

operative pulmonary infection in esophageal cancer patients. The area under the curve (AUC) for the individual diagnosis of serum CXCR3 and CXCL10 were 0.811 and 0.793 respectively, while the AUC for the combined detection was 0.878, which was significantly bigger than that for the individual test ($Z_{\text{combined-CXCR3}} = 1.984, P = 0.047; Z_{\text{combined-CXCL10}} = 2.190, P = 0.029$). **Conclusion** The expression levels of serum CXCR3 and CXCL10 are closely related to the occurrence of postoperative pulmonary infection in esophageal cancer patients. The combined detection of these markers can be used for clinical auxiliary diagnosis of postoperative pulmonary infection in this population.

Key words: CXC chemokine receptor 3; CXC chemokine ligand 10; esophageal cancer; pulmonary infection; diagnostic value

食管癌是常见的消化道恶性肿瘤,常发于中老年人群^[1]。目前临床针对食管癌主要采用手术进行治疗,但由于食管癌手术为有创手术,介入操作以及引流管、胃管的留置均会增加感染风险,并且术后患者会因伤口疼痛而自主控制呼吸运动,导致痰液淤积在呼吸道内,增加了肺部感染的发生率。据统计,肺部感染是食管癌患者术后常见的并发症^[2-3]。肺部感染的发生会继续引发相关疾病,加重患者及家属经济负担的同时也严重威胁患者的生命健康,而目前临床诊断肺部感染需要通过观察症状、听诊、血液检查及肺部影像学检查等,所需步骤烦琐,耗费时间长。因此,寻找具有高特异性的因子辅助临床诊断肺部感染具有重要意义。CXC 趋化因子受体 3(CXCR3)是一种趋化因子受体,相关研究表明,CXCR3 与 T 淋巴细胞的形成、分化密切相关,能够通过与靶细胞的结合来趋化免疫细胞,进而参与炎症疾病、免疫疾病的发病及病情进展过程^[4-6]。CXC 趋化因子配体 10(CXCL10)是一种由多种细胞分泌的趋化因子,CXCL10 作为配体能够与 CXCR3 结合,起到调控炎症疾病发生及发展的作用^[7-8]。基于此,本研究检测食管癌患者血清 CXCR3 和 CXCL10 的表达水平,并分析二者对食管癌患者术后肺部感染的诊断价值,旨在为此类患者的早期诊断提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 2 月至 2023 年 2 月于本院进行胸腔镜下食管癌切除术的 181 例食管癌患者作为研究对象,患者年龄 40~70 岁、平均(52.66±6.70)岁。纳入标准:(1)均符合食管癌诊断标准^[9];(2)均进行胸腔镜下食管癌切除术。排除标准:(1)入组前已存在其他病因引发的肺部感染者;(2)有抗癌药物治疗史者;(3)合并严重心、肝、肾功能障碍者;(4)伴有其他感染、炎症性疾病者;(5)伴自身免疫疾病、血液疾病者;(6)合并其他恶性肿瘤者。根据术后是否发生肺部感染^[10],将研究对象分为感染组(63 例)和未感染组(118 例)。肺部感染定义:(1)在化疗期间出现咳嗽、咳痰、发热、肺部湿啰音等感染症状或体征;(2)胸部 X 线片显示肺部有浸润性阴影。符合以上两条标准即诊断为肺部感染。本研究经本院医学伦理委员会审批后(批号:2020-01419),严格按照规定

程序执行,患者及家属同意参与本研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者的年龄、性别、体质指数(BMI)、吸烟史、基础疾病史等一般资料,并于术后收集患者的肿瘤最大径、肿瘤位置、肺转移、临床 T 分期、术中出血量、手术时间等临床资料。

1.2.2 血清 CXCR3 和 CXCL10 表达水平测定 采集所有研究对象术后次日空腹外周静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 15 min,收集上层血清并置于-80℃冰箱保存、待测。血清 CXCR3 和 CXCL10 表达水平采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测,CXCR3 ELISA 试剂盒和 CXCL10 ELISA 试剂盒均购自上海梵态生物科技有限公司,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行统计分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;采用 Pearson 相关分析血清 CXCR3 与 CXCL10 表达水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析食管癌患者术后发生肺部感染的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CXCR3 和 CXCL10 对食管癌患者术后肺部感染的诊断价值,曲线下面积(AUC)比较采用 De-long 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 CXCR3 和 CXCL10 表达水平比较 感染组血清 CXCR3 和 CXCL10 表达水平均高于未感染组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 CXCR3 和 CXCL10 表达水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	CXCR3	CXCL10
未感染组	118	5.87±1.36	9.78±1.52
感染组	63	8.02±1.76	12.16±2.94
<i>t</i>		9.121	7.187
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 血清 CXCR3 和 CXCL10 表达水平的相关性分

析 Pearson 相关分析结果显示,食管癌患者血清 CXCR3 与 CXCL10 表达水平呈正相关($r = 0.796$, $P < 0.05$)。

2.3 感染组与未感染组一般资料比较 感染组与未感染组年龄、性别、BMI、基础疾病、肿瘤最大径、临床 T 分期、术中出血量、手术时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);感染组有吸烟史、发生肺转移、肿瘤位于胸部的患者比例高于未感染组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 感染组与未感染组一般资料比较[n(%)]

组别	n	年龄(岁)		性别		BMI(kg/m ²)		吸烟史	
		<50	≥50	男	女	<22	≥22	有	无
未感染组	118	37(31.36)	81(68.64)	68(57.63)	50(42.37)	31(26.27)	87(73.73)	34(28.81)	84(71.19)
感染组	63	22(37.29)	41(62.71)	38(60.32)	25(39.68)	24(38.09)	39(61.91)	37(58.73)	26(41.27)
χ^2		0.238		0.123		2.715		15.420	
P		0.626		0.726		0.099		<0.001	

组别	n	基础疾病		肺转移		肿瘤位置	
		有	无	有	无	胸部	食管颈段
未感染组	118	83(70.34)	35(29.66)	25(21.19)	93(78.81)	34(28.81)	84(71.79)
感染组	63	39(61.91)	24(38.09)	32(50.79)	31(49.21)	40(63.49)	23(36.51)
χ^2		1.330		16.688		20.529	
P		0.249		<0.001		<0.001	

组别	n	肿瘤最大径(cm)		临床 T 分期(期)		术中出血量(mL)		手术时间(h)	
		<5	≥5	T ₁ +T ₂	T ₃ +T ₄	<500	≥500	<3	≥3
未感染组	118	67(56.78)	51(43.22)	82(69.49)	36(30.51)	36(30.51)	82(69.49)	48(40.68)	70(59.32)
感染组	63	44(69.84)	19(30.16)	46(73.01)	17(26.99)	25(39.68)	38(60.32)	29(46.03)	34(53.97)
χ^2		2.954		0.246		1.547		0.482	
P		0.086		0.620		0.214		0.488	

表 3 多因素 Logistic 回归分析食管癌患者术后发生肺部感染的影响因素

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
吸烟史	0.651	0.266	5.995	0.014	1.918	1.139~3.231
肺转移	0.573	0.207	7.654	0.006	1.773	1.182~2.660
肿瘤位置	0.647	0.221	8.560	0.003	1.909	1.238~2.944
CXCR3	0.491	0.243	4.083	0.043	1.634	1.015~2.631
CXCL10	0.571	0.239	5.707	0.017	1.770	1.108~2.828

2.5 血清 CXCR3 和 CXCL10 对食管癌患者术后肺部感染的诊断价值 以未感染组为对照,绘制 ROC 曲线分析血清 CXCR3 和 CXCL10 对食管癌患者术后肺部感染的诊断价值。结果显示,血清 CXCR3、CXCL10 单独诊断食管癌患者术后肺部感染的曲线下面积(AUC)分别为 0.811、0.793,二者联合检测的 AUC 为 0.878,且二者联合检测的 AUC 大于血清 CXCR3 和 CXCL10 单独检测的 AUC($Z_{二者联合-CXCR3} = 1.984$, $P = 0.047$; $Z_{二者联合-CXCL10} = 2.190$, $P = 0.029$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析食管癌患者术后发生肺部感染的影响因素 以食管癌患者术后是否发生肺部感染为因变量(是=1,否=0),以吸烟史(有=1,无=0)、肺转移(有=1,无=0)、肿瘤位置是否位于胸部(是=1,否=0)、CXCR3(实测值)及 CXCL10(实测值)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,吸烟史、肺转移、肿瘤位置、CXCR3 及 CXCL10 为食管癌患者术后发生肺部感染的影响因素($P < 0.05$)。见表 3。

见表 4 和图 1。

表 4 血清 CXCR3 和 CXCL10 对食管癌患者术后肺部感染的诊断价值

指标	AUC	最佳截断值	AUC 的 95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
CXCR3	0.811	7.12 ng/mL	0.746~0.865	68.25	85.59	0.538
CXCL10	0.793	11.43 ng/mL	0.727~0.849	69.84	88.14	0.560
2 项联合	0.878	—	0.821~0.922	63.49	96.61	0.601

注:—表示无数据。

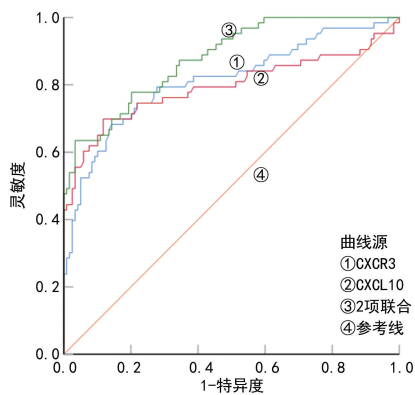


图 1 血清 CXCR3 和 CXCL10 诊断食管癌患者术后肺部感染的 ROC 曲线

3 讨论

胸腔镜下食管癌切除术是目前临床治疗食管癌的主要手段,治疗效果较好,可一定程度上延长患者的生存时间。但由于手术创伤大、过程较复杂,术中会挤压、牵拉肺组织,并且患者大多合并基础疾病,免疫防御能力及营养水平低下,导致术后并发症较多。其中肺部感染是最常见的并发症,发生率约为 30%^[11-12]。肺部感染危害大且病死率高,严重威胁患者的生命健康^[13]。因此,本研究旨在探寻血清学指标对其进行辅助诊断,提高胸腔镜下食管癌切除术后肺部感染的早期诊断率,改善食管癌患者的预后。

研究表明,CXCR3 作为一种趋化因子,能够调控炎症因子的合成及分泌,并使其聚集于病变部位,促进炎症疾病的发生与发展,CXCR3 还可以与配体结合,在 T 淋巴细胞上高度表达,调控 T 淋巴细胞的活化和迁移过程^[14]。本研究中,感染组血清 CXCR3 表达水平明显高于未感染组($P < 0.05$)。王贵波等^[15]的研究结果显示,急性阑尾炎伴穿孔患儿体液中 CXCR3 的表达水平升高,与本研究结果一致。这可能是由于 CXCR3 表达水平的升高可促进辅助性 T 淋巴细胞聚集至损伤部位,产生干扰素等促炎介质,进而促进炎症疾病的发生^[16]。初步推测 CXCR3 可作为辅助诊断食管癌术后肺部感染的特异性指标。

CXCL10 也与 T 淋巴细胞的发育、迁移过程具有一定的相关性,能够调控免疫性疾病的发病过程。CXCL10 作为趋化因子配体还能通过与受体结合来发挥作用^[17]。张国梁等^[18]发现 CXCR3 是 CXCL10 的特异性受体,二者在病毒性脑炎患者血清中均有表达,且具有明显相关性。基于此,本研究检测了食管癌患者血清 CXCL10 表达水平,结果显示,感染组血清 CXCL10 表达水平高于未感染组($P < 0.05$),并且与 CXCR3 的表达水平呈正相关($r = 0.796, P < 0.05$),这可能是由于 CXCL10 与 CXCR3 的结合共同促进了 T 淋巴细胞的活化及分化,在炎症疾病的发病过程中发挥作用^[19]。进一步对影响食管癌患者术后发生肺部感染的相关因素进行分析,结果显示,感染

组和未感染组年龄、性别、BMI、基础疾病、肿瘤最大径、T 分期、术中出血量、手术时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),感染组有吸烟史、发生肺转移、肿瘤位于胸部的患者比例高于未感染组($P < 0.05$),结合多因素 Logistic 回归分析结果来看,吸烟史、肺转移、肿瘤位置、CXCR3、CXCL10 为食管癌患者术后发生肺部感染的影响因素($P < 0.05$)。这主要是由于烟草中的毒素积累于肺部会增加患者发生肺部感染的概率^[20],而肺转移的发生以及处于胸部的肿瘤均会损伤肺功能,从而引发肺部感染。最后,本研究采用 ROC 曲线分析血清 CXCR3 和 CXCL10 对食管癌患者术后肺部感染的诊断价值,结果显示,二者联合检测诊断食管癌术后肺部感染的 AUC 大于血清 CXCR3 和 CXCL10 单独检测,2 项指标对临床诊断肺部感染具有较高的诊断准确度,能够用于临床辅助诊断食管癌术后肺部感染。

综上所述,食管癌患者血清 CXCR3 和 CXCL10 的高表达与术后肺部感染的发生密切相关,二者联合检测对食管癌患者术后肺部感染具有较高的诊断价值。后续将继续收集病例验证本研究结果,并探讨二者对肺部感染的具体影响机制以及本研究的实际应用价值。

参考文献

- [1] 魏婷,卢锡华,吕帅国,等.舒更葡糖钠拮抗食管癌根治术后肌肉松弛残余合并喉返神经损伤 1 例[J].中华医学杂志,2022,102(15):1123-1124.
- [2] 刘旭峰,叶剑飞,张超,等.食管癌开胸术患者术后肺部感染对 RAAS 的影响及可能机制分析[J].中国实验诊断学,2022,26(11):1611-1614.
- [3] 林春燕,谢月桂.96 例食管癌术后患者肺部感染发生原因分析及护理措施研究[J].中外医学研究,2020,18(21):164-166.
- [4] JIANG Y, HUANG F Y, CHAI X S, et al. The role of IP-10 and its receptor CXCR3 in early pregnancy[J]. Mol Immunol, 2021, 140:59-69.
- [5] 李佳,吴珺,杨东亮. CXCR3-CXCL9/10/11 参与疾病发病机制的研究进展[J].中国免疫学杂志,2020,36(10):1266-1270.
- [6] KOH H M, HYUN C L, JANG B G, et al. CXCR3 expression as a prognostic factor in gastric cancer: a meta-analysis[J]. Transl Cancer Res, 2021, 10(3):1449-1456.
- [7] YAN Y H, ZHENG L T, DU Q, et al. Interferon regulatory factor 1 (IRF-1) activates anti-tumor immunity via CXCL10/CXCR3 axis in hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. Cancer Lett, 2021, 506:95-106.
- [8] NIGI L, BRUSCO N, GRIECO G E, et al. Pancreatic Alpha-Cells contribute together with Beta-Cells to CXCL10 expression in type 1 diabetes[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11:630.

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.21.015

GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽单用与联合恩格列净对糖尿病肾病 患者心肾功能及 VEGF、VEGF-A 水平的影响*

曾 婷¹, 鞠 浩^{1△}, 姚伟力¹, 唐 茜², 雷向阳¹

广东省深圳市龙华区人民医院:1. 内分泌内科;2. 心血管内科, 广东深圳 518109

摘要:目的 分析糖尿病肾病患者单独使用胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂利拉鲁肽以及联合钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂恩格列净治疗的效果, 以及对心肾功能, 血管内皮生长因子 (VEGF)、VEGF-A 水平的影响。方法 选择该院 2022 年 4 月至 2023 年 5 月收治的 84 例糖尿病肾病患者纳入研究对象, 分为对照组和试验组, 各 42 例。对照组患者单独使用 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽治疗, 试验组使用 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽与恩格列净治疗, 分析、比较两种不同方案对患者疗效的影响。结果 治疗前, 两组糖化血红蛋白 (HbA1c)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、空腹血糖 (FBG)、左室射血分数 (LVEF)、左室后壁厚度 (LVPWT)、左室舒张末期内径 (LVEDD)、左室舒张早期充盈峰/舒张末期充盈峰 (E/A)、尿微量清蛋白/尿肌酐 (ACR)、血肌酐 (Scr)、尿肌酐 (Ucr)、胰岛素用量比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后, 与对照组比较, 试验组 HbA1c、2 h PG、FBG、LVPWT、LVEDD、ACR、Scr、Ucr 水平更低, 胰岛素用量更少, E/A、LVEF 更高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者 VEGF、VEGF-A 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后, 试验组 VEGF、VEGF-A 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。试验组与对照组的低血糖、腹泻、低血压等不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 糖尿病肾病患者使用 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽联合恩格列净治疗的降糖效果较好且安全, 还可以改善心肾功能, 抑制 VEGF、VEGF-A 的过度表达, 并减少胰岛素用量。

关键词: GLP-1 受体激动剂; 利拉鲁肽; 恩格列净; 糖尿病肾病; 心功能; 肾功能

中图分类号: R446.11; R587.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)21-3177-05

Effects of the GLP-1 receptor agonist liraglutide alone and in combination with empagliflozin on cardiac and renal function and VEGF, VEGF-A levels in diabetic nephropathy patients*

ZENG Ting¹, JU Hao^{1△}, YAO Weili¹, TANG Xi², LEI Xiangyang¹

1. Department of Endocrinology; 2. Department of Cardiology, the People's Hospital of Longhua District, Shenzhen, Guangdong 518109, China

Abstract: Objective To analyze the effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist liraglutide alone and in combination with the sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitor empagliflozin in the treatment of patients with diabetic nephropathy, and to evaluate their impact on cardiac and renal function, as well as levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-A. **Methods** A total of 84 patients with diabetic nephropathy treated at the hospital from April 2022 to May 2023 were selected as the study subjects and divided into two groups, with 42 patients in each group. The control group received treatment with the GLP-1 receptor agonist liraglutide alone, while the experimental group was treated with both the GLP-1 receptor agonist liraglutide and empagliflozin. The therapeutic effects of the two different treatment regimens were analyzed and compared. **Results** Before treatment, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of glycosylated hemoglobin (HbA1c), postprandial 2-hour blood glucose (2 h PG), fasting blood glucose (FBG), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), early diastolic filling peak/late diastolic filling peak (E/A), urine microalbumin-to-creatinine ratio (ACR), serum creatinine (Scr), urine creatinine (Ucr) and insulin dosage ($P > 0.05$). After treatment, the levels of HbA1c, 2 h PG, FBG, LVPWT, LVEDD, ACR, Scr and Ucr in the experimental group were lower, the dosage of insulin was less, while the E/A and LVEF were higher than those in the control group, and the differences were all statistically significant ($P < 0.05$).

* 基金项目: 广东省深圳市龙华区医疗卫生机构区级科研项目 (2022038)。

作者简介: 曾婷, 女, 主治医师, 主要从事内分泌及代谢病学研究。△ 通信作者, E-mail: 835800732@qq.com。