

疼痛,边界清楚,基部不硬,中央稍凹,表面覆以灰黄色或浅黄色假膜;(8)依据文献[11]中 ROU 治疗标准进行治疗。排除标准:(1)合并其他口腔疾病、克罗恩病、溃疡性结肠炎等;(2)合并免疫系统疾病、甲状腺功能减退;(3)合并慢性肝肾疾病、感染性疾病、代谢性疾病、精神疾病;(4)合并恶性肿瘤;(5)急性营养不良、卟啉病;(6)合并创伤性溃疡、癌症性溃疡等其他溃疡。另选取同时期在石家庄市第二医院进行体检的 610 例健康儿童作为对照组,其中男 322 例,女 288 例;年龄 2~13 岁,平均(7.50±2.35)岁。两组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象监护人均知情同意本研究并签署知情同意书。本研究通过石家庄市第二医院医学伦理委员会审核批准(20191107)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集所有研究对象 ROU 家族史、病程、饮食类型、每天刷牙次数、每次刷牙时间、牙刷刷毛硬度、每天睡眠时间、合并消化系统疾病、学习压力、血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-2 水平等资料。

1.2.2 SOCS-3 与 miR-30a-5p 表达水平检测 研究组于入院当天,对照组于体检当天禁食 8 h 后抽取空腹静脉血 5 mL,4 000 r/min 离心 15 min,分离血清并分装于 EP 管中,放于-80 ℃环境中保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 SOCS-3 表达水平,检测严格遵循 ELISA 试剂盒(上海西唐生物科技有限公司)说明书执行。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测血清 miR-30a-5p 表达水平;Trizol 试剂(赛默飞世尔科技)提取总 RNA;Prime ScriptM RT Reagent Kit(日本 TaKaRa)反转录生成 cDNA;(3)TB Green Premix Ex Tap II Kit(日本 TaKaRa)进行扩增与定量分析。GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-30a-5p 相对表达水平。GAPDH 正向引物:5'-AACGGATTTGGTCGTATTGG-3',反向引物:5'-TTG ATTTTGGAGGGATCTCG-3';miR-30a-5p 正向引物:5'-UGUAAACAUC-CUCGACUGGAAG-3',反向引物:5'-CAGTGCGT-GTCGTGGAGT-3'。

1.2.3 随访 ROU 患儿痊愈后,以微信电话结合入院复查形式对患儿随访 1 年,随访至 2023 年 3 月,依据文献[12]中相关标准判断是否复发:将未复发持续时间 ≥ 6 个月,溃疡面积显著缩小,基本无疼痛归为显效;将 1 年内复发 ≤ 2 次,溃疡数量变少,主诉疼痛在用药 7 d 内消失归为有效;将溃疡处于间歇期,个数未明显减少,临床症状无减轻归为无效。其中无效视为复发,归为复发组,显效和有效视为未复发,归为未复发组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数

据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 ROU 患儿再复发的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 SOCS-3 与 NLRP-6 单独及二者联合检测对 ROU 患儿再复发的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组与对照组血清 SOCS-3 与 miR-30a-5p 表达水平比较 与对照组比较,研究组血清 SOCS-3 表达水平降低,miR-30a-5p 表达水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 研究组与对照组血清 SOCS-3、miR-30a-5p 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	SOCS-3(g/L)	miR-30a-5p
研究组	610	419.81±43.30	1.94±0.52
对照组	610	761.26±65.19	1.01±0.17
<i>t</i>		-107.759	41.985
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 复发组与未复发组一般资料比较 研究组 ROU 患儿随访 1 年无病例脱落,复发组纳入 120 例患儿,未复发组纳入 490 例患儿。复发组有 ROU 家族史、饮食类型偏荤、牙刷刷毛偏硬、合并消化系统疾病比例及病程、血清 TNF- α 、IL-2 水平均高于未复发组,每天刷牙次数 ≥ 2 次、每天睡眠时间 ≥ 8 h 比例及血清 SOCS-3 表达水平均低于未复发组,miR-30a-5p 表达水平高于未复发组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组性别、年龄、每次刷牙时间、学习压力情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 ROU 患儿再复发的影响因素 以 ROU 患儿是否复发为因变量,表 2 中差异有统计学意义的因素为自变量(赋值见表 3)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,饮食类型偏荤、牙刷刷毛偏硬、合并消化系统疾病、血清 TNF- α 、IL-2 水平升高、miR-30a-5p 表达水平升高均是 ROU 患儿再复发的危险因素($P<0.05$),每天刷牙次数 ≥ 2 次、每天睡眠时间 ≥ 8 h、血清 SOCS-3 表达水平升高均为 ROU 患儿再复发的保护因素($P<0.05$)。见表 4。

2.4 血清 SOCS-3 与 miR-30a-5p 单独及联合检测对 ROU 患儿再复发的预测价值 以复发组作为阳性样本,以未复发组作为阴性样本进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清 SOCS-3、miR-30a-5p 水平单独及联合预测 ROU 患儿再复发的曲线下面积(AUC)分别为 0.827、0.805、0.900,二者联合预测的 AUC 高于二者单独预测的 AUC($Z=2.067, P=0.039; Z=2.520, P=0.012$)。见表 5。

表 2 复发组与未复发组一般资料比较(n/n 或 $\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别 (男/女)	miR-30a-5p	ROU 家族史 (有/无)	病程 (月)	饮食类型 (偏素/偏荤)	每天刷牙次数 (≥ 2 次/ < 2 次)	每次刷牙时间 (≥ 2 min/ < 2 min)
复发组	120	67/53	8.02 $\pm$ 2.31	22/98	8.86 $\pm$ 2.75	44/76	53/67	67/53
未复发组	490	255/235	7.67 $\pm$ 2.24	49/441	7.93 $\pm$ 1.89	314/176	387/103	289/201
χ^2/t		0.556	1.525	6.509	4.376	29.881	58.115	0.393
P		0.456	0.128	0.011	< 0.001	0.001	< 0.001	0.531

组别	n	牙刷刷毛硬度 (偏硬/偏软)	每天睡眠时间 (≥ 8 h/ < 8 h)	学习压力 (有/无)	合并消化系统 疾病(是/否)	TNF- α (pg/mL)	IL-2 (pg/mL)	SOCS-3 (g/L)	miR-30a-5p
复发组	120	72/48	45/75	53/67	86/34	16.25 $\pm$ 2.68	34.58 $\pm$ 5.21	374.03 $\pm$ 44.53	2.43 $\pm$ 0.67
未复发组	490	186/304	392/98	181/309	83/407	10.21 $\pm$ 2.47	22.67 $\pm$ 4.86	433.77 $\pm$ 42.93	1.79 $\pm$ 0.43
χ^2/t		19.187	85.695	2.130	144.145	23.602	23.716	-13.562	12.919
P		< 0.001	< 0.001	0.144	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 3 变量赋值

变量	赋值	变量	赋值
ROU 家族史	无=0,有=1	病程	实测值
饮食类型	偏素=0,偏荤=1	每天刷牙次数	≥ 2 次=0, < 2 次=1
牙刷刷毛硬度	偏软=0,偏硬=1	每天睡眠时间	≥ 8 h=0, < 8 h=1
合并消化系统疾病	否=0,是=1	TNF- α	实测值
IL-2	实测值	SOCS-3	实测值
miR-30a-5p	实测值	ROU 患儿再复发	否=0,是=1

表 4 多因素 Logistic 回归分析 ROU 患儿再复发的影响因素

因素	B	SE	$Wald\chi^2$	OR	OR 的 95% CI	P
ROU 家族史	0.697	0.409	2.905	2.008	0.901~4.476	0.088
病程	0.905	0.465	3.791	2.473	0.994~6.152	0.052
饮食类型	1.451	0.657	4.880	4.269	1.178~15.473	0.027
每天刷牙次数	-0.671	0.294	5.215	0.511	0.287~0.909	0.022
牙刷刷毛硬度	1.152	0.563	4.188	3.165	1.050~9.541	0.041
每天睡眠时间	-0.803	0.339	5.610	0.448	0.231~0.871	0.018
合并消化系统疾病	1.642	0.556	8.725	5.167	1.738~15.364	0.003
TNF- α	1.662	0.597	7.749	5.269	1.635~16.979	0.005
IL-2	1.582	0.611	6.718	4.873	1.471~16.140	0.010
SOCS-3	-1.038	0.392	7.018	0.354	0.164~0.763	0.008
miR-30a-5p	1.329	0.472	7.927	3.777	1.498~9.526	0.005

表 5 血清 SOCS-3 与 miR-30a-5p 单独及联合检测对 ROU 患儿再复发的预测价值

指标	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	AUC 的 95% CI	约登指数	P
SOCS-3	375.49 g/L	67.44	90.07	0.827	0.765~0.879	0.575	< 0.05
miR-30a-5p	2.02	72.09	85.82	0.805	0.740~0.860	0.579	< 0.05
二者联合	—	88.37	83.69	0.900	0.847~0.939	0.721	< 0.05

注:—表示无数据。

3 讨 论

既往研究表明,ROU 再复发与免疫功能低下、肠道菌群异常相关,而在免疫功能不全的儿童中发生概

率更高,严重影响儿童的健康^[6],故分析可能导致 ROU 患儿复发的血清指标并给予及时防治非常重要。

SOCS-3 是由 17 号染色体 q25.3 区域基因编码合成的包含 225 个氨基酸的蛋白分子,是重要的 SOCS 家族成员,在肠道、肝脏、心脏等组织器官中广泛表达,其具有多个 STAT 结合位点,可负向调节 IL、TNF、生长激素等细胞因子信号传导,参与到炎症、免疫性、感染性疾病中^[13]。黄元兰等^[14]研究表明,SOCS-3 可选择性抑制 IL-6 的信号通路发挥抗炎作用。卢本银等^[15]发现,SOCS-3 可通过靶向抑制 JAK 激酶/STAT 信号通路的活化,抑制溃疡性结肠炎患者的炎症反应。朱冬冬等^[16]发现,溃疡性结肠炎患者的血清 SOCS-3 表达水平明显下降,肠道菌群明显异常,且肠道菌群变化为影响 SOCS-3 表达的独立影响因素。刘娜等^[17]发现,过表达的 SOCS-3 可抑制 JAK/STAT 信号通路活化,在自身免疫性肝炎小鼠中发挥抗炎作用。结合本研究发现,ROU 患儿血清 SOCS-3 表达水平下降,且复发患儿血清 SOCS-3 表达水平更低,推测 SOCS-3 在 ROU 中发挥抗炎作用,其水平下调可能是由肠道菌群异常与免疫功能减退所致,低表达 SOCS-3 可能导致其对 IL-6、JAK/STAT 信号通路等的抑制作用下降,故更易导致 ROU 复发。

miRNA 是进化上保守的非编码 RNA 分子(长度为 20~22 个核苷酸),其主要功能为通过与靶 mRNA 的 3'非翻译区(3'UTR)结合,阻止 mRNA 翻译或在转录后水平上启动 mRNA 降解,miR-30a-5p 是位于 1 号染色体的 6 种 miRNA 之一^[18]。最近研究表明,miR-30a-5p 可在炎症性疾病中发挥作用,例如 miR-30a-5p 是 miR-30a 的成熟产物,在脓毒症模型中上调可促进加剧炎症和器官损伤^[9]。ZHOU 等^[19]发现长非编码 RNA NORAD 通过下调 miR-30a-5p 来防止脑缺血/再灌注损伤引起的炎症反应。本研究发现,ROU 患儿血清 miR-30a-5p 表达水平升高,且复发患儿 miR-30a-5p 表达水平更高,提示高水平 miR-30a-5p 促进患儿 ROU 的发生与发展。推测 miR-30a-5p 在 ROU 中发挥促炎作用,高水平 miR-30a-5p 加剧患儿 ROU 的炎症损伤,进而增加 ROU 复发的风险。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 SOCS-3、miR-30a-5p 联合预测 ROU 患儿再复发的 AUC 明显大于单独检测,表明血清 SOCS-3、miR-30a-5p 均可用于 ROU 患儿再复发的预测,且二者联用预测效能更佳。另外多因素 Logistic 分析显示,饮食类型偏荤、牙刷刷毛偏硬、合并消化系统疾病、血清 TNF- α 、IL-2 水平升高、miR-30a-5p 表达水平升高均是 ROU 患儿再复发的危险因素,每天刷牙次数 ≥ 2 次、睡眠时间 ≥ 8 h、血清 SOCS-3 表达水平升高均为 ROU 患儿再复发的保护因素。提示临床需引导 ROU 患儿饮食少荤多素、每天刷牙至少两次、保证睡眠时间充足,同时指导家长为患儿选择刷毛柔软的牙刷,加强对合并消化

系统疾病、血清 SOCS-3 表达水平偏低、miR-30a-5p 表达水平、TNF- α 、IL-2 水平偏高患儿的关注与治疗,以降低 ROU 患儿再复发的概率。

综上所述,ROU 患儿血清 SOCS-3、miR-30a-5p 表达水平升高,且复发患儿血清 SOCS-3 表达水平更低,miR-30a-5p 表达水平更高,二者均对 ROU 患儿复发具有检测效能,且联合检测效果更好,值得推广应用。本研究存在显著的创新性:临床关于预测 ROU 复发的研究较少,血清指标在该领域有少量文献报道,且关于 SOCS-3、miR-30a-5p 联合应用于 ROU 再复发的文献报道也较少见。目前,临床缺乏有效预测 ROU 复发的血清学指标。本研究发现 SOCS-3、miR-30a-5p 与疾病发展存在一定联系,并通过进一步研究证实了二者联合检测可有效预测 ROU 再复发,此为改善患者预后提供重要参考依据,也为 SOCS-3、miR-30a-5p 在 ROU 领域的研究提供了新思路。但本研究未进行多中心验证,可能使结果具有一定局限性,且并未深入分析 SOCS-3、miR-30a-5p 参与 ROU 再复发的作用机制,后续将使用大样本量对其进行验证,以便后期对其相关机制进行深入研究。

参考文献

- [1] 章蕾,陈春晖,王珏,等.加味甘草干姜汤对脾胃虚寒型复发性口腔溃疡的临床运用分析[J].中华中医药学刊,2023,41(1):63-65.
- [2] 孙璐,柴碧芳,贺启萌,等.基于文献数据挖掘中药治疗复发性口腔溃疡的用药规律[J].实用口腔医学杂志,2022,38(1):70-73.
- [3] 李群,谭劲,刘寻,等.rb-bFGF 联合利多卡因治疗儿童复发性口腔溃疡的效果及对患儿 Treg 细胞的影响[J].疑难病杂志,2021,20(6):597-601.
- [4] 黎旭.复发性口腔溃疡病因病机及临床治疗研究进展[J].中文科技期刊数据库(全文版):医药卫生,2022,14(3):11-14.
- [5] 刘晓慧,刘永红,张晓光.雌激素结合康复新液对复发性口腔溃疡小鼠组织损伤的作用及相关机制[J].临床和实验医学杂志,2021,20(10):1032-1035.
- [6] 韩永付,马鹏涛,李华龙,等.复发性口腔溃疡治疗前后患儿血清上皮细胞膜结合黏液素 1、CC 修饰趋化因子 11 水平变化及对复发的预测价值[J].陕西医学杂志,2022,51(11):1412-1415.
- [7] 侯芳,彭洁,李洁,等.上皮性卵巢癌患者 miR-760、SOCS3 表达及其临床意义[J].中国性科学,2022,31(4):55-59.
- [8] 梁运特,孙平良.基于 miRNA-146a/JAK/STAT/SOCS-3 信号通路探讨安肠汤对溃疡性结肠炎大鼠炎症免疫的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(3):30-38.
- [9] SHANGXUN Z, JUNJIE L, WEI Z, et al. ADAR1 alleviates inflammation in a murine sepsis model via the ADAR1-miR-30a-SOCS3 axis [J]. Mediators Inflamm, 2020,2020:9607535.
- [10] 陈谦明.口腔黏膜病学[M].5 版.北京:(下转第 3012 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.20.013

血清骨形态发生蛋白 10、脂蛋白相关磷脂酶 A2、糖化血红蛋白水平与心房颤动合并缺血性脑卒中的相关性*

邢艳娜¹, 刘俊柳², 李华颖³, 刘文娟¹, 方红双⁴

河北省衡水市第六人民医院:1. 神经内科;2. 心内科;3. 脑科中心;4. 手术室, 河北衡水 053200

摘要:目的 探讨血清骨形态发生蛋白 10(BMP10)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平与非瓣膜性心房颤动(NVAF)合并缺血性脑卒中(AIS)的相关性。方法 选取 2019 年 6 月至 2023 年 5 月该院收治的 320 例 NVAF 患者作为研究对象,根据是否合并 AIS 将患者分为房颤组(240 例)和合并 AIS 组(80 例)。另选取同期在该院进行体检的 300 健康体检者作为对照组。采用 Pearson 相关分析血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 与房颤卒中风险评分(CHA2DS2-VASc 评分)的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 单独及三者联合检测对 NVAF 患者合并 AIS 的诊断价值。采用多因素 Logistic 回归分析 NVAF 患者合并 AIS 的危险因素。结果 对照组、房颤组、合并 AIS 组血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);房颤组、合并 AIS 组患者血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);合并 AIS 组患者血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 水平均高于房颤组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。合并 AIS 组血清左心室射血分数低于房颤组,CHA2DS2-VASc 评分均高于房颤组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 水平与 CHA2DS2-VASc 评分均呈正相关($r = 0.431, 0.509, 0.508, P < 0.001$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 单独检测预测 NVAF 患者合并 AIS 的曲线下面积分别为 0.781、0.741、0.786,均低于三者联合预测的 0.899($Z = 3.172, 4.156, 3.104, P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,BMP10 > 3.29 ng/mL、Lp-PLA2 > 12.07 ng/mL、HbA1c > 26.14 ng/mL 均是 NVAF 合并 AIS 的危险因素($P < 0.05$)。结论 血清 BMP10、Lp-PLA2、HbA1c 水平升高与 NVAF 合并 AIS 关系密切,可能成为评估 NVAF 合并 AIS 的标志物。

关键词:心房颤动; 缺血性脑卒中; 骨形态发生蛋白 10; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 糖化血红蛋白; 相关性

中图法分类号:R541.7+5;R743.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)20-3008-05

Association of serum bone morphogenetic protein 10, lipoprotein-associated phospholipase A2, and glycosylated hemoglobin A1c levels with atrial fibrillation complicated with ischemic stroke *

XING Yanna¹, LIU Junliu², LI Huaying³, LIU Wenjuan¹, FANG Hongshuang⁴

1. Department of Neurology; 2. Department of Cardiology; 3. Brain center; 4. Operating Room, the Sixth People's Hospital of Hengshui City, Hengshui, Hebei 053200, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum bone morphogenetic protein 10 (BMP10), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels and ischemic stroke (AIS) with non-valvular atrial fibrillation (NVAF). **Methods** A total of 320 patients with NVAF admitted to the hospital from June 2019 to May 2023 were selected as the research objects. According to whether the patients were combined with AIS, they were divided into atrial fibrillation group (240 cases) and AIS group (80 cases). Another 300 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum BMP10, Lp-PLA2, HbA1c and stroke risk score for atrial fibrillation (CHA2DS2-VASc) score in patients with AIS. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of serum BMP10, Lp-PLA2, HbA1c alone and combined detection of the three for NVAF patients with AIS. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of AIS in patients with NVAF. **Results** There were significant differences in serum BMP10, Lp-PLA2 and HbA1c levels among the

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20221506)。

作者简介:邢艳娜,女,主治医师,主要从事脑血管疾病方面的研究。