

近年来,全球 2 型糖尿病(T2DM)病例数急剧上升。调查显示,T2DM 患者通常会出现周围组织摄取葡萄糖减少的情况,肝脏糖原分解及糖异生均明显增加,这是由于胰岛素抵抗(IR)而引发的^[1-2]。有报道显示,T2DM 患者往往会伴发高血压(HBP),两种疾病相互作用可进一步加重靶器官的受损程度,促进疾病进展^[3-4]。大量报道显示,胎球蛋白(Fetuin)B 及胱抑素 C(Cys C)在 IR 发生及发展相关环节中扮演重要角色^[5-6]。Fetuin B 已被证实可发挥诱导 IR 的作用^[7]。有报道显示,糖尿病患者 Cys C 和 IR 呈独立相关,此外 Cys C 水平异常升高可导致 IR 发生风险升高^[8-9]。故本研究基于上述背景,旨在探究 Fetuin B、Cys C 在 T2DM 合并 HBP 患者中的水平变化及临床意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 8 月至 2021 年 12 月本院收治的 T2DM 患者 125 例,根据是否合并 HBP 将其分为 T2DM 组、T2DM 合并 HBP 组。T2DM 的诊断参考《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[10]中相关诊断标准:(1)典型的糖尿病症状,随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或葡萄糖耐

量试验 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或糖化血红蛋白 $> 6.5\%$;(2)未发现糖尿病典型症状者,需要另外选择时间再次复查。HBP 的诊断参考 2018 年修订的《中国高血压防治指南》^[11]中 HBP 诊断标准:(1)非同日,于静息状态下进行血压检测,舒张压 ≥ 90 mmHg 和(或)收缩压 ≥ 140 mmHg;(2)患者既往有高血压史,长时间通过降压药物进行治疗,舒张压 < 90 mmHg,收缩压 < 140 mmHg。纳入标准:(1)均于本院确诊为 T2DM 或 HBP;(2)临床病历资料完整。排除标准:(1)恶性肿瘤患者;(2)妊娠期或哺乳期女性;(3)近 3 个月内使用降血脂及降血压药物治疗者;(4)既往有慢性肾脏疾病史者;(5)使用影响 Fetuin B、Cys C 代谢的药物者;(6)近 1 周内发生感染者;(7)近 3 个月内进行手术治疗者。纳入 45 例单纯 HBP 患者作为对照组,其中男 27 例、女 18 例,平均年龄(60.44 \pm 10.45)岁,平均原发性 HBP 病程(7.23 \pm 5.56)年。3 组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究患者或家属均签署知情同意书,且经本院医学伦理委员会审批通过(伦理审批号:20200057)。

表 1 3 组一般资料对比(n/n 或 $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄 (岁)	糖尿病病程 (年)	原发性 HBP 病程 (年)	24 h 尿蛋白 (mg/24 h)	肾小球滤过率[mL/ (min · 1.73 m ²)]
对照组	45	27/18	60.44 \pm 10.45	—	7.23 \pm 2.56	123.12 \pm 15.33	85.33 \pm 13.09
T2DM 组	53	29/24	61.93 \pm 12.07	6.07 \pm 5.08	—	125.32 \pm 13.29	85.96 \pm 13.05
T2DM 合并 HBP 组	72	41/31	59.05 \pm 12.48	6.48 \pm 4.23	7.49 \pm 2.78	125.58 \pm 13.23	86.03 \pm 12.99
<i>F/t</i>		0.278	0.748	0.732	0.240	0.485	0.044
<i>P</i>		0.870	0.457	0.466	0.811	0.617	0.957

注:—表示无数据。

1.2 方法

1.2.1 不同严重程度 T2DM 合并 HBP 患者分组标准 HBP I 级组:收缩压 140 ~ < 160 mmHg 或舒张压 90 ~ < 100 mmHg;HBP II 级组:收缩压 160 ~ < 180 mmHg 或舒张压 100 ~ < 110 mmHg;HBP III 级组:收缩压 ≥ 180 mmHg 或舒张压 ≥ 110 mmHg。

1.2.2 血液标本采集 3 组研究对象均于次日清晨抽取空腹肘静脉血 4 mL,将抽取的血液标本置于促凝管中,然后将其放在 TG16MW 台式高速低温离心机(北京奥科汇生物科技有限公司)中以 12 000 r/min(离心半径为 3 cm)离心 5 min,取上清液放入新的 EP 管中,并放入 -80 °C 冰箱(南京贝登医疗股份有限公司)中保存。

1.2.3 Fetuin B、Cys C 水平检测 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组血清 Fetuin B、Cys C 水平。

稀释提前制备好的样品及对照品,加入 50 μ L 检测抗体后封板,轻轻振荡后于 37 °C 环境下温育 1 h,通过 ELISA 洗板液洗板 5 次。完成后加入辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素,封板后轻轻振荡,于室温下培养 45 min。将底物 A、B 置于其中,随后放在 37 °C 环境下避光反应 15 min,加入终止液终止显色反应,通过酶标仪于 450 nm 波长处测定 Fetuin B、Cys C 的吸光度。ELISA 检测试剂盒(货号 YM-z3351)由滁州仕诺达生物科技有限公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件处理数据。符合正态分布及方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 法;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 Fetuin B、Cys C 对 T2DM 合并 HBP 的诊断价值;采用二元 Logistic 回

归分析 T2DM 合并 HBP 的影响因素;采用 Pearson 相关分析 T2DM 合并 HBP 患者 Fetuin B 水平与 Cys C 的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组 Fetuin B、Cys C 水平对比 与对照组相比, T2DM 组、T2DM 合并 HBP 组 Fetuin B、Cys C 水平均明显升高 ($P < 0.05$); 与 T2DM 组相比, T2DM 合并 HBP 组 Fetuin B、Cys C 水平均明显升高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组 Fetuin B、Cys C 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Fetuin B(ng/mL)	Cys C(mg/L)
对照组	45	9.49±5.12	0.99±0.20
T2DM 组	53	33.30±14.43*	1.62±0.52*
T2DM 合并 HBP 组	72	56.71±27.03*#	2.96±0.64*#
F		82.062	223.164
P		<0.001	<0.001

注:与对照组相比,* $P < 0.05$;与 T2DM 组相比,# $P < 0.05$ 。

2.2 不同亚组 T2DM 合并 HBP 患者 Fetuin B、Cys C 水平对比 与 HBP I 级组相比, HBP II 级组、HBP III 级组 Fetuin B、Cys C 水平均明显升高 ($P < 0.05$);

与 HBP II 组相比, HBP III 组 Fetuin B、Cys C 水平均明显升高 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同亚组 T2DM 合并 HBP 患者 Fetuin B、Cys C 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Fetuin B(ng/mL)	Cys C(mg/L)
HBP I 级组	29	49.46±19.44	1.85±0.59
HBP II 级组	28	62.89±22.99*	2.94±0.60*
HBP III 级组	15	75.86±29.45*#	3.62±0.68*#
F		6.803	46.030
P		<0.001	<0.001

注:与 HBP I 级组相比,* $P < 0.05$;与 HBP II 级组相比,# $P < 0.05$ 。

2.3 Fetuin B、Cys C 诊断 T2DM 合并 HBP 的价值分析 以 Fetuin B 和 Cys C 为检验变量,以 T2DM 是否合并 HBP 为状态变量绘制 ROC 曲线, Fetuin B 诊断 T2DM 合并 HBP 的曲线下面积 (AUC) 为 0.846,灵敏度为 71.10%,特异度为 94.80%; Cys C 诊断 T2DM 合并 HBP 的 AUC 为 0.784,灵敏度为 63.60%,特异度为 80.20%。见表 4、图 1。

表 4 Fetuin B、Cys C 诊断 T2DM 合并 HBP 的效能分析

项目	AUC	SE	AUC 的 95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值
Fetuin B	0.846	0.040	0.775~0.916	<0.001	71.10	94.80	19.65 ng/mL
Cys C	0.784	0.043	0.702~0.867	<0.001	63.60	80.20	1.386 mg/L

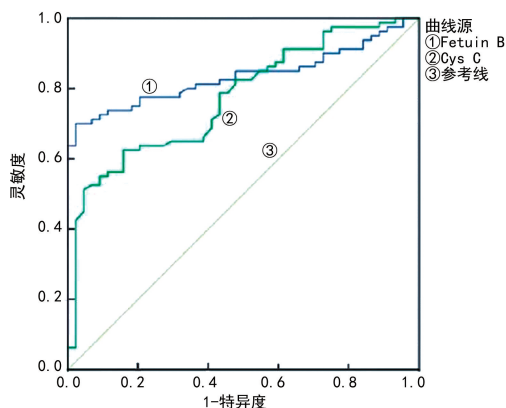


图 1 Fetuin B、Cys C 诊断 T2DM 合并 HBP 的 ROC 曲线

2.4 T2DM 合并 HBP 影响因素的二元 Logistic 回归分析 以 T2DM 是否合并 HBP (合并=1, 未合并=0) 为因变量, 将 Fetuin B (≤ 19.65 ng/mL=0, > 19.65 ng/mL=1) 与 Cys C (≤ 1.386 mg/L=0, > 1.386 mg/L=1) 为自变量, 进行 Logistic 回归分析。结果发现, Fetuin B > 19.65 ng/mL、Cys C > 1.386 mg/L 均为 T2DM 合并 HBP 的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 T2DM 合并 HBP 患者 Fetuin B 水平与 Cys C 的相关性 T2DM 合并 HBP 患者 Fetuin B 水平与 Cys C 呈正相关 ($r = 0.606, P < 0.001$)。

表 5 T2DM 合并 HBP 影响因素的二元 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	OR (95%CI)	P
Fetuin B	1.132	0.095	5.816	1.235 (1.049~1.453)	0.020
Cys C	1.463	0.725	4.149	4.285 (1.065~1.986)	0.036

3 讨 论

T2DM 是临床多发疾病,其可引发神经系统及全身微血管破坏,最终导致功能异常,该病是影响人类生命健康的三大疾病之一^[12]。研究显示,目前 T2DM 患者并发 HBP 的风险呈上升趋势,这是由于 T2DM 患者血糖持续处于高水平,此时患者机体糖基化产物可诱导内皮下胶原交联,进而导致血管壁纤维化及硬化严重程度明显加剧, HBP 随之形成^[12]。韩登科等^[5]发现, HBP 亦可促进微血管进展,进而引发糖尿病肾病等疾病。故探究可有效判断 T2DM 合并 HBP 的指标对临床治疗尤为重要。

Fetuin B 及 Fetuin A 均属于胎球蛋白亚型,其中

前者被发现时间晚于后者,近年来人们发现 Fetuin B 在糖脂代谢方面具有重要作用^[13]。多项研究显示, Fetuin B 在 IR 过程中作用重大,已被证实和 T2DM 等内分泌疾病形成密不可分^[14-15]。LI 等^[16]、陈树鑫等^[17]发现, Fetuin B 水平在 T2DM 合并下肢动脉粥样硬化患者血清中明显升高,其水平随着病情严重程度的升高而升高,且 Logistic 回归分析发现其可作为疾病的影响因素。这是由于 Fetuin B 主要是通过提高单核细胞及巨噬细胞迁移能力而导致后者出现脂质沉淀,进而诱导动脉血管内斑块产生。由此可知 Fetuin B 可参与血管动脉粥样硬化形成及演变相关过程。研究表明,脂肪细胞在 IR 过程中具有重要作用,而 IR 又是 T2DM 合并 HBP 的发生机制之一^[5]。故推测,人体内脂肪因子 Fetuin B 亦可能参与 T2DM 合并 HBP 形成及进展过程。

Cys C 形成于有核细胞,其产生率恒定,在正常生理状态下, Cys C 可由肾小球完全滤过,同时在近曲小管内重吸收及分解,且并不返回血液,故肾小球滤过率可决定 Cys C 在血液中的水平^[18]。有报道显示,目前还未发现除肾脏之外可有效清除 Cys C 的方式,且 Cys C 水平不受年龄、性别、药物感染等因素的干扰,在检测轻中度肾小球滤过率降低方面具有较高的灵敏度^[19]。王雅琴等^[20]发现, Cys C 亦与代谢综合征、HBP 等疾病形成及进展密不可分,其水平变化可能与疾病严重程度有关。这是由于 Cys C 可参与调控细胞外组织蛋白酶活性,在炎症反应中发挥重要作用,可诱导炎症因子大量释放进而作用于脂肪细胞、肝脏等,进一步导致机体代谢出现异常,最终导致疾病加重。本研究发现,与对照组相比, T2DM 组、T2DM 合并 HBP 组 Fetuin B、Cys C 水平均明显升高 ($P < 0.05$); 与 T2DM 组相比, T2DM 合并 HBP 组 Fetuin B、Cys C 水平均明显升高 ($P < 0.05$), 说明 Fetuin B、Cys C 在 T2DM 及 T2DM 合并 HBP 患者体内表达明显上调。韩登科等^[5]报道, Fetuin B 在 T2DM 合并 HBP 患者外周血中的水平明显升高,且其在该病发生及进展中扮演重要角色。王国娟等^[21]对单纯 T2DM 和 T2DM 合并 HBP 患者血清中 Cys C 水平进行对比,发现 T2DM 合并 HBP 患者 Cys C 水平较单纯 T2DM 患者明显上调。本研究结果与以上报道结果相似。除此之外,本研究根据血压水平将 72 例 T2DM 合并 HBP 患者分为 HBP I 级组、HBP II 级组、HBP III 级组,并对 3 组 Fetuin B、Cys C 水平进行测定,发现随着 T2DM 合并 HBP 患者血压水平的升高,其 Fetuin B、Cys C 水平明显升高,其水平变化可能与 T2DM 合并 HBP 具有紧密联系,此外以上两项指标水平升高亦可作为 T2DM 合并 HBP 的危险因素。

陈树鑫等^[17]通过绘制 ROC 曲线分析 Fetuin B 在 T2DM 合并下肢动脉粥样硬化诊断中的价值,发现 Fetuin B 对该类患者具有较高的诊断价值,灵敏度及特异度分别为 0.700、0.977。张竞文等^[22]报道显示, T2DM 合并 HBP 患者体内 Cys C 异常高表达时可准确反映其肾功能破坏程度,在判断疾病进展方面具有较高的价值。本研究通过绘制 ROC 曲线进一步探究了 Fetuin B 及 Cys C 在 T2DM 合并 HBP 诊断中的价值,发现: Fetuin B 诊断 T2DM 合并 HBP 的 AUC 为 0.846,灵敏度为 71.10%,特异度为 94.80%; Cys C 诊断 T2DM 合并 HBP 的 AUC 为 0.784,灵敏度为 63.60%,特异度为 80.20%。以上研究结果说明 Fetuin B 及 Cys C 在 T2DM 合并 HBP 诊断中均具有较高的价值,可为临床治疗提供参考依据。此外,本研究对 T2DM 合并 HBP 患者 Fetuin B 水平与 Cys C 的相关性进行分析,发现 Fetuin B 与 Cys C 呈正相关 ($r = 0.606, P < 0.001$),这可能是由于 Fetuin B 水平异常升高可引发糖代谢及脂代谢异常,长时间积累可导致 IR 发生风险明显升高,而 IR 又与 HBP、肾损伤等密切相关,此时肾小球滤过率明显下降,而 Cys C 水平亦随之升高。

综上所述, Fetuin B、Cys C 在 T2DM 合并 HBP 患者血液中的水平呈异常高表达,且其水平随血压升高而升高,可为临床诊治 T2DM 合并 HBP 患者及改善预后提供一定的依据。然而本研究存在一定的局限,纳入样本量较少,且研究周期有限,未能从病理生理学角度进行深入分析,因此在未来的研究中,将进行大规模临床研究及基础研究,深入探究 Fetuin B、Cys C 在 T2DM 合并 HBP 中的作用机制。

参考文献

- [1] WANG L M, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515-2523.
- [2] 程静, 吴涛, 宋红萍, 等. 南苜蓿总皂苷对 HepG2 细胞及糖尿病大鼠外周组织胰岛素抵抗的作用及机制研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(8): 172-176.
- [3] 程欣, 钱敏伟, 邹晓鸣, 等. 2 型糖尿病合并高血压患者的临床特点 [J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(4): 530-533.
- [4] LASTRA G, SYED S, KURUKULASURIYA L R, et al. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2014, 43(1): 103-122.
- [5] 韩登科, 房绮梅, 谢晋焯, 等. 2 型糖尿病并发高血压患者血清 Fetuin B 水平检测及与 Hcy 浓度的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(2): 24-27.
- [6] 李琳, 全贞玉. 男性原发性高血压患者血清胱抑素 C 与血糖的相关性分析 [J]. 现代预防医学, 2020, 47(2): 359-362.

- [7] LI Z B, LIU C Q, SHI X L, et al. Common genetic variants in the FETUB locus, genetically predicted fetuin-B levels, and risk of insulin resistance in obese Chinese adults[J]. *Medicine (Madr)*, 2017, 96(50):e9234.
- [8] URUSKA A, ARASZKIEWICZ A, ZOZULINSKA-ZIO-LKIEWICZ D, et al. Does serum cystatin C level reflect insulin resistance in patients with type 1 diabetes[J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(13/14):1235-1238.
- [9] 陈璐, 张洁, 熊健哲, 等. 2 型糖尿病肾病患者同型半胱氨酸水平与胰岛素抵抗的关系讨论[J]. *河北医学*, 2019, 25(1):111-115.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(5):482-548.
- [11] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(1):1-44.
- [12] 孙婷, 乐娟, 李艳. 糖尿病合并高血压患者血小板参数的变化及临床意义[J]. *安徽医药*, 2020, 24(8):1592-1595.
- [13] 张瑞, 刘东方. 胎球蛋白 B 对糖脂代谢影响的研究进展[J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(9):1031-1034.
- [14] 李琳. 妊娠期糖尿病患者血清胎球蛋白 A、C 反应蛋白水平与糖脂代谢的相关性[J]. *山东医药*, 2017, 57(30):53-54.
- [15] PAN X F, KAMINGA A C, CHEN J H, et al. Fetuin-A and Fetuin-B in non-alcoholic fatty liver disease: a Meta-analysis and Meta-regression[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(8):2735.
- [16] LI Z, HE C, LIU Y, et al. Association of Fetuin-B with subclinical atherosclerosis in obese Chinese adults[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(5):418-428.
- [17] 陈树鑫, 宁晔, 韩登科. 2 型糖尿病患者血清 Fetuin B 水平与并发下肢动脉粥样硬化性病变的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(6):21-24.
- [18] SATIRAPOJ B. Tubulointerstitial biomarkers for diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018:2852398.
- [19] PASALA S, CARMODY J B. How to use serum creatinine, cystatin C and GFR[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2017, 102(1):37-43.
- [20] 王雅琴, 曹霞, 杨娉婷, 等. 体检人群代谢综合征与血清胱抑素 C 水平的相关性[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2015, 40(7):742-747.
- [21] 王国娟, 胡国平, 马维青, 等. 新诊断 2 型糖尿病伴高血压患者胱抑素 C 和 C 肽及胰升糖素水平的研究[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2016, 24(4):259-261.
- [22] 张竞文, 程琼, 谭文. 2 型糖尿病合并原发性高血压患者胱抑素 C 和同型半胱氨酸的表达及其相关性研究[J]. *广东医科大学学报*, 2019, 37(2):121-124.

(收稿日期:2024-03-15 修回日期:2024-07-18)

(上接第 3151 页)

- [6] 国家心血管病中心国家基本公共卫生服务项目基层高血压管理办公室, 国家基层高血压管理专家委员会. 国家基层高血压防治管理指南(2020 版)[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(3):209-220.
- [7] LAI S, PERROTTA A M, BAGORDO D, et al. Screening of QTc interval and global autonomic activity in autosomal dominant polycystic kidney disease and atherosclerotic renal artery stenosis hypertensive patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(20):6333-6338.
- [8] JIANG Y, ZHANG M H. Atherosclerotic renal artery stenosis: how should we do [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(12):1402-1404.
- [9] FU W X, TIAN A A, LIU L W, et al. Long noncoding RNA PR11-387H17.6 as a potential novel diagnostic biomarker of atherosclerotic renal artery stenosis[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1):1188-1197.
- [10] TAKAHASHI W T, MORITA T, TANAKA K, et al. Determinant role of renal artery stenting in recovery from acute worsening of atherosclerotic renal failure[J]. *J Cardiol Cases*, 2021, 24(2):49-51.
- [11] 崔艳华, 张全斌, 严继萍, 等. 超声造影在肾动脉狭窄程度分级评估中的诊断价值分析[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(12):1288-1294.
- [12] CIANCI R, PERROTTA A M, GIGANTE A, et al. Ischemic nephropathy: the role of the renal artery stenosis revascularization on renal stem cells[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(9):944.
- [13] REINHARD M, SCHOUSBOE K, ANDERSEN U B, et al. Renal artery stenting in consecutive high-risk patients with atherosclerotic renovascular disease: a prospective 2-center cohort study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(7):e024421.
- [14] IWASHIMA Y, KUSUNOKI H, TANIYAMA A, et al. Impact of percutaneous transluminal renal angioplasty on autonomic nervous system and natriuresis in hypertensive patients with renal artery stenosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(6):e023655.
- [15] 高艳, 曾欣, 王会, 等. 超声造影对高血压肾动脉狭窄程度、肾皮质血流灌注的评估价值及临床意义[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(12):20-24.
- [16] DE BHAILÍS Á M, CHRYSOCHOU C, KALRA P A. Inflammation and oxidative damage in ischaemic renal disease[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(6):845.
- [17] BADACZ R, KABŁAK-ZIEMBICKA A, ROŚLA-WIEC-KA A, et al. The maintained glycemic target goal and renal function are associated with cardiovascular and renal outcomes in diabetic patients following Stent-Supported angioplasty for renovascular atherosclerotic disease[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(4):537.

(收稿日期:2024-02-10 修回日期:2024-08-04)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.21.011

基于 lncRNA PVT1 表达分析银杏内酯 B 对 ITP 患者 B 淋巴细胞及 Treg/Th17 免疫失衡的影响*

雷蕊¹, 杨亚丽¹, 张宝君¹, 张丙寅², 王金龙²

1. 河北省廊坊市中医医院检验科, 河北廊坊 065000; 2. 河北省盐山县人民医院内分泌科, 河北沧州 061300

摘要:目的 探讨银杏内酯 B 对原发性免疫血小板减少症(ITP)患者长链非编码 RNA 浆细胞瘤转化迁移基因 1(lncRNA PVT1)、B 淋巴细胞和调节性 T 淋巴细胞/辅助性 T 淋巴细胞 17(Treg/Th17)免疫失衡的影响及其相关性。方法 依据双盲法将 2021 年 5 月至 2023 年 5 月廊坊市中医医院收治的 130 例 ITP 患者分为对照组(65 例)和观察组(65 例)。对照组给予长春地辛治疗,观察组给予银杏内酯 B 治疗,两组均治疗 4 周。比较两组患者临床疗效;比较两组患者治疗前后 lncRNA PVT1 表达、B 淋巴细胞亚群[CD19⁺、B1 淋巴细胞]比例、Treg/Th17 免疫失衡细胞因子[白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-21(IL-21)];分析 lncRNA PVT1 表达与 CD19⁺、B1 淋巴细胞比例以及 IL-17、IL-21 水平的相关性。结果 研究过程中对照组失访 7 例,观察组失访 5 例,最终分组为对照组 58 例,观察组 60 例。治疗后两组患者 lncRNA PVT1 表达、IL-17、IL-21 水平以及 CD19⁺、B1 淋巴细胞比例较治疗前均有所降低($P < 0.05$),观察组治疗后 lncRNA PVT1 表达、IL-17、IL-21 水平以及 CD19⁺、B1 淋巴细胞比例明显低于对照组($P < 0.05$)。与对照组相比,观察组临床疗效更优($P < 0.05$)。lncRNA PVT1 表达与 CD19⁺、B1 淋巴细胞、IL-17、IL-21 水平均呈正相关($P < 0.05$)。结论 银杏内酯 B 对 ITP 患者具有较高临床疗效,可以显著改善其 lncRNA PVT1 表达、B 淋巴细胞比例、Treg/Th17 免疫失衡细胞因子水平,值得临床推广。

关键词:长链非编码 RNA 浆细胞瘤转化迁移基因 1; 银杏内酯 B; 原发性免疫血小板减少症; B 淋巴细胞; 调节性 T 淋巴细胞; 辅助性 T 淋巴细胞

中图法分类号:R558+.2;R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)21-3157-05

Effects of ginkgolide B on B lymphocyte and Treg/Th17 immune imbalance in ITP patients based on lncRNA PVT1 expression*

LEI Rui¹, YANG Yali¹, ZHANG Baojun¹, ZHANG Bingyin², WANG Jinglong²

1. Department of Clinical Laboratory, Langfang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Langfang, Hebei 065000, China; 2. Department of Endocrinology, Yanshan County People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061300, China

Abstract: Objective To investigate the effects of ginkgolide B on long non-coding RNA plasmacytoma variant translocation gene 1 (lncRNA PVT1), B lymphocyte and the regulatory T lymphocyte/helper T lymphocyte 17 (Treg/Th17) immune imbalance in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP), as well as its correlation. **Methods** According to the double-blind method, 130 ITP patients treated at Langfang Hospital of Traditional Chinese Medicine from May 2021 to May 2023 were randomly divided into a control group (65 cases) and an observation group (65 cases). The control group was treated with vincristine, while the observation group received ginkgolide B. Both groups were treated for 4 weeks. The clinical efficacy of the two groups was compared. Additionally, the expression levels of lncRNA PVT1, the proportions of B lymphocyte subpopulations (CD19⁺, B1 lymphocytes) and cytokines related to Treg/Th17 immune imbalance [interleukin-17 (IL-17), interleukin-21 (IL-21)] were analyzed before and after treatment in both groups. The correlation between lncRNA PVT1 expression and the proportion of CD19⁺, B1 lymphocytes, as well as the levels of IL-17 and IL-21 was also examined analyzed. **Results** During the study, 7 cases were lost to follow-up in the control group and 5 cases in the observation group, resulting in a final distribution of 58 cases in the control group and 60 in the observation group. After treatment, the expression of lncRNA PVT1, the levels of IL-17

* 基金项目:河北省中医药类科学研究课题计划项目(2023231)。

作者简介:雷蕊,女,副主任技师,主要从事检验医学研究。

and IL-21, and the proportion of CD19⁺ and B1 lymphocytes in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the expression of lncRNA PVT1, the levels of IL-17 and IL-21 and the proportion of CD19⁺ and B1 lymphocytes in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Additionally, the clinical efficacy in the observation group was superior to that of the control group ($P < 0.05$). The expression of lncRNA PVT1 was positively correlated with the proportion of CD19⁺ and B1 lymphocytes, and the levels of IL-17 and IL-21 ($P < 0.05$). **Conclusion** Ginkgolide B shows high clinical efficacy in patients with ITP, significantly improving lncRNA PVT1 expression, B lymphocyte proportions, and Treg/Th17 immune imbalance cytokine levels. It holds promise for broader clinical application.

Key words: long non-coding RNA plasmacytoma variant translocation gene 1; ginkgolide B; primary immune thrombocytopenia; B lymphocyte; regulatory T lymphocyte; helper T cell

原发性免疫血小板减少症(ITP)为临床常见的、以皮肤黏膜出血为主要表现的获得性免疫缺陷疾病,部分患者还有可能出现消化道损伤和出血,甚至发生颅内出血,严重威胁其生命安全^[1-2]。ITP 主要病理变化为单核吞噬细胞系统受损,导致体液免疫功能紊乱^[3-4]。ITP 治疗时长期使用高剂量药物可能出现较多不良反应,因此该病的治疗新方案已成为现阶段医学亟待解决的关键问题^[5-6]。银杏内酯 B 属于银杏叶提取物中对血小板活化因子拮抗作用最强的一类物质,可以与血小板活化因子受体结合发挥抗血小板作用,具有抗炎、抗血小板活性、神经保护等作用,在脑卒中等疾病中应用较多^[7-8]。长链非编码 RNA 浆细胞瘤转化迁移基因 1(lncRNA PVT1)属于参与肿瘤细胞增殖、分化的一种长链非编码 RNA(lncRNA),与肿瘤预后具有相关性;CD19⁺、B1 淋巴细胞可以对 B 淋巴细胞进行标记,其与 ITP 患者发病及预后联系紧密;白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-21(IL-21)属于调节性 T 淋巴细胞/辅助性 T 淋巴细胞(Treg/Th17)免疫失衡分泌的细胞因子,可诱导多种抑制性细胞因子的释放,是形成外周免疫耐受的关键,对细胞免疫和体液免疫的调节具有关键作用^[9-10]。但国内外鲜有研究探讨银杏内酯 B 对 ITP 患者 lncRNA PVT1 表达、B 淋巴细胞和 Treg/Th17 免疫失衡的影响。基于此,本研究选取廊坊市中医医院 130 例 ITP 患者进行研究,旨在分析银杏内酯 B 的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 筛选廊坊市中医医院 2021 年 5 月至 2023 年 5 月收治的 130 例 ITP 患者作为研究对象,依据双盲法分为对照组和观察组,每组 65 例。对照组中男 36 例,女 29 例;年龄 40~55 岁,平均(47.03±5.54)岁;血小板计数(PLT)为(21.32±3.49)×10⁹/L。观察组中男 33 例,女 32 例;年龄 40~55 岁,平均(46.87±5.43)岁;PLT 为(21.20±3.14)×10⁹/L。两组患者性别、年龄和 PLT 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),可进行后续对比。纳入标准:(1)符合 ITP 诊断标准^[11],经影像学检查和实验室检测诊断为 ITP;(2)精神状态正常,可以进行

有效沟通。排除标准:(1)具有明确原因的血小板减少症;(2)肝、肾等重要器官严重受损;(3)对本研究使用的长春地辛、银杏内酯 B 不耐受;(4)恶性肿瘤。本研究通过廊坊市中医医院医学伦理委员会审核(伦理批号:20210426),所有研究对象对本研究知情且同意。

1.2 方法 对照组采用常规药物治疗,静脉滴注长春地辛(厂家:南京尚书生物科技有限公司;国药准字:H10970295;规格:1 mg/支),每周 1 次,每次 1 mg/m²。观察组采用银杏内酯 B(厂家:上海同田生物技术有限公司;国药准字:B20021962;规格:2 mL/支)治疗,每次将银杏内酯 B 注射液与 0.9%氯化钠注射液以 1:25 比例进行混合,静脉滴注 1 次/d;两组均治疗 4 周。

lncRNA PVT1 表达:按照实时荧光定量聚合酶链反应试剂盒说明书进行扩增,反应条件为 95 °C 变性 20 s,60 °C 退火 30 s;72 °C 延伸 30 s,共 40 个循环。相对表达量用 2^{-ΔΔCt} 法计算;正向引物序列:5'-CG-TAGCTAGTAGTCATCCTACG-3';反向引物序列:5'-GATCAGCGACAGTCATCGTCGCA-3'。

血清指标检测:收集患者 2 mL 不抗凝外周血,进行 2 h 37 °C 水浴后将血清吸出,混合均匀后采用 EP-ICS-XL 型流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司)检测 CD19⁺、B1 淋巴细胞比例。于治疗前后分别收集 3 mL 患者空腹静脉血,采用离心机以 3 000 r/min 离心 10 min 得到上层血清,于-20 °C 条件下保存待检。IL-17、IL-21 水平采用全自动生化分析仪(美国 Beckman Coulter 公司,型号:AU5800)检测,以上所有操作均严格按照说明书进行。

1.3 观察指标 (1)对比两组临床疗效。患者出血症状消失,PLT>50×10⁹/L 为显效;患者出血症状有所改善,PLT 在(30~50)×10⁹/L 为有效;患者出血症状无改善且 PLT<30×10⁹/L 为无效^[12]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%(2)对比两组治疗前后 lncRNA PVT1 表达情况。(3)比较两组治疗前后 CD19⁺、B1 淋巴细胞比例。(4)对比两组患者治疗前后 IL-17、IL-21 水平。(5)分析 lncRNA PVT1 表达与 CD19⁺、B1 淋巴细胞比例,以及 IL-17、

IL-21 水平相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行分析和处理。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间/组内数据比较采用独立/配对样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用秩和检验。计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。等级资料比较采用秩和检验。采用 Pearson 相关分析 lncRNA PVT1 表达与 CD19⁺、B1 淋巴细胞比例以及 IL-17、IL-21 水平的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 所有患者共 12 例失访, 对照组失访 7 例, 观察组失访 5 例, 最终对照组纳入 58 例, 观察组纳入 60 例。对照组治疗总有效率为 77.59%, 观察组治疗总有效率为 91.67%。观察组疗效优于对照组 ($Z = 4.523, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
对照组	58	30(51.72)	15(25.86)	13(22.41)	45(77.59)
观察组	60	35(58.33)	20(33.33)	5(8.33)	55(91.67)

2.2 两组患者治疗前后 lncRNA PVT1 表达比较 与治疗前比较, 治疗后两组患者 lncRNA PVT1 表达明显降低 ($P < 0.05$), 观察组治疗后 lncRNA PVT1

表达低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 lncRNA PVT1 表达比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	lncRNA PVT1	
		治疗前	治疗后
对照组	58	1.51(1.23, 1.79)	0.88(0.67, 1.09)*
观察组	60	1.59(1.30, 1.88)	0.42(0.33, 0.51)*
t/Z		1.413	3.159
P		0.159	<0.001

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后 CD19⁺、B1 淋巴细胞比例比较 与治疗前比较, 治疗后两组 CD19⁺、B1 淋巴细胞比例均明显降低 ($P < 0.05$), 观察组治疗后 CD19⁺、B1 淋巴细胞比例明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者治疗前后 IL-17、IL-21 水平比较 与治疗前比较, 治疗后两组 IL-17、IL-21 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 观察组治疗后 IL-17、IL-21 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 lncRNA PVT1 表达与 CD19⁺、B1 淋巴细胞比例及 IL-17、IL-21 水平的相关性分析 lncRNA PVT1 表达与 CD19⁺、B1 淋巴细胞比例, 以及 IL-17、IL-21 水平均呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 两组治疗前后 CD19⁺、B1 淋巴细胞比例比较 [$M(P_{25}, P_{75}), \%$]

组别	n	CD19 ⁺ 淋巴细胞		B1 淋巴细胞	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	58	22.13(17.54, 26.72)	16.87(13.00, 20.74)*	9.32(7.07, 11.57)	5.72(4.52, 6.92)*
观察组	60	23.18(20.00, 26.36)	10.52(8.41, 12.63)*	9.53(7.41, 11.65)	2.42(2.01, 2.83)*
t/Z		1.194	4.023	0.544	3.569
P		0.235	<0.001	0.586	<0.001

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后 IL-17、IL-21 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	n	IL-17		IL-21	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	58	20.14 ± 2.60	17.69 ± 1.82*	884.64 ± 75.74	699.85 ± 64.30*
观察组	60	19.55 ± 2.35	13.01 ± 2.07*	885.46 ± 82.53	497.04 ± 61.37*
t		1.299	13.050	0.056	17.516
P		0.197	<0.001	0.955	<0.001

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 5 lncRNA PVT1 表达与 CD19⁺、B1 淋巴细胞比例及 IL-17、IL-21 水平的相关性分析

项目	lncRNA PVT1	
	r	P
CD19 ⁺ 淋巴细胞比例	0.629	<0.001
B1 淋巴细胞比例	0.546	<0.001
IL-17	0.617	<0.001
IL-21	0.588	<0.001

3 讨论

ITP 以外周血血小板减少、体内检测到抗血小板自身抗体、骨髓巨核细胞伴成熟障碍等为主要特征, 其发病机制复杂, 关于 ITP 的病理机制有多种假说, 其中免疫学相关理论最被认可^[13]。依据免疫学相关理论, ITP 患者由于机体的自身免疫应答发生变化, 造成巨核细胞的比例和数量改变, 同时血小板会