。重症感染可诱导 CCL2 异常高表达,过量 CCL2 经血液循环浸润心肌组织,激活局部炎性反应通路,诱发心肌细胞凋亡与坏死,导致心肌功能受损^[5-6]。丙酮酸脱氢酶激酶 4(pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4)是调控心肌能量代谢的关键酶^[7]。当患儿处于严重感染、缺氧及应激状态时,机体能量代谢紊乱可诱导 PDK4 表达上调,进一步抑制葡萄糖氧化代谢,加重心肌线粒体损伤与氧化应激,导致心肌损害^[8];且 PDK4 的过度表达会抑制心肌细胞增殖^[9]。转录因子阴阳 1(Yin Yang 1, YY1)是一种多功能锌指转录因子,广泛参与细胞增殖、凋亡及炎性反应的双向调控,既可激活促炎基因表达,也可抑制炎性通路过度激活,维持机体炎性反应平衡^[10]。目前针对 YY1 在儿科重症肺炎合并心肌损害中的研究较少,且尚未明确其表达下调与心肌损害的关联。本研究重点分析急诊重症肺炎患儿血清 CCL2、PDK4 及 YY1 的表达特征及其与心肌损害的关联,旨在为该病的早期识别与精准干预提供科学依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2025 年 1—12 月昆明市儿童医院急诊内科收治的重症肺炎患儿 215 例作为研究对象,根据入院后 7 d 内是否并发心肌损害,将患儿分为心肌损害组($n=62$)和无心肌损害组($n=153$)。与无心肌损害组比较,心肌损害组呼吸衰竭占比、C 反应蛋白(CRP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)升高,差异均有统计学意义($P<0.01$);2 组其他资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(KKY2024-010-2102),患儿法定监护人均知情同意并签署知情同意书。

表 1 无心肌损害组与心肌损害组重症肺炎患儿临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical characteristics between patients with and without myocardial injury

项 目	无心肌损害组 ($n=153$)	心肌损害组 ($n=62$)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男 82(53.59) 女 71(46.41)	29(46.77) 33(53.23)	0.822	0.365
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	5.88 $\pm$ 1.51	5.75 $\pm$ 1.40	0.584	0.560
体质量($\bar{x}\pm s$,kg)	20.30 $\pm$ 4.43	21.17 $\pm$ 3.10	1.412	0.159
病程($\bar{x}\pm s$,d)	4.12 $\pm$ 1.74	3.85 $\pm$ 1.57	1.059	0.291
病原体[例(%)]			0.158	0.924
病毒类	87(56.86)	37(59.68)		
细菌类	36(23.53)	14(22.58)		
支原体	30(19.61)	11(17.74)		
低钠血症[例(%)]	23(15.03)	7(11.29)	0.515	0.473
营养性贫血[例(%)]	28(18.30)	16(25.81)	1.527	0.217
呼吸衰竭[例(%)]	22(14.38)	28(45.16)	23.424	<0.001
WBC($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)	7.81 $\pm$ 1.77	8.15 $\pm$ 1.96	1.237	0.218
PCT($\bar{x}\pm s$, $\mu g/L$)	8.95 $\pm$ 1.58	8.73 $\pm$ 1.42	0.951	0.342
CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	24.80 $\pm$ 2.86	36.75 $\pm$ 3.11	27.056	<0.001
CK-MB($\bar{x}\pm s$,U/L)	38.07 $\pm$ 5.47	67.59 $\pm$ 8.26	30.664	<0.001

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①年龄 1~14 岁;②符合《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)》中重症肺炎诊断标准^[11],存在持续高热、呼吸困难、紫绀、氧合指数降低等表现,需急诊监护或住院治疗;③入院时无明确心肌病等原发性心脏疾病。(2)排除标准:①合并其他严重感染(败血症等);②合并自身免疫性疾病、肝肾功能严重异常;③入院前已接受营养心肌、抗炎等针对性治疗;④临床资料不全或血清样本不合格。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:通过电子病历系统收集患儿性别、年龄、体质量、基础疾病(低钠血症、营养性贫血、呼吸衰竭等)、实验室指标[白细胞计数(WBC)、CRP、降钙素原(PCT)、CK-MB]。

1.3.2 血清 CCL2、PDK4、YY1 水平检测:于患儿入院后 24 h 内采集空腹静脉血 5 ml,离心分离血清待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 CCL2 水平(杭州联科生物技术股份有限公司试剂盒,货号 EK187-96)。使用 TRIzol 试剂盒(赛默飞世尔科技试剂盒,货号 15596026)提取血清中 RNA,测定其浓度和纯度;质量检测合格后根据 PrimeScript RT 试剂盒(上海三抒生物科技有限公司,货号 RR036A)合成 cDNA,随后进行实时荧光定量 PCR 反应。反应体系共 20 μl:2×SYBR Green Master Mix 10 μl,上下游引物各 0.8 μl,cDNA 模板 2 μl,无酶水 6.4 μl。反应程序为:95℃ 预变性 2 min;95℃ 变性 15 s,60℃ 退火 30 s,72℃ 延伸 30 s,共 40 个循环。PDK4 引物序列:上游引物 5'-CATCCTC-CCTGAACGCTTACTGAAC-3',下游引物 5'-TTTCTG-GTCTTCTGGGCTCTTTTCG-3';YY1 引物序列:上游引物 5'-ATGAGAAAGCATCTGCACACC-3',下游引物 5'-AGCCTTCGAATGTGCACTGAAA-3';β-actin 引物序列:上游引物 5'-GCCGGACTCATCGTACTCC-3',下游引物 5'-ACGCAGCTCAGTAACAGTCC-3'。以 β-actin 为内参,2^{-ΔΔCt}法计算血清 PDK4、YY1 的相对表达量。

1.3.3 儿童心肌损害诊断:参考儿童心肌损害的诊断标准^[12]并结合临床实际进行评估:(1)心肌肌钙蛋白 I(cTnI)>0.04 μg/L;(2)CK-MB >25 U/L;(3)心电图出现明显 ST-T 改变、心律失常;(4)心脏超声提示左心室射血分数(LVEF)<55%或出现节段性室壁运动异常。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 及 R 软件(4.2.0)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;

多因素 Logistic 回归分析重症肺炎患儿并发心肌损害的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CCL2、PDK4、YY1 水平对重症肺炎患儿并发心肌损害的预测价值,并绘制决策曲线(DCA)评估不同阈值概率下预测模型的临床净收益;相关危险度分析血清 CCL2、PDK4、YY1 水平与重症肺炎患儿并发心肌损害的关联强度。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 CCL2、PDK4、YY1 水平比较 与无心肌损害组比较,心肌损害组血清 CCL2、PDK4 水平升高,血清 YY1 水平降低,差异均有统计学意义(*P*<0.01),见表 2。

表 2 无心肌损害组与心肌损害组重症肺炎患儿血清 CCL2、PDK4、YY1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum CCL2, PDK4, and YY1 levels between patients with and without myocardial injury					
组 别	例数	CCL2(ng/L)	PDK4	YY1	
无心肌损害组	153	21.59±5.78	1.03±0.38	1.01±0.21	
心肌损害组	62	30.70±8.39	1.61±0.57	0.75±0.18	
<i>t</i> 值		9.123	8.700	8.555	
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	

2.2 多因素 Logistic 回归分析重症肺炎患儿并发心肌损害的影响因素 以重症肺炎患儿并发心肌损害为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以表 1、表 2 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:呼吸衰竭、CRP 高、CK-MB 高、CCL2 高、PDK4 高是重症肺炎患儿并发心肌损害的独立危险因素,YY1 高是独立保护因素(*P*<0.05 或 0.01),见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析重症肺炎患儿并发心肌损害的影响因素

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for myocardial injury in children with severe pneumonia

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
呼吸衰竭	1.273	0.618	4.248	0.039	3.574	1.064~12.001
CRP 高	0.744	0.324	5.271	0.022	2.104	1.115~3.970
CK-MB 高	0.723	0.288	6.297	0.012	2.060	1.171~3.623
CCL2 高	1.034	0.321	10.367	0.001	2.811	1.498~5.274
PDK4 高	1.463	0.525	7.766	0.005	4.319	1.543~12.086
YY1 高	-1.085	0.482	5.064	0.024	0.338	0.131~0.869

2.3 血清 CCL2、PDK4、YY1 水平对重症肺炎患儿并发心肌损害的预测价值 绘制血清 CCL2、PDK4、YY1 预测重症肺炎患儿并发心肌损害效能的 ROC 曲线,并

计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 CCL2、PDK4、YY1 水平单独及联合预测重症肺炎患儿并发心肌损害的 AUC 分别为 0.806、0.783、0.826、0.895,三者联合预测重症肺炎患儿并发心肌损害的 AUC 大于各指标单独检测 ($Z/P = 2.677/0.007$ 、 $3.375/0.001$ 、 $2.116/0.034$),见表 4、图 1。

表 4 血清 CCL2、PDK4、YY1 水平对重症肺炎患儿并发心肌损害的预测价值

Tab.4 Predictive performance of serum CCL2, PDK4, and YY1 for myocardial injury in children with severe pneumonia

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
CCL2	27.40 ng/L	0.806	0.746~0.856	0.629	0.895	0.524
PDK4	1.50	0.783	0.721~0.836	0.597	0.869	0.466
YY1	0.83	0.826	0.769~0.874	0.661	0.817	0.478
三者联合		0.895	0.847~0.933	0.855	0.863	0.718

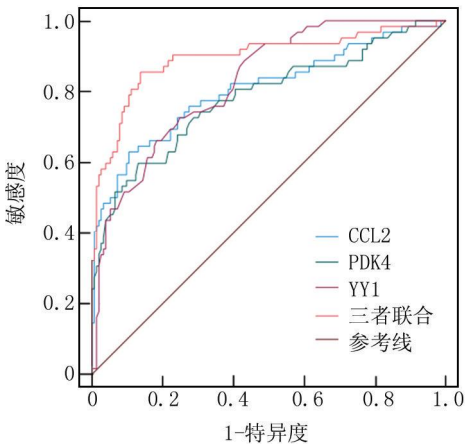


图 1 血清 CCL2、PDK4、YY1 水平单独及联合预测重症肺炎患儿心肌损害的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for serum CCL2, PDK4, and YY1, individually and in combination, in predicting myocardial injury in children with severe pneumonia

2.4 血清 CCL2、PDK4、YY1 水平预测重症肺炎患儿并发心肌损害的 DCA 曲线 为评估血清 CCL2、PDK4、YY1 水平单独及联合预测模型在急诊重症肺炎患儿并发心肌损害中的临床适用性,本研究进一步进行 DCA 分析。结果显示,当阈值概率在 0.10~0.85 的临床决策区间内,CCL2、PDK4、YY1 三者联合预测模型的临床净获益显著高于单一指标模型,其净获益曲线位于 CCL2、PDK4、YY1 单一模型之上 ($P<0.05$),表明在 0.10~0.85 的临床适用阈值范围内,血清 CCL2、PDK4、YY1 水平联合检测可为临床决策提供最大净获

益,具有最优的临床实用价值,见图 2。

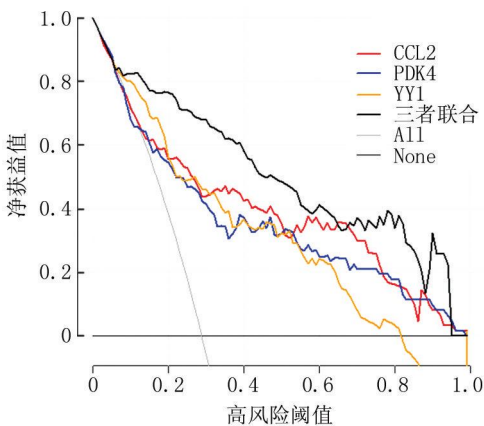


图 2 血清 CCL2、PDK4、YY1 水平预测重症肺炎患儿并发心肌损害的 DCA 曲线

Fig.2 Decision curve analysis (DCA) for serum CCL2, PDK4, and YY1 in predicting myocardial injury in children with severe pneumonia

2.5 相对危险度分析血清 CCL2、PDK4、YY1 水平与重症肺炎患儿并发心肌损害的关联强度 将血清 CCL2、PDK4、YY1 水平按照 ROC 曲线分析获得的截断值转换为二分类变量(CCL2>27.40 ng/L 定义为高水平,≤27.40 ng/L 定义为低水平;PDK4>1.50 定义为高水平,≤1.50 定义为低水平;YY1>0.83 定义为高水平,≤0.83 定义为低水平),进行相对危险度分析。结果显示,血清 CCL2、PDK4 高水平组患儿并发心肌损害的风险分别是低水平组的 1.629、1.733 倍,血清 YY1 高水平组患儿并发心肌损害的风险是低水平组的 0.616 倍($P<0.05$),见表 5。

表 5 血清 CCL2、PDK4、YY1 水平对重症肺炎患儿并发心肌损害的相对危险度分析

Tab.5 Relative risk analysis of serum CCL2, PDK4, and YY1 for myocardial injury in children with severe pneumonia

指 标	无心肌损害组 (n=153)	心肌损害组 (n=62)	相对 危险度	95%CI	χ^2/P 值
CCL2			1.629	1.013~2.622	4.367/0.037
高水平	85 (55.56)	44 (70.97)			
低水平	68 (44.44)	18 (29.03)			
PDK4			1.733	1.054~2.849	20.009/<0.001
高水平	62 (40.52)	46 (74.19)			
低水平	91 (59.48)	16 (25.81)			
YY1			0.616	0.402~0.945	5.065/0.024
高水平	90 (58.82)	26 (41.94)			
低水平	63 (41.18)	36 (58.06)			

3 讨论

儿童重症肺炎合并心肌损害是儿科急诊常见的危重并发症,其病理机制涉及炎症反应、免疫及代谢等多重环节。由于儿童心肌代偿能力有限,早期识别与干预是改善预后的关键。然而,传统心肌损伤标志物在敏感度和特异度方面存在不足,难以满足急诊早期预警的临床需求^[13]。因此,探寻新型血清生物标志物组合,构建精准、实用的预测模型,对于指导临床决策具有重要意义。

CCL2 作为一种重要的趋化因子,主要通过招募单核/巨噬细胞至炎症反应部位,级联放大局部炎症反应。在心肌损伤过程中,CCL2 可促进心肌组织内炎症细胞浸润,诱导心肌细胞凋亡及心肌纤维化^[14]。崔莹莹等^[15]研究表明,肺炎支原体肺炎患儿血清 CCL2 水平与心肌酶谱指标呈正相关,且心律失常组 CCL2 水平显著高于非心律失常组。本研究结果显示,心肌损害组患儿血清 CCL2 水平显著高于无心肌损害组,提示 CCL2 可能通过加剧炎症反应参与重症肺炎相关心肌损伤的病理过程。

PDK4 是线粒体代谢调控的关键酶,主要通过抑制丙酮酸脱氢酶复合物活性,促使细胞能量代谢从葡萄糖氧化转向脂肪酸氧化^[9]。Chen 等^[16]对 27 例脓毒症心肌病患儿的临床研究发现,患儿血清 PDK4 水平显著升高,且与疾病严重程度呈正相关;该研究进一步通过动物实验证实,PDK4 敲低可改善脓毒症小鼠的心肌收缩功能,减轻心肌损伤。上述证据提示 PDK4 在感染相关心肌损伤中具有重要致病意义。此外,PDK4 在多种危重症中均显示出预后预测价值。Zhang 等^[17]研究指出,PDK4 是新生儿脓毒症的血清诊断候选基因之一,联合 PALLD、PRKCH、AKAP12 等指标可提高脓毒症诊断效能。本研究首次将 PDK4 的预测价值拓展至重症肺炎并发心肌损害,发现 PDK4 水平升高是该并发症的独立危险因素,与上述研究结论一致,进一步支持 PDK4 在心肌能量代谢紊乱中的关键作用。

YY1 是一种具有双重转录调控功能的核蛋白,参与细胞增殖、分化及凋亡等关键过程^[18]。在心血管系统中,Huang 等^[19]发现 YY1 可通过 Akt/VEGF 通路抑制心肌细胞凋亡并促进血管生成;Yang 等^[20]报道指出,YY1 可维持心肌收缩蛋白正常表型转换,二者均提示 YY1 的心脏保护作用。临床研究同样显示,脓毒症心肌损伤患儿血清 YY1 水平显著降低^[21]。本研究进一步发现,重症肺炎并发心肌损害患儿血清 YY1 水平显著降低,其水平升高为独立保护因素。机制上,重

症肺炎所致全身炎症反应与低氧可能抑制 YY1 表达或加速其消耗,削弱内源性保护,增加心肌损伤易感性。血清 YY1 或可作为评估内源性心肌保护能力的潜在指标。

本研究 ROC 曲线分析表明,三者联合检测的诊断效能显著优于各单项指标,与近期采用多指标联合模型预测儿童肺炎相关心脏并发症的研究思路一致^[22-23]。同样,在肺炎支原体肺炎相关心肌损伤的研究中,NT-proBNP 与 cTnI 联合检测亦展现出更优的预测效能^[20],提示多指标联合策略在儿童心肌损伤预测中具有普遍适用性。然而,传统 ROC 曲线仅能反映模型的区分能力,无法明确其是否具备临床应用价值。DCA 通过量化不同阈值概率下的净获益,将预测性能与临床决策后果直接关联^[24-27]。本研究中,在阈值概率 0.10~0.85 范围内,联合预测模型的临床净收益显著优于各单项指标,表明其在临床实际应用中能够有效平衡诊断获益与风险,具备良好的应用前景。此外,本研究还验证了呼吸衰竭、CRP、CK-MB 是重症肺炎患儿心肌损害的传统危险因素,与新型生物标志物联合分析,有助于进一步优化风险分层体系。在临床实践中,对于合并呼吸衰竭或 CRP、CK-MB 显著升高的急诊重症肺炎患儿,若同时检测出血清 CCL2、PDK4 升高及 YY1 降低,应高度警惕心肌损害可能,及时完善相关检查并尽早干预,以避免病情恶化。

4 结论

综上所述,血清 CCL2、PDK4 水平升高,YY1 水平降低是急诊重症肺炎患儿并发心肌损害的独立危险因素,三者联合检测对心肌损害具有良好的预测价值与临床应用潜力。临床可将该联合检测方案纳入急诊重症肺炎患儿的常规评估流程,以辅助早期识别高危患儿、指导及时干预,进而降低并发症相关病死率。后续研究可进一步扩大样本量、延长观察周期、开展动态监测,并结合基础实验深入解析三者协同参与心肌损害的分子机制,以完善预测模型并提升其临床适用性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

余凯:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;吴雄、张永军、沈明:实施研究过程,资料搜集整理,文献调研;李瑶、曹宣兰:进行数据整理,统计学分析,论文修改、审核

参考文献

- [1] 郭红丽,陆培玲,王晓兰,等.社区获得性重症肺炎患儿并发心肌损害的影响因素分析[J].中国临床医生杂志,2025,53(12):1573-1576. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2025.12.024.
- [2] Rajendram R, Hussain A. Severe COVID-19 pneumonia complicated by cardiomyopathy and a small anterior pneumothorax[J]. BMJ Case

- Rep, 2021, 14(9):e245900. DOI: 10.1136/bcr-2021-245900.
- [3] Hanumanthu BKJ, Nair AS, Katamreddy A, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy is associated with higher mortality rates in patients with sepsis[J]. *Acute Crit Care*, 2021, 36(3):215-222. DOI: 10.4266/acc.2021.00234.
- [4] Chen Y, Liu S, Wu L, et al. Epigenetic regulation of chemokine (CC-motif) ligand 2 in inflammatory diseases [J]. *Cell Prolif*, 2023, 56(7):e13428. DOI: 10.1111/cpr.13428.
- [5] Zhang H, Yang K, Chen F, et al. Role of the CCL2-CCR2 axis in cardiovascular disease: Pathogenesis and clinical implications[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 975367. DOI: 10.3389/fimmu.2022.975367.
- [6] Yang H, Jiang Z, Feng L, et al. Nppb contributes to sepsis-induced myocardial injury by regulating senescence-related genes[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143 (Pt 2): 113461. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113461.
- [7] Deng J, Wang D, Jiang K, et al. Targeting PDK4 to mitigate osimertinib-induced cardiotoxicity: Insights into mitochondria-endoplasmic reticulum crosstalk and necroptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 240:267-283. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.08.017.
- [8] Yap JQ, Nikouee A, Kim M, et al. Myocardial pyruvate dehydrogenase kinase 4 drives sex-specific cardiac responses to endotoxemia [J]. *JCI Insight*, 2025, 10(13):e191649. DOI: 10.1172/jci.insight.191649.
- [9] Tanaka S, Hirota A, Okada Y, et al. Fatty acid metabolism suppresses neonatal cardiomyocyte proliferation by increasing PDK4 and HMGCS2 expression through PPAR δ [J]. *PLoS One*, 2025, 20(5):e0318178. DOI: 10.1371/journal.pone.0318178.
- [10] Tan Y, Ye D, Qian C, et al. Yin yang 1: A potential regulator of immune related diseases and cancer immunity[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2025, 1880(5):189389. DOI: 10.1016/j.bbcan.2025.189389.
- [11] 刘金荣, 赵成松, 赵顺英.《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)》解读[J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(3):185-187. DOI: 10.19538/j.ek2020030604.
- [12] 贝政平, 李毅, 王莹, 等. 儿科疾病诊断标准[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 2007: 54.
- [13] Abubakar M, Irfan U, Abdelkhalek A, et al. Comprehensive quality analysis of conventional and novel biomarkers in diagnosing and predicting prognosis of coronary artery disease, acute coronary syndrome, and heart failure, a comprehensive literature review[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2024, 17(6):1258-1285. DOI: 10.1007/s12265-024-10540-8.
- [14] 鲁旭, 张姣蕊, 刘丹, 等. 血清 sB7-DC、CCL2 对发生儿童 RMPP 的预测价值[J]. *检验医学与临床*, 2025, 22(19):2612-2617. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2025.19.004.
- [15] 崔莹莹, 王琳, 王玲玲. 肺炎支原体肺炎患儿外周血 CCL2、CCL4、CXCL8、CXCL9 水平与心肌损伤的关系[J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(3):48-53. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2020.03.011.
- [16] Chen T, Ye L, Zhu J, et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase 4 attenuates myocardial and mitochondrial injury in sepsis-Induced cardiomyopathy[J]. *J Infect Dis*, 2024, 229(4):1178-1188. DOI: 10.1093/infdis/jiad365.
- [17] Zhang Y, Li J, Qi H, et al. Mechanisms of PALLD, PRKCH, AKAP12, PDK4, and CHIT1 proteins in serum diagnosis of neonatal sepsis[J]. *Clin Lab*, 2022, 68(11):10. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2022.210917.
- [18] Rodríguez-Campuzano AG, Castelán F, Hernández-Kelly LC, et al. Yin Yang 1: Function, mechanisms, and glia[J]. *Neurochem Res*, 2025, 50(2):96. DOI: 10.1007/s11064-025-04345-7.
- [19] Huang Y, Li L, Chen H, et al. The protective role of Yin-Yang 1 in cardiac injury and remodeling after myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(21):e021895. DOI: 10.1161/JAHA.121.021895.
- [20] Yang M, Xuan A, Zhu G. Diagnostic efficacy of combined N-Terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiac Troponin I (cTnI) testing in myocardial injury of children with mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. *J Multidiscip Healthc*, 2025, 18:3709-3716. DOI: 10.2147/JMDH.S527700.
- [21] 张荣, 杜健, 杜超. 脓毒症患儿血清 sTREM2 和 YY1 水平及与心肌损伤的相关性研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2024, 31(5):834-839. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2024.05.011.
- [22] 王群, 姜君, 杨爱芳, 等. 基于第 2 版国家早期预警评分、沉默信息调节因子 2 相关酶 3 构建重症肺炎患儿短期预后不良的风险预测列线图模型[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2025, 33(7):27-31. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2025.00.096.
- [23] 马燕, 孟慧, 单鸣凤. 儿童重症肺炎继发心力衰竭的危险因素及预测模型构建[J]. *中华医院感染学杂志*, 2025, 35(22):3420-3425. DOI: 10.11816/cn.ni.2025-250853.
- [24] 严秋丽, 张方园, 陈颖青, 等. 新型指标 HROX 指数在儿童重症肺炎早期诊治中的应用价值研究[J]. *中国临床新医学*, 2024, 17(8):881-885. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2024.08.08.
- [25] 郝持强, 雷东红, 刘杰, 等. 血清 Mx A、YKL-40 水平评估儿童 RSV 肺炎病情和临床结局的价值研究[J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(2):192-197. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.013.
- [26] 马亚静, 李亚静. 重症肺炎患儿 C 反应蛋白/前白蛋白、颗粒蛋白前体、沉默信息调节因子相关酶 3 的表达及其预后价值[J]. *中国临床实用医学*, 2023, 14(6):33-39. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20231006-01337.
- [27] Huber M, Bello C, Schober P, et al. Decision curve analysis of in-hospital mortality prediction models: The relative value of pre- and intraoperative data for decision-making[J]. *Anesth Analg*, 2024, 139(3):617-628. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006874.

(收稿日期:2026-04-03)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.008

脑血管疾病专题

CT 灌注参数联合血清 ATF4、YWHAG 对脑卒中后认知功能障碍的评估价值

白玉倩, 薛照亭, 白如玉, 魏杜冰, 田甜

基金项目: 陕西省 2022 年科技计划项目 (2022JM-582)

作者单位: 716000 延安, 陕西省延安市人民医院神经内科

通信作者: 白如玉, E-mail: 48104395@ qq.com



【摘要】目的 探究 CT 灌注参数联合血清活化转录因子 4 (ATF4)、14-3-3 γ 蛋白 (YWHAG) 对脑卒中后认知功能障碍 (PSCI) 的评估价值。**方法** 选取 2023 年 3 月—2025 年 5 月延安市人民医院神经内科诊治的脑卒中患者 196 例为脑卒中组, 均行 CT 脑灌注成像, 根据是否发生 PSCI 分为 PSCI 亚组 121 例和非 PSCI 亚组 75 例, 另选取同期医院健康体检者 160 例为健康对照组。采用 ELISA 法检测血清 ATF4、YWHAG 水平; 多因素 Logistic 回归分析脑卒中患者发生 PSCI 的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 CT 灌注参数联合血清 ATF4、YWHAG 对脑卒中患者发生 PSCI 的预测价值。**结果** 脑卒中组血清 ATF4、YWHAG 水平高于健康对照组 ($t/P=14.681/<0.001$ 、 $15.167/<0.001$)。PSCI 亚组简易精神状态量表 (MMSE) 评分、脑血流量 (CBF)、脑血容量 (CBV) 低于非 PSCI 亚组 ($t/P=25.742/<0.001$ 、 $4.724/<0.001$ 、 $7.455/<0.001$), 平均通过时间 (MTT)、达峰时间 (TTP) 及血清 ATF4、YWHAG 水平高于非 PSCI 亚组 ($t/P=5.587/<0.001$ 、 $4.839/<0.001$ 、 $7.430/<0.001$ 、 $6.646/<0.001$)。Logistic 回归分析表明, MTT 长、TTP 长、ATF4 高、YWHAG 高是脑卒中患者 PSCI 发生的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=2.141(1.220\sim3.758)$ 、 $2.512(1.363\sim4.630)$ 、 $4.271(1.817\sim10.038)$ 、 $5.455(2.063\sim14.421)$] , MMSE 评分高、CBF 高、CBV 高是独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.651(0.428\sim0.990)$ 、 $0.691(0.491\sim0.972)$ 、 $0.643(0.438\sim0.944)$]。ROC 曲线分析表明, CBF、CBV、MTT、TTP、ATF4、YWHAG 单独及六者联合预测脑卒中患者发生 PSCI 的 AUC 分别为 0.696、0.791、0.750、0.703、0.752、0.717、0.934, 六者联合预测的 AUC 高于其各自单独预测的 AUC ($Z/P=5.124/<0.001$ 、 $3.862/<0.001$ 、 $4.231/<0.001$ 、 $4.657/<0.001$ 、 $3.985/<0.001$ 、 $4.412/<0.001$)。**结论** 脑卒中患者血清 ATF4、YWHAG 水平异常高表达, 二者联合 CT 灌注参数对脑卒中并发 PSCI 的预测效能更高, 可辅助临床评估。

【关键词】 脑卒中; 认知功能障碍; CT 灌注参数; 活化转录因子 4; 14-3-3 γ 蛋白; 评估价值**【中图分类号】** R743.3**【文献标识码】** A

The evaluation value of CT perfusion parameters combined with serum ATF4 and YWHAG for post-stroke cognitive impairment Bai Yuqian, Xue Zhaoting, Bai Ruyu, Wei Dubing, Tian Tian. Department of Neurology, Yan'an People's Hospital, Shaanxi, Yan'an 716000, China

Funding program: Shaanxi Province 2022 Science and Technology Program (2022JM-582)

Corresponding author: Bai Ruyu, E-mail: 48104395@ qq.com

【Abstract】 Objective To explore the evaluation value of CT perfusion parameters combined with serum activating transcription factor 4 (ATF4) and 14-3-3 protein gamma (YWHAG) for post-stroke cognitive impairment (PSCI). **Methods** From March 2023 to May 2025, 196 stroke patients treated in the Department of Neurology at Yan'an People's Hospital were selected to constitute the stroke group. All patients underwent CT cerebral perfusion imaging and were divided into a PSCI subgroup ($n=121$) and a non-PSCI subgroup ($n=75$) based on the occurrence of PSCI. During the same period, 160 individuals undergoing routine health examinations at the hospital were selected as the healthy control group. CT cerebral perfusion parameters and serum ATF4 and YWHAG levels were compared among the groups. Multivariate logistic regression analysis was used to identify risk factors for PSCI. ROC curve analysis was performed to evaluate the predictive value of CT perfusion parameters combined with serum ATF4 and YWHAG for PSCI. **Results** Serum ATF4 and YWHAG levels were significantly higher in the stroke group than in the healthy control group ($t/P=14.681/<0.001$, $15.167/<0.001$). In the PSCI subgroup, MMSE scores, cerebral blood flow (CBF), and cerebral blood volume (CBV) were significantly lower than those in the

non-PSCI subgroup ($t/P=25.742/<0.001$, $4.724/<0.001$, $7.455/<0.001$), while mean transit time (MTT), time to peak (TTP), and serum ATF4 and YWHAG levels were significantly higher ($t/P=5.587/<0.001$, $4.839/<0.001$, $7.430/<0.001$, $6.646/<0.001$). High MTT [$OR(95\% CI)=2.141 (1.220-3.758)$], high TTP [$OR(95\% CI)=2.512 (1.363-4.630)$], high ATF4 [$OR(95\% CI)=4.271 (1.817-10.038)$], and high YWHAG [$OR(95\% CI)=5.455 (2.063-14.421)$] were independent risk factors for PSCI, whereas high MMSE scores [$OR(95\% CI)=0.651 (0.428-0.990)$], high CBF [$OR(95\% CI)=0.691 (0.491-0.972)$], and high CBV [$OR(95\% CI)=0.643 (0.438-0.944)$] were protective factors. The AUCs for predicting PSCI using CBF, CBV, MTT, TTP, serum ATF4, YWHAG, and the combination of all six factors were 0.696, 0.791, 0.750, 0.703, 0.752, 0.717, and 0.934, respectively. The combined prediction of these six factors was significantly superior to each individual predictor ($Z/P=5.124/<0.001$, $3.862/<0.001$, $4.231/<0.001$, $4.657/<0.001$, $3.985/<0.001$, $4.412/<0.001$). **Conclusion** ATF4 and YWHAG are abnormally overexpressed in the serum of PSCI patients. Their combination with CT perfusion parameters demonstrates higher predictive power for PSCI and may assist in the clinical evaluation of stroke complicated by cognitive impairment.

【Key words】 Stroke; Cognitive impairment; CT perfusion parameters; Activating transcription factor 4; 14-3-3 protein gamma; Evaluation value

脑卒中是一种全球高发的急性神经系统疾病,致残率高,常遗留不可逆的神经功能损伤^[1]。脑卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)是其常见并发症,有 30%~60% 的患者在病程不同阶段出现记忆力减退、执行功能受损等表现,严重影响生活质量和社会功能^[2-3]。因此,建立有效的早期评估体系对 PSCI 的预防和干预至关重要。CT 灌注成像可定量评估脑血流状态,灵敏反映局部血流动力学变化,辅助判断脑功能区灌注损伤程度,为认知功能风险提供早期预警。但其参数受处理方式差异的影响,一致性尚待提高^[4-5]。血清生物标志物在中枢神经系统疾病评估中日益受到关注。活化转录因子 4(activating transcription factor 4, ATF4)作为内质网应激的关键调控因子,在脑缺血环境中表达上调,参与神经元损伤进程^[6]。14-3-3 γ 蛋白(14-3-3 protein gamma, YWHAG)参与突触稳定性的维持与神经元存活,其表达水平与多种神经退行性疾病相关^[7-8]。目前,关于 CT 灌注参数与血清标志物联合用于 PSCI 早期预测的研究仍相对有限。本研究旨在综合分析 CT 灌注参数及血清 ATF4、YWHAG 水平,探讨其联合应用对 PSCI 的评估价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2023 年 3 月—2025 年 5 月延安市人民医院神经内科诊治的脑卒中患者 196 例为脑卒中组,男 106 例,女 90 例,年龄 41~82(62.82 ± 6.60)岁。另选取同期医院健康体检者 160 例为健康对照组,男 86 例,女 74 例,年龄 40~80(62.15 ± 6.55)岁。2 组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准通过(2023-KY-0115),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经头颅磁共振成像明确诊断为脑卒中,符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中的诊断标准^[9];②发病时间 <7 d,入院 24 h 内完成 CT 灌注成像;③年龄均 >18 岁;④病历资料完整。(2)排除标准:①既往有认知障碍或痴呆史;②合并严重系统性疾病;③严重器官衰竭患者;④无法配合完成认知功能检测者。

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、基础疾病、吸烟史、饮酒史、脑卒中家族史、发病至溶栓时间、病程、发病诱因、卒中类型、梗死部位、急性卒中治疗试验(trial of Org 10172 in acute stroke treatment, TOAST)分型、简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)评分。

1.3.2 CT 灌注参数测定:患者入院 24 h 内完成 CT 灌注成像检查。采用德国西门子双源 CT 扫描仪(SOM-ATOM Definition Flash, 西门子医疗系统有限公司),患者仰卧位固定头部,以扫描线与听眦线平行,扫描参数:管电压 80 kV,管电流 200 mA,层厚 5 mm,矩阵 512×512 。于患者肘静脉注射碘海醇 40 ml 及生理盐水 20 ml,延时 5 s 后连续扫描 60 s 计 120 帧图像,经软件处理,自动分析脑血流量(cerebral blood flow, CBF)、脑血容量(cerebral blood volume, CBV)、平均通过时间(mean transit time, MTT)及达峰时间(time to peak, TTP)等脑血流相关参数,由 2 名高年资影像科副主任医师独立测量,取均值作为最终结果。

1.3.3 血清 ATF4、YWHAG 水平检测:于患者治疗前及健康者体检时采集空腹静脉血 5 ml, 4°C 下离心留取血清 -80°C 保存。采用 ELISA 法检测血清 ATF4(武

汉菲恩生物科技有限公司试剂盒,货号 EH2677)、YWHAG(上海纪宁生物科技有限公司试剂盒,货号 JN18279)水平。

1.3.4 PSCI 判定及分组:所有脑卒中患者均在出院后 1 个月内由经专业培训的神内科医师统一评估其发生 PSCI 的情况,确保分组准确性。采用 MMSE 进行评估^[10],评分<27 分定义为认知功能障碍(PSCI 亚组 121 例),MMSE 评分≥27 分评为认知功能未见明显异常者(非 PSCI 亚组 75 例)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 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;多因素 Logistic 回归分析脑卒中患者发生 PSCI 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 CT 灌注参数联合血清 ATF4、YWHAG 对脑卒中患者发生 PSCI 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 ATF4、YWHAG 水平比较 脑卒中组血清 ATF4、YWHAG 水平高于健康对照组,差异有统计学意义(P 均<0.01),见表 1。

表 1 健康对照组与脑卒中组血清 ATF4、YWHAG 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum ATF4 and YWHAG expression between healthy control group and stroke group

组 别	例数	ATF4(ng/L)	YWHAG(μg/L)
健康对照组	160	337.45±40.192	29.02±4.37
脑卒中组	196	406.59±47.2	38.46±6.81
t 值		14.681	15.167
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组临床资料及血清 ATF4、YWHAG 水平比较 PSCI 亚组 MMSE 评分、CBF、CBV 低于非 PSCI 亚组,MTT、TTP 及血清 ATF4、YWHAG 水平高于非 PSCI 亚组(P 均<0.01),见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析脑卒中患者发生 PSCI 的影响因素 以 PSCI 发生为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),纳入表 2 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:MTT 长、TTP 长、ATF4 高、YWHAG 高是脑卒中患者 PSCI 发生的独立危险因素,MMSE 评分高、CBF 高、CBV 高是独立保护因素($P<0.05$),见表 3。

2.4 CT 灌注参数联合血清 ATF4、YWHAG 对脑卒中患者发生 PSCI 的预测价值 绘制 CT 灌注参数联合

表 2 非 PSCI 亚组与 PSCI 亚组脑卒中患者临床资料及血清 ATF4、YWHAG 水平比较

Tab.2 Comparison of clinical characteristics and serum ATF4 and YWHAG expression levels between patients in the non-PSCI subgroup and the PSCI subgroup

项 目	非 PSCI 亚组 (n=121)	PSCI 亚组 (n=75)	χ ² /t 值	P 值
性别[例(%)]	男 67(55.37) 女 54(44.63)	39(52.00) 36(48.00)	0.212	0.645
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	62.68±6.52	63.05±6.71	0.382	0.703
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.30±2.14	22.15±2.36	0.458	0.647
吸烟史[例(%)]	30(24.79)	16(21.33)	0.309	0.579
饮酒史[例(%)]	37(30.58)	24(32.00)	0.044	0.835
脑卒中家族史[例(%)]	22(18.18)	18(24.00)	0.965	0.326
高血压[例(%)]	78(64.46)	51(68.00)	0.257	0.612
糖尿病[例(%)]	28(23.14)	16(21.33)	0.087	0.768
高脂血症[例(%)]	32(26.45)	20(26.67)	0.001	0.973
冠心病[例(%)]	54(44.63)	31(41.33)	0.205	0.651
发病至溶栓时间($\bar{x}\pm s$,h)	3.65±0.60	3.71±0.58	0.689	0.492
发病诱因[例(%)]			0.294	0.863
劳累/情绪激动	42(34.71)	28(37.33)		
无明显诱因	58(47.93)	36(48.00)		
其他	21(17.36)	11(14.67)		
卒中类型[例(%)]			0.382	0.537
脑梗死	98(80.99)	58(77.33)		
脑出血	23(19.01)	17(22.67)		
梗死部位[例(%)]			1.483	0.476
前循环	72(59.50)	38(50.67)		
后循环	35(28.93)	26(34.67)		
混合	14(11.57)	11(14.66)		
TOAST 分型[例(%)]			0.460	0.928
大动脉粥样硬化	52(42.98)	35(46.67)		
心源性栓塞	31(25.62)	18(24.00)		
小动脉闭塞	28(23.14)	15(20.00)		
其他/不明	10(8.26)	7(9.33)		
MMSE 评分($\bar{x}\pm s$,分)	28.15±1.02	18.59±3.88	25.742	<0.001
CBF($\bar{x}\pm s$,ml·100g ⁻¹ ·min ⁻¹)	47.82±7.38	43.19±5.32	4.724	<0.001
CBV($\bar{x}\pm s$,ml/100g)	2.16±0.52	1.64±0.39	7.455	<0.001
MTT($\bar{x}\pm s$,s)	3.39±0.63	3.92±0.67	5.587	<0.001
TTP($\bar{x}\pm s$,s)	4.01±0.58	4.46±0.71	4.839	<0.001
ATF4($\bar{x}\pm s$,ng/L)	386.75±44.13	438.59±52.45	7.430	<0.001
YWHAG($\bar{x}\pm s$,μg/L)	35.89±6.57	42.61±7.33	6.656	<0.001

表 3 多因素 Logistic 回归分析脑卒中患者发生 PSCI 的影响因素

Tab.3 Analysis of influencing factors of PSCI occurrence using a multi-factor Logistic regression model

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
MMSE 评分高	-0.429	0.214	4.023	0.045	0.651	0.428~0.990
CBF 高	-0.370	0.174	4.512	0.034	0.691	0.491~0.972
CBV 高	-0.442	0.196	5.077	0.024	0.643	0.438~0.944
MTT 长	0.761	0.287	7.036	0.008	2.141	1.220~3.758
TTP 长	0.921	0.312	8.716	0.003	2.512	1.363~4.630
ATF4 高	1.452	0.436	11.088	<0.001	4.271	1.817~10.038
YWHAG 高	1.697	0.496	11.699	<0.001	5.455	2.063~14.421

血清 ATF4、YWHAG 水平预测脑卒中患者发生 PSCI 的 ROC 曲线,并计算 AUC,结果显示:CBF、CBV、MTT、TTP、ATF4、YWHAG 单独及六者联合预测脑卒中患者发生 PSCI 的 AUC 分别为 0.696、0.791、0.750、0.703、0.752、0.717、0.934,六者联合预测的 AUC 高于其各自单独预测的 AUC ($Z/P=5.124/<0.001$ 、 $3.862/<0.001$ 、 $4.231/<0.001$ 、 $4.657/<0.001$ 、 $3.985/<0.001$ 、 $4.412/<0.001$),见表 4、图 1。

表 4 CT 灌注参数联合血清 ATF4、YWHAG 预测脑卒中患者发生 PSCI 的价值

Tab.4 Comparison of the value of CT perfusion parameters combined with serum ATF4 and YWHAG expression levels in predicting PSCI

变 量	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
CBF	44.25 ml · 100g ⁻¹ · min ⁻¹	0.696	0.627~0.760	0.800	0.512	0.312
CBV	1.88 ml/100g	0.791	0.727~0.745	0.800	0.686	0.486
MTT	3.61 s	0.750	0.684~0.809	0.707	0.694	0.401
TTP	4.39 s	0.703	0.634~0.766	0.547	0.769	0.316
ATF4	402.20 ng/L	0.752	0.686~0.811	0.760	0.636	0.396
YWHAG	39.50 μg/L	0.717	0.649~0.779	0.600	0.744	0.344
六者联合		0.934	0.890~0.964	0.853	0.876	0.729

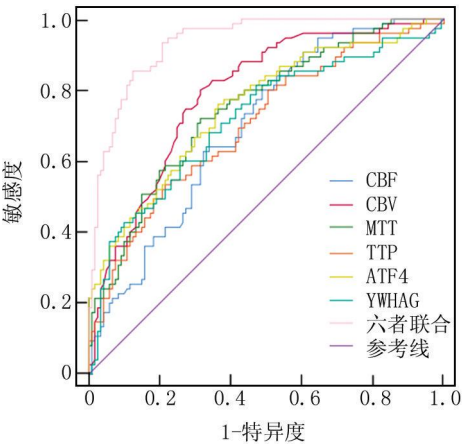


图 1 CT 灌注参数联合血清 ATF4、YWHAG 水平预测脑卒中患者发生 PSCI 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of predicting PSCI using CT perfusion parameters combined with serum ATF4 and YWHAG expression levels

3 讨 论

脑卒中是因脑部血流突然中断或出血而导致的功能缺损性疾病。1990—2021 年间,全球脑卒中发病率上升 70%,死亡人数增加 44%^[11-12]。PSCI 作为脑

卒中常见并发症,可显著影响患者的康复进程与生存质量^[13]。PSCI 的发生涉及多种病理机制,包括脑灌注不足、神经炎性反应、氧化应激及突触功能障碍等^[14-15]。因此,探索可早期识别高风险患者的生物标志物与影像学指标具有重要临床意义。

CT 灌注成像通过动态监测对比剂通过脑组织的时间-密度变化,可定量反映脑微循环状态^[16-17]。已有研究表明,CT 灌注参数异常在认知障碍患者中具有较高的预测价值,尤其在血管性认知障碍的判断方面具有重要意义^[18]。本研究结果显示,PSCI 亚组患者 CBF、CBV 显著降低,MTT、TTP 显著延长。CBF 下降和 CBV 减少通常提示脑组织处于缺血或低灌注状态,MTT 与 TTP 延长则反映脑血流滞留或侧支循环代偿不足,提示脑灌注障碍可能是 PSCI 发生的重要生理基础^[17]。卒中后责任血管狭窄或闭塞导致远端灌注压下降,当脑自动调节功能受损时,首先表现为 MTT 代偿性延长以维持 CBF;代偿机制耗竭后,CBF 和 CBV 随之下降,局部脑组织氧供不足,进而影响海马、前额叶等认知相关脑区的能量代谢与神经递质合成^[16-17,19]。本研究结果进一步证实,CT 灌注参数可用于评估卒中后早期脑部灌注状态,为认知功能变化提供量化依据。

ATF4 是细胞内应激反应的重要调控蛋白,广泛参与内质网应激、氧化损伤、蛋白质错误折叠反应及细胞凋亡过程^[20-21]。Kumar 等^[22]研究发现,调节 ATF4 表达可影响卒中后神经可塑性与功能恢复。另有研究显示,ATF4 可通过与线粒体单碳代谢通路形成动态交互调控网络,在神经元存活的分子机制中发挥关键调控作用^[23]。本研究中,PSCI 亚组患者血清 ATF4 浓度显著升高,且是 PSCI 发生的影响因素,提示其可作为卒中后神经损伤的潜在标志物。推测脑缺血后,局部组织 ATP 耗竭导致内质网内蛋白质错误折叠,触发未折叠蛋白反应,进而促使 ATF4 表达上调。一方面 ATF4 通过诱导分子伴侣表达以恢复内质网稳态,另一方面持续过度激活可启动 C/EBP 同源蛋白依赖性凋亡通路,加剧神经元丢失^[20]。

YWHAG 具有调控多种信号通路、维持细胞功能稳定及促进突触可塑性的作用。在神经系统中,YWHAG 参与神经元轴突导向、树突发育及突触稳态调节,是维持认知功能的重要分子基础^[24]。肖品岚等^[25]研究表明,YWHAG 在阿尔茨海默病中表达异常,与神经退行性变密切相关。本研究发现,PSCI 患者血清 YWHAG 水平显著升高且为危险因素,与 Guo 等^[8]在阿尔茨海默病中的研究结果一致,提示其可能

参与卒中后神经可塑性改变或代偿性调节机制。在脑缺血再灌注损伤发生后, YWHAG 可通过调控核因子- κ B 信号通路减轻炎性反应, 同时参与磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路的激活以促进神经元存活^[24]。

本研究 ROC 曲线分析结果显示, 单一 CT 灌注参数或血清标志物对 PSCI 的预测能力有限, CT 灌注参数虽能反映血流动力学状态, 但易受扫描技术及后处理算法影响; 血清标志物则受采样时间、个体代谢差异等因素干扰。将影像学参数与血清标志物整合构建联合模型, 其 AUC 达 0.934, 显著优于各指标单独预测。提示联合模型不仅整合了结构性灌注信息与动态分子表达特征, 还克服了单一指标受生理变异影响较大的局限性, 有助于实现 PSCI 的早期精准识别。

4 结 论

综上所述, 血清 ATF4、YWHAG 在 PSCI 患者中异常高表达, 二者联合 CT 灌注参数对 PSCI 的预测效能较高, 可辅助 PSCI 的临床评估。多指标整合模型为卒中患者认知功能的动态评估与个体化干预提供了新的思路与工具。但本研究仍存在一定局限: 为横断面分析, 未能评估 CT 灌注参数与生物标志物的动态变化对认知状态的持续预测效力。其次, 样本量相对较小, 未进行外部验证。未来研究可结合多模态认知测试及脑功能磁共振技术, 提升评估的全面性。进一步探讨通过药物干预或康复训练调控 ATF4、YWHAG 表达水平对认知功能的影响, 探索其作为潜在干预靶点的可行性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

白玉倩:设计研究方案, 实施研究过程、论文撰写与修改; 薛熙亭:数据采集与处理; 白如玉:研究方案指导与审定、论文审阅; 田甜:统计学分析, 论文修改; 魏杜冰:资料搜集整理

参考文献

- [1] Jiang Y, Shen J, Chen P, et al. Association of triglyceride glucose index with stroke: From two large cohort studies and Mendelian randomization analysis [J]. *Int J Surg*, 2024, 110 (9): 5409-5416. DOI: 10.1097/J9S.0000000000001795.
- [2] Gallucci L, Sperber C, Guggisberg AG, et al. Post-stroke cognitive impairment remains highly prevalent and disabling despite state-of-the-art stroke treatment [J]. *Int J Stroke*, 2024, 19 (8): 888-897. DOI: 10.1177/17474930241238637.
- [3] Shin S, Yeo SM, Lee BC, et al. Factors associated with post-stroke cognitive impairment: A narrative review [J]. *Brain Neurorehabil*, 2024, 17 (3): e20. DOI: 10.12786/bn.2024.17.e20.
- [4] Gragnano E, Cocozza S, Rizzuti M, et al. Evolution of CT perfusion software in stroke imaging: From deconvolution to artificial intelligence [J]. *Eur Radiol*, 2026, 36 (1): 687-696. DOI: 10.1007/s00330-025-11779-8.
- [5] 许英冬, 李致文, 李瑞英, 等. CT 灌注成像参数与血清非对称性二甲基精氨酸、脂蛋白相关磷脂酶 A2 对急性脑梗死患者静脉溶栓疗效的评估价值 [J]. *心脑血管病防治*, 2025, 25 (1): 57-60. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2025.01.016.
- [6] Goswami P, Akhter J, Mangla A, et al. Downregulation of ATF-4 attenuates the endoplasmic reticulum stress-mediated neuroinflammation and cognitive impairment in experimentally induced Alzheimer's disease model [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61 (8): 5071-5082. DOI: 10.1007/s12035-023-03861-3.
- [7] Peng Y, Zhu L, Bai Q, et al. Serum level of YWHAG as a diagnostic marker of cognitive impairment in Parkinson's disease patients [J]. *Acta Neurol Belg*, 2024, 124 (3): 879-885. DOI: 10.1007/s13760-023-02441-5.
- [8] Guo Y, Chen SD, You J, et al. Multiplex cerebrospinal fluid proteomics identifies biomarkers for diagnosis and prediction of Alzheimer's disease [J]. *Nat Hum Behav*, 2024, 8 (10): 2047-2066. DOI: 10.1038/s41562-024-01924-6.
- [9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51 (9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [10] 吕晓飞, 张金苹, 朱超霞, 等. 血清乙酰胆碱酯酶、脂蛋白相关磷脂酶 A2、程序性细胞死亡因子 4 表达水平对急性脑梗死患者并发卒中后认知功能障碍的评估价值 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2025, 46 (11): 1030-1035. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2025.11.005.
- [11] Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025 [J]. *Int J Stroke*, 2025, 20 (2): 132-144. DOI: 10.1177/17474930241308142.
- [12] Yoshimoto T, Yamagami H, Matsumaru Y. Recent advances in stroke genetics-unraveling the complexity of cerebral infarction: A brief review [J]. *Genes (Basel)*, 2025, 16 (1): 59. DOI: 10.3390/genes16010059.
- [13] Ma Y, Chen Y, Yang T, et al. Blood biomarkers for post-stroke cognitive impairment: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2024, 33 (8): 107632. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107632.
- [14] 涂舒婷, 林嘉滢, 庄金阳, 等. 脑卒中后认知障碍发病现状及相关因素分析: 一项基于脑卒中全周期康复的多中心横断面研究 [J]. *中国全科医学*, 2024, 27 (23): 2829-2837. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0784.
- [15] 赵雪蛟, 李娟, 李雨洁, 等. 中国脑卒中后认知障碍患病趋势及影响因素的 Meta 分析 [J]. *中国全科医学*, 2026, 29 (3): 380-392. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2025.0073.
- [16] Olthuis SGH, Pinckaers FME, Robbe MMQ, et al. CT perfusion imaging after selection for late-window endovascular stroke treatment: Secondary analysis of the MR CLEAN-LATE randomized trial [J]. *JAMA Neurol*, 2025, 82 (6): 589-596. DOI: 10.1001/jamaneurol.2025.0716.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.009

脑血管疾病专题

阿利西尤单抗在老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症中的应用及对神经功能和预后的影响

陈彦军, 孙博, 张龙兴, 孔瑜, 吴雪梅



基金项目: 山西省应用基础研究计划项目 (202103021224449)

作者单位: 030008 太原, 太原钢铁(集团)有限公司总医院神经内科(陈彦军、张龙兴、吴雪梅); 030032 太原, 山西白求恩医院神经内科(孙博); 030012 太原, 山西省人民医院急诊科(孔瑜)

通信作者: 吴雪梅, E-mail: 914294456@qq.com

【摘要】目的 探讨阿利西尤单抗联合神经介入治疗老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症的效果。**方法** 回顾性选取 2020 年 1 月—2024 年 8 月太原钢铁(集团)有限公司总医院神经内科诊治的老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症患者 86 例, 按照治疗方案不同分为神经介入组及单抗+介入组, 各 43 例。2 组均给予基础治疗, 神经介入组另予神经介入治疗, 单抗+介入组另予阿利西尤单抗联合神经介入治疗, 药物治疗均 12 周。比较 2 组治疗效果、不良反应及治疗前后血脂指标、血液流变学、神经功能评分、预后情况评分、日常生活活动能力评分。**结果** 治疗 12 周后, 单抗+介入组临床治疗总有效率高于神经介入组 (90.70% vs. 72.09%, $\chi^2/P=4.914/0.027$)。单抗+介入组 TC、TG、LDL-C、ApoA1、ApoB 水平低于神经介入组, HDL-C 水平高于神经介入组 ($t/P=3.989/<0.001$ 、5.946/ <0.001 、4.979/ <0.001 、6.014/ <0.001 、5.087/ <0.001 、4.977/ <0.001)。单抗+介入组 FIB 水平、血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度低于神经介入组 ($t/P=4.851/<0.001$ 、5.902/ <0.001 、4.186/ <0.001 、4.486/ <0.001)。单抗+介入组 NIHSS、mRS 评分低于神经介入组, MBI 评分高于神经介入组 ($t/P=5.164/<0.001$ 、8.962/ <0.001 、4.387/ <0.001)。2 组不良反应比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 阿利西尤单抗联合神经介入治疗老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症患者的疗效显著, 可改善血脂代谢、血液流变学, 并可减轻神经功能缺损程度, 改善预后情况, 提高日常生活活动能力。

【关键词】 脑梗死; 高脂血症; 阿利西尤单抗; 神经介入治疗; 阿托伐他汀; 血脂; 神经功能评分; 疗效

【中图分类号】 R743.33

【文献标识码】 A

Application of alirocumab in elderly patients with cerebral infarction complicated by hyperlipidemia intolerant to statins, and its impact on neurological function and prognosis Chen Yanjun*, Sun Bo, Zhang Longxing, Kong Yu, Wu Xuemei.

*Department of Neurology, General Hospital of Taiyuan Iron and Steel (Group) Co., Ltd, Shanxi, Taiyuan 030008, China

Funding program: Shanxi Provincial Basic Research Program Project (202103021224449)

Corresponding author: Wu Xuemei, E-mail: 914294456@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the efficacy of alirocumab combined with neurointerventional therapy in treating elderly patients with cerebral infarction complicated by hyperlipidemia who are intolerant to statins. **Methods** A total of 86 elderly patients with cerebral infarction complicated by hyperlipidemia who were intolerant to statins and admitted to the Department of Neurology, General Hospital of Taiyuan Iron and Steel (Group) Co., Ltd. from January 2020 to August 2024 were retrospectively selected. They were divided into a conventional group and a combined group according to different treatment regimens, with 43 cases in each group. Both groups received basic treatment. The conventional group additionally received neurointerventional therapy, while the combined group received alirocumab combined with neurointerventional therapy. Therapeutic efficacy, adverse reactions, as well as lipid profiles, hemorheology, neurological function scores, prognosis scores, and activities of daily living scores before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the combined group was significantly higher than that in the conventional group ($\chi^2=4.914$, $P=0.027$). After 12 weeks of treatment, levels of TC, TG, LDL-C, ApoA1, and ApoB decreased, while HDL-C increased in both groups, with more pronounced changes in the combined group ($t=3.989$, 5.946, 4.979, 6.014, 5.087, 4.977, all $P<0.001$). The combined group had significantly lower levels of FIB, plasma viscosity, whole blood high-shear viscosity, and whole blood low-shear viscosity than the conventional group ($t=4.851$, 5.902, 4.186, 4.486, all $P<0.001$). NIHSS and mRS scores decreased, while

MBI scores increased in both groups, with more marked improvements in the combined group ($t=5.164, 8.962, 4.387$, all $P<0.001$). No significant difference was observed in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The combination of alirocumab and neurointerventional therapy demonstrates significant efficacy in elderly patients with cerebral infarction complicated by hyperlipidemia who are intolerant to statins. It can improve lipid metabolism and hemorheology, reduce neurological impairment, enhance prognosis, and improve activities of daily living.

【Key words】 Cerebral infarction; Hyperlipidemia; Alirocumab; Neurointervention; Atrovastatin; Blood lipids; Neurological function score; Therapeutic effect

脑血管疾病常发生于老年人群, 颅内动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS) 斑块形成可导致血管狭窄, 而高脂血症是脑血管疾病的重要危险因素之一^[1]。临床常采用神经介入术治疗脑血管疾病, 以重塑狭窄血管、恢复局部血液供应、减轻脑组织缺血缺氧, 但术后仍需服用降血脂等药物, 以预防脑血管再狭窄并改善患者预后^[2]。既往研究表明, 临床常用阿托伐他汀作为降脂药物, 可提高低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)受体活性, 抑制低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)合成, 并抑制斑块破裂和脱落, 但部分患者对他汀类药物不耐受, 从而降低用药依从性^[3-4]。阿利西尤单抗属于前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂, 可抑制血管壁巨噬细胞脂质沉积, 减轻内皮功能障碍^[5-6]。目前阿利西尤单抗联合神经介入在脑梗死合并高脂血症中的应用尚未见报道。鉴于此, 本研究尝试探究阿利西尤单抗联合神经介入治疗老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症的疗效及安全性, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2020 年 1 月—2024 年 8 月太原钢铁(集团)有限公司总医院神经内科诊治的老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症患者 86 例, 按照治疗方案不同分为单抗+介入组、神经介入组, 各 43 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审核批准(202409), 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符合脑梗死诊断标准^[7]; ②符合高脂血症诊断标准^[8]; ③符合他汀不耐受标准^[9]: 尝试 2 种及以上不同种类他汀(包括至少 1 种脂溶性或 1 种水溶性他汀)不耐受; ④脑血管狭窄标准^[10]: 狭窄率 50%~<69% 定义为中度狭窄, 狭窄率 69%~99% 定义为重度狭窄; ⑤神志清醒; ⑥既往无脑出血史、脑梗死病史; ⑦就诊前 1 个月未使用降血脂药物; ⑧入院美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 5~25 分。(2) 排除标准: ①既往有

PCSK9 抑制剂过敏史; ②就诊前 3 个月内有颈动脉内膜剥脱术; ③伴有活动性出血或已知有出血倾向; ④合并重要脏器功能障碍; ⑤脑外伤疾病史; ⑥严重凝血功能障碍; ⑦活动性颅内感染。

表 1 神经介入组与单抗+介入组临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between the conventional group and the combined group

项 目	神经介入组 (n=43)	单抗+介入组 (n=43)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男 28(65.12) 女 15(34.88)	25(58.14) 18(41.86)	0.443	0.506
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	70.10 $\pm$ 2.26	69.02 $\pm$ 3.21	1.804	0.075
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ⁻²)	24.11 $\pm$ 1.78	23.62 $\pm$ 1.69	1.309	0.194
吸烟史[例(%)]	25(58.14)	22(51.16)	0.422	0.516
饮酒史[例(%)]	16(37.21)	19(44.17)	0.434	0.510
家族遗传史[例(%)]	7(16.28)	6(13.95)	0.091	0.763
高血压病[例(%)]	28(65.11)	23(53.49)	1.204	0.272
糖尿病[例(%)]	24(55.81)	26(60.47)	0.191	0.662
脑梗死病程($\bar{x}\pm s$, h)	15.21 $\pm$ 4.09	13.69 $\pm$ 3.34	1.888	0.063
梗死病灶直径($\bar{x}\pm s$, cm)	2.06 $\pm$ 0.18	1.98 $\pm$ 0.22	1.846	0.068
脑梗死部位[例(%)]			0.850	0.654
基底节区	26(60.47)	30(69.77)		
脑叶	11(25.58)	8(18.60)		
脑干	6(13.95)	5(11.63)		
脑血管狭窄程度[例(%)]			0.420	0.517
中度	22(51.16)	19(44.19)		
重度	21(48.84)	24(55.81)		

1.3 治疗方法 2 组均予阿托伐他汀钙片(湖南迪诺制药股份有限公司)每次 20 mg 口服, 每周 2 次, 连续治疗 12 周。神经介入组给予神经介入治疗: 患者取仰卧位, 在利多卡因局部麻醉下, 经股动脉穿刺置入导引导管后, 静脉注射肝素 4 000 单位全身抗凝。通过数字减影血管造影明确血管狭窄位置及缺血区的侧支循环状况。在微导丝的引导下, 将微导管送至血栓远端, 并经导引导管推注造影剂, 以确认远端血管通畅。沿微导丝将取栓支架推送至血栓处并释放, 使其与血栓充分嵌合, 等待 5~10 min 后, 将支架连同微导管、导引导管一并回撤, 完成取栓, 必要时可重复此操作。取栓结束后, 再次造影复查确认血管再通。若再通满意, 则撤出动脉鞘, 使用血管闭合器止血, 结束手术。单抗+

介入组在神经介入组治疗基础上另予阿利西尤单抗 (Sanofi Winthrop Industrie) 75 mg 皮下注射,每 2 周 1 次,连续治疗 12 周。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 血脂指标检测:于治疗前后采集 2 组患者空腹肘静脉血 5 ml,离心留取血清,采用 Cobas 8000 全自动生化分析仪(德国 Roche 公司)检测 TC(氧化酶法)、TG(氧化酶法)、LDL-C(Frieddewald 法)、HDL-C(沉淀法)水平。TC、TG 试剂盒购自深圳迈瑞生物公司(货号:TC0102、TG0102),LDL-C 试剂盒购自湖北普美生物公司(货号:PMK1152),HDL-C 试剂盒购自上海雅吉生物公司(货号:YS01556)。ApoA1、ApoB 均予以免疫比浊法测定,试剂盒购自武汉生源科技公司(货号:鄂械注准 20132401544)。

1.4.2 血液流变学检测:采用 SA-6000 自动血流变测试仪(北京赛科希德公司)检测血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度水平;凝血酶法检测纤维蛋白原(Fibrinogen, Fib)水平,试剂盒购自上海原鑫生物公司。

1.4.3 神经功能、预后情况、日常生活活动能力评估:(1)采用 NIHSS 评分评估 2 组患者治疗前后神经功能,包括 11 项内容,总分 42 分,得分与神经功能缺损程度呈正相关^[11];(2)改良 Rankin 量表(mRS)评估预后情况:0 分,无症状;1 分,残障不明显,不影响工作生活;2 分,轻微残障,有日常生活能力,但对工作存在轻微影响;3 分,中度残障,行走无需帮助,但其他工作生活均需他人协助;4 分,重度残障,行走需他人协助,严重影响日常生活;5 分,严重残障,大小便失禁,卧床,完全需他人协助;6 分,死亡^[12];(3)改良 Barthel 指数

(MBI)评估日常生活能力:包括进食、洗澡、穿衣、个人卫生、控制大便、控制小便、如厕、床上移动、行走(平地步行/轮椅操作)、上下楼梯等 10 个项目,总分为 100 分,得分与日常生活能力呈正相关^[13]。

1.4.4 不良反应:治疗期间观测患者腹泻、腹痛、恶心呕吐等相关不良反应。

1.5 临床疗效评价标准^[14] (1)基本痊愈:NIHSS 评分降低幅度[(治疗前-治疗后)/治疗前]≥90%,生活可自理,病残程度为 0 级;(2)显著进步:NIHSS 评分降低 46%~<90%,生活可自理,病残程度 1~3 级;(3)进步:NIHSS 评分降低 18%~<46%,日常生活需人员照料;(4)无变化或恶化:NIHSS 评分较基线降低<4 分为无变化,NIHSS 评分增加≥18%为恶化,日常生活需人员照料。总有效率(%)=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床疗效比较 单抗+介入组临床治疗总有效率为 90.70%,高于神经介入组的 72.09%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 2 组治疗前后血脂指标比较 治疗前,2 组患者血脂指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 12 周后,2 组 TC、TG、LDL-C、ApoA1、ApoB 水平均降低,HDL-C 水平均升高,且单抗+介入组降低/升高幅度大于神经介入组(P 均<0.01),见表 3。

表 2 神经介入组与单抗+介入组临床疗效比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of treatment efficacy between conventional group and combination group						
组 别	例数	基本痊愈	显著进步	进步	无变化或恶化	总有效率
神经介入组	43	8(18.60)	13(30.23)	10(23.26)	12(27.91)	31(72.09)
单抗+介入组	43	12(27.91)	20(46.51)	7(16.28)	4(9.30)	39(90.70)
U/χ^2 值			$U=2.314$			$\chi^2=4.914$
P 值			0.021			0.027

表 3 神经介入组与单抗+介入组治疗前后血脂指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of blood lipid indicators before and after treatment between conventional group and combination group							
组 别	时间	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	ApoA1 (mg/L)	ApoB (mg/L)
神经介入组 ($n=43$)	治疗前	5.90±0.84	2.81±0.29	3.92±0.43	1.00±0.08	19.76±2.84	14.88±2.10
	治疗 12 周后	3.31±0.72	1.92±0.15	2.81±0.35	1.10±0.09	13.69±1.86	9.08±1.77
单抗+介入组 ($n=43$)	治疗前	5.85±0.93	2.78±0.32	3.96±0.37	1.01±0.10	20.04±2.35	15.20±2.04
	治疗 12 周后	2.72±0.65	1.74±0.13	2.46±0.30	1.22±0.13	11.51±1.48	7.27±1.52
t/P 神经介入组内值		15.351/<0.001	17.875/<0.001	13.128/<0.001	5.446/<0.001	11.725/<0.001	13.848/<0.001
t/P 单抗+介入组内值		18.089/<0.001	19.745/<0.001	20.649/<0.001	8.396/<0.001	20.141/<0.001	20.440/<0.001
t/P 治后组间值		3.989/<0.001	5.946/<0.001	4.979/<0.001	4.977/<0.001	6.014/<0.001	5.087/<0.001

2.3 2 组治疗前后 Fib 水平及血液流变学指标比较
治疗前,2 组患者 Fib、血液流变学指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 12 周后,2 组 Fib 水平、血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度均降低,且单抗+介入组降低幅度大于神经介入组(P 均 <0.01),见表 4。

2.4 2 组治疗前后 NIHSS、mRS、MBI 评分比较
治疗前,2 组患者 NIHSS、mRS、MBI 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 12 周后,2 组 NIHSS、mRS 评分均降低,MBI 评分均升高,且单抗+介入组降低/升高幅度大于神经介入组(P 均 <0.01),见表 5。

表 5 神经介入组与单抗+介入组治疗前后 NIHSS、mRS、MBI 评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

Tab.5 Comparison of NIHSS, mRS, and MBI scores between conventional group and combination group

组 别	时间	NIHSS	mRS	MBI
神经介入组 ($n=43$)	治疗前	12.75 $\pm$ 1.32	2.81 $\pm$ 0.28	42.90 $\pm$ 5.03
	治疗 12 周后	7.02 $\pm$ 1.14	2.24 $\pm$ 0.22	68.29 $\pm$ 5.08
单抗+介入组 ($n=43$)	治疗前	13.06 $\pm$ 1.45	2.84 $\pm$ 0.26	42.17 $\pm$ 5.14
	治疗 12 周后	5.81 $\pm$ 1.03	1.86 $\pm$ 0.17	72.73 $\pm$ 4.27
t/P 神经介入组内值		21.543/ <0.001	10.497/ <0.001	23.289/ <0.001
t/P 单抗+介入组内值		26.730/ <0.001	20.687/ <0.001	29.989/ <0.001
t/P 治后组间值		5.164/ <0.001	8.962/ <0.001	4.387/ <0.001

2.5 2 组不良反应比较
2 组不良反应比较,差异无统计学意义($\chi^2/P=0.816/0.366$),见表 6。

3 讨 论

脑梗死合并高脂血症发病机制可能与炎症反应、血小板异常聚集、AS 形成、血管内皮功能障碍、氧化应

激反应等有关^[15-16]。

神经介入治疗可通过靶向定位、靶向给药,修复病变神经组织,解除周围血管物理性刺激,改善患者神经功能、脑血流动力学,并可扩大血管内径,解决血管狭窄问题,避免传统手术所致组织创伤^[17]。阿托伐他汀可阻断细胞羟甲戊酸代谢,抑制胆固醇分泌,干扰脂质代谢,抑制炎症因子表达,加快血管舒张因子合成,减轻再灌注神经元损伤^[18]。阿利西尤单抗可阻断 PCSK9 与低密度脂蛋白受体交互作用,增加细胞内 LDL 受体数量,加快血液中 LDL-C 清除速率,抑制血管炎性反应、血小板活化,增加斑块纤维帽厚度和脑组织血流灌注,减轻神经细胞损伤程度^[19-20]。俞佳等^[21]研究表明阿利西尤单抗、阿托伐他汀联合治疗老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症患者的疗效显著,可降低 TC、TG、LDL-C 水平,与本研究结论一致。石叶军等^[22]研究表明阿利西尤单抗可预防高脂血症患者发生脑卒中。本研究采用神经介入、阿利西尤单抗联合治疗,结果显示联合治疗后总有效率明显提高。推测其原因可能为神经介入治疗可扩大管腔面积,疏通血管病变位置,降低血管狭窄程度,减轻血管狭窄症状,而联用阿利西尤单抗可改善血液流通状态,减轻脂质负荷,改善血管舒张功能,抑制颈动脉组织脂质过氧化,保护血脑屏障完整性,从而提高治疗效果。TC、TG、LDL-C、ApoA1、ApoB、HDL-C 可反映血脂代谢状况,其 LDL-C、HDL-C 水平异常可介导炎症-氧化应激反应,引起血管内皮功能紊乱,促进血栓形成,促使神经细胞凋亡,加剧神经元损伤程度;ApoA1、ApoB 可促进泡沫细胞形成,促使血小板聚集,引起血管内皮损伤,

表 4 神经介入组与单抗+介入组治疗前后 Fib 水平及血液流变学指标比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab.4 Comparison of hemorheology and Fib levels between conventional group and combination group

组 别	时间	Fib(g/L)	血浆黏度(mPa·s)	全血高切黏度(mPa·s)	全血低切黏度(mPa·s)
神经介入组 ($n=43$)	治疗前	4.43 $\pm$ 0.92	2.35 $\pm$ 0.40	5.41 $\pm$ 1.15	14.01 $\pm$ 2.53
	治疗 12 周后	3.06 $\pm$ 0.55	1.88 $\pm$ 0.31	4.72 $\pm$ 0.78	11.39 $\pm$ 1.42
单抗+介入组 ($n=43$)	治疗前	4.57 $\pm$ 0.87	2.38 $\pm$ 0.36	5.37 $\pm$ 1.06	13.78 $\pm$ 2.71
	治疗 12 周后	2.52 $\pm$ 0.48	1.51 $\pm$ 0.27	4.08 $\pm$ 0.63	10.14 $\pm$ 1.15
t/P 神经介入组内值		8.449/ <0.001	6.090/ <0.001	3.256/ <0.001	5.922/ <0.001
t/P 单抗+介入组内值		13.529/ <0.001	12.678/ <0.001	6.860/ <0.001	8.108/ <0.001
t/P 治后组间值		4.851/ <0.001	5.902/ <0.001	4.186/ <0.001	4.486/ <0.001

表 6 神经介入组与单抗+介入组不良反应比较[例(%)]

组 别	例数	腹泻	腹痛	恶心呕吐	肝功能受损	肌酶升高	总发生率(%)
神经介入组	43	1(2.33)	1(2.33)	2(4.65)	1(2.33)	0	11.63
单抗+介入组	43	2(4.65)	1(2.33)	3(6.98)	1(2.33)	1(2.33)	18.60

诱发血管内微血栓形成,从而参与脑卒中、高脂血症发生发展过程^[23-25]。陈宏丹等^[26]研究表明阿利西尤单抗治疗老年 AS 患者的疗效确切,且耐受性良好。Barale 等^[27]研究表明抑制 PCSK9 表达有助于降低 LDL-C、TC 水平,预防心脑血管事件发生。本研究显示联合治疗后 TC、TG、LDL-C、ApoA1、ApoB 水平明显降低,而 HDL-C 水平明显升高。究其原因可能为联合治疗可加速 LDL-C 分解,抑制极低密度脂蛋白胆固醇合成,阻断胆固醇生成,从而改善血脂代谢。

颅内段脑血管狭窄合并高脂血症患者体内存在血液流变学异常,血液黏度升高、血小板积聚可促使血液脂质沉积于血管内膜,损伤血管内皮细胞,引起血液循环障碍,导致血管硬化、管径变小^[28-32]。本研究显示,联合治疗后 Fib、血浆黏度、全血高切黏度、全血低切黏度明显降低。阿利西尤单抗可通过结合并抑制 PCSK9 蛋白,阻止 PCSK9 与肝细胞表面的 LDL 受体结合,降低 Fib 水平,并可抑制炎症反应,导致肝细胞合成 Fib 减少,还可减轻氧化应激和内皮损伤,间接影响凝血-纤溶平衡,而联合治疗可减少血管内炎性介质释放,避免血小板、纤维蛋白聚集,降低血小板黏附率,抑制斑块内血管生成,改善动脉血管管径,从而改善血液流变学。同时本研究显示联合治疗后 NIHSS、mRS 评分降低,MBI 评分升高,且 2 组不良反应比较差异无统计学意义,表明联合治疗可减轻神经功能缺损程度,提高日常生活能力,改善预后状况,且安全性良好。

4 结 论

综上所述,阿利西尤单抗联合神经介入治疗老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症患者,可提高治疗效果,有效控制血脂代谢,改善血液流变学,并可减轻神经功能缺损程度,改善日常生活能力、预后状况,且安全性良好。但本研究样本量较少,且数据来源于单中心,导致本研究结果存在一定偏倚,仍需扩大样本量进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈彦军:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;孙博:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;张龙兴、孔瑜:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;吴雪梅:进行统计学分析

参考文献

- [1] 谭宏强,张洁,田怡婷,等.矮垂头菊正丁醇提取物改善高原缺氧小鼠脑组织损伤的作用[J].解放军药学报,2023,36(1):39-45. DOI:10.3969/j.issn.1008-9926.2023.01.009.
- [2] 黎昌炫,朱娴,陈奕斌,等.数字减影血管造影术引导下神经介入治疗对老年缺血性脑卒中患者神经功能的影响[J].川北医学院

- 学报,2024,39(9):1183-1186. DOI:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.09.007.
- [3] 凡奇,马龙.瑞舒伐他汀联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死合并高脂血症患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2024,40(18):2611-2615. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.18.001.
- [4] Yu LT, Liu SX, Zhou RX, et al. Atorvastatin inhibits neuronal apoptosis via activating cAMP/PKA/p-CREB/BDNF pathway in hypoxic-ischemic neonatal rats[J].FASEB J,2022,36(4):e22263-22273. DOI:10.1096/fj.202101654RR.
- [5] 杨文明,王倩,于小杰,等.阿利西尤单抗联合阿托伐他汀治疗冠心病合并高脂血症的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2024,22(15):2808-2811. DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2024.15.020.
- [6] Wang X, Wen DK, Chen YQ, et al.PCSK9 inhibitors for secondary prevention in patients with cardiovascular diseases: A bayesian network meta-analysis[J].Cardiovasc Diabetol,2022,21(1):107-117. DOI:10.1186/s12933-022-01542-4.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [8] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J].中华全科医师杂志,2017,16(1):15-35. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2017.01.006.
- [9] Vogt A. Statinunverträglichkeit-Statinverträglichkeit [J]. Inn Med (Heidelb), 2023, 64 (7) : 622-628. DOI: 10. 1007/s00108-023-01535-9.
- [10] Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis[J]. N Engl J Med, 2005, 352 (13) : 1305-1316. DOI: 10. 1056/NEJ-Moa043033.
- [11] Siniscalchi A, Lochner P, Perrotta P, et al. Isolated hand palsy in national institutes of health stroke scale (NIHSS): Is it useful? [J]. West J Emerg Med, 2018, 19 (3) : 524-526. DOI: 10.5811/westjem.2018.2.37654.
- [12] Haggag H, Hodgson C. Clinimetrics: Modified rankin scale (mRS) [J]. J Physiother, 2022, 68 (4) : 281-291. DOI: 10.1016/j.jphys.2022.05.017.
- [13] Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation[J]. J Clin Epidemiol, 1989, 42(8):703-709. DOI:10.1016/0895-4356(89)90065-6.
- [14] 李晔,杨期东,杜小平.脑卒中临床神经功能缺损程度评分标准在小脑出血中的临床应用[J].卒中与神经疾病,2001,8(5):286-288. DOI:10.3969/j.issn.1007-0478.2001.05.008.
- [15] 田广益,张中涛,李国龙,等.高脂血症合并急性脑梗死动脉粥样硬化患者 CT 血管造影影像表现及与临床症状和病情相关性[J].临床误诊误治,2023,36(9):95-101. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2023.09.020.
- [16] 刘成.不同剂量瑞舒伐他汀钙对脑梗死合并高脂血症患者血脂水平、血管内皮功能及神经功能的影响[J].新乡医学院学报,2021,38(5):453-457. DOI:10.7683/xyxyxb.2021.05.012.
- [17] 陈静,谢闯洲.神经介入联合阿替普酶静脉溶栓对急性缺血性脑

- 卒中患者脑血流动力学及神经功能的影响[J].海南医学,2020,31(5):579-581. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2020.05.009.
- [18] Yu LT, Huang LY, Zhao YY, et al. Atorvastatin promotes pro/anti-inflammatory phenotypic transformation of microglia via wnt/ β -catenin pathway in hypoxic-ischemic neonatal rats[J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(6):3559-3577. DOI:10.1007/s12035-023-03777-y.
- [19] Wagner J, Park LM, Mukhopadhyay P, et al. PCSK9 inhibition attenuates alcohol-associated neuronal oxidative stress and cellular injury[J]. Brain Behav Immun, 2024, 119(2):494-506. DOI:10.1016/j.bbi.2024.04.022.
- [20] Hendawy N, Salaheldin TH, Abuelezz SA. PCSK9 Inhibition reduces depressive like behavior in cums-exposed rats: Highlights on HMGB1/RAGE/TLR4 pathway, NLRP3 inflammasome complex and IDO-1[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2023, 18(1-2):195-207. DOI:10.1007/s11481-023-10060-3.
- [21] 俞佳, 蒋科, 郭莹. 阿利西尤单抗联合阿托伐他汀间歇治疗老年他汀不耐受脑梗死合并高脂血症患者的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(14):66-70. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2024.14.010.
- [22] 石叶军, 荆玉雷, 李超生, 等. 依洛尤单抗与阿利西尤单抗对缺血性脑卒中的预防作用及用药安全性的 Meta 分析[J]. 中华神经医学杂志, 2023, 22(7):673-682. DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20230508-00266.
- [23] 齐畅, 张萌, 刘海颖, 等. 血清 LDL-C/HDL-C、non-HDL-C、RLP-C、sdLDL-C 与老年急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化程度的相关性[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(7):127-133. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2023.07.027.
- [24] Zhang K, Li T, Tian J, et al. Subtypes of anterior circulation large artery occlusions with acute brain ischemic stroke[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):3442-3452. DOI:10.1038/s41598-020-60399-3.
- [25] Wang YQ, Yang S, Zhang SY, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism effects on lipid metabolism and risk of cerebral infarction in northwest han Chinese population[J]. Pharmgenomics Pers Med, 2023, 16(5):303-312. DOI:10.2147/PGPM.S404663.
- [26] 陈宏丹, 李慧, 柳雯, 等. 阿利西尤单抗联合匹伐他汀治疗老年动脉粥样硬化患者的疗效[J]. 心血管康复医学杂志, 2022, 31(6):693-698. DOI:10.3969/j.issn.1008-0074.2022.06.08.
- [27] Barale C, Melchionda E, Morotti A, et al. PCSK9 biology and its role in atherothrombosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11):5880-5890. DOI:10.3390/ijms22115880.
- [28] Gao YJ, Chen ZG, Li XJ, et al. The efficacy and safety of the Xuesaitong soft capsule in the treatment of patients with ischemic stroke: Systematic review and meta-analysis[J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(8):2695-2708. DOI:10.21037/apm-22-748.
- [29] 凌雪辉, 许文杰, 秦勇, 等. 急性脑梗死患者血清 miR-22-3p、NLRP3 水平与炎症因子及预后不良的关系[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(1):86-92. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.01.015.
- [30] Geng HJ, Zhang LD, Xin C, et al. Xuesaitong oral preparation as adjuvant therapy for treating acute cerebral infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 285(1):114849-114859. DOI:10.1016/j.jep.2021.114849.
- [31] 黄建申, 黄金武, 黄智伟, 等. PVIIs、Sestrin2、Pannexin1 与急性脑梗死 NIHSS 评分关系及预测溶栓预后效能分析[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(6):589-594. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.006.
- [32] Yi YH, Zhang GH, Lv SM, et al. Comparative efficacy and safety of traditional Chinese medicine injections in patients with transient ischemic attack: A systematic review and network meta-analysis[J]. PLoS One, 2024, 19(7):e0307663-e0307673. DOI:10.1371/journal.pone.0307663.
- (收稿日期:2026-04-03)
- (上接 938 页)
- [17] Picchi E, Di Giuliano F, Pucci N, et al. CT perfusion imaging in patients with acute ischemic stroke: The role of pre-morbid statin treatment[J]. Tomography, 2025, 11(5):54. DOI:10.3390/tomography11050054.
- [18] 贾倩, 陈秀晓, 董中君. 头颅 CT 灌注成像和 ERP 相关电位在症状性大脑中动脉狭窄支架置入术后并发认知功能障碍评估的价值[J]. 生物医学工程与临床, 2024, 28(5):654-660. DOI:10.13339/j.cnki.sgic.20240819.010.
- [19] 王楠, 孙嘉林, 张蕊蕊, 等. 外周血 LMP2、RVD1 水平与急性缺血性脑卒中患者认知障碍的相关性[J]. 疑难病杂志, 2025, 24(8):900-905. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.08.002.
- [20] Li Y, Chen T, Xue Y, et al. DJ-1 inhibits ferroptosis in cerebral ischemia-reperfusion via ATF4/HSPA5 pathway[J]. Neurochem Int, 2023, 171(1):105628. DOI:10.1016/j.neuint.2023.105628.
- [21] 贾乾, 王洁, 李雯. 内质网应激信号通路 PERK 与动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(12):56-61. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2023.12.012.
- [22] Kumar A, Karuppagounder SS, Chen Y, et al. 2-Deoxyglucose drives plasticity via an adaptive ER stress-ATF4 pathway and elicits stroke recovery and Alzheimer's resilience[J]. Neuron, 2023, 111(18):2831-2846.e10. DOI:10.1016/j.neuron.2023.06.013.
- [23] Liu Y, Cui F, Xu A, et al. Interaction between the PERK/ATF4 branch of the endoplasmic reticulum stress and mitochondrial one-carbon metabolism regulates neuronal survival after intracerebral hemorrhage[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(11):4277-4296. DOI:10.7150/ijbs.93787.
- [24] Oh HS, Urey DY, Karlsson L, et al. A cerebrospinal fluid synaptic protein biomarker for prediction of cognitive resilience versus decline in Alzheimer's disease[J]. Nat Med, 2025, 31(5):1592-1603. DOI:10.1038/s41591-025-03565-2.
- [25] 肖品岚, 魏连宇, 郑瑞茂. 血浆及脑脊液 YWHAG 与 NPTX2 比值可预测阿尔茨海默病[J]. 生理科学进展, 2025, 56(4):323. DOI:10.3969/j.issn.0559-7765.2025.04.004.
- (收稿日期:2026-03-02)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.010

脑血管疾病专题

血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平变化与急性脑出血患者神经功能缺损程度的关系及对预后的影响

曾瑞锚, 印健, 吴光辉, 沈建城



基金项目: 2024 年福建省医学创新课题项目(2024CXA060); 宁德师范学院 2023 年上半年校级科研项目(2023ZX703)

作者单位: 352000 福建省宁德市医院/上海市第一人民医院宁德医院神经外科(曾瑞锚、吴光辉、沈建城); 200080 上海市第一人民医院神经外科(印健)

通信作者: 沈建城, E-mail: 190996473@qq.com

【摘要】目的 探讨血清富亮氨酸重复激酶 2(LRRK2)、Smad 同源物 3(SMAD3)、前列腺素 E2(PGE2)水平变化与急性脑出血患者神经功能缺损程度的相关性, 分析三者预测患者短期预后的价值。**方法** 选取 2022 年 10 月—2025 年 10 月福建省宁德市医院/上海市第一人民医院宁德医院神经外科收治的急性脑出血患者 124 例作为急性脑出血组, 根据入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分分为轻度亚组 31 例、中度亚组 52 例、重度亚组 41 例, 又根据发病后 90 d 改良 Rankin 量表(mRS)评分分为预后良好亚组 78 例与预后不良亚组 46 例; 另选取同期医院健康体检者 50 例作为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平; Pearson 相关分析血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平与 NIHSS 评分的相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析急性脑出血患者预后不良的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平预测急性脑出血患者预后不良的价值; 相对危险度(RR)评估不同血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平对急性脑出血患者预后的影响。**结果** 急性脑出血组血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平均高于健康对照组($t/P=12.741/<0.001$ 、 $7.443/<0.001$ 、 $18.966/<0.001$); 血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平比较, 轻度亚组<中度亚组<重度亚组($F/P=26.936/<0.001$ 、 $32.720/<0.001$ 、 $91.531/<0.001$)。急性脑出血患者血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平均与入院 NIHSS 评分呈正相关($r/P=0.612/<0.001$ 、 $0.573/<0.001$ 、 $0.648/<0.001$); 预后不良亚组患者入院 NIHSS 评分及血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平均高于预后良好亚组($t/P=9.043/<0.001$ 、 $6.812/<0.001$ 、 $8.040/<0.001$ 、 $7.141/<0.001$)。入院 NIHSS 评分高、LRRK2 高、SMAD3 高、PGE2 高是急性脑出血患者预后不良的独立危险因素[$OR(95\%CI)=3.028(1.669\sim5.494)$ 、 $2.292(1.348\sim3.898)$ 、 $2.196(1.327\sim3.634)$ 、 $2.414(1.257\sim4.637)$]。血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平单独及三者联合预测急性脑出血患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.828、0.829、0.821、0.930, 三者联合优于各自单独预测效能($Z/P=2.479/<0.001$ 、 $2.929/<0.001$ 、 $2.757/<0.001$); LRRK2、SMAD3、PGE2 高水平急性脑出血患者预后不良的风险分别是低水平者的 4.667、4.035、5.583 倍($P<0.001$)。**结论** 血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平在急性脑出血患者中显著升高, 且与神经功能缺损程度密切相关, 三者均是患者短期预后不良的独立危险因素, 联合检测三项指标能更有效地评估病情严重程度及预测不良预后。

【关键词】 急性脑出血; 富亮氨酸重复激酶 2; Smad 同源物 3; 前列腺素 E2; 神经功能缺损; 预后**【中图分类号】** R743.34**【文献标识码】** A

The relationship between changes in serum LRRK2, SMAD3, and PGE2 levels and the degree of neurological deficits in patients with acute cerebral hemorrhage and their impact on prognosis Zeng Ruimao*, Yin Jian, Wu Guanghui, Shen Jiancheng. * Department of Neurosurgery, Ningde Hospital/Ningde Hospital of Shanghai First People's Hospital, Fujian, Ningde 352000, China

Funding program: 2024 Fujian Provincial Medical Innovation Project (2024CXA060); School-level Scientific Research Project of Ningde Normal University in the First Half of 2023 (2023ZX703)

Corresponding author: Shen Jiancheng, E-mail: 190996473@qq.com

【Abstract】Objective To explore the correlations between serum levels of leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2), Smad homolog 3 (SMAD3), and prostaglandin E2 (PGE2) and the severity of neurological deficits in patients with acute cerebral hemorrhage, and to evaluate the predictive value of these three biomarkers for short-term prognosis. **Methods** A total of 124 patients with acute cerebral hemorrhage admitted to the Department of Neurosurgery of Ningde Hospital (Ningde Hospital

of Shanghai First People's Hospital) from October 2022 to October 2025 were selected as the study group, and 50 healthy individuals undergoing physical examination were selected as the healthy control group. Patients were classified into mild, moderate, and severe neurological deficit subgroups based on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission, and into good and poor prognosis subgroups according to the modified Rankin Scale (mRS) score at 90 days after onset. Serum levels of LRRK2, SMAD3, and PGE2 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Correlations between each biomarker and NIHSS score were analyzed. Logistic regression was used to identify risk factors for poor prognosis. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed to evaluate the predictive value of serum LRRK2, SMAD3, and PGE2 for poor prognosis. Patients were divided into high- and low-level groups based on the optimal cut-off values derived from ROC curves, and relative risk (RR) was calculated to assess the impact of different indicator levels on prognosis. **Results** Serum levels of LRRK2, SMAD3, and PGE2 in the study group were significantly higher than those in the healthy control group ($t=12.741, 7.443, 18.966$, all $P<0.001$). Serum LRRK2, SMAD3, and PGE2 levels increased progressively across the mild, moderate, and severe subgroups ($F=26.936, 32.720, 91.531$, all $P<0.001$), and all three were significantly positively correlated with NIHSS score ($r=0.612, 0.573, 0.648$, all $P<0.001$). Admission NIHSS score and serum levels of LRRK2, SMAD3, and PGE2 were significantly higher in the poor prognosis subgroup than in the good prognosis subgroup ($t=9.043, 6.812, 8.040, 7.141$, all $P<0.001$). Elevated admission NIHSS score ($OR=3.028$, 95% $CI:1.669-5.494$), LRRK2 ($OR=2.292$, 95% $CI:1.348-3.898$), SMAD3 ($OR=2.196$, 95% $CI:1.327-3.634$), and PGE2 ($OR=2.414$, 95% $CI:1.257-4.637$) were independent risk factors for poor prognosis. The AUCs of serum LRRK2, SMAD3, PGE2, and their combination for predicting poor prognosis were 0.828, 0.829, 0.821, and 0.930, respectively, with the combined model demonstrating superior predictive performance ($Z=2.479, 2.929, 2.757$, all $P<0.001$). Based on the optimal cut-off values (LRRK2 ≥ 84.35 pg/mL, SMAD3 ≥ 407.86 pg/mL, PGE2 ≥ 175.73 pg/mL), the risks of poor prognosis for patients with high levels of LRRK2, SMAD3, and PGE2 were 4.667-fold (95% $CI:2.551-8.837$), 4.035-fold (95% $CI:2.468-6.597$), and 5.583-fold (95% $CI:2.841-10.973$) higher, respectively, compared with those with low levels. **Conclusion** Serum LRRK2, SMAD3, and PGE2 levels are significantly elevated in patients with acute cerebral hemorrhage and are closely associated with the severity of neurological deficits. All three are independent risk factors for poor short-term prognosis. Combined detection of these biomarkers may more effectively assess disease severity and predict adverse outcomes, potentially serving as novel auxiliary biomarkers for clinical diagnosis and treatment of acute cerebral hemorrhage.

【Key words】 Acute cerebral hemorrhage; Leucine-rich repeat kinase 2; Smad homolog 3; Prostaglandin E2; Neurological deficits; Prognosis

急性脑出血作为脑血管疾病中的急危重症,以高致残率和高病死率严重威胁人类健康^[1]。脑出血后原发性损伤源于血肿占位效应,继发性损伤涉及炎症反应、氧化应激及血脑屏障破坏等级联反应,加剧神经功能缺损,直接影响预后^[2-3]。寻找能够早期反映病情严重程度并预测转归的可靠生物标志物具有重要意义^[4]。富亮氨酸重复激酶 2 (leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2) 参与调控固有免疫应答和小胶质细胞活化,可能通过介导神经炎症反应影响脑出血后继发性损伤^[5]。Smad 同源物 3 (Smad homolog 3, SMAD3) 作为转化生长因子- β 通路核心分子,参与脑组织损伤修复与纤维化,其异常表达与神经功能损伤密切相关^[6]。前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 作为花生四烯酸代谢的主要炎性介质,可介导血管通透性增加及神经毒性作用,是反映中枢神经系统炎症反应程度的关键指标^[7]。目前临床尚缺乏将三者联合检测并系统探讨其血清水平变化与急性脑出血患者神经功能缺损程度及预后关联的综合研究。本研究拟检测急

性脑出血患者血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平,分析其与神经功能缺损程度及短期预后的相关性,探讨三项指标作为评估病情及判断预后的潜在生物标志物的可行性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 10 月—2025 年 10 月福建省宁德市医院/上海市第一人民医院宁德医院神经外科收治的急性脑出血患者 124 例作为急性脑出血组,男 71 例,女 53 例,年龄 43~78 (60.34 ± 10.21) 岁。于患者入院后 2 h 内,根据美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)^[8] 评估神经功能缺损程度,将患者分为轻度亚组 31 例 (NIHSS 评分 ≤ 7 分)、中度亚组 52 例 (NIHSS 评分 8~14 分)、重度亚组 41 例 (NIHSS 评分 ≥ 15 分)。另选取同期医院健康体检者 50 例作为健康对照组,男 28 例,女 22 例,年龄 40~75 (61.28 ± 9.67) 岁。急性脑出血组与健康对照组性别、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 (NSYKYL-2022-44),

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《中国脑出血诊治指南 (2019)》^[9] 中急性脑出血的诊断标准, 并经头颅 CT 或 MR 证实; ②发病至入院时间 ≤ 24 h; ③年龄 ≥ 18 岁。(2) 排除标准: ①继发性脑出血 (如颅内动脉瘤破裂、脑血管畸形、颅内肿瘤、外伤等); ②合并严重心、肝、肾功能不全; ③合并全身性感染或自身免疫性疾病; ④近 3 个月内有手术、创伤或输血史; ⑤长期使用抗炎或免疫抑制剂药物。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平检测: 于患者入院后 24 h 内/健康对照组体检当日清晨采集空腹肘静脉血各 5 ml, 置于不含抗凝剂的真空采血管中, 室温静置 30 min, 以 3 000 r/min 离心 15 min (离心半径 15 cm), 吸取上层血清, 分装于 EP 管中, 置于 -80℃ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平, 检测仪器为 Multiskan FC 酶标仪 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司), LRRK2 (货号 ab315075)、SMAD3 (货号 ab264624) 试剂盒购自上海艾博抗贸易有限公司, PGE2 (货号 E-EL-0034) 试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, 严格按照各试剂盒说明书操作, 在酶标仪 450 nm 波长处测定各孔光密度值, 根据标准曲线计算样本浓度。

1.3.2 预后评估及分组: 于患者发病日开始随访, 随访截止时间为发病后 90 d, 随访方式为门诊复查或电话访谈。随访内容包括: 改良 Rankin 量表 (mRS) 评分^[10]、有无再发性脑出血、死亡及其他主要心脑血管不良事件。根据发病后 90 d 内的 mRS 评分将患者分为预后良好亚组 78 例 (mRS 评分 0~2 分) 和预后不良亚组 46 例 (mRS 评分 3~6 分)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计数资料以频数或构成比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用 F 检验; Pearson 相关分析血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平与 NIHSS 评分的相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析急性脑出血患者预后不良的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平预测急性脑出血患者预后不良的价值; 相对危险度 (RR) 评估不同血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平对急性脑出血患者预后的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平比较 急性脑出血组血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平均高于健康对

照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 健康对照组与急性脑出血组血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Tab.1 Comparison of serum levels of LRRK2, SMAD3 and PGE2 between the acute cerebral hemorrhage group and the healthy control group

组 别	例数	LRRK2	SMAD3	PGE2
健康对照组	50	41.05±9.48	291.05±29.48	96.11±14.17
急性脑出血组	124	78.61±19.93	378.61±80.93	176.52±28.56
t 值		12.741	7.443	18.966
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度急性脑出血患者血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平比较 血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平比较, 轻度亚组 < 中度亚组 < 重度亚组 (P 均 < 0.01), 见表 2。Pearson 相关性分析显示, 急性脑出血患者血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平均与入院 NIHSS 评分呈正相关 ($r/P = 0.612 / < 0.001$ 、 $0.573 / < 0.001$ 、 $0.648 / < 0.001$)。

表 2 不同病情程度急性脑出血患者血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Tab.2 Comparison of serum levels of LRRK2, SMAD3 and PGE2 in patients with acute cerebral hemorrhage of different severity degrees

组 别	例数	LRRK2	SMAD3	PGE2
轻度亚组	31	62.38±16.56	308.62±55.17	140.67±21.26
中度亚组	52	74.39±19.04	354.36±69.01	159.05±27.19
重度亚组	41	96.23±23.61	462.28±115.52	225.78±35.82
F 值		26.936	32.720	91.531
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同预后急性脑出血患者临床资料及血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平比较 预后不良亚组患者入院 NIHSS 评分及血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平均高于预后良好亚组 ($P < 0.01$); 2 亚组其他临床资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析急性脑出血患者预后不良的影响因素 以急性脑出血患者预后不良为因变量, 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: 入院 NIHSS 评分高、LRRK2 高、SMAD3 高、PGE2 高是急性脑出血患者预后不良的独立危险因素 ($P < 0.01$), 见表 4。

2.5 血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平预测急性脑出血患者预后不良的价值 绘制血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平预测急性脑出血患者预后不良的 ROC 曲线,

表 3 预后良好亚组、预后不良亚组急性脑出血患者临床资料及血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平比较

Tab.3 Comparison of serum levels of LRRK2, SMAD3 and PGE2 in patients with acute cerebral hemorrhage in the favorable prognosis subgroup and the unfavorable prognosis subgroup

项 目	预后良好亚组 (n=78)	预后不良亚组 (n=46)	t/χ^2 值	P 值
男性[例(%)]	45(57.69)	26(56.52)	0.016	0.899
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	59.34 $\pm$ 9.23	62.04 $\pm$ 11.87	1.412	0.160
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.12 $\pm$ 2.34	24.56 $\pm$ 2.51	0.984	0.327
吸烟史[例(%)]	32(41.03)	21(45.65)	0.253	0.615
饮酒史[例(%)]	28(35.90)	19(41.30)	0.359	0.549
合并症[例(%)]				
高血压	58(74.36)	38(82.61)	1.126	0.289
糖尿病	16(20.51)	13(28.26)	0.969	0.325
冠心病	12(15.38)	9(19.57)	0.359	0.549
心房颤动	8(10.26)	7(15.22)	0.670	0.413
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	162.34 $\pm$ 18.56	168.45 $\pm$ 20.12	1.716	0.089
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	94.23 $\pm$ 10.45	97.12 $\pm$ 11.23	1.447	0.150
FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	6.34 $\pm$ 1.23	6.56 $\pm$ 1.34	0.931	0.354
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.56 $\pm$ 0.89	4.72 $\pm$ 0.94	0.947	0.345
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.58 $\pm$ 0.45	1.67 $\pm$ 0.51	1.023	0.308
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.23 $\pm$ 0.31	1.18 $\pm$ 0.28	0.899	0.371
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.67 $\pm$ 0.67	2.81 $\pm$ 0.72	1.093	0.276
出血部位[例(%)]			1.919	0.589
基底节区	43(55.13)	29(63.04)		
丘脑	15(19.23)	11(23.91)		
脑叶	13(16.67)	3(6.52)		
小脑	7(8.97)	3(6.52)		
出血量($\bar{x}\pm s$,ml)	18.34 $\pm$ 6.23	19.21 $\pm$ 6.78	0.727	0.469
破入脑室[例(%)]	28(35.90)	22(47.83)	1.711	0.191
入院NIHSS评分($\bar{x}\pm s$,分)	10.23 $\pm$ 3.45	16.78 $\pm$ 4.56	9.043	<0.001
LRRK2($\bar{x}\pm s$,ng/L)	69.12 $\pm$ 17.33	94.70 $\pm$ 24.34	6.812	<0.001
SMAD3($\bar{x}\pm s$,ng/L)	332.45 $\pm$ 65.67	456.88 $\pm$ 106.81	8.040	<0.001
PGE2($\bar{x}\pm s$,ng/L)	162.34 $\pm$ 25.67	200.56 $\pm$ 33.46	7.141	<0.001

表 4 多因素 Logistic 回归分析急性脑出血患者预后不良的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors for poor prognosis in patients with acute cerebral hemorrhage

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
入院NIHSS评分高	1.108	0.304	13.282	<0.001	3.028	1.669~5.494
LRRK2 高	0.829	0.271	9.367	0.002	2.292	1.348~3.898
SMAD3 高	0.787	0.257	9.369	0.002	2.196	1.327~3.634
PGE2 高	0.881	0.333	7.004	0.008	2.414	1.257~4.637

并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平单独及三者联合预测急性脑出血患者预后不良的 AUC 分别为 0.828、0.829、0.821、0.930,三者联合优于各自单独预测效能($Z/P=2.479/<0.001$ 、 $2.929/<0.001$ 、 $2.757/<0.001$),见表 5、图 1。

表 5 血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平预测急性脑出血患者预后不良的价值

Tab.5 The levels of serum LRRK2, SMAD3 and PGE2 in predicting poor prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage

指 标	截断值 (ng/L)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
LRRK2	84.35	0.828	0.750~0.890	0.783	0.769	0.552
SMAD3	407.86	0.829	0.751~0.891	0.674	0.859	0.533
PGE2	175.73	0.821	0.742~0.884	0.826	0.756	0.582
三者联合		0.930	0.870~0.968	0.891	0.821	0.712

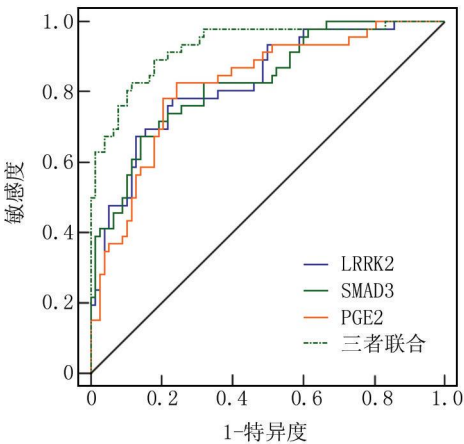


图 1 血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平预测急性脑出血患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting poor prognosis in patients with acute cerebral hemorrhage based on serum levels of LRRK2, SMAD3 and PGE2

2.6 不同血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平对急性脑出血患者预后的影响 以 ROC 曲线分析得出的截断值为界,将患者分为高、低水平组。RR 分析显示,LRRK2、SMAD3、PGE2 高水平急性脑出血患者预后不良的风险分别是低水平者的 4.667、4.035、5.583 倍,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 6。

3 讨 论

急性脑出血后的神经功能损害不仅源于血肿的机械压迫,更取决于继发性炎症级联反应及修复过程的失衡^[2-3]。针对免疫-炎症反应-修复网络中的关键分子 LRRK2、SMAD3、PGE2,三者联合检测的预测效能显著优于任一单项指标,提示多维度联合评估可能比单一分子更能全面反映脑出血后复杂的病理生理状态。

本研究发现,急性脑出血患者血清 LRRK2 水平显著高于健康对照组,提示 LRRK2 可能参与了急性脑出

表 6 不同血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平对急性脑出血患者预后的影响

Tab.6 The influence of different serum levels of LRRK2, SMAD3 and PGE2 on the prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage

指 标	预后良好	预后不良	RR 值	95%CI	P 值
LRRK2			4.667	2.551~8.837	<0.001
低水平	60	10			
高水平	18	36			
SMAD3			4.035	2.468~6.597	<0.001
低水平	67	15			
高水平	11	31			
PGE2			5.583	2.841~10.973	<0.001
低水平	59	8			
高水平	19	38			

血后的脑损伤进程。LRRK2 作为一种多功能蛋白激酶,在固有免疫细胞(如小胶质细胞)中高表达,被认为是神经炎性反应的关键调节因子^[11]。脑出血后,血肿成分如血红蛋白、凝血酶等可激活小胶质细胞^[5],推测 LRRK2 在此过程中被激活,进而参与调控下游炎性反应。动物研究亦显示,脑外伤后 LRRK2 表达上调与神经炎性反应及细胞骨架蛋白磷酸化有关^[12]。在此基础上,本研究证实,急性脑出血患者血清 LRRK2 水平的升高程度与神经功能缺损的严重程度呈显著正相关。预后分析显示,预后不良亚组患者基线 LRRK2 水平显著高于预后良好亚组,多因素回归分析证实其为危险因素,且高水平 LRRK2 患者预后不良的风险明显增加。这一结果与赵颖等^[13]在急性缺血性脑卒中患者中的发现一致,提示高水平 LRRK2 可能与不良预后相关。其机制可能涉及过度激活的 LRRK2 不仅加剧小胶质细胞介导的炎性反应,还可能通过调控 p62-Keap1-Nrf2 通路介导神经元铁死亡,从而扩大继发性损伤范围^[14]。因此,血清 LRRK2 水平可能在一定程度上反映脑出血后小胶质细胞驱动的炎性反应强度,并可作为预后指标,有助于识别高风险患者。

SMAD3 是转化生长因子-β 信号通路下游的关键转录因子,在组织修复、纤维化和免疫调节中发挥重要作用^[15]。本研究发现其在急性脑出血患者血清中显著升高,且与神经功能缺损程度及不良预后密切相关。研究表明,TGF-β/SMAD3 信号通路可参与修复受损的血脑屏障并抑制过度炎性反应^[16]。然而,亦有研究指出,其持续激活可促进胶质瘢痕形成,从而阻碍轴突再生^[16]。本研究中,重度神经功能缺损患者血清 SMAD3 水平显著升高,提示在急性脑出血急性期,升高的 SMAD3 可能更多地反映了机体对严重损伤的应

激性修复反应,甚至可能是病理性纤维化信号启动的标志。张翠等^[17]在脑梗死模型中也观察到 SMAD3 信号通路的参与。本研究相关性分析显示 SMAD3 与 NIHSS 评分显著相关,表明其在反映脑组织损伤程度方面具有一定价值。更重要的是,Logistic 回归显示 SMAD3 是预后不良的预测因子,且高水平 SMAD3 组的预后风险增加。结合 Is 等^[18]在阿尔茨海默病中发现,SMAD3 可通过影响脑血管功能参与神经退行性过程。由此推测,在急性脑出血后,高水平的 SMAD3 可能预示着过度或不平衡的修复反应,导致胶质瘢痕过度形成,进而影响神经功能恢复。因此,动态监测 SMAD3 水平可能有助于识别走向纤维化修复和不良预后的患者。

PGE2 是花生四烯酸经环氧合酶代谢的主要产物,脑损伤后可能由激活的小胶质细胞、内皮细胞等大量产生^[7]。Cao 等^[19]研究证实,在创伤性脑损伤中,通过大麻二酚调控 PGE2 信号通路可以减轻炎性反应。本研究显示,PGE2 水平在急性脑出血患者中急剧升高,且在 3 项指标中与 NIHSS 评分的相关性最强,同时在不同严重程度组间表现出显著的梯度差异,与前人研究结果契合,提示高水平 PGE2 可能与中枢神经系统炎性反应的严重程度密切相关。预后分析方面,PGE2 不仅是不良预后的危险因素,其 RR 在三者中最高,提示强烈的炎性反应可能是驱动不良结局的关键因素之一。这与 Jin 等^[20]在缺血性脑卒中后的发现一致,即抑制前列腺素信号可减轻脑损伤并促进恢复。且 PGE2 的神经毒性作用可通过激活下游 cAMP-PKA 信号通路,或其他炎性因子形成正反馈环路,从而放大损伤效应^[21]。因此,血清 PGE2 水平可作为量化急性脑出血后炎性反应负荷的潜在指标,其持续高水平可能预示着更差的预后。

本研究 ROC 曲线分析显示,三者联合预测预后的 AUC 达 0.930,提示它们之间可能存在互补效应。联合检测可能更全面地捕捉脑出血后“免疫-炎性反应-修复”这一复杂网络的状态,从而更精准地进行风险分层。单一指标可能仅反映某一病理环节的强度,而联合检测则构建了一个多维度的评估体系,这为临床提供了一种潜在的更强大的工具,以早期识别入院时一般情况尚可,但内在的炎性反应和修复反应可能已处于高危状态的患者。

4 结 论

综上所述,本研究提示血清 LRRK2、SMAD3、PGE2 水平与急性脑出血患者病情严重度及 90 d 不良预后独立相关,三者联合检测可提升预测效能,为理解

脑出血后继发性损伤机制提供了新的临床线索。但本研究存在以下局限性:第一,单中心设计且样本量有限,可能存在选择偏倚,结论有待多中心、大样本前瞻性研究验证;第二,仅检测入院 24 h 内单次血清指标,缺乏动态观察,后续研究应关注多时间点变化趋势及其与神经功能转归的关系;第三,作为临床关联性研究,未深入探讨三者间的相互作用机制,未来需结合基础实验进一步阐明其在脑出血病理进程中可能的信号网络调控通路。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

曾瑞锬:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;印健:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;吴光辉:实施研究过程,进行统计学分析,参与论文撰写;沈建城:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] You S, Zheng D, Chen X, et al. Subacute neurological improvement predicts favorable functional recovery after intracerebral hemorrhage: INTERACT2 study[J]. *Stroke*, 2025, 56(3):621-627. DOI:10.1161/STROKEAHA.124.048847.
- [2] Zhang C, Wang C, Yang M, et al. Usability of serum AIM2 as a predictive biomarker of stroke-associated pneumonia and poor prognosis after acute supratentorial intracerebral hemorrhage: A prospective longitudinal cohort study[J]. *Heliyon*, 2024, 10(10):e31007. DOI:10.1016/J.Heliyon.2024.E31007.
- [3] Geraghty JR, Butler M, Maharathi B, et al. Diffuse microglial responses and persistent EEG changes correlate with poor neurological outcome in a model of subarachnoid hemorrhage[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):13618. DOI:10.1038/S41598-024-64631-2.
- [4] Auricchio AM, Napoli G, Ceccarelli GM, et al. Serum biomarkers as early indicators of outcomes in spontaneous subarachnoid hemorrhage[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2025, 63(10):2043-2052. DOI:10.1515/CCLM-2025-0309.
- [5] Zheng Z, Zhang S, Liu X, et al. LRRK2 regulates ferroptosis through the system Xc-GSH-GPX4 pathway in the neuroinflammatory mechanism of Parkinson's disease[J]. *J Cell Physiol*, 2024, 239(5):e31250. DOI:10.1002/JCP.31250.
- [6] 李雁翔, 常虹, 王延民, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 HDAC3 和 SMAD3 水平变化与神经功能缺损程度的相关性分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(5):437-441. DOI:10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2023.0102.
- [7] Jiang C, Yu Y, Liu J, et al. Modulating inflammatory prostaglandin E2 signaling to mitigate neurobehavioral comorbidities associated with seizure disorders[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(5):2351-2362. DOI:10.1016/J.APSB.2025.03.024.
- [8] Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A cautionary tale[J]. *Stroke*, 2017, 48(2):513-519. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.015434.

- [9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(12):994-1005. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.003.
- [10] Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the modified Rankin scale and its use in future stroke trials[J]. *Stroke*, 2017, 48(7):2007-2012. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.017866.
- [11] Xiong Y, Yu J. LRRK2 in Parkinson's disease: Upstream regulation and therapeutic targeting[J]. *Trends Mol Med*, 2024, 30(10):982-996. DOI:10.1016/J.MOLMED.2024.07.003.
- [12] Donison N, Hintermayer M, Subramaniam M, et al. Upregulation of LRRK2 following traumatic brain injury does not directly phosphorylate Thr 175 tau[J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17(1):1272899. DOI:10.3389/fncel.2023.1272899.
- [13] 赵颖, 刘甜, 巩雯, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 LRRK2、CHI3L1 水平与神经缺损程度及预后的关系[J]. *保健医学研究与实践*, 2024, 21(12):39-44. DOI:10.11986/j.issn.1673-873X.2024.12.07.
- [14] Liu X, Zheng Z, Xue C, et al. LRRK2 mediates α -synuclein-induced neuroinflammation and ferroptosis through the p62-Keap1-Nrf2 pathway in Parkinson's disease[J]. *Inflammation*, 2025, 48(5):3666-3691. DOI:10.1007/S10753-025-02291-8.
- [15] Miyazawa K, Itoh Y, Fu H, et al. Receptor-activated transcription factors and beyond: Multiple modes of Smad2/3-dependent transmission of TGF- β signaling[J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(5):107256. DOI:10.1016/J.JBC.2024.107256.
- [16] Wen J, Tang H, Tian M, et al. Fibrotic scar formation after cerebral ischemic stroke: Targeting the Sonic hedgehog signaling pathway for scar reduction[J]. *Neural Regen Res*, 2026, 21(2):756-768. DOI:10.4103/NRR.NRR-D-24-00999.
- [17] 张翠, 吴孟海, 多云妍. 胰岛素样生长因子结合蛋白 3 在脑梗死模型的表达及 Smad 信号通路的参与机制[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2024, 26(3):331-335. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2024.03.022.
- [18] Is Ö, Wang X, Reddy JS, et al. Gliovascular transcriptional perturbations in Alzheimer's disease reveal molecular mechanisms of blood brain barrier dysfunction[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):4758-4770. DOI:10.1038/S41467-024-48926-6.
- [19] Cao Y, Li H, Li J, et al. Cannabidiol alleviates the inflammatory response in rats with traumatic brain injury through the PGE 2-EP2-cAMP-PKA signaling pathway[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2025, 57(5):758-769. DOI:10.3724/ABBBS.2024183.
- [20] Jin Z, Jiang C, Cho EB, et al. Suppressing the inflammatory prostaglandin signaling after thrombotic stroke ameliorates ischemic brain injury and facilitates poststroke recovery[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2024, 7(12):4056-4068. DOI:10.1021/acspsci.4C00516.
- [21] Wang J, Ni H, Wang Y, et al. Cyclooxygenase-1 deletion in 5xFAD mice protects against microglia-induced neuroinflammation and mitigates cognitive impairment[J]. *Transl Neurodegener*, 2025, 14(1):43-56. DOI:10.1186/S40035-025-00501-9.

(收稿日期:2026-03-24)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.011

脑血管疾病专题

血清 Sestrin2、STC1 对高血压基底节区脑出血患者微创穿刺引流术后预后的预测价值

刘红彬, 顾永仕, 刘欢, 叶勇强



基金项目: 四川省卫生健康委员会科技项目 (23LCYJ006)

作者单位: 641300 四川省资阳市中心医院神经外科 (刘红彬、刘欢、叶勇强); 617000 四川省攀枝花市中心医院神经外科 (顾永仕)

通信作者: 叶勇强, E-mail: leonye1981@163.com

【摘要】目的 探究血清应激诱导蛋白 2 (Sestrin2)、斯钙素蛋白 1 (STC1) 对高血压基底节区脑出血 (HBGH) 患者微创穿刺引流术 (MIPD) 后预后的预测价值。**方法** 选取 2022 年 6 月—2025 年 6 月四川省资阳市中心医院神经外科治疗的 HBGH 患者 98 例作为 HBGH 组, 根据入院时格拉斯哥昏迷指数分为轻度亚组 27 例、中度亚组 32 例、重度亚组 39 例, 又根据预后情况分为不良亚组 32 例和良好亚组 66 例; 另选取同期医院进行体检的健康志愿者 98 例纳入健康对照组。ELISA 法检测血清 Sestrin2、STC1 水平; 采用 Logistic 回归分析 HBGH 患者术后预后不良的影响因素; 采用 ROC 曲线分析血清 Sestrin2、STC1 水平对 HBGH 患者术后预后不良的预测价值; 采用 Bootstrap 法 (1 000 次重复抽样) 进行内部验证; 采用 Hosmer-Lemeshow 检验模型拟合度; 采用决策曲线分析 (DCA) 评估临床净获益。**结果** 与健康对照组比较, HBGH 组血清 Sestrin2、STC1 水平升高 ($t/P=21.351/<0.001, 18.559/<0.001$), 且轻度亚组、中度亚组、重度亚组 HBGH 患者依次升高 ($F/P=127.258/<0.001, 84.685/<0.001$); 与良好亚组比较, 不良亚组血肿体积大, 血清 Sestrin2、STC1 水平升高 ($t/P=4.561/<0.001, 7.958/<0.001, 7.816/<0.001$); 血肿体积 >50 ml 及血清 Sestrin2、STC1 水平升高是 HBGH 患者术后预后不良的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=2.968(1.426\sim6.178), 3.695(1.426\sim6.178), 2.134(1.300\sim3.504)$]; 血清 Sestrin2、STC1 水平及二者联合预测 HBGH 患者术后预后不良的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.824、0.838、0.927, 二者联合优于各自单独预测 ($Z/P=2.817/0.005, 2.050/0.040$); 校准曲线与理想曲线基本一致。Hosmer-Lemeshow 检验提示模型拟合良好 ($\chi^2=1.132, df=8, P=0.997$), 证实预测概率与实测结果间具有良好的一致性。在阈值 (0.20~0.91) 范围内, 血清 Sestrin2、STC1 联合预测 HBGH 患者术后预后不良的净收益率高于单一指标检测。**结论** HBGH 患者血清 Sestrin2、STC1 水平升高, 二者联合预测 HBGH 患者术后预后效能较高。

【关键词】 高血压基底节区脑出血; 应激诱导蛋白 2; 斯钙素蛋白 1; 微创穿刺引流术; 预后

【中图分类号】 R743.34; R651.1

【文献标识码】 A

The predictive value of serum Sestrin2 and STC1 for the prognosis of patients with hypertensive basal ganglia hemorrhage after minimally invasive puncture and drainage Liu Hongbin*, Gu Yongshi, Liu Huan, Ye Yongqiang.

* Department of Neurosurgery, Ziyang Central Hospital, Sichuan, Ziyang 641300, China

Funding program: Science and Technology Project of Sichuan Provincial Health Commission (23LCYJ006)

Corresponding author: Ye Yongqiang, E-mail: leonye1981@163.com

【Abstract】Objective To explore the predictive value of serum Sestrin2 and stanniocalcin 1 (STC1) for the prognosis of patients with hypertensive basal ganglia hemorrhage (HBGH) after minimally invasive puncture and drainage (MIPD). **Methods** A total of 98 patients with HBGH who were treated in the Department of Neurosurgery of Ziyang Central Hospital in Sichuan Province from June 2022 to June 2025 were selected as the HBGH group. According to the Glasgow Coma Scale score at admission, patients were divided into a mild group (27 cases), a moderate group (32 cases), and a severe group (39 cases). Based on prognosis, patients were divided into a poor prognosis group (32 cases) and a good prognosis group (66 cases). Meanwhile, 98 healthy volunteers who underwent physical examinations at our hospital were recruited as the control group. Serum levels of Sestrin2 and STC1 were measured by ELISA. Logistic regression analysis was used to identify factors influencing poor postoperative prognosis in HBGH patients. ROC curve analysis was performed to evaluate the predic-

tive value of serum Sestrin2 and STC1 levels for poor postoperative prognosis. Internal validation was conducted using the Bootstrap method (1000 repeated samplings). The Hosmer-Lemeshow test was used to assess model fit. Decision curve analysis (DCA) was employed to evaluate the clinical net benefit. **Results** Compared with the control group, serum levels of Sestrin2 and STC1 were significantly higher in the HBGH group ($t/P=21.351/<0.001$, $18.559/<0.001$). Serum Sestrin2 and STC1 levels were significantly higher in the moderate and severe groups than in the mild group, and significantly higher in the severe group than in the moderate group ($F/P=127.258/<0.001$, $84.685/<0.001$). Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had significantly larger hematoma volume, and higher serum Sestrin2 and STC1 levels ($t/P=7.958/<0.001$, $7.816/<0.001$, $7.920/<0.001$). Hematoma volume >50 mL, elevated serum Sestrin2, and elevated STC1 were independent risk factors for poor prognosis in HBGH patients after surgery [$OR(95\% CI)=2.968(1.426-6.178)$, $3.695(1.580-8.645)$, $2.134(1.300-3.504)$]. The AUCs of serum Sestrin2, STC1, and their combination for predicting poor postoperative prognosis were 0.824, 0.838, and 0.927, respectively, with the combined prediction significantly superior to individual predictions (both $P<0.05$). The sensitivities were 81.25%, 84.37%, and 81.25%, respectively, and specificities were 69.70%, 77.27%, and 89.39%, respectively. The calibration curve was closely aligned with the ideal curve. The Hosmer-Lemeshow test indicated good model fit ($\chi^2=1.132$, $df=8$, $P=0.997$), confirming good consistency between predicted probabilities and actual results. Within the threshold range of 0.20 - 0.91, the combined prediction of serum Sestrin2 and STC1 for poor postoperative prognosis in HBGH patients had a higher net benefit rate than single indicator detection. **Conclusion** Serum Sestrin2 and STC1 levels are elevated in HBGH patients. The combination of these two indicators has higher predictive efficiency for postoperative prognosis in HBGH patients.

【Key words】 Hypertensive basal ganglia hemorrhage; Sestrin2; Stanniocalcin 1; Minimally invasive puncture and drainage; Prognosis

高血压基底节区脑出血(hypertensive basal ganglia hemorrhage, HBGH)是神经外科常见的急危重症,其致残率与病死率居高不下,给患者、家庭及社会带来沉重负担^[1]。目前,微创穿刺引流术(minimally invasive puncture and drainage, MIPD)因其创伤小、定位准、恢复快等优势,已成为治疗 HBGH 的重要外科手段^[2]。然而,临床中仍有部分患者术后神经功能恢复较差,预后不佳^[2]。因此,早期识别术后预后不良的高危患者,对指导个体化治疗、改善临床结局具有重要意义。近年来,血清生物标志物因其易获取、可动态监测等优势,在神经系统疾病预后评估中展现出重要价值^[3]。氧化应激与炎症反应是 HBGH 后继发性脑损伤的核心机制,寻找与此相关的血清标志物已成为研究热点^[4]。应激诱导蛋白 2(Sestrin2)是一种新型应激反应蛋白,可通过调节 Nrf2/ARE 等信号通路发挥抗氧化、抗炎及神经保护作用^[5]。斯钙素蛋白 1(Stanniocalcin 1, STC1)是一种多效性糖蛋白激素,参与调节钙磷代谢、细胞凋亡、氧化应激及炎症反应,在脑损伤疾病模型中均表现出神经保护潜能^[6-7]。然而,目前关于 Sestrin2 和 STC1 在 HBGH 患者血清中的表达水平及其对 MIPD 术后预后的预测价值尚未见系统报道。基于此,本研究旨在分析 HBGH 患者血清 Sestrin2、STC1 水平与患者术后预后的关系,以期对 HBGH 患者术后风险分层和早期干预提供新的理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 6 月—2025 年 6 月四川省资阳市中心医院神经外科治疗的 HBGH 患者 98 例作为 HBGH 组,男 48 例,女 50 例,年龄(59.55 ± 8.76)岁;BMI $19\sim 27(23.08\pm 3.15)$ kg/m²;根据入院时格拉斯哥昏迷指数^[8]将患者分为轻度亚组(13~15 分,27 例)、中度亚组(9~12 分,32 例)、重度亚组(≤ 8 分,39 例)。同期选取在医院进行体检的健康志愿者 98 例纳入健康对照组,男 52 例,女 46 例,年龄(60.01 ± 9.04)岁;BMI $19\sim 26(22.96\pm 2.85)$ 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。本研究通过医院伦理委员会审核批准(2022 年审 158 号),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有明确高血压病史,符合 HBGH 诊断标准^[9],经 CT 扫描确诊;②符合 MIPD 手术指征;③发病至入院时间 <6 h;④患者临床资料完整。(2)排除标准:①重要器官如心、肝、肾功能不全者;②自身免疫病、血液系统疾病或免疫缺陷病者;③有脑卒中或神经功能缺损病史;④合并严重感染者;⑤继发性脑出血者或因动静脉畸形、颅内动脉瘤等引起的脑出血者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:包括人口学特征(性别、年龄、

BMI)、吸烟史、饮酒史、基础疾病、舒张压、收缩压、手术等待时间、穿刺位置、血肿体积、术中血肿抽吸量、尿激酶冲管次数等。

1.3.2 血清 Sestrin2、STC1 水平检测:于患者入院时和健康对照组体检当天采集其空腹肘静脉血 5 ml,离心收集上清液于-80℃冰箱保存。ELISA 法检测血清 Sestrin2(上海禾午生物科技有限公司试剂盒,货号 TH1273)、STC1(上海爱必信生物科技有限公司试剂盒,货号 abs551434)水平,全过程依照说明书进行操作并根据标准曲线换算结果。

1.3.3 预后评估:HBGH 患者出院后,通过微信、电话等方式随访 3 个月,截止日期为 2025 年 9 月,根据改良 Rankin 量表(mRS)^[10]评价患者神经功能恢复情况,以 0~6 分表述完全无症状、存在症状但无明显残疾、轻度残疾、中度残疾、中重度残疾、重度残疾需要持续护理、死亡,根据评分将患者分为不良亚组(3~6 分,32 例)和良好亚组(0~2 分,66 例)。

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,多组间比较采用 ANOVA,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验;采用 Logistic 回归分析 HBGH 患者术后预后不良的影响因素;采用 ROC 曲线分析血清 Sestrin2、STC1 水平对 HBGH 患者术后预后不良的预测价值;采用 Bootstrap 法(1 000 次重复抽样)进行内部验证;采用 Hosmer-Lemeshow 检验模型拟合度;采用决策曲线分析(DCA)评估临床净获益。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 Sestrin2、STC1 水平比较 与健康对照组比较,HBGH 组血清 Sestrin2、STC1 水平升高,差异有统计学意义(*P*均<0.01),见表 1。

表 1 HBGH 组、健康对照组血清 Sestrin2、STC1 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of serum Sestrin2 and STC1 levels in HBGH group and control group			
组 别	例数	Sestrin2	STC1
健康对照组	98	7.28±0.96	12.81±2.14
HBGH 组	98	13.93±2.93	20.31±3.38
<i>t</i> 值		21.351	18.559
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同严重程度 HBGH 患者血清 Sestrin2、STC1 水平比较 血清 Sestrin2、STC1 水平比较,轻度亚组、中

度亚组、重度亚组 HBGH 患者依次升高,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 2。

表 2 轻度亚组、中度亚组、重度亚组 HBGH 患者血清 Sestrin2、STC1 水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.2 Comparison of serum Sestrin2 and STC1 levels in patients with mild, moderate and severe HBGH

组 别	例数	Sestrin2	STC1
轻度亚组	27	10.51±1.24	16.42±1.83
中度亚组	32	13.17±1.56	19.52±2.04
重度亚组	39	16.91±1.91	23.64±2.65
<i>F</i> 值		127.258	84.685
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 2 亚组临床资料及血清 Sestrin2、STC1 水平比较 与良好亚组比较,不良亚组血肿体积及血清 Sestrin2、STC1 水平升高,差异有统计学意义(*P*均<0.01),见表 3。

表 3 不良亚组和良好亚组临床资料及血清 Sestrin2、STC1 水平比较

Tab.3 Comparison of clinical data and serum levels of Sestrin2 and STC1 between the poor subgroup and the good subgroup

项 目	良好亚组 (<i>n</i> =66)	不良亚组 (<i>n</i> =32)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男 30(45.45) 女 36(54.55)	18(56.25) 14(43.75)	1.005	0.316
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	58.62±9.82	61.48±10.35	1.328	0.187
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.04±2.97	23.15±3.01	0.171	0.864
吸烟史[例(%)]	25(37.88)	13(40.63)	0.068	0.794
饮酒史[例(%)]	22(33.33)	10(31.25)	0.043	0.837
冠心病[例(%)]	13(19.70)	5(15.63)	0.238	0.625
糖尿病[例(%)]	11(16.67)	4(12.50)	0.057	0.842
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	86.43±9.14	87.16±9.62	0.364	0.716
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	166.82±26.43	168.91±22.81	0.383	0.702
手术等待时间($\bar{x}\pm s$,h)	13.25±0.96	13.31±0.91	0.295	0.769
穿刺位置	中心 45(68.18) [例(%)] 边缘 21(31.82)	20(62.50) 12(37.50)	0.312	0.577
血肿体积($\bar{x}\pm s$,ml)	45.87±6.13	52.13±6.85	4.561	<0.001
术中血肿抽吸量($\bar{x}\pm s$, ml)	18.12±3.12	17.64±2.89	0.731	0.466
尿激酶冲管次数($\bar{x}\pm s$,次)	1.86±0.36	2.01±0.48	1.729	0.087
Sestrin2($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)	12.53±2.42	16.81±2.65	7.958	<0.001
STC1($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)	18.86±2.25	23.29±3.29	7.816	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响 HBGH 患者术后预后不良的因素 以 HBGH 患者术后预后不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以血肿体积、Sestrin2、STC1(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,血肿体积>50 ml 及血清

Sestrin2、STC1 水平升高是 HBGH 患者术后预后不良的独立危险因素(P 均 <0.01),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析影响 HBGH 患者术后预后不良的因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting poor postoperative outcomes in patients with HBGH

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
血肿体积>50 ml	1.088	0.374	8.461	0.004	2.968	1.426~6.178
Sestrin2 高	1.307	0.486	7.232	0.007	3.695	1.425~9.579
STC1 高	0.758	0.253	8.976	0.003	2.134	1.300~3.504

2.5 血清 Sestrin2、STC1 水平对 HBGH 患者术后预后不良的预测价值 绘制血清 Sestrin2、STC1 水平预测 HBGH 患者术后预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 Sestrin2、STC1 水平及二者联合预测 HBGH 患者术后预后不良的 AUC 分别为 0.824、0.838、0.927,二者联合优于各自单独预测($Z/P=2.817/0.005$ 、 $2.050/0.040$),见表 5、图 1。

表 5 血清 Sestrin2、STC1 水平对 HBGH 患者术后预后不良的预测价值

Tab.5 The predictive value of serum Sestrin2 and STC1 levels for poor postoperative prognosis in patients with HBGH

变 量	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
Sestrin2	15.03 $\mu\text{g/L}$	0.824	0.734~0.893	0.813	0.697	0.510
STC1	21.86 $\mu\text{g/L}$	0.838	0.750~0.905	0.844	0.773	0.617
二者联合		0.927	0.857~0.970	0.813	0.894	0.707

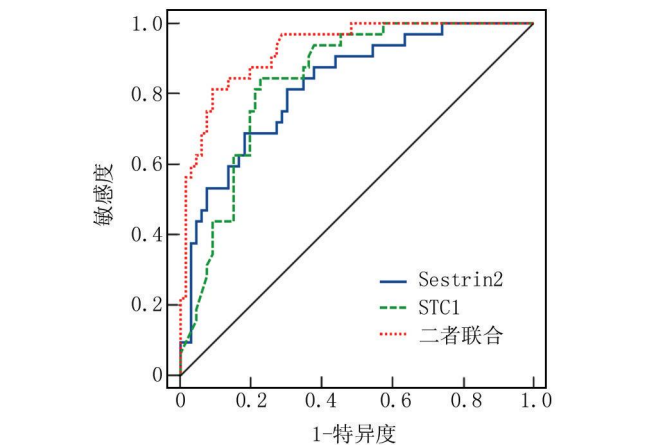


图 1 血清 Sestrin2、STC1 水平预测 HBGH 患者术后预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve showing the prediction of poor postoperative prognosis in HBGH patients based on serum Sestrin2 and STC1 levels

2.6 HBGH 患者术后预后不良预测模型的内部验证

采用 Bootstrap 法(1 000 次重复采样)对预测模型进行内部验证,结果显示,校准曲线与理想曲线基本一致(图 2)。Hosmer-Lemeshow 检验提示模型拟合良好($\chi^2=1.132$, $\text{df}=8$, $P=0.997$),证实预测概率与实测结果间具有良好的一致性。

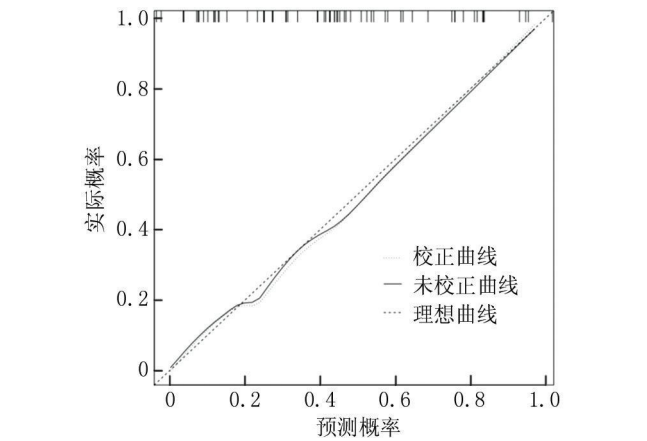


图 2 HBGH 患者术后预后不良联合预测模型的校准曲线

Fig.2 Calibration curve of the combined prediction model for poor postoperative prognosis in HBGH patients (1000 times Bootstrap validation)

2.7 HBGH 患者术后预后不良预测模型的临床价值评估

DCA 曲线表明,在阈值(0.20~0.91)范围内,血清 Sestrin2、STC1 联合预测 HBGH 患者术后预后不良的净收益高于单一指标检测,见图 3。

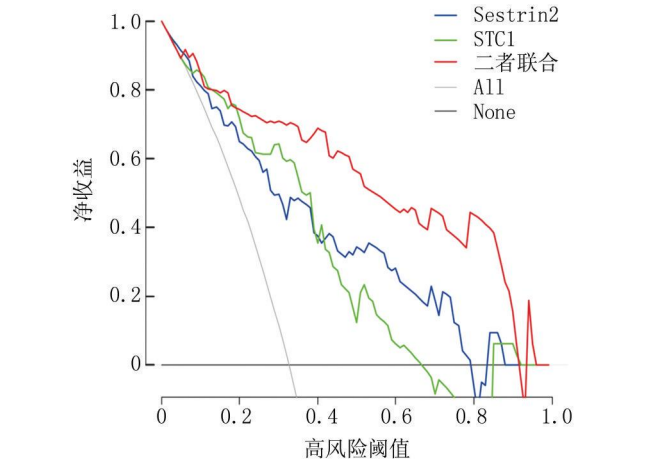


图 3 预测模型评估 HBGH 患者术后预后不良的 DCA 曲线

Fig.3 The DCA curve of the predictive model for evaluating poor postoperative prognosis in patients with HBGH

3 讨论

HBGH 作为非创伤性脑实质出血的主要类型,出血部位位于深部脑组织,以急性起病、快速进展及高致残率为典型特征^[1]。MIPD 是治疗 HBGH 的手术方式之一,具有微侵袭、定位精准等优势,能有效减轻血肿占位效应,降低继发性脑损伤风险^[2]。该术式操作相对简便,对正常脑组织扰动小,术中可避开重要血管及功能区,且穿刺装置封闭性好,与术后溶栓药物应用,可提升血肿清除效率^[11]。但 HBGH 患者术后致残率与病死率仍居高不下,本研究中 36.25% 的患者出现不良预后,与汤冉冉等^[12]报道的 37.65% 相近,提示 HBGH 患者术后总体预后仍不乐观,寻找有效的预后预测指标,对实施个体化治疗与康复干预具有重要意义。

氧化应激和炎症反应在 HBGH 的发展过程中发挥至关重要的作用,HBGH 发生后,血肿形成的占位效应压迫周围脑组织,导致基底节区局部脑组织急性缺血缺氧,活性氧(ROS)大量产生,同时血浆蛋白、细胞因子等激活炎症反应通路,募集中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞浸润,释放更多 ROS,形成氧化应激与炎症反应之间的恶性循环,加剧神经细胞凋亡,增加患者致死与致残风险^[4,13-15]。Sestrin2 是一种应激反应蛋白,参与调节免疫应答、氧化损伤修复及缺血缺氧应激等多种生物学过程,已有研究显示,在中枢神经系统疾病中,Sestrin2 表现出神经保护作用^[16-18]。Yang 等^[19]研究发现,急性脑缺血后大脑皮质中 Sestrin2 表达上调,抑制其表达则加重神经元损伤与氧化应激水平。另有研究发现,Sestrin2 可通过激活小胶质细胞中 Nrf2 信号通路,促进 M2 型抗炎小胶质细胞极化,抑制 M1 型促炎小胶质细胞增殖,从而在蛛网膜下腔出血模型中减轻炎症反应与氧化应激,改善神经功能损伤^[20]。本研究发现,HBGH 患者血清 Sestrin2 水平升高,且随着疾病的严重程度不断升高,与周一凡等^[21]研究结论一致,推测原因可能为 Sestrin2 水平的升高可能是对抗 HBGH 损伤的一种代偿反应。本研究比较不同预后结局患者血清 Sestrin2 水平发现,预后不良患者血清 Sestrin2 水平高于预后良好患者,说明血清 Sestrin2 水平与 HBGH 患者预后密切相关,推测原因可能为 HBGH 后炎症反应与氧化应激刺激强烈诱导 Sestrin2 表达,通过激活 Nrf2 等信号通路减轻神经炎症反应与氧化损伤,发挥神经保护作用,Sestrin2 的高表达可能反映患者面临更严重的神经损伤与更差的预后风险^[5,20]。多因素 Logistic 回归分析结果进一步证明,血清 Sestrin2 升高是 HBGH 患者术后预后不良的独立危

险因素,与患者预后不良密切相关。ROC 曲线分析结果显示,Sestrin2 预测 HBGH 患者术后预后不良的 AUC 为 0.824,说明 Sestrin2 具有良好的预测效能,有望成为预测 HBGH 患者术后预后的潜在生物标志物。

STC1 是一种具有多重生物学功能的分泌蛋白,参与钙稳态调节、氧化应激拮抗、炎症反应调控、血管生成以及细胞与组织结构功能的维持^[7]。Jun 等^[22]研究发现,在蛛网膜下腔出血患者中,血清 STC1 水平显著升高,并通过抑制神经元凋亡、减少神经细胞丢失来改善患者预后。Sun 等^[23]研究发现,STC1 经 AMPK 信号通路调节糖酵解与氧化还原稳态,保护星形胶质细胞免受缺氧损伤,抑制 STC1 则会削弱星形胶质细胞与少突胶质细胞的存活能力,增加细胞凋亡,加剧神经损伤。在严重创伤性脑损伤中,STC1 水平同样与疾病严重程度及临床预后密切相关,其表达越高往往提示病情越重、预后越差^[7]。本研究发现,HBGH 患者血清 STC1 水平升高,且随着疾病严重程度而升高,说明 STC1 水平与 HBGH 患者病情密切相关,水平越高反映疾病越严重,推测原因为血清 STC1 水平的升高可能是机体在出血应激状态下的一种代偿性保护反应。本研究发现,不良亚组血清 STC1 水平高于良好亚组,水平升高是 HBGH 患者术后预后不良的独立危险因素,说明血清 STC1 水平升高与 HBGH 患者术后预后不良密切相关。ROC 曲线分析结果显示,血清 STC1 水平预测 HBGH 患者术后预后不良的 AUC 为 0.838,截断值为 21.86 $\mu\text{g/L}$,说明在该截断值下 STC1 具有良好的预测效能。

本研究 ROC 曲线进一步分析,血清 Sestrin2、STC1 联合预测 AUC 高于各指标单独预测,说明二者联合可提升各指标单独预测效能,推测原因可能与二者共同作用于氧化应激和炎症反应有关,联合检测能综合反映患者的应激损伤程度和内在保护能力,提高风险识别的精度。Hosmer-Lemeshow 检验提示模型拟合良好,DCA 曲线分析进一步证实,在较宽的阈值范围内,联合检测能为临床带来更高的净收益。

4 结论

综上所述,HBGH 患者血清 Sestrin2、STC1 水平升高,均为患者术后预后不良的影响因素,二者联合预测 HBGH 患者术后预后效能较高。可为 HBGH 患者临床分层治疗提供参考,对于 HBGH 患者血清 Sestrin2、STC1 高表达者,可采取更积极的监测与干预策略,如强化抗炎抗氧化治疗、尽早启动高强度康复,对于低风险患者,可避免过度医疗,优化资源配置。但本研究为单中心观察性研究,样本量有限,且血清标志物仅为入

院时单点检测,未能动态观察其变化轨迹,未来需要通过多中心、大样本的前瞻性队列研究,并纳入更多潜在混杂因素(如药物治疗、康复措施等),进一步验证本结论。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘红彬:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;顾永仕、刘欢:实施研究过程,资料收集,论文修改,进行统计学分析;叶勇强:提出研究思路,分析试验数据

参考文献

- [1] Zhang Z, Li Z. Application of neuroendoscopic surgery in treatment of hypertensive basal ganglia hemorrhage[J]. *Rev Neurol*, 2022, 75(5):109-116. DOI: 10.33588/rn.7505.2021445.
- [2] Wang L, Tang Y, Shi Y, et al. Clinical study on a modified hematoma puncture drainage treatment in patients with hypertensive basal ganglia hemorrhage[J]. *World Neurosurg*, 2022, 164:e300-e306. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.04.096.
- [3] Hou H, Li X. Clinical changes of serum melatonin and ICAM-1 levels in patients with basal ganglia hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. *Pak J Med Sci*, 2023, 39(4):1024-1028. DOI: 10.12669/pjms.39.4.7252.
- [4] Chen S, Li L, Peng C, et al. Targeting oxidative stress and inflammatory response for blood-brain barrier protection in intracerebral hemorrhage[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 37(1-3):115-134. DOI: 10.1089/ars.2021.0072.
- [5] Liu X, Li M, Zhu J, et al. Sestrin2 protects against traumatic brain injury by reinforcing the activation of Nrf2 signaling[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(7):1095-1111. DOI: 10.1177/0960327120984224.
- [6] Guan X, Wang W, Song Q, et al. Astrocyte-derived stanniocalcin-1 orchestrates epileptogenesis through NF- κ B-dependent neuroinflammation[J]. *Cell Cycle*, 2025, 24(21-24):586-604. DOI: 10.1080/15384101.2025.2566293.
- [7] Nadeem M, Shahzad UB, Ahmed M, et al. "Biomarkers in severe traumatic brain injury: enhancing prognostic accuracy and therapeutic strategies"[J]. *Neurosurg Rev*, 2024, 47(1):608-619. DOI: 10.1007/s10143-024-02797-z.
- [8] 张宁,杨华堂.Glasgow 昏迷量表在高血压性脑出血急救策略选择中的作用[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2017, 17(3):223-227. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.03.011.
- [9] 中华医学会神经外科学分会,中国医师协会急诊医师分会,国家卫生和计划生育委员会脑卒中筛查与防治工程委员会. 自发性脑出血诊断治疗中国多学科专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(12):1319-1323. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.12.003.
- [10] Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Parra-Romero G, et al. Hypertensive thalamic hemorrhage: Analysis of short-term outcome[J]. *Int J Neurol*, 2019, 129(2):189-194. DOI: 10.1080/00207454.2018.1518905.

- [11] 王朋宇,张晓军,王忠,等. 微创穿刺引流术治疗高血压脑干出血的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2025, 22(28):163-167. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2025.28.29.
- [12] 汤冉冉,王鑫,张树葆,等. 高血压基底节区脑出血患者血清 CXCL1, CXCL10 与神经损伤指标和微创穿刺引流术后预后的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(24):4791-4795. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.24.038.
- [13] 吴臣义,吴银艳,姜海啸,等. 3D-Slicer 联合智能手机辅助定位下神经内镜血肿清除术对基底核区脑出血患者氧化应激、炎症反应及神经功能的影响研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2025, 33(10):8-13. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2025.00.154.
- [14] 史汉童,郭彦谷,侯晓翔,等. 血常规检查中各项参数对急性脑出血患者脑损伤程度及死亡风险预测价值[J]. *临床军医杂志*, 2024, 52(4):333-337. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.04.02.
- [15] 胥成朗,李强,谭承睿,等. 高血压性脑出血患者血清 miR-132、miR-34a 水平及其与预后的关系[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(9):897-901. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.09.001.
- [16] 杨永. 应激诱导蛋白 Sestrin2 在多种病理过程中的作用研究进展[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2021, 41(2):410-414. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.024.
- [17] Wang D, Ma L, Li Z, et al. Serum Sestrin2 emerges as a prognostic biomarker of human aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective observational cohort single-center study[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16:3869-3887. DOI: 10.2147/IJGM.S428011.
- [18] 于文琪,艾长思,宋博,等. 转录因子 POU2F2 通过激活 Sestrin2 对缺血性脑卒中后癫痫铁死亡的保护作用及机制[J]. *河北医药*, 2024, 46(19):2885-2891. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.19.001.
- [19] Yang J, Guo Q, Wang L, et al. POU domain class 2 transcription factor 2 inhibits ferroptosis in cerebral ischemia reperfusion injury by activating Sestrin2[J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(2):658-670. DOI: 10.1007/s11064-022-03791-x.
- [20] Yang Y, Ding H, Yang C, et al. Sestrin2 provides cerebral protection through activation of Nrf2 signaling in microglia following subarachnoid hemorrhage[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1089576. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1089576.
- [21] 周一凡,闫一九,王常州,等. 急性脑出血患者血清 Sestrin2, Omentin-1 水平变化及其与神经功能缺损程度和预后的相关性[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(9):1049-1053. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.005.
- [22] Jun Q, Luo W. Early-stage serum Stanniocalcin 1 as a predictor of outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(51):e28222. DOI: 10.1097/MD.00000000000028222.
- [23] Sun B, He S, Liu B, et al. Stanniocalcin-1 protected astrocytes from hypoxic damage through the AMPK pathway[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(11):2948-2957. DOI: 10.1007/s11064-021-03393-z.

(收稿日期:2026-02-04)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.012

论著 · 临床

颈动脉校正流动时间联合桡动脉阻力指数对感染性休克患者液体复苏结局的预测价值

高航, 李晨辉, 李绒绒, 陈恬璐, 蒋伟



基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2025SF-YBXM-316)

作者单位: 710000 西安, 西安市人民医院/西安市第四医院重症医学科 (高航、李晨辉、李绒绒、陈恬璐); 710000 西安, 西安交通大学第二附属医院重症医学科 (蒋伟)

通信作者: 陈恬璐, E-mail: 634905998@qq.com

【摘要】目的 探讨颈动脉校正流动时间 (cFT) 联合桡动脉阻力指数 (RI) 对感染性休克患者液体复苏结局的预测价值。**方法** 回顾性选取 2020 年 1 月—2024 年 12 月西安市人民医院/西安市第四医院重症医学科收治的感染性休克患者 100 例为研究对象, 根据 28 d 预后分为预后良好组 70 例和预后不良组 30 例。所有患者均在液体复苏前 (T0)、复苏 6 h 后 (T6)、复苏 24 h 后 (T24) 检测 cFT、RI, 同步记录血流动力学及实验室指标; Spearman 秩相关分析 cFT、RI 与急性生理与慢性健康评估 II (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评估 (SOFA) 评分的相关性; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 cFT、RI 对感染性休克患者预后不良的预测价值; 多因素 Logistic 回归分析感染性休克患者预后不良的影响因素。**结果** T0、T6、T24 时比较, 预后不良组 cFT 均低于预后良好组, RI 均高于预后不良组 (T0: $t/P=5.987/<0.001$ 、 $4.098/<0.001$; T6: $t/P=9.214/<0.001$ 、 $9.567/<0.001$; T24: $t/P=9.563/<0.001$ 、 $11.654/<0.001$); cFT 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈负相关 ($r/P=-0.524/<0.001$ 、 $-0.498/<0.001$), RI 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关 ($r/P=0.612/<0.001$ 、 $0.587/<0.001$); T24 时 cFT、RI 单独及二者联合预测感染性休克患者预后不良的 AUC 分别为 0.748、0.886、0.957, 二者联合优于各自单独预测价值 ($Z/P=4.126/<0.001$ 、 $2.873/0.004$); APACHE II 评分高、SOFA 评分高、乳酸高、RI 高是感染性休克患者预后不良的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=3.892(1.725\sim8.776)$ 、 $5.124(2.218\sim11.826)$ 、 $2.751(1.286\sim5.887)$ 、 $5.638(2.435\sim13.062)$], 平均动脉压 (MAP)、中心静脉压 (CVP)、cFT 高是感染性休克患者预后不良的独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.438(0.234\sim0.821)$ 、 $0.469(0.257\sim0.857)$ 、 $0.295(0.138\sim0.629)$]。**结论** T24 时 cFT 联合 RI 可有效预测感染性休克患者液体复苏结局, 可为临床评估复苏效果、调整治疗方案提供可靠依据。

【关键词】 感染性休克; 液体复苏; 颈动脉校正流动时间; 桡动脉阻力指数; 液体复苏结局

【中图分类号】 R631⁺.4 **【文献标识码】** A

Predictive value of carotid corrected flow time combined with radial artery resistance index for fluid resuscitation outcomes in patients with septic shock Gao Hang*, Li Chenhui, Li Rongrong, Chen Tianlu, Jiang Wei. * Department of Critical Care Medicine, Xi'an People's Hospital/Xi'an Fourth Hospital, Shaanxi, Xi'an 710000, China

Funding program: Shaanxi Provincial Key Research and Development Project (2025SF-YBXM-316)

Corresponding author: Chen Tianlu, E-mail: 634905998@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the predictive value of carotid corrected flow time (cFT) combined with radial artery resistance index (RI) for fluid resuscitation outcomes in patients with septic shock, providing a reference for precise clinical assessment and optimization of resuscitation strategies. **Methods** A retrospective study was conducted on 100 patients with septic shock admitted to the Department of Critical Care Medicine of Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital) from January 2020 to December 2024. Patients were divided into a good prognosis group ($n=70$) and a poor prognosis group ($n=30$) based on 28-day outcomes. cFT and RI were measured in all patients before fluid resuscitation (T0), 6 hours after resuscitation (T6), and 24 hours after resuscitation (T24). Hemodynamic and laboratory parameters were recorded synchronously. The predictive value of each indicator for prognosis was analyzed using ROC curves. Independent risk factors for poor prognosis were identified using multivariate logistic regression. **Results** The corrected flow time (cFT) gradually increased with resuscitation time in both groups, and the cFT at each time point was significantly higher in the good prognosis group than in

the poor prognosis group. The resistance index (RI) gradually decreased with resuscitation time in both groups, and the RI at each time point was significantly lower in the good prognosis group than in the poor prognosis group ($t/P=5.987/<0.001$, $9.214/<0.001$, $9.563/<0.001$, $4.098/<0.001$, $9.567/<0.001$, $11.654/<0.001$; $F/P=25.368/<0.001$, $148.652/<0.001$, $17.854/<0.001$, $132.895/<0.001$). Correlation analysis was performed between cFT, RI and SOFA score, APACHE II score. The area under the curve (AUC) values of cFT, RI, and their combination for predicting poor prognosis in patients with septic shock were 0.748, 0.886, and 0.957, respectively, with the combination demonstrating superior predictive value compared to either alone (DeLong method comparison: $Z/P=4.126/<0.001$, $2.873/0.004$). High APACHE II score, high SOFA score, high lactate, and high RI were independent risk factors for poor prognosis in patients with septic shock, whereas high MAP, high CVP, and high cFT level were independent protective factors [$OR(95\% CI) = 3.892 (1.725-8.776)$, $2.751 (1.286-5.887)$, $5.124 (2.218-11.826)$, $5.638 (2.435-13.062)$, $0.438 (0.234-0.821)$, $0.469 (0.257-0.857)$, $0.295 (0.138-0.629)$]. The length of ICU stay and duration of mechanical ventilation in the good prognosis group were significantly lower than those in the poor prognosis group ($t/P=7.892/<0.001$, $8.345/<0.001$). **Conclusion** cFT combined with RI at the T24 time point can effectively predict fluid resuscitation outcomes in patients with septic shock. The combined measurement provides a reliable basis for clinical assessment of resuscitation effectiveness and adjustment of treatment strategies.

【Key words】 Septic shock; Fluid resuscitation; Carotid corrected flow time; Radial artery resistance index; Prognosis

感染性休克是重症医学常见的致命性急症,由感染引发全身炎症反应,导致急性循环衰竭与多器官功能损伤,病死率达 30%~50%^[1]。液体复苏作为初始核心治疗,旨在快速恢复有效循环血量、改善组织灌注,但部分患者经规范复苏后仍预后不良,目前缺乏敏感、特异的动态评估指标是影响治疗决策的主要瓶颈^[2]。传统血流动力学指标如平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、中心静脉压(central venous pressure, CVP)易受血管活性药物、心功能等因素干扰,难以精准反映组织灌注状态,预测效能有限^[3]。颈动脉校正流动时间(carotid corrected flow time, cFT)可客观评估血管前负荷与血流动力学稳定性,桡动脉阻力指数(resistance index, RI)能间接反映组织灌注效率,二者均为无创、可重复的超声监测指标,但其联合应用于感染性休克液体复苏预后预测的研究尚不完善^[4]。本研究动态监测不同复苏阶段 cFT 与 RI,分析其联合预测价值,为临床精准评估复苏效果、优化个体化治疗提供依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2020 年 1 月—2024 年 12 月西安市人民医院/西安市第四医院重症医学科收治的感染性休克患者 100 例为研究对象,根据 28 d 预后分为预后良好组 70 例和预后不良组 30 例,预后不良定义为 28 d 内死亡或因多器官功能衰竭放弃治疗出院。预后不良组入院时急性生理与慢性健康评估 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分、乳酸(lactate, Lac)水平高于预后良好组,MAP、CVP 低于预后良好组,预后不

良组 ICU 住院时间、机械通气时间长于预后良好组($P<0.01$),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准(KJLL-Z-H-2024013),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 预后良好组与预后不良组感染性休克患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between patients with septic shock in the poor prognosis group and those in the good prognosis group

项 目	预后良好组 (<i>n</i> = 70)	预后不良组 (<i>n</i> = 30)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
男[例(%)]	39(55.71)	17(56.67)	0.012	0.913
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	61.95 $\pm$ 11.28	64.32 $\pm$ 10.85	0.987	0.326
感染部位[例(%)]			—	0.595*
肺部感染	37(52.86)	14(46.67)		
腹腔感染	18(25.71)	9(30.00)		
泌尿系统感染	8(11.43)	4(13.33)		
其他感染	7(10.00)	3(10.00)		
基础疾病[例(%)]				
高血压	24(34.29)	10(33.33)	0.015	0.903
糖尿病	20(28.57)	8(26.67)	0.051	0.821
慢性肺部疾病	14(20.00)	7(23.33)	0.218	0.640
APACHE II 评分($\bar{x}\pm s$,分)	18.46 $\pm$ 4.22	24.55 $\pm$ 5.01	6.782	<0.001
SOFA 评分($\bar{x}\pm s$,分)	8.28 $\pm$ 2.12	12.56 $\pm$ 1.86	9.584	<0.001
MAP($\bar{x}\pm s$,mmHg)	58.62 $\pm$ 6.35	53.42 $\pm$ 5.89	4.236	<0.001
CVP($\bar{x}\pm s$,cmH ₂ O)	5.18 $\pm$ 1.40	4.18 $\pm$ 1.27	3.765	<0.001
Lac($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.21 $\pm$ 1.19	5.72 $\pm$ 1.46	9.015	<0.001
ICU 住院时间($\bar{x}\pm s$,d)	8.25 $\pm$ 3.12	14.68 $\pm$ 4.87	7.911	<0.001
机械通气时间($\bar{x}\pm s$,d)	5.36 $\pm$ 2.45	10.72 $\pm$ 3.69	8.549	<0.001

注: * 采用 Fisher 精确概率检验。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合 Sepsis 3.0 诊断标准,即感染导致的危及生命的器官功能障碍(SOFA 评分 ≥ 2 分),同时满足感染性休克诊断标准:

充分液体复苏(初始晶体液 30 ml/kg 输注后)仍存在 MAP<65 mmHg,且 Lac 水平 ≥ 2 mmol/L;②年龄 ≥ 18 岁;③入院后 2 h 内启动液体复苏治疗;④配合完成颈动脉超声及桡动脉血流动力学检测,临床资料完整。(2)排除标准:①严重心脑血管疾病如急性心肌梗死、脑出血、严重主动脉瓣疾病;②颈动脉或桡动脉解剖畸形、狭窄或血栓形成;③妊娠或哺乳期女性;④恶性肿瘤终末期、临终关怀患者;⑤进入 ICU 时已发生不可逆性多器官功能障碍综合征(SOFA 评分 ≥ 15 分);⑥超声图像质量不佳,无法完成参数测量。

1.3 液体复苏方法 患者均按照《拯救脓毒症运动:脓毒症与感染性休克治疗国际指南 2021 版》^[5] 实施标准化液体复苏治疗:(1)初始 3 h 内输注晶体液 30 ml/kg,之后根据血流动力学指标调整静脉滴注速度;(2)目标导向治疗:维持 MAP ≥ 65 mmHg,CVP 8~12 cmH₂O,尿量 ≥ 0.5 ml $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ h⁻¹),中心静脉血氧饱和度 $\geq 70\%$;(3)若液体复苏后 MAP 仍不达标,及时使用血管活性药物(去甲肾上腺素为主);(4)同时给予抗感染、器官功能支持、营养支持等综合治疗。

1.4 观测指标与方法 于液体复苏前(T0)、复苏 6 h 后(T6)、复苏 24 h 后(T24)完成以下指标检测。

1.4.1 cFT 检测:患者取仰卧位,头偏向对侧,暴露颈部,采用迈瑞 Carius TE9 彩色多普勒超声诊断仪,配备 L12-3 线阵探头(频率 3~12 MHz)。探头置于颈动脉窦下方 1~2 cm 处,获取颈动脉长轴血流频谱,测量收缩期血流时间(flow time, FT),同时记录心率(heart rate, HR),计算 $cFT = FT \times \sqrt{HR/60}$,连续测量 3 个心动周期,取平均值^[6]。

1.4.2 桡动脉 RI 检测:采用同一超声诊断仪,切换至高频线阵探头(频率 7~15 MHz),探头置于腕部桡动脉搏动最强处,获取桡动脉血流频谱,测量收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV)、舒张末期流速(end-diastolic velocity, EDV),计算 $RI = (PSV - EDV) / PSV$,连续测量 3 个心动周期,取平均值^[7]。

1.4.3 随访及预后评估:随访起始时间为患者入院并启动液体复苏治疗当日,终止时间为随访满 28 d 或患者出现终点事件(死亡、放弃治疗出院)时,随访周期全程为 28 d。随访方法采用“住院期间床旁随访+出院后电话随访”相结合的方式,患者在 ICU 住院期间,每日床旁随访 1 次,若患者在 28 d 内转出 ICU 或出院,出院后每 7 d 进行 1 次电话随访,随访过程中,详细记录患者 28 d 生存状态、ICU 住院时间、机械通气时间等结局指标;对于失访患者,记录失访时间,按截尾数据纳入统计分析,确保随访数据的完整性和准

确性。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 27.0 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 检验或 Fisher 精确概率检验;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 cFT、RI 与 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 cFT、RI 对感染性休克患者预后不良的预测价值;多因素 Logistic 回归分析感染性休克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 2 组不同时间点 cFT、RI 变化比较 随着复苏时间延长,2 组 cFT 均逐渐升高,RI 逐渐降低(*P*<0.01);T0、T6、T24 时比较,预后不良组 cFT 均低于预后良好组,RI 均高于预后良好组(*P*<0.01),见表 2。

表 2 预后良好组与预后不良组感染性休克患者不同时间点 cFT、RI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of cFT and RI at different time points between the poor prognosis group and the good prognosis group of patients

组 别	时间	cFT(ms)	RI
预后良好组 (<i>n</i> = 70)	T0	325.18 $\pm$ 35.29	0.78 $\pm$ 0.08
	T6	386.95 $\pm$ 42.47	0.65 $\pm$ 0.07
	T24	432.36 $\pm$ 48.21	0.58 $\pm$ 0.06
预后不良组 (<i>n</i> = 30)	T0	286.73 $\pm$ 32.76	0.86 $\pm$ 0.09
	T6	312.85 $\pm$ 38.57	0.80 $\pm$ 0.08
	T24	335.94 $\pm$ 41.86	0.76 $\pm$ 0.07
<i>F/P</i> 预后良好组内值		148.652/<0.001	132.895/<0.001
<i>F/P</i> 预后不良组内值		25.368/<0.001	17.854/<0.001
<i>t/P</i> T0 时组间值		5.987/<0.001	4.098/<0.001
<i>t/P</i> T6 时组间值		9.214/<0.001	9.567/<0.001
<i>t/P</i> T24 时组间值		9.563/<0.001	11.654/<0.001

2.2 T24 时 cFT、RI 与 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性分析 Pearson 相关分析显示,cFT 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈负相关(*r/P* = -0.524/<0.001、-0.498/<0.001);RI 与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关(*r/P* = 0.612/<0.001、0.587/<0.001),见表 3。

表 3 cFT、RI 与 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性分析

Tab.3 Correlation analysis of cFT, RI with APACHE II score and SOFA score

指 标	APACHE II 评分		SOFA 评分	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
cFT	-0.524	<0.001	-0.498	<0.001
RI	0.612	<0.001	0.587	<0.001

2.3 T24 时 cFT、RI 对感染性休克患者液体复苏后预后不良的预测价值 绘制 T24 时 cFT、RI 预测感染性休克患者预后不良的 ROC 曲线,并计算 AUC,结果显示:cFT、RI 单独及二者联合预测感染性休克患者预后不良的 AUC 分别为 0.748、0.886、0.957,二者联合优于各自单独预测价值 ($Z/P = 4.126 / < 0.001$ 、 $2.873 / 0.004$),见表 4、图 1。

表 4 T24 时 cFT、RI 对感染性休克患者预后不良的预测价值
Tab.4 Comparison of the predictive value of cFT and RI at T24 for poor prognosis in patients with septic shock

指 标	Cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
cFT	382.60 ms	0.748	0.663~0.817	0.812	0.756	0.568
RI	0.66	0.886	0.823~0.931	0.875	0.833	0.708
二者联合		0.957	0.885~0.974	0.925	0.889	0.814

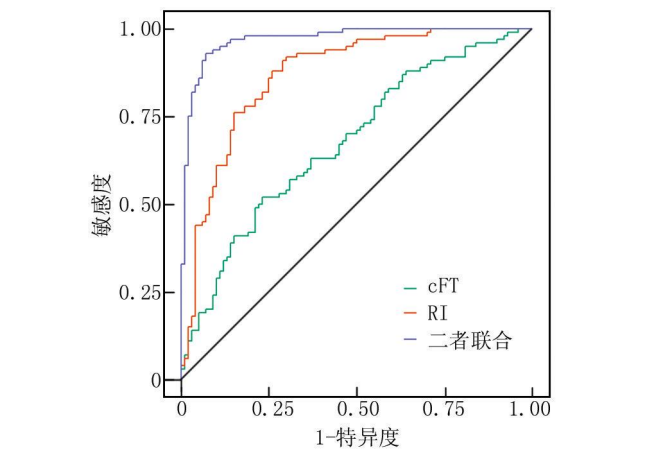


图 1 T24 时 cFT、RI 预测感染性休克患者预后不良的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curve of cFT、RI at time point T24 for predicting the prognosis of patients with septic shock

2.4 多因素 Logistic 回归分析感染性休克患者液体复苏后预后不良的影响因素 以感染性休克患者预后不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:APACHE II 评分高、SOFA 评分高、Lac 高、RI 高是感染性休克患者预后不良的独立危险因素,MAP 高、CVP 高、cFT 高是独立保护因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 5。

3 讨 论

感染性休克患者液体复苏的核心目标是恢复有效循环、改善组织缺氧,而精准识别预后不良高危人群、动态调整治疗方案是降低病死率的关键^[8]。本研究

表 5 多因素 Logistic 回归分析感染性休克患者预后不良的影响因素

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors for poor prognosis in patients with septic shock

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
APACHEII评分高	1.361	0.428	10.368	0.001	3.892	1.725~8.776
SOFA 评分高	1.634	0.445	13.582	<0.001	5.124	2.218~11.826
Lac 高	1.012	0.395	6.685	0.010	2.751	1.286~5.887
MAP 高	-0.825	0.316	6.743	0.009	0.438	0.234~0.821
CVP 高	-0.756	0.302	6.217	0.013	0.469	0.257~0.857
cFT 高	-1.218	0.387	9.846	0.002	0.295	0.138~0.629
RI 高	1.731	0.462	14.256	<0.001	5.638	2.435~13.062

聚焦 cFT 与 RI 两项无创超声指标,通过动态监测与联合分析,证实其对感染性休克患者液体复苏结局具有高效预测价值,且 T24 时点二者联合检测的效能最优,这一发现为临床提供了新的评估工具,也为深入理解复苏过程中的血流动力学变化提供了实验依据。

cFT 与 RI 的动态变化本质上是感染性休克患者血流动力学状态及组织灌注改善程度的直观体现,其组间差异与短期预后密切相关。本研究结果显示,预后良好组在 T0、T6、T24 各时间点 cFT 均显著高于预后不良组,且随液体复苏进程呈更明显的上升趋势;而预后不良组至 T24 时 cFT 仍处于较低水平,组间差异具有统计学意义($P<0.01$)。cFT 经心率校正后,可有效排除心率波动对血流时间的干扰,能更为稳定地反映颈动脉有效血流持续时间,从而间接评估有效循环血量与血管前负荷状态^[9]。感染性休克早期,全身炎症反应介导血管扩张、毛细血管通透性增加,致使有效循环血量相对不足,cFT 显著降低;经规范液体复苏后,预后良好患者血容量迅速补足,血管张力逐步恢复,血流动力学趋于稳定,因此 cFT 呈进行性升高^[10]。与之相反,预后不良患者多合并严重血管内皮损伤、微循环障碍乃至心肌抑制,即便给予足量液体复苏,亦难以有效改善组织灌注,最终表现为 cFT 升高不显著。与此同时,预后良好组 RI 随复苏进程持续下降,而预后不良组 RI 始终维持在较高水平,其机制与 RI 直接反映外周血管阻力的生理特性密切相关^[11]。感染性休克状态下,交感神经兴奋及大量炎性介质释放可引发外周血管强烈收缩,导致 RI 显著升高;复苏有效者组织灌注逐渐改善,血管痉挛状态得以缓解,RI 随之下降;而预后不良患者因炎症反应持续失控、多器官功能损伤进行性加重,外周血管阻力难以逆转,故 RI 持续处于高位^[12]。上述结果提示,RI 升高可作为感染性休克患者液体复苏后预后不良的独立危险因素,临床可将其作为评估外周灌注恶化的重要超声指标。

cFT 联合 RI 的预测效能显著优于单一指标,核心在于二者从病理生理机制上形成多维度互补,而非简单指标叠加,可精准捕捉感染性休克液体复苏的关键病理生理特征^[13]。cFT 经心率校正后可反映血管前负荷与血流动力学稳定性,间接评估有效循环血量与心功能匹配度,感染性休克时因血管扩张、容量不足而缩短,复苏有效则逐渐延长^[14]。但 cFT 仅能反映血流动力学状态,无法直接体现外周组织灌注效率,合并基础心脏病或复苏后期心肌抑制时,还可能因容量过负荷出现假性升高,掩盖灌注不足^[15]。RI 可弥补上述不足,其通过流速差值量化外周血管阻力,直接反映组织灌注效率^[16]。感染性休克早期血管收缩使 RI 升高,复苏有效者逐渐降低,预后不良者则因持续微循环障碍、内皮损伤维持高位^[17]。二者形成高效互补:若 cFT 升高不明显但 RI 显著降低,提示灌注改善,单一 cFT 易出现误判;若 cFT 升高而 RI 居高不下,则提示血流动力学稳定但组织灌注不足,需及时调整治疗策略^[18]。相较于 APACHE II 评分、Lac 等传统指标, cFT 联合 RI 的临床实用性更突出^[19]。APACHE II 评分仅反映初始病情严重程度,无法动态监测复苏变化^[20-21];Lac 半衰期长、变化滞后,难以实时指导治疗^[22-23]。而 cFT 和 RI 可通过床旁超声无创、快速、重复检测,实时反映前负荷与外周灌注动态变化,及时识别隐匿性灌注不足或过度复苏,避免单一指标评估偏差^[24]。凭借机制互补与操作便捷的优势,该联合指标可成为评估感染性休克液体复苏预后的更优工具。

4 结 论

本研究证实,T24 时 cFT 联合 RI 对感染性休克患者液体复苏结局具有重要预测价值,可为临床精准评估复苏效果、识别高危患者提供可靠依据,有助于优化个体化治疗策略、降低病死率。但本研究仍存在一定局限性:其一,为单中心回顾性研究,样本量相对有限,且感染部位分布存在差异,可能存在选择偏倚,结果外推性需多中心、前瞻性研究进一步验证;其二,未考虑患者基础心脏功能、血管活性药物使用剂量及种类等混杂因素对 cFT 与 RI 的影响,这些变量可能干扰指标的预测准确性;其三,仅监测至复苏后 24 h,未探讨更长时间维度下指标变化与预后的关联,且未纳入其他超声指标进行多模态分析。未来研究可扩大样本量、开展多中心合作,纳入更多混杂因素进行分层分析,结合人工智能技术构建多指标联合预测模型,进一步提升预测效能与临床适用性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

高航:研究思路构思,试验方案设计,论文审阅及定稿;李晨辉:临床病例筛选;李绒线:研究数据复核校验;陈恬璐:临床数据采集与整理,统计学分析,论文撰写;蒋伟:研究结果解读,论文撰写,文献整理

参考文献

- [1] 梁华兵,李红梅,李小英,等. 血管外肺水指数结合血浆大内皮素-1 对感染性休克并发 ARDS 患者预后的预测价值[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(3): 227-231. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.03.003.
- [2] 刘宁宁,王炜璐,李绚璇,等.感染性休克患者应用重症超声联合脉搏指示连续心排血量监测指导液体复苏的效果[J].中华医院感染学杂志, 2024, 34(21): 3216-3220. DOI: 10.11816/cn.ni.2024-240280.
- [3] 徐维,许继元,李茂琴,等.彩色多普勒超声对感染性休克病人肾脏血流动力学及预后评估的价值[J].安徽医药, 2024, 28(3): 581-585. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.03.034.
- [4] D'Arrigo S, Dell'Anna AM, Sandroni C, et al. Can carotid artery Doppler variations induced by the end-expiratory occlusion maneuver predict fluid responsiveness in septic shock patients[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 153. DOI:10.1186/s13054-023-04422-9.
- [5] 纪文焘,孟岩,薄禄龙,等.《拯救脓毒症运动:脓毒症与感染性休克治疗国际指南 2021 版》的解读[J].中华麻醉学杂志, 2021, 41(12): 1409-1413. DOI:10.3760/cma.j.cn131073.20211210.01201.
- [6] Maitra S, Baidya DK, Anand RK, et al. Carotid artery corrected flow time and respiratory variations of peak blood flow velocity for prediction of hypotension after induction of general anesthesia in adult patients undergoing elective surgery: A prospective observational study[J]. J Ultrasound Med, 2020, 39(4): 721-730. DOI:10.1002/jum.15151.
- [7] Rodríguez Aparicio EE, Almanza Hernández DF, Rubio Ramos C, et al. Correlation between the radial artery resistance index and the systemic vascular resistance index: A cross-sectional study[J]. Ultrasound J, 2024, 16(1): 29. DOI:10.1186/s13089-024-00379-0.
- [8] Zhang Y, Wang M, Lu Z, et al. Effect of fluid resuscitation strategies for obese patients with sepsis and septic shock: A systematic review[J]. Intensive Care Res, 2023, 3(1): 61-68. DOI:10.1007/s44231-022-00019-y.
- [9] Kenny JS, Horner C, Elfarnawany M, et al. Carotid artery corrected flow time measured by wearable doppler ultrasound accurately detects changing stroke volume during the passive leg raise in ambulatory volunteers[J]. Front Biosci (Elite Ed), 2023, 15(2): 12. DOI: 10.31083/j.fbe1502012.
- [10] 李刚,魏冯宁,张国强,等.被动抬腿试验联合经胸超声心动图指导脓毒性休克患者早期液体复苏的临床意义[J].中华危重病急救医学, 2019, 31(4): 413-417. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.008.
- [11] 蒋强,周楚.感染性休克 AKI 患者外周血 miR-21、miR-29a、Klotho 表达和肾脏血流动力学指标水平变化及与预后的关系分析[J].首都食品与医药, 2024, 31(16): 44-47. DOI:10.3969/j.issn.1005-8257.2024.16.017.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.013

论著 · 临床

重度颅脑外伤患者血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平及对短期预后的预测价值

朱岳峰, 郭翔, 陈健, 田春雷

基金项目: 湖北省自然科学基金项目 (2024AFD181)

作者单位: 443003 湖北宜昌, 湖北省宜昌市中心人民医院神经外科

通信作者: 田春雷, E-mail: cltianyc@163.com



【摘要】目的 探讨血清组蛋白去乙酰化酶 4 (HDAC4) 和含血小板反应蛋白结构域的解整合素样金属蛋白酶 4 (ADAMTS-4) 在重度颅脑外伤 (TBI) 患者中的表达水平, 并分析二者对 TBI 患者短期预后不良的预测价值。**方法** 前瞻性选取 2022 年 10 月—2025 年 10 月湖北省宜昌市中心人民医院神经外科收治的 TBI 患者 195 例为研究对象, 根据病情严重程度分为轻度组 65 例、中度组 65 例、重度组 65 例, 根据伤后 28 d 格拉斯哥预后分级 (GOS), 将重度组 TBI 患者分为预后良好亚组 26 例与预后不良亚组 39 例。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测 TBI 患者入院时血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平; 采用多因素 Logistic 回归分析血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平对重度 TBI 患者预后的影响; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线及决策曲线 (DCA) 评估血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平单独及联合对重度 TBI 患者短期预后的预测效能及临床实用性。**结果** 轻度、中度、重度组 TBI 患者的血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平依次升高 ($F/P=80.765/<0.001, 112.923/<0.001$); 与预后良好亚组比较, 预后不良亚组昏迷时间长, 入院时乳酸水平及血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平高 ($t/P=8.578/<0.001, 10.747/<0.001, 5.268/<0.001, 4.876/<0.001$)。HDAC4 高、ADAMTS-4 高是重度 TBI 患者预后不良的独立危险因素 [$OR(95\% CI)=1.719(1.180 \sim 2.504), 1.901(1.269 \sim 2.847)$]。血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平单独及联合预测重度 TBI 患者短期预后的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.817、0.805、0.912, 二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P=2.034/0.042, 2.142/0.032$); DCA 分析表明, 在 0.1~0.9 阈值内联合预测模型的临床净收益优于单一指标。**结论** 血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平与 TBI 患者的病情严重程度密切相关, 共同检测可提高对重度 TBI 患者短期预后不良的预测价值。

【关键词】 颅脑外伤; 组蛋白去乙酰化酶 4; 含血小板反应蛋白结构域的解整合素样金属蛋白酶 4; 短期预后; 预测价值

【中图分类号】 R651.1⁺5**【文献标识码】** A

The levels of serum HDAC4 and ADAMTS-4 in patients with severe traumatic brain injury and their predictive value for short-term prognosis Zhu Yuefeng, Guo Xiang, Chen Jian, Tian Chunlei. Department of Neurosurgery, Yichang Central People's Hospital, Hubei, Yichang 443003, China

Funding program: Hubei Provincial Natural Science Foundation Project (2024AFD181)

Corresponding author: Tian Chunlei, E-mail: cltianyc@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression levels of serum histone deacetylase 4 (HDAC4) and disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif 4 (ADAMTS-4) in patients with severe traumatic brain injury (TBI), and to analyze their predictive value for poor short-term prognosis. **Methods** A total of 195 patients admitted to our hospital from October 2022 to October 2025 were prospectively enrolled, including 65 cases of mild TBI, 65 cases of moderate TBI, and 65 cases of severe TBI. Serum levels of HDAC4 and ADAMTS-4 at admission were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Based on the Glasgow Outcome Scale (GOS) score at 28 days post-injury, severe TBI patients were divided into a good prognosis group and a poor prognosis group. Serological indicators were compared among the groups. Multivariate logistic regression analysis was used to evaluate the impact of serum HDAC4 and ADAMTS-4 levels on the prognosis of patients with severe TBI. Receiver operating characteristic (ROC) curves and decision curve analysis (DCA) were plotted to assess the predictive performance and clinical utility of HDAC4 and ADAMTS-4 alone and in combination for short-term prognosis. **Results** Serum levels of HDAC4 and ADAMTS-4 increased significantly with the severity of TBI, with statistically

significant differences between groups ($F/P=80.765/<0.001$, $112.923/<0.001$). In patients with severe TBI, serum HDAC4 and ADAMTS-4 levels, admission lactate (Lac), and duration of coma were significantly higher in the poor prognosis group than in the good prognosis group ($t/P=5.268/<0.001$, $4.876/<0.001$, $8.578/<0.001$, $10.747/<0.001$). Multivariate logistic regression analysis revealed that elevated levels of HDAC4 and ADAMTS-4 at admission were independent risk factors for poor prognosis in severe TBI patients [$OR(95\% CI)=1.719 (1.180-2.504)$, $1.901 (1.269-2.847)$]. ROC curve analysis showed that the AUCs of serum HDAC4 and ADAMTS-4 alone for predicting poor prognosis were $0.817 (95\% CI:0.701-0.902)$ and $0.805 (95\% CI:0.688-0.893)$, respectively. The AUC for combined prediction significantly increased to $0.912 (95\% CI:0.816-0.968)$. DCA indicated that the combined prediction model provided higher clinical net benefit than either marker alone within the threshold range of $0.1-0.9$. **Conclusion** Serum HDAC4 and ADAMTS-4 levels are closely associated with the severity of TBI, and both are independent risk factors for poor short-term prognosis in severe TBI patients. Combined detection of these two markers significantly improves predictive power for poor short-term prognosis and demonstrates high clinical application value, potentially serving as promising biomarkers for early disease assessment and prognostic evaluation in TBI.

【Key words】 Traumatic brain injury; Histone deacetylase 4; Disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif 4; Short-term prognosis; Predictive value

颅脑外伤 (traumatic brain injury, TBI) 是一种涉及原发性机械损伤及一系列继发性损伤的复杂神经系统疾病^[1]。目前,开颅减压术是治疗 TBI 的常见紧急措施,但术后并发症的发生仍威胁患者生命安全^[2]。研究发现,神经系统的功能及其损伤修复与表观遗传调控、细胞外基质重塑密切相关^[3-4]。组蛋白去乙酰化酶 4 (histone deacetylase 4, HDAC4) 作为一类重要的表观遗传调控因子,其基因突变可扰乱其在神经元功能和突触可塑性中的调控作用,直接导致神经发育障碍,可能与神经系统疾病的发生存在一定联系^[5]。研究报道,含血小板反应蛋白结构域的解整合素样金属蛋白酶 4 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif 4, ADAMTS-4) 是参与蛋白聚糖降解的关键酶,其血清水平可随脑损伤程度的加重而升高,是评估脑损伤程度的潜在生物标志物^[6]。目前,关于二者与 TBI 患者损伤严重程度关系的临床研究仍较为缺乏。基于此,本研究拟通过检测重度 TBI 患者血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平,探讨二者联合对患者短期神经功能预后的预测价值,以期为该病的临

床评估提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 前瞻性选取 2022 年 10 月—2025 年 10 月湖北省宜昌市中心人民医院神经外科收治的 TBI 患者 195 例为研究对象,根据病情严重程度分为轻度组 65 例、中度组 65 例、重度组 65 例。3 组患者临床资料比较,差异无统计学意义,具有可比性 ($P>0.05$),见表 1。本研究已获得医院医学伦理委员会批准 (HY02220092),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 TBI 的诊断标准^[7],且经 CT 检查确认;②年龄 ≥ 18 岁;③受伤至入院时间 <12 h,无既往治疗史;④临床资料完整。(2) 排除标准:①既往有颅脑手术史、颅内肿瘤、脑血管畸形或神经系统退行性疾病史;②合并严重的胸腹部脏器损伤、多发性骨折或恶性肿瘤;③伴有严重的全身性感染、自身免疫性疾病、肝肾等重要脏器功能障碍;④近期使用过免疫抑制剂或糖皮质激素;⑤入院后 24 h 内死亡或放弃治疗者。

表 1 轻度、中度、重度组 TBI 患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data among three groups of TBI patients

项 目		轻度组 (n=65)	中度组 (n=65)	重度组 (n=65)	χ^2/F 值	P 值
性别[例(%)]	男	35(53.85)	38(58.46)	38(58.46)	0.376	0.828
	女	30(46.15)	27(41.54)	27(41.54)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		44.32 $\pm$ 13.56	46.23 $\pm$ 14.22	46.17 $\pm$ 14.22	0.391	0.677
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)		22.85 $\pm$ 1.52	23.18 $\pm$ 1.49	23.18 $\pm$ 1.49	1.049	0.352
吸烟史[例(%)]		28(43.08)	27(41.54)	27(41.54)	0.042	0.979
饮酒史[例(%)]		22(33.85)	26(40.00)	24(36.92)	0.528	0.768
高血压[例(%)]		17(26.15)	23(35.38)	20(30.77)	1.300	0.522
糖尿病[例(%)]		15(23.08)	17(26.15)	16(24.62)	0.166	0.920

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平检测:于所有患者入院后 2 h 内(治疗前)采集肘静脉血 5 ml,置于不含抗凝剂的真空采血管中,室温静置 30 min 后,以 3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,分装于 EP 管中,置于-80℃冰箱保存待测,避免反复冻融。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 HDAC4(艾博抗公司,货号:ab300311)、ADAMTS-4(华美生物公司,货号:CSB-EL001320HU)水平,所有操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.2 预后评估:以伤后 28 d 作为观察终点,采用格拉斯哥预后分级(GOS)^[8]评估重度 TBI 患者的短期神经功能预后。GOS 评分分为 5 级:1 级(死亡)、2 级(植物状态)、3 级(重度残疾,意识清醒但日常生活需他人照料)、4 级(轻度残疾,可独立生活但存在一定神经功能缺损)、5 级(恢复良好,虽可能有轻微缺陷但可正常生活)。根据 GOS 评分将重度组 TBI 患者分为预后良好亚组(GOS 评分 4~5 级,26 例)和预后不良亚组(GOS 评分 1~3 级,39 例)。预后评估由 2 名经过专业培训的神外科医师采用盲法独立完成,若意见不一致则经协商达成共识。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 及 MedCalc 统计学分析软件处理数据。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,多组间比较采用 F 检验;采用多因素 Logistic 回归分析血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平对重度 TBI 患者预后的影响;绘制受试者工作特征(ROC)曲线及决策曲线(DCA)评估血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平单独及联合对重度 TBI 患者短期预后的预测效能及临床实用性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同病情程度 TBI 患者血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平比较 随着病情程度加重,轻度、中度、重度组 TBI 患者的血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平依次升高,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

2.2 不同预后重度 TBI 患者临床资料及血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平比较 与预后良好亚组比较,预后不良亚组昏迷时间长,入院时乳酸水平及血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平高($P<0.01$);2 组其他临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.3 多因素 Logistic 回归分析血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平对重度 TBI 患者预后的影响 以重度 TBI 患者预后情况作为因变量(预后良好=0,预后不良=1),血

清 HDAC4、ADAMTS-4 水平(连续变量,原值输入)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:HDAC4 高、ADAMTS-4 高是重度 TBI 患者预后不良的独立危险因素($P<0.01$),见表 4。

表 2 轻度、中度、重度组 TBI 患者血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum HDAC4 and ADAMTS-4 levels among the mild group, moderate group and severe group

组 别	例数	HDAC4(ng/L)	ADAMTS-4(μg/L)
轻度组	65	513.52±60.21	1.95±0.24
中度组	65	549.38±65.47 ^a	2.21±0.25 ^a
重度组	65	663.41±82.94 ^{ab}	2.65±0.31 ^{ab}
<i>F</i> 值		80.765	112.923
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:与轻度组 TBI 患者比较,^a $P<0.05$;与中度组 TBI 患者比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 预后良好亚组与预后不良亚组重度 TBI 患者临床资料及血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平比较

Tab.3 Comparison of clinical data and serum HDAC4,ADAMTS-4 of patients with severe traumatic brain injury of different prognoses

项 目	预后良好亚组 (<i>n</i> = 26)	预后不良亚组 (<i>n</i> = 39)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男 18(69.23) 女 8(30.77)	20(51.28) 19(48.72)	2.070	0.150
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	42.35±14.24	48.72±13.52	1.822	0.073
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.58±1.34	22.91±2.87	1.110	0.271
吸烟史[例(%)]	10(38.46)	17(43.59)	0.169	0.681
饮酒史[例(%)]	9(34.62)	15(38.46)	0.099	0.753
高血压[例(%)]	5(19.23)	15(38.46)	2.708	0.100
糖尿病[例(%)]	4(15.38)	12(30.77)	1.990	0.158
致伤原因			0.302	0.960
交通事故	14(53.85)	22(56.41)		
高处坠落	6(23.08)	10(25.64)		
暴力击打	4(15.38)	3(7.69)		
其他	2(7.69)	4(10.26)		
手术时间($\bar{x}\pm s$,h)	3.47±0.75	3.82±1.04	1.477	0.145
昏迷时间($\bar{x}\pm s$,h)	92.34±23.61	196.85±58.93	8.578	<0.001
入院时乳酸($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.86±0.91	5.73±1.14	10.747	<0.001
HDAC4($\bar{x}\pm s$,ng/L)	593.94±65.57	709.72±98.30	5.268	<0.001
ADAMTS-4($\bar{x}\pm s$,μg/L)	2.41±0.26	2.81±0.36	4.876	<0.001

表 4 多因素 Logistic 回归分析血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平对重度 TBI 患者预后的影响

Tab.4 The impact of serum HDAC4 and ADAMTS-4 levels on the prognosis of severe TBI patients

指 标	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
常量	0.952	1.377	0.478	0.489	-	-
HDAC4 高	0.542	0.192	7.961	0.005	1.719	1.180~2.504
ADAMTS-4 高	0.642	0.206	9.724	0.002	1.901	1.269~2.847

2.4 血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平对重度 TBI 患者短期预后的预测效能 绘制血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平单独及二者联合预测重度 TBI 患者短期预后的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平单独及联合预测重度 TBI 患者短期预后的 AUC 分别为 0.817、0.805、0.912,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=2.034/0.042$ 、 $2.142/0.032$),见表 5、图 1。

表 5 血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平对重度 TBI 患者短期预后的预测效能

Tab.5 Predictive value of serum HDAC4 and ADAMTS-4 levels for the prognosis of patients with severe traumatic brain injury

指 标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
HDAC4	631.75 ng/L	0.817	0.701~0.902	0.692	0.718	0.410
ADAMTS-4	2.64 μg/L	0.805	0.688~0.893	0.723	0.884	0.607
二者联合		0.912	0.816~0.968	0.923	0.846	0.769

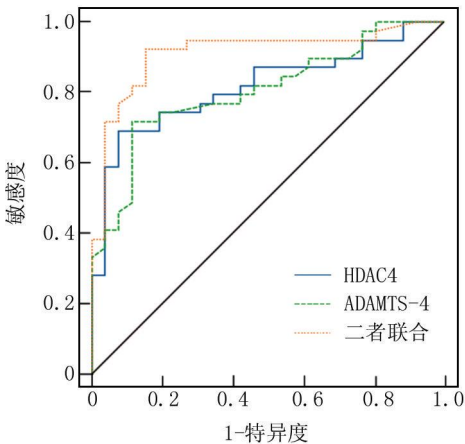


图 1 血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平预测重度 TBI 患者短期预后的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum HDAC4 and ADAMTS-4 levels in predicting the prognosis of patients with severe TBI

2.5 DCA 分析血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平预测重度 TBI 患者短期预后的临床实用性 在合理风险阈值范围内(0.1~0.9),血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平联合预测模型的净收益曲线全程位于 HDAC4 和 ADAMTS-4 单独预测曲线上方,表明在相同的阈值概率下,联合检测能够为临床决策带来更高的净收益,见图 2。

3 讨 论

TBI 是导致残疾和死亡的主要原因之一,且重度 TBI 患者常因脑损伤的部位、程度及合并外伤而表现

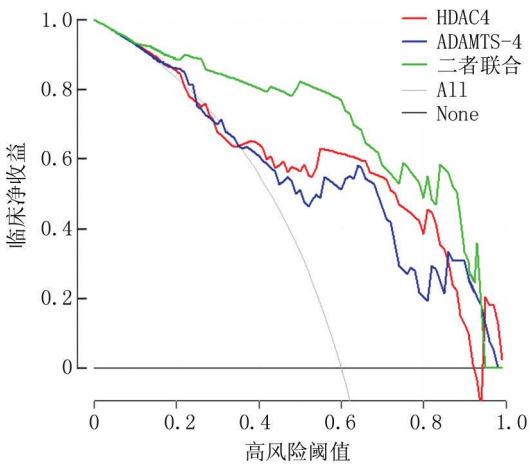


图 2 血清 HDAC4、ADAMTS-4 水平预测重度 TBI 患者短期预后的 DCA 分析

Fig.2 Analysis of DCA for predicting the prognosis of severe TBI patients based on serum HDAC4 and ADAMTS-4 levels

出复杂的认知、行为与躯体障碍,严重时将引发关节挛缩、心肺功能退化及前庭系统损伤等继发问题^[9-11]。重度 TBI 患者的预后普遍不良,结局由原发性损伤与神经炎症反应、代谢紊乱等继发性病理生理级联反应的复杂相互作用共同决定,短期内常表现为高病死率,幸存者则多遗留持续的意识障碍或严重的神经功能缺损^[12]。本研究通过探讨血清 HDAC4 和 ADAMTS-4 在 TBI 患者中的表达水平及其对短期预后的预测价值,以为临床早期评估提供新的辅助生物标志物,并为开发针对继发性损伤的靶向干预策略提供理论依据。

HDAC4 是一种 II a 类 HDAC,由于其通过对非组蛋白进行脱乙酰修饰在各种生物途径中起重要作用,以往作为治疗炎症反应和代谢过程的潜在治疗靶点而受到关注^[13-14]。研究发现,高水平表达的 HDAC4 通过抑制海马神经元组蛋白乙酰化修饰促进神经元凋亡,损害海马体功能并导致认知能力下降,对大脑健康构成威胁^[15]。Shen 等^[16]研究证实,HDAC4 可通过激活 Wnt 通路损害神经功能,加重新生小鼠缺氧缺血性脑损伤。结合已发表文献及本研究结果推测,其机制可能为血清 HDAC4 水平随 TBI 严重程度加重而升高,且与预后不良相关^[15-16],提示 HDAC4 可能与 TBI 的病情进展及患者的预后关系密切。其机制可能在于,TBI 后 HDAC4 表达上调通过加剧神经元凋亡,从而导致更差的神经功能结局。

ADAMTS-4 是一种参与降解与动脉粥样硬化相关的细胞外基质的蛋白酶,通过降解血管壁中的蛋白聚糖,在动脉粥样硬化和主动脉瘤等血管重塑疾病的病

理进程中发挥关键作用^[17-18]。以往研究提示,TBI 后会导致血管痉挛时间延长,引起脑缺血延迟^[19]。本研究发现,ADAMTS-4 水平与 TBI 严重程度呈正相关,推测原因可能为 ADAMTS-4 作为参与血管重塑和基质降解的关键酶,其水平升高可能破坏血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)完整性,而 BBB 通透性增加与早期脑损伤相关^[20]。BBB 破坏是创伤性脑损伤加重神经功能障碍的关键环节,其通过促进神经炎症反应和水肿进而加剧继发性脑损伤^[21-25]。结合本研究结果推测,可能是预后不良亚组患者血清 ADAMTS-4 水平升高,通过破坏 BBB 完整性,加剧血管源性水肿和神经炎症反应,从而成为 TBI 后疾病进展和预后不良的重要生物标志物及潜在治疗靶点。

多因素 Logistic 回归分析证实,入院时高水平的 HDAC4 和 ADAMTS-4 是重度 TBI 患者发生短期预后不良的独立危险因素,表明二者在 TBI 病理生理进程中的重要作用。本研究 ROC 曲线结果显示,二者联合预测的 AUC 显著高于单一指标,敏感度高达 0.923,表明联合检测能够更全面地反映 TBI 后继发性损伤的复杂机制,结合 DCA 分析表明,血清 HDAC4 和 ADAMTS-4 联合的策略,有助于临床医师更早期、更准确地识别高风险患者,为制定个体化治疗和干预方案提供重要参考。推测原因可能为血清 HDAC4 水平升高通过促进神经元凋亡加重神经功能损伤;而 ADAMTS-4 水平升高则可能通过降解 ECM 破坏 BBB 完整性,加剧继发性损伤,二者从不同维度反映 TBI 后继发性损伤的关键环节,联合检测可优势互补,提升预测效能。

4 结 论

综上所述,血清 HDAC4 和 ADAMTS-4 水平与 TBI 患者病情严重程度密切相关,二者均是影响重度 TBI 患者短期预后的独立危险因素,二者联合检测可显著提升对短期预后不良的预测效能,具有潜在的临床应用价值。但本研究样本量相对有限,且为单中心研究,数据具有一定局限性,结论的普适性有待多中心、大样本研究进一步验证,未来可结合动物实验和细胞学研究,深入探索 HDAC4 和 ADAMTS-4 在 TBI 后继发性损伤中的具体作用机制,以及作为治疗靶点的潜在可能性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

朱岳峰:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;郭翔、陈健:实施研究过程,收集分析试验数据;田春雷:提出研究方向,论文修改,进行统计学分析

参考文献

- [1] Xu K, Zhang Y, Dai Q, et al. Nanotechnologies targeting traumatic brain injury: From diagnosis to targeted therapy[J]. *Advanced Therapeutics*, 2025, 8(10):1-12. DOI:10.1002/adtp.202500402.
- [2] Sun S, Li J, Deng Y, et al. Analysis of causes of complications and prognostic factors after titanium mesh ultra-early cranioplasty following decompressive craniectomy for craniocerebral trauma[J]. *World Neurosurgery*, 2024, 191(1):e144-e150. DOI:10.1016/j.wneu.2024.08.082.
- [3] Lan T, Sun TT, Wei C, et al. Epigenetic regulation of ferroptosis in central nervous system diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(1):3584-3599. DOI:10.1007/s12035-023-03267-1.
- [4] Damle EB, Morrison VE, Cioma J, et al. Co-administration of extracellular matrix-based biomaterials with neural stem cell transplantation for treatment of central nervous system injury[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17(1):1-12. DOI:10.3389/fnins.2023.1177040.
- [5] Fede E D, Lettieri A, Gervasini C. Characterization of a novel HDAC2 pathogenetic variant: A missing puzzle piece for chromatinopathies[J]. *Hum Genet*, 2024, 143(6):747-759. DOI:10.1007/s00439-024-02675-0.
- [6] 刘宁, 付燕, 张婷, 等. 血清 sOX40L 和 ADAMTS-4 联合检测对老年急性脑梗死患者的预后价值[J]. *热带医学杂志*, 2024, 24(5):721-725. DOI:10.3969/j.issn.1672-3619.2024.05.022.
- [7] 焦保华, 赵宗茂.《第 4 版美国重型颅脑损伤诊疗指南》解读[J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(2):125-128, 145. DOI:10.3969/j.issn.1007-3205.2018.02.001.
- [8] 王小刚, 高丁, 李涛, 等. 院前应用格拉斯哥昏迷分级评分评估颅脑损伤患者与预后的相关性分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2015, 43(8):36-38, 39. DOI:10.3969/j.issn.2095-8552.2015.08.013.
- [9] Hassett L. Physiotherapy management of moderate-to-severe traumatic brain injury[J]. *J Physiother*, 2023, 69(3):141-147. DOI:10.1016/j.jphys.2023.05.015.
- [10] 张晓巍, 臧绍辉. 立体定向微创血肿清除术与传统开颅血肿清除术对 TBI 基底节区血肿患者疗效的比较[J]. *临床研究*, 2026, 34(4):20-23. DOI:10.12385/j.issn.2096-1278(2026)04-0020-04.
- [11] 杨鑫, 辛军, 郑海涛. 血清 miR185-5-p、pNF-H、Netrin-1 水平与 TBI 患者脑损伤程度及预后的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2025, 46(17):2163-2168. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.17.021.
- [12] Liu H, Wang J, Wang W, et al. Association between metabolic and inflammatory biomarkers and prognosis in traumatic brain injury: A focus on short- and medium-term mortality[J]. *J Inflamm Res*, 2025, 18(1):6149-6165. DOI:10.2147/JIR.S519606.
- [13] Kang H, Park YK, Lee JY, et al. Roles of histone deacetylase 4 in the inflammatory and metabolic processes[J]. *Diabetes Metab J*, 2024, 48(3):340-353. DOI:10.4093/dmj.2023.0174.
- [14] 郭云辉, 张楠楠, 刘鑫, 等. 曲古抑菌素 A 通过靶向 HDAC4 改善老龄自发性高血压大鼠心肌缺血模型的作用机制[J]. *中国*

- 老年学杂志, 2024, 44(19):4810-4815. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2024.19.046.
- [15] Xu Y, Wei S, Zhu L, et al. Low expression of the intestinal metabolite butyric acid and the corresponding memory pattern regulate HDAC4 to promote apoptosis in rat hippocampal neurons[J]. *Eco-toxicol Environ Saf*, 2023, 253: 114660. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2023.114660.
- [16] Shen M, Zheng R, Kan X. Neuroprotection of bone marrow-derived mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle-enclosed miR-410 correlates with HDAC4 knockdown in hypoxic-ischemic brain damage[J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(10):3150-3166. DOI: 10.1007/s11064-022-03670-5.
- [17] Novak R, Hrkac S, Salai G, et al. The role of ADAMTS-4 in atherosclerosis and vessel wall abnormalities[J]. *J Vasc Res*, 2022, 59(2):69-77. DOI: 10.1159/000521498.
- [18] 钱静, 张婷婷, 陈露. 血清 ANXA2、ADAMTS4 水平与短暂性脑缺血发作患者颈动脉斑块性质的关系[J]. *山东医药*, 2024, 64(25):16-20. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2024.25.004.
- [19] Desai M, Morris NA. Prolonged post-traumatic vasospasm resulting in delayed cerebral ischemia after mild traumatic brain injury[J]. *Neurocrit Care*, 2018, 29(3):512-518. DOI: 10.1007/s12028-018-0542-8.
- [20] 褚学红, 申英杰, 董晓, 等. 氧化应激在蛛网膜下腔出血后早期脑损伤中的作用研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(17):1540-1546. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231118-01129.
- [21] 王文, 郑从波, 胡芳宝, 等. 血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平联合颅内压和脑组织氧分压监测在创伤性脑损伤患者预后中的价值[J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(1):29-34. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.01.006.
- [22] 秦艳, 田微, 闫云芳, 等. 死亡相关蛋白激酶 1 表达水平与颅脑损伤患者病情严重程度及预后的关系研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2024, 32(10):72-76. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.239.
- [23] 张晓柯, 李真, 王萌. 闭合型颅脑损伤患者 T 淋巴细胞亚群、炎症介质水平分析[J]. *中国临床实用医学*, 2023, 14(6):58-61. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20231111-01372.
- [24] 李宝嘉, 林春英, 王兆涛, 等. 血清中枢神经特异性蛋白水平与中-重度颅脑损伤患者预后的预测价值[J]. *中国当代医药*, 2025, 32(10):60-64. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2025.10.12.
- [25] Bai L, Guan Z, Zhang J, et al. PACAP mitigates traumatic brain injury progression via ELF3/ZO-1 axis-mediated blood-brain barrier repair[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2025, 180:107573. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2025.107573.

(收稿日期:2026-04-09)

(上接 961 页)

- [12] 董玉任, 韦兆吉, 李拥军. 动态血流动力学监测在感染性休克液体复苏容量反应性评估中的临床价值[J]. *海南医学*, 2025, 36(17):2450-2455. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2025.17.004.
- [13] 杨娜, 谢永鹏, 刘克喜. 颈动脉校正血流时间及颈动脉峰流速变异度预测感染性休克病人容量反应性的研究[J]. *安徽医药*, 2021, 25(12):2416-2420. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.12.020.
- [14] 柳东之, 邵弘毅, 罗宇, 等. 颈动脉校正血流时间对急诊创伤患者气管插管后低血压预测价值[J]. *浙江创伤外科*, 2024, 29(1):10-13. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7.2024.01.003.
- [15] Wang J, Li Y, Su H, et al. Carotid artery corrected flow time and respiratory variations of peak blood flow velocity for prediction of hypotension after induction of general anesthesia in elderly patients[J]. *BMC Geriatr*, 2022, 22(1):882. DOI: 10.1186/s12877-022-03619-x.
- [16] 马倩, 石雪朵, 季晶晶, 等. 颈动脉校正血流时间和下腔静脉呼吸变异度预测术后患者容量反应性的比较[J]. *徐州医科大学学报*, 2021, 41(8):564-569. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3882.2021.08.004.
- [17] 陈秋明, 刘远波, 黄一洪. 心脏超声联合 P_{cv}-aCO₂ 在感染性休克液体复苏中的应用价值[J]. *临床医学研究与实践*, 2025, 10(25):62-65. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202525016.
- [18] 孙一夫, 王韞文, 姜艳. 脉搏指示持续心排血量血流动力学和动脉血乳酸监测在感染性休克血液灌流治疗中的应用价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(7):976-980. DOI: 10.11816/cn.ni.2023-221076.
- [19] 邱晓晓, 韩吟秋. 脉搏灌注变异指数、颈动脉校正流动时间对剖宫产术中蛛网膜下腔麻醉后低血压发生的预测价值分析[J]. *中国医刊*, 2022, 57(11):1258-1260. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2022.11.027.
- [20] 张雪. APACHE II 评分联合红细胞分布宽度对结肠穿孔合并感染性休克患者死亡风险的预测价值[J]. *中国肛肠病杂志*, 2024, 44(1):7-10. DOI: 10.3969/j.issn.1000-1174.2024.01.003.
- [21] 郑从波, 胡芳宝, 王文, 等. 血清 HSP27、omentin-1、CC16 水平在评估脓毒症休克患者病情严重程度及不良预后中的价值分析[J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(11):1341-1346. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.11.012.
- [22] 黄新蕾, 许伟恒, 刘冬辉, 等. 乳酸清除率、SVRI 水平及心排量监测与感染性休克患者治疗效果及预后的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(1):140-143, 148. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2024.01.033.
- [23] 唐源, 张晴晴, 李岩, 等. 血清多配体蛋白聚糖 1 和肽基精氨酸脱氨酶 2 水平与感染性休克患者病情及预后的关系研究[J]. *中国医药*, 2025, 20(2):236-241. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2025.02.016.
- [24] 郑龙祥, 吴斌, 吴则志. 血清 ScH_e、LCR、APACHE-II 评分联合测定对感染性休克患者预后结果的预测效能分析[J]. *中华保健医学杂志*, 2025, 27(4):659-662. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2025.04.022.

(收稿日期:2026-01-21)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.014

论著 · 临床

血浆 STAMBP、TCN2 在癫痫持续状态患儿中的表达及临床意义

赵建法, 乔莉霞, 朱甜, 蒋鹏, 王修锁



基金项目: 江苏省卫生健康委医学科研项目 (S2023085)

作者单位: 213003 江苏常州, 联勤保障部队第九〇四医院常州医疗区神经内科

通信作者: 赵建法, E-mail: zjf19711102@163.com

【摘要】目的 探讨血浆信号传导适配分子结合蛋白 (STAMBP)、转钴胺素 II (TCN2) 水平与癫痫持续状态 (SE) 患儿病情及预后的相关性。**方法** 选取 2023 年 1 月—2025 年 1 月联勤保障部队第九〇四医院常州医疗区神经内科收治的 SE 患儿 106 例为 SE 组, 将患儿根据病情分为轻度亚组 40 例、中度亚组 36 例、重度亚组 30 例, 根据入院后 28 d 预后分为不良亚组 40 例和良好亚组 66 例, 另按照 1:1 比例选取同期医院健康体检儿童 106 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血浆 STAMBP、TCN2 水平; Spearman 相关分析血浆 STAMBP、TCN2 水平与 SE 患儿病情的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 SE 患儿预后不良的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血浆 STAMBP、TCN2 水平对 SE 患儿预后不良的预测效能。**结果** SE 组血浆 STAMBP、TCN2 水平低于健康对照组 ($t/P=10.455/<0.001$ 、 $10.982/<0.001$); 血浆 STAMBP、TCN2 水平比较, 轻度亚组>中度亚组>重度亚组 ($F/P=138.777/<0.001$ 、 $164.355/<0.001$)。SE 患儿血浆 STAMBP、TCN2 水平均与病情呈负相关 ($r_s/P=-0.778/<0.001$ 、 $-0.802/<0.001$)。与良好亚组比较, 不良亚组患儿重度病情、全面性发作比例、SE 发作时间 ≥ 1 h 比例高, STAMBP、TCN2 水平低 ($\chi^2/P=6.771/<0.001$ 、 $4.096/0.043$ 、 $9.736/0.002$, $t/P=6.296/<0.001$ 、 $5.848/<0.001$); 重度病情、全面性发作比例高、SE 发作时间 ≥ 1 h 为 SE 患儿预后不良的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=4.641(1.855\sim11.615)$ 、 $5.847(1.334\sim25.632)$ 、 $5.427(1.382\sim21.309)$], STAMBP 升高、TCN2 升高为独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.946(0.922\sim0.969)$ 、 $0.276(0.147\sim0.517)$]; 血浆 STAMBP、TCN2 水平单独及二者联合预测 SE 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.816、0.792、0.925, 二者联合预测价值高于其各自单独预测 ($Z/P=3.244/0.001$ 、 $3.161/0.002$)。**结论** 血浆 STAMBP、TCN2 水平降低与 SE 患儿病情加重密切相关, 二者是 SE 患儿预后不良的独立预测因子, 联合应用预测效能较高。

【关键词】 癫痫持续状态; 信号传导适配分子结合蛋白; 转钴胺素 II; 病情; 预后; 儿童**【中图分类号】** R742.1**【文献标识码】** A

Expression and clinical significance of plasma STAMBP and TCN2 in children with status epilepticus Zhao Jianfa, Qiao Lixia, Zhu Tian, Jiang Peng, Wang Xiusuo. Department of Neurology, Changzhou Medical Zone, No. 904 Hospital of Joint Logistics Support Force, Jiangsu, Changzhou 213003, China

Funding program: Medical Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (S2023085)

Corresponding author: Zhao Jianfa, E-mail: zjf19711102@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation of plasma signal transducing adaptor molecule binding protein (STAMBP) and transcobalamin II (TCN2) levels with the condition and prognosis of children with status epilepticus (SE). **Methods** A total of 106 children with SE admitted to the Department of Neurology, Changzhou Medical Zone, No. 904 Hospital of Joint Logistics Support Force from January 2023 to January 2025 were selected as the SE group. According to disease severity, they were divided into a mild subgroup (40 cases), a moderate subgroup (36 cases), and a severe subgroup (30 cases). Based on 28-day outcomes after admission, the children with SE were divided into a poor prognosis subgroup and a good prognosis subgroup. In addition, 106 healthy children during the same period were selected as the healthy control group at a 1:1 ratio. Plasma levels of STAMBP and TCN2 were measured. The correlation between plasma STAMBP and TCN2 levels and disease severity was analyzed. Factors influencing poor prognosis and the predictive efficacy of plasma STAMBP and TCN2 levels were analyzed. **Results** Plasma STAMBP and TCN2 levels in the SE group were significantly lower than those in the healthy control group ($t=-10.455$, -10.982 , both $P<0.001$). Plasma STAMBP and TCN2 levels progressively decreased

across the mild, moderate, and severe subgroups ($F=138.777, 164.355$, both $P<0.001$). Plasma STAMBP and TCN2 levels were negatively correlated with SE severity ($r_s=-0.778, -0.802$, both $P<0.001$). Compared with the good prognosis subgroup, the poor prognosis subgroup had more severe disease, a higher proportion of generalized seizures and SE onset time ≥ 1 hour, and lower STAMBP and TCN2 levels ($\chi^2/tZ=-6.771, 4.096, 9.736, -6.296, -5.848$; $P<0.001, 0.043, 0.002, <0.001, <0.001$). The 28-day poor prognosis rate among the 106 children with SE was 37.74% (40/106). Severe disease, high proportion of generalized seizures, and SE onset time ≥ 1 hour were independent risk factors for poor prognosis, while elevated STAMBP and TCN2 levels were independent protective factors [$OR(95\% CI)=4.641 (1.855-11.615), 5.847 (1.334-25.632), 5.427 (1.382-21.309), 0.946 (0.922-0.969), 0.276 (0.147-0.517)$]. The AUCs for plasma STAMBP, TCN2, and their combination in predicting poor prognosis were 0.816, 0.792, and 0.925, respectively. The combined prediction showed significantly higher AUC ($Z=3.244, 3.161$; $P=0.001, 0.002$). **Conclusion** Decreased plasma STAMBP and TCN2 levels are associated with increased disease severity in children with SE and serve as independent predictors of poor prognosis. The combined application of STAMBP and TCN2 shows high predictive efficacy.

【Key words】 Status epilepticus; Signal transducing adaptor molecule binding protein; Transcobalamin II; Disease severity; Prognosis; Children

癫痫持续状态(status epilepticus, SE)是儿童癫痫的危重类型,常表现为癫痫持续发作或反复发作,可导致脑组织缺血缺氧、神经元损伤甚至多器官功能障碍,具有较高的致残率与病死率^[1-2]。因此,早期评估 SE 患儿病情及预后具有重要临床意义。研究表明,神经炎症反应、神经发育缺陷及维生素 B12(vitamin B12, VB12)缺乏是癫痫的重要机制^[3-4]。信号传导适配分子结合蛋白(signal transducing adaptor molecule binding protein, STAMBP)作为去泛素化相关蛋白,参与促进神经细胞发育和抑制炎症反应^[5]。Abraira 等^[6]通过血液蛋白质分析发现,STAMBP 蛋白下调与脑卒中后癫痫发作相关。转钴胺素 II(transcobalamin II, TCN2)是 VB12 的重要载体,与神经髓鞘维持、神经修复等密切相关^[7]。Oshi 等^[8]报道,TCN2 基因突变患儿出现神经发育退化,并伴有肌阵挛性癫痫发作、共济失调和震颤。但关于血浆 STAMBP、TCN2 在癫痫患儿中的表达及临床意义尚缺乏系统研究。本研究旨在探讨血浆 STAMBP、TCN2 水平与 SE 患儿病情及预后的相关性,以期临床干预提供新的参考依据,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 月联勤保障部队第九〇四医院常州医疗区神经内科收治的 SE 患儿 106 例为 SE 组,男 58 例,女 48 例,年龄 1~12 (5.51±2.46)岁。根据儿童癫痫持续状态严重程度评分^[9],将患儿分为轻度亚组(0~1 分,40 例)、中度亚组(2~3 分,36 例)、重度亚组(4~6 分,30 例)。另按照 1:1 比例选取同期医院健康体检儿童 106 例为健康对照组,男 56 例,女 50 例,年龄 1~12 (5.62±2.44)岁。2 组患儿性别、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

(202301010),受试儿童法定监护人知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①年龄 1~12 岁;②有完整的临床资料;③初诊为 SE,符合诊断标准^[10]。(2)排除标准:①先天性疾病患儿;②其他癫痫类型患儿;③自身免疫性疾病或近 1 个月内使用免疫制剂患儿;④STAMBP、TCN2 基因突变患儿;⑤血液系统疾病患儿;⑥颅脑创伤或器质性脑病患儿;⑦合并抑郁症、焦虑障碍、注意缺陷多动障碍等其他精神疾病患儿;⑧脑部手术史患儿;⑨恶性肿瘤患儿;⑩入院前接受任何癫痫相关治疗。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血浆 STAMBP、TCN2 水平检测:EDTA-K2 抗凝管采集 SE 组入院时和健康对照组体检时静脉血 2 ml,DATE 3 000 r/min 离心(10 cm 半径)15 min 提取血浆,采用酶联免疫吸附法检测 STAMBP(武汉菲恩生物科技有限公司;货号:QT-EH5380)、TCN2(武汉恒意赛生物科技有限公司;货号:ELK3759)水平。

1.3.2 预后评估及分组:采用格拉斯哥预后量表评估 SE 患儿入院后 28 d 预后,总分 1~5 分,得分越低则预后越差^[11],根据预后将患儿分为不良亚组(≤ 3 分,40 例)和良好亚组(>3 分,66 例)。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 统计学软件。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;Spearman 相关分析血浆 STAMBP、TCN2 水平与 SE 患儿病情的相关性;多因素 Logistic 回归分析 SE 患儿预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆 STAMBP、TCN2 水平对 SE 患儿预后不良的预测

效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血浆 STAMBP、TCN2 水平比较 SE 组血浆 STAMBP、TCN2 水平低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组与 SE 组血浆 STAMBP、TCN2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of plasma STAMBP and TCN2 levels between the SE group and the healthy control group

组 别	例数	STAMBP(ng/L)	TCN2(μg/L)
健康对照组	106	217.28±54.90	6.68±1.84
SE 组	106	147.80±40.84	4.17±1.48
<i>t</i> 值		10.455	10.982
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 3 亚组血浆 STAMBP、TCN2 水平比较 血浆 STAMBP、TCN2 水平比较,轻度亚组>中度亚组>重度亚组($P<0.01$),见表 2。Spearman 相关分析显示,SE 患儿血浆 STAMBP、TCN2 水平均与病情呈负相关($r_s/P=-0.778/<0.001$ 、 $-0.802/<0.001$)。

表 2 不同病情 SE 患儿血浆 STAMBP、TCN2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of plasma STAMBP and TCN2 levels in children with status epilepticus of different disease severities

组 别	例数	STAMBP(ng/L)	TCN2(μg/L)
轻度亚组	40	181.29±31.10	5.41±1.03
中度亚组	36	146.47±25.54	4.14±0.70
重度亚组	30	104.74±21.98	2.54±1.00
<i>F</i> 值		138.777	164.355
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 不同预后 SE 患儿临床资料比较 106 例 SE 患儿 28 d 预后不良率为 37.74%(40/106)。与良好亚组比较,不良亚组患儿重度病情、全面性发作、SE 发作时间 ≥ 1 h 比例高,STAMBP、TCN2 水平低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 SE 患儿预后不良的影响因素 以 SE 患儿预后不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:重度病情、全面性发作比例高、SE 发作时间 ≥ 1 h 为 SE 患儿预后不良的独立危险因素,STAMBP 升高、TCN2 升高为独立保护因素($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 4。

2.5 血浆 STAMBP、TCN2 水平预测 SE 患儿预后不良的效能 绘制血浆 STAMBP、TCN2 水平预测 SE 患儿预后不良效能的 ROC 曲线,并计算曲线下面积

(AUC),结果显示:血浆 STAMBP、TCN2 水平单独及二者联合预测 SE 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.816、0.792、0.925,二者联合预测价值高于其各自单独预测($Z/P=3.244/0.001$ 、 $3.161/0.002$),见表 5、图 1。

表 3 预后良好亚组与不良亚组 SE 患儿临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical characteristics between the poor prognosis subgroup and the good prognosis subgroup of children with status epilepticus

项 目	良好亚组 (<i>n</i> =66)	不良亚组 (<i>n</i> =40)	统计值	<i>P</i> 值
男[例(%)]	34(51.52)	24(60.00)	0.724	0.395
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	5.77±2.73	5.08±1.85	1.567	0.120
体质量($\bar{x}\pm s$,kg)	24.50±6.40	22.50±6.55	1.552	0.124
SE 病因			2.593	0.664
[例(%)] 热性惊厥	29(43.94)	15(37.50)		
急性症状性	18(27.27)	16(40.00)		
进展脑病性	12(18.18)	5(12.50)		
慢性症状性	5(7.58)	2(5.00)		
其他	2(3.03)	2(5.00)		
病情[例(%)] 轻度	37(56.06)	3(7.50)	6.771	<0.001
中度	26(39.39)	10(25.00)		
重度	3(4.55)	27(67.50)		
就诊时发热[例(%)]	48(72.73)	30(75.00)	0.066	0.797
全面性发作[例(%)]	51(77.27)	37(92.50)	4.096	0.043
SE 发作时间 ≥ 1 h[例(%)]	29(43.94)	30(75.00)	9.736	0.002
抗癫痫药物种类			1.263	0.532
1 种	23(34.85)	10(25.00)		
[例(%)] 2 种	29(43.94)	19(47.50)		
3 种	14(21.21)	11(27.50)		
STAMBP($\bar{x}\pm s$,ng/L)	164.42±36.66	120.37±31.81	6.296	<0.001
TCN2($\bar{x}\pm s$,μg/L)	4.74±1.29	3.22±1.29	5.848	<0.001

表 4 多因素 Logistic 回归分析 SE 患儿预后不良的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in children with status epilepticus

自变量	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
常量	9.800	2.374	17.042	<0.001	—	—
重度病情	1.535	0.468	10.758	0.001	4.641	1.855~11.615
全面性发作	1.766	0.754	5.486	0.019	5.847	1.334~25.632
SE 发作时间 ≥ 1 h	1.691	0.698	5.876	0.015	5.427	1.382~21.309
STAMBP 升高	-0.056	0.013	19.521	<0.001	0.946	0.922~0.969
TCN2 升高	-1.288	0.320	16.197	<0.001	0.276	0.147~0.517

表 5 血浆 STAMBP、TCN2 水平预测 SE 患儿预后不良的效能

Tab.5 Comparison of the predictive performance of plasma STAMBP and TCN2 levels for poor prognosis in children with status epilepticus

指 标	截断值	<i>AUC</i>	95% <i>CI</i>	敏感度	特异度	约登指数
STAMBP	139.33 ng/L	0.816	0.729~0.885	0.950	0.561	0.511
TCN2	3.80 μg/L	0.792	0.702~0.865	0.625	0.818	0.443
二者联合		0.925	0.857~0.967	0.900	0.818	0.718

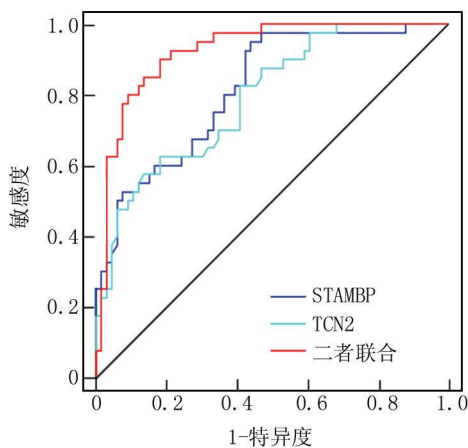


图 1 血浆 STAMBP、TCN2 水平预测 SE 患儿预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of plasma STAMBP and TCN2 levels for predicting poor prognosis in children with status epilepticus

3 讨论

儿童由于神经系统发育尚未成熟,兴奋性神经递质相对占优势,抑制性调控能力不足,在发热、感染、代谢紊乱、颅内结构异常及遗传等因素诱导下易出现癫痫发作^[12]。SE 作为癫痫的危重类型,具有发作持续时间长、易反复、意识恢复差等特点,当前治疗以尽早终止发作为核心,主要包括苯二氮草类、二线抗癫痫药物,必要时给予镇静、气管插管与重症监护等综合措施,但整体预后较差^[13-14]。本研究中 SE 患儿预后不良率为 37.74%,与金欣等^[11]报道的 37.76% 相近,也提示 SE 患儿预后不理想。因此,早期识别重症患儿并预测预后,对优化治疗策略、减少神经功能后遗症具有重要意义。

儿童期神经网络仍处于发育重塑阶段,神经炎症反应能破坏血脑屏障,增强神经元兴奋性和抑制皮质发育、突触形成等,导致兴奋/抑制失衡,改变神经元兴奋性促进癫痫的发生发展^[15-16]。STAMBP 是一种主要表达于神经细胞和免疫细胞的去泛素化酶,参与调控神经元的突触形成、轴突导向、突触可塑性等神经发育过程,同时还能抑制多条炎症信号通路发挥抗炎作用^[5]。研究显示,STAMBP 是人类胚胎干细胞神经分化所必需的蛋白,缺乏 STAMBP 的神经祖细胞在体外无法长期维持与扩增,并诱导细胞凋亡,提示 STAMBP 可能通过增强神经祖细胞抗凋亡能力,从而促进神经发育^[17]。在单核细胞中,敲除 STAMBP 能激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体,增加多种炎症因子和趋化因子表达,反之上调 STAMBP 可抑制炎症反应^[18]。近年来国内学者均指出,STAMBP 基因

突变所致小头畸形-毛细血管畸形患儿存在癫痫发作等表现,并伴随神经炎症反应和神经元细胞凋亡^[19-20]。但既往研究多聚焦于遗传性神经发育缺陷及体外机制,缺乏针对 SE 患儿的临床证据,尤其是血清 STAMBP 水平与 SE 患儿病情预后关系仍不明确。本研究发现,SE 患儿血清 STAMBP 水平降低,STAMBP 升高与病情减轻和预后良好相关。STAMBP 作为去泛素化相关蛋白,可通过调控内吞体分选及蛋白稳态,维持神经祖细胞的存活、分化与扩增,从而促进神经网络成熟、突触可塑性及神经环路稳定^[17]。其次,STAMBP 可抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 和 NLR 家族含 pyrin 结构域蛋白 7 炎症小体,减少促炎介质和趋化因子产生,从而减轻神经炎症反应对神经元兴奋性及血脑屏障的破坏,阻断“炎症反应-放电”恶性循环^[18,21]。同时,STAMBP 可上调半胱天冬酶 8-Fas 相关死亡域蛋白样因子表达,抑制死亡受体介导的细胞凋亡,维持神经元及神经祖细胞存活^[17]。综上,STAMBP 可能通过促进神经发育、修复和抑制神经炎症反应并减少细胞凋亡,从而减轻 SE 患儿病情并改善预后。

VB12 是一种水溶性维生素,主要参与叶酸和单碳代谢,促进 DNA 合成、神经髓鞘形成及神经元修复,VB12 缺乏是癫痫发作的重要机制之一^[22]。TCN2 是一种 VB12 转运蛋白,主要功能是结合 VB12 形成复合物,介导 VB12 跨膜内吞以维持细胞 VB12 供给,TCN2 缺乏则会导致细胞 VB12 供给不足^[7]。既往研究表明,TCN2 水平降低与多发性硬化症、神经精神性狼疮等神经系统疾病发生有关^[23-24]。同时研究指出,癫痫发作是 TCN2 基因突变患儿重要的神经系统表现^[8]。VB12 治疗能改善癫痫患儿氨基酸代谢失衡和炎症因子水平,并提高认知功能^[25]。但目前关于 TCN2 在 SE 患儿中的表达尚不明确,缺乏对血浆 TCN2 水平与病情及预后的系统分析。本研究发现,SE 患儿血浆 TCN2 水平降低,TCN2 升高与病情减轻和预后良好相关。其潜在机制可能与其在 VB12 运输中的作用有关。TCN2 可将血浆中的 VB12 有效转运至神经元和神经祖细胞内,保证 VB12 参与 DNA 合成、髓鞘形成及神经元修复,从而维持神经网络的稳定性与突触可塑性^[26]。SE 患儿神经元易受兴奋性毒性损伤,TCN2 维持 VB12 供应可增强 γ -氨基丁酸合成,抑制谷氨酸介导的过度放电,并通过调节氧化应激和炎症因子表达减轻神经炎症反应^[27-28]。综上,TCN2 可能通过维持 VB12 功能及神经保护效应,从而减轻 SE 患儿病情并改善预后。但本研究结果与既往报道不一致。

Aman-Mohammady 等^[29]报道,新诊断癫痫患者与健康人血浆 TCN2 水平无差异,而长期服用丙戊酸钠治疗的全面性癫痫患者血浆 TCN2 水平升高。这可能与不同研究纳入患者群体不同有关,同时长期服用丙戊酸钠的癫痫患者,因药物可能调节 VB12 代谢及转运,促进 TCN2 合成和分泌,导致血浆 TCN2 水平升高。

在预测 SE 患儿预后不良的 ROC 曲线分析中,血浆 STAMBP、TCN2 水平及二者联合的 AUC 分别为 0.816、0.792、0.925,二者联合预测的 AUC 显著增加。同时大于金欣等^[11]报道血清微小 RNA-330-5p 和 Toll 样受体 4 联合预测的 0.881。说明血浆 STAMBP、TCN2 水平可能成为 SE 患儿预后预测的新型辅助指标,且二者联合具备更高的预测效能。

4 结 论

综上所述,血浆 STAMBP、TCN2 水平降低与 SE 患儿病情加重和预后不良有关,二者联合对预后的预测效能较高。本研究仍存在一定局限性:首先,本研究为单中心、小样本研究,且病例来源具有一定选择偏倚,可能影响结论的外推性;其次,本研究仅检测入院时血浆 STAMBP、TCN2 水平,缺乏动态监测,难以全面反映其随病程变化的趋势;此外,本研究随访时间仅 28 d,未能评估远期神经功能结局。未来可开展多中心、大样本前瞻性队列研究,结合多时间点动态检测及长期随访,并纳入更多临床指标建立综合预测模型,以进一步验证其临床应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赵建法:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;乔莉霞:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;朱甜:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;蒋鹏:进行统计学分析;王修锁:资料搜集整理,论文撰写

参考文献

- [1] GBD Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990—2021: A systematic analysis for the global burden of disease study 2021 [J]. *Lancet Public Health*, 2025, 10 (3): e203-e227. DOI: 10.1016/S2468-2667(24)00302-5.
- [2] Gettings JV, Mohammad Alizadeh Chafjiri F, Patel AA, et al. Diagnosis and management of status epilepticus: Improving the status quo [J]. *Lancet Neurol*, 2025, 24 (1): 65-76. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00430-7.
- [3] Pesántez Ríos G, Perucca E, Striano P, et al. Epilepsy, neuroinflammation and cannabidiol: What do we know thus far? [J]. *Front Pharmacol*, 2026, 16: 1749260. DOI: 10.3389/fphar.2025.1749260.
- [4] Diler Durgut B. Neurologic disease and vitamin B12 levels in children [J]. *J Child Neurol*, 2025, 40 (6): 433-438. DOI: 10.1177/08830738251319056.
- [5] Chen Z, Wang G, Zhang Y, et al. The MIT domain of STAMBP autophagy inhibits its deubiquitination activity [J]. *Structure*, 2025, 33 (8): 1337-1351. DOI: 10.1016/j.str.2025.05.001.
- [6] Abaira L, López-Maza S, Quintana M, et al. Exploratory study of blood biomarkers in patients with post-stroke epilepsy [J]. *Eur Stroke J*, 2024, 9 (3): 763-771. DOI: 10.1177/23969873241244584.
- [7] Harrington DJ, Stevenson E, Sobczyńska-Malefora A. The application and interpretation of laboratory biomarkers for the evaluation of vitamin B12 status [J]. *Ann Clin Biochem*, 2025, 62 (1): 22-33. DOI: 10.1177/00045632241292432.
- [8] Oshi MAM, Alfaifi J, Alqahtani YAM, et al. Progressive myoclonic ataxia and developmental/epileptic encephalopathy associated with a novel homozygous mutation in TCN2 gene [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2024, 12 (1): e2282. DOI: 10.1002/mgg3.2282.
- [9] Sidharth, Sharma S, Jain P, et al. Status epilepticus in pediatric patients severity score (STEPSS): A clinical score to predict the outcome of status epilepticus in children—a prospective cohort study [J]. *Seizure*, 2019, 10 (71): 328-332. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.09.005.
- [10] Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International league against epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE task force on nosology and definitions [J]. *Epilepsia*, 2022, 63 (6): 1398-1442. DOI: 10.1111/epi.17241.
- [11] 金欣, 张晓栋, 吴松. 癫痫持续状态患儿血清微小 RNA-330-5p 和 Toll 样受体 4 的表达与神经炎症反应及预后的关系 [J]. *中国医药*, 2025, 20 (7): 998-1003. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2025.07.008.
- [12] 何米兰, 王立和, 赵国晓, 等. Neurotrophin-3、LncRNA H19 与小儿癫痫持续状态严重程度的关系及对预后预测效能研究 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23 (10): 1210-1215. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.10.011.
- [13] Kikuchi K, Kuki I, Nishiyama M, et al. Japanese guidelines for treatment of pediatric status epilepticus - 2023 [J]. *Brain Dev*, 2025, 47 (1): 104306. DOI: 10.1016/j.braindev.2024.104306.
- [14] 陈洪桦, 鞠玲莉, 季燕燕, 等. 癫痫持续状态发作后脑电图特征及预后分析 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2025, 34 (11): 990-996. DOI: 10.3760/cma.j.cn371468-20250223-00071.
- [15] Qiu Z, Guo J, Chen B, et al. Psychosis of epilepsy: An update on clinical classification and mechanism [J]. *Biomolecules*, 2025, 15 (1): 56. DOI: 10.3390/biom15010056.
- [16] 张杰, 冯硕, 陈倩. 外泌体调节神经免疫反应治疗癫痫的作用机制研究进展 [J/OL]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2025, 17 (12): 19-28. DOI: 10.12037/YXQY.2025.12-04.
- [17] Zhang J, Zhang Y, Liu Y, et al. STAMBP is required for long-term maintenance of neural progenitor cells derived from hESCs [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2024, 20 (7): 1932-1943. DOI: 10.1007/s12015-024-10751-1.
- [18] Bednash JS, Johns F, Patel N, et al. The deubiquitinase STAMBP modulates cytokine secretion through the NLRP3 inflammasome [J]. *Cell Signal*, 2021, 79: 109859. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109859.
- [19] 崔珍珍, 杨斌, 吴德, 等. STAMBP 基因突变所致小头畸形-毛细血

- 管畸形综合征的临床及遗传学分析[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57 (9): 1009-1015. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20231212-00375.
- [20] Hu M, Li J, Deng J, et al. AAV-mediated Stambp gene replacement therapy rescues neurological defects in a mouse model of microcephaly-capillary malformation syndrome [J]. Mol Ther, 2024, 32 (11): 4095-4107. DOI: 10.1016/j.ymthe.2024.08.017.
- [21] Bednash JS, Weathington N, Londino J, et al. Targeting the deubiquitinase STAMBP inhibits NALP7 inflammasome activity [J]. Nat Commun, 2017, 8: 15203. DOI: 10.1038/ncomms15203.
- [22] Blom JD. Hallucinations and vitamin B12 deficiency: A systematic review [J]. Psychopathology, 2024, 57 (6): 492-503. DOI: 10.1159/000540003.
- [23] Kihara Y, Chun J. Neuroprotective crosstalk from vitamin B12 and sphingolipid signaling pathways in therapy for multiple sclerosis [J]. Int Immunol, 2025, 25: dxaf058. DOI: 10.1093/intimm/dxaf058.
- [24] Ni J, Chen C, Wang S, et al. Novel CSF biomarkers for diagnosis and integrated analysis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Based on antibody profiling [J]. Arthritis Res Ther, 2023, 25 (1): 165. DOI: 10.1186/s13075-023-03146-z.
- [25] 周志玉, 孙映红, 韦苇, 等. 拉莫三嗪联合维生素 B12 对小儿脑瘫合并癫痫患儿氨基酸代谢与脑电图的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35 (21): 41-47. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.21.007.
- [26] Gan Y, Li G, Wei Z, et al. Precision diagnosis and treatment of vitamin metabolism-related epilepsy [J]. Acta Epileptol, 2024, 6 (1): 27. DOI: 10.1186/s42494-024-00169-0.
- [27] Weinstock N, Wood J, DeBoy E, et al. Maternal cobalamin deficiency causing infantile seizures and developmental regression [J]. BMJ Case Rep, 2025, 18 (11): e266773. DOI: 10.1136/bcr-2025-266773.
- [28] 谢晓辉, 朱燕, 赵婷, 等. 拉考沙胺联合左乙拉西坦治疗癫痫患儿临床疗效及对神经功能相关指标的影响 [J]. 疑难病杂志, 2024, 23 (5): 548-551, 562. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.008.
- [29] Aman-Mohammady A, Saadat P, Quej D, et al. Determination of plasma transcobalamin-II and zinc levels in newly-diagnosed and long-standing grand mal epileptic patients [J]. Caspian J Intern Med, 2023, 14 (2): 199-204. DOI: 10.22088/cjim.14.2.199.

(收稿日期: 2026-02-27)

作者 · 编者 · 读者

撰写医学论文主体部分的要求

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

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.015

论著 · 临床

单孔胸腔镜下肺段切除术治疗非小细胞肺癌患者的疗效及对疼痛介质水平、短期预后的影响

王贵刚,董跃华,魏玉磊,杜晖,杨燕君



基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(20231429)

作者单位: 075000 河北张家口,河北北方学院附属第一医院胸外科

通信作者: 王贵刚, E-mail: wangguigang2026@163.com

【摘要】目的 探讨单孔胸腔镜下肺段切除术治疗非小细胞肺癌(NSCLC)患者的疗效,以及其对疼痛介质水平、短期预后的影响。**方法** 回顾性选取 2022 年 1 月—2025 年 6 月河北北方学院附属第一医院胸外科收治的 NSCLC 患者 98 例作为研究对象,并按照不同的治疗方式分为单孔组 54 例和三孔组 44 例,三孔组给予常规三孔胸腔镜下肺段切除术治疗,单孔组给予单孔胸腔镜下肺段切除术治疗。比较 2 组手术状况、肺功能指标、应激反应指标、疼痛介质水平、肿瘤标志物水平、生活质量相关评分、并发症和短期预后。**结果** 单孔组术中出血量、引流量均低于三孔组,拔管时间、手术时间长于三孔组($t/P=6.648/<0.001$, $9.457/<0.001$, $2.718/0.008$, $10.027/<0.001$);术后,单孔组一氧化碳弥散量(DLco)、最大通气量(MVV)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)水平高于三孔组($t/P=5.463/<0.001$, $4.420/<0.001$, $5.333/<0.001$, $4.118/<0.001$);单孔组皮质醇(Cor)、前列腺素 E₂(PGE₂)、去甲肾上腺素(NE)低于三孔组($t/P=7.073/<0.001$, $5.363/<0.001$, $2.792/0.006$);单孔组神经肽 Y(NPY)、P 物质(SP)水平低于三孔组,5-羟色胺(5-HT)水平高于三孔组($t/P=3.199/<0.001$, $3.160/<0.001$, $4.724/<0.001$);单孔组鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 50(CA50)水平低于三孔组($t/P=6.253/<0.001$, $6.339/<0.001$, $3.057/0.003$, $2.295/0.024$);单孔组 6 min 步行试验(6MWT)距离、简易精神状态检查量表(MMSE)评分高于三孔组,视觉模拟评分法(VAS)评分低于三孔组($t/P=2.602/0.011$, $6.760/<0.001$, $4.850/<0.001$);三孔组并发症总发生率高于单孔组($\chi^2/P=5.789/0.016$);2 组 NSCLC 复发率、远处转移率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 单孔胸腔镜下肺段切除术治疗 NSCLC 患者的疗效较佳,可以减轻肺功能损伤与手术创伤,降低疼痛介质水平,缓解术后疼痛,改善早期认知功能障碍,且并发症发生率未明显增加,安全可行。

【关键词】 非小细胞肺癌;单孔胸腔镜下肺段切除术;疼痛介质水平;短期预后;疗效**【中图分类号】** R734.2**【文献标识码】** A

Efficacy of single-port thoracoscopic segmentectomy for non-small cell lung cancer patients and its effects on pain mediator levels and short-term outcomes Wang Guigang, Dong Yuehua, Wei Yulei, Du Hui, Yang Yanjun. Department of Thoracic Surgery, First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei, Zhangjiakou 075000, China

Funding program: Hebei Provincial Medical Research Project (20231429)

Corresponding author: Wang Guigang, E-mail: wangguigang2026@163.com

【Abstract】 Objective To analyze and evaluate the efficacy of single-port thoracoscopic segmentectomy for non-small cell lung cancer patients, and its impact on pain mediator levels and short-term prognosis. **Methods** From January 2022 to June 2025, the Department of Thoracic Surgery at the First Affiliated Hospital of Hebei North University enrolled 98 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) as study subjects. These patients were divided into a study group (54 patients) and a conventional group (44 patients) based on their treatment modalities. The conventional group underwent conventional three-port thoracoscopic segmentectomy, while the study group underwent single-port thoracoscopic segmentectomy. The two groups were compared in terms of surgical outcomes, pain levels, pulmonary function, VAS and 6MWT scores, MMSE scores, complications, and short-term prognosis. **Results** In the postoperative study group, intraoperative blood loss, drainage volume, and levels of Cor, PGE₂, NE, NPY, SP, SCC-Ag, CYFRA21-1, CEA, and CA50, as well as VAS scores, were all significantly lower than those in the conventional group ($t=6.648, 9.457, 7.073, 5.363, 2.792, 3.199, 3.160, 6.253, 6.339, 3.057, 2.295, 4.850$; all $P<0.05$). The time to extubation, operative time, the levels of DLco, 5-HT, MVV, FVC, and FEV₁, as well as

the 6MWT and MMSE scores, were all significantly higher in the study group than in the conventional group ($t=5.463, 4.724, 4.420, 4.118, 5.333, 2.602, 6.760$; all $P<0.05$). The overall incidence of complications in the conventional group was 25.00% (11/44), which was significantly higher than that in the study group (7.41%, 4/54) ($\chi^2=5.789, P=0.016$). The recurrence rate and distant metastasis rate in the conventional group were 6.82% (3/44) and 9.09% (4/44), respectively, while those in the study group were 1.85% (1/54) and 3.70% (2/54). The differences between the two groups were not statistically significant ($\chi^2=0.522, P=0.470$; $\chi^2=0.466, P=0.495$). No deaths were observed in either group. **Conclusion** Single-port thoracoscopic segmentectomy demonstrates favorable therapeutic outcomes in patients with non-small cell lung cancer. It can reduce damage to lung function and surgical trauma, lower levels of pain mediators, and improve early cognitive impairment, facilitating faster postoperative recovery for patients. Moreover, the risk of complications did not increase significantly, making it safe and feasible.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Single-port thoracoscopic segmentectomy; Pain mediator levels; Short-term prognosis; Therapeutic effect

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 主要发生在支气管黏膜或肺泡上皮, 约占所有肺癌的 80% 以上, 具有极强的转移性与侵袭性, 易引起呼吸困难、发热、胸痛、痰中带血等症状, 延误治疗易进展至晚期, 严重威胁患者生命及预后^[1-2]。临床上, NSCLC 以手术治疗为主。胸腔镜手术因创伤小、恢复快等优势, 已成为主流术式, 相比传统开胸手术, 其术中视野清晰, 利于肿瘤精准定位并实现彻底清除。单孔胸腔镜术既可减少胸壁损伤, 又能彻底清除肿瘤。肺段切除术属于保守术式, 仅需切除肿瘤所在的肺组织, 损伤较小, 患者恢复较快^[3-4]。既往研究表明, 与传统的肺叶切除术相比, 经单孔胸腔镜肺段切除术能明显减轻创伤反应, 维持肺功能, 降低术后复发和转移的风险^[5-6]。然而, 目前关于单孔胸腔镜下肺段切除术治疗 NSCLC 的疗效对比研究较为少见。基于此, 本研究旨在分析单孔胸腔镜下肺段切除术治疗 NSCLC 患者的疗效, 并探讨其对疼痛介质水平及短期预后的影响, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2022 年 1 月—2025 年 6 月河北北方学院附属第一医院胸外科收治的 NSCLC 患者 98 例作为研究对象, 并按照不同的治疗方式分为单孔组 54 例和三孔组 44 例。2 组临床资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (2025 伦审第 47 号), 患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①术前经病理检查诊断为 NSCLC 患者, 符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2022 版)》^[7]; ②临床资料完整, 术前无手术禁忌证, 未行靶向或放化疗治疗; ③患者依从性较好。(2) 排除标准: ①合并肺气肿、胸腔积液、肺炎等, 或存在认知功能障碍、精神疾病者; ②心、肝、肾等功能严重受损或凝血功能异常者; ③既往有肺部外伤史或肺部

表 1 三孔组与单孔组 NSCLC 患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between patients in the conventional group and the study group

项 目	三孔组 (<i>n</i> = 44)	单孔组 (<i>n</i> = 54)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男 [例 (%)]	25 (56.82)	30 (55.56)	0.051	0.821
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	59.95 $\pm$ 5.38	60.48 $\pm$ 5.49	0.480	0.633
糖尿病 [例 (%)]	14 (31.82)	18 (33.33)	0.025	0.874
高血压 [例 (%)]	16 (36.36)	19 (35.19)	0.015	0.904
饮酒史 [例 (%)]	18 (40.91)	20 (37.04)	0.153	0.696
吸烟史 [例 (%)]	20 (45.45)	22 (40.74)	0.220	0.639
家族遗传史 [例 (%)]	9 (20.45)	12 (22.22)	0.045	0.832
肿瘤直径 ($\bar{x}\pm s$, cm)	1.31 $\pm$ 0.29	1.28 $\pm$ 0.27	0.529	0.598
病理类型 [例 (%)]	腺癌 19 (43.18)	24 (44.44)	0.055	0.973
	鳞癌 11 (25.00)	14 (25.93)		
	腺鳞癌 14 (31.82)	16 (29.63)		
临床分期 [例 (%)]	I 期 7 (15.91)	12 (22.22)	0.622	0.733
	II a 期 17 (38.64)	19 (35.19)		
	II b 期 20 (45.45)	23 (42.59)		

手术史者; ④存在无法耐受手术或手术禁忌证。

1.3 治疗方法 2 组患者均取健侧卧位 (上臂外展 90°), 行双腔气管插管+静脉吸入复合全身麻醉, 术中健侧单肺通气、患侧肺塌陷, 具体手术方式如下。(1) 三孔组采用常规三孔胸腔镜下肺段切除术: 术前经影像技术定位病变部位, 术中再次确认, 共设 3 个切口: 腋前线与腋中线第 4 肋间作 4 cm 主操作孔 (置硅胶保护套), 腋中线与腋后线第 7 肋间作 1.5 cm 观察孔 (插导管探查病灶部位), 腋后线第 5 肋间作 1.5 cm 副操作孔, 由此进行肺段切除和纵隔淋巴结清扫。(2) 单孔组采用单孔胸腔镜下肺段切除术: 在精准定位系统及高清胸腔镜辅助下, 仅设 2 个切口: 腋前线与腋中线之间第 4 肋间作 3~5 cm 操作孔 (置保护套), 于腋中线第 7 肋间作 1 cm 观察孔 (置 Trocar); 置入胸腔镜探查后, 结合术前定位明确结节部位; 再采用 Endo-GIA 钳夹, 将支气管与肺动脉、肺静脉分别切断, 顺序为肺

动脉或支气管-支气管或肺静脉-肺动脉,上述结构处理完成后,间断平面识别并分离,在高清胸腔镜的引导下仔细分离并切除受累肺段。切除肺段时,内前基底段、前段、后段(除外尖段)等靠周边肺段,通常需要切开肺裂并依照解剖结构进行手术操作,同时保留周围健康组织。通过精准定位系统与高清胸腔镜对其中右侧行第2、3、4R、7、9、10、11组、左侧行第4L、5、6、7、9、10、11组淋巴结仔细清扫,术后放置胸腔引流管。2组术后3d予抗感染处理,并依据患者实际状况于3~5d拔除引流管。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 肺功能检测:术前及术后3个月,使用BH-AX-MAPG型肺功能检测仪(广州红象医疗科技有限公司)检测2组患者手术前后最大通气量(MVV)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、一氧化碳弥散量(DLco)水平。

1.4.2 应激反应指标、疼痛介质及肿瘤标志物水平检测:术后3d采集患者清晨空腹肘静脉血5ml。采用酶联免疫吸附法测量血清前列腺素E2(PGE2)、神经肽Y(NPY)、皮质醇(Cor)、去甲肾上腺素(NE)、P物质(SP)、5-羟色胺(5-HT)水平,PGE2、NPY试剂盒购自上海蓝基生物科技有限公司,Cor、NE试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司,SP、5-HT试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司。全自动化学发光免疫分析仪(北京盛鸿程科技有限公司生产,型号CL-9000i vet)检测血浆癌胚抗原(CEA)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)、糖类抗原50(CA50)水平,CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1试剂盒均购自深圳迈瑞科技有限公司,CA50试剂盒购自迪瑞医疗科技股份有限公司。

1.4.3 生活质量相关评估指标检测:分别记录患者术前、术后7d6min步行试验(6MWT)距离、简易精神状态检查量表(MMSE)、视觉模拟评分法(VAS)评分。(1)6MWT:以6MWT评估患者有氧能力和耐力,测量患者在6min内可在平坦坚硬的表面上行走的距离。(2)认知功能:采用MMSE量表评分,包含11个问题,5个

维度(注意力与计算力5分,回忆能力3分,语言能力9分,定向力10分,记忆力3分),总分30分,<27分为认知功能障碍,分值越低则认知功能障碍程度越重^[8]。(3)VAS评分评估患者疼痛情况,画水平线10cm,按0~10顺序标记数字,10分为严重疼痛,0分为无疼痛^[9]。

1.4.4 术后并发症及短期预后情况:记录并发症发生情况,包括肺部感染、心房颤动、肺不张、低氧综合征和持续液气胸等。患者出院后每月进行电话或门诊随访,随访截至2026年1月,其中无失访病例,统计患者生存情况,以患者术后肺癌复发、病死、远处转移为随访终点。

1.5 统计学方法 采用SPSS 25.0软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组手术状况比较 单孔组术中出血量、引流量均低于三孔组,拔管时间、手术时间长于三孔组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表2。

2.2 2组手术前后肺功能指标比较 术前,2组患者肺功能指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后3个月,2组DLco、MVV、FEV₁、FVC水平均升高,且单孔组均高于三孔组($P<0.01$),见表3。

2.3 2组手术前后应激反应指标比较 术前,2组患者应激反应指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后3d,2组Cor、PGE2、NE均升高,单孔组应激反应指标升高幅度低于三孔组($P<0.01$),见表4。

2.4 2组手术前后疼痛介质水平比较 术前,2组患者疼痛介质水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后3d,单孔组NPY、SP水平低于三孔组,5-HT水平高于三孔组,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表5。

2.5 2组手术前后肿瘤标志物水平比较 术前,2组患者肿瘤标志物比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后3d,2组SCC-Ag、CYFRA21-1、CEA、CA50水平均下降,且单孔组患者下降幅度大于三孔组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表6。

表2 三孔组与单孔组 NSCLC 患者手术状况比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of surgical outcomes between the conventional group and the study group						
组 别	例数	拔管时间(d)	术中出血量(ml)	手术时间(min)	清扫淋巴结数(枚)	引流量(ml)
三孔组	44	4.49±0.48	128.50±12.37	126.70±12.75	17.42±1.42	318.66±17.40
单孔组	54	4.79±0.59	105.48±10.36	148.31±18.22	17.69±1.49	285.79±16.88
t 值		2.718	10.027	6.648	0.911	9.457
P 值		0.008	<0.001	<0.001	0.365	<0.001

表 4 三孔组与单孔组 NSCLC 患者手术前后应激反应指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of stress response indicators between the conventional group and the study group

组 别	时间	Cor(mg/L)	PGE2(ng/L)	NE(ng/L)
三孔组 (n=44)	术前	10.48±1.25	106.30±12.28	56.09±5.12
	术后	16.22±2.13	177.30±14.11	163.92±25.28
单孔组 (n=54)	术前	10.16±1.29	106.11±12.21	56.26±5.19
	术后	13.39±1.83	162.54±13.08	149.88±24.33
t/P 三孔组内值		15.417/<0.001	25.178/<0.001	27.731/<0.001
t/P 单孔组内值		9.569/<0.001	20.919/<0.001	24.963/<0.001
t/P 治后组间值		7.073/<0.001	5.363/<0.001	2.792/0.006

表 5 三孔组与单孔组 NSCLC 患者疼痛介质水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.5 Comparison of pain mediator levels between the control group and the study group

组 别	时间	NPY(pg/L)	5-HT(pmol/L)	SP(g/ml)
三孔组 (n=44)	术前	178.39±20.18	0.72±0.14	12.37±2.35
	术后	234.88±20.27	1.02±0.16	18.26±2.55
单孔组 (n=54)	术前	180.51±20.25	0.69±0.13	12.49±2.40
	术后	221.90±19.73	1.19±0.19	16.70±2.33
t/P 三孔组内值		13.101/<0.001	9.360/<0.001	11.267/<0.001
t/P 单孔组内值		9.711/<0.001	14.407/<0.001	8.349/<0.001
t/P 治后组间值		3.199/<0.001	4.724/<0.001	3.160/<0.001

表 3 三孔组与单孔组 NSCLC 患者手术前后肺功能指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of pulmonary function parameters between the conventional group and the study group

组 别	时间	DLco(%)	MVV(L/min)	FEV ₁ (L)	FVC(L)
三孔组 (n=44)	术前	81.31±4.29	77.74±6.90	1.21±0.29	2.89±0.27
	术后	74.35±3.19	67.80±4.69	2.18±0.42	2.08±0.18
单孔组 (n=54)	术前	81.47±4.33	78.05±6.73	1.17±0.27	2.94±0.29
	术后	78.02±3.40	72.07±4.81	1.73±0.37	2.24±0.20
t/P 三孔组内值		8.636/<0.001	7.903/<0.001	12.607/<0.001	16.558/<0.001
t/P 单孔组内值		5.785/<0.001	4.671/<0.001	8.110/<0.001	4.370/<0.001
t/P 治后组间值		5.463/<0.001	4.420/<0.001	5.333/<0.001	4.118/<0.001

表 6 三孔组与单孔组 NSCLC 患者手术前后肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.6 Comparison of tumor marker levels between patients in the conventional group and the study group

组 别	时间	SCC-Ag(ng/L)	CYFRA21-1(μg/L)	CEA(μg/L)	CA50(U/ml)
三孔组 (n=44)	术前	2.93±0.79	5.42±0.58	24.69±6.11	27.85±5.03
	术后	1.93±0.32	2.79±0.48	11.19±3.13	13.30±3.60
单孔组 (n=54)	术前	3.19±0.84	5.31±0.62	25.13±6.18	28.30±5.09
	术后	1.57±0.25	2.22±0.41	9.47±2.44	11.70±3.29
t/P 三孔组内值		7.782/<0.001	23.172/<0.001	13.044/<0.001	15.603/<0.001
t/P 单孔组内值		13.583/<0.001	30.549/<0.001	17.320/<0.001	20.127/<0.001
t/P 治后组间值		6.253/<0.001	6.339/<0.001	3.057/0.003	2.295/0.024

表 8 三孔组与单孔组 NSCLC 患者并发症比较 [例(%)]

Tab.8 Comparison of complications between the conventional group and the study group

组 别	例数	肺部感染	心房颤动	肺不张	低氧综合征	持续液气胸	总发生率(%)
三孔组	44	3(6.82)	2(4.55)	2(4.55)	2(4.55)	2(4.55)	25.00
单孔组	54	1(1.85)	1(1.85)	1(1.85)	0	1(1.85)	7.41

2.6 2 组手术前后生活质量相关指标比较 术前,2 组患者生活质量相关指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后 7 d,2 组 6MWT、MMSE 评分较术前上升,VAS 评分降低($P<0.05$),且术后单孔组升高/降低幅度大于三孔组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 7。

表 7 三孔组与单孔组 NSCLC 患者手术前后 6MWT、MMSE、VAS 评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.7 Comparison of 6MWT, MMSE, and VAS scores between the conventional group and the study group

组 别	时间	6MWT(m)	MMSE 评分(分)	VAS 评分(分)
三孔组 (n=44)	术前	542.11±41.08	28.14±2.09	4.82±1.16
	术后	506.33±42.70	21.72±2.26	3.85±0.82
单孔组 (n=54)	术前	541.79±40.85	28.30±2.04	4.46±1.13
	术后	529.01±43.10	24.77±2.19	3.09±0.73
t/P 三孔组内值		4.006/<0.001	13.834/<0.001	4.529/<0.001
t/P 单孔组内值		1.582/0.117	8.667/<0.001	7.484/<0.001
t/P 治后组间值		2.602/0.011	6.760/<0.001	4.850/<0.001

2.7 2 组手术并发症比较 三孔组并发症总发生率为 25.00%(11/44),高于单孔组的 7.41%(4/54),差异有统计学意义($\chi^2/P=5.789/0.016$),见表 8。

2.8 2 组术后短期预后情况比较 经过术后随访,三孔组 NSCLC 复发率、远处转移率分别为 6.82% (3/44)、9.09% (4/44),单孔组分别为 1.85% (1/54)、3.70% (2/54),2 组比较差异均无统计学意义($\chi^2/P=0.522/0.470,0.466/0.495$),2 组均未见病死患者。

3 讨论

NSCLC 发病机制十分复杂,与大气污染、不良生活习惯、遗传因素等密切相关,及时有效的治疗是提高其预后的关键,该病治疗关键在于早发现、及时手术切除,早期治疗通常比晚期治疗更为温和,侵袭性低,能最大程度保护肺功能,减少术后并发症风险,维持良好的生活质量,因此早期诊断与治疗有利于降低医疗成本,减轻患者治疗负担^[10-11]。此外,手术操作可对 NSCLC 患者机体产生创伤应激,导致术中交感神经兴奋,诱发应激反应,造成过度氧化应激的核心为抗氧化/氧化紊乱,影响患者术后康复;并且手术治疗会切除一些正常肺组织,不可避免造成术后肺功能低下^[12-13]。本研究中 2 组患者应激指标、肺功能及运动功能变化差异,可能是由于 2 种胸腔镜术式的创伤程度、解剖保护理念的本质不同,单孔胸腔镜下肺段切除术可减少术中出血量,引流管留置时间缩短,手术状况指标改善优于常规三孔胸腔镜下肺段切除术治疗,而单孔胸腔镜下肺段切除术对肺功能的保护效应更显著,对其应激反应影响较小,可改善运动功能。这一研究与付毅等^[14]研究结果相似,后者发现单孔胸腔镜下肺段切除术疗效显著,可减少术中出血量与引流量,还能够改善患者术后肺功能,减少并发症发生,安全性较高。但本研究进一步聚焦应激介质水平及运动功能变化,补充了该术式对机体应激反应的调控机制,明确了切口损伤减小可缓解术后应激反应,保护肺功能,弥补了既往研究中对术式机制分析不够深入的不足。分析原因可能为,常规三孔胸腔镜术式的副操作孔切口对呼吸肌如背阔肌造成损伤,容易损伤血管和神经,促使并发症发生;单孔视野更贴近靶区,可形成稳定“操作三角”,解剖层次清晰,有利于精准分离与保留正常肺段结构,减少不必要的肺组织挫伤,有利于保存较多的正常肺组织,更有利于保护肺功能,减轻手术对肺功能的直接损害,有助于患者术后肺功能的迅速恢复;胸壁创伤减小可降低术后呼吸疼痛,提升患者主动咳嗽与深呼吸配合度,减少肺不张、通气不足等继发性肺功能损伤,并对患者应激反应影响较轻,有助于缩短患者恢复时间,这与临床多数研究中单孔胸腔镜下肺段切除术应激反应较轻的结论一致^[15-17]。因此单孔胸腔镜下肺段切除术可在一定程度上缓解应激反应,改善肺

功能,具有良好的应用价值,为临床应用提供了更具体的理论支撑。

手术创伤会对机体造成伤害,致使机体出现疼痛状况,疼痛介质包含 NPY、5-HT、SP 等,其中 NPY 在神经损伤过程中呈高水平,通过阻断 NPY 可以缓解病理性神经痛;SP 可提高伤害性感觉神经元的活动程度,增加谷氨酸的分泌,加速痛觉信号传导至中枢;5-HT 水平变化与机体疼痛程度有关联,是参与疼痛发生、加重的常见疼痛因子^[18-19]。另有研究显示^[20-21],CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 等肿瘤标志物水平表达增高可能与肿瘤范围、恶性程度有关,而单孔胸腔镜肺段切除术既能降低肿瘤标志物水平,还可以有效去除肿瘤病灶,暗示较小的转移风险与较低的肿瘤负荷,这是由于单孔胸腔镜肺段切除术具备准确切除肿瘤的能力,更易实现切除全肿瘤,降低短期预后风险。本研究显示,单孔组 NPY、SP、肿瘤标志物水平更低,5-HT 水平更高,且 VAS 评分显著降低,证实单孔术式可从分子层面减轻术后疼痛,单孔胸腔镜可实现与三孔相当甚至更优的病灶清除效果,证实了单孔胸腔镜下肺段切除术能够较为灵活地转换,便于手术操作,可明显降低手术创伤与疼痛程度,改善血清肿瘤标志物与疼痛介质水平,促进患者术后恢复,减少并发症,提升患者短期预后表现。这一研究与伍治强等^[22]研究相似,其发现在术后疼痛程度方面,老年 NSCLC 患者采用单孔胸腔镜下行肺段切除术有较高的可行性与安全性,其恢复快、创伤小、术后疼痛轻,原因可能是单孔术式切口集中、肌肉剥离少,对肋间神经干扰轻微,可抑制疼痛介质过度表达,故有利于减少疼痛应激反应,缓解患者术后疼痛,同时单孔配合高清胸腔镜与精准定位系统,术野无多切口干扰,肿瘤定位与淋巴结清扫更连贯彻底,可最大程度降低微残留风险,此外,还可能对认知功能影响较轻,减少并发症风险,促进术后恢复。而常规三孔术式多切口对肋间神经的压迫与损伤更显著,促使 NPY、SP 大量释放,强化痛觉传导,并且在多切口带来创伤应激的同时还可能因为视野调整频繁造成肿瘤清除不彻底,无法有效降低肿瘤负荷,致使肿瘤标志物水平居高不下,同时创伤应激还可能对认知功能产生负面影响,导致 MMSE 评分降低,并发症发生率升高。因此接受单孔胸腔镜下肺段切除术创伤更小、恢复更快,有利于患者术后康复。

4 结论

综上所述,NSCLC 患者接受单孔胸腔镜下肺段切除术临床疗效明显改善,安全性可控,具有减少术中出血的优势,术后疼痛更轻,改善早期认知功能障碍,有

利于患者术后更快恢复,临床上可考虑选择。但本研究也存在局限性,首先,样本来源单一,样本量小,后续研究可以进一步扩大样本、多中心验证结果的可重复性;其次,随访时间较短,从而影响了预后数据的可靠性,因此后续可将随访时间延长,提供更有力的见解,未来仍需克服以上局限,开展深入探究,以获得更为精确和可靠的结果。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王贵刚:试验设计,数据分析,统计分析,论文撰写;董跃华:数据分析,统计分析,论文修改;魏玉磊:试验操作,数据采集,论文修改;杜晖:试验设计,论文修改;杨燕君:试验操作,数据采集与分析,论文撰写与修改,研究指导

参考文献

- [1] Howington J, Souter LH, Arenberg D, et al. Management of patients with early-stage non-small cell lung cancer: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline[J]. Chest, 2025, 168 (3): 810-827. DOI: 10.1016/j.chest.2025.06.023.
- [2] Zheng Y, Sadée C, Ozawa M, et al. Single-cell multimodal analysis reveals tumor microenvironment predictive of treatment response in non-small cell lung cancer[J]. Sci Adv, 2025, 11(21): 2151. DOI: 10.1126/sciadv.adu2151.
- [3] Chen H, Yuan W, Wu Z, et al. Application of preoperative three-dimensional reconstruction in single-port video-assisted thoracoscopic complex segmentectomy: A propensity matching analysis[J]. World J Surg Oncol, 2025, 23 (1): 349. DOI: 10.1186/s12957-025-03969-x.
- [4] 陈涛, 华军, 李向成, 等. 两种不同胸腔镜手术治疗非小细胞肺癌对术中出血量及肺功能的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2025, 53(8): 986-990. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2025.08.014.
- [5] Guo X, Liu D, Shao Z, et al. Safety, efficacy, and postoperative pulmonary function recovery of uniportal and multiportal thoracoscopic lung segmentectomy[J]. J Thorac Dis, 2025, 17(5): 3118-3127. DOI: 10.1186/s12957-025-03969-x.
- [6] Gioutsos K, Rieder O, Galanis M, et al. Risk factors for prolonged air leak after uniportal anatomical segmentectomy? [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2025, 67(3): 30. DOI: 10.1093/ejcts/ezaf030.
- [7] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(23): 1706-1740. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220413-00795.
- [8] 龚海鹏, 王飞. 右美托咪定复合罗哌卡因行竖脊肌平面阻滞对胸腔镜肺癌手术患者镇痛效果、炎症应激及认知功能的影响[J]. 河北医科大学学报, 2024, 45(11): 1289-1294. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2024.11.009.
- [9] 徐涑坤, 季伟, 张家玮, 等. 胸腔镜肺段切除术与胸腔镜肺楔形切除术对老年早期非小细胞肺癌患者术后早期恢复及短期预后的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2025, 24(19): 2039-2043. DOI:

- 10.3969/j.issn.1671-4695.2025.19.007.
- [10] Huang Q, Li Y, Huang Y, et al. Advances in molecular pathology and therapy of non-small cell lung cancer [J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10 (1): 186. DOI: 10.1038/s41392-025-02243-6.
- [11] 余俊杰, 陈宝钧, 程晶, 等. 胸腔镜下肺段或肺叶切除术对老年非小细胞肺癌患者肺功能及血气指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44 (14): 3362-3366. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2024.14.009.
- [12] 李文彬, 杨兵, 王鑫洋. 3D 重建技术联合肺段切除对非小细胞肺癌患者肿瘤标志物、炎症反应及肺功能的影响[J]. 中国临床解剖学杂志, 2025, 43 (4): 471-477. DOI: 10.13418/j.issn.1001-165x.2025.4.18.
- [13] 姜振林. 肺楔形切除术治疗非小细胞肺癌对患者预后的影响[J/OL]. 现代医学与健康研究: 电子版, 2025, 9(15): 4-6. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2025.15.002.
- [14] 付毅, 廉政君, 拜都如拉·艾尼吐, 等. 单孔胸腔镜下肺段及肺叶切除术治疗早期肺癌的临床效果[J]. 保健医学研究与实践, 2024, 21(1): 60-64. DOI: 10.11986/j.issn.1673-873X.2024.01.10.
- [15] 任瑞华, 冯凯, 刘天伟. 单孔胸腔镜肺叶切除术与肺段切除术治疗早期肺癌的疗效对比研究[J]. 腹腔镜外科杂志, 2025, 30 (10): 721-725. DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2025.10.721.
- [16] 李晓亮, 樊立茂, 郭朝卫, 等. 单孔胸腔镜下肺段切除与肺亚段切除治疗早期非小细胞肺癌的疗效分析[J/OL]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2023, 16(6): 845-848. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2023.06.022.
- [17] 戴洋洋, 孙诗亮. 单孔胸腔镜下肺段切除手术对早期非小细胞肺癌患者肺功能及术后并发症的影响[J]. 系统医学, 2024, 9 (22): 20-24. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2024.22.020.
- [18] 陈丽萍, 陶璟. 不同方案胸腔镜手术治疗自发性气胸疗效及对应激反应、疼痛介质影响[J]. 创伤与急危重病医学, 2023, 11(4): 263-266. DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2023.04.11.
- [19] 石勇, 余永康, 崔辉, 等. 单孔胸腔镜肺段切除术对非小细胞肺癌患者围手术期指标及肺功能的影响[J]. 腹腔镜外科杂志, 2025, 30 (11): 845-849. DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2025.11.845.
- [20] 奚雷, 侍烨, 崔伟明, 等. 单孔胸腔镜肺段切除术治疗早期 NSCLC 患者肺功能及无瘤生存期的影响[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2023, 20 (6): 108-112. DOI: 10.3969/j.issn.1673-016X.2023.06.019.
- [21] 田中雨, 苏浩然, 宋璇, 等. 基于动态对比增强 MRI 参数预测模型在非小细胞肺癌淋巴结转移预测中的应用价值[J]. 疑难病杂志, 2025, 24 (5): 575-579. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.05.011.
- [22] 伍治强, 危永强, 万虹利, 等. 单孔胸腔镜手术在老年非小细胞肺癌中的应用[J]. 局解手术学杂志, 2024, 33 (12): 1089-1092. DOI: 10.11659/jjssx.08E023084.

(收稿日期: 2026-02-02)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.016

论著 · 临床

甲状腺乳头状癌中 KDM1A、POSTN 表达与肿瘤干性基因的相关性及临床意义

王嵘嵘, 王光庆, 肖大树, 朱楠, 汤淑婷



基金项目: 安徽省高校自然科学基金项目(2022AH040106)

作者单位: 238000 合肥, 安徽医科大学附属巢湖医院病理科(王嵘嵘、肖大树、朱楠、汤淑婷), 甲乳外科(王光庆)

通信作者: 肖大树, E-mail: xdsh2623987@163.com

【摘要】目的 研究甲状腺乳头状癌(PTC)中赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1(KDM1A)、骨膜蛋白(POSTN)表达与肿瘤干性基因的相关性及临床意义。**方法** 选取 2018 年 1 月—2019 年 2 月安徽医科大学附属巢湖医院甲乳外科诊治的 PTC 患者 98 例为研究对象。采用实时荧光定量 PCR 检测 KDM1A、POSTN mRNA 和肿瘤干性基因[八聚体结合转录因子 4(OCT4)、性别决定区 Y 框蛋白 2(SOX2)、NANOG]mRNA 表达;免疫组化法检测 KDM1A 蛋白、POSTN 蛋白表达;Pearson 相关分析 KDM1A、POSTN mRNA 与 OCT4、SOX2、NANOG mRNA 的相关性;采用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析 PTC 患者预后不良的影响因素。**结果** PTC 患者癌组织 KDM1A、POSTN mRNA 及干性相关基因 OCT4、SOX2、NANOG mRNA 相对表达量均高于癌旁组织($t/P=42.906/<0.001$, $33.516/<0.001$, $36.439/<0.001$, $36.146/<0.001$, $35.229/<0.001$);PTC 患者癌组织中 KDM1A、POSTN mRNA 与 OCT4、SOX2、NANOG mRNA 表达均呈正相关($r/P=0.722/<0.001$, $0.683/<0.001$, $0.701/<0.001$, $0.654/<0.001$, $0.721/<0.001$, $0.767/<0.001$);癌组织 KDM1A、POSTN 蛋白阳性率高于癌旁组织($\chi^2/P=70.618/<0.001$, $71.753/<0.001$);TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移的 PTC 患者 KDM1A、POSTN 蛋白阳性率高于 TNM 分期 I~II 期、无淋巴结转移者($\chi^2/P=15.938/<0.001$, $8.284/0.004$, $10.542/0.001$, $9.503/0.002$);KDM1A 阳性患者 5 年无进展生存率(PFS)低于阴性患者(Log-Rank $\chi^2=4.160$, $P=0.013$), POSTN 阳性患者 5 年 PFS 低于阴性患者(Log-Rank $\chi^2=3.864$, $P=0.041$);TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移、KDM1A 阳性、POSTN 阳性是 PTC 患者预后不良的独立危险因素[OR(95%CI)=1.706(1.208~2.408)、1.511(1.122~2.036)、1.442(1.113~1.868)、1.449(1.152~1.823)]。**结论** PTC 患者癌组织中 KDM1A、POSTN mRNA 和蛋白表达均明显升高,与肿瘤干性基因表达呈正相关,是评估 PTC 预后的新指标。

【关键词】 甲状腺乳头状癌;赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1;骨膜蛋白;肿瘤干性基因;预后**【中图分类号】** R736.1**【文献标识码】** A

The expression of KDM1A, POSTN in thyroid carcinoma and their correlation with tumor stem genes and clinical significance Wang Rongrong*, Wang Guangqing, Xiao Dashu, Zhu Nan, Tang Shuting. * Department of Pathology, Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anhui, Hefei 238000, China

Funding program: Natural Science Research Project of Universities in Anhui Province (2022AH040106)

Corresponding author: Xiao Dashu, E-mail: xdsh2623987@163.com

【Abstract】 Objective To study the expression of lysine demethylase 1A (KDM1A) and periostin (POSTN) in papillary thyroid carcinoma (PTC) and their correlation with tumor stemness genes and clinical significance. **Methods** From January 2018 to February 2019, 98 patients with PTC were diagnosed and treated in the Department of Thyroid and Breast Surgery, Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University. Quantitative real-time PCR was used to detect the expression of KDM1A mRNA, POSTN mRNA, and tumor stemness genes [octamer-binding transcription factor 4 (OCT4) mRNA, sex-determining region Y-box protein 2 (SOX2) mRNA, and NANOG mRNA]. The expression of KDM1A and POSTN proteins was detected by immunohistochemistry. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between KDM1A mRNA, POSTN mRNA and OCT4 mRNA, SOX2 mRNA, NANOG mRNA. Kaplan-Meier survival analysis and multivariate Cox regression were used to evaluate the prognostic significance of KDM1A and POSTN protein expression in PTC patients. **Results** The expression levels of KDM1A mRNA, POSTN mRNA, OCT4 mRNA, SOX2 mRNA, and NANOG mRNA in PTC cancer tissues were significantly higher than those in adjacent normal tissues ($t/P=42.906/<0.001$,

33.516/<0.001, 36.439/<0.001, 36.146/<0.001, 35.229/<0.001). KDM1A mRNA and POSTN mRNA were positively correlated with OCT4 mRNA, SOX2 mRNA, and NANOG mRNA expression in PTC ($r=0.722/<0.001$, $0.683/<0.001$, $0.701/<0.001$; $0.654/<0.001$, $0.721/<0.001$, $0.767/<0.001$). The positive rates of KDM1A and POSTN in TNM stage III - IV and lymph node metastasis were significantly higher than those in stage I - II and without lymph node metastasis ($\chi^2/P=15.938/<0.001$, $8.284/0.004$, $10.542/0.001$, $9.503/0.002$). The 5-year progression-free survival (PFS) rate of KDM1A-positive patients was significantly lower than that of KDM1A-negative patients [64.52% (40/62) vs. 88.89% (32/36)] (Log-rank $\chi^2=4.160$, $P=0.013$). The 5-year PFS rate of POSTN-positive patients was significantly lower than that of POSTN-negative patients [65.63% (42/64) vs. 88.24% (30/34)] (Log-rank $\chi^2=3.864$, $P=0.041$). TNM stage III - IV, lymph node metastasis, high KDM1A, and high POSTN were independent risk factors for poor prognosis of PTC [OR(95% CI)=1.706 (1.208-2.408), 1.511 (1.122-2.036), 1.442 (1.113-1.868), 1.449 (1.152-1.823)]. **Conclusion** The expression of KDM1A and POSTN mRNA and protein is significantly increased in PTC, which is positively correlated with the expression of tumor stemness genes, and they are novel indicators for evaluating the prognosis of PTC.

【Key words】 Papillary thyroid carcinoma; Lysine-specific histone demethylase 1A ; Periostin; Tumor stemness genes; Prognosis

2020 年全球新发甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid cancer, PTC) 病例 58.6 万例, 占全球新发癌症总例数的 3.0%^[1]。手术治疗是 PTC 治疗的主要方案, 但不同 PTC 患者的预后存在差异^[2]。赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1 (lysine specific histone demethylase 1A, KDM1A) 含有胺氧化酶结构域, 能特异性地去除组蛋白 H3 第 4 位和第 9 位赖氨酸的一甲基化和二甲基化修饰^[3]。研究表明, KDM1A 在前列腺癌、乳腺癌等肿瘤中表达升高, 参与调节肿瘤增殖、侵袭及转移, 影响肿瘤发生发展过程^[4-5]。骨膜蛋白 (periostin, POSTN) 是一种基质细胞蛋白, 主要存在于细胞外基质中, 发挥着粘连调节因子的作用^[6]。有研究报道, POSTN 在结直肠癌、卵巢癌等多种癌症中表达上调, 通过重塑肿瘤微环境, 促进肿瘤细胞的增殖及转移^[7-8]。肿瘤干细胞特性使肿瘤细胞具有自我更新及无限分裂的能力, 在 PTC 进展、复发、转移及化疗耐药中发挥着重要作用^[9]。目前 PTC 中 KDM1A、POSTN 表达与肿瘤干性基因的相关性及临床意义尚不清楚。本研究通过检测 PTC 中 KDM1A、POSTN 的表达, 探讨两者与肿瘤干性基因的相关性及预后价值, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 1 月—2019 年 2 月安徽医科大学附属巢湖医院甲乳外科诊治的 PTC 患者 98 例为研究对象, 男 20 例, 女 78 例, 年龄 25~79 (56.62±7.28) 岁; 病程 4~62 (20.12±5.26) d; 均无明显诱因; 高血压史 14 例, 糖尿病史 9 例; 饮酒史 20 例, 吸烟史 16 例; 均无明显家族遗传史; 肿瘤直径 ≤4 cm 44 例, >4 cm 54 例; TNM 分期: I~II 期 56 例, III~IV 期 42 例; 高中分化 62 例, 低分化 36 例; 淋巴结转移 31 例。本研究已获得医院伦理委员会批准 (2018031), 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初次行手术治疗 (甲状腺全切或次全切术), 术后病理证实为 PTC; ②年龄>18 岁; ③术前未接受任何抗肿瘤治疗。(2) 排除标准: ①合并严重心肺疾病; ②合并其他器官肿瘤; ③不能完成随访。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 实时荧光定量 PCR 检测 KDM1A、POSTN 和肿瘤干性基因 mRNA 表达: 取 PTC 患者癌组织和癌旁组织各约 50 mg, 于液氮中研磨, 离心留取上清液。Trizol 法提取总 RNA, 将总 RNA 逆转录为 cDNA (试剂盒购自北京全式金公司, 货号 AT311-02)。按照 PerfectStart™ Green qPCR SuperMix (北京全式金公司, 货号 AQ601) 说明进行实时荧光定量 PCR 反应。反应体系: 2×qPCR master mix 10 μl, Forward/Reverse Primer 0.5 μl, DNA 模板 2 μl, ROX Reference Dye 1 μl, RNase-free Water 6 μl。上机程序: 95℃ 预变性 5 min, 1 个循环; 95℃ 60 s, 60℃ 34 s, 70℃ 34 s, 共计 40 个循环。以 GAPDH 为内参基因, 采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 KDM1A、POSTN mRNA 和肿瘤干性基因 [八聚体结合转录因子 4 (OCT4)、性别决定区 Y 框蛋白 2 (SOX2)、NANOG] mRNA 相对表达量, 引物序列见表 1。

1.3.2 免疫组化法检测 KDM1A、POSTN 蛋白表达: 取病理科保存的 PTC 患者癌组织和癌旁组织石蜡切片。按照免疫组化染色试剂盒 (北京索莱宝生物科技公司, 货号 SP0041) 和 DAB 显色试剂盒 (北京索莱宝生物科技公司, 货号 DA1010) 说明进行免疫组化染色。KDM1A、POSTN 抗体购自美国 abcam 公司, 货号 ab31954、ab315104。使用 3D HISTECH 明场扫片机 (3D HISTECH 公司) 扫描免疫组化染色切片, 对免疫

组织化学染色的反应进行半定量评分。阳性细胞面积评分:0~<10%为0分,10%~<25%为1分,25%~<50%为2分,≥50%为3分。染色程度评分:淡黄色染色为1分,黄褐色为2分,棕褐色为3分。2项乘积得分<2分定义为蛋白阴性表达,≥2分定义为蛋白阳性表达。

表 1 KDM1A、POSTN 及肿瘤干性基因引物序列

Tab.1 KDM1A, POSTN, and tumor stemness gene primer sequences

基 因	上游引物	下游引物
KDM1A	5'-TGACCGGATGACTTC-TCAAGA-3'	5'-GTTGGAGAGTAGCCT-CAAATGTC-3'
POSTN	5'-AGCGTCATGGTCTTA-TCAACTTC-3'	5'-ACTCGTCCACCCACA-CGAT-3'
OCT4	5'-GTGGACGAGTTGCCA-CATTTC-3'	5'-TGACCACAGCCATAG-GATTCC-3'
SOX2	5'-CTCATAGTCGTATCA-GGGGTCG-3'	5'-ACACAGTCGTTTTCT-GTCCAC-3'
NANOG	5'-GCTATTCTGACGCCT-CAAAACT-3'	5'-AGCCTCATTACTCGG-TGCAAA-3'
GAPDH	5'-GACCGTGTGCTTACA-CAAATTG-3'	5'-AAGTGACCGTCTCTT-CCAAGG-3'

1.3.3 随访情况:于患者出院后采取电话和门诊方式进行随访5年,间隔3~6个月随访1次,随访截止时间为2024年3月。随访内容包括甲状腺激素及抗体检验,甲状腺颈部超声及胸部CT检查。术后局部复发、远处转移或死亡定义为进展,记录无进展生存时间。随访终点为发生肿瘤进展或到达截止时间。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0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相关分析KDM1A、POSTN mRNA与OCT4、SOX2、NANOG mRNA的相关性;采用Kaplan-Meier曲线和Cox回归分析PTC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 PTC患者癌组织和癌旁组织KDM1A、POSTN和肿瘤干性基因mRNA表达比较 PTC患者癌组织KDM1A、POSTN mRNA及干性相关基因OCT4、SOX2、

NANOG mRNA相对表达量均高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.01$),见表2。

2.2 KDM1A、POSTN mRNA与干性相关基因mRNA的相关性 Pearson相关分析显示,PTC患者癌组织中KDM1A、POSTN mRNA与OCT4、SOX2、NANOG mRNA表达均呈正相关($r/P=0.722/<0.001$ 、 $0.683/<0.001$ 、 $0.701/<0.001$ 、 $0.654/<0.001$ 、 $0.721/<0.001$ 、 $0.767/<0.001$)。

2.3 PTC患者癌组织和癌旁组织KDM1A、POSTN蛋白表达比较 KDM1A、POSTN蛋白定位于癌组织细胞质和细胞膜。癌组织KDM1A、POSTN蛋白阳性率分别为63.27%(62/98)、65.30%(64/98),高于癌旁组织的6.12%(6/98)、7.14%(7/98),差异有统计学意义($\chi^2/P=70.618/<0.001$ 、 $71.753/<0.001$),见图1。

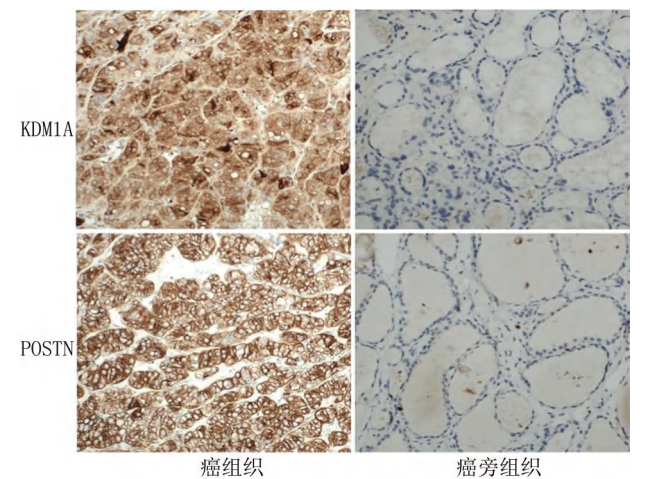


图 1 PTC患者癌组织和癌旁组织KDM1A、POSTN蛋白表达比较(免疫组化,×200)

Fig.1 Expression of KDM1A protein and POSTN protein in PTC cancer and adjacent tissues

2.4 KDM1A、POSTN蛋白表达在不同临床/病理特征中的差异比较 TNM分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移的PTC患者KDM1A、POSTN蛋白阳性率高于TNM分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移者($P<0.01$);2组其他临床/病理特征比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表 2 PTC患者癌组织和癌旁组织KDM1A、POSTN和肿瘤干性基因mRNA表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of KDM1A mRNA, POSTN mRNA and stem related gene expression in PTC

组 别	例数	KDM1A	POSTN	OCT4	SOX2	NANOG
癌旁组织	98	1.02±0.22	1.11±0.30	0.92±0.26	0.65±0.17	0.64±0.20
癌组织	98	3.23±0.46	2.83±0.41	3.06±0.52	2.17±0.38	2.36±0.44
t 值		42.906	33.516	36.439	36.146	35.229
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 KDM1A、POSTN 蛋白表达在不同临床/病理特征中的差异比较 [例(%)]

Tab.3 Comparison of differences between KDM1A protein and POSTN protein in different clinical parameters

项 目	例数	KDM1A 阳性	χ^2 值	<i>P</i> 值	POSTN 阳性	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别	男	20	10(50.00)	1.903	0.168	12(60.00)	0.312
	女	78	52(66.67)			52(66.67)	
年龄(岁)	≤60	52	30(57.69)	1.481	0.224	31(59.62)	1.583
	>60	46	32(69.57)			33(71.74)	
肿瘤直径(cm)	≤4	44	25(56.82)	1.428	0.232	26(59.09)	1.361
	>4	54	37(68.52)			38(70.37)	
分化程度	高中分化	62	36(58.07)	1.964	0.161	37(63.33)	2.360
	低分化	36	26(72.22)			27(73.68)	
TNM 分期	I ~ II 期	56	26(46.43)	15.938	<0.001	29(51.79)	10.542
	III ~ IV 期	42	36(85.71)			35(83.33)	
淋巴结转移	有	31	26(83.87)	8.284	0.004	27(87.10)	9.503
	无	67	36(53.73)			37(55.22)	

2.5 KDM1A、POSTN 蛋白表达对 PTC 患者预后的影响 截至随访结束,PTC 患者发生肿瘤进展 26 例,5 年无进展生存率(PFS)为 73.47%(72/98)。KDM1A 阳性患者 5 年 PFS 低于阴性患者[64.52%(40/62) vs. 88.89%(32/36)],差异有统计学意义(Log-Rank χ^2 = 4.160, *P* = 0.013);POSTN 阳性患者 5 年 PFS 低于阴性患者[65.63%(42/64) vs. 88.24%(30/34)],差异有统计学意义(Log-Rank χ^2 = 3.864, *P* = 0.041)。

2.6 多因素 Cox 回归分析 PTC 患者预后不良的影响因素 以 PTC 患者是否肿瘤进展为因变量(赋值:是 为“1”;否为“0”),以 TNM 分期(赋值:1 = III ~ IV 期, 0 = I ~ II 期)、淋巴结转移(赋值:1 = 有,0 = 无)、KDM1A(赋值:1 = 阳性,0 = 阴性)、POSTN(赋值:1 = 阳 性,0 = 阴性)为自变量,进行多因素 Cox 回归分析,结 果显示,TNM 分期 III ~ IV 期、淋巴结转移、KDM1A 阳 性、POSTN 阳性是 PTC 患者预后不良的独立危险因素 (*P* < 0.01),见表 4。

表 4 多因素 Cox 回归分析 PTC 患者预后不良的影响因素
Tab.4 Influencing factors of poor prognosis of PTC patients by multivariate Cox regression analysis

因 素	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
TNM 分期 III ~ IV 期	0.534	0.176	9.206	<0.001	1.706	1.208 ~ 2.408
淋巴结转移	0.413	0.152	7.382	<0.001	1.511	1.122 ~ 2.036
KDM1A 阳性	0.366	0.132	7.688	<0.001	1.442	1.113 ~ 1.868
POSTN 阳性	0.371	0.117	10.055	<0.001	1.449	1.152 ~ 1.823

3 讨 论

PTC 是最常见的内分泌恶性肿瘤,目前 PTC 的标 准治疗是甲状腺全切除术或次全切除术,大部分患者 经过规范化治疗后,预后较好。但临床研究表明, 15% ~ 20% 的 PTC 患者术后复发或远处转移,导致不

良预后^[10]。PTC 肿瘤复发或转移的核心驱动机制与 肿瘤干细胞特性异常活化密切相关。深入研究 PTC 疾病的分子机制,同时结合病理分期、影像学等指标综 合评估患者预后、制定个性化治疗方案意义重大。

KDM1A 作为一种赖氨酸特异性组蛋白去甲基化 酶,能通过特异性去除组蛋白 H3 第 4 位和第 9 位的 二甲基化和单甲基化修饰,调控干细胞和祖细胞的分 化、胚胎发育等生理过程。研究表明,胶质瘤中 KDM1A 能抑制缺氧诱导因子 1 基因的甲基化,上调缺 氧诱导因子 1 α 的表达,促进肿瘤血管生成及糖酵解, 导致肿瘤过度增殖^[11]。PTC 中 KDM1A mRNA 和蛋白 表达均上调,与既往学者在 PTC 肿瘤细胞中报道的结 果相似^[12]。PTC 中 KDM1A 的表达受转录和蛋白水 平的双重调控。研究表明,乳腺癌中转录因子 YY1 表 达上调,其通过直接与 KDM1A 启动子结合而激活 KDM1A mRNA 的表达,同时,泛素特异性蛋白酶 1 还 可通过去泛素化 KDM1A 蛋白,增加 KDM1A 蛋白的稳 定性,促进乳腺癌细胞的增殖^[13]。PTC 中 KDM1A mRNA 与干性相关基因表达呈正相关,提示 PTC 中 KDM1A 可能参与促进干性相关基因的表达,导致肿瘤 进展。研究发现,KDM1A 可通过表观遗传机制,去甲 基化经典 Wnt 通路的抑制因子 APC2 启动子区的 H3K4me1/2,激活 Wnt/ β -catenin 通路,促进甲状腺癌 的干细胞特性形成,增强肿瘤细胞自我更新与侵袭能 力^[14]。本研究表明,KDM1A 表达与 TNM 分期及淋巴 结转移有关,提示 KDM1A 在 PTC 中发挥促肿瘤进展 的作用。研究表明,甲状腺乳头状癌中 KDM1A 表达 上调,其能促进金属蛋白酶组织抑制因子 1 启动子区 域去甲基化,抑制金属蛋白酶组织抑制因子 1 的蛋白 表达,导致基质金属蛋白酶 9 的过度激活,促进癌细胞的 迁移和侵袭^[14]。本研究分析结果与上述研究相吻

合,进一步验证了 KDM1A 在 PTC 中的促癌作用。本研究中,KDM1A 阳性的 PTC 患者预后较差,与 Zhang 等^[15]报道的 KDM1A 高表达提示甲状腺癌预后不良一致,应用高选择性 KDM1A 抑制剂 GSK-LSD1 进行治疗,发现其可下调干性标志物如 SOX2、OCT4 等的表达,抑制癌细胞的侵袭转移,增强甲状腺癌对化疗的敏感性。高选择性 KDM1A 抑制剂可下调 SOX2、OCT4 表达并抑制侵袭的研究结果,为本研究结论提供了潜在治疗转化方向^[16]。因此,KDM1A 在 PTC 的发生、发展中起重要作用,维持甲状腺癌的干细胞特性,为 PTC 的肿瘤治疗提供了新策略。

POSTN 又称为骨细胞特异性因子 2,其作为非结构性细胞外基质蛋白,能与靶细胞表面的整合素受体如 $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ 等结合,激活细胞内多条信号通路,促进细胞的黏附和迁移^[17-18]。研究表明,胃癌肿瘤微环境中 POSTN 表达上调,其通过激活巨噬细胞内 AKT 信号通路增强 CD163⁺巨噬细胞的趋化性和浸润水平,促进肿瘤免疫逃逸^[19]。本研究中,PTC 中 POSTN mRNA 和蛋白表达均显著升高,与既往学者通过 TCGA 数据库和 GeneCards 数据集的报道结果一致^[20],但该研究仅在转录水平进行分析,未能在蛋白水平进一步验证。有学者发现,神经母细胞瘤中 ALK 能够激活黏着斑激酶信号通路,转录上调 POSTN 的表达,继而激活 WNT 信号通路,促进癌细胞的恶性增殖^[21]。不同于结直肠癌、胃癌中 POSTN 主要重塑肿瘤微环境的作用^[19],本研究结果中 POSTN 与干性相关基因表达呈正相关,提示 POSTN 在 PTC 中直接参与干性维持。POSTN 在 PTC 组织中显著高表达,且与干性基因表达呈正相关,提示 POSTN 在 PTC 中并非仅重塑肿瘤微环境,更直接参与肿瘤干性维持。该结果与 Jin 等^[22]的发现一致,即癌相关成纤维细胞来源的 POSTN 可通过整合素 FAK-STAT3 通路促进肿瘤干性特征形成,而在结直肠癌、胃癌中,POSTN 更多通过调控免疫微环境与基质重塑发挥促癌作用,提示 POSTN 的作用模式具有肿瘤特异性^[19]。本研究发现,POSTN 表达与 TNM 分期、淋巴结转移有关。有研究表明,POSTN 能够激活胃癌细胞中黏着斑激酶/Yes 相关蛋白信号通路,诱导肿瘤相关成纤维细胞中磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 通路的磷酸化激活,促进肿瘤干细胞特性形成,增强癌细胞侵袭和迁移能力^[23]。本研究中,POSTN 阳性的 PTC 患者预后较差,分析其原因,POSTN 能够激活肿瘤相关成纤维细胞,促进细胞外基质的重塑,降低辅助放化疗的敏感性,导致患者不良预后。研究表明,结直肠癌中蛋白酶激活受体 2 通过促进 β -连环蛋

白入核,上调 POSTN 的表达,促进癌细胞的自我更新和转移,利用 PAR2 抑制剂下调 POSTN 的表达能够抑制癌细胞的转移能力,延长异种移植瘤模型小鼠的生存时间^[24]。

4 结 论

综上所述,本研究通过 qPCR 和免疫组化技术证实了 KDM1A、POSTN 在 PTC 癌组织中高表达,并通过随访验证了 KDM1A、POSTN 蛋白阳性表达与 PTC 患者的预后不良相关,能为 PTC 的早期诊断和靶向治疗提供一定借鉴。本研究创新点在于同时验证 KDM1A、POSTN 与 PTC 干性基因的相关性,证实二者均参与 PTC 进展,且均为 PTC 预后独立危险因素。但本研究病例数有限,未来需要扩大样本量进一步研究。此外,本研究未能深入分析 PTC 中 KDM1A、POSTN 作用的分子机制,有待今后进行深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王嵘嵘:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王光庆:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;肖大树:实施研究过程,搜集整理资料,论文修改;朱楠:进行统计学分析;汤淑婷:实施研究过程,搜集整理资料

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] 马铭玉,崔乐,邹丹,等. 甲状腺乳头状癌预后相关因素研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2022,30(24):4534-4538. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.24.025.
- [3] 郑昆明,武广海,王娟,等. 基于生物信息学分析 KDM1A 在肝癌中表达和下游分子调控机制[J]. 解剖科学进展,2025,31(6):836-839. DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2025.06.025.
- [4] Metzler VM, de Brot S, Haigh DB, et al. The KDM5B and KDM1A lysine demethylases cooperate in regulating androgen receptor expression and signalling in prostate cancer[J]. Front Cell Dev Biol, 2023,11(8):1116-1124. DOI: 10.3389/fcell.2023.1116424.
- [5] Liu J, Gao F, Wang D, et al. Effects and mechanisms of exosomes in microenvironment angiogenesis in breast cancer: An updated review[J]. Oncol Res, 2025, 33(6):1323-1334. DOI: 10.32604/or.2024.059113.
- [6] 尹晓翔,刘梦雯,郭颖,等. 肺腺癌患者胸腔积液外泌体蛋白质组学及外泌体蛋白 POSTN 功能研究[J]. 现代肿瘤医学,2025,33(5):733-742. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2025.05.003.
- [7] Komura M, Wang C, Ito S, et al. Simultaneous expression of CD70 and POSTN in cancer-associated fibroblasts predicts worse survival of colorectal cancer patients[J]. Int J Mol Sci, 2024,25(5):2537-2548. DOI: 10.3390/ijms25052537.
- [8] Wasik A, Ratajczak-Wielgomas K, Badzinski A, et al. The role of periostin in angiogenesis and lymphangiogenesis in tumors[J]. Canc-

ers (Basel), 2022, 14 (17): 4225-4233. DOI: 10.3390/cancers14174225.

[9] You MH. Mechanism of DAPK1 for regulating cancer stem cells in thyroid cancer[J]. Curr Issues Mol Biol, 2024,46(7):7086-7096. DOI: 10.3390/cimb46070422.

[10] 向辉,贾晓斌,柯贤锋,等. 甲状腺乳头状癌组织中 miR-497-5p、FOXP4 表达与病理参数和预后的关系[J]. 疑难病杂志,2025, 24(2):209-213,219. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.016.

[11] Sacca CD, Gorini F, Ambrosio S, et al. Inhibition of lysine-specific demethylase LSD1 induces senescence in Glioblastoma cells through a HIF-1alpha-dependent pathway[J]. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech, 2019, 1862(5): 535-546. DOI: 10.1016/j.bbagr. 2019.03.004.

[12] Gu P, Zhao J, Zhang W, et al. An inducible CRISPR-dCas9-based transcriptional repression system for cancer therapy[J]. Small Methods, 2024,8(8):2301-2310. DOI: 10.1002/smt.202301310.

[13] Su Y, Du Y, He W. USP1-mediated deubiquitination of KDM1A promotes the malignant progression of triple-negative breast cancer [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2024, 38 (10): e23864. DOI: 10. 1002/jbt.23864.

[14] Zhang W, Ruan X, Li Y, et al. KDM1A promotes thyroid cancer progression and maintains stemness through the Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. Theranostics, 2022, 12 (4): 1500-1517. DOI: 10.7150/thno.66142.

[15] Zhang K, Wang J, He Z, et al. Epigenetic targets and their inhibitors in thyroid cancer treatment[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023,16(4):559-612. DOI: 10.3390/ph16040559.

[16] 田婉婷.miR-329 通过负性调节 KDM1A 抑制胃癌细胞增殖及侵袭的机制研究[J].河北医药,2022,44(1):26-30.DOI:10.3969/j. issn.1002-7386.2022.01.005.

[17] 孟祥宇,叶亚运,王俊斌. 基于生物信息学分析 POSTN 基因在胃 癌中的表达及免疫意义[J]. 中国免疫学杂志,2023,39(10): 2184-2190. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2023.10.029.

[18] 吴创宇,刘卫红,许平,等.螺旋 CT 联合血清 Periostin、MASP-2 对 肺癌的早期诊断价值[J].疑难病杂志,2025,24(5):570-574. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2025.05.010.

[19] You T, Tang H, Wu W, et al. POSTN secretion by extracellular ma- trix cancer-associated fibroblasts (eCAFs) correlates with poor ICB response via macrophage chemotaxis activation of Akt signaling path- way in gastric cancer [J]. Aging Dis, 2023, 14 (6): 2177-2192. DOI: 10.14336/AD.2023.0503.

[20] Wang Y, Li Q, Yang X, et al. Exosome-mediated communication in thyroid cancer: Implications for prognosis and therapeutic targets [J]. Biochem Genet, 2024, 12 (8): 112-132. DOI: 10.1007/ s10528-024-10833-2.

[21] Huang M, Fang W, Farrel A, et al. ALK upregulates POSTN and WNT signaling to drive neuroblastoma[J]. Cell Rep, 2024,43(3): 1139-1147. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.113927.

[22] Jin X, Deng Q, Ye S, et al. Cancer-associated fibroblast-derived periostin promotes papillary thyroid tumor growth through integrin- FAK-STAT3 signaling[J]. Theranostics, 2024,14(7):3014-3028. DOI: 10.7150/thno.94207.

[23] Zhao Z, Zhang Y, Guo E, et al. Periostin secreted from podoplanin- positive cancer-associated fibroblasts promotes metastasis of gastric cancer by regulating cancer stem cells via AKT and YAP signaling pathway[J]. Mol Carcinog, 2023,62(5):685-699. DOI: 10.1002/ mc.23517.

[24] Ma Y, He L, Zhao X, et al. Protease activated receptor 2 signaling promotes self-renewal and metastasis in colorectal cancer through beta-catenin and periostin [J]. Cancer Lett, 2021, 521 (8): 130- 141. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.08.032.

(收稿日期:2026-01-14)

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.1671-6450.2026.08.017

论著 · 临床

喉癌组织 LAG3、FGL1 表达水平与免疫检查点分子的相关性及预后价值研究

姬敏干, 梁勇军, 刘少飞, 袁国丽, 袁浩展



基金项目: 陕西省科技计划项目(2021SF-131)

作者单位: 712000 陕西咸阳, 咸阳市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科(姬敏干、刘少飞、袁国丽、袁浩展); 712000 陕西咸阳,

陕西省核工业二一五医院耳鼻咽喉头颈外科(梁勇军)

通信作者: 梁勇军, E-mail: 27427694@ qq.com

【摘要】目的 研究喉癌组织中淋巴细胞活化基因 3 (LAG3)、纤维蛋白原样蛋白 1 (FGL1) 表达与免疫检查点分子的相关性及预后的关系。方法 选取 2020 年 3 月—2022 年 3 月咸阳市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科诊治的喉癌患者 90 例。采用 qPCR 法检测 LAG3、FGL1 mRNA 及免疫检查点分子[程序性死亡因子 1 (PD-1)、程序性死亡因子配体 1 (PD-L1)] mRNA 表达, 免疫组织化学法检测 LAG3、FGL1 蛋白表达; Pearson 相关系数分析喉癌组织 LAG3、FGL1 mRNA 表达与免疫检查点分子 mRNA 表达的相关性; Kaplan-Meier 曲线分析 LAG3、FGL1 蛋白表达对喉癌患者生存预后的影响; Cox 回归分析喉癌患者预后的影响因素。结果 喉癌患者癌组织 LAG3、FGL1 mRNA 及 PD-1、PD-L1 mRNA 相对表达量均高于癌旁组织 ($t/P=34.516/<0.001$, $31.372/<0.001$, $30.335/<0.001$, $23.894/<0.001$); 喉癌组织 LAG3、FGL1 mRNA 分别与 PD-1、PD-L1 mRNA 呈正相关 (LAG3: $r/P=0.714/<0.001$, $0.681/<0.001$; FGL1: $r/P=0.721/<0.001$, $0.663/<0.001$); 喉癌组织 LAG3、FGL1 蛋白阳性率高于癌旁组织 ($\chi^2/P=86.968/<0.001$, $88.210/<0.001$); TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移的喉癌患者癌组织中 LAG3、FGL1 蛋白阳性率高于 I~II 期、无淋巴结转移的患者 ($\chi^2/P=13.125/<0.001$, $3.920/0.048$, $12.995/<0.001$, $11.810/0.001$); LAG3 阳性组、FGL1 阳性组 3 年总体生存率均低于阴性组 (Log-Rank $\chi^2=4.023$, 3.799 , $P=0.002$, 0.028); TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移、LAG3 阳性、FGL1 阳性是喉癌患者预后不良的独立危险因素 [OR (95% CI) = 1.477 (1.075~2.029)、1.441 (1.095~1.895)、1.259 (1.033~1.534)、1.310 (1.058~1.622)]。结论 喉癌组织中 LAG3、FGL1 表达上调, 两者与免疫检查点分子表达呈正相关, 是喉癌预后评估新的标志物。

【关键词】 喉癌; 淋巴细胞活化基因 3; 纤维蛋白原样蛋白 1; 预后

【中图分类号】 R739.65

【文献标识码】 A

Study on the correlation of LAG3, FGL1 expression levels and immune checkpoint molecules in laryngeal cancer tissue and prognostic value Ji Mingan*, Liang Yongjun, Liu Shaofei, Yuan Guoli, Yuan Haozhan. * Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, The First People's Hospital of Xianyang City, Shaanxi, Xianyang 712000, China

Funding program: Science and Technology Plan Project of Shaanxi Provincial Science and Technology Department (2021SF-131)

Corresponding author: Liang Yongjun, E-mail: 27427694@ qq.com

【Abstract】Objective To study the relationship between the expression of lymphocyte activation gene 3 (LAG3), fibrinogen-like protein 1 (FGL1) and immune checkpoint molecules and prognosis in laryngeal cancer. Methods The expression of LAG3 mRNA, FGL1 mRNA, and immune checkpoint molecules [programmed death factor 1 (PD-1) mRNA, programmed death factor ligand 1 (PD-L1) mRNA] in laryngeal cancer tissues was detected by qPCR. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between LAG3 mRNA, FGL1 mRNA expression and immune checkpoint molecules in laryngeal cancer tissues. The expression of LAG3 and FGL1 protein in laryngeal carcinoma tissues was detected by immunohistochemistry. Kaplan-Meier curve and Cox regression model were used to analyze the prognostic factors of patients with laryngeal cancer. Results The expression levels of LAG3 mRNA, FGL1 mRNA, PD-1 mRNA, and PD-L1 mRNA in laryngeal cancer tissues were significantly higher than those in adjacent normal tissues ($t/P=34.516/<0.001$, $31.372/<0.001$, $30.335/<0.001$, $23.894/<0.001$). LAG3 mRNA and FGL1 mRNA in laryngeal cancer tissues were positively correlated with

PD-1 mRNA and PD-L1 mRNA ($r=0.714/<0.001$, $0.681/<0.001$, $0.721/<0.001$, $0.663/<0.001$). The positive rates of LAG3 and FGL1 in laryngeal cancer tissues were 77.78% (70/90) and 75.56% (68/90), respectively, which were significantly higher than those in adjacent normal tissues [8.89% (8/90) and 6.67% (6/90)] ($\chi^2/P=86.968/<0.001$, $88.210/<0.001$). The positive rates of LAG3 and FGL1 in laryngeal cancer tissues were higher in patients with TNM stage III-IV and lymph node metastasis ($\chi^2/P=13.125/<0.001$, $3.920/0.048$, $12.995/<0.001$, $11.810/0.001$). The 3-year overall survival rate of the LAG3-positive group was 78.57% (55/70), which was significantly lower than that of the negative group (90.00%, 18/20). The 3-year overall survival rate of the FGL1-positive group was 77.94% (53/68), which was significantly lower than that of the negative group (90.91%, 20/22) (Log-rank $\chi^2/P=4.023/0.002$, $3.799/0.028$). TNM stage III-IV, lymph node metastasis, LAG3 positivity, and FGL1 positivity were independent risk factors affecting the prognosis of laryngeal cancer [OR(95% CI)=1.477 (1.075–2.029), 1.441 (1.095–1.895), 1.259 (1.033–1.534), 1.310 (1.058–1.622)]. **Conclusion** The expression of LAG3 and FGL1 is upregulated in laryngeal cancer tissues. They are positively correlated with the expression of immune checkpoint molecules and are new markers for the prognosis of laryngeal cancer.

【Key words】 Laryngeal cancer; Lymphocyte activation gene 3; Fibrinogen like protein 1; Prognosis

喉癌是头颈部常见的恶性肿瘤之一,其全球发病率呈逐年上升趋势^[1]。尽管手术、放疗、化疗及靶向治疗等综合治疗策略不断优化,复发及转移性喉癌患者的总体生存率仍不理想^[2]。淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte activation gene 3, LAG3) 是一种重要的免疫抑制性受体,主要表达于活化 T 细胞及自然杀伤细胞表面^[3]。研究表明,LAG3 通过与主要组织相容性复合体 II 类分子 (major histocompatibility complex class II, MHC-II) 结合,传递抑制性信号,诱导 T 细胞功能耗竭,从而促进肿瘤免疫逃逸^[4]。纤维蛋白原样蛋白 1 (fibrinogen-like protein 1, FGL1) 是一种主要由肝细胞分泌的蛋白,其通过与 LAG3 特异性结合,抑制 CD8⁺T 细胞的细胞毒性^[5]。研究指出,FGL1 在非小细胞肺癌、胃癌等多种肿瘤中呈高表达,其表达水平与肿瘤组织中 CD8⁺T 细胞浸润减少、功能抑制及患者不良预后密切相关^[6]。目前,关于 LAG3 与 FGL1 在喉癌组织中的表达情况及其临床意义尚不明确。本研究拟检测喉癌组织中 LAG3 及 FGL1 的表达水平,并分析其与免疫检查点分子的相关性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 3 月—2022 年 3 月咸阳市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科诊治的喉癌患者 90 例,男 55 例,女 35 例;年龄 32~79 (63.67±8.26) 岁;病程 7~58 (18.12±8.23) d;均无明显诱因;基础病:高血压 14 例,糖尿病 9 例;吸烟史 12 例,饮酒史 10 例;均无家族遗传史;临床分型:声门型 40 例,声门上型 30 例,声门下型 20 例;TNM 分期: I ~ II 期 36 例, III ~ IV 期 54 例;淋巴结转移:有 49 例,无 41 例;分化程度:高分化 20 例,中分化 46 例,低分化 24 例。本研究已获得医院伦理委员会批准 (20200029),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①经病理学检查明确为喉鳞状细胞癌;②拥有完整、可追溯的临床和随访资料;③初次接受诊治。(2) 排除标准:①入组前 5 年内有其他任何部位的恶性肿瘤病史;②接受新辅助放疗等;③非鳞状细胞癌的病理类型 (如腺样囊性癌、肉瘤、神经内分泌癌等)。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 LAG3、FGL1 mRNA 及免疫检查点分子表达检测:所有患者均接受开放/经口支撑喉镜下喉癌根治切除术,将术中留取的癌组织及癌旁组织在液氮中研磨,采用 Trizol 法提取组织 RNA,使用 NanoDrop 微量分光光度计 (美国赛默飞公司, Nanodrop2000) 检测 RNA 浓度与纯度,将总 RNA 逆转录为 cDNA。引物由生工生物工程股份有限公司设计合成。引物序列见表 1。采用 SYBR Green 法在实时荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司,型号 ABI7500) 上进行。反应体系如下 (20 μ l): TB Green Premix Ex Taq II (2 $\times$) 10 μ l, 上游引物 (10 μ mol/L) 0.4 μ l, 下游引物 (10 μ mol/L) 0.4 μ l, cDNA 模板 2.0 μ l, RNase-Free 水 7.2 μ l。qPCR 反应程序:预变性 95 $^{\circ}$ C 30 s, 1 个循环;扩增反应 95 $^{\circ}$ C 5 s、60 $^{\circ}$ C 30 s, 共 40 个循环。每个样本设置 3 个技术重复。以 GAPDH 为内参,采用 2^{- $\Delta\Delta C_t$} 法计算目标基因 mRNA 的相对表达水平。

1.3.2 LAG3、FGL1 蛋白表达检测:将癌组织和癌旁组织蜡块切片,60 $^{\circ}$ C 烘烤 2 h。将切片依次置于二甲苯及梯度乙醇水化,置于 EDTA 抗原修复液 (pH 9.0) 中,采用微波加热至沸腾,维持 15 min,自然冷却。滴加 3% 过氧化氢溶液,室温孵育 25 min。滴加羊血清室温孵育 30 min。滴加一抗工作液,兔抗人 LAG3 单克隆抗体 (美国 Abcam 公司,货号 ab40465),工作浓度 1:200。兔抗人 FGL1 多克隆抗体 (美国 abcam 公司,货

表 1 LAG3、FGL1 mRNA 及免疫检查点分子表达 qPCR 引物序列

Tab.1 qPCR primer sequences for LAG3, FGL1 mRNA, and immune checkpoint molecule expression

基因	上游引物	下游引物
LAG3	5'-AGCTGGCATCATCGT-GTTC-3'	5'-GTAGGCGTTGATGGC-AAAGA-3'
FGL1	5'-TGGGACCTACCTGGC-TATG-3'	5'-CAGCCACACACACAC-ACAA-3'
PD-1	5'-TGGCCTGGCATTACC-TTC-3'	5'-CAGGATCTTGCTGGT-TGTC-3'
PD-L1	5'-TGGCATTTTGCCTGAAC-GCAT-3'	5'-TGCAGCCAGGTCTAA-TTGT-3'
GAPDH	5'-GGAGCGAGATCCCTC-CAAAT-3'	5'-GGCTGTGTGCATACT-TCTCATGG-3'

号 ab197357),工作浓度 1:150。湿盒中 4℃ 冰箱过夜孵育。滴加 HRP 标记的山羊抗兔 IgG 聚合物二抗,室温孵育 30 min。加入 DAB 显色液,显微镜下显色 5 min。苏木素复染,梯度乙醇脱水、二甲苯透明,树胶封片。染色强度评分:0 分无着色;1 分弱着色,淡黄色;2 分中等着色,棕黄色;3 分强着色,棕褐色。阳性细胞百分比评分:0 分 < 5%,1 分 5% ~ 25%,2 分 26% ~ 50%,3 分 51% ~ 75%,4 分 > 75%。将染色强度得分与阳性细胞百分比得分相乘,范围为 0~12 分。最终得分 ≥ 4 分定义为阳性表达,<4 分为阴性表达。

1.4 随访方法 对患者定期门诊、电话随访 3 年,术后前 2 年 3 个月随访 1 次,术后第 3 年 6 个月随访 1 次。详细记录患者的生存状态、疾病状态、任何复发或转移的证据(包括日期和诊断方式)以及死亡原因。以患者接受根治性手术的日期作为随访计算的起始日,随访截止日期为 2024 年 3 月。总生存期指从随访起点至因任何原因导致死亡的时间。对于失访患者,其最后一次确认存活的日期将被记录为截尾数据。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 24.0 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 相关系数分析喉癌组织 LAG3、FGL1 mRNA 表达与免疫检查点分子 mRNA 表达的相关性;Kaplan-Meier 曲线分析 LAG3、FGL1 蛋白表达对喉癌患者生存预后的影响;Cox 回归分析喉癌患者预后的影响因素。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 喉癌患者癌组织与癌旁组织 LAG3、FGL1 及免疫检查点分子 mRNA 表达比较 喉癌患者癌组织 LAG3、FGL1 及 PD-1、PD-L1 mRNA 相对表达量均高于癌旁组织(*P*<0.01),见表 2。

表 2 喉癌患者癌组织与癌旁组织 LAG3、FGL1 及免疫检查点分子 mRNA 表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of LAG3 mRNA, FGL1 mRNA and immune checkpoint molecule expression between cancerous and adjacent non-cancerous tissues in laryngeal cancer patients

组 别	例数	LAG3	FGL1	PD-1	PD-L1
癌旁组织	90	1.01±0.24	0.99±0.23	0.89±0.20	0.88±0.17
癌组织	90	3.16±0.54	2.78±0.49	2.32±0.40	1.86±0.35
<i>t</i> 值		34.516	31.372	30.335	23.894
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 喉癌组织 LAG3、FGL1 mRNA 与免疫检查点分子的相关性 喉癌组织 LAG3、FGL1 mRNA 分别与 PD-1、PD-L1 mRNA 呈正相关(LAG3:*r*/*P* = 0.714/<0.001、0.681/<0.001;FGL1:*r*/*P* = 0.721/<0.001、0.663/<0.001)。

2.3 喉癌患者癌组织与癌旁组织 LAG3、FGL1 蛋白表达比较 喉癌组织中 LAG3、FGL1 蛋白位于细胞质和细胞膜,部分位于细胞核。喉癌组织 LAG3、FGL1 蛋白阳性率分别为 77.78%(70/90)、75.56%(68/90),高于癌旁组织的 8.89%(8/90)、6.67%(6/90),差异有统计学意义(χ^2 /*P* = 86.968/<0.001、88.210/<0.001),见图 1。

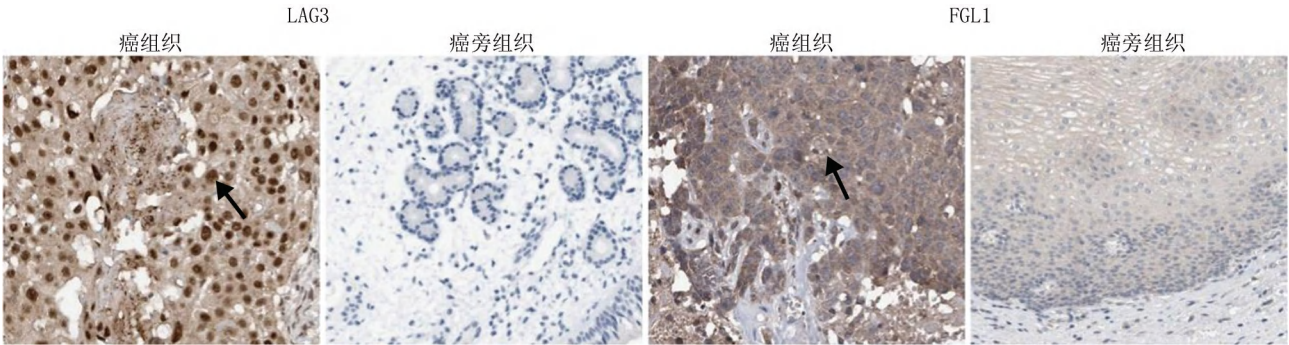


图 1 喉癌患者癌组织与癌旁组织中 LAG3、FGL1 蛋白表达(免疫组化,×200)

Fig.1 Expression of LAG3 protein and FGL1 protein in cancerous and adjacent tissues of laryngeal cancer patients

2.4 喉癌组织中 LAG3、FGL1 蛋白表达在不同临床病理特征中的差异比较 TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移的喉癌患者癌组织中 LAG3、FGL1 蛋白表达阳性率高于Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移的患者($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 3。

2.5 LAG3、FGL1 蛋白表达对喉癌患者预后的影响 喉癌患者 90 例随访中死亡 17 例,3 年总体生存率为 81.11% (73/90)。LAG3 阳性组 3 年总体生存率为 78.57% (55/70), 低于阴性组的 90.00% (18/20); FGL1 阳性组 3 年总体生存率为 77.94% (53/68), 低于阴性组的 90.91% (20/22), 差异均有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2=4.023$ 、3.799, $P=0.002$ 、0.028)。

2.6 多因素 Cox 回归分析喉癌患者预后不良的影响因素 以喉癌患者预后不良为因变量(赋值: 是为“1”; 否为“0”), 以上述结果中 $P<0.05$ 项目: TNM 分期(1=Ⅲ~Ⅳ期, 0=Ⅰ~Ⅱ期)、淋巴结转移(1=有, 0=无)、LAG3 蛋白(1=阳性; 0=阴性)、FGL1 蛋白(1=阳性; 0=阴性)为自变量, 进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示: TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移、LAG3 阳性、FGL1 阳性是喉癌患者预后不良的独立危险因素 (P 均 <0.01), 见表 4。

表 4 多因素 Cox 回归分析喉癌患者预后不良的影响因素
Tab.4 Multivariate Cox regression analysis of factors influencing poor prognosis in laryngeal cancer patients

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期	0.390	0.162	5.796	<0.001	1.477	1.075~2.029
淋巴结转移	0.365	0.140	6.797	<0.001	1.441	1.095~1.895
LAG3 蛋白阳性	0.230	0.101	5.186	<0.001	1.259	1.033~1.534
FGL1 蛋白阳性	0.270	0.109	6.136	<0.001	1.310	1.058~1.622

表 3 喉癌组织中 LAG3、FGL1 蛋白表达在不同临床病理特征中的比较 [例(%)]
Tab.3 Comparison of LAG3 and FGL1 protein expression differences in different clinical pathological characteristics of laryngeal cancer

项 目	例数	LAG3 阳性	χ^2 值	P 值	FGL1 阳性	χ^2 值	P 值
年龄	<60 岁	40	30(75.00)	0.321	29(72.50)	0.346	0.546
	≥60 岁	50	40(80.00)				
性别	男	55	45(81.82)	1.336	40(72.73)	0.613	0.434
	女	35	25(71.43)				
临床分型	声门型	40	30(75.00)	0.804	32(80.00)	0.842	0.656
	声门上型	30	25(83.33)				
	声门下型	20	15(75.00)				
分化程度	高分化	20	15(75.00)	0.594	14(70.00)	1.188	0.552
	中分化	46	35(76.09)				
	低分化	24	20(83.33)				
TNM 分期	Ⅰ~Ⅱ期	36	21(58.33)	13.125	20(55.56)	12.995	<0.001
	Ⅲ~Ⅳ期	54	49(90.74)				
淋巴结转移	无	41	28(68.29)	3.920	24(58.54)	11.810	0.001
	有	49	42(85.72)				

3 讨 论

目前, 喉癌的预后评估主要依赖于 TNM 分期、病理分级等传统临床病理特征。然而, 上述指标在反映肿瘤生物学行为及肿瘤免疫微环境状态方面存在局限性, 难以精准预测患者的治疗反应和远期结局^[7]。近年来, 免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗中取得显著进展。但其在喉癌中的总体应答率有限, 且缺乏有效的生物标志物以筛选优势人群^[8]。因此, 探寻新的、可靠的分子预后标志物, 对于实现喉癌的个体化精准治疗及改善患者预后具有重要意义。

LAG3 又称为 CD223, 属于免疫球蛋白超家族成员, 作为一种重要的免疫抑制性受体, 主要表达于活化的 T 细胞、自然杀伤细胞和 B 细胞表面, 通过结合主要组织相容性复合体Ⅱ类分子传导抑制信号。研究表明, LAG3 通过调控 T 细胞受体信号通路, 抑制 T 细胞活化、增殖和细胞因子分泌, 从而维持免疫耐受并促进肿瘤进展^[9]。本研究结果显示, 喉癌组织中 LAG3 表达上调, 与既往喉鳞癌组织测序结果一致^[10]。其机制可能与肿瘤细胞内 E3 连接酶 c-Cbl 表达缺失有关, 该缺失导致 LAG3 泛素化水平降低, 使其细胞质尾部稳定于膜解离构象, 从而增强 LAG3 的肿瘤免疫抑制能力^[11]。此外, 本研究发现, LAG3 表达与 TNM 分期和淋巴结转移相关, 提示 LAG3 介导的免疫抑制可能促进肿瘤细胞免疫逃逸, 进而加速局部进展及远处播散。有研究报道, 卵巢癌中半乳糖凝集素 3 能够结合 LAG3 受体, 通过促进癌细胞上皮间质转化, 增强癌细胞的侵袭转移能力, 同时与 CD8⁺T 细胞相互作用, 促进肿瘤微环境中 T 细胞的耗竭, 抑制抗肿瘤免疫^[12]。进一步分析显示, LAG3 与 PD-1、PD-L1 mRNA 表达呈正相

关,提示 LAG3 可能参与代偿性免疫抑制通路的激活,这或可部分解释单一 PD-1/PD-L1 阻断疗法在部分喉癌患者中疗效有限的原因。肿瘤细胞和微环境可通过上调包括 LAG3/FGL1 在内的替代通路,来补偿 PD-1/PD-L1 通路被阻断后的抑制缺失,从而导致继发性或原发性耐药。研究表明,T 细胞的耗竭表现为多个免疫检查点的共表达,例如在头颈部癌中观察到 LAG3 与 PD-1 在肿瘤浸润淋巴细胞上的共表达,两者在抑制 CD8⁺T 细胞的免疫杀伤中发挥协同效应^[13]。生存分析显示,LAG3 阳性的喉癌患者预后较差,多因素 Cox 分析进一步证实 LAG3 阳性是影响喉癌患者预后的独立危险因素。分析其原因,LAG3 阳性的喉癌细胞容易出现肿瘤侵袭和转移,降低单一的 PD-1/PD-L1 阻断治疗的临床疗效,导致患者不良预后。有学者报道,接受纳武利尤单抗(抗 PD-1)和 relatlimab(抗 LAG3)联合治疗能够通过激活 IFN- γ 信号传导增强抗肿瘤免疫,改善黑色素瘤患者的免疫治疗疗效,延长患者的生存预后,通过多靶点阻断能够有效逆转 T 细胞耗竭,从而改善患者预后^[14]。

FGL1 属纤维蛋白原相关蛋白家族成员,主要由肝细胞合成和分泌,结构上包含一个 N 端的信号肽、两个纤维蛋白原样结构域,参与肝脏的再生、代谢调节及维持血管内皮完整性^[15]。近年来研究发现,FGL1 在肿瘤微环境中发挥免疫调节作用,作为 LAG3 的功能性配体,直接参与肿瘤免疫逃逸过程^[16]。本研究中,喉癌组织中 FGL1 表达上调,与既往在喉癌组织及喉癌细胞系 TU-686 中的检测结果一致,该研究同时发现喉癌患者血浆和肿瘤组织中 FGL1 高表达,且 FGL-1 可促进 TU-686 细胞的增殖,并通过诱导上皮细胞向间质细胞的转化,促进喉癌细胞的迁移和侵袭^[17]。本研究发现 FGL1 表达与晚期 TNM 分期和淋巴结转移相关,提示 FGL1 介导的免疫抑制可能通过促进肿瘤细胞的免疫逃逸,加速肿瘤的侵袭性生长和远处播散。基础研究证实,赖氨酸特异性去甲基酶 1A 能够结合到肺癌细胞中 FGL1 启动子区域,上调 FGL1 的表达,进而激活信号转导和转录激活因子 3 等致癌信号通路,促进肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展^[18]。本研究发现,喉癌中 FGL1 与 PD-1、PD-L1 mRNA 表达呈正相关,提示 FGL1 可能与 PD-1/PD-L1 通路存在协同的作用关系。研究表明,乳腺癌肿瘤微环境中的 FGL1 与 PD-1 存在共表达的现象,两者可与浸润性 CD8⁺T 细胞表面的 LAG3 受体结合,传递抑制性信号,导致 T 细胞功能耗竭,表现为 T 细胞增殖能力下降、效应细胞因子(如 IFN- γ 、TNF- α)分泌减少,最终丧失清除肿瘤细胞的能力^[19]。

生存分析结果显示,FGL1 阳性表达的喉癌患者总生存期显著缩短,多因素 Cox 回归分析进一步证实 FGL1 阳性是影响喉癌预后的独立危险因素。一项近期的研究在头颈部鳞癌中也观察到了相似结果,进一步佐证了本研究结论^[20]。有研究表明,FGL1 可通过非免疫相关的途径,其能促进上皮-间质转化,进而促进癌细胞的侵袭、转移等,导致患者不良预后^[21]。

本研究证实,喉癌中 LAG3、FGL1 蛋白的阳性表达均与患者较短的总生存期相关,这与在前列腺癌、胃癌等其他多种实体瘤中的报道趋势一致^[13,21]。深入分析其特点,LAG3 作为 T 细胞功能衰竭的直接标志物,其高表达可能直接抑制抗肿瘤免疫应答过程^[22-23]。而 FGL1 作为主要由肿瘤细胞分泌的配体,其高表达不仅反映了肿瘤细胞本身的免疫逃逸能力,还可能因其全身性分泌特性,影响全身性免疫状态^[24-25]。本研究中 FGL1 的预后风险比略高于 LAG3,这可能提示 FGL1 作为可溶性分子或肿瘤源性标志物,其影响范围更广,与肿瘤的侵袭性生物学行为关联更密切。

4 结 论

本研究通过检测喉癌组织及癌旁组织中 LAG3、FGL1 的表达水平,系统分析了二者与免疫检查点分子 PD-1/PD-L1 的相关性及其临床病理意义和预后价值。结果发现喉癌中 LAG3、FGL1 表达升高,LAG3、FGL1 阳性表达与 TNM 分期 III~IV 期及淋巴结转移密切相关,是影响喉癌患者预后的独立危险因素。喉癌中 LAG3、FGL1 表达与免疫检查点相关基因 PD-1、PD-L1 表达呈正相关,两者可能通过协同作用促进肿瘤免疫逃逸及疾病进展。本研究提供了关于喉癌组织中 LAG3、FGL1 表达的临床关联性证据,为喉癌的免疫治疗策略优化及预后分层提供了新的理论依据,但缺乏功能实验的直接支持,未来有待通过体外(细胞共培养)或体内(动物模型)实验证实 LAG3、FGL1 促进喉癌免疫逃逸的分子机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

姬敏千:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;梁勇军:提出研究思路,论文审核;刘少飞:实施研究过程,资料搜集整理;袁国丽:资料搜集整理,进行统计学分析;袁浩展:进行文献调研与整理,论文修改

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] 黄昌群,戚新春,宫宇,等. 喉癌组织中 MAGEB2、THBS1 表达与临床病理参数及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志,2025,46

- (11):1390-1394. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.11.021.
- [3] 张陈,周丽君,龙聪. LAG3 免疫抑制剂治疗黑色素瘤的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2024,32(13):2469-2473. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2024.13.029.
- [4] Adam K, Butler SC, Workman CJ, et al. Advances in LAG3 cancer immunotherapeutics[J]. Trends Cancer, 2025,11(1):37-48. DOI: 10.1016/j.trecan.2024.10.009.
- [5] 刘尧,孙雪梅,刘静,等. 食管鳞状细胞癌组织中 FGL1 的表达、肿瘤浸润淋巴细胞的分布及其意义[J]. 肿瘤防治研究,2022,49(10):1043-1047. DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2022.22.0087.
- [6] Tian T, Xie X, Yi W, et al. FBXO38 mediates FGL1 ubiquitination and degradation to enhance cancer immunity and suppress inflammation[J]. Cell Rep, 2023,42(11):1133-1142. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113362.
- [7] 李霞,曹玲,王志婕,等. 喉癌患者预后相关因素分析[J]. 宁夏医科大学学报,2024,46(9):935-939. DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2024.09.012.
- [8] 曾妮,高芳芳,王爱华,等. miR-552 和 HSP90 α 与喉癌临床病理因素及预后的相关性研究[J]. 疑难病杂志,2024,23(1):57-62. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.01.010.
- [9] Mariuzza RA, Shahid S, Karade SS. The immune checkpoint receptor LAG3: Structure, function, and target for cancer immunotherapy[J]. J Biol Chem, 2024,300(5):1072-1081. DOI: 10.1016/j.jbc.2024.107241.
- [10] Yan L, Song X, Yang G, et al. Identification and validation of immune infiltration phenotypes in laryngeal squamous cell carcinoma by integrative multi-omics analysis[J]. Front Immunol, 2022,13(5):8434-8447. DOI: 10.3389/fimmu.2022.843467.
- [11] Jiang Y, Dai A, Huang Y, et al. Ligand-induced ubiquitination unleashes LAG3 immune checkpoint function by hindering membrane sequestration of signaling motifs[J]. Cell, 2025,188(9):2354-2371. DOI: 10.1016/j.cell.2025.02.014.
- [12] Yakubovich E, Cook DP, Rodriguez GM, et al. Mesenchymal ovarian cancer cells promote CD8⁺ T cell exhaustion through the LGALS3-LAG3 axis[J]. NPJ Syst Biol Appl, 2023,9(1):61-74. DOI: 10.1038/s41540-023-00322-4.
- [13] Cillo AR, Cardello C, Shan F, et al. Blockade of LAG3 and PD-1 leads to co-expression of cytotoxic and exhaustion gene modules in CD8⁺ T cells to promote antitumor immunity[J]. Cell, 2024,187(16):4373-4388. DOI: 10.1016/j.cell.2024.06.036.
- [14] Andrews LP, Butler SC, Cui J, et al. LAG3 and PD-1 synergize on CD8⁺ T cells to drive T cell exhaustion and hinder autocrine IFN- γ -dependent anti-tumor immunity[J]. Cell, 2024,187(16):4355-4372. DOI: 10.1016/j.cell.2024.07.016.
- [15] Qian W, Zhao M, Wang R, et al. Fibrinogen-like protein 1 (FGL1): The next immune checkpoint target[J]. J Hematol Oncol, 2021,14(1):147-155. DOI: 10.1186/s13045-021-01161-8.
- [16] Shi AP, Tang XY, Xiong YL, et al. Immune checkpoint LAG3 and its ligand FGL1 in cancer[J]. Front Immunol, 2021,12(8):7850-7861. DOI: 10.3389/fimmu.2021.785091.
- [17] Huang J, Huang Q, Xue J, et al. Fibrinogen like protein-1 knock-down suppresses the proliferation and metastasis of TU-686 cells and sensitizes laryngeal cancer to LAG3 blockade[J]. J Int Med Res, 2022,50(9):6657-6669. DOI: 10.1177/03000605221126874.
- [18] Jiang J, Luo S, Chen X, et al. Transcriptional activation of FGL1 by KDM1A promotes immune evasion in lung cancer[J]. Physiol Genomics, 2025,57(9):518-525. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00195.2024.
- [19] Du H, Yi Z, Wang L, et al. The co-expression characteristics of LAG3 and PD-1 on the T cells of patients with breast cancer reveal a new therapeutic strategy[J]. Int Immunopharmacol, 2020,78(6):1061-1073. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106113.
- [20] Pan Z, Hu W, Huang J, et al. Increased FGL1 expression predicts poor prognosis and promotes emt in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Biochem Genet, 2024,62(3):2066-2081. DOI: 10.1007/s10528-023-10545-z.
- [21] Zhu S, Kou Z, Xiao C, et al. Silencing FGL1 promotes prostate cancer cell apoptosis and inhibits EMT progression[J]. Sci Rep, 2025,15(1):19886-19897. DOI: 10.1038/s41598-025-04717-7.
- [22] 孙婷婷,方文,熊伟,等. 基于生信学分析乳腺癌组织 PD-1、CTLA4 和 LAG-3 表达与预后的关系[J]. 河北医药,2022,44(23):3525-3529. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2022.23.001.
- [23] 倪金菊,王馨辰,胡茂贵,等. 程序性死亡受体-1 与淋巴细胞活化基因-3 在滤泡性淋巴瘤中的表达及临床意义[J]. 中国当代医药,2024,31(18):14-20. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.18.005.
- [24] 夏宁,周泽军,方申存,等. 血清 FGL1、LncSchLAP1 对晚期非小细胞肺癌免疫治疗效果及预后评估的价值[J]. 疑难病杂志,2024,23(3):346-351. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.03.017.
- [25] 蔡馨,李欢,汤冬玲,等. 纤维蛋白原样蛋白 1 对乙型肝炎病毒相关肝细胞癌的诊断价值[J]. 中国医药,2022,17(8):1184-1187. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2022.08.015.

(收稿日期:2025-11-24)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.018

论著 · 基础

积雪草苷调节 Ras/Raf/Mek/Erk 信号通路对脑胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭的影响

杨娇, 扈玉华, 徐跃娇, 卢文鹏, 周川, 玉壮, 王曼, 何堃宇



基金项目: 雄安新区科技创新专项项目(2023XAGG0072); 河北省自然科学基金资助项目(H2023206260)

作者单位: 070001 河北雄安, 雄安宣武医院神经外科(杨娇, 周川, 玉壮, 王曼, 何堃宇); 050000 石家庄, 河北医科大学

第二医院神经外科(扈玉华, 卢文鹏); 100053 北京, 首都医科大学宣武医院神经外科(徐跃娇)

通信作者: 扈玉华, E-mail: huyuhua2000@163.com

【摘要】目的 探讨积雪草苷(Asi)调节 Ras/Raf/Mek/Erk 通路对脑胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭的影响。**方法** 2025 年 3—8 月于河北省心脏与代谢重点实验室进行实验。将 U87 细胞分为 U87 细胞组、积雪草苷低剂量(Asi-L)组、积雪草苷高剂量(Asi-H)组、激活剂(ML-098)组、积雪草苷高剂量+通路激活剂(Asi-H+ML-098)组。CCK-8 法和 EdU 实验检测细胞增殖活性;流式细胞术检测细胞凋亡情况;划痕实验检测细胞迁移能力;Transwell 小室检测细胞侵袭活性;Western-blot 实验检测 Ras/Raf/Mek/Erk 通路蛋白水平。将 U87 细胞注射到裸鼠体内构建异种移植瘤模型,将小鼠分为模型(Model)组、积雪草苷低剂量(Asi-L)组、积雪草苷高剂量(Asi-H)组。测量肿瘤体积并称重,HE 染色观察肿瘤组织的基本形态结构;免疫组化法检测 Ki-67、Cleaved caspase 3 阳性表达;Western-blot 实验检测 Ras/Raf/Mek/Erk 通路蛋白水平。**结果** 与 U87 细胞组比较,Asi-L 组、Asi-H 组 U87 细胞存活率和 EdU 阳性细胞率、划痕愈合率、侵袭细胞数、Ras/Raf/Mek/Erk 通路和 c-Myc 蛋白表达量下降,p53 蛋白表达量和细胞凋亡率升高($P<0.01$),而 ML-098 组 U87 细胞存活率和 EdU 阳性细胞率、划痕愈合率、侵袭细胞数、Ras/Raf/Mek/Erk 通路和 c-Myc 蛋白表达量升高,p53 蛋白表达量和细胞凋亡率降低($P<0.01$);与 Asi-H 组比较,Asi-H+ML-098 组细胞存活率和 EdU 阳性细胞率、划痕愈合率、侵袭细胞数、Ras/Raf/Mek/Erk 通路和 c-Myc 蛋白表达量升高,p53 蛋白表达量和细胞凋亡率降低($P<0.01$)。动物实验显示,与 Model 组比较,Asi-L 组、Asi-H 组裸鼠肿瘤质量和体积、Ki-67 阳性率及 Ras/Raf/Mek/Erk 通路蛋白表达量下降,Cleaved caspase 3 阳性率升高($P<0.01$)。**结论** Asi 可能通过抑制 Ras/Raf/Mek/Erk 通路活性,抑制脑胶质瘤 U87 细胞增殖、迁移、侵袭和肿瘤生长。

【关键词】 脑胶质瘤细胞;积雪草苷;增殖、侵袭;Ras/Raf/Mek/Erk 通路;作用机制;小鼠**【中图分类号】** R739.41;R285.5**【文献标识码】** A

The effects of asiaticoside on the proliferation, migration and invasion of glioma cells by regulating the Ras/Raf/Mek/Erk signaling pathway Yang Jiao*, Hu Yuhua, Xu Yueqiao, Lu Wenpeng, Zhou Chuan, Yu Zhuang, Wang Man, He Kunyu. *Department of Neurosurgery, Xiongan Xuanwu Hospital, Hebei, Xiongan New Area 070001, China

Funding program: Xiongan New Area Scientific and Technological Innovation Special Project(2023XAGG0072); Hebei Natural Science Foundation Project (H2023206260)

Corresponding author: Hu Yuhua, E-mail: huyuhua2000@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of asiaticoside (Asi) regulating the Ras/Raf/Mek/Erk pathway on the proliferation, migration and invasion of glioma cells. **Methods** Experiments were conducted at the Hebei Provincial Key Laboratory of Cardiology and Metabolism from March 2025 to August 2025. U87 cells were divided into the U87 cell group, low-dose and high-dose asiaticoside (Asi-L, Asi-H) groups, activator (ML-098) group, and high-dose asiaticoside + pathway activator (Asi-H+ML-098) group. Cell proliferation activity was detected by CCK-8 assay and EdU assay, and cell apoptosis was detected by flow cytometry. The scratch assay was used to measure cell migration ability, and the Transwell chamber was used to measure cell invasion activity. The expression of Ras/Raf/Mek/Erk pathway proteins was detected by Western blot. U87 cells were injected into nude mice to construct xenograft tumor models, and the mice were divided into the model group, low-dose and high-dose asiaticoside (Asi-L, Asi-H) groups. Tumor volume and weight were measured, and the basic morphological structure of the tumor tissue was observed by HE staining. The positive expressions of Ki-67 and cleaved caspase-3

were detected by immunohistochemistry. In addition, the protein expressions of the Ras/Raf/Mek/Erk pathway were detected by Western blot. **Results** Compared with the U87 cell group, the Asi-L and Asi-H groups exhibited decreased U87 cell viability, EdU-positive cell rate, wound healing rate, number of invasive cells, activity of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway, and expression of c-Myc protein, while showing increased expression of p53 protein and cell apoptosis rate ($q/P=8.981/<0.001$, $5.730/<0.001$, $8.490/<0.001$, $18.632/<0.001$, $7.473/<0.001$, $19.106/<0.001$, $13.580/<0.001$; $q/P=34.571/<0.001$, $17.540/<0.001$, $9.460/<0.001$, $19.852/<0.001$, $19.702/<0.001$, $27.924/<0.001$, $20.096/<0.001$). In contrast, the ML-098 group showed elevated cell viability, EdU-positive cell rate, wound healing rate, number of invasive cells, activity of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway, and expression of c-Myc protein, along with reduced expression of p53 protein and a decreased cell apoptosis rate ($q/P=4.616/<0.001$, $3.344/0.007$, $3.573/0.005$, $3.582/0.005$, $14.537/<0.001$, $3.753/<0.001$, $4.384/0.001$). Compared with the Asi-H group, the Asi-H+ML-098 group exhibited increased cell viability, EdU-positive cell rate, wound healing rate, number of invasive cells, activity of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway, and expression of c-Myc protein, along with decreased expression of p53 protein and a reduced cell apoptosis rate ($q/P=12.462/<0.001$, $11.458/<0.001$, $12.734/<0.001$, $9.267/<0.001$, $14.537/<0.001$, $5.435/<0.001$, $12.041/<0.001$). Animal experiments showed that compared with the model group, the Asi-L and Asi-H groups exhibited reduced tumor mass and volume, lower Ki-67 positive rate, and decreased expression of Ras/Raf/MEK/ERK pathway proteins, along with an increased cleaved caspase-3 positive rate ($q/P=7.452/<0.001$, $4.771/<0.001$, $4.576/0.002$, $6.519/<0.001$, $5.367/<0.001$, $6.286/<0.001$, $5.534/<0.001$, $10.996/<0.001$; $q/P=18.398/<0.001$, $13.103/<0.001$, $16.228/<0.001$, $18.447/<0.001$, $11.628/<0.001$, $12.655/<0.001$, $12.572/<0.001$, $15.244/<0.001$). **Conclusion** Asiaticoside may inhibit the proliferation, migration, invasion, and tumor growth of glioblastoma U87 cells by suppressing the activity of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway.

【Key words】 Glioma cells; Asiaticoside; Proliferation, Invasion; Ras/Raf/Mek/Erk pathway; Mechanism; Mice

脑胶质瘤是原发性颅内肿瘤中一种常见的恶性肿瘤。由于胶质瘤细胞具有极强的增殖、侵袭和迁移能力,因此极易造成肿瘤复发^[1]。在胶质瘤复杂的分子网络中,Ras/Raf/Mek/Erk 信号通路的异常激活扮演着重要角色。该通路通过接收细胞外生长因子信号,经 Ras、Raf、Mek 逐级磷酸化,最终激活下游效应分子 Erk,进而调控与肿瘤恶性进展密切相关的细胞进程^[2]。研究证实,Ras/Raf/Mek/Erk 信号通路在脑胶质瘤组织中呈异常高激活状态,其激活水平与肿瘤的恶性程度、侵袭能力及患者预后密切相关^[3]。积雪草苷(asiaticoside, Asi)是从传统中药积雪草中提取的三萜皂苷类化合物,具有广泛的药理活性^[4-5]。在抗癌方面,目前已有研究表明,Asi 可通过调控 Yes 相关蛋白 1(Yes-associated protein 1, YAP1)/血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)信号通路抑制乳腺癌细胞的增殖和血管生成^[6]。然而,关于 Asi 对脑胶质瘤的抑制作用及作用机制,目前尚未见明确报道。本研究采用体外细胞实验辅以动物实验,以人脑胶质瘤细胞系(U87 细胞)为模型,探讨 Asi 对胶质瘤细胞恶性生物学行为的影响,为阐明 Asi 抗胶质瘤的分子机制提供新的实验证据,报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 (1)实验对象/细胞:SPF 级 BALB/c 裸鼠购自山东艾莱克生物科技有限公司[SCXK(鲁)2022 0007]5 周龄、体质量 18~20 g,在 SPF 级动物房内适应性饲养 1 周(室温 22~25℃,相对湿度 40%~60%,

12 h 光照/12 h 黑暗昼夜循环,自由摄食),确保小鼠健康状态稳定。本研究经动物伦理委员会审核批准(2025-R-169)。U87 细胞,购自南京万木春生物科技有限公司。(2)试剂试剂:积雪草苷(上海研谨生物科技有限公司,货号:B20586);ML-098(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,货号:M333495);CKK-8 试剂盒(上海弗元生物科技有限公司,货号:600001);DMEM 培养基、细胞凋亡检测试剂盒(北京百奥创新科技有限公司,货号:11995115、E-CK-A252);HE 染色试剂盒(上海远慕生物科技有限公司,货号:F4713);Ki-67、Cleaved caspase3、Ras、p-Erk、Erk 抗体(英国 Abcam 公司,货号:16667、32042、52939、201015、54230);p-Raf、Raf、p-Mek、Mek、c-Myc、p53、GAPDH 抗体(美国 Cell Signaling Technology 公司,货号:9421、9422、9121、9122、9402、9282、5174)。(3)仪器设备:SpectraMax iD5 酶标仪购自北京悦昌行科技有限公司;FCK-50C 荧光显微镜购自上海蔡康光学仪器有限公司;DSZ5000X 倒置生物显微镜购自陕西鹏展科技有限公司;Transwell 小室购自北京思齐生物技术有限公司;3404 Midi 40 CO₂ 培养箱购自北京博为高科生物科技有限公司;CyFlow Cube6 流式细胞仪购自广州吉源生物科技有限公司。

1.2 实验方法 2025 年 3—8 月于河北省心脏与代谢重点实验室进行实验。

1.2.1 细胞培养及 Asi 剂量筛选:将 U87 细胞接种于 DMEM 培养基并置于 CO₂ 培养箱中培养,将生长对数

期的细胞接种于 96 孔板, Asi 以 0、10、20、40、60、80 $\mu\text{mol/L}$ 干预细胞 24 h, 检测细胞存活率。将 U87 细胞随机分为 U87 细胞组、积雪草苷低剂量(Asi-L)组、积雪草苷高剂量(Asi-H)组、Ras 激活剂(ML-098)组、积雪草苷高剂量+Ras 激活剂(Asi-H+ML-098)组。其中 Asi-L 组、Asi-H 组细胞分别在含 21、42 $\mu\text{mol/L}$ Asi 的培养基中培养, ML-098 组细胞在含 0.5 $\mu\text{mol/L}$ ML-098 的培养基中培养^[7], Asi-H+ML-098 组细胞在含 42 $\mu\text{mol/L}$ Asi 和 0.5 $\mu\text{mol/L}$ ML-098 的培养基中培养, U87 细胞组细胞正常培养。

1.2.2 裸鼠移植瘤模型构建: 将细胞悬液(约 2×10^6 个 U87 细胞) 200 μl 注射到裸鼠右侧前肢腋下。待肿瘤大小约 100 mm^3 时, 将裸鼠随机分为模型(Model)组、积雪草苷低剂量(Asi-L)组、积雪草苷高剂量(Asi-H)组, 每组 6 只。其中 Asi-L 组、Asi-H 组裸鼠分别灌胃 Asi 20、40 mg/kg , Model 组裸鼠灌胃等量生理盐水。3 周后处死裸鼠, 完整剥离肿瘤测量其体积并称重^[8]。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 CCK-8 法检测细胞存活率: 将对数生长期细胞接种至 96 孔板, 贴壁后按分组处理培养, 48 h 后向每孔加入 CCK-8 溶液 10 μl , 继续避光孵育 2 h, 使用酶标仪在 450 nm 波长下检测各孔的 OD 值, 计算细胞存活率 = (处理组 OD 值 - 空白组 OD 值) / (对照组 OD 值 - 空白组 OD 值) $\times 100\%$ 。

1.3.2 EdU 实验检测细胞活性: 将 U87 细胞接种到含有爬片的 24 孔板中, 贴壁后按分组处理培养。24 h 后向每孔中加入 EdU 工作液继续孵育 2 h, 漂洗细胞并经固定、透化、Click 反应液反应、Hoechst 33342 染色后, 使用荧光显微镜进行观察和拍照, 计算 EdU 阳性率 = EdU 阳性细胞数 / 总细胞数 $\times 100\%$ 。

1.3.3 流式细胞术检测细胞凋亡: 收集药物处理后的各组细胞上清液及消化后的细胞, 离心弃上清液, 加入 PBS 重悬细胞后再次离心。加入 Binding Buffer 重悬细胞, 取细胞悬液(约 1×10^5 个细胞) 100 μl 至流式管中, 依次加入 AnnexinV-FITC 和 PI(各 5 μl) 避光孵育后, 1 h 内于流式细胞仪上机检测。

1.3.4 划痕实验检测细胞迁移: 将对数生长期细胞接种至 6 孔板中, 培养至细胞融合形成完整单层, 然后按实验分组进行相应的药物干预, 药物作用结束后, 用无菌移液器枪头垂直于培养板底面划一条均匀的直线划痕, 分别在划痕后 0 h 和 24 h 在倒置显微镜下同一视野(选取划痕清晰且无边缘破损的区域)拍摄图像。使用 Image J 软件测量划痕区域的宽度, 计算划痕愈合率 = (0 h 划痕宽度 - 24 h 划痕宽度) / 0 h 划痕

宽度 $\times 100\%$ 。

1.3.5 Transwell 小室实验检测细胞侵袭: 将 Matrigel 基质胶均匀铺于 Transwell 小室上室, 向 Transwell 小室下室加入含 10% 胎牛血清的完全培养基(作为趋化因子), 将分组干预后的 U87 细胞悬液接种于上室, 将 Transwell 培养板置于培养箱中孵育 24 h 后取出小室, 用棉签轻轻拭去上室面未穿透的细胞, 4% 多聚甲醛固定、结晶紫染色, 在倒置显微镜下计数穿过膜的细胞数量。

1.3.6 Western-blot 检测细胞 Ras/Raf/Mek/Erk 通路蛋白水平: 收集各组处理后的细胞加入 RIPA 裂解液使细胞充分裂解, 4℃ 下, 12 000 r/min 离心 15 min, 吸取上清液, 使用 BCA 法测定样本蛋白浓度。调整浓度统一后 100℃ 加热 10 min 使蛋白变性, 取 20 μg 蛋白经 SDS-PAGE 凝胶电泳分离、电转至 PVDF 膜上、5% 脱脂奶粉封闭后, 分别与 Ras、Raf、p-Raf、Mek、p-Mek、Erk、p-Erk、c-Myc、p53 及 β -actin 一抗 4℃ 摇床孵育过夜, 次日用 TBST 充分洗涤膜后, 将其放入用辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗中, 室温摇床孵育 2 h。将 ECL 化学发光液滴加在 PVDF 膜的表面, 室温反应 2 min 后, 于凝胶成像系统中曝光显影。使用 Image J 分析软件对条带的灰度值进行定量。目的蛋白的相对表达量以目的条带与 β -actin 灰度值的比值表示。

1.3.7 HE 染色检测裸鼠肿瘤组织病理形态: 取部分裸鼠肿瘤组织经 4% 多聚甲醛固定、常规梯度脱水、石蜡包埋、切片(4 μm)与固片。将切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化, 浸入苏木素染色 8 min, 自来水冲洗返蓝, 1% 盐酸乙醇分化 5 s; 随后伊红染色 2 min, 梯度乙醇脱水、二甲苯透明, 中性树胶封片。于光镜下观察。

1.3.8 免疫组化法检测裸鼠 Ki-67、Cleaved caspase3 蛋白表达: 取裸鼠肿瘤组织切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化、柠檬酸盐缓冲液高温高压抗原修复, 3% 过氧化氢室温封闭内源性过氧化物酶 10 min, 5% 牛血清白蛋白室温封闭 30 min, 滴加 Ki-67、Cleaved caspase-3 一抗 4℃ 孵育过夜。次日 PBS 洗涤后滴加二抗室温孵育 30 min, DAB 显色、苏木素复染、盐酸乙醇分化、返蓝, 脱水、透明、中性树胶封片后, 于光学显微镜下观察, 以阳性细胞率表示蛋白的表达量。

1.3.9 Western blot 检测裸鼠肿瘤组织 Ras/Raf/Mek/Erk 通路蛋白表达: 取部分裸鼠肿瘤组织加入 RIPA 裂解液匀浆后, 离心收集上清液。按“1.3.6”的处理方法进行检测。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件对数据进行处理分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用 F 检验,组间两两比较采用 SNK- q 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Asi 干预 U87 细胞的浓度筛选 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 组(100.00 $\pm$ 0)% 比较,10 $\mu\text{mol/L}$ 组(87.25 $\pm$ 6.74)%、20 $\mu\text{mol/L}$ 组(74.58 $\pm$ 5.92)%、40 $\mu\text{mol/L}$ 组(56.62 $\pm$ 4.10)%、60 $\mu\text{mol/L}$ 组(39.77 $\pm$ 4.05)%、80 $\mu\text{mol/L}$ 组(20.39 $\pm$ 2.60)%的 U87 细胞存活率依次降低($F/P=268.225/<0.001$)。经 Graphpad prism 软件计算得 Asi 对 U87 细胞的半数抑制浓度(IC50)约为 42 $\mu\text{mol/L}$,选取 IC50(42 $\mu\text{mol/L}$)及 1/2 IC50(21 $\mu\text{mol/L}$)浓度的 Asi 进行后续实验。

2.2 Asi 对 U87 细胞增殖活性的影响 与 U87 细胞组比较,Asi-L 组、Asi-H 组 U87 细胞存活率和 EdU 阳性细胞率均降低($q/P=8.981/<0.001$ 、5.730/ <0.001 ,34.571/ <0.001 、17.540/ <0.001),ML-098 组 U87 细胞存活率和 EdU 阳性细胞率升高($q/P=4.616/<0.001$ 、3.344/0.007);与 Asi-L 组比较,Asi-H 组 U87 细胞存活率和 EdU 阳性细胞率降低($q/P=12.462/<0.001$ 、11.458/ <0.001);与 Asi-H 组比较,Asi-H+ML-098 组细胞存活率和 EdU 阳性细胞率升高($q/P=9.688/<0.001$ 、10.881/ <0.001),见表 1。

2.3 Asi 对 U87 细胞凋亡的影响 与 U87 细胞组(8.17 $\pm$ 1.24)% 比较,Asi-L 组(26.68 $\pm$ 3.10)%、Asi-H

表 1 各组 U87 细胞存活率、EdU 阳性细胞率比较 ($\bar{x}\pm s$,%)
Tab.1 Comparison of survival rates and EdU cell positivity rate of U87 cells among different groups

组 别	<i>n</i>	细胞存活率	EdU 阳性细胞率
U87 细胞组	6	100.00 $\pm$ 0	56.38 $\pm$ 4.20
Asi-L 组	6	83.39 $\pm$ 4.53 ^a	43.02 $\pm$ 3.87 ^a
Asi-H 组	6	55.26 $\pm$ 3.17 ^{ab}	21.67 $\pm$ 2.42 ^{ab}
ML-098 组	6	112.91 $\pm$ 6.85 ^a	64.25 $\pm$ 3.95 ^a
Asi-H+ML-098 组	6	74.50 $\pm$ 3.69 ^c	37.81 $\pm$ 2.71 ^c

注:与 U87 细胞组比较,^a $P<0.05$;与 Asi-L 组比较,^b $P<0.05$;与 Asi-H 组比较,^c $P<0.05$ 。

组(42.37 $\pm$ 3.98)%细胞凋亡率均升高($q/P=13.580/<0.001$ 、20.096/ <0.001),ML-098 组(5.25 $\pm$ 1.06)%细胞凋亡率降低($q/P=4.384/0.001$);与 Asi-L 组比较,Asi-H 组凋亡率升高($q/P=7.618/<0.001$);与 Asi-H 组比较,Asi-H+ML-098 组(19.60 $\pm$ 2.37)%细胞凋亡率下降($q/P=12.041/<0.001$)。

2.4 Asi 对 U87 细胞划痕愈合率、侵袭细胞数的影响

与 U87 细胞组比较,Asi-L 组、Asi-H 组 U87 细胞划痕愈合率和侵袭细胞数均降低($q/P=8.490/<0.001$ 、18.632/ <0.001 、9.460/ <0.001 、19.852/ <0.001),ML-098 组划痕愈合率和侵袭细胞数升高($q/P=3.573/0.005$ 、3.582/0.005);与 Asi-L 组比较,Asi-H 组划痕愈合率和侵袭细胞数降低($q/P=10.508/0.005$ 、10.043/ <0.001);与 Asi-H 组比较,Asi-H+ML-098 组划痕愈合率和侵袭细胞数升高($q/P=12.734/<0.001$ 、9.267/ <0.001),见图 1、表 2。

2.5 Asi 对 U87 细胞 Ras/Raf/Mek/Erk 通路蛋白表达的影响 与 U87 细胞组比较,Asi-L 组、Asi-H 组 U87

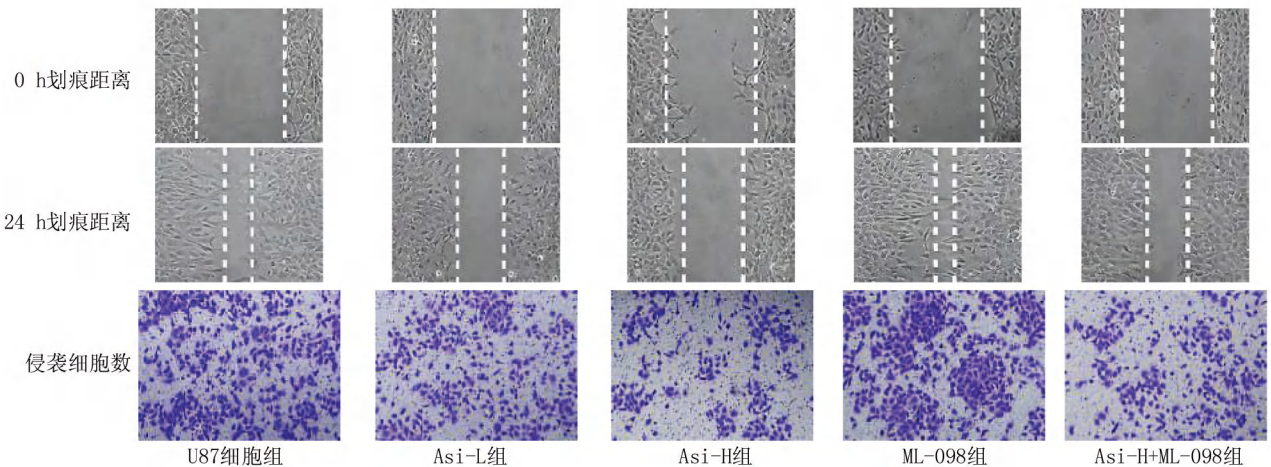


图 1 各组细胞划痕愈合率、侵袭细胞数检测(划痕实验, $\times 100$;Transwell 小室实验, $\times 200$)
Fig.1 Detection of wound healing rate and invasive cell number in each group

表 2 各组 U87 细胞划痕愈合率、侵袭细胞数比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of wound healing rate and number of invasive cells of U87 cells among different groups

组 别	<i>n</i>	划痕愈合率(%)	侵袭细胞数(个)
U87 细胞组	6	70.92±4.01	147.41±8.16
Asi-L 组	6	52.63±3.43 ^a	105.28±7.24 ^a
Asi-H 组	6	33.50±2.85 ^{ab}	68.42±5.33 ^{ab}
ML-098 组	6	79.37±4.18 ^a	166.80±10.45 ^a
Asi-H+ML-098 组	6	56.01±3.26 ^c	99.67±6.31 ^c

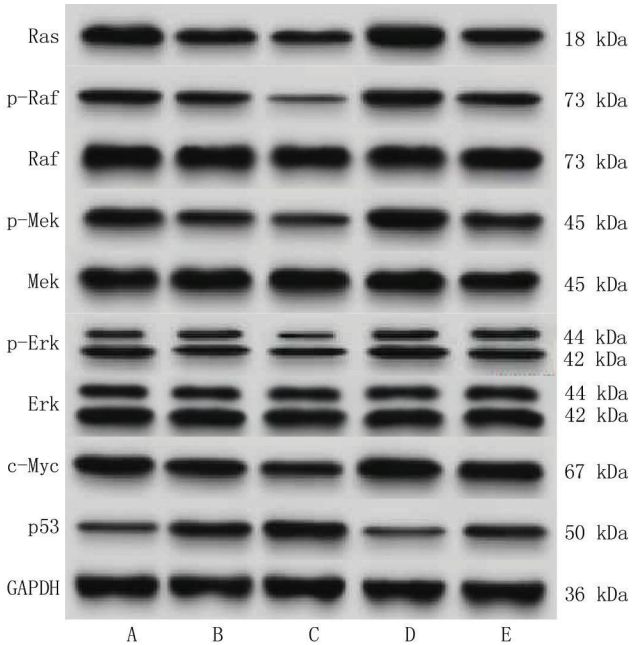
注：与 U87 细胞组比较，^a*P*<0.05；与 Asi-L 组比较，^b*P*<0.05；与 Asi-H 组比较，^c*P*<0.05。

细胞 Ras/Raf/Mek/Erk 通路 ($q/P = 11.437/ < 0.001$ 、 $12.810/ < 0.001$ 、 $13.300/ < 0.001$ 、 $10.119/ < 0.001$ ， $q/P = 24.434/ < 0.001$ 、 $28.991/ < 0.001$ 、 $23.408/ < 0.001$ 、 $24.033/ < 0.001$) 和 c-Myc 蛋白表达量 ($q/P = 7.473/ < 0.001$ 、 $19.702/ < 0.001$) 依次降低，p53 蛋白表达量依次升高 ($q/P = 19.106/ < 0.001$ 、 $27.924/ < 0.001$)；而 ML-098 组通路 ($q/P = 10.917/ < 0.001$ 、 $9.439/ < 0.001$ 、 $5.852/ < 0.001$ 、 $7.589/ < 0.001$) 和 c-Myc 蛋白表达量升高 ($q/P = 14.537/ < 0.001$)，p53 蛋白表达量降低 ($q/P = 3.753/ < 0.001$)；与 Asi-H 组比较，Asi-H+ML-098 组通路 ($q/P = 14.557/ < 0.001$ 、 $18.878/ < 0.001$ 、 $13.832/ < 0.001$ 、 $16.444/ < 0.001$) 和 c-Myc 蛋白表达量 ($q/P = 14.537/ < 0.001$) 升高，p53 蛋白表达量降低 ($q/P = 5.435/ < 0.001$)，见图 2、表 3。

2.6 Asi 对裸鼠移植瘤大小的影响 与 Model 组比较，Asi-L 组、Asi-H 组肿瘤质量和体积均减小 ($q/P = 7.452/ < 0.001$ 、 $4.771/ < 0.001$ 、 $18.398/ < 0.001$ 、 $13.103/ < 0.001$)；与 Asi-L 组比较，Asi-H 组肿瘤质量和体积减小 ($q/P = 12.369/ < 0.001$ 、 $9.587/ < 0.001$)，见图 3、表 4。

2.7 Asi 对裸鼠肿瘤病理变化的影响 Model 组小鼠肿瘤组织细胞排列密集紊乱，呈弥漫性分布；Asi-L 组和 Asi-H 组细胞排列密度降低，细胞核体积缩小、核分裂象减少，肿瘤细胞恶性表型明显改善，见图 4。

2.8 Asi 对裸鼠移植瘤 Ki-67、Cleaved caspase 3 蛋白表达的影响 与 Model 组比较，Asi-L 组、Asi-H 组肿瘤组织 Ki-67 阳性率均显著降低 ($q/P = 4.576/ 0.002$ ，



注：A.U87 细胞组；B.Asi-L 组；C.Asi-H 组；D.ML-098 组；E.Asi-H+ML-098 组。

图 2 各组 U87 细胞相关蛋白电泳图
Fig.2 Western blot analysis of related protein expression in U87 cells among different groups

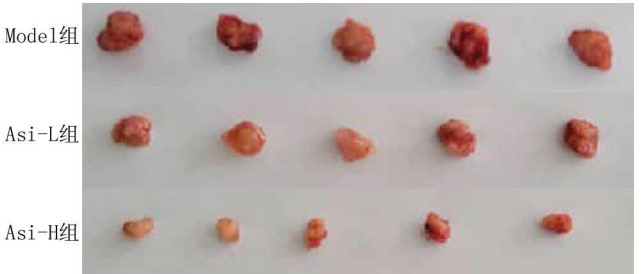


图 3 各组裸鼠移植瘤大小
Fig.3 Transplanted tumor size in nude mice of each group

$16.228/ < 0.001$)，Cleaved caspase 3 阳性率均升高 ($q/P = 10.996/ < 0.001$ 、 $15.244/ < 0.001$)；与 Asi-L 组比较，Asi-H 组肿瘤组织 Ki-67 阳性率降低 ($q/P = 9.132/ < 0.001$)，Cleaved caspase 3 阳性率升高 ($q/P = 6.061/ < 0.001$)，见图 5、表 5。

表 3 各组 U87 细胞 Ras/Raf/Mek/Erk 通路蛋白表达量比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of Ras/Raf/Mek/Erk pathway protein expression levels in U87 cells among different groups

组 别	<i>n</i>	Ras	p-Raf/Raf	p-Mek/Mek	p-Erk/Erk	c-Myc	p53
U87 细胞组	6	0.92±0.04	0.65±0.04	0.87±0.04	0.74±0.03	1.15±0.06	0.24±0.03
Asi-L 组	6	0.70±0.05 ^a	0.46±0.03 ^a	0.62±0.04 ^a	0.58±0.04 ^a	0.93±0.04 ^a	0.63±0.04 ^a
Asi-H 组	6	0.45±0.03 ^{ab}	0.22±0.04 ^{ab}	0.43±0.03 ^{ab}	0.36±0.03 ^{ab}	0.57±0.04 ^{ab}	0.81±0.04 ^{ab}
ML-098 组	6	1.13±0.06 ^a	0.79±0.03 ^a	0.98±0.07 ^a	0.86±0.05 ^a	1.28±0.06 ^a	0.16±0.02 ^a
Asi-H+ML-098 组	6	0.73±0.05 ^c	0.50±0.04 ^c	0.69±0.04 ^c	0.62±0.04 ^c	0.95±0.05 ^c	0.52±0.04 ^c

注：与 U87 细胞组比较，^a*P*<0.05；与 Asi-L 组比较，^b*P*<0.05；与 Asi-H 组比较，^c*P*<0.05。

表 4 各组裸鼠移植瘤质量、体积比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of transplanted tumor mass and volume among nude mice in each group

组 别	<i>n</i>	肿瘤质量(g)	肿瘤体积(mm ³)
Model 组	5	1.32±0.09	1286.41±135.07
Asi-L 组	5	0.94±0.07 ^a	925.70±101.64 ^a
Asi-H 组	5	0.43±0.06 ^{ab}	412.37±63.29 ^{ab}

注:与 Model 组比较,^a*P*<0.05;与 Asi-L 组比较,^b*P*<0.05。

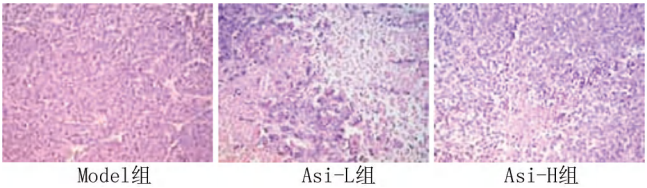


图 4 各组裸鼠肿瘤形态观察(HE 染色,×100)

Fig.4 Tumor morphology observed by HE staining

表 5 各组裸鼠肿瘤组织 Ki-67、Cleaved caspase 3 蛋白阳性表达比较 ($\bar{x}\pm s, \%$)

Tab.5 Positive expression of Ki-67 and Cleaved caspase 3 proteins in tumor tissues of each group

组 别	<i>n</i>	Ki-67 阳性率	Cleaved caspase 3 阳性率
Model 组	5	61.21±4.32	8.35±1.52
Asi-L 组	5	47.36±5.21 ^a	31.52±4.46 ^a
Asi-H 组	5	22.58±3.11 ^{ab}	52.40±6.28 ^{ab}

注:与 Model 组比较,^a*P*<0.05;与 Asi-L 组比较,^b*P*<0.05。

2.9 Asi 对裸鼠肿瘤组织 Ras/Raf/Mek/Erk 通路蛋白表达的影响 与 Model 组比较,Asi-L 组、Asi-H 组肿瘤组织 Ras/Raf/Mek/Erk 通路蛋白表达量均下降($q/P=6.519/<0.001$ 、 $5.367/<0.001$ 、 $6.286/<0.001$ 、 $5.534/<0.001$ 、 $18.447/<0.001$ 、 $11.628/<0.001$ 、 $12.655/<0.001$ 、 $12.572/<0.001$);与 Asi-L 组比较,Asi-H 组肿瘤组织 Ras/Raf/Mek/Erk 通路蛋白表达量下降($q/P=6.903/<0.001$ 、 $5.534/<0.001$ 、 $6.708/<0.001$ 、 $7.683/<0.001$),见图 6、表 6。

3 讨 论

脑胶质瘤的高增殖、迁移侵袭能力是导致临床治

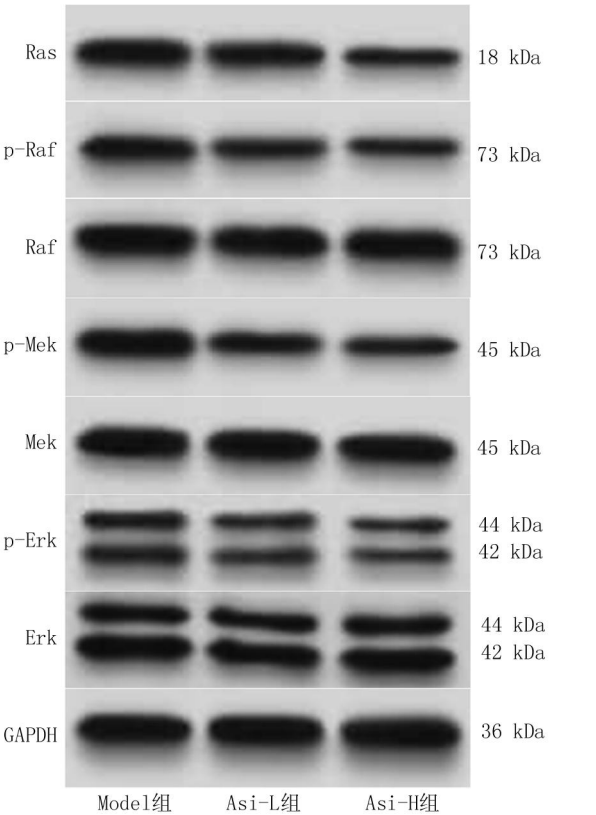


图 6 各组裸鼠肿瘤组织相关蛋白电泳图

Fig.6 Western blot bands of related proteins in tumor tissues of each group

疗失败和预后不良的重要因素^[9]。尽管手术联合放化疗的综合治疗方案已广泛应用,但癌细胞的增殖、迁移等恶性生物学特性仍难以有效控制。Asi 作为从传统中药积雪草中提取的核心活性成分,已在多种肿瘤研究中证实具有抗增殖、抗侵袭的药理活性^[10]。既往研究表明,Asi 可调节肿瘤微环境、提高自然杀伤细胞的抗肿瘤能力,可抑制结直肠癌细胞、食管癌细胞等多种癌细胞的恶性生物学行为,减缓癌症恶性进展^[11-13]。本研究结果显示,Asi 可降低 U87 细胞增殖活性,提示 Asi 对脑胶质瘤细胞增殖具有明显的抑制作用。这一结果与既往 Asi 在肺癌、膀胱癌等肿瘤细胞中的研究结论一致,进一步扩展了 Asi 在脑胶质瘤

表 6 各组裸鼠肿瘤组织 Ras/Raf/Mek/Erk 通路蛋白表达量比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.6 Comparison of Ras/Raf/Mek/Erk pathway protein expression in tumor tissues among different groups

组 别	<i>n</i>	Ras	p-Raf/Raf	p-Mek/Mek	p-Erk/Erk
Model 组	5	0.87±0.03	0.74±0.03	0.93±0.05	0.82±0.04
Asi-L 组	5	0.70±0.05 ^a	0.62±0.04 ^a	0.75±0.04 ^a	0.68±0.04 ^a
Asi-H 组	5	0.52±0.03 ^{ab}	0.48±0.04 ^{ab}	0.60±0.03 ^{ab}	0.46±0.05 ^{ab}

注:与 Model 组比较,^a*P*<0.05;与 Asi-L 组比较,^b*P*<0.05。

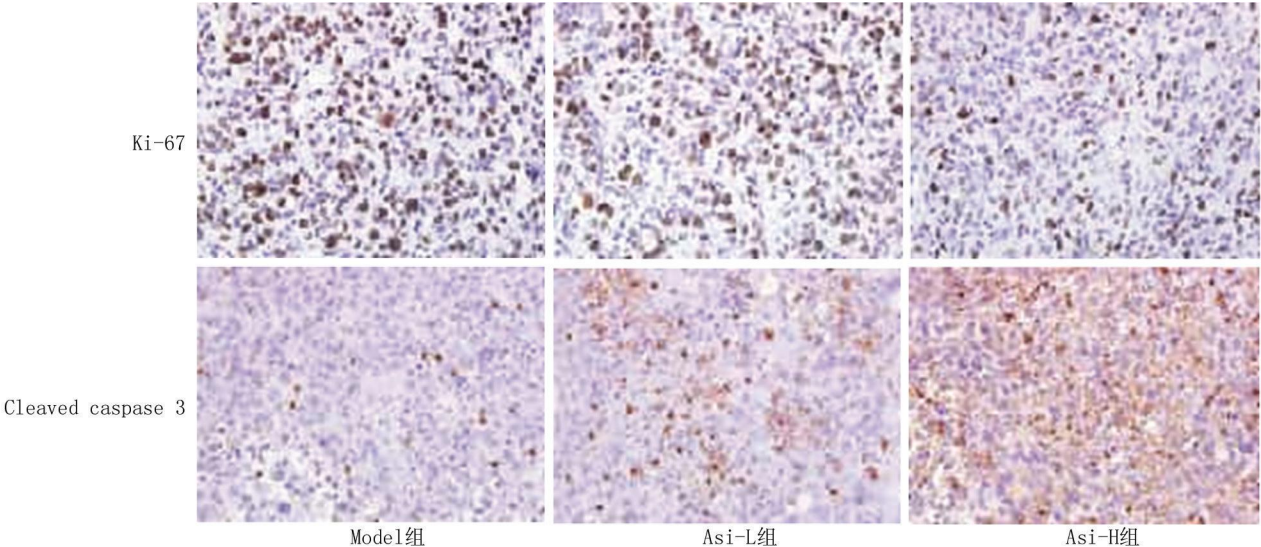


图 5 各组裸鼠 Ki-67、Cleaved caspase 3 蛋白阳性表达(免疫组化,×100)

Fig.5 Positive expression of Ki-67 and Cleaved caspase 3 proteins in each group

中的抗肿瘤作用^[14-15]。此外,本研究进一步从凋亡调控角度验证了 Asi 的抗肿瘤效应,结果显示,Asi 可提高 U87 细胞凋亡率。以上实验结果说明 Asi 可通过抑制增殖、促进凋亡的双重调控模式,实现对肿瘤细胞恶性增殖的遏制。脑胶质瘤细胞的强迁移与侵袭能力是导致肿瘤浸润性生长、手术无法彻底切除及术后复发的主要原因^[16]。本研究结果显示,Asi 可降低 U87 细胞的迁移和侵袭活性,体现出 Asi 对脑胶质瘤细胞迁移侵袭表型的调控作用。与以往研究 Asi 在其他癌症中的作用效果相同^[17]。以上结果提示,若 Asi 能用于临床用药,可能有利于缩小肿瘤的浸润范围,为手术切除创造更有利的条件;同时减少肿瘤细胞数量,降低术后复发风险。

Ras/Raf/Mek/Erk 通路作为 MAPK 信号通路的核心分支,在癌症中多呈异常激活状态,通过促进肿瘤细胞的恶性生物学行为,成为驱动癌症进展的关键分子机制^[18-19]。研究显示,Ras/Raf/Mek/Erk 通路在脑胶质瘤中常呈异常激活并促进肿瘤的恶性进展^[20]。该通路的持续激活可通过调节 c-Myc 和 p53 的表达,从而协同增强肿瘤细胞的恶性表型^[21]。c-Myc 是神经胶质瘤的促癌分子,主要驱动细胞增殖、侵袭并抑制凋亡^[22-23];而 p53 是抑癌分子,核心功能是阻滞细胞周期、诱导凋亡^[24-25]。本研究结果显示,ML-098(激活剂)激活 Ras/Raf/Mek/Erk 通路可加强 U87 细胞的增殖、迁移等恶性生物学行为,说明 Ras/Raf/Mek/Erk 通路的激活促进脑胶质瘤的恶性进展。Asi 可降低 U87 细胞中 Ras/Raf/Mek/Erk 通路及 c-Myc 蛋白表达,提高 p53 蛋白表达,这一调控趋势与 Asi 对 U87 细胞恶性表型的抑制效应高度一致,提示 Asi 可通过抑制

Ras/Raf/Mek/Erk 通路的激活进而抑制 U87 细胞增殖、促进细胞凋亡。为进一步验证通路抑制与 Asi 抗肿瘤效应的因果关系,本研究同时以高剂量 Asi 和 ML-098 干预细胞,结果显示,ML-098 可显著逆转 Asi 对 U87 细胞增殖、迁移、侵袭的抑制作用,同时逆转 Asi 对 Ras/Raf/Mek/Erk 通路的下调效应及对 c-Myc、p53 蛋白的调控作用,这一结果进一步证明 Ras/Raf/Mek/Erk 通路是 Asi 发挥抗脑胶质瘤作用的关键靶点。既往研究表明,Asi 可通过调节 TGF- β /SMAD 信号通路抑制三阴性乳腺癌细胞的迁移和侵袭^[26]。本研究通过 Asi 调控 Ras/Raf/Mek/Erk 通路的作用机制进一步丰富了 Asi 的多靶点抗肿瘤活性。此外,本研究通过裸鼠异种移植瘤模型进一步显示,Asi 干预可显著抑制移植瘤生长,下调移植瘤组织中 Ras/Raf/Mek/Erk 通路蛋白及增殖标志物 Ki-67 的阳性表达,上调凋亡标志物 Cleaved caspase-3 的阳性表达。体内外实验结果的高度一致性,充分验证了 Asi 抗脑胶质瘤效应的稳定性与可靠性。

4 结 论

综上所述,本研究证实,Asi 能够有效抑制脑胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,并诱导细胞凋亡,其作用机制与抑制 Ras/Raf/Mek/Erk 信号通路的活化密切相关。体外及体内实验共同表明,Asi 通过阻断该通路关键分子的磷酸化,发挥抗胶质瘤作用。本研究为 Asi 作为一种潜在的天然抗肿瘤药物开发及临床转化应用提供了坚实的实验依据与理论支撑。后续研究可采用基因沉默技术和分子对接等方法,进一步明确 Asi 与通路关键靶点的直接结合位点及作用方式;同时深入开

展药代动力学及长期安全性评价,为 Asi 的临床转化提供科学依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨娇、扈玉华:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;徐跃娇、卢文鹏:提出研究思路,分析实验数据;周川、玉壮:课题设计,论文撰写,进行统计学分析;王曼、何堃宇:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

[1] Chai X, Zhang Y, Zhang W, et al. Tumor metabolism: A new field for the treatment of glioma[J]. *Bioconj Chem*, 2024, 35(8): 1116-1141. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.4c00287.

[2] Song YL, Bi ZF, Liu Y, et al. Targeting RAS-RAF-MEK-ERK signaling pathway in human cancer: Current status in clinical trials[J]. *Genes Dis*, 2022, 10(1): 76-88. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.05.006.

[3] Zhang S, Li J, Jin Q, et al. CAMK2B impacts the proliferation, invasion, and migration of glioma cells via the Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathway[J]. *Oncol Res*, 2025, 33(10): 2961-2979. DOI: 10.32604/or.2025.064300.

[4] He ZL, Hu YY, Zhang Y, et al. Asiaticoside exerts neuroprotection through targeting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Phytomedicine*, 2024, 127: 155494. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155494.

[5] Razif R, Fadilah NIM, Ahmad H, et al. Asiaticoside-loaded multi-functional bioscaffolds for enhanced hyperglycemic wound healing[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(2): 277. DOI: 10.3390/biomedicines13020277.

[6] Guo MM, Ying Y, Chen Y, et al. Asiaticoside inhibits breast cancer progression and tumor angiogenesis via YAP1/VEGFA signal pathway[J]. *Heliyon*, 2024, 10(18): e37169. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e37169.

[7] 张小龙, 王军委, 李岩, 等. 车叶草苷调节 RAS/RAF/MEK/ERK 信号通路对肝细胞癌细胞活性及裸鼠移植瘤生长的影响[J]. *联勤军事医学*, 2024, 38(9): 729-734, 757. DOI: 10.13730/j.issn.2097-2148.2024.09.001.

[8] 刘志超, 党同科, 满高亚, 等. 积雪草苷通过 cAMP/PKA/CREB 信号通路抑制肝细胞癌 Huh7 细胞的恶性生物学行为[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2025, 32(3): 294-300. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.03.009.

[9] Gong G, Jiang L, Zhou J, et al. Advancements in targeted and immunotherapy strategies for glioma: Toward precision treatment[J]. *Front Immunol*, 2025, 15: 1537013. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1537013.

[10] Al-Saeedi FJ. Asiaticoside increases Caspase-9 activity in MCF-7 cells and inhibits TNF- α and IL-6 expression in nude mouse xenografts via the NF- κ B pathway[J]. *Molecules*, 2023, 28(5): 2101. DOI: 10.3390/molecules28052101.

[11] Guo Y, Xu J, Jia Y, et al. Asiaticoside modulates human NK cell functional fate by mediating metabolic flexibility in the tumor micro-environment[J]. *Phytomedicine*, 2024, 133: 155921. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155921.

[12] 曹杰, 王海峰, 曲琰, 等. 积雪草苷调节 Wnt/ β -catenin 信号通路对结肠癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. *南开大学学报: 自*

然科学版, 2024, 57(2): 15-21.

[13] 刘双双, 朱正帅, 杨子林, 等. 积雪草苷调节 HIF-1 α /VEGF 信号通路对食管癌细胞上皮-间质转化和放疗敏感性的影响[J]. *中国医科大学学报*, 2025, 54(2): 150-155. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.02.010.

[14] Zhang Y, Liu J, Yang G, et al. Asiaticoside inhibits growth and metastasis in non-small cell lung cancer by disrupting EMT via Wnt/ β -Catenin pathway[J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(11): 4859-4870. DOI: 10.1002/tox.24359.

[15] Jin M, He K, Zhen S, et al. Asiaticoside enhances the effect of propofol on the invasion, ferroptosis and immune escape of bladder cancer[J]. *Drug Dev Res*, 2024, 85(6): e22242. DOI: 10.1002/ddr.22242.

[16] Li Q, Wan C, Zhang Z, et al. CTSC promoted the migration and invasion of glioma cells via activation of STAT3/SERPINA3 axis[J]. *Gene*, 2024, 893: 147948. DOI: 10.1016/j.gene.2023.147948.

[17] Zhang Y, Han Y, Dong J, et al. Asiaticoside down-regulates HIF-1 α to inhibit proliferation, migration, and angiogenesis in thyroid cancer cells[J]. *Balkan Med J*, 2024, 41(1): 23-29. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2023.2023-7-123.

[18] Hendrikse CSE, Theelen PMM, van der Ploeg P, et al. The potential of RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) signaling pathway inhibitors in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2023, 171(5): 83-94. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.01.038.

[19] Xiao J, Wang W, Dan J. Nalbuphine suppresses leukemia stem cells and acts synergistically with chemotherapy drugs via inhibiting Ras/Raf/Mek/Erk pathway[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2023, 23(8): 922-928. DOI: 10.2174/1871520623666221213120258.

[20] Zajac A, Sumorek-Wiadro J, Maciejczyk A, et al. The engagement of Ras/Raf/MEK/ERK and PLC γ 1/PKC pathways regulated by TrkB receptor in resistance of glioma cells to elimination upon apoptosis induction[J]. *Neuropharmacology*, 2025, 262: 110204. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2024.110204.

[21] Trejo-Solis C, Castillo-Rodríguez RA, Serrano-García N, et al. Metabolic roles of HIF1, c-Myc, and p53 in glioma cells[J]. *Metabolites*, 2024, 14(5): 249. DOI: 10.3390/metabo14050249.

[22] Wang J, Ruan S, Yu T, et al. Upregulation of HAS2 promotes glioma cell proliferation and chemoresistance via c-myc[J]. *Cell Signal*, 2024, 120: 111218. DOI: 10.1016/j.cellsig.2024.111218.

[23] 崔旭旭, 刘璐, 张洁. 华蟾素通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路和 EMT 抑制结肠癌侵袭和转移的实验研究[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(12): 1507-1512. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.018.

[24] 黄超, 方兴刚, 陈璐, 等. 益母草碱调节 Akt/MDM2/p53 信号通路对脑胶质瘤细胞恶性生物学行为的影响[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(10): 1090-1097. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.015.

[25] Feng YY, Jin X, Pan MX, et al. LRP5 enhances glioma cell proliferation by modulating the MAPK/p53/cdc2 pathway[J]. *Int J Med Sci*, 2025, 22(4): 990-1001. DOI: 10.7150/ijms.99920.

[26] Huang X, Jia Z, Li X, et al. Asiaticoside hampers epithelial-mesenchymal transition by promoting PPAR γ expression and suppressing P2RX7-mediated TGF- β /Smad signaling in triple-negative breast cancer[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(5): 1771-1786. DOI: 10.1002/ptr.7692.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.019

肺络病论坛

基于肺之“气络-气道-血络”协同视角的肺功能实现机制探讨

韩宁馨,李雅文,贾振华



基金项目: 河北省科技计划项目(253A7702D); 国家中医药管理局中医药多学科交叉创新团队项目(ZYYCXTD-D-202206)

作者单位: 050091 石家庄, 河北以岭医院, 国家中医药管理局高水平中医药重点学科——中医络病学(韩宁馨、李雅文、贾振华); 050035 石家庄, 络病理论创新转化全国重点实验室(韩宁馨、李雅文、贾振华); 050091 石家庄, 河北省络学创新医药研究院(贾振华)

通信作者: 贾振华, E-mail: jzhjiazhenhua@163.com

【摘要】 系统阐述肺之气络、气道与血络在实现“肺主气司呼吸”“朝百脉”“宣发肃降”等核心功能中的协同作用。提出元气为“呼吸之门”调控呼吸节律,宗气“包举肺外”为呼吸直接动力,卫气“司开阖”调节气道舒缩并维持防御。解析元气、宗气、卫气通过升降出入驱动“换气转血”的生理过程,指出“孙络-玄府”为气血津液交换的场所。结合西医学阐明肺之气络、气道、血络与肺循环、气道调节、免疫防御的内在一致性,为深化肺藏象学说与构建肺络病证治体系提供依据。

【关键词】 气络; 气道; 血络; 肺功能; 孙络-玄府

【中图分类号】 R224.1 【文献标识码】 A

Mechanism of lung function realization from the collaborative perspective of lung “Qi Collaterals-Airway-Blood Collaterals” Han Ningxin*, Li Yawen, Jia Zhenhua. * Hebei Yiling Hospital, High-Level Key Disciplines of the National Administration of Traditional Chinese Medicine-TCM Collateral Disease Theory, Hebei, Shijiazhuang 050091, China

Funding program: Hebei Provincial Science and Technology Program Project(253A7702D); The Project of Interdisciplinary Innovation Team in Traditional Chinese Medicine of the National Administration of Traditional Chinese Medicine(ZYYCXTD-D-202206)

Corresponding author: Jia Zhenhua, E-mail: jzhjiazhenhua@163.com

【Abstract】 This paper systematically expounds the synergistic effects of lung Qi collaterals, airway and blood collaterals in realizing the core functions of the lung, such as "governing Qi and controlling respiration", "connecting all vessels", "diffusing and descending". It reveals that primordial Qi acts as the "gate of respiration" to regulate respiratory rhythm, pectoral Qi "enveloping the lung" serves as the direct motive force for respiration, and defensive Qi "governs opening and closing" to regulate airway contraction and relaxation and maintain defense. It analyzes the physiological process of "gas exchange and blood transformation" driven by primordial Qi, pectoral Qi and defensive Qi through ascending, descending, exiting and entering, and points out that "sun collaterals and mysterious fu" are the sites for the exchange of Qi, blood, body fluids and nutrients. Combined with modern Western medicine, this paper clarifies the internal consistency of lung Qi collaterals, airway and blood collaterals with pulmonary circulation, airway regulation and immune defense, so as to provide a basis for deepening the lung visceral manifestation theory and constructing the diagnosis and treatment system of lung collateral diseases.

【Key words】 Qi collaterals; Airway; Blood collaterals; Lung function; Sun collaterals and mysterious fu

中医藏象学说认为肺主气司呼吸,朝百脉,通过宣发肃降发挥通调水道及对全身脏腑组织的治理调节作用。气血通过经脉及其网状分支-络脉系统输布至脏腑,为藏象功能的实现提供基础。当代络病理论研究为肺藏象与络病证治的融合提供了契机。本文从肺之

气络、气道、血络协同入手,解析其在肺主气司呼吸、朝百脉、宣发肃降等生理功能实现中的作用,并结合西医阐明其生理基础。

1 气络-气道与肺主气司呼吸功能

1.1 西医学呼吸调节 呼吸过程涵盖外呼吸(肺通气

与肺换气)与内呼吸(细胞氧化供能)。其实现依赖于呼吸肌收缩舒张提供的动力、气道与肺提供的气体交换场所、血液作为气体运输载体、循环系统提供的运输动力,以及呼吸中枢作为控制中心的精密协调,由此构成精细的呼吸网络,以适应机体代谢与内外环境变化^[1-3]。

1.2 气络-气道对肺主气司呼吸的调节 肺主气司呼吸为肺脏核心功能,其调控动力主要源于肺之气络。气络所承载之元气为根本动力,亦为“呼吸之门”;宗气根于元气,“聚于胸中”“包举肺外”,为推动肺呼吸运动的直接动力;卫气源于宗气,昼行阳络,夜行阴络,通过“司开阖”调节气道舒缩,维持呼吸系统内环境稳定。气络与气道协调配合,共同完成肺主气司呼吸之功能,与西医学肺通气过程相契合。

1.2.1 元气——“呼吸之门”与呼吸运动调节:元气由先天之精化生,为生命活动之根本动力。《难经·八难》载:“诸十二经脉者,皆系于生气之原……谓肾间动气也……呼吸之门”,强调元气为呼吸产生与维持的根源。胎儿时期,元气息息上达胸中充养宗气,为出生后自主呼吸奠定基础,正如张锡纯《医学衷中参西录》所言:“胎气日盛,脐下元气渐充,遂息息上达胸中而为大气。”元气通过脑髓督络联系全身,发挥广泛的调节控制作用,涵盖中枢神经系统对呼吸运动的调控^[4]。元气对呼吸运动的调节,与西医学中呼吸节律由中枢神经系统精密调控、自主神经及其递质调节通气动力的模式高度一致^[2, 5]。

1.2.2 宗气——“包举肺外”与呼吸运动调节:宗气由元气上达胸中,吸纳水谷与清气而成,“包举肺外”是产生呼吸运动的直接动力,西医学认为肺通气的原动力源于呼吸肌收缩舒张引发的胸廓节律运动,这些肌群分布及功能与宗气“包举肺外”特点吻合,宗气通过“鼓动”“撑持”助肺司呼吸过程,与吸气肌扩张胸廓、呼气肌压缩胸腔产生通气的生理过程一致^[6]。呼吸中枢通过神经支配呼吸肌^[5],正是元气与宗气协同作用的外在体现:元气通过脑髓督络,使宗气节律性鼓动产生“呼则出,吸则入”的呼吸运动。张锡纯总结大气下陷证,多与呼吸功能失常有关,如“有呼吸短气者”“有呼吸满闷者,有努力呼吸似喘者”,甚则“膈上无大气以鼓动肺脏之阖辟,其呼吸必然顿停”^[7]。

1.2.3 卫气——“行脉外”“司开阖”与呼吸精细调节:宗气分为营卫之气,卫气慄悍滑疾,行于脉外,循皮肤分肉之间,熏于肓膜,散于胸腹,昼行阳络,夜行阴络,发挥“充皮肤、温分肉、肥腠理、司开阖”等作用,卫气源于元气与宗气,同时又协助二者发挥对呼吸运动的

广泛调节。卫气昼夜循行参与呼吸节律的精细调控,类似中枢及外周化学感受器对呼吸的反射调节^[8-9]。卫气“司开阖”功能不仅调节汗孔,更广义地调控气道平滑肌舒缩,影响气道阻力。其功能与交感和副交感神经对气道的调节具有一致性。此外,卫气防御外邪的作用,对应于呼吸道黏膜免疫、sIgA 分泌等防御机制,维护呼吸系统内稳态^[10-13]。

2 气络-血络与肺朝百脉

“肺朝百脉”出自《素问·经脉别论》:“脉气流经,经气归于肺,肺朝百脉,输精于皮毛”。“朝”亦通“潮”,强调血脉节律性运动;“朝”又通“调”,突出气络对血(脉)络的调控作用,这赋予了肺除呼吸器官外,在循环系统中发挥的广泛调控机制。西医学认为肺通过调节凝血-抗凝平衡维持血流稳定,并通过产生或激活血管活性因子调节血管舒缩^[13-15],提示除重视肺主气功能之外,还应重视其主血及血络的功能,从肺之气络对血络的调控作用中把握分析肺脏生理及病理变化规律具有重要价值。

3 气络-气道-血络与肺“换气转血”功能

近代蔡陆仙《中国医药汇海》提出“换气转血”高度概括肺司呼吸与肺朝百脉间的内在联系:“肺为呼吸器官,一吸氧气纳入,一呼碳气吐出,肺予以换气转血,实司人身重要功能。”此过程涵盖了从外界摄取氧气进入肺泡、排出二氧化碳的肺通气,肺泡与毛细血管间气体交换的肺换气,以及氧气进入细胞线粒体供能、二氧化碳转运至血液的内呼吸全过程^[16-19]。

3.1 “孙络-玄府”是肺换气转血发生的处所 肺之“换气转血”在“气络-气道-血络”共同参与下,于“孙络-玄府”中完成。孙络为络脉之最末端,《灵枢·小针解》言:“节之交三百六十五会者,络脉之渗灌诸节者也。”金元刘河间提出玄府为遍布人体内外之微细结构,乃气、血、津、液、神机升降出入之门户,《素问玄机原病式》云:“玄府者,谓玄微府也……无物不有……乃气出入升降道路门户也。”“孙络-玄府”构成了络脉与脏腑组织之间气血津液渗灌的通道,涵盖西医学微观层面的物质、信息、能量代谢^[20-21]。肺泡上皮与毛细血管内皮构成的通气换气单元^[22],与“孙络-玄府”概念高度吻合,是清气(氧气)与浊气(二氧化碳)、津液与血液有序交换的场所。张景岳《类经》言:“表里之气,由络以通,故以通营卫。”营卫之气升降出入异常致“孙络-玄府”闭塞,为多种肺系疾病的核心病机^[23-24]。刘河间针对玄府闭塞提出“开发郁结,宣通气液”之治法^[25],为慢性阻塞性肺疾病等难治性肺系疾病提供了组方用药思路。

3.2 气机升降出入是肺“换气转血”的源动力

3.2.1 宣发肃降在人体气机升降出入中居于核心地位:肺之宣发(向上向外布散)与肃降(向下向内清肃)相反相成,构成气机升降出入的核心。清代周学海《读医随笔》谓:“升降者,里气与里气相回旋之道也;出入者,里气与外气相交接之道也。里气者,身气也;外气者,空气也”,明确指出出入为外气/空气与里气/身气之间的相互交接,与肺通过呼吸运动完成的呼浊吸清功能相关,正如明代张景岳《类经图翼》引华佗之语所言:“肺叶白莹,谓为华盖,以覆诸脏,虚如蜂巢,下无透窍,吸之则满,呼之则虚,一呼一吸,消息自然,司清浊之运化,为人身之橐籥”,肺开阖有序的呼吸运动吸清呼浊,实现外气与里气出入运动的同时,而且主司人体生命过程中所有与清浊交互相关的运化过程,从而维持五脏六腑、四肢百骸、皮肉筋骨的正常生理功能。张锡纯指出宗气“司呼吸之枢机”“后天全身之桢干”,反映出肺主气司呼吸与之浑然一体的肺气宣发与肃降之气机运动在后天生命维持中的关键核心作用。

3.2.2 肺之气络承载全身气机升降出入,统合肺之宣发肃降:气络为元宗卫气、脏腑之气、经络之气的升降出入提供场所。卫气昼行阳络以司开阖,夜行阴络以温煦脏腑,将皮肉筋脉骨与五脏六腑整合为和谐整体^[26-28]。肺主气司呼吸、朝百脉等均是肺的络脉相互协调共同完成的,特别是肺之气络调控气的升降出入运动,借助肺之宣发肃降维持肺主要生理功能,同时又借助全身的络脉网络与其他脏腑相互协调,维持脏腑间功能及人体内外环境协调平衡。元气与宗气之间借助气络联通,元气自胎儿时期即不断上达胸中充养宗气,为出生后实现自主呼吸提供源动力,宗气又下注于气街以充养元气而使之不虚馁,借助气络以三焦为通道,实现里气与里气之间的相互升降回旋。宗气借助肺之气络包举肺外直接鼓动作用产生“呼则出,吸则入”的吸清呼浊呼吸运动,则是里气与外气之间的相互交接;贯注于心脉则分为营卫之气,以血脉为界相互协行,气络借助肺之宣发与肃降作用,使卫气向上向外行于六经皮部之阳络以充皮肤、司开阖、肥腠理,向内向下行于脏腑膜原之阴络以温煦和调五脏六腑,与人体其他脏腑组织中气络调控的气机升降出入运动相互呼应,维持着更广泛的脏腑组织生理功能及内外环境的稳态平衡。可见肺之气络通过气机升降出入,以宗气鼓动呼吸为核心,以营卫之气濡养脏腑为旨归,故周学海称:“宗气者,动气也”,关乎呼吸、言语、声音、肢体运动等一切功能活动。

3.2.3 肺之气络调控“孙络-玄府”开阖实现换气转血及治理调节:“孙络-玄府”开阖有度,为气机升降出入创造条件,其启闭受卫气“司开阖”之调控。卫气昼行阳络,根据寒温动静调节玄府汗孔开阖;夜行阴络,调节脏腑膜原之玄府启闭,使“孙络-玄府”处于时开时阖、开阖有度的动态平衡,从而维持温煦充养、宣通阳气、流通气血、防御卫护等功能。“孙络-玄府”为气血津液输布代谢及能量信息交换之所,气机与气化在此协同发生。《素问》以“肺者,相傅之官,治节出焉”概括肺脏主治节功能,其实现有赖于肺主气司呼吸、宣发肃降以主持全身气化过程,又与气络中元气、宗气、卫气调节“孙络-玄府”之开阖密切相关。气络涵盖广泛的神经-内分泌-免疫调节网络功能^[28],从神经-内分泌-免疫调节网络与孙络-微血管在“孙络-玄府”区域的分子互作机制入手,不仅有助于阐明其生物学基础,更有助于探寻呼吸系统难治性疾病的新发病机制。

4 小结与展望

本文系统梳理肺之“气络-气道-血络”与肺主气司呼吸、朝百脉、宣发肃降功能等核心生理功能的实现机制,深入揭示元气、宗气、卫气在肺络中的协同调控作用,并借助现代医学知识解析其微观结构与生理基础。这不仅进一步深化了中医藏象学说中肺脏功能的科学内涵,也为从脏腑络病角度研究肺系疾病、构建肺络病辨证论治体系奠定了重要的理论基础。

未来可基于本理论框架开展多维度深入研究:理论层面,基于“气络-气道-血络”协同视角,针对慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化、支气管哮喘等难治性肺系疾病,揭示其证治规律及治疗策略;机制层面,借助现代生物医学技术,从神经-内分泌-免疫调节网络、肺血管内皮功能、气道微环境等层面,深入探讨“孙络-玄府”的物质基础及其开阖调控的分子机制;方法层面,结合系统生物学、网络药理学等,揭示“气络-气道-血络”协同调控肺功能的复杂网络机制,推动中医肺藏象学说深入发展,对于构建肺络病证治体系具有重要的学术价值与临床指导意义。

参考文献

- [1] Webster LR, Karan S. The physiology and maintenance of respiration: A narrative review [J]. Pain Ther, 2020, 9(2): 467-486. DOI:10.1007/s40122-020-00203.
- [2] Krohn F, Novello M, Van Der Giessen RS, et al. The integrated brain network that controls respiration [J]. Elife, 2023, 12:e83654. DOI:10.7554/eLife.83654.
- [3] Yackle K, Do J. The multifunctionality of the brainstem breathing control circuit [J]. Curr Opin Neurobiol, 2025, 90: 102974. DOI: 10.1016/j.conb.2025.102974.

- [4] 孙兴国.整体整合生理学医学新理论体系概论 I :呼吸调控新视野[J].中国应用生理学杂志,2015,31(4):295-301,387.DOI:10.13459/j.cnki.cjap.2015.04.002.
- [5] Levitzky MG. In: Pulmonary physiology (9th ed)[M]. New York: McGraw-Hill Education, 2018.
- [6] Lewith H, Pandit JJ. Lung ventilation and the physiology of breathing [J]. Surgery (Oxford), 2020, 38(5): 233-239. DOI:10.1016/j.surge.2020.02.003.
- [7] 唐若水, 张林. 大气下陷学说探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(10): 5421-5424. DOI: 10.13932/j.cnki.0257-358x.2024.10.013.
- [8] 彭磊, 李昕蓉. 从卫气节律探讨变应性鼻炎发病及防治 [J]. 陕西中医, 2024, 45(5): 654-657. DOI:10.3969/j.issn.1000-7369.2024.05.018.
- [9] Deng T, Jing X, Shao L, et al. A molecularly defined medullary network for control of respiratory homeostasis [J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(18): e2412822. DOI:10.1002/advs.202412822.
- [10] 陈柏君, 杨梅, 许琰, 等. 浅议肺主气与黏膜免疫的关系 [J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(3): 210-212. DOI:10.3969/j.issn.1672-0482.2014.03.003.
- [11] 方训玲, 冯珂, 纪立金. 从固有免疫系统探讨卫气实质 [J]. 中医临床研究, 2025, 17(26): 44-48. DOI:10.3969/j.issn.1674-7860.2025.26.013.
- [12] Sinha D, Yaugel-Novoa M, Waeckel L, et al. Unmasking the potential of secretory IgA and its pivotal role in protection from respiratory viruses [J]. Antiviral Res, 2024, 223: 105823. DOI:10.1016/j.antiviral.2024.105823.
- [13] Yanagisawa H, Kuwahara K, Nakagawa Y, et al. Endothelial C-type natriuretic peptide/guanylyl cyclase-B signaling prevents pulmonary arterial hypertension [J]. Nat Commun, 2026, 17(1):2331. DOI: 10.1038/s41467-026-70139-2.
- [14] Augustin HG, Koh GY. A systems view of the vascular endothelium in health and disease [J]. Cell, 2024, 187(18): 4833-4858. DOI: 10.1016/j.cell.2024.07.012.
- [15] Aripov AN, Kayumov UK, Inoyatova FK, et al. Role of lungs in the hemostasis system (review of literature) [J]. Klin Lab Diagn, 2021, 66(7): 411-416. DOI:10.51620/0869-2084-2021-66-7-411.
- [16] Maina JN. Comparative respiratory physiology: The fundamental mechanisms and the functional designs of the gas exchangers [J]. Open Access Animal Physiology, 2014, 6: 53-66. DOI: 10.2147/OAAP.S53213.
- [17] Powell FL, Hopkins SR. Comparative physiology of lung complexity: Implications for gas exchange [J]. Physiology, 2004, 19(2): 55-60. DOI:10.1152/nips.01469.2003.
- [18] Straube TL, Farling S, Deshusses MA, et al. Intravascular gas exchange: Physiology, literature review, and current efforts [J]. Respir Care, 2022, 67(4): 480-493. DOI: 10.4187/respcare.09288.
- [19] 陈乙琨, 贾新华, 邵雨萌. 线粒体功能障碍在呼吸系统疾病中的作用及其与中医肺阳虚证的相关性探讨 [J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(1): 200-207. DOI:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.01.040.
- [20] 钟玉梅. 玄府理论及其在肺系疫病中的运用研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2023.
- [21] 沈双, 魏聪, 常丽萍. “孙络—玄府”论治糖尿病肾病 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21(6): 638-641. DOI:10.3969/j.issn.1671-6469.2022.06.016.
- [22] Petersson J, Glenney RW. Gas exchange in the lung [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2023, 44(5): 555-568. DOI: 10.1055/s-0043-1770060.
- [23] 田好雨, 韩燕. 构建脑小血管病“络脉—玄府—脑髓”分期辨治体系 [J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(12): 2401-2406. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2025.12.032.
- [24] 李雅文, 韩宁馨, 贾振华. 基于肺络病证治理论探讨肺络疾病发病因素 [J]. 疑难病杂志, 2026, 25(4): 482-486. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2026.04.018.
- [25] 贾振华. 肺络病证治视角下慢性阻塞性肺疾病的证治规律 [J]. 中医杂志, 2026, 67(7): 736-740. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2026.07.007.
- [26] 贾振华. 脏腑络病理理论系统化研究--络病学科深入发展的新高峰 [J]. 疑难病杂志, 2026, 25(2): 226-233. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2026.02.018.
- [27] 贾振华. 肺络病证治体系构建的理论与临床价值 [J]. 疑难病杂志, 2025, 24(12): 1510-1515. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.12.019.
- [28] 吴以岭, 魏聪, 赵珊珊. 气与气络学说探讨 [J]. 中医杂志, 2017, 58(21): 1801-1807. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.21.001.

(收稿日期:2026-04-14)

胎儿颈部巨大水囊瘤合并发育不良 1 例并文献复习

徐静,王艳琴,张丽,曹迪



作者单位: 100040 北京,清华大学玉泉医院/清华大学中西医结合医院妇产科
通信作者: 王艳琴, E-mail: wangyanqin337@ 163.com

【摘 要】 报道 1 例胎儿颈部巨大水囊瘤的临床资料,并进行文献复习。
【关键词】 颈部水囊瘤,胎儿;超声诊断;治疗
【中图分类号】 R714.5 【文献标识码】 B

Giant fetal neck cystic hygroma: A case report and literature review Xu Jing, Wang Yanqin, Zhang Li, Cao Di. Department of Obstetrics and Gynecology, Yuquan Hospital of Tsinghua University /Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tsinghua University, Beijing 100040, China
Corresponding author: Wang Yanqin, E-mail: wangyanqin337@ 163.com

【Abstract】 We report the clinical data of a case of giant fetal cystic hygroma in the neck and review the relevant literature.
【Key words】 Cervical lymphatic cystic hygroma, Fetus; Ultrasound diagnosis; Treatment

患者,37 岁,因“孕 24 周,胎儿畸形,自觉胎动消失 1 d”于 2024 年 2 月 5 日收入院。患者孕 5 产 0,无先天畸形家族史。末次月经 2023 年 8 月 21 日,停经 20 d,即同房 1 周后出现发热、鼻塞、流涕、咳嗽、咯痰等症状,自行口服布洛芬退热治疗 2 d。停经 30 余天自测尿 HCG 阳性,停经 7 周行超声检查提示宫内早孕,活胎。孕早期无保胎治疗,无明显早孕反应。孕 13 周超声提示胎儿颈后透明层(NT)1.12 cm,胎儿颈部周围可见囊性回声,范围为 4.9 cm×3.7 cm×4.4 cm,透声差,超声诊断胎儿 NT 增厚并颈部水囊瘤形成。孕 19 周行羊水穿刺基因筛查,未检出疾病相关的基因拷贝数变异。孕 20 周行中孕期畸形筛查,彩色超声提示胎儿颈部巨大囊实性包块,胎儿室间隔缺损可能,皮肤软组织水肿增厚,双侧胸腔积液,建议终止妊娠,患者仍坚持继续妊娠。孕 20⁺3 周再次复查超声提示胎儿颈部水囊瘤大小 11.6 cm×17.1 cm×8.0 cm(图 1A),胎儿室间隔上段连续性中断,宽 3.8 cm。孕 22 周羊水染色体核型分析未见异常。孕 23⁺2 周复查超声提示胎儿颅内结构异常,右侧脑室宽 0.97 cm,左侧脑室宽 0.91 cm;胎儿眼距增宽,距离 1.6 cm;全身皮下软组织水肿、增厚,内可见大小不等的囊性包块,较大者为 10.1 cm×9.2 cm×9.0 cm;胎儿双侧胸腔可见液性暗区,右侧前后径 3.8 cm,左侧前后径 1.6 cm,胎儿腹腔可见液性暗区,深径 0.3 cm;羊水少,胎盘位于前壁,下缘覆盖宫颈内口。建议终止妊娠,患者仍坚决要求继续妊娠。入院前 1 d 自觉胎动消失,未闻及胎心,为进一步治疗入院。

初步诊断:胎儿颈部巨大水囊瘤。患者无中期妊娠引产禁忌,胎儿横位、颈部巨大水囊瘤伴胎盘前置状态,出血风险高,遂于超声引导下抽吸水囊瘤淡黄色清亮液体 200 ml,并行利凡

诺(依沙吖啶)羊膜腔注射引产。分娩出的胎儿为男性,死胎,全身水肿皮肤脱落,暗红色,头部大小 18 cm×12 cm×7 cm,五官显示不清,胎儿外观无正常鼻结构,口唇未分离,双耳位置低,短下颌、颈部水囊肿物,体质量 1 730 g,身长 37 cm,与引产前超声诊断所见相符(图 1B),因家属拒绝未做胎儿染色体检测及尸体解剖。术后随访患者无异常出血,恢复良好。

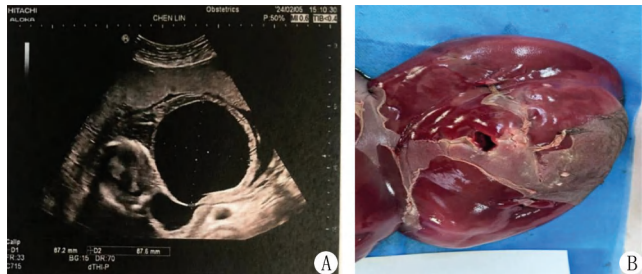


图 1 胎儿颈部巨大水囊瘤及胎儿面部观

讨 论 胎儿颈部水囊瘤(cystic hygroma, CH)是起源于胎儿淋巴系统的先天性病变,多在孕早期经影像学检查确诊。巨大胎儿颈部水囊瘤临床罕见,常伴有不良妊娠结局,具有重要临床研究价值。本文通过分析 1 例典型病例诊疗过程与结局,系统探讨其临床特征和管理要点,为后续临床实践和科学研究提供参考和启示。

Nicolaides 等^[1]于 1992 年首次提出胎儿 NT 与染色体异常之间的关系,妊娠 11~13⁺6 周进行胎儿 NT 测量,已经成为孕早期筛查胎儿染色体异常的重要方法之一,NT 异常的胎儿中约

1/3 存在染色体异常^[2-3]。胎儿颈部水囊瘤的临床处理高度依赖产前超声联合遗传学检测。染色体微阵列分析(chromosomal microarray analysis, CMA)技术已从传统的外周血检测,逐步推广应用于产前检测,特别是孕期超声异常的胎儿病因学分析^[4]。本病例中,孕 22 周羊水染色体核型分析结果未见异常。在对 NT 增厚但 CMA 正常的胎儿长期随访中发现,仍有胎儿出生后预后不良^[5-6]。有文献报道^[7],1 例 NT 增厚合并颈部水囊瘤、CMA 正常的胎儿,出生后表现为生长发育迟缓、肌张力低下等,全外显子组基因检测结果显示 12 号染色体 PTPN11 基因 NM_002834.3:c.922A>G, p.Asn308Asp 杂合。有研究显示^[8],虽然 CMA 可增强临床诊断能力,但与传统核型分析结果相比,正常结果并不能显著改善胎儿预后。因此根据产前诊断决策的复杂性和疾病发展的性质,在管理 NT 增厚的妊娠患者时需要持续研究和细致入微的临床指导。

终止妊娠的决策需结合医学指征、家庭意愿及伦理考量。对于诊断明确,评估胎儿预后不良,仍执意坚持继续妊娠的患者,通过产科、遗传专业医生、儿科及伦理委员会的多学科会诊,综合评估胎儿预后,为患者提供更充分的建议和咨询,适时选择引产。多学科协作模式不仅可优化诊疗流程,还能为家庭提供心理支持和再孕指导。例如,合并 Turner 综合征的胎儿需额外筛查心血管畸形(如主动脉缩窄),而环境因素(如孕期药物暴露)也可能增加淋巴系统发育异常风险。伦理争议常聚焦于“可存活胎儿”的界定及家庭情感负担。

本病例采用综合性分析方法,结合病例叙述、影像学评估和分子生物学检测,系统评估胎儿颈部水囊瘤的临床表现和发展过程、诊断依据及胎儿预后。尽管水囊瘤的病理表型已被广泛描述,但其发生发展机制可能与复杂信号通路有关。近年来,关于胎儿颈部水囊瘤的研究主要集中在以下几个方面:(1)疾病的发病机制;(2)分子标志物的识别;(3)诊断技术的优化;(4)治疗方法的探索。这些研究表明,胎儿颈部水囊瘤可能与某些特定基因突变(如 MAPK 途径或 PI3K/Akt 途径)密切相关^[9],但其确切机制尚未完全阐明。FOXC2 基因是淋巴管发生过程中重要的调节转录因子,在人胚胎淋巴管发育及胚胎器官发生过程中起重要作用^[10],FOXC2 的基因突变表现出淋巴管功能障碍,这些没有功能的淋巴管表达血管内皮细胞标志物^[11],管腔内缺乏瓣膜,异常的平滑肌细胞聚集在初级淋巴管,从而影响淋巴管的回流功能^[12]。

当前研究多依赖表型描述,缺乏分子机制系统解析。未来可从以下方向突破:一是整合多组学技术,揭示关键基因表观遗传修饰、信号通路动态及生物标志物价值;二是建立患者来源类器官与灵长类模型,创新研究体系;三是探索转化医学路径,短期评估现有药物安全性,中长期开发靶向纳米载体药物与给药系统。

综上所述,本文通过对 1 例胎儿颈部水囊瘤的总结分析,就诊断、处理进行讨论,强调高龄孕产特殊需求、水囊瘤诊断价

值以及医患沟通与协作的重要性,有助于临床医生更好理解和处理这一疾病。

参考文献

- [1] Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, et al. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities [J]. *Lancet*, 1992, 340(8821): 704-707. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92240-g.
- [2] Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, et al. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 107(1): 6-10. DOI: 10.1097/01.AOG.0000191301.63871.c6.
- [3] Bilardo CM, Müller MA, Pajkrt E, et al. Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: Time for parental reassurance [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 30(1): 11-18. DOI: 10.1002/uog.4044.
- [4] Grande M, Jansen FA, Blumenfeld YJ, et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and nonfetal karyotype: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 46(6): 650-658. DOI: 10.1002/uog.14880.
- [5] Roozbeh N, Azizi M, Darvish L. Pregnancy outcome of abnormal nuchal translucency: A systematic review [J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(3): QC12-QC16. DOI: 10.7860/JCDR/2017/23755.9384.
- [6] Socolov D, Socolov R, Gorduza VE, et al. Increased nuchal translucency in fetuses with a normal karyotype-diagnosis and management: An observational study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(29): e7521. DOI: 10.1097/MD.0000000000007521.
- [7] 倪梦瑶, 李洁, 朱湘玉, 等. 染色体微阵列分析在颈项透明层增厚胎儿产前诊断中的应用 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2019, 36(10): 970-974. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.10.005.
- [8] Gadsboll K, Brix N, Sandager P, et al. Increased nuchal translucency thickness and normal chromosomal microarray: Danish nationwide cohort study [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2025, 65(4): 462-469. DOI: 10.1002/uog.29198.
- [9] Petkova M, Ferby I, Makinen T. Lymphatic malformations: Mechanistic insights and evolving therapeutic frontiers [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(6): e172844. DOI: 10.1172/JCI172844.
- [10] 田丽娜, 邓伟国, 邹积艳, 等. 叉头框 C2 在人胚淋巴管发生过程中的表达 [J]. *解剖学报*, 2008, 39(6): 886-889. DOI: 10.3321/j.issn.0529-1356.2008.06.022.
- [11] Gombos Z, Xu X, Chu CS, et al. Peritumoral lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor C expression in early-stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(23): 8364-8371. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1238.
- [12] Mellor RH, Tate N, Stanton AW, et al. Mutations in FOXC2 in humans (lymphedema distichiasis syndrome) cause lymphatic dysfunction on dependency [J]. *J Vasc Res*, 2011, 48(5): 397-407. DOI: 10.1159/000323484.

(收稿日期: 2025-09-11)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.021

综 述

心脏脂肪瘤诊断与治疗研究进展

董维凯, 吕智康, 刘梦综述 王强审校



基金项目: 国家外国专家项目(H20240729)

作者单位: 210008 南京, 南京大学医学院附属鼓楼医院心血管医学中心(董维凯、吕智康、王强); 210008 南京, 南京中医药大学附属鼓楼医院临床学院药学院(刘梦)

通信作者: 王强, E-mail: njuwangqiang@163.com

【摘 要】 心脏脂肪瘤是一种罕见的心脏肿瘤, 临床表现差异较大, 可从无症状到出现心律失常、流出道梗阻甚至模拟心肌梗死等恶性样特征。多模态影像学, 尤其是心脏磁共振(CMR), 凭借脂肪组织特异性信号成为诊断与鉴别诊断的核心工具, 可精准评估肿瘤侵犯范围并指导治疗决策。心脏脂肪瘤治疗需个体化, 有症状或高危影像特征者应积极手术; 心室及浸润性肿瘤切除难度大, 预后较差。鉴于缺乏统一诊疗指南, 未来需多中心研究明确无症状患者管理策略与手术干预阈值, 本文就此作一综述。

【关键词】 心脏脂肪瘤; 临床特征; 诊断; 治疗; 研究进展

【中图分类号】 R732.1 【文献标识码】 A

Research progress on diagnosis and treatment of cardiac lipoma Dong Weikai*, Lyu Zhikang, Liu Meng, Wang Qiang.

* Cardiovascular Medical Center, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Jiangsu, Nanjing 210008, China

Funding program: National Foreign Expert Project(H20240729)

Corresponding author: Wang Qiang, E-mail: njuwangqiang@163.com

【Abstract】 Cardiac lipoma is a rare type of heart tumor. Its clinical manifestations vary greatly, ranging from asymptomatic to arrhythmias, outflow tract obstruction, and even mimicking myocardial infarction, which may indicate malignancy. Multimodal imaging, especially cardiac magnetic resonance, which relies on the specific signal of fat tissue, serves as a core tool for diagnosis and differential diagnosis. It can accurately assess the extent of tumor invasion and guide treatment decisions. Treatment should be individualized. For patients with symptoms or high-risk imaging features, active surgery should be performed. Resection of ventricular and invasive tumors is technically challenging and associated with poor prognosis. Due to the lack of unified diagnostic and treatment guidelines, future multi-center studies are needed to clarify the management strategies for asymptomatic patients and the threshold for surgical intervention. This article aims to provide a comprehensive review on this topic.

【Key words】 Cardiac lipoma; Clinical characteristics; Diagnosis; Treatment; Research progress

心脏脂肪瘤是一种罕见的心脏肿瘤, 由成熟脂肪细胞构成, 通常具有完整包膜, 可发生于心腔内、心肌内、心外膜或心包等部位^[1]。一项纳入 255 例病例的统计显示, 心脏脂肪瘤可分布于心腔(53.1%)、心包(32.5%)、心肌(10.7%)及多部位(3.7%), 临床表现既可长期无症状, 也可因位置特殊或体积巨大而引发致命性心律失常、血流动力学障碍或栓塞事件^[2-5]。尽管总体预后良好, 但部分大型或侵袭性脂肪瘤可导致严重并发症, 如心律失常、心室流出道梗阻、瓣膜功能障碍甚至心力衰竭^[6-7]。心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)成像能准确评估肿瘤的位置、大小及其与周围结构的关系^[4,8]。在CMR不可用或存在禁忌证时, 计算机断层扫描(computed tomography, CT)亦可提供关键诊断信息^[9]。但目前仍面临诸多问

题: 首先, 治疗决策高度依赖个体化评估^[4]; 其次, 无症状患者是否应行手术治疗尚存争议; 再次, 心脏脂肪瘤与恶性肿瘤的鉴别仍较困难, 术前活检及分子检测有助于明确诊断^[1]; 最后, 心室部位肿瘤解剖复杂、易浸润心肌, 且与术后恶性心律失常及死亡风险相关^[10]。因此, 深入理解心脏脂肪瘤的生物学行为、优化影像诊断策略、明确手术干预阈值, 是当前亟待解决的核心问题。

1 心脏脂肪瘤的疾病特征与临床表型

1.1 解剖学分布与病理学亚型 心脏脂肪瘤是一种由成熟脂肪细胞构成的、具有完整包膜的良性原发性心脏肿瘤, 可发生于任何年龄, 无明显性别差异, 占有原发性心脏肿瘤的2.4%~8.4%^[6,9,11]。其解剖分布具有多样性, 可发生于心腔、心

包、心肌及多部位同时受累,具体部位以右心房最为常见,其次为左心室、右心室、房间隔及心外膜下区域^[9-10,12]。一项回顾性研究进一步细化了分布比例:左心室占 40%,右心房或上腔静脉占 35%,右心室占 15%,心外膜间沟和心包各占 5%^[10]。此外,部分病例可表现为跨壁生长,如哑铃形肿瘤同时累及右心房内、外壁,或侵袭性生长延伸至升主动脉和上腔静脉^[7,13]。

在病理学亚型方面,心脏脂肪瘤主要由成熟脂肪细胞构成,通常边界清楚、有包膜^[14]。根据组织学特征,可分为典型脂肪瘤、纤维脂肪瘤、非典型脂肪瘤及浸润性脂肪瘤等亚型。其中,心脏纤维脂肪瘤是一种罕见亚型,组织学上表现为脂肪组织与纤维成分混合,可在尸检中偶然发现^[15]。此外,房间隔脂肪过多症虽在病理分类上有时与真性脂肪瘤区分,但在临床实践中常被纳入脂肪瘤样病变范畴^[16]。值得注意的是,部分脂肪瘤可呈浸润性生长,侵犯心肌甚至瓣膜^[14,17]。

1.2 典型与非典型临床表现 心脏脂肪瘤的临床表现高度依赖于肿瘤的大小、位置及其对邻近结构的影响。多数患者无症状,常在影像学检查中偶然发现^[4,12,18]。然而,当肿瘤体积较大或位于关键解剖区域时,可引发多种症状,严重者可导致多种危及生命的并发症。典型表现包括心悸、胸痛、呼吸困难、头晕甚至晕厥^[12,19-21]。非典型临床表现则更为复杂,包括血流动力学障碍、心律失常或瓣膜功能异常等。左心室流出道梗阻是重要并发症之一,可导致劳力性呼吸困难甚至猝死^[6,8]。心律失常亦较常见,包括非持续性室性心动过速、完全性房室传导阻滞(需植入永久起搏器)以及术后复发性室速^[11,22]。此外,肿瘤侵犯冠状窦或心肌可模拟心肌梗死表现^[23]。极少数情况下,脂肪瘤可累及瓣膜装置,导致瓣膜关闭不全,需行瓣膜置换术^[17]。这些非典型表现提示,即使为良性肿瘤,其临床行为亦可呈现恶性样特征,需高度警惕。

1.3 无症状患者的诊断挑战 尽管心脏脂肪瘤多为良性且生长缓慢,但无症状患者仍面临显著的诊断与管理挑战。首先,由于缺乏特异性症状表现,多数病例依赖影像学发现,常规体检或非心脏相关检查可能成为首次检出途径^[24]。其次,无症状并不等同于无风险,其可导致肿瘤蒂部狭窄、心肌变薄、潜在梗阻风险或心律失常等隐患^[2]。此外,无症状心肌内型脂肪瘤的鉴别尤为困难,因其影像学表现可与心肌梗死后脂肪变性相似^[24]。若未结合多模态影像评估,易导致误诊或漏诊。再者,部分无症状患者拒绝手术,需长期随访监测,但目前尚无统一随访指南^[4,25]。值得注意的是,即使肿瘤较小,也可能因占位效应引起右心房扩张和影响三尖瓣功能,提示不能仅凭体积判断风险^[26]。因此,对无症状患者的评估需综合考虑解剖位置、生长模式、心肌浸润程度及潜在并发症,依赖多模态影像技术进行个体化决策^[2,5,8]。

2 脂肪瘤的诊断技术进展

2.1 影像学诊断 心脏脂肪瘤的诊断依赖于多模态影像技术的综合应用。经胸超声心动图常因其无创、便捷且经济而作为初筛工具,在心脏占位检出方面具有重要价值^[27];经食管超声心动图可提供更高分辨率图像,有助于明确肿瘤起源与毗邻结构关系^[25]。然而,超声心动图在区分脂肪组织与其他回声相

似病变方面存在一定局限性,尤其在心肌内或深部病灶评估时敏感性较低。CT 在识别脂肪密度方面具有优势,典型表现为均匀低密度病灶,有助于初步判断脂肪成分^[28];在 CMR 不可用或存在禁忌证时,增强 CT 仍可有效识别脂肪瘤特征,但其对软组织对比度较低,难以精确评估肿瘤与心肌的浸润关系及功能影响^[9]。相比之下,CMR 凭借其优异的软组织分辨力和多参数成像能力,已成为心脏脂肪瘤诊断的首选影像学方法^[2,4]。

CMR 在心脏脂肪瘤的无创诊断中具有不可替代的核心地位,其高空间和时间分辨率结合多参数序列能够准确识别脂肪组织并与其他心脏占位相鉴别。典型的心脏脂肪瘤在 CMR 上表现为 T1 和 T2 加权像呈高信号、脂肪抑制序列呈低信号等特征性影像^[28-29]。此外,CMR 可清晰显示肿瘤是否位于心腔内、心肌内或心包,并评估其对周围结构的侵犯情况^[1,14]。

CMR 在鉴别真性脂肪瘤方面和非心脏占位方面亦具有重要价值,可避免不必要的活检^[30]。在临床表现不典型的情况下,如非 ST 段抬高型心肌梗死但冠状动脉造影阴性者,CMR 可发现左心室壁占位性病变,从而揭示潜在的脂肪瘤^[23]。此外,其还能评估肿瘤对心脏功能的影响,如是否导致瓣膜反流或心肌变薄^[8,26],并可在术前评估及术后随访中发挥重要作用^[5,31]。

2.2 病理学诊断标准与鉴别诊断要点 尽管影像学技术高度发展,病理学检查仍是确诊心脏脂肪瘤的金标准^[31]。典型心脏脂肪瘤的病理特征为常被薄层纤维组织包裹的、由成熟脂肪细胞构成的团块,镜下可见形态规则、无异型性的脂肪细胞^[26]。部分病例可伴有受压肥大的心肌细胞及间质纤维化,尤其在心肌内型脂肪瘤中更为常见^[28]。罕见亚型如纤维脂肪瘤,则表现为脂肪组织与纤维组织混合增生^[15]。

在鉴别诊断中,最关键的是排除恶性脂肪源性肿瘤,尤其是低级别脂肪肉瘤。当影像学提示非典型特征时,应考虑术前活检以排除恶性可能^[1]。此外,心脏脂肪瘤还需与心肌梗死后脂肪变性及其他良性心脏肿瘤相鉴别,后者通常缺乏典型的脂肪信号特征^[24,32]。完整的病理评估应包括充分取材以覆盖肿瘤异质性区域,推荐采用完整切除标本进行诊断,以确保诊断准确性^[14]。

3 心脏脂肪瘤与其他心脏肿瘤的鉴别诊断

3.1 心脏脂肪肉瘤 心脏脂肪瘤与心脏脂肪肉瘤虽同属脂肪组织来源的心脏肿瘤,但在生物学行为、临床表现及预后方面存在显著差异。心脏脂肪瘤为良性肿瘤,通常边界清晰、有包膜,由成熟脂肪细胞构成,生长缓慢,多数患者无症状或仅有非特异性表现^[14,26,31]。相比之下,心脏脂肪肉瘤属于高度恶性的原发性心脏肿瘤,具有侵袭性强、易复发和转移的特点,可迅速引起心功能不全甚至猝死^[33]。

在病理学层面,心脏脂肪瘤主要由形态一致的成熟脂肪细胞组成,无细胞异型性或核分裂象;而心脏脂肪肉瘤则表现为脂肪母细胞增生、细胞核异型明显,并可出现黏液样基质或去分化区域^[33-34]。值得注意的是,部分心脏脂肪瘤可呈浸润性生长,影像学上与脂肪肉瘤难以区分,此时需依赖组织学检查及分子检测以明确诊断^[1,14]。良性肿瘤总体预后良好,而脂肪肉

瘤患者术后复发或疾病相关死亡风险较高^[35]。

此外,影像代谢特征亦有助于两者鉴别。PET/CT 研究发现,良性心脏肿瘤的标准摄取值显著低于恶性肿瘤,提示高代谢活性更倾向于恶性病变^[36]。因此,在临床疑似恶性但影像学特征不典型时,应积极行活检或术中快速病理以避免误诊误治。

3.2 心脏其他良性肿瘤 心脏脂肪瘤需与多种良性心脏肿瘤(主要包括黏液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤及血管瘤等)进行鉴别,这些肿瘤在临床表现上常存在重叠,故影像学成为关键鉴别手段^[37-38]。超声心动图是初步筛查工具:心脏脂肪瘤通常表现为高回声、边界清晰的均质肿块,内部无血流信号,而黏液瘤多呈分叶状、活动度大,常见于左心房,易引起栓塞或瓣膜梗阻^[11,20];横纹肌瘤多见于婴幼儿,常与结节性硬化症相关,表现为心室壁内多发实性结节^[39-40];纤维瘤多位于心室壁,质地较硬,回声较强^[37]。CMR 在鉴别诊断中具有核心地位,脂肪瘤在 T1 加权像呈高信号、脂肪抑制序列信号明显降低,这是其最具特征性的影像标志^[23-24,28];相比之下,黏液瘤在 T1 像呈等或低信号、T2 像高信号,横纹肌瘤在 T1 和 T2 像均呈中等信号,纤维瘤则表现为 T1 低信号、T2 低至中等信号^[37-38]。此外,CMR 还可评估肿瘤与心肌的关系及对传导系统的影响,对治疗决策至关重要^[8,41]。

CT 亦具重要价值,尤其在无法行 CMR 时:心脏脂肪瘤在非增强 CT 上表现为均质低密度病灶、边界清晰、增强后无强化^[9,28],而其他良性肿瘤如血管瘤可呈明显强化,黏液瘤密度不均^[37]。多参数映射研究进一步支持 CMR 在良恶性鉴别中的优势^[41]。综上,尽管心脏脂肪瘤与其他良性心脏肿瘤在临床表现上相似,但通过多模态影像学可有效实现鉴别诊断,从而指导个体化治疗策略^[8,11,38]。

4 心脏脂肪瘤的治疗策略

4.1 手术切除的适应证与禁忌证 手术切除是目前心脏脂肪瘤的主要治疗方式,尤其适用于有症状或存在血流动力学影响的患者。对于出现心悸、胸闷、气促等症状的患者,或影像学提示肿瘤导致流出道梗阻、显著心肌变薄或传导系统受累者,应积极考虑手术干预^[1,8,42]。此外,即使在无症状患者中,若肿瘤具有高风险特征,亦建议行预防性切除^[2,6,8]。Shu 等^[2]的系统综述表明,83.7%的有症状患者接受了肿瘤切除术,而 68.3%的无症状患者也因预防目的接受了手术。然而,手术并非适用于所有情况,对于合并严重基础疾病或手术风险极高的患者,可暂缓手术,转而采用药物控制症状^[30]。心室部位的脂肪瘤因常伴心肌浸润,手术难以完全切除,且与术后恶性心律失常相关,此类病例的手术决策需更为谨慎^[10]。

4.2 微创手术技术的应用进展 近年来,随着微创外科技术的发展,部分心脏脂肪瘤患者已可接受创伤更小的手术方式。对于边界清晰、非浸润性的肿瘤,尤其是位于右心房区域的占位,可采用胸腔镜辅助下微创切除术^[43]。此外,经验丰富的外科团队可结合术中超声进行精准定位,提高肿瘤完整切除率^[44]。然而,当前证据显示微创手术在心脏脂肪瘤中的应用较为有限,在一项纳入 25 例患者的队列中,仅 1 例采用了微创术式^[31]。

对于心室壁内或透壁浸润性病变,微创入路往往难以实现彻底切除,此时仍需依赖传统开胸手术^[10,13,45]。

4.3 无症状患者的保守治疗与长期随访 对于无症状且无高危影像学特征的患者,可采取保守治疗策略并辅以长期随访。例如,1 例 49 岁女性经 CMR 确诊为左心室壁脂肪瘤后选择保守管理,随访期间病情稳定^[23]。保守治疗的核心在于多模态影像学的动态评估,用以监测肿瘤大小变化及新发症状^[4,25,46]。尽管复发罕见,但长期随访仍不可或缺。目前尚无心脏脂肪瘤管理的具体指南^[47],临床实践中多依据个体风险分层制定方案,可每 6~12 个月复查一次心脏影像学检查。

5 小结与展望

心脏脂肪瘤是罕见的良性原发性心脏肿瘤,临床表现高度异质,可无症状偶然发现,亦可引发心律失常、血流动力学障碍等严重并发症。近年来,心脏脂肪瘤的多模态影像学诊断取得重要进展,超声、CT 及 MR 的联合应用可显著提高诊断准确性,手术切除是有症状或高风险患者的主要治疗方式,预后良好^[48-50]。既往研究多聚焦于影像特征与手术技术,缺乏基于“临床表现-解剖-病理”多维度的风险分层框架。因此,可将心脏脂肪瘤分为 4 种功能表型:(1)惰性型(无症状、非关键部位、包膜完整);(2)梗阻型(流出道或流入道受累,伴血流动力学改变);(3)心律失常型(临近或影响传导系统,表现为室性心动过速或传导阻滞等心律失常);(4)侵袭型(跨壁生长、包膜不完整或与心肌界限模糊)。不同表型在手术指征、随访强度与预后判断上应区别对待:惰性型可优先选择保守观察;梗阻型及心律失常型应积极考虑手术干预;侵袭型需警惕不完全切除及术后复发风险。该分层相较单纯依据肿瘤大小或有无症状更具临床指导价值,有助于推动个体化治疗决策的规范化。治疗方面,有症状或存在高风险影像特征者应积极手术切除,预后大多良好;心室或浸润性肿瘤切除难度大,需警惕术后心律失常。鉴于现有研究多为个案报告,缺乏高质量循证证据和统一诊疗共识,未来亟需开展多中心协作研究,积累结构化数据;同时探索分子标志物以辅助鉴别诊断,并明确无症状患者的长期管理策略,从而推动诊疗规范化与个体化。

参考文献

- [1] D'Souza J, Shah R, Abbass A, et al. Invasive cardiac lipoma: A case report and review of literature [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1):28. DOI: 10.1186/s12872-016-0465-2.
- [2] Shu S, Wang J, Zheng C. From pathogenesis to treatment: A systemic review of cardiac lipoma [J]. J Cardiothorac Surg, 2021, 16(1):1. DOI: 10.1186/s13019-020-01379-6.
- [3] Rainer WG, Bailey DJ, Hollis HW Jr. Giant cardiac lipoma: Refined hypothesis proposes invagination from extracardiac to intracardiac sites [J]. Tex Heart Inst J, 2016, 43(5):461-464. DOI: 10.14503/thij-15-5342.
- [4] Shamsi F, Bajwa G, Ghalib H. "Left ventricular lipoma... a rare case", case report [J]. J Cardiothorac Surg, 2020, 15(1):85. DOI: 10.1186/s13019-020-01122-1.
- [5] Bath AS, Gupta V, Kalavakunta JK. A right atrial fat ball: Rare case of cardiac lipoma [J]. Clin Case Rep, 2019, 7(9):1798-1799. DOI:

- 10.1002/ccr3.2335.
- [6] Abdelradi A, Yekta A. A case of asymptomatic cardiac lipoma and literature review [J]. CJC Open, 2020, 3 (2): 207-209. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.10.002.
- [7] Zhu X, Cheng Z, Wang S, et al. The characteristics of invasive cardiac lipoma: Case report and literature review [J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1195582. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1195582.
- [8] Shu S, Yuan H, Kong X, et al. The value of multimodality imaging in diagnosis and treatment of cardiac lipoma [J]. BMC Med Imaging, 2021, 21(1): 71. DOI: 10.1186/s12880-021-00603-6.
- [9] Gac P, Jaworski A, Parfianowicz A, et al. Cardiac computed tomography as a method of diagnosing the type of cardiac tumor-example of interatrial septal lipoma filling the right atrium [J]. Diagnostics (Basel), 2024, 14(22): 2496. DOI: 10.3390/diagnostics14222496.
- [10] Li L, Meng J, Zhou X, et al. Surgical treatment of cardiac lipoma: 20 years' experience in a single center [J]. Chin Med J (Engl), 2023, 136(5): 565-570. DOI: 10.1097/cm9.0000000000002585.
- [11] Mazurkiewicz M, Blachut D, Hrapkowicz T, et al. Intracavitary cardiac lipoma: A benign tumour requiring a complex treatment: A case report [J]. Eur Heart J Case Rep, 2025, 9(9): ytaf436. DOI: 10.1093/ehjcr/ytaf436.
- [12] Song L, Iroegbu CD, Yang J, et al. Surgical management for a rare pedunculated left ventricular apical lipoma: A case report and review of literature [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 723975. DOI: 10.3389/fcvm.2021.723975.
- [13] Zhu J, Cao X, Chen L, et al. Report of a giant invasive, wall-penetrating cardiac lipoma [J]. J Cardiothorac Surg, 2024, 19(1): 600. DOI: 10.1186/s13019-024-03035-9.
- [14] Shah OA, Badran A, Kaarne M, et al. Right atrial and SVC infiltrating mass-the entity of infiltrating lipoma [J]. J Cardiothorac Surg, 2019, 14(1): 210. DOI: 10.1186/s13019-019-1015-7.
- [15] Fragkouli K, Mitselou A, Vougiouklakis T. Fibrolipoma of the left ventricle: An uncommon incidental autopsy finding [J]. Forensic Sci Med Pathol, 2020, 16(2): 362-365. DOI: 10.1007/s12024-019-00197-0.
- [16] Rocha RV, Butany J, Cusimano RJ. Adipose tumors of the heart [J]. J Card Surg, 2018, 33(8): 432-437. DOI: 10.1111/jocs.13763.
- [17] Xia J, Liu JP, Hong W, et al. Invasive cardiac lipoma at the left ventricular intermuscular region: A case report [J]. Exp Ther Med, 2024, 27(2): 85. DOI: 10.3892/etm.2024.12373.
- [18] Piran M, Nolting JK, Körperich H, et al. Clinically atypical abdominal manifestation of the lipoma localized in the right atrium: "Invagination hypothesis" revisited [J]. Echocardiography, 2022, 39(11): 1462-1465. DOI: 10.1111/echo.15472.
- [19] Liu L, Zuo Y, Huang Y, et al. Echocardiographical findings of giant cardiac lipoma: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(8): e14456. DOI: 10.1097/md.00000000000014456.
- [20] Naseerullah FS, Javaiya H, Murthy A. Cardiac lipoma: An uncharacteristically large intra-atrial mass causing symptoms [J]. Case Rep Cardiol, 2018, 2018: 3531982. DOI: 10.1155/2018/3531982.
- [21] Chen M, Li F, Zhang H, et al. Giant interatrial septal lipoma filling the right atrium causing slight symptoms: A case report [J]. Heart Surg Forum, 2021, 24(6): E947-E949. DOI: 10.1532/hcf.4135.
- [22] Vríz O, Ahmed MM, Kharabsheha S, et al. Ventricular tachycardia: Beginning and ending fate of a benign invasive cardiac lipoma [J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2020, 90(3): 10. DOI: 10.4081/monaldi.2020.1288.
- [23] Younes A, Ahmad S, Yousaf A, et al. A rare presentation of cardiac lipoma as an acute coronary syndrome: A case report and review of literature [J]. Cureus, 2021, 13(6): e15503. DOI: 10.7759/cureus.15503.
- [24] Wood CA Jr, Gunther RS, O'Gorman KJ, et al. An intramyocardial lipoma mimicking post-infarction fatty changes: Discussion of key distinguishing imaging findings and clinical implications [J]. Cureus, 2023, 15(10): e46955. DOI: 10.7759/cureus.46955.
- [25] Altuntas E, Sancar KM, Uygur B, et al. Uninvited guest in the left ventricle: Lipomade [J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2026, 54(1): 68-70. DOI: 10.5543/tkda.2025.35332.
- [26] Grimmett HJ, Kimbimbi K, Greenberg A, et al. A cadaveric case report of a rare atrial septal lipoma [J]. Cureus, 2024, 16(10): e71794. DOI: 10.7759/cureus.71794.
- [27] Russo D, Cinque A, Velardi L, et al. Giant pericardial mass case report: Role of echocardiography [J]. AME Case Rep, 2021, 5: 23. DOI: 10.21037/acr-20-141.
- [28] Karameh M, Golomb M, Yarkoni M, et al. Giant intracardiac lipoma: A case report and the role of multimodality cardiac imaging [J]. Cureus, 2022, 14(9): e29565. DOI: 10.7759/cureus.29565.
- [29] Zhao L, Su X, Song X, et al. A massive cardiac lipoma in the right atrium with multimodality imaging [J]. J Cardiothorac Surg, 2024, 19(1): 646. DOI: 10.1186/s13019-024-03162-3.
- [30] Nalluru SS, Nadadur S, Trivedi N, et al. Tale of fat and fib - cardiac lipoma managed with radiofrequency ablation: A case report [J]. World J Cardiol, 2020, 12(6): 285-290. DOI: 10.4330/wjc.v12.i6.285.
- [31] Bajdechi M, Onciul S, Costache V, et al. Right atrial lipoma: A case report and literature review [J]. Exp Ther Med, 2022, 24(5): 697. DOI: 10.3892/etm.2022.11633.
- [32] Retal H, Bougrine I, El Graini S, et al. Silent metastasis of myxoid liposarcoma to the heart unveiled by multimodal imaging [J]. Cureus, 2025, 17(4): e81727. DOI: 10.7759/cureus.81727.
- [33] Shen J, Fang Z, Zhang Y, et al. Primary cardiac dedifferentiated liposarcoma in a middle-aged female: A case report [J]. J Cardiothorac Surg, 2019, 14(1): 156. DOI: 10.1186/s13019-019-0973-0.
- [34] Creytens D. A contemporary review of myxoid adipocytic tumors [J]. Semin Diagn Pathol, 2019, 36(2): 129-141. DOI: 10.1053/j.semdp.2019.02.008.
- [35] Wang JG, Wang B, Hu Y, et al. Clinicopathologic features and outcomes of primary cardiac tumors: A 16-year-experience with 212 patients at a Chinese medical center [J]. Cardiovasc Pathol, 2018, 33: 45-54. DOI: 10.1016/j.carpath.2018.01.003.
- [36] Meng J, Zhao H, Liu Y, et al. Assessment of cardiac tumors by ¹⁸F-FDG PET/CT imaging: Histological correlation and clinical outcomes [J]. J Nucl Cardiol, 2021, 28(5): 2233-2243. DOI: 10.1007/s12350-019-02022-1.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.022

综 述

营养、药物联合运动干预在老年肌少症治疗中的临床研究进展

黎浩天综述 何茜审校



基金项目: 贵州省卫生健康委科学技术基金项目 (gzwkj 2025-004)

作者单位: 550001 贵阳, 贵州医科大学 (黎浩天); 贵州医科大学附属医院全科医学科 (何茜)

通信作者: 何茜, E-mail: 569116086@qq.com

【摘 要】 肌少症是以肌肉量减少、肌力下降和躯体功能受损为主要特征的老年综合征, 常增加跌倒、失能、住院及死亡风险。其发生与蛋白质代谢失衡、炎症反应、氧化应激、神经肌肉退化及内分泌营养异常等因素相关, 单一干预难以同时改善肌量、肌力和体能。现有证据显示, 抗阻训练是核心措施, 蛋白质或氨基酸补充联合运动干预在改善握力和部分体能指标方面较为稳定; 维生素 D 和 ω -3 多不饱和脂肪酸多作为辅助干预, 药物治疗仍处探索阶段。未来应统一诊断标准和结局指标, 开展分层、长期随访研究, 以优化老年肌少症联合干预策略。

【关键词】 老年肌少症; 运动干预; 营养干预; 药物干预; 联合干预

【中图分类号】 R685

【文献标识码】 A

Clinical research progress of combined nutrition, medication and exercise intervention in the treatment of sarcopenia in the elderly Li Haotian*, He Qian. * Guizhou Medical University, Guizhou, Guiyang 550001, China

Funding program: Guizhou Provincial Health Commission Science and Technology Fund Project (gzwkj 2025-004)

Corresponding author: He Qian, E-mail: 569116086@qq.com

【Abstract】 Sarcopenia is a geriatric syndrome characterized primarily by reduced muscle mass, decreased muscle strength, and impaired physical function. Its development involves multiple mechanisms, including dysregulated protein metabolism, chronic low-grade inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, neuromuscular degeneration, and abnormalities in the endocrine-nutritional milieu. In recent years, with the deepening of related research, intervention strategies for sarcopenia have gradually shifted from single approaches to multicomponent models combining nutrition, pharmacotherapy, and exercise. This review focuses on the mechanistic basis, commonly used diagnostic frameworks, and core outcome measures of sarcopenia in older adults, and systematically summarizes the main evidence regarding nutritional, pharmacological, and exercise interventions, with particular emphasis on the synergistic basis of combined interventions, representative clinical studies, and differences in application across populations. Current evidence indicates that resistance training remains the cornerstone of sarcopenia management in older adults. Protein or amino acid supplementation combined with resistance training appears to provide relatively more stable benefits in improving handgrip strength, certain physical performance outcomes, and muscle mass. Vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acids are more suitable as adjunctive interventions, whereas pharmacological treatment is still largely in the exploratory stage, and consistent evidence for functional benefits remains lacking. Future research should further standardize diagnostic criteria and outcome measures, strengthen stratified research and long-term follow-up evaluation, and thereby promote the precision and standardization of combined intervention strategies for sarcopenia in older adults.

【Key words】 Sarcopenia in older adults; Exercise intervention; Nutritional intervention; Pharmacological intervention; Combined intervention

肌肉减少症 (sarcopenia) 简称肌少症, 是一种与增龄密切相关的老年综合征, 主要表现为肌肉含量减少、肌力下降和躯体功能受损^[1]。根据《肌肉减少症诊疗指南 (2024 版)》的定义, 肌少症可增加衰弱、跌倒、骨折、失能、住院及死亡等不良健康结局的风险, 已成为老龄化社会中日益突出的公共卫生挑战^[1-2]。据流行病学学数据显示, 全球 60 岁及以上老年人肌少症

患病率为 10%~27%, 在 80 岁以上高龄人群中可高达 50% 以上^[3-4]。肌少症的发病并非单一因素所致, 而是肌肉蛋白质合成与分解失衡、慢性低度炎症反应、氧化应激、线粒体功能障碍、神经肌肉接头退化以及内分泌代谢变化等多重机制共同作用的结果^[5]。正因肌少症具有病理生理机制复杂、涉及多通路协同失衡的特点, 单一干预措施往往难以同时覆盖肌量、肌力

及躯体功能等多个结局,因此其临床获益总体相对有限,现有证据更支持将营养补充与运动训练进行综合设计^[6-7]。

基于上述认识,肌少症干预已由单一措施逐渐转向多组分联合策略。运动仍是干预核心,营养补充可为合成代谢提供底物支持,而药物治疗目前仍处于探索阶段^[8-9]。本文拟从机制基础、诊断评价、营养干预、药物探索、运动处方及联合干预证据等方面进行综述,以期为老年肌少症的临床综合管理提供参考。

1 老年肌少症概述

1.1 发病机制 肌少症的病理生理是肌肉蛋白质代谢失衡、慢性低度炎症反应、氧化应激、线粒体功能障碍、神经肌肉系统退化以及内分泌-营养环境改变等多因素长期叠加的结果;这些机制彼此交织,共同促成肌量、肌力和躯体功能的进行性下降,构成其主要病理生理基础^[10-11]。

在增龄过程中,骨骼肌对蛋白质摄入和抗阻运动等合成代谢刺激的敏感性下降,表现为合成代谢抵抗。其核心特征是肌肉蛋白质合成(muscle protein synthesis, MPS)反应减弱,净蛋白平衡更易转向负值。同时,胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)-磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)-雷帕霉素机制靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)通路活性减弱,以及泛素-蛋白酶体和自噬相关分解途径增强,进一步推动了肌肉蛋白质周转失衡。老年个体常呈现炎性衰老状态,促炎因子持续升高不仅可抑制合成代谢信号,还可能削弱肌肉对运动和营养刺激的适应性反应^[12]。在此基础上,氧化应激与线粒体损伤相互促进,活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量生成、线粒体呼吸功能下降及能量代谢受损,可同时影响肌纤维收缩、蛋白稳态维持和恢复能力,从而加速肌无力和耐力下降^[13]。

除肌肉本体变化外,神经肌肉系统的退行性改变同样不容忽视。现有证据认为,随增龄发生的运动神经元丢失、去神经支配增加、运动单位重塑以及神经肌肉接头(neuromuscular junction, NMJ)传递失败,可降低肌肉募集效率和收缩输出,是肌力下降的重要机制之一^[14]。此外,内分泌与营养信号的改变也参与肌少症进展。IGF-1 水平下降与肌少症相关,低 25-羟维生素 D 水平亦与肌力减弱、体能下降及肌少症患病率升高相关^[15]。长期卧床、急性疾病住院和活动受限可在短期内诱发明显的肌量与肌功能下降,形成急性肌少症,或促使原有肌少症

迅速恶化^[16]。同时,慢性心力衰竭、慢性肾脏病等常见共病状态,亦可通过炎症反应激活、营养不良、活动受限及合成代谢受损等途径进一步促进肌肉流失,使老年患者的评估与管理更为复杂^[17-18]。

1.2 肌少症常用诊断与结局相关指标 目前应用最广的 2 项共识分别为欧洲老年人肌少症工作组更新共识(European Working Group on Sarcopenia in Older People 2, EWGSOP2)和亚洲肌少症工作组 2019 共识(Asian Working Group for Sarcopenia 2019, AWGS 2019),见表 1。其中,EWGSOP2 将低肌力置于诊断流程的核心位置,强调以握力或 5 次椅起立试验作为入口指标,低肌量或低肌肉质量用于确诊,而低体能则提示重度肌少症,这一更新使诊断路径由以往相对偏重肌量转向更加重视功能受损^[19]。AWGS 2019 则在保留低肌量、低肌力和低体能三要素的基础上,根据亚洲人群特征调整了诊断阈值,并提出可能的肌少症,以便在社区和基层场景下更早识别高风险个体并启动干预^[20]。

结合 EWGSOP2、AWGS 2019 及近年随机对照试验的报告现状,肌少症干预研究的核心结局大体可归纳为肌肉质量、肌力和体能表现三类。在肌肉质量方面,四肢骨骼肌质量指数(appendicular skeletal muscle mass index, ASMI)是最常用指标,双能 X 线吸收法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)和生物电阻抗分析(bioelectrical impedance analysis, BIA)均为当前共识认可的主要测量方法^[20]。在肌力方面,握力因操作简便、重复性较好且预后相关性明确,已成为干预研究中最常使用的替代终点之一;系统综述显示,较高握力与较低全因死亡风险之间存在稳定关联^[21]。在体能方面,步速、简短体能量表(short physical performance battery, SPPB)及起立-行走计时试验(timed up and go test, TUG)均为研究中常用的评估工具,其中 SPPB、TUG 和短距离步速测试在社区老年人群中的信度总体较好^[22]。当前肌少症的评价思路已由单纯强调肌量,逐步转向以肌力为核心、以肌量为确证、以体能为严重程度和临床意义补充的综合框架。

2 营养、药物与运动干预的相关依据

2.1 营养干预的主要证据 当前肌少症营养干预的证据主要集中于蛋白质补充、β-羟基-β-甲基丁酸(β-hydroxy-β-methylbutyrate, HMB)、维生素 D 以及 ω-3 多不饱和脂肪酸(omega-3 polyunsaturated fatty acids, ω-3 PUFA)等策略。其中,乳清蛋白因富含必需氨基酸而成为研究中应用最广的蛋白补充形式之一,

表 1 老年肌少症常用诊断框架及干预研究核心结局指标

维 度	EWGSOP2(2019)	AWGS 2019	中国指南(2024)	核心意义
诊断路径	先评估低肌力,再结合肌肉质量确认诊断,并以体能表现判断严重程度	先依据低肌力或低体能筛查可能的肌少症,再结合肌肉质量进一步确诊	参照 EWGSOP2, 结合中国人群特征	肌力是最敏感的功能性筛查指标
肌力评估	握力(男<27 kg/女<16 kg),椅起立试验	握力(男<28 kg/女<18 kg)	握力为主,参照亚洲标准	与死亡风险呈负相关
肌肉质量	ASMI(DXA/BIA)	ASMI(DXA 为主)	四肢骨骼肌质量或 ASMI	形态学基础,但与功能改善常不一致
体能指标	SPPB、步速	SPPB、TUG、6 m 步速	SPPB、步速、TUG	预后价值不亚于肌肉量

注:EWGSOP2.欧洲老年人肌少症工作组 2;AWGS.亚洲肌少症工作组;DXA.双能 X 线吸收法;BIA.生物电阻抗分析;ASMI.四肢骨骼肌质量指数;SPPB.简短体能量表;TUG.起立-行走计时试验。

一项 Meta 分析纳入了 EWGSOP2 和 AWGS 2019 诊断的老年肌少症患者。结果显示,单纯乳清蛋白补充可改善 ASMI、四肢骨骼肌量及步速,而乳清蛋白联合抗阻训练时,对握力的改善更为明确^[23]。

HMB 是亮氨酸代谢相关的营养补充剂,近年在肌少症人群中的研究有所增加。研究显示,HMB 补充可在一定程度上改善肌少症患者的骨骼肌质量指数和握力,但对步速等体能指标未显示明确获益。同时指出,现有证据样本量仍有限,结论需谨慎解释^[24]。HMB 可视为具有一定潜力的辅助性营养措施,但其功能结局的真实获益仍需更多高质量随机对照试验证实。

维生素 D 与肌肉健康密切相关,但补充治疗在肌少症中的临床效果并不确切。2024 年一项系统综述与 Meta 分析纳入 35 项研究、6 628 例受试者,结果显示补充维生素 D 对四肢骨骼肌量、肌力及体能总体未见一致改善^[25]。此外,2023 年一项纳入低功能老年人且基线 25-羟维生素 D 水平偏低的随机对照试验亦显示,每日补充维生素 D₃ 2 000 IU 持续 12 个月后,腿部力量、握力、简短体能量表及起立-行走计时试验等指标均未较安慰剂出现显著改善^[26]。维生素 D 在肌少症管理中的价值更可能体现为纠正缺乏和优化基础营养状态,而非作为独立的抗肌少症干预手段。

ω-3 PUFA 也被视为潜在的辅助营养策略。在老年人群中,ω-3 补充对去脂体质量和步行表现未显示稳定改善,但在下肢力量、TUG 和 30 s 坐站表现方面可能存在一定获益^[27]。提示 ω-3 PUFA 更适合作为综合干预中的辅助组成部分,而现阶段尚不足以作为单独管理肌少症的核心措施。

2.2 药物干预的研究现状 与营养和运动相比,药物干预在肌少症领域仍处于探索阶段,迄今尚无获得正式批准的肌少症特异性药物治疗方案,当前临床管理仍主要依赖非药物措施^[28]。

睾酮是调控男性肌肉蛋白质合成和肌肉量的重要内分泌激素,其水平随年龄显著下降,构成了老年肌少症发病的重要内分泌基础。Meta 分析显示,在低睾酮或低-正常睾酮水平的老年男性中,睾酮替代治疗可带来一定程度的肌力改善^[29]。但需要注意的是,这类获益主要建立在明确低睾酮状态的特定人群基础之上,不能简单外推至一般老年肌少症患者。与此同时,TRAVERSE 随机试验显示,在严格监测条件下,睾酮治疗并未增加主要心血管不良事件风险,但治疗安全性仍需结合适应证、并发症风险及长期随访结果综合评估^[30]。选择性雄激素受体调节剂(selective androgen receptor modulators, SARMs)是另一类受到关注的潜在合成代谢药物。一项研究纳入 9 项随机试验共 970 例受试者,结果提示 SARMs 可能改善部分体能和身体成分指标,但受试人群异质性较大、平均随访时间较短,且存在一定比例的轻中度不良反应^[31]。

针对肌生成抑制素通路的药物是目前另一重要研究方向。研究显示,比马格鲁单抗(Bimagrumab)可显著增加大腿肌肉体积和去脂体质量,并减少脂肪量,但其对体能表现的改善并不一致^[32]。这一结论与 2021 年针对髌骨骨折术后老年患者的随机对照试验基本一致;该研究显示,Bimagrumab 可剂量依赖性增加去脂体质量,但对习惯步速和 SPPB 评分未带来显著功能

获益^[33]。因此,现有药物研究更多表现为对身体成分的改善,而对肌力和体能等关键临床结局的获益尚未形成一致证据。

2.3 运动干预及其处方设计 运动干预,尤其是抗阻训练,是目前肌少症非药物管理中最具共识和证据基础的治疗手段。2025 年韩国肌少症工作组的循证运动指南指出,抗阻训练对改善肌肉量和肌力最为有效,而抗阻训练联合有氧运动则更有利于提升整体体能表现^[34]。Meta 分析同样表明,运动是改善老年肌少症患者重要临床结局的关键干预手段,不同运动模式在不同结局指标上各有优势^[35]。就具体模式而言,抗阻训练仍是运动干预的主体,2025 年一项 Meta 分析显示,抗阻训练可显著改善握力和膝伸肌力,对肌肉量的改善幅度相对较小,且并非所有身体成分指标均能获得一致改善^[36]。

在处方设计方面,现有研究显示,成功的运动方案几乎均包含抗阻训练成分;已报道方案的训练频率多为每周 1~5 次,训练强度大致分布于 20%~80% 一次最大重复负荷(one-repetition maximum, 1RM)范围内,单次训练时长 20~75 min,且通常需要根据个体基础功能水平进行渐进式调整^[37]。2025 年循证指南进一步强调,运动处方应按照频率、强度、时长和类型(frequency-intensity-time-type, FITT)原则进行个体化制定,并结合患者的衰弱程度、功能缺损类型和安全耐受性进行动态调整。对于体弱、共病较多或长期失用的老年患者,更合理的做法通常是从较低强度起步,在严密监测下逐步过渡至中等或较高强度,而非一开始即采用标准化高负荷方案。

有氧训练和平衡训练虽不是增肌和增力的主力形式,但在综合管理中仍具有重要辅助价值。2024 年关于太极运动的 Meta 分析显示,平衡导向训练可改善老年人的平衡能力、TUG 表现及跌倒恐惧,而对 SPPB 的改善差异无统计学意义^[38]。结合现有循证指南,可认为有氧与平衡训练更适合用于补充抗阻训练,以改善移动能力、平衡控制和跌倒风险,而不宜替代抗阻训练的核心地位。

3 联合干预的临床证据

3.1 联合干预的协同基础 联合干预的核心理念在于通过运动提供机械刺激和神经肌肉适应,通过营养或药物提供合成代谢所需的底物或信号调节,两者协同可在多个病理生理通路层面同时发挥作用,从而获得比单一策略更为全面的临床收益。运动可在短时间内显著激活 mTORC1 等合成代谢信号通路,而蛋白质或氨基酸补充恰好可为这一合成代谢窗口提供充足的氨基酸底物,两者时效上的互补使肌肉蛋白质合成的增幅大于单独干预。因此,从病理生理逻辑看,将营养干预嵌入运动处方,较单一策略更具协同合理性。

然而,机制层面的协同并不必然转化为稳定的临床叠加效应。研究显示,抗阻训练联合营养干预相较于单纯抗阻训练,在肌量、肌力和躯体功能方面总体并未表现出一致的显著优势;网状 Meta 分析亦提示,运动联合营养虽可改善肌力和部分体能表现,但其整体效果与单纯运动大体相近^[39-41]。这提示联合干预的真实收益,仍受到补充成分、剂量设计、研究对象特征以及结局指标选择等多种因素影响。

3.2 营养联合运动的主要证据 在现有联合方案中,证据相对

最充分的仍是蛋白质或氨基酸类补充联合抗阻训练。另一项研究指出,蛋白质联合运动可显著改善肌肉量和握力,而单纯蛋白补充仅表现为较有限的力量获益,且对体能结局的改善并不稳定;同时,该研究认为总体证据质量仍偏低^[42]。2026 年一项系统综述与 Meta 分析则显示,抗阻训练联合氨基酸类补充剂(包括必需氨基酸、HMB 等)相较于单纯抗阻训练,可进一步改善握力、步速、SPPB 和 5 次坐立试验表现,但对肌肉量指标并未显示一致优势;同时,基线蛋白摄入水平、训练频率、实施场景和补充剂类型均可能影响干预效果^[43]。因此,目前最值得优先考虑的联合路径,仍是以抗阻训练为核心、叠加蛋白质或氨基酸类补充的方案。

相比之下,维生素 D 和 ω -3 多不饱和脂肪酸在联合运动中的证据成熟度相对不足。 ω -3 多不饱和脂肪酸联合抗阻训练并未在肌肉量或神经肌肉功能方面显示出清晰而稳定的额外优势,现有结果更多表现为个别功能终点的局部改善^[44-45]。对于维生素 D,随机安慰剂对照试验显示,尽管补充后 25-羟维生素 D 水平明显提高,但其并未增强抗阻训练对肌力耐力、功能活动能力或有氧运动能力的改善效果^[46]。因而,维生素 D 和 ω -3 多不饱和脂肪酸更适合作为个体化综合管理中的辅助组成部分,而不宜被视为当前联合运动方案中的主要营养支柱。

3.3 药物联合运动的探索性证据 药物联合运动干预在肌少症领域目前仍处于探索阶段,其证据数量和成熟度均明显落后于营养联合运动。以 Bimagrumab 为代表的肌生成抑制素/激活素通路调节药物,是当前最受关注的方向之一。研究显示,Bimagrumab 可显著增加大腿肌肉体积和去脂体质量,并降低脂肪量,提示其在改善身体成分方面具有一定作用^[32]。II 期随机对照试验显示,尽管 Bimagrumab 在髋部骨折术后老年患者中可剂量依赖性增加去脂体质量,但其对习惯步速和 SPPB 评分并未带来显著改善^[33]。这说明药物所带来的肌肉增量效应,并不一定能够同步转化为临床上更有价值的功能获益。基于现有证据,药物联合运动尚不具备常规推荐条件,其价值更适合在严格设计的高质量随机对照试验中继续验证。

从目前代表性临床研究看,营养联合运动干预是证据最集中的联合路径。蛋白质、乳清蛋白或氨基酸类补充联合运动训练,较单一营养或单一运动更可能改善握力、步速、SPPB 或 5 次坐立试验等功能指标,但对肌肉量的增益并不一致^[42-43,47]。维生素 D 或 ω -3 多不饱和脂肪酸联合运动的额外效应较弱,当前更适合作为基础营养优化或个体化辅助措施^[44-46,48]。药物联合运动方面,Bimagrumab 等药物可改善身体成分,但对步速、SPPB 等功能结局未显示稳定优势,尚不宜作为常规临床联合方案^[32-33,49]。总体而言,联合干预应以运动训练为核心,根据营养状态和功能水平选择补充方案,并通过长期随访验证真实世界获益^[50]。

4 总结与展望

肌少症是老年人群中常见的多因素驱动性综合征,其发生发展涉及肌肉蛋白质合成与分解失衡、慢性低度炎症反应、氧化应激、线粒体功能障碍、神经肌肉系统退化以及内分泌和营养环境改变等多个层面。正因其病理生理机制复杂,单一干预

措施通常难以同时兼顾肌肉量、肌力和体能表现等多个关键结局,现有研究所显示的临床获益亦相对有限。综合目前证据,以抗阻训练为核心,联合蛋白质或氨基酸补充的干预模式,与肌少症多通路、多维度的发病特点更为契合,在改善握力、部分体能指标及肌肉质量方面表现出相对更稳定的优势。相比之下,维生素 D 和 ω -3 多不饱和脂肪酸更适合作为特定人群中的辅助性干预,药物治疗则仍处于探索阶段,其长期有效性和安全性尚需进一步验证。

今后研究应进一步统一诊断框架、结局指标及随访时程,减少研究间方法学异质性;同时加强对不同营养状态、衰弱程度、共病负荷及功能水平人群的分层研究,并关注院外实施、长期依从性及真实世界效果评价,以便为老年肌少症联合干预策略的精准制定和临床推广提供更坚实的循证依据。

参考文献

- [1] 中华医学会老年医学分会, 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院). 中国肌肉减少症诊疗指南(2024 版)[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(3): 181-203. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240724-01701.
- [2] Hsu KJ, Liao CD, Tsou YT, et al. The relationship between sarcopenia and injury events: A systematic review and meta-analysis of 98 754 older adults[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(23): 16011. DOI: 10.3390/ijerph192316011.
- [3] Petermann-Rocha F, Balntz V, Gray SR, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: A systematic review and Meta-analysis[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022, 13(1): 86-99. DOI: 10.1002/jcsm.12783.
- [4] Papanikolaou PN, Christianakis MK, Scialia G, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults worldwide: A systematic review and Meta-analysis[J]. J Nutr Health Aging, 2022, 26(5): 461.
- [5] Wu J, Ding P, Wu H, et al. Sarcopenia: molecular regulatory network for loss of muscle mass and function[J]. Front Nutr, 2023, 10: 1037200. DOI: 10.3389/fnut.2023.1037200.
- [6] Zhang L, Liu G, Huang X, et al. Effects of protein supplementation on muscle mass, muscle strength, and physical performance in older adults with physical inactivity: A systematic review and meta-analysis[J]. BMC Geriatr, 2025, 25(1): 228. DOI: 10.1186/s12877-025-05885-x.
- [7] Yoshimura Y, Matsumoto A, Inoue T, et al. Protein supplementation alone or combined with exercise for sarcopenia and physical frailty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2025, 131: 105783. DOI: 10.1016/j.archger.2025.105783.
- [8] 中国体育科学学会, 中国老年医学学会, 王正珍, 等. 肌少症运动处方指南[J]. 北京体育大学学报, 2026, 49(1): 95-113. DOI: 10.19582/j.cnki.11-3785/g8.2026.01.008.
- [9] 欧阳文慧, 欧阳晓俊. 肌少症与血管内皮功能障碍关系的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2026, 28(2): 268-270. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2026.02.029.
- [10] Zheng Y, Feng J, Yu Y, et al. Advances in sarcopenia: Mechanisms, therapeutic targets, and intervention strategies[J]. Arch Pharm Res, 2024, 47(4): 301-324. DOI: 10.1007/s12272-024-01493-2.
- [11] 夏君玫, 邓琪, 郝宏毅, 等. 运动因子对肌少症与认知障碍共病的

- 作用机制[J]. 生物化学与生物物理进展, 2025, 52(12): 3072-3091.
- [12] Kunz HE, Lanza IR. Age-associated inflammation and implications for skeletal muscle responses to exercise[J]. *Exp Gerontol*, 2023, 177:112177. DOI: 10.1016/j.exger.2023.112177.
 - [13] Xu H, Brown JL, Bhaskaran S, et al. Reactive oxygen species in the pathogenesis of sarcopenia[J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 227:446-458. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.11.046.
 - [14] Arnold WD, Clark BC. Neuromuscular junction transmission failure in aging and sarcopenia; The nexus of the neurological and muscular systems[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 89:101966. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101966.
 - [15] Fuentes-Barria H, Aguilera-Eguia R, Angarita-Davila L, et al. Vitamin D and sarcopenia; Implications for muscle health[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(8):1863. DOI: 10.3390/biomedicines13081863.
 - [16] Aldrich L, Ispoglou T, Prokopidis K, et al. Acute sarcopenia; Systematic review and Meta-analysis on its incidence and muscle parameter shifts during hospitalisation[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2025, 16(1):e13662. DOI: 10.1002/jcsm.13662.
 - [17] Maeda D, Fujimoto Y, Nakade T, et al. Frailty, sarcopenia, cachexia, and malnutrition in heart failure[J]. *Korean Circ J*, 2024, 54(7):363-381. DOI: 10.4070/kcj.2024.0089.
 - [18] Duarte MP, Almeida LS, Neri SGR, et al. Prevalence of sarcopenia in patients with chronic kidney disease; A global systematic review and Meta-analysis[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2024, 15(2):501-512. DOI: 10.1002/jcsm.13425.
 - [19] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia; Revised European consensus on definition and diagnosis[J]. *Age Ageing*, 2019, 48(1):16-31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
 - [20] Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia; 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2020, 21(3):300-307.e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
 - [21] Soysal P, Hurst C, Demurtas J, et al. Handgrip strength and health outcomes; Umbrella review of systematic reviews with Meta-analyses of observational studies[J]. *J Sport Health Sci*, 2021, 10(3):290-295. DOI: 10.1016/j.jshs.2020.06.009.
 - [22] Exter SH, Koenders N, Wees PJ, et al. A systematic review of the psychometric properties of physical performance tests for sarcopenia in community-dwelling older adults[J]. *Age Ageing*, 2024, 53(6):afae113.
 - [23] Li ML, Zhang F, Luo HY, et al. Improving sarcopenia in older adults; A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of whey protein supplementation with or without resistance training[J]. *J Nutr Health Aging*, 2024, 28(4):100184. DOI: 10.1016/j.jnha.2024.100184.
 - [24] Gu WT, Zhang LW, Wu FH, et al. The effects of β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation in patients with sarcopenia; A systematic review and Meta-analysis[J]. *Maturitas*, 2025, 195:108219. DOI: 10.1016/j.maturitas.2025.108219.
 - [25] Widajanti N, Hadi U, Soelistijo SA, et al. The effect of vitamin D supplementation to parameter of sarcopenia in elderly people; A systematic review and Meta-analysis[J]. *Can Geriatr J*, 2024, 27(1):63-75. DOI: 10.5770/cgj.27.694.
 - [26] Houston DK, Marsh AP, Neiberg RH, et al. Vitamin D supplementation and muscle power, strength and physical performance in older adults; A randomized controlled trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2023, 117(6):1086-1095. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2023.04.021.
 - [27] 张志豪. 不同肌肉力量练习方法对老年人肌少症改善作用的系统评价及网状 Meta 分析[D]. 济南: 山东师范大学, 2025.
 - [28] Kim D, Morikawa S, Miyawaki M, et al. Sarcopenia prevention in older adults; Effectiveness and limitations of non-pharmacological interventions[J]. *Osteoporos Sarcopenia*, 2025, 11(2 Suppl):65-72. DOI: 10.1016/j.afos.2025.05.005.
 - [29] Lee TW, Kao PY, Chen YC, et al. Effects of testosterone replacement therapy on muscle strength in older men with low to low-normal testosterone levels; A systematic review and Meta-analysis[J]. *Gerontology*, 2023, 69(10):1157-1166. DOI: 10.1159/000532062.
 - [30] Lincoff AM, Bhasin S, Flevaer P, et al. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(2):107-117. DOI: 10.1056/NEJMoa2215025.
 - [31] Wen J, Syed B, Leapart J, et al. Selective androgen receptor modulators (SARMs) effects on physical performance; A systematic review of randomized control trials[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2025, 102(1):3-27. DOI: 10.1111/cen.15135.
 - [32] Kanbay M, Siritopol D, Copur S, et al. Effect of Bimagrumab on body composition; A systematic review and Meta-analysis[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2024, 36(1):185. DOI: 10.1007/s40520-024-02825-4.
 - [33] Hofbauer LC, Witvrouw R, Varga Z, et al. Bimagrumab to improve recovery after hip fracture in older adults; A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 2a/b trial[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2021, 2(5):e263-e274. DOI: 10.1016/S2666-7568(21)00084-2.
 - [34] Bae S, Kong S, Kim CH, et al. Position statement; evidence-based exercise guidelines for sarcopenia in older adults; Insights from the Korean Working Group on Sarcopenia[J]. *Ann Geriatr Med Res*, 2025, 29(3):278-294. DOI: 10.4235/agmr.25.0052.
 - [35] Shen Y, Shi Q, Nong K, et al. Exercise for sarcopenia in older people; A systematic review and network Meta-analysis[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 14(3):1199-1211. DOI: 10.1002/jcsm.13225.
 - [36] Sun R, Wan J, Tang J, et al. Effectiveness of resistance training on body composition, muscle strength, and biomarker in sarcopenic older adults; A Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2025, 128:105595. DOI: 10.1016/j.archger.2024.105595.
 - [37] Kumar P, Umakanth S, Girish N. A review of the components of exercise prescription for sarcopenic older adults[J]. *Eur Geriatr Med*, 2022, 13(6):1245-1280. DOI: 10.1007/s41999-022-00693-7.
 - [38] Li L, Guo S, Ding B, et al. Effectiveness of Tai Chi exercise on balance, falls, and motor function in older adults; A Meta-analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11:1486746. DOI: 10.3389/fmed.2024.1486746.
 - [39] Choi M, Kim H, Bae J. Does the combination of resistance training

- and a nutritional intervention have a synergic effect on muscle mass, strength, and physical function in older adults? A systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21 (1) : 639. DOI: 10.1186/s12877-021-02491-5.
- [40] Hernandez-Lepe MA, Miranda-Gil MI, Valbuena-Gregorio E, et al. Exercise programs combined with diet supplementation improve body composition and physical function in older adults with sarcopenia: A systematic review [J]. *Nutrients*, 2023, 15 (8) : 1998. DOI: 10.3390/nu15081998.
- [41] Wu PY, Huang KS, Chen KM, et al. Exercise, nutrition, and combined exercise and nutrition in older adults with sarcopenia: A systematic review and network Meta-analysis[J]. *Maturitas*, 2021, 145 : 38-48. DOI:10.1016/j.maturitas.2020.12.009.
- [42] Yoshimura Y, Matsumoto A, Inoue T, et al. Protein supplementation alone or combined with exercise for sarcopenia and physical frailty: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2025, 131 : 105783. DOI: 10.1016/j.archger.2025.105783.
- [43] Xie C, Yan R, Tao R. Combined resistance training and amino acid-based supplementation for sarcopenia in older adults: A systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2026, 27 (1) : 35. DOI: 10.1186/s12891-025-09436-8.
- [44] Cornish SM, Cordingley DM, Shaw KA, et al. Effects of omega-3 supplementation alone and combined with resistance exercise on skeletal muscle in older adults: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2022, 14(11) : 2221. DOI:10.3390/nu14112221.
- [45] Dam DL, Christensen JA, Olsen PO, et al. Impact of omega-3 fatty acids supplementation combined with resistance training on muscle mass, neuromuscular and physical function in older adults: A systematic review and Meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *J Ageing Longev*, 2025, 5(1) : 4. DOI:10.3390/jal5010004.
- [46] Aschauer R, Unterberger S, Zohrer PA, et al. Effects of vitamin D3 supplementation and resistance training on 25-hydroxyvitamin D status and functional performance of older adults: A randomized placebo-controlled trial [J]. *Nutrients*, 2022, 14 (1) : 86. DOI: 10.3390/nu14010086.
- [47] Whaikid P, Piaseu N. The effectiveness of protein supplementation combined with resistance exercise programs among community-dwelling older adults with sarcopenia: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Epidemiol Health*, 2024, 46; e2024030. DOI:10.4178/epih.e2024030.
- [48] Nasimi N, Sohrabi Z, Nunes EA, et al. Whey protein supplementation with or without vitamin D on sarcopenia-related measures: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Adv Nutr*, 2023, 14(4) : 762-773. DOI: 10.1016/j.advnut.2023.05.011.
- [49] Rooks D, Swan T, Goswami B, et al. Bimagrumab vs optimized standard of care for treatment of sarcopenia in community-dwelling older adults: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(10) : e2020836. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.20836.
- [50] Park SH, Lee H. Effectiveness of combined exercise and nutrition interventions in preventing and improving sarcopenia in frail or healthy older adults: A systematic review[J]. *Res Gerontol Nurs*, 2023, 16 (6) : 312-320. DOI:10.3928/19404921-20230817-03.

(收稿日期:2026-04-14)

(上接 1009 页)

- [37] Ren DY, Fuller ND, Gilbert SAB, et al. Cardiac tumors: Clinical perspective and therapeutic considerations[J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18 (15) : 1805-1809. DOI: 10.2174/1389450117666160703162111.
- [38] Parato VM, Nocco S, Alunni G, et al. Imaging of cardiac masses: An updated overview[J]. *J Cardiovasc Echogr*, 2022, 32(2) : 65-75. DOI: 10.4103/jeecho.jeecho_18_22.
- [39] Wu C, Wang Y, Su W, et al. Cardiac rhabdomyomas with atrial septal defect and tricuspid insufficiency: A case report[J]. *J Card Surg*, 2019, 34(10) : 1123-1126. DOI: 10.1111/jocs.14191.
- [40] Shi L, Wu L, Fang H, et al. Identification and clinical course of 166 pediatric cardiac tumors[J]. *Eur J Pediatr*, 2017, 176(2) : 253-260. DOI: 10.1007/s00431-016-2833-4.
- [41] Yue P, Xu Z, Wan K, et al. Multiparametric mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in cardiac tumors[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2023, 25(1) : 37. DOI: 10.1186/s12968-023-00938-9.
- [42] Karangelis D, Palios J, Tzertzelis D, et al. Surgical resection of a cardiac lipoma of the right ventricle[J]. *Ann Card Anaesth*, 2019, 22(4) : 452-454. DOI: 10.4103/aca.ACA_87_18.
- [43] Yan Y, Ma C, Sandeep B, et al. Surgical resection of a lipoma of the right atrium: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2025, 104(12) : e41848. DOI: 10.1097/md.00000000000041848.
- [44] Kenawy A, Abdelbar A, Zacharias J. Minimally invasive resection of benign cardiac tumors[J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13 (3) : 1993-1999. DOI: 10.21037/jtd-20-1201.
- [45] Zhang Y, Hou S, Wang L, et al. Cardiac lipoma in left ventricle: A rare case diagnosed using imaging data [J]. *J Clin Ultrasound*, 2023, 51(9) : 1464-1465. DOI: 10.1002/jcu.23581.
- [46] Chen Q, Yang D, Liu L, et al. Right atrial cardiac lipoma with distinctive imaging characteristics. A rare case report and literature review[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9; 1043427. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1043427.
- [47] Varma R, Corbett S, Shambrook J, et al. An epicardial problem case report: Multimodality imaging assessment of a patient presenting with symptomatic ventricular tachycardia, secondary to a large, epicardial, lipomatous mass with myocardial infiltration[J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2025, 9(5) : ytaf175. DOI: 10.1093/ehjcr/ytbf175.
- [48] 吴晓琴, 杨新宇, 李响, 等. 心脏脂肪瘤的临床诊治进展[J]. *山东医药*, 2018, 58(44) : 109-112. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.44.032.
- [49] 田萍, 韩博, 郑建民, 等. 心脏脂肪瘤多模态影像学特征[J]. *中国医学影像学杂志*, 2024, 32 (11) : 1129-1133. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2024.11.007.
- [50] 邵千慧, 柳乾龙, 董睿, 等. Carney 综合征 1 例家系调查并文献复习[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19 (9) : 921-925. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.09.014.

(收稿日期:2026-04-21)

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.023

综 述

腰椎融合术后邻椎病的危险因素及预防策略研究进展

陈洁鑫综述 尚任,厉晓龙审校



基金项目:江苏省自然科学基金青年基金项目(BK20230294)

作者单位:213162 江苏武进,江苏大学附属武进医院骨科

通信作者:厉晓龙,E-mail:lxl13861130703@163.com

【摘要】 腰椎融合术是治疗腰椎退行性疾病的标准术式,但术后邻近节段退变加速导致的邻椎病(ASD)已成为影响远期疗效的主要并发症。本文系统回顾近年来国内外相关研究文献,从患者个体因素、手术相关因素、脊柱-骨盆矢状面参数、椎旁肌与关节突关节状态等多个维度,对腰椎融合术后 ASD 的危险因素进行归纳分析,并综述当前预防策略的研究进展。

【关键词】 腰椎融合术;邻椎病;邻近节段退变;危险因素;预防策略;研究进展

【中图分类号】 R681.5;R687.3 **【文献标识码】** A

Research progress on risk factors and prevention strategies for adjacent segment disease after lumbar fusion surgery

Chen Jiexin, Shang Ren, Li Xiaolong. Wujin Hospital Affiliated to Jiangsu University, Jiangsu, Wujin 213162, China

Funding program: Young Scientists Fund Project of Jiangsu Provincial Natural Science Foundation (BK20230294)

Corresponding author: Li Xiaolong, E-mail: lx13861130703@163.com

【Abstract】 Lumbar fusion surgery is a standard procedure for treating lumbar degenerative diseases. However, adjacent segment disease (ASD) induced by accelerated degeneration of adjacent segments has become a major complication affecting long-term efficacy. Herein, recent literature at home and abroad was reviewed to summarize and analyze the risk factors for ASD after lumbar fusion surgery from multiple dimensions, including patient factors, surgery-related factors, spinopelvic sagittal parameters, and status of paravertebral muscles and facet joints. Meanwhile, current research progress on prevention strategies is also reviewed.

【Key words】 Lumbar fusion surgery; Adjacent segment disease; Adjacent segment degeneration; Risk factors; Prevention strategy; Research progress

腰椎融合术是治疗腰椎间盘突出症、腰椎管狭窄症等的金标准术式,可有效缓解患者症状^[1-2]。然而融合节段与邻近活动节段之间的生物力学差异加速邻近节段椎间盘、小关节及韧带退变,可引发邻椎病(adjacent segment disease, ASD)^[3]。ASD 是指腰椎融合术后,邻近融合节段的上位或下位节段出现新发退行性病变,临床表现为腰腿痛复发或加重、间歇性跛行等^[4],影像学、症状性 ASD 发生率分别为 5%~60%、5%~30%,其中 5%~15%需再次手术^[5],目前 ASD 已成为脊柱外科医师面临的重大挑战。近年来国内外学者围绕 ASD 危险因素开展大量临床研究,本文系统综述腰椎融合术后 ASD 危险因素及预防策略研究进展,以期临床实践提供参考。

1 ASD 的定义与诊断标准

ASD 的概念最早由 Hilibrand 和 Vaccaro 等提出,用于描述脊柱融合术后邻近节段出现的新发退行性病变^[6]。临床上更关注症状性 ASD,即影像学退变伴有相应节段神经受压症状^[7]。对于邻近节段疾病(ASDis)患者,当腰痛或下肢疼痛视觉模拟评分 ≥ 6 分或 Oswestry 功能障碍指数 $\geq 40\%$,且经规范

保守治疗效果不佳时,常需行手术治疗。目前 ASD 的诊断需满足以下条件^[8]:(1)既往腰椎融合手术史;(2)术后经过至少 6 个月无症状期;(3)新发腰腿痛或神经源性跛行;(4)X 线、CT 或 MR 显示邻近融合节段头端或尾端节段存在退行性改变,如椎间盘高度丢失 $>50\%$ 、椎体滑脱 >3 mm、关节突关节骨性关节炎等;(5)排除感染、肿瘤等引起的疼痛。针对 ASD 常用的影像学评价指标,包括椎间盘退变 Pfirrmann 分级、椎体滑脱 Meyerding 分级、椎管狭窄 Schizas 分级、关节突关节退变 Weishaupt 分级、Modic 改变等。此外,骨盆入射角(PI)、骶骨倾斜角(SS)、腰椎前凸角(LL)、胸椎后凸角(TK)、矢状面垂直轴(SVA)等脊柱-骨盆矢状面参数的测量对评估 ASD 风险有重要意义^[9-10]。

2 ASD 的危险因素

2.1 患者个体相关危险因素

2.1.1 年龄:高龄被多个研究证实为 ASD 的独立危险因素。临床研究发现,随着年龄增长邻近节段对生物力学改变耐受能力下降。高龄患者常合并骨质疏松,进一步增加邻近椎体压缩骨

折风险。腰椎融合术后发生 ASD 者年龄更高,年龄 ≥ 60 岁是腰椎融合术后并发症性 ASD 独立危险因素($OR = 3.523$)^[11-14]。胡彦等^[15]也证实,年龄高是老年患者腰椎融合术后发生邻近椎体压缩骨折的独立危险因素($OR = 4.022$)。因而高龄是 ASD 独立危险因素,机制在于高龄致椎间盘退变、韧带松弛及骨质疏松,邻近节段生物力学耐受性降低,导致椎体压缩骨折风险增加。

2.1.2 性别与激素状态:女性在接受椎弓根钉内固定术后因内固定物刚度高且缺乏弹性,易对邻近椎体产生较高的压应力。尤其是绝经后女性雌激素变化导致钙流失增加,椎间盘退变进程加快,易发生骨质疏松性椎体骨折,融合术后发生 ASD 风险也更高^[16]。既往吴钊等^[17]发现,女性为融合术后邻近椎体压缩性骨折危险因素。因此老年女性因雌激素下降致骨质疏松更重、椎间盘退变加剧,腰椎融合术后 ASD 及邻近椎体压缩骨折风险显著增高。

2.1.3 骨质疏松:骨质疏松可加速邻近节段椎体退变与骨折。研究发现,骨密度高为腰椎融合术后发生 ASD 独立保护因素($OR = 0.986$),年龄越高、术前骨密度 T 值越低者邻近椎体压缩骨折风险越高^[11,14]。原因为骨质疏松致骨小梁破坏、骨强度下降可引起邻近节段退变、骨折。研究证实^[18],T 值越低、椎体骨质量评分越高,术后邻近椎体压缩骨折、ASD 风险越大。

2.1.4 体质量指数(BMI)与代谢因素:肥胖($BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$)增加腰椎负荷,易发生 ASD。此外糖尿病、高血压通过影响微循环、加速动脉硬化,间接促进椎间盘退变。高 BMI 可增加腰椎融合术后 ASD 发生风险($OR = 2.073$),行椎间孔腰椎椎间融合术患者术后 ASD 与较高的 BMI 相关($OR = 1.450$)^[13,18]。因此 BMI 越高越易增加腰椎负荷、削弱椎间盘减震性能,糖尿病等代谢性疾病则影响微循环加速椎间盘退变。

2.1.5 术前邻近节段退变状态:术前邻近节段中重度退变者术后该节段退变加速风险显著增加。袁超^[11]发现,术前相邻节段椎间盘退变与腰椎融合术后 ASD 独立相关($OR = 1.215$),这种力学异常都会加速或诱发其退行性改变,最终引发 ASD。叶佳文^[13]发现,术前临近椎间盘退变分级是 ASD 独立危险因素($OR = 6.093$),而术前邻近节段椎间隙高度是保护因素($OR = 0.713$)。因而术前邻近节段中重度退变会显著增加术后 ASD 风险,因融合固定改变力学环境,致应力集中与椎间盘压力升高。

2.1.6 吸烟:烟草中的尼古丁通过多种分子及病理机制显著加速椎间盘退变。木热提·卡哈尔等^[19]发现,吸烟是腰椎后路融合术后发生 ASD 的危险因素($OR = 27.514$),因此吸烟可视作为重要的可调控危险因素。

2.2 手术相关危险因素

2.2.1 融合节段数量与位置:多节段融合(≥ 2 个节段)时邻近节段活动度代偿更显著,应力集中明显。研究发现,多节段固定是腰椎融合术后 ASD 危险因素($OR = 9.360$),双节段融合为腰椎融合术后发生 ASD 的独立危险因素($OR = 1.057$)^[20-21]。曹飞等^[22]也证实,延长融合节段后,置入物相关并发症发生率显著升高。因此融合节段数量越多,术后邻近节段承受的代偿应力越显著,ASD 风险升高。

2.2.2 融合方式与入路:不同融合方式生物力学特性存在差异。后路腰椎椎间融合术(PLIF/TLIF)对方张力带结构破坏较大,加速邻近节段退变。研究发现,PLIF 为腰椎融合术后并发症性 ASD 独立危险因素^[20]。前路腰椎椎间融合术或侧路融合术对方肌肉韧带复合体损伤较小,理论上 ASD 风险较低,但缺乏高质量循证证据。

2.2.3 内固定因素:椎弓根螺钉的精确置入对维持节段稳定、预防 ASD 至关重要。巫代友等^[14]发现,融合不良、螺钉微动是融合术后发生 ASD 独立危险因素($OR = 15.271, 5.894$)。刚性固定系统相比半刚性系统,应力遮挡效应更明显,邻近节段活动度代偿更显著。

此外,融合节段终板完整性破坏可导致椎间融合器沉降、椎间隙高度丢失,影响整体矢状面平衡,间接增加 ASD 风险。

2.3 脊柱-骨盆矢状面参数相关危险因素 近年来,脊柱-骨盆矢状面平衡在 ASD 发生中的作用受到高度重视。正常矢状面排列使脊柱肌肉骨骼系统处于最低能耗状态,矢状面失衡则导致邻近节段代偿性过度活动。

2.3.1 腰椎前凸角与分布:研究发现,术后相对腰椎前凸角过小为术后发生 ASD 独立危险因素,后路腰骶段融合内固定术后 LL 大于术前 LL 可能是 L3/4 节段不稳的危险因素,而术后较小的下腰椎前凸角为保护因素($OR = 0.950$)^[23-24]。术后下腰椎前凸分布指数(LDI)维持在 50%~80%具有保护作用,节段性前凸相对差值是发生 ASD 的独立危险因素^[25-26]。因此矢状面参数失衡是 ASD 的重要危险因素,维持合适的腰椎前凸角和 LDI 范围则具有保护作用。

2.3.2 PI 与匹配度:PI 是个体化恒定的解剖参数,当融合术后 LL 与 PI 不匹配时邻近节段需代偿性过度后伸或前屈,加速退变。研究发现,术后 Roussouly 分型不匹配为腰椎融合术后发生 ASD 危险因素,术前、术后 PI 均为下腰椎融合术后上邻近椎体向后滑脱独立危险因素^[25,27]。林仪尧^[28]发现,经后入路腰椎融合术前后骶坡(SS)、PI 均是发生 ASD 危险因素。因而 PI 是个体恒定的解剖参数,维持合适的矢状面平衡对预防术后 ASD 有重要意义。

2.3.3 矢状面整体平衡:术后矢状面垂直轴(SVA) $> 50^\circ$ 、骨盆倾斜角 $> 20^\circ$ 提示矢状面失衡。王鑫等^[29]发现,双节段融合($OR = 3.477$)、手术前后 SVA 差值增加($OR = 0.992$)是腰椎融合术后发生 ASD 的独立影响因素。

2.4 椎旁肌与关节突关节相关因素

2.4.1 椎旁肌萎缩与脂肪浸润:椎旁肌是维持腰椎动态稳定的重要结构,椎旁肌退变是 ASD 独立危险因素^[30]。李大川等^[31]发现,较小的椎旁肌相对横截面积及较高的椎旁肌脂肪浸润是 ASD 危险因素。因而椎旁肌对维持腰椎动态稳定至关重要,术前椎旁肌萎缩、脂肪浸润是 ASD 独立危险因素^[32]。微创入路因能保护椎旁肌,理论上可降低 ASD 风险。

2.4.2 关节突关节形态与方向:关节突关节方向影响腰椎运动模式,矢状化小关节对旋转运动的约束减弱,术后邻近节段异常活动增加,关节退变程度是术后发生 ASD 独立危险因素。Yen 等^[33]发现,发生 ASD 的重要危险因素包括 L2~3 节段的同

期减压、术前已存在的 L1~2 节段晚期椎间盘退变、术后较大的 PI-LL 不匹配及较高腰椎 LDI, 特定节段减压、术前椎间盘退变、PI-LL 不匹配及腰椎前凸分布指数异常等, 也与 ASD 风险密切相关。

2.5 其他危险因素 老年患者融合术后邻近椎体压缩骨折 (AVCF) 是 ASD 特殊表现形式。吴钊等^[17] 发现女性及术前骨密度 ≤ -2.5 SD、术中出血量 ≥ 476 ml、术后输血量 ≥ 434 ml 为主要预测因子。术后过早恢复高强度体力活动、不良姿势习惯等可能加速邻近节段退变。但目前关于术后康复指导与 ASD 关系的研究较少, 多为经验性建议。

3 预防策略研究进展

基于上述危险因素, 预防 ASD 的策略可归纳为术前评估优化、术中技术改进、术后综合管理等 3 个层面。

3.1 术前评估与决策优化 (1) 全面评估矢状面平衡与邻近节段状态: 术前常规拍摄正侧位 X 线片测量 PI、LL 等, 根据 Roussouly 分型确定个体化理想 LL 重建目标。对于术前已存在邻近节段中重度退变者, 需谨慎权衡融合范围, 必要时考虑将退变节段一并纳入融合。(2) 骨质量评估与干预: 术前应常规行双能 X 线骨密度检测, 骨量减少或骨质疏松者术前应启动抗骨质疏松治疗。中国医师协会神经修复专业委员会 2025 年发布的《高龄患者腰椎融合术常见并发症防治指南》^[16] 明确指出, 术前骨密度评估与优化是预防术后 ASD 及内固定失败的重要环节。(3) 患者筛选与医患沟通: 对于年轻、活动需求高、退变程度轻者, 应优先考虑非融合技术或微创减压手术, 而非直接进行融合术, 术前也应充分告知 ASD 风险, 合理设定术后康复预期^[34]。

3.2 术中技术改进 (1) 优化融合节段选择与矢状面重建: 遵循“融合必要节段、保留活动节段”原则, 避免不必要的延长融合。术中应通过体位摆放、椎间融合器高度选择、适度的后方加压, 尽可能恢复与患者 PI 相匹配的 LL^[29]。(2) 微创技术与肌肉保护: 采用通道下或内镜下 TLIF、经椎椎弓根螺钉置入等微创技术, 最大程度保留椎旁肌神经支配与血供, 减少术后肌肉萎缩, 同时全面术前评估、优化手术规划^[35-36]。(3) 精准置钉与关节突保护: 术中透视或导航辅助下精确置入椎弓根螺钉, 对于 L5/S1 融合避免螺钉过度倾斜损伤 L5/S1, 操作中也应减少邻近节段关节突关节囊剥离与烧灼。(4) 半刚性固定与动态稳定技术: 半刚性内固定系统 (如 PEEK 棒) 相比钛棒具有更接近正常椎间盘的弹性模量, 可部分减少应力遮挡^[37]。Shen 等^[38] 发现, 动态稳定系统有降低 ASD 风险潜力, DIAM 系统可能更适于近端棘突装置植入治疗。

3.3 术后综合管理 (1) 规范的康复指导: 术后应指导患者避免高强度体力劳动及反复弯腰扭转动作, 进行核心肌群渐进式训练, 增强动态稳定性, 腰围佩戴时间也不宜过长 (4~6 周)。(2) 抗骨质疏松与代谢管理: 张翔等^[39] 的研究显示, 腰椎滑脱融合术后规范抗骨质疏松治疗可显著降低 ASD 风险。对于绝经后女性、高龄、低骨密度者, 术后应长期随访骨密度并维持抗骨质疏松治疗, 同时积极控制血糖、降压, 改善微循环。(3) 定期随访与早期干预: 术后第 3、6、12 个月及之后每年随访 1 次,

复查站立位 X 线片评估矢状面参数变化及邻近节段活动度。对有影像学邻近节段退变但无症状者, 以观察和康复训练为主; 对早期症状性 ASD 可先行保守治疗, 无效或出现进行性神经损害者考虑翻修手术。(4) 非融合技术与新兴策略: 棘突间撑开装置经限制融合节段邻近节段过伸、维持椎间高度, 可延缓 ASD 进程。刘海军等^[40] 指出其在预防 ASD 方面有理论优势, 但现有证据多来自小样本研究, 远期疗效尚需验证。刘东山等^[41] 认为对于 ASD 翻修手术, 微创入路相比传统后路开放手术有再退变风险低的优势。

4 总结与展望

尽管 ASD 危险因素研究已取得丰富成果, 但仍存在以下问题: 多数研究为回顾性设计, 存在选择和信息偏倚; 研究的样本量有限; 诊断标准尚未完全统一; 危险因素交互作用及权重尚不清晰; 预防策略有效性缺乏高质量随机对照试验验证。未来有待进一步开展大型前瞻性队列研究及生物力学与生物学机制研究, 开发个体化风险评分系统, 研发新型内固定与生物材料, 优化加速康复外科路径。总之, 腰椎融合术后 ASD 是影响远期疗效重要并发症, 其发生是多因素交互作用结果。预防策略应从术前全面评估、术中精准操作、术后综合管理 3 个维度系统实施。建立个体化风险预测模型、探索精准预防策略是未来研究的重要方向。

参考文献

- [1] 张勇, 吴岗, 毛旭东. 单侧双通道内镜技术与传统单通道内镜技术辅助脊柱融合术对退行性腰椎疾病患者术后腰椎稳定性及疗效的影响[J]. 转化医学杂志, 2026, 15(1): 123-128. DOI: 10.3639/j.issn.2095-3097.2026.01.024.
- [2] 章薇. 腰椎经椎间孔哑铃形神经鞘瘤的微创切除: 三年随访回顾性研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2025, 19(2): 76.
- [3] Jeong TS, Son S, Lee SG, et al. Comparison of long-term follow-up outcomes between minimally invasive and open surgery for single-level lumbar fusion[J]. Turk Neurosurg, 2023, 33(4): 642-649. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.40281-22.4.
- [4] Pishnamaz M, Miglioni F, Blume C, et al. Long-term outcomes of spinal fusion in adolescent idiopathic scoliosis: A literature review[J]. Eur J Med Res, 2024, 29(1): 534. DOI: 10.1186/s40001-024-02052-7
- [5] Byvaltsev VA, Kalinin AA, Pestryakov YY, et al. Evaluation of long-term clinical outcomes and the incidence of adjacent proximal segment degenerative disease with algorithmic transforaminal interbody fusion: A multicenter prospective study[J]. J Craniovertebr Junction Spine, 2023, 14(1): 76-83. DOI: 10.4103/jcvjs.jcvjs_16_23.
- [6] Kanna RM, Prakash G, Shetty AP, et al. Do all symptomatic adjacent segment diseases (ASD) require surgery? A prognostic classification and predictors of surgical treatment of lumbar ASD[J]. Eur Spine J, 2025, 34(5): 1963-1970. DOI: 10.1007/s00586-025-08797-x.
- [7] Louie PK, Harada GK, Sayari AJ, et al. Etiology-based classification of adjacent segment disease following lumbar spine fusion[J]. HSS J, 2020, 16(2): 130-136. DOI: 10.1007/s11420-019-09723-w.
- [8] Mesregah MK, Baker M, Yoon C, et al. Radiographic risk factors for adjacent segment disease following anterior cervical discectomy and fusion (ACDF): A systematic review and Meta-analysis[J]. Global Spine J,

- 2024, 14(7):2183-2200.DOI:10.1177/21925682241237500.
- [9] Kitaori T, Ota M, Tamura J, et al. Risk factors for early-onset adjacent segment disease at L5-S1 segment after isolated L4-5 lumbar fusion surgery[J]. Eur Spine J, 2025, 34(9):3988-3995.DOI:10.1007/s00586-025-08889-8.
- [10] Matsumoto T, Okuda S, Nagamoto Y, et al. Spinopelvic sagittal realignment and incidence of adjacent segment disease after single-segment posterior lumbar inter-body fusion using 12 lordotic cages-a 2-year prospective cohort study[J]. J Spine Surg, 2023, 9(3):269-277.DOI:10.21037/jss-23-78.
- [11] 袁超. 腰椎融合术后邻椎病发生的危险因素及治疗策略的临床相关研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2025.
- [12] 刘大旭, 张艳锋, 范兆阳. 腰椎退行性疾病经后路减压融合术后发生症状性邻近节段退变的预测因素[J]. 颈腰痛杂志, 2021, 42(1):70-72. DOI:10.3969/j.issn.1005-7234.2021.01.017.
- [13] 叶佳文. 腰椎融合术后邻椎病的发生率、危险因素及治疗策略的临床研究[D]. 重庆:陆军军医大学, 2022.
- [14] 巫代友, 刘斐文, 王科学, 等. 老年腰椎退行性病变患者椎弓根螺钉内固定融合术后邻近节段退变的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(19):4417-4420. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2021.19.076.
- [15] 胡彦, 吴钊, 李立群, 等. 老年患者腰椎融合术后发生邻近节段椎体压缩骨折的列线图预测模型[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2024, 17(9):800-805. DOI:10.3969/j.issn.2095-9958.2024.09.05.
- [16] 中国医师协会神经修复学专业委员会. 高龄患者腰椎融合术常见并发症防治指南(2025 版)[J]. 中华外科杂志, 2025, 63(9):771-778. DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20250603-00286.
- [17] 吴钊, 赵文平, 桑大伟, 等. 老年腰椎椎管狭窄患者融合术后邻近椎体压缩性骨折的危险因素分析[J]. 中华创伤杂志, 2023, 39(5):421-426. DOI:10.3760/cma.j.cn501098-20230227-00105.
- [18] 郑俊勇, 王松, 张鑫, 等. 椎体骨质量及椎旁肌变化与经椎间孔腰椎椎间融合术后邻近节段退变的相关性研究[J]. 四川大学学报:医学版, 2024, 55(5):1301-1308. DOI:10.12182/20240960105.
- [19] 木热提·卡哈尔, 阿里木江·吾布力. 腰椎后路融合术后发生邻近节段退变的影响因素分析与预测模型建立[J]. 颈腰痛杂志, 2025, 46(4):650-656. DOI:10.3969/j.issn.1005-7234.2025.04.010.
- [20] 李云轩, 刘勇, 舒钧, 等. 腰椎融合术后邻近节段疾病的危险因素分析[J]. 中华骨科杂志, 2022, 42(19):1283-1291. DOI:10.3760/cma.j.cn121113-20211129-00687.
- [21] 王鑫, 王牧一, 沈益飞, 等. 腰椎前凸顶椎位置对短节段腰椎融合术后发生邻椎病的影响[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(19):1520-1528. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20241223-02917.
- [22] 曹飞, 姚佩恒, 苗晋军, 等. 腰椎邻近节段退行性疾病行延长融合节段翻修手术后置入物相关并发症的危险因素[J]. 脊柱外科杂志, 2025, 23(1):35-39. DOI:10.3969/j.issn.1672-2957.2025.01.007.
- [23] 吴真. 后入路腰椎椎体间融合术术后发生邻近节段退变性疾病的相关危险因素[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2025.
- [24] 龙法余, 何鱼, 向超, 等. 后路腰骶段融合术后腰椎曲度与头端邻近节段不稳的相关性[J]. 颈腰痛杂志, 2025, 46(6):1081-1085. DOI:10.3969/j.issn.1005-7234.2025.06.017.
- [25] 刘大旭, 钮朋, 张磊, 等. 下腰椎融合术后上邻近椎体向后滑脱的危险因素分析[J]. 颈腰痛杂志, 2025, 46(6):1093-1099. DOI:10.3969/j.issn.1005-7234.2025.06.019.
- [26] 龚兆阳, 王洪立, 马晓生. 后路 L4/5 融合术后邻椎病发生的危险因素[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2023, 33(4):337-343. DOI:10.3969/j.issn.1004-406X.2023.04.08.
- [27] 王牧一, 王鑫, 沈益飞, 等. 基于 Roussouly 分型的脊柱-骨盆矢状面形态评估与腰椎融合术后邻椎病发生的关系研究[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(31):2412-2419. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20230214-00205.
- [28] 林仪尧. 后入路腰椎椎间融合术后邻近节段退变的影响因素分析[D]. 大理:大理大学, 2024.
- [29] 王鑫, 周栋, 王牧一, 等. 脊柱-骨盆矢状面参数和腰椎前凸分布指数对短节段腰椎融合术后邻近节段退变的影响[J]. 中华骨科杂志, 2024, 44(8):553-560. DOI:10.3760/cma.j.cn121113-20231212-00389.
- [30] Stanuszek A, Jedrzejek A, Gancarczyk-Urlik E, et al. Preoperative paraspinal and psoas major muscle atrophy and paraspinal muscle fatty degeneration as factors influencing the results of surgical treatment of lumbar disc disease[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2022, 142(7):1375-1384. DOI:10.1007/s00402-021-03754-x.
- [31] 李大川, 卢泉, 徐广宇, 等. 椎旁肌萎缩及关节突关节形态改变与腰椎融合术后邻近节段疾病的相关性[J]. 中华骨科杂志, 2022, 42(19):1292-1300. DOI:10.3760/cma.j.cn121113-20220819-00452.
- [32] Han X, Ren J. Risk factors for proximal junctional kyphosis in adult spinal deformity after correction surgery: A systematic review and Meta-analysis[J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2022, 56(3):158-165. DOI:10.5152/j.aott.2022.21255.
- [33] Yen CP, Park BJ, Ben-Israel D, et al. Incidence and risk factors of adjacent segment degeneration in lumbosacral or lumbo-iliac fusion with L2 as the uppermost instrumented vertebra[J]. J Neurosurg Spine, 2026, 44(5):693-703. DOI:10.3171/2025.8.SPINE25770.
- [34] 王晚红, 唐锐, 陈伟国, 等. 24 例机器人辅助单侧双通道脊柱内镜融合术治疗腰椎滑脱症患者的护理[J]. 护理实践与研究, 2023, 20(10):1573-1578. DOI:10.3969/j.issn.1672-9676.2023.10.028.
- [35] 陈豪杰, 周庆双, 蒲小江, 等. 保留近端上半椎板减压融合术治疗腰椎退变性疾病的治疗及其对预防邻近节段退变的作用[J]. 中华骨科杂志, 2023, 43(20):1343-1353. DOI:10.3760/cma.j.cn121113-20230708-00001.
- [36] Qin F, Fan W, Ren L, et al. Analyses of proximal adjacent segment degeneration and prognostic factors after lumbar fusion surgery: Study based on proximal facet joint angle[J]. J Orthop Surg Res, 2025, 20(1):446. DOI:10.1186/s13018-025-05835-8.
- [37] 刘亚明, 赵森明, 申勇. 腰椎融合术后邻近节段退行性变的预防策略及非融合技术应用研究进展[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2025, 18(4):368-374. DOI:10.3969/j.issn.2095-9958.2025.04.13.
- [38] Shen H, Fogel GR, Zhu J, et al. Biomechanical analysis of lumbar fusion with proximal interspinous process device implantation[J]. Int J Numer Method Biomed Eng, 2021, 37(8):e3498. DOI:10.1002/cnm.3498.
- [39] 张翔, 宋文静, 孙金星, 等. 抗骨质疏松治疗预防腰椎滑脱融合术后邻椎病发生的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2023, 31(12):49-52. DOI:10.20085/j.cnki.issn1005-0205.231210.
- [40] 刘海军, 虞宵, 黄安全, 等. 棘突间撑开装置预防腰椎融合术后邻近节段退变的研究进展[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2025, 22(6):61-65, 72. DOI:10.3969/j.issn.1672-5972.2025.06.012.
- [41] 刘东山, 王轶希, 帕尔哈提·热西提. 腰椎融合术后邻近节段病的微创手术治疗进展[J]. 中华外科杂志, 2023, 61(8):722-727. DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20230220-00074.

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.024

综 述

PTPN11 基因在肿瘤中的作用及研究进展

文欣综述 朱红倩审校



基金项目: 贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK[2023]一般 220)

作者单位: 550004 贵阳, 贵州医科大学临床医学院(文欣、朱红倩); 550002 贵阳, 贵州省人民医院血液内科(朱红倩)

通信作者: 朱红倩, E-mail: zhuhongqian@126.com

【摘 要】 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 11(PTPN11) 基因编码的含 SH2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 2(SHP2) 作为 RAS/丝裂原活化蛋白激酶信号通路的核心调控因子, 参与调节细胞生长、分化与存活等关键生命活动。本文系统归纳 PTPN11/SHP2 的分子结构特征与核心生物学功能, 重点解析其在白血病、黑色素瘤、肺癌、胃癌、肝细胞癌、乳腺癌、结直肠癌、胰腺导管腺癌等多种不同瘤种中的突变分布、表达特征、临床预后相关性及潜在作用机制。同时, 围绕 SHP2 靶向治疗的研发进展, 探讨其与 B 细胞淋巴瘤 2 抑制剂、免疫检查点抑制剂等联合应用的协同效应, 以期为该分子作为肿瘤诊断标志物和治疗靶点的临床转化提供理论依据与发展方向。

【关键词】 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 11; 含 SH2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 2; 肿瘤发生; 信号通路; 靶向治疗

【中图分类号】 R730.2

【文献标识码】 A

The role and research progress of the PTPN11 gene in tumors Wen Xin*, Zhu Hongqian. * School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guizhou, Guiyang 550004, China

Funding program: Guizhou Science and Technology Plan Program(Qiankehe Foundation-ZK[2023] General 220)

Corresponding author: Zhu Hongqian, Email: zhuhongqian@126.com

【Abstract】 The intracellular tyrosine phosphatase SHP2, encoded by the protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11 (PTPN11) gene, serves as a core regulator of the RAS/mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway and is critically involved in key biological processes including cell growth, differentiation, and survival. Germline mutations in PTPN11 have been established as a major genetic etiology of Noonan syndrome and other developmental disorders. Over the past two decades, accumulating evidence has elucidated the role of PTPN11 in tumorigenesis. This review systematically summarizes the molecular structural features and core biological functions of PTPN11/SHP2, with a particular focus on its mutational profiles, expression patterns, clinical prognostic relevance, and potential mechanisms of action across multiple tumor types, including leukemia, melanoma, lung cancer, gastric cancer, hepatocellular carcinoma, breast cancer, colorectal cancer, and pancreatic ductal adenocarcinoma. Furthermore, we discuss recent advances in SHP2-targeted therapy and explore the synergistic effects of its combination with B-cell lymphoma 2 inhibitors and immune checkpoint inhibitors. This review aims to provide a theoretical basis and future directions for the clinical translation of PTPN11/SHP2 as both a diagnostic biomarker and a therapeutic target in oncology.

【Key words】 Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11; SHP2; Oncogenesis; Signaling pathways; Targeted therapy

由蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 11 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11, PTPN11) 编码的含 SH2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (Src homology 2 domain-containing phosphatase 2, SHP2) 是一种非受体型酪氨酸磷酸酶, 广泛表达于多种组织细胞中。其结构主要由 N 端 SH2 结构域 (N-SH2)、C 端 SH2 结构域 (C-SH2)、蛋白酪氨酸磷酸酶催化结构域 (PTP) 以及 C 端尾部 4 个部分构成^[1]。其中, N-SH2 和 C-SH2 负责调控 PTP 结构域的活性, C 端尾部则参与蛋白的稳定性和亚细胞定位。在基础状态下, 其 N-SH2 结构域与 PTP 催化中心结合, 使酶处于自

抑制构象, 当细胞受胞外信号刺激时, SHP2 通过 SH2 结构域结合磷酸化的 RTKs 或衔接蛋白解除自抑制, 进而激活其磷酸酶活性^[2]。活化后的 SHP2 通过对 Grb2 相关结合蛋白 (Grb2-associated binding protein, GAB)、胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) 等底物进行去磷酸化, 正反馈调控多条关键信号通路。在 RAS/MAPK 通路中, SHP2 通过去磷酸化 GAB 家族蛋白, 促进 RAS-GTP 的形成, 增强 MAPK 级联反应。在 PI3K/AKT 通路中, SHP2 通过对 IRS 的去磷酸化, 解除其对 PI3K 的抑制作用。同时, SHP2 还参与 JAK/STAT 通路的调控, 通过这

些信号网络的协同作用,最终驱动细胞的增殖、分化与存活等生物学进程^[3]。SHP2 的功能获得性突变最早发现于努南综合征(NS),于 2003 年 Tartaglia 等^[4]在青少年粒单核细胞白血病(Juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)中首次鉴定出其体细胞突变,确立了其在肿瘤发生中的作用。文章从 PTPN11 在各类肿瘤中的遗传学改变、临床预后意义、作用机制及靶向治疗策略等方面进行系统综述。

1 PTPN11 在血液系统恶性肿瘤中的作用

1.1 JMML

JMML 是一种罕见的儿童克隆性骨髓增殖性肿瘤,其核心病理特征在于 RAS/MAPK 信号通路的组成性激活。研究表明,约 35% 的 JMML 病例存在 PTPN11 基因的体细胞错义突变^[5]。这些突变(例如 E76K、D61Y/V 等)主要发生于 N-SH2 与 PTP 结构域的界面区域,通过破坏 SHP2 蛋白的自抑制构象,导致其磷酸酶活性发生组成性升高,进而持续激活 RAS/MAPK 信号通路,最终驱动粒单核细胞的异常增殖与存活^[4,5]。PTPN11 突变在 JMML 中表现出显著的基因型-表型相关性,例如 NS 的 JMML 患者通常携带 T73I 等特定种系突变,其临床病程相对温和,部分病例甚至可出现自发缓解;在无 NS 的孤立性 JMML 患者中,是以 E76K 等体细胞突变为主,其临床进程更为侵袭、预后较差,多数需依赖造血干细胞移植^[6]。在功能层面上, JMML 相关的突变体与 NS 相关的 SHP2 突变体相比表现出更强的磷酸酶活性,可导致细胞对粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)的超敏反应及细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号的持续性激活^[4,7]。另一方面,激活型 PTPN11 突变还可影响造血细胞的命运,通过下调 GATA-2 等关键转录因子,在促使造血祖细胞向髓单核细胞系分化的同时,还会抑制如肥大细胞等其他髓系谱系的发育^[8]。从转化医学的角度来看,基于 JMML 患者的诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)模型研究进一步揭示了不同遗传亚型对靶向治疗的差异性反应:PTPN11 突变型 iPSC 对丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)抑制剂表现出高度敏感性,而 CBL 突变型 iPSC 则对 JAK 抑制剂更为敏感。上述发现为 JMML 的分子分型及精准治疗策略的制定提供了重要的实验依据^[9]。

1.2 急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)

PTPN11 体细胞突变在 AML 中的发生率为 3%~10%^[10-13]。该类突变同样导致 SHP2 蛋白功能获得,并与特定的临床病理及分子特征密切相关。

在突变谱系方面,PTPN11 突变多见于老年患者、FAB 分型中的 M4/M5 单核细胞亚型、正常核型及伴有核磷蛋白 1(nucleophosmin 1, NPM1)突变的 AML,与 FLT3-ITD 则呈显著负相关。AML 常见的共突变基因包括 NPM1、DNA 甲基转移酶 3A(DNA methyltransferase 3A, DNMT3A)与 NRAS 原癌基因(NRAS proto-oncogene, NRAS)等,关于其预后意义,目前学界仍存在争议^[12-14]。多项大规模临床研究表明,在 ELN 危险分层中的低危组及携带亚克隆 PTPN11 突变的患者中,PTPN11 突变为总体生存期与无复发生存期缩短的独立危险因素^[11-12]。除此之外,亦

有大量研究表明在 NPM1 突变的遗传背景下,PTPN11 突变本身可能不构成独立的预后不良因素,其效应或被其他共突变所掩盖^[15-16],此类争议可能源于不同研究队列的异质性、所采用治疗策略的差异以及突变克隆结构(如显性克隆与亚克隆)的影响^[16-17]。单细胞测序研究显示,在 NPM1 突变 AML 中,PTPN11 突变在某些情况下可作为疾病发生的早期驱动事件,而非传统认知中的继发性遗传改变^[17]。

在治疗反应方面,携带 PTPN11 突变的患者对去甲基化药物联合维奈克拉(Venetoclax)的治疗方案反应较差,总体生存期缩短,该突变在 AML 风险分层及治疗策略选择中具有重要参考价值^[18]。

1.3 其他髓系肿瘤

在骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)与慢性粒单核细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)中,PTPN11 突变虽相对罕见,却被证实与不良临床预后密切相关。在 MDS 中,该突变的存在可能促进疾病 AML 转化,其在该过程中扮演重要角色^[4]。而在 CMML 中,约 3% 的患者可检测到 PTPN11 突变,此类突变与较高的外周血及骨髓原始细胞比例、CMML-2 亚型显著相关,并被确认为患者总生存期与无白血病生存期缩短的独立危险因素^[19]。

2 PTPN11 在实体瘤中的作用

2.1 黑色素瘤

黑色素瘤中 PTPN11 的基因突变率虽较低(1%~3%),但其编码蛋白 SHP2 可在上游受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)信号激活下,在约 40% 的病例中呈现磷酸化激活状态^[20-21]。功能研究表明,PTPN11 是 B-Raf 原癌基因(B-Raf proto-oncogene, BRAF)野生型黑色素瘤中实现 RAS/MAPK 通路完全活化所必需的分子,其在 NRAS 突变或 NRAS/BRAF 双野生型亚群中作用尤为显著。通过体外及体内实验证实,表达致癌突变 PTPN11E76K 可显著增强黑色素瘤细胞的锚定非依赖性生长及成瘤能力,并诱导其对 MEK 抑制剂的耐药性。利用可诱导型转基因小鼠模型的研究证明,PTPN11E76K 的表达能够直接促进黑色素瘤发生;而终止其表达或施用 SHP2 变构抑制剂(如 SHP099)则可引发已建立肿瘤的消退,这一发现不仅确立了 PTPN11 在黑色素瘤维持中的关键地位,也凸显了其作为治疗靶标的重要潜力^[21]。此外,近期证据提示,PTPN11 突变可能与较高的肿瘤突变负荷相关,并在部分患者中预示着对免疫检查点抑制剂取得更好的治疗反应和生存获益,因而可作为黑色素瘤免疫治疗的潜在生物标志物^[7]。

2.2 肺癌

在非小细胞肺癌(NSCLC)中,SH2 的高表达不仅与疾病发生风险增加及患者总生存期缩短显著相关,更是驱动肿瘤免疫逃逸的关键分子^[22-23]。传统观点认为 SHP2 主要通过激活 RTK/RAS/ERK 通路驱动肿瘤增殖,而近期研究揭示了其在免疫微环境中的独立调控作用;SH2 过表达可抑制 IFN γ /STAT1/IRF1 信号轴,通过阻碍 STAT1 磷酸化与核转位削弱 IRF1 活性,致使下游趋化因子 CCL5 分泌减少,进而导致 CD8⁺T 细胞肿瘤浸润不足及细胞毒性功能下降,这一观点从免疫排斥角度解释了 SHP2 高表达 NSCLC 患者对 PD1 抑制剂产生原发耐药的机制^[24]。靶向抑制 SHP2 能阻断 RAS/MAPK 通路,也可恢复该轴功能、重新募集 CD8⁺T 细胞,其与抗 PD1 抗体联用

通过“恢复浸润+解除耗竭”的互补机制发挥协同抗肿瘤效应,克服单药治疗的局限^[25]。在 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)突变模型中,联合 RAS(G12C)抑制剂与 SHP2 抑制剂亦能延缓耐药并提高对免疫检查点阻断的应答^[26]。

2.3 胃癌 胃癌(gastric cancer, GC)在发生发展中,遗传易感性、幽门螺杆菌(Hp)感染与代谢重编程三者经由 SHP2 磷酸酶整合为紧密的功能网络。PTPN11 第 3 内含子 2460G/G 基因型可显著增加胃癌发病风险,且该效应与 Hp 感染呈现强烈交互作用——Hp 驱动的慢性炎性微环境能够通过多条通路激活 SHP2,而携带风险基因型的个体在此类炎性反应刺激下更易发生恶性转化^[27-29]。除遗传与炎性反应因素外,该磷酸酶还直接参与胃癌细胞的代谢重塑,其可催化丙酮酸激酶 M2(PKM2)第 105 位酪氨酸残基去磷酸化,促进 PKM2 四聚体组装并增强酶活性,进而加速有氧糖酵解(Warburg 效应),为肿瘤快速增殖提供能量与生物合成前体^[30]。由此形成的 SHP2/PKM2/AMPK 正反馈轴不仅进一步驱动肿瘤进展,还使 SHP2 高表达成为胃癌患者预后的独立危险因素。在治疗策略方面,抑制 SHP2 可通过阻断 KSR1 活性,在克服 KRAS 突变胃癌对 MEK 抑制剂适应性耐药方面展现出转化前景。综上所述,SHP2 经由遗传变异、炎性反应交互与代谢调控等 3 条路径协同推动胃癌演进,其作为分子靶点的潜在价值已逐步显现,但未来差异化治疗方案的制定仍有赖于精细的分子分型指导。

2.4 肝细胞癌 与其在 NSCLC 和胃癌中明确的促癌角色不同,SHP2 在肝细胞癌(HCC)中的功能呈现显著的背景依赖性,表现出“双刃剑”特性。在肝癌的形成过程中,SHP2 发挥促癌作用不仅通过缺氧微环境激活 SHP2/PI3K 信号促进 HCC 生长与转移,还通过 SHP2/GM-CSF 通路调节肿瘤相关巨噬细胞极化,诱导免疫抑制^[31-32]。但也有研究表明在肝癌发生早期或特定炎性反应背景下,SHP2 可能发挥肿瘤抑制功能,如肝细胞特异性 SHP2 缺失会增强 IL-6/Stat3 信号,诱发慢性炎性反应,反而创造促癌微环境,间接促进肿瘤发生^[33]。在酒精性肝病模型中,SHP2 缺失则通过调节氧化应激与 ERK 减轻肝损伤^[34-35]。鉴于上述功能具有二元性,核心在于明确治疗干预目标为抑制肿瘤增殖还是重塑炎性反应微环境,因此,HCC 中靶向 SHP2 抑制剂的策略制定需极为审慎。当前,SHP2 抑制剂与 mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)抑制剂的联合方案已展现出一一定的协同潜力,但其临床应用需同步密切监测肝毒性风险,以平衡疗效与安全性。

2.5 乳腺癌 PTPN11/SHP2 的功能在乳腺癌发展中呈现亚型特异性,但现有证据总体支持其在促进肿瘤进展尤其是转移过程中发挥主导性促癌作用^[36]。机制层面,PTPN11 高表达可通过扰乱神经酰胺代谢,暴露乳腺癌细胞在脂质代谢层面的脆弱性,为干预转移提供潜在新靶点^[37]。同时,肿瘤来源的白介素-10(IL-10)可激活肿瘤相关巨噬细胞中的 SHP2,诱导后者向免疫抑制表型极化,从而削弱抗肿瘤免疫应答并促进肿瘤生长与转移,而靶向巨噬细胞 SHP2 则有效逆转该免疫抑制状态^[38]。在三阴性乳腺癌(TNBC)中,SHP2 通过调控 β -catenin 信号促进

上皮-间质转化,进一步加剧转移潜能^[39],针对该类乳腺癌对 SHP2 抑制剂产生的原发性耐药,联合 PI3K 抑制剂可有效克服该耐药机制,为联合治疗策略提供了实验依据^[40]。

2.6 结直肠癌 在结直肠癌(CRC)研究中,PTPN11/SHP2 不仅被确认为独立的致癌驱动因子,更被鉴定为 2 型糖尿病(T2DM)合并 CRC 的关键潜在生物标志物^[41]。T2DM 合并 CRC 患者的肿瘤组织中 PTPN11 显著上调,并通过激活 PI3K/Akt 信号通路增强肿瘤细胞的增殖与迁移能力,从分子层面建立起代谢性疾病与 CRC 恶性进展之间的直接关联,此外,SHP2 通过调控下游信号级联反应,直接促进肿瘤细胞存活,还影响免疫细胞的浸润密度与功能极化状态,协助肿瘤细胞逃避免疫监视^[42]。由此得出,靶向 PTPN11/SHP2 轴的干预策略具有双向获益潜力,既可直接抑制肿瘤生长信号,又能重塑免疫微环境以增敏现有免疫疗法。

2.7 其他 胰腺导管腺癌(PDAC)中的 SHP2 过表达与患者不良预后密切相关^[43]。作为 RAS/MAPK 通路的上游激活因子,该磷酸酶在 PDAC 中可维持癌细胞增殖及抵抗凋亡,靶向 SHP2 抑制肿瘤固有生长信号,改善药物递送效率并增强免疫细胞浸润。除 PDAC 外,PTPN11/SHP2 的致病作用已扩展至多种其他实体瘤及脑部肿瘤。神经母细胞瘤中,PTPN11 突变或过表达被证实可驱动肿瘤进展^[43]。而在脑部肿瘤领域,胶质母细胞瘤(GBM)中 PTPN11 突变具有明确的临床基因组学景观,尤其是野生型异柠檬酸脱氢酶的 GBM 被列为重要的预后指示因子^[44-45],且有研究表明 PTPN11/KRAS/NF1 等 RAS/MAPK 通路基因的体细胞改变可定义具有不良临床结局的神经节胶质瘤亚群^[46]。此外,髓母细胞瘤及胚胎发育不良性神经上皮肿瘤中亦观察到 PTPN11 异常表达或突变参与肿瘤发生发展^[43]。

3 PTPN11/SHP2 作为治疗靶点的前景与策略

SHP2 作为连接多种致癌信号通路(如 RTK-RAS-MAPK、PD-1/PD-L1)的关键枢纽分子,因其在肿瘤发生与免疫调节中的核心作用,已成为极具吸引力的抗肿瘤靶点。

3.1 SHP2 变构抑制剂的开发 传统上,直接靶向 PTP 酶的催化活性中心因其高度保守的结构特征及带正电荷的底物结合口袋特性,长期面临选择性差与成药性低的双重挑战。近年来,随着变构抑制策略的突破,一系列变构抑制剂(如 SHP099、RMC-4550、JAB-3312)相继被成功开发。此类抑制剂通过特异性结合 SHP2 蛋白的隧道样变构界面,稳定其自抑制构象,从而在不直接竞争催化中心的前提下实现对 SHP2 的高选择性抑制,并展现出优良的药代动力学特性。临床前研究已充分证实,该类变构抑制剂在 PTPN11 突变或 RTK 驱动的多种肿瘤模型(包括白血病、肺癌及黑色素瘤)中均能有效阻断下游信号通路,显著抑制肿瘤生长^[47-48]。

3.2 联合治疗策略的探索 信号通路的反馈激活或旁路代偿机制是导致单一靶向 SHP2 治疗出现耐药性的主要原因,因此,联合治疗已成为提高疗效和克服肿瘤耐药的关键策略。(1)与 BCL-2 抑制剂联合:在 FLT3 或 KIT 突变的 AML 中,SHP2 抑制剂(如 RMC4550)通过抑制 RAS/MAPK 信号通路并上调促凋亡蛋白 BCL-2 修饰因子,增强肿瘤细胞对 BCL-2 的依赖性,从而

与维奈克拉产生强效协同抗白血病效应,该协同作用在对 FLT3 抑制剂耐药的模型中亦得到验证^[47]。(2)与 MEK/ERK 抑制剂联合:在 RAS 突变肿瘤中,联合抑制 SHP2 与 MEK 可实现对 MAPK 通路更完全、更深层的阻断,有效避免因单一路径抑制导致的代偿性激活,在多种临床前模型中显示出协同抗肿瘤活性^[48]。(3)与免疫检查点抑制剂联合:SHP2 抑制能够逆转肿瘤免疫微环境的抑制状态,增强 CD8⁺ T 细胞的细胞毒性功能,因此与抗 PD-1/PD-L1 抗体联用后可协同克服免疫治疗耐药,为提高免疫治疗应答率提供了新思路^[24]。(4)与化疗及其他靶向药物联合:SHP2 抑制剂也展现出与常规化疗药物或其他靶向制剂(如 RTK 抑制剂)的联合潜力,此类策略有望扩展其临床应用范围,增强治疗效果并延缓耐药发生^[49]。综上,SHP2 作为连接 RTK-RAS-MAPK 与 PD-1/PD-L1 等多条致癌信号通路的关键枢纽,已成为当前抗肿瘤治疗中极具吸引力的分子靶点。

4 总结与展望

PTPN11/SHP2 作为一种独特的非受体酪氨酸磷酸酶,在肿瘤发生发展中扮演着复杂而多样的角色,既有促癌作用,也有潜在的抑癌功能。SHP2 抑制剂的开发以及多种治疗策略的联合应用,为 RAS/MAPK 驱动的癌症和免疫治疗耐药性提供新的治疗希望。未来的研究将聚焦于更深入地理解其作用机制,并通过多组学技术和联合治疗策略,将其转化为更有效的临床实践。

参考文献

- [1] Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome[J]. *Nat Genet*, 2001, 29(4): 465-468. DOI: 10.1038/ng772.
- [2] Neel BG, Gu H, Pao L. The 'Shp'ing news: SH2 domain-containing tyrosine phosphatases in cell signaling[J]. *Trends Biochem Sci*, 2003, 28(6): 284-293. DOI: 10.1016/S0968-0004(03)00091-4.
- [3] Chan G, Neel BG. The role of the protein tyrosine phosphatase SHP2 in human disease[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2005, 15(1): 112-113. DOI: 10.1016/j.gde.2004.12.001.
- [4] Tartaglia M, Niemeyer CM, Fragale A, et al. Somatic mutations in PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia[J]. *Nat Genet*, 2003, 34(2): 148-150. DOI: 10.1038/ng1156.
- [5] Loh ML. Mutations in PTPN11 implicate the SHP-2 phosphatase in leukemogenesis[J]. *Blood*, 2004, 103(6): 2325-2331. DOI: 10.1182/blood-2003-09-3287.
- [6] Kratz CP, Niemeyer CM, Gelb BD, et al. PTPN11 mutational spectrum in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome[J]. *Blood*, 2004, 104(11): 3417. DOI: 10.1182/blood.v104.11.3417.3417.
- [7] Long D, Fan D. Association of PTPN11 mutation with tumor mutation burden and survival in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_Suppl): e21596. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e21596.
- [8] Chan RJ, Voorhorst CS, Kondo T, et al. Activating PTPN11 mutants promote myelomonocytic differentiation due to altered hematopoietic lineage-specific transcription factor expression[J]. *Blood*, 2005, 106(11): 3519. DOI: 10.1182/blood.V106.11.3519.3519.
- [9] Tasian SK, Casas JA, Posocco D, et al. Mutation-specific signaling

- profiles and therapeutic vulnerabilities of induced pluripotent stem cell models of juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2017, 130(Suppl 1): 1678. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.1678.1678.
- [10] Hou HA, Chou WC, Chen CY, et al. Characterization of acute myeloid leukemia with PTPN11 mutation - the mutation is closely associated with NPM1 mutation but inversely related to FLT3/ITD[J]. *Blood*, 2007, 110(11): 3490. DOI: 10.1182/blood.V110.11.3490.3490.
- [11] Alfayez M, Issa GC, Patel KP, et al. The clinical impact of PTPN11 mutations in adults with acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2020, 35(3): 691-700. DOI: 10.1038/s41375-020-0983-z.
- [12] Stasik S, Eckardt JN, Kramer M, et al. Impact of PTPN11 mutations on clinical outcome analyzed in 1529 patients with acute myeloid leukemia[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(17): 3279-3289. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004631.
- [13] Fobare S, Kohlschmidt J, Ozer HG, et al. Molecular, clinical, and prognostic implications of PTPN11 mutations in acute myeloid leukemia[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(5): 1371-1380. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006242.
- [14] Sheng L, Liu Y, Zhu Y, et al. Analysis of the clinical characteristics and prognosis of adult de novo acute myeloid leukemia (none APL) with PTPN11 mutations[J]. *Open Med (Wars)*, 2023, 18(1): 15. DOI: 10.1515/med-2023-0809.
- [15] Liu J, Qin W, Wang B, et al. PTPN11 mutations in adult acute myeloid leukaemia: Prevalence and clinical implications in the context of NPM1 mutation[J]. *Leuk Res*, 2022, 118: 106859. DOI: 10.1016/j.leukres.2022.106859.
- [16] Metzeler KH, Rothenberg-Thurley M, Görlich D, et al. PTPN11 mutations and outcomes in adult patients with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2020, 136: 4-5. DOI: 10.1182/blood-2020-137487.
- [17] Fobare S, Sharpe C, Quinn K, et al. PTPN11 mutation clonal hierarchy in acute myeloid leukemia[J]. *bioRxiv*, 2024. DOI: 10.1101/2024.09.18.612239.
- [18] Ravikumar VI, Leonard JT, Newell LF, et al. PTPN11 mutations are associated with shorter survival in patients with acute myeloid leukemia treated with hypomethylating agents and venetoclax[J]. *Blood*, 2024, 144: 4312. DOI: 10.1182/blood-2024-201231.
- [19] Natu AA, Csizmar CM, Gurney M, et al. PTPN11 variants in chronic myelomonocytic leukemia: Phenotypic and prognostic correlates[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42: 6513. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.6513.
- [20] Hill KS, Roberts E, Marin E, et al. Abstract 2387: The oncogenic role and therapeutic potential of PTPN11 in melanoma[J]. *Cancer Res*, 2018, 78: 2387. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-2387.
- [21] Hill KS, Roberts ER, Wang X, et al. Abstract PR13: PTPN11 plays oncogenic roles and is a therapeutic target for BRAF wild-type melanomas[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(19): 38. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2020-PR13.
- [22] Zhou J, Guo H, Zhang Y, et al. Prognostic significance of SHP2 (PTPN11) expression in solid tumors: A Meta-analysis[J]. *PLOS ONE*, 2022, 17(1): e0262931. DOI: 10.1371/journal.pone.0262931.
- [23] Richards C, Elamin Y, Carr A, et al. RETRACTED: protein tyrosine phosphatase non-receptor 11 (PTPN11/Shp2) as a driver oncogene and a novel therapeutic target in non-small cell lung cancer

- (NSCLC)[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(13): 10545. DOI:10.3390/ijms241310545.
- [24] Chen S, Wang D, Xiong D, et al. Targeting SHP2 to reverse immune evasion and resistance to anti-PD-1 therapy in non-small cell lung cancer[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2025, 23(1):478. DOI:10.1186/s12964-025-02498-0.
- [25] Tojjari A, Saeed A, Sadeghipour A, et al. Overcoming immune checkpoint therapy resistance with SHP2 inhibition in cancer and immune cells: A review of the literature and novel combinatorial approaches[J]. *Cancers*, 2023, 15(22): 5384. DOI:10.3390/cancers15225384.
- [26] Anastasiou P, Moore C, Rana S, et al. Combining RAS (ON) G12C-selective inhibitor with SHP2 inhibition sensitises lung tumours to immune checkpoint blockade[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1):8146. DOI:10.1038/s41467-024-52324-3.
- [27] Li S. The relationship between malignant biological molecule expression during the pathological process of gastric cancer and helicobacter pylori infection [J]. *Null*, 2022. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20170406.017.
- [28] He Z, Zhou Y, Liu J, et al. The intersection of Helicobacter pylori and gastric cancer: Signaling pathways and molecular mechanisms [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2025, 15: 1601501. DOI:10.3389/fcimb.2025.1601501.
- [29] Lin M, Tu RH, Wu SZ, et al. Increased ONECUT2 induced by Helicobacter pylori promotes gastric cancer cell stemness via an AKT-related pathway[J]. *Cell Death & Disease*, 2024, 15(7):497. DOI:10.1038/s41419-024-06885-2.
- [30] Wang P, Han Y, Pan W, et al. Tyrosine phosphatase SHP2 aggravates tumor progression and glycolysis by dephosphorylating PKM2 in gastric cancer[J]. *Med Comm*, 2024, 5(4):e527. DOI:10.1002/mco2.527.
- [31] Niu Z, Zhao Q, Cao H, et al. Hypoxia-activated oxidative stress mediates SHP2/PI3K signaling pathway to promote hepatocellular carcinoma growth and metastasis[J]. *Scientific Reports*, 2025, 15(1): 4847.DOI:10.1038/s41598-025-89137-3.
- [32] Wei Q, Luo S, He G. Mechanism study of tyrosine phosphatase shp-1 in inhibiting hepatocellular carcinoma progression by regulating the SHP2/GM-CSF pathway in TAMs[J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1):9128.DOI:10.1038/s41598-024-59817-5.
- [33] Zheng W, Yang Z, Song P, et al. SHP2 inhibition mitigates adaptive resistance to MEK inhibitors in KRAS-mutant gastric cancer through the suppression of KSRI activity[J]. *Cancer Letters*, 2023, 555: 216029. DOI:10.1016/j.canlet.2023.216029.
- [34] Hsu MF, Lebleu G, Flores L, et al. Hepatic protein tyrosine phosphatase Shp2 disruption mitigates the adverse effects of ethanol in the liver by modulating oxidative stress and ERK signaling[J]. *Life Sciences*, 2024, 340: 122451. DOI:10.1016/j.lfs.2024.122451.
- [35] Hsu MF, Koike S, Chen CS, et al. Pharmacological inhibition of the Src homology phosphatase 2 confers partial protection in a mouse model of alcohol-associated liver disease [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2024, 175: 116590. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116590.
- [36] Chakladar M, Nair MG, Prabhu JS, et al. PTPN11/SHP2 negatively regulates growth in breast epithelial cells: Implications on tumorigenesis[J]. *bioRxiv*, 2020. DOI:10.1101/2020.07.30.228445.
- [37] Qiao S, Wang T, Wang H. Dysregulated ceramides metabolism via PTPN11 exposes a metabolic vulnerability to breast cancer metastasis [J]. *Medical Oncology*, 2023, 40(11):310.DOI:10.1007/s12032-023-02187-3.
- [38] Gao J, Chen Z, Wang Y, et al. Tumoral IL-10-activated SHP2 in macrophages promotes mammary carcinoma progression[J]. *Fundamental Research*, 2026, 6(2): 1203-1214. DOI:10.1016/j.fmre.2024.03.026.
- [39] Qian S, Zhu J, Han Q, et al. SHP2 promotes the epithelial-mesenchymal transition in triple negative breast cancer cells by regulating β -catenin[J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2025, 151(2):55.DOI:10.1007/s00432-025-06097-x.
- [40] Amante RJ, Jehanno C, De Silva D, et al. PI3K inhibition circumvents resistance to SHP2 blockade in metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 2023, 28(1):13.DOI:10.1007/s10911-023-09539-9.
- [41] Sun M, Han Z, Luo Z, et al. PTPN11 is a potential biomarker for type 2 diabetes mellitus complicated with colorectal cancer[J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1):25155. DOI:10.1038/s41598-024-75889-x.
- [42] Ni T. Role of SHP2 in colorectal cancer development and anti-tumor immunity[J]. *Transactions on Materials, Biotechnology and Life Sciences*, 2024, 7: 532-538. DOI:10.62051/aj6djt29Corpus.
- [43] Chen X, Keller SJ, Hafner P, et al. Tyrosine phosphatase PTPN11/SHP2 in solid tumors-bull's eye for targeted therapy? [J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15: 1340726. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1340726.
- [44] Sowers ML, Zhang S, Pratilas CA, et al. CSIG-05. Clinico-genomic landscape and functional implications of PTPN11 (SHP2) alterations in glioblastoma[J]. *Neuro-Oncology*, 2025, 27(S5):V84.DOI:10.1093/neuonc/noaf201.0339.
- [45] Otani R, Ikegami M, Yamada R, et al. PTPN11 variant may be a prognostic indicator of IDH-wildtype glioblastoma in a comprehensive genomic profiling cohort[J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 2023, 164(1): 221-229. DOI:10.1007/s11060-023-04405-6.
- [46] Hoffmann L, Coras R, Kobow K, et al. Ganglioglioma with adverse clinical outcome and atypical histopathological features were defined by alterations in PTPN11/KRAS/NF1 and other RAS-/MAP-Kinase pathway genes[J]. *Acta Neuropathologica*, 2023, 145(6): 815-827. DOI:10.1007/s00401-023-02561-5.
- [47] Popescu B, Stahlhut C, Tarver TC, et al. Allosteric SHP2 inhibition increases apoptotic dependency on BCL2 and synergizes with venetoclax in FLT3- and KIT-mutant AML [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(11):101290. DOI:10.1016/j.xcrm.2023.101290.
- [48] Smyth T, Brothwood J, Fazal L, et al. Combined inhibition of SHP2 and ERK enhances anti-tumour effects in preclinical models[J]. *European Journal of Cancer*, 2020, 138, S44-S45. DOI:10.1016/S0959-8049(20)31194-1.
- [49] Drilon A, Sharma MR, Johnson ML, et al. SHP2 inhibition sensitizes diverse oncogene-addicted solid tumors to re-treatment with targeted therapy[J]. *Cancer Discovery*, 2023, 13(8): 1789-1801. DOI:10.1158/2159-8290.CD-23-0361.