

间比较行 t 检验,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较行 Mann-Whiney U 检验;计数资料以百分率或例数表示,组间比较行 χ^2 检

验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 KL-6 联合改良 CRP 评分对 ILD 严重程度和预后的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 改良 CRP 评分

项目	分类	评分	总分(分)
年龄		0 分(<40 岁);3 分(40~<45 岁);6 分(45~<50 岁);9 分(50~<55 岁);12 分(55~<60 岁);15 分(60~<65 岁);18 分(65~<70 岁);21 分(≥ 70 岁)	21
临床表现			
吸烟史	吸烟	0 分(从未);5 分(曾经有);10 分(当前有)	20
	杵状指	0 分(无);5 分(有)	
	发绀	0 分(无);5 分(有)	
肺部 CT	间质性改变(病变范围)	5 分(<1/3);10 分(1/3~2/3);15 分(>2/3)	30
	肺动脉高压	0 分(无);5 分(轻度);10 分(中度);15 分(重度)	
生理学数据	肺功能	0 分(正常);5 分(轻度限制性);10 分(中度限制性);15 分(混合性);20 分(重度混合性)	29
	血气分析	0 分(正常);3 分(轻度缺氧);6 分(中度缺氧);9 分(重度缺氧)	
合计			100

2 结 果

2.1 两组血清 KL-6 水平及改良 CRP 评分比较 观察组血清 KL-6 水平及改良 CRP 评分高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 血清 KL-6 及改良 CRP 评分预测 ILD 发生的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析结果显示,血清 KL-6 预测 ILD 发生的曲线下面积(AUC)为 0.871,灵敏度、特异度分别为 80.00%、100.00%,对应最佳截断值为 566.55 U/mL。改良 CRP 评分预测 ILD 发生的

效能更高。见表 3、图 1。

表 2 两组血清 KL-6 及改良 CRP 评分比较
[$M(P_{25} \sim P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	KL-6(U/mL)	改良 CRP 评分(分)
对照组	30	256(64~625)	17.53 $\pm$ 6.16
观察组	30	1 157(101~2 912)	60.38 $\pm$ 18.54
Z/t		6.752	12.013
P		<0.001	<0.001

表 3 血清 KL-6 及改良 CRP 评分预测 ILD 发生的效能

项目	AUC	95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
KL-6	0.871	0.765~0.977	<0.001	566.55 U/mL	80.00	100.00
改良 CRP 评分	0.995	0.985~1.000	<0.001	33.00 分	93.33	100.00

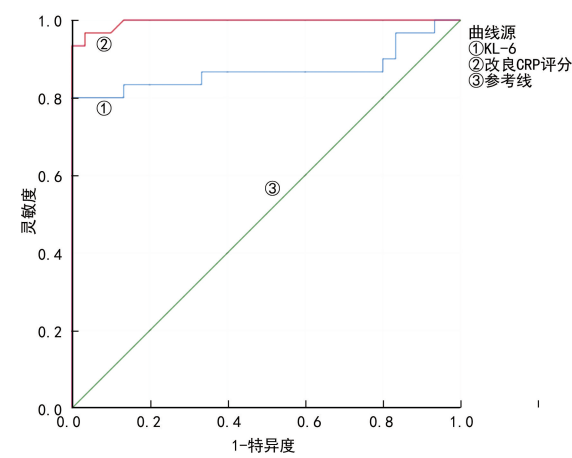


图 1 血清 KL-6、改良 CRP 评分预测 ILD 发生 ROC 曲线

2.3 观察组不同疾病活动情况亚组间血清 KL-6 水平及改良 CRP 评分比较 AE 组血清 KL-6 水平及改良 CRP 评分高于 S 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 观察组不同疾病活动情况亚组间 KL-6 及改良 CRP 评分比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	KL-6(U/mL)	改良 CRP 评分(分)
AE 组	18	924(379~2 912)	71.28 $\pm$ 12.25
S 组	12	612(101~1 675)	44.00 $\pm$ 12.61
Z/t		4.642	5.097
P		<0.001	<0.001

2.4 血清 KL-6 及改良 CRP 评分单项及联合预测

ILD 病情严重程度的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析显示,血清 KL-6 及改良 CRP 评分联合预测 ILD 病情严重程度的 AUC 为 0.935,灵敏度、特异度分别为 77.78%、100.00%。见表 5、图 2。

表 5 血清 KL-6 及改良 CRP 评分单项及联合预测 ILD 病情严重程度的效能

项目	AUC	95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
KL-6	0.852	0.715~0.988	0.003	1 726.05 U/mL	61.11	100.00
改良 CRP 评分	0.824	0.674~0.974	0.001	72.00 分	61.11	100.00
两项联合	0.935	0.853~1.000	<0.001	—	77.78	100.00

注:—表示无数据。

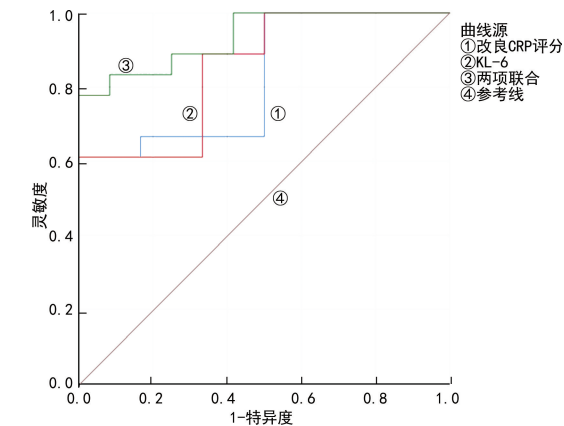


图 2 血清 KL-6 及改良 CRP 评分单项及联合预测 ILD 病情严重程度 ROC 曲线

2.5 观察组不同预后情况亚组治疗前后血清 KL-6 水平比较 治疗前后,预后不良组的血清 KL-6 水平高于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。经对症治疗,预后良好组血清 KL-6 水平明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$),预后不良组血清 KL-6 水平稍有上升,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 6。

表 6 预后良好组、预后不良组治疗前后血清 KL-6 水平比较[M($P_{25} \sim P_{75}$),U/mL]

组别	n	治疗前	治疗后
预后良好组	21	783(101~2 683)	604(96~1 595) ^a
预后不良组	9	945(612~2 912)	957(1 217~3 336)
Z		2.915	7.798
P		0.007	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

ILD 是一类累及范围广(包括肺间质、支气管及肺泡腔等)的弥漫性肺病,主要类型为特发性肺纤维化(IPF)、结缔组织病相关间质性肺病(CTD-ILD)等,其次为隐源性机化性肺炎(COP)及肺泡蛋白沉积症(PAP)。目前,关于 ILD 的诊断仍依赖临床症状(呼吸困难等)、影像学表现(包括弥漫性阴影及肺动脉高压等)及肺功能(通气障碍及 DLCO 减少等)3 个方面进行综合诊断。而由上述情况整合而来的 CRP 评分

可提升 ILD 的诊断率。鉴于 ILD 患者以老年吸烟人群为主^[10],本院在临床实践中对 CRP 评分进行改良,结果显示,改良 CRP 评分预测 ILD 发生的灵敏度、特异度均>90%。可见改良 CRP 评分可作为普适性标准用于 ILD 诊断中。由于改良 CRP 评分无法对病情活动变化进行有效标记,故对于 ILD 病情严重程度及预后的反映存在不足。

血清 KL-6 可归为 Cluster9 属的上皮性黏蛋白 1,相对分子质量为 2×10^8 ,通常来讲,血清 KL-6 在正常肺组织及支气管中仅见极少量表达,而当肺部损伤发生后,可刺激Ⅱ型肺泡上皮细胞大量分泌 KL-6,且因肺基底膜损伤还可导致血管通透性增加,使 KL-6 进入血液,故血清 KL-6 可作为反映肺泡上皮及间质损伤敏感性血清指标。OGUZ 等^[11]、D'ALESSANDRO 等^[12]均证实血清 KL-6 可用于反映 ILD 病情严重程度。本研究结果显示,相比于 S 组,AE 组血清 KL-6 水平更高,且血清 KL-6 预测 ILD 病情严重程度的效能稍高于改良 CRP 评分(AUC 分别为 0.852、0.824),此时最佳截断值为 1 726.05 U/mL。这提示 ILD 病情越严重,血清 KL-6 水平越高,且 ROC 曲线分析结果表明血清 KL-6 可较好评估 ILD 病情严重程度。这与任登华等^[13]的研究认为血清 KL-6 水平>1 524 U/mL 可视为 ILD 处于活动期,>2 157 U/mL 时,提示 ILD 发展至重度的结论有一定相似性。且该研究还指出 IPF 及 CTD-ILD 患者血清 KL-6 水平相近(中位数分别为 1 223、1 093 U/mL)。本文纳入对象包括 IPF 及 CTD-ILD 患者,但病例数较少,尚待扩大样本量对 ILD 分型进一步研究。此外,CT 分级越高,肺功能越差,可一定程度上反映 CTD-ILD 病情严重程度。由 LEE 等^[14]研究证实血清 KL-6 水平与 CTD-ILD 患者 CT 分级呈正相关,与 FVC、DLCO 呈负相关,可对本研究结论加以佐证。因改良 CRP 评分及血清 KL-6 单项指标评估 ILD 病情严重程度仍可能存在误判情况,不利于 ILD 患者精准化、个体化治疗,因此本文将改良 CRP 评分与血清 KL-6 联合检测用于综合评估。结果显示,血清 KL-6 及改良 CRP 评分联合预测 ILD 病情严重程度的灵敏

度、特异度依次为 77.78%、100.00%，表明两项指标联合检测有助于准确反映 ILD 病情严重程度。因该联合预测方式较少有报道，还有待相关研究进一步循证支持。而在明确 ILD 病情严重程度后，应采取吸氧、抗炎、抗氧化及抗纤维化等对症治疗，针对处于 AE 的 ILD 患者多采用糖皮质激素及抗纤维化治疗，其可通过抑制细胞炎症介质释放减轻肺泡炎症，且减轻毛细血管扩张所致水肿，可于炎症后期减少纤维细胞增生，起到延缓纤维化的作用。而 KIM 等^[15]研究显示高血清 KL-6 水平可增加 ILD 患者死亡风险($HR:2.984;P=0.016$)。另经 LEE 等^[16]研究表明高血清 KL-6 水平的患者生存期短于低血清 KL-6 水平患者(中位生存期 51 个月 *vs.* 96 个月, $P=0.019$)，这提示血清 KL-6 水平还可较好反映预后转归情况。本文动态监测了治疗前后血清 KL-6 水平，结果显示，预后良好组治疗后血清 KL-6 水平低于治疗前($P<0.05$)，预后不良组治疗后血清 KL-6 水平稍高于治疗前，但差异无统计学意义($P>0.05$)。可见病情好转及稳定的 ILD 患者血清 KL-6 水平大体呈下降趋势，而病情恶化的 ILD 患者血清 KL-6 水平呈上升趋势，而差异无统计学意义的原因可能是病情恶化患者例数过少导致。综合看来，血清 KL-6 水平可一定程度反映 ILD 预后。这与 ZHANG 等^[17]一项荟萃研究证实高血清 KL-6 水平可有效预测 ILD 进展($HR:1.98;95\%CI:1.07\sim3.67$)及死亡($HR:2.05;95\%CI:1.50\sim2.78$)有一定相似性。因本研究侧重于探讨血清 KL-6 联合改良 CRP 评分评估 ILD 病情严重程度的临床意义，未对受试者进行长期随访调查，故未证实血清 KL-6 水平与 ILD 长期预后的联系，有待进一步随访研究。

综上所述，血清 KL-6 联合改良 CRP 评分可准确评估 ILD 病情严重程度，且血清 KL-6 水平在一定程度上还可反映 ILD 预后。

参考文献

- [1] COTTIN V, TEAGUE R, NICHOLSON L, et al. The burden of progressive-fibrosing interstitial lung diseases[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 799912.
- [2] OLSON A L, PATNAIK P, HARTMANN N, et al. Prevalence and incidence of chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype in the United States estimated in a large claims database analysis[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(7): 4100-4114.
- [3] RIVERA-ORTEGA P, MOLINA-MOLINA M. Interstitial lung diseases in developing countries[J]. *Ann Glob Health*, 2019, 85(1): 4-11.
- [4] 吴玉枝. 间质性肺病患者血清结缔组织生长因子表达及与涎液化糖链抗原-6 水平的相关性[J]. *中国药物与临*

- 床, 2018, 18(12): 2182-2184.
- [5] 中华医学会病理学分会胸部疾病学组. 中国特发性肺纤维化临床-影像-病理诊断规范[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(2): 81-86.
- [6] 侯艳, 王亚芸, 张吕丹, 等. 补肺活血胶囊联合泼尼松治疗特发性间质性肺炎的疗效观察[J]. *中国医刊*, 2020, 55(6): 615-618.
- [7] KILINC A A, ARSLAN A, YILDIZ M, et al. Serum KL-6 level as a biomarker of interstitial lung disease in childhood connective tissue diseases: a pilot study[J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40(10): 1701-1706.
- [8] RAGHU G, REMY-JARDIN M, MYERS J L, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(5): e44-e68.
- [9] 中国医师协会风湿免疫科医师分会. 2018 中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(8): 558-565.
- [10] KISHABA T. Evaluation and management of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Investig*, 2019, 57(4): 300-311.
- [11] OGUZ E O, KUCUKSAHIN O, TURGAY M, et al. Association of serum KL-6 levels with interstitial lung disease in patients with connective tissue disease: a cross-sectional study[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(3): 663-666.
- [12] D'ALESSANDRO M, BERGANTINI L, CAMELI P, et al. Krebs von den Lungen-6 as a biomarker for disease severity assessment in interstitial lung disease: a comprehensive review[J]. *Biomark Med*, 2020, 14(8): 665-674.
- [13] 任登华, 丁晶晶, 蔡后荣, 等. 血清 KL-6 水平在间质性肺疾病诊断中的价值研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2015, 14(5): 468-473.
- [14] LEE J S, LEE E Y, HA Y J, et al. Serum KL-6 levels reflect the severity of interstitial lung disease associated with connective tissue disease[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 58.
- [15] KIM H C, CHOI K H, JACOB J, et al. Prognostic role of blood KL-6 in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0229997.
- [16] LEE Y S, KIM H C, LEE B Y, et al. The value of biomarkers as predictors of outcome in patients with rheumatoid arthritis-associated usual interstitial pneumonia[J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2016, 33(3): 216-223.
- [17] ZHANG T, SHEN P, DUAN C, et al. KL-6 as an immunological biomarker predicts the severity, progression, acute exacerbation, and poor outcomes of interstitial lung disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 745233.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.004

TYMS 蛋白在原发性肝癌中的表达及预后评估价值分析*

黄丽芳^{1,2}, 粟连秀², 吕自力^{1△}1. 广西医科大学第一附属医院病理科, 广西南宁 530021; 2. 广西医科大学
第八附属医院病理科, 广西贵港 537100

摘要:目的 探讨胸苷酸合成酶(TYMS)蛋白在原发性肝细胞癌(HCC)中的表达水平及其对临床预后的评估价值。方法 采用免疫组织化学染色法检测 100 例经病理学诊断为 HCC 患者癌组织及癌旁组织 TYMS 蛋白的表达情况, 并进行量化评分, 分析 TYMS 蛋白在不同临床病理特征患者中的表达情况, 以及 TYMS 蛋白表达水平与 HCC 患者生存率的关系。结果 TYMS 蛋白表达水平在不同性别、年龄、肿瘤最大径、甲胎蛋白水平、乙型肝炎病毒-DNA 水平等患者间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 低分化者 TYMS 蛋白表达阳性率(83.87%)高于中-高分化者(62.32%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。TYMS 蛋白在 HCC 癌组织的表达水平高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.01$)。3 年总生存期分析结果显示, TYMS 蛋白低表达者生存率(61.3%)明显高于高表达者(22.6%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 TYMS 蛋白在 HCC 癌组织中表达明显异常且与肿瘤组织分化程度、患者预后密切相关。抑制 TYMS 蛋白表达对 HCC 患者的治疗和预后具有重要意义。

关键词:原发性肝细胞癌; 胸苷酸合成酶; 生存分析

中图法分类号:R735.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)01-0014-04

Expression of TYMS protein in primary liver cancer and its prognostic evaluation value analysis*

HUANG Lifang^{1,2}, SU Lianxiu², LYU Zili^{1△}

1. Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China; 2. Department of Pathology, Eighth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Guigang, Guangxi 537100, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression level of thymidylate synthase (TYMS) protein in primary hepatocellular carcinoma (HCC) and its clinical prognostic evaluation value. **Methods** The immunohistochemistry staining was used to detect the expression of TYMS protein in liver cancer tissues and paracancerous tissues of 100 patients with pathologically diagnosed HCC and the quantitative scoring was performed; the expression situation of TYMS protein in tissues with different clinicopathological features patients and the relationship between TYMS protein expression level and survival rate of the patients with HCC were analyzed. **Results** There was no statistically significant difference in the expression level of TYMS protein among the patients with different genders, ages, tumor maximal diameter, AFP level, HBV-DNA level etc. ($P>0.05$), the positive rate of TYMS protein expression in the low differentiation patients was 83.87%, which was higher than 62.32% in the medium differentiation and high differentiation patients, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression level of TYMS protein in HCC cancer tissues was higher than that in paracancerous tissues, and the difference was statistically significant ($P<0.01$). The 3-year overall survival analysis showed that the survival rate of the patients with TYMS protein low expression was 61.3%, which was significantly higher than 22.6% of the patients with TYMS protein high expression, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The TYMS protein expression is significantly abnormal in HCC cancer tissue and closely correlated to the differentiation degree of cancer and the prognosis of the patients. Inhibiting TYMS protein expression has an important significance for the treatment and prognosis of the patients with HCC.

Key words: primary hepatocellular carcinoma; thymidylate synthase; survival analysis

原发性肝细胞癌(HCC)是指发生于肝脏上皮组织的恶性肿瘤, 国际癌症研究机构 2018 年统计, 新增

* 基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20210848)。

作者简介: 黄丽芳, 女, 主管技师, 主要从事肝细胞癌致病机制的研究。△ 通信作者, E-mail: 15907817634@163.com。

癌症例数中,肝癌占比为 4.7%,成为仅次于乳腺癌、肺癌、结直肠癌、前列腺癌及胃癌的第六大肿瘤^[1]。根据病理细胞学起源,肝细胞癌、胆管癌和混合型肝细胞癌是肝癌最常见的 3 种类型,其中以 HCC 最为多见,占 70%~90%^[2]。胸苷酸合成酶(TYMS)是胸腺嘧啶脱氧核苷酸单磷酸从头合成途径的关键酶,可以催化尿嘧啶脱氧核糖核苷酸,是脱氧核糖核酸(DNA)合成和修复的重要物质。TYMS 蛋白在 DNA 复制和代谢旺盛部位表达显著增高。另外,有研究报道 TYMS 蛋白在肺鳞状细胞癌、乳腺癌、结直肠癌、卵巢癌等多种癌症中均呈高表达^[3-6]。本研究旨在探讨 TYMS 蛋白在 HCC 癌组织中的表达水平及对 HCC 的预后评估价值,为 HCC 的靶向治疗和预测预后提供一定的理论依据和临床指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2020 年 10 月于广西医科大学第八附属医院就诊的 100 例 HCC 患者作为研究对象,所有患者均经组织病理检查确诊,每例标本中均含有癌组织和癌旁组织。对所有标本进行编号,随机标记为 1~100 号。研究对象中男 90 例,女 10 例;年龄 29~75 岁,平均(50.7±11.9)岁。所有患者术前均未接受放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗等相关抗肿瘤治疗,并排除 HCC 合并胆管细胞癌和其他肿瘤病史患者。病理诊断均由 2 位具有丰富阅片经验的病理医师分别进行阅片,收集的资料包括标本的病理号及患者的临床信息,如肿瘤最大径、甲胎蛋白(AFP)水平、乙型肝炎病毒(HBV)-DNA 水平、病理类型等。本研究中所选取的临床病例标本均征得患者的知情同意并签字,并取得医院伦理委员会的批准(GYYXLL-20210618-08)。

1.2 方法 采用免疫组织化学染色法检测 HCC 癌组织和癌旁组织中 TYMS 蛋白的表达水平,采用的试剂为浓缩型兔抗人 TYMS 单克隆抗体(abcam 公司,ab108995),按试剂说明书进行操作:包埋、切片、烤片、脱蜡、热抗原修复(EDTA 修复法)、孵育抗体、显色、复染、盐酸乙醇进行分化处理、梯度乙醇脱水、二甲苯透明 3 min、自动盖片机(LEICA)封片、奥林巴斯显微镜阅片。阳性对照采用经确诊的卵巢癌石蜡组织标本,采用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照。

1.3 结果判定 参考 Axiotis 评分标准^[7],根据阳性细胞比例<10%、10%~<25%、25%~<50%、50%~<75%、75%~100%依次定义为 0、1、2、3、4 分。染色强度:背景色或无染色为 0 分,淡黄染色为 1 分,中等强度黄染为 2 分,棕黄色或棕褐色为 3 分。根据染色强度和阳性细胞比例得分之和,将免疫组织化学结果分为 4 个等级:5~7 分为强阳性(+++),3~4 分为阳性(++),1~2 分为弱阳性(+) ,0 分为阴性(-)。根据 TYMS 蛋白表达水平中位数分为低表达组和高表达组。

1.4 随访 采用门诊随访结合电话随访的形式随访至 2022 年 8 月,对随访满 3 年的数据进行分析。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理、分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异对比采用 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行 Kaplan-Meier 生存分析和 log-rank 检验,分析 TYMS 蛋白表达情况与肝癌患者预后的关系。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

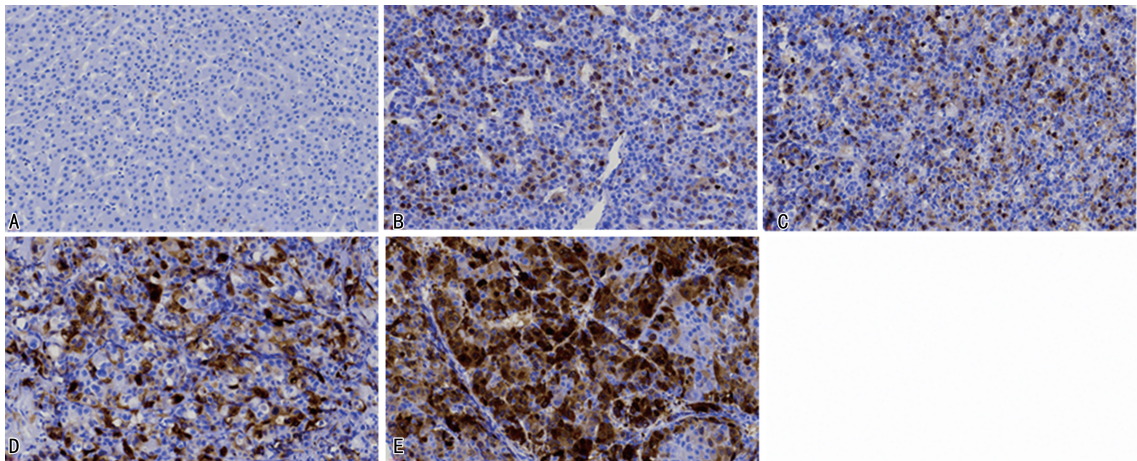
2.1 免疫组织化学结果 TYMS 蛋白在癌组织中的表达水平为(2.04±0.69)分,在癌旁组织中的表达水平为(0.17±0.06)分,差异有统计学意义($t=9.406$, $P<0.05$)。HCC 癌组织 TYMS 蛋白表达水平中位数为 2 分,<2 分为低表达组,≥2 分为高表达组。TYMS 蛋白表达水平在不同性别、年龄、肿瘤最大径、甲胎蛋白水平、乙型肝炎病毒-DNA 水平等患者间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),低分化者 TYMS 蛋白表达阳性率(83.87%)高于中-高分化者(62.32%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。HCC 癌组织和癌旁组织中 TYMS 蛋白的表达情况见图 1。

表 1 TYMS 蛋白表达水平与临床病理特征的关系(n)

项目	n	低表达 ($n=31$)	高表达 ($n=69$)	χ^2	P
性别				0.187	0.720
男	90	29	61		
女	10	2	8		
年龄(岁)				0.902	0.372
≤60	78	26	52		
>60	22	5	17		
肿瘤最大径(cm)				0.445	0.505
<3	27	7	20		
≥3	73	24	49		
AFP(ng/mL)				3.140	0.076
<400	72	26	46		
≥400	28	5	23		
HBV-DNA(IU/mL)				1.489	0.222
<100	31	7	24		
≥100	69	24	45		
分化程度				4.645	0.031
低分化	31	5	26		
中-高分化	69	26	43		
脉管内癌栓				0.097	0.755
有	59	19	40		
无	41	12	29		
微血管侵犯				0.463	0.496
M0	53	18	35		
M1~M2	47	13	34		
微卫星癌灶				0.269	0.604
有	12	5	7		
无	88	26	62		

2.2 随访与生存分析结果 截至随访终点,随访最长时间为 55 个月,中位随访时间为 29 个月,其中死亡 47 例、存活 48 例、失访 5 例。随访满 3 年者共 62 例,其中存活 26 例,中位生存期为 32 个月。低表达

组(31 例)中位生存期为 46 个月,生存率为 61.3%,高表达组(31 例)中位生存期为 30 个月,生存率为 22.6%。两组间生存率比较,差异有统计学意义($P=0.009\ 2$)。见图 2。



注:A 为 TYMS 蛋白在癌旁组织中呈阴性表达;B、C 分别为 TYMS 蛋白在 HCC 癌组织中呈阳性表达;D、E 分别为 TYMS 蛋白在 HCC 癌组织中呈强阳性表达。

图 1 HCC 癌组织和癌旁组织中 TYMS 蛋白的表达($\times 400$)

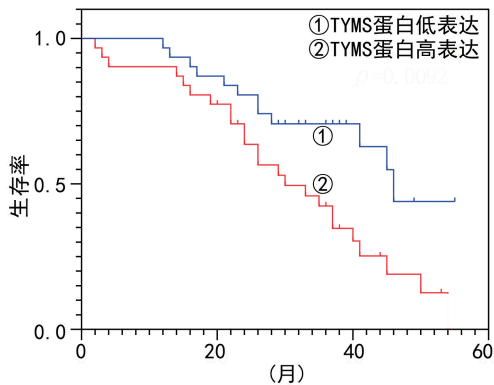


图 2 不同 TYMS 蛋白表达患者 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨 论

HCC 是临床常见的恶性肿瘤之一,具有病情隐匿、预后差、易复发等特点^[8],目前,临床上针对肝细胞癌治疗靶点的研究较少,需要继续加强研究力度,探索与肝细胞癌治疗靶点及预后有关的生物标志物。

TYMS 基因位于 18 号染色体短臂,共有 333 个氨基酸,其转录起始点位于起始密码子的上游区域^[9]。TYMS 蛋白是该基因编码的一种叶酸依赖性酶,对 DNA 的合成起重要作用。它是由对称分布的两个相同的亚单位组成,这种二聚体有两个活性位点,分别位于不同亚基上。脱氧胸苷一磷酸和二氢叶酸是 DNA 合成和修复的重要物质。当 TYMS 蛋白受到抑制时,会进一步阻碍脱氧胸苷三磷酸的合成,同时在反馈机制的调节下,导致其他脱氧核苷酸水平出现明显波动,影响整个分子库的平衡,不利于 DNA 的修复及合成,甚至可能会造成 DNA 损伤及细胞周期的停滞^[10-11]。5-氟尿嘧啶(5-FU)作为 TYMS 蛋白抑制剂最早应用于临床,其代谢产物氟脱氧尿苷酸

(FDUMP)与 TYMS 蛋白结合后,会减少脱氧尿苷酶生成^[12],从而抑制肿瘤细胞 DNA 的合成,使肿瘤细胞增殖减缓,最终致肿瘤细胞死亡。

TYMS 蛋白被报道在多种癌症组织中表达增高。ZHOU 等^[13]在研究中明确了癌症患者的不良预后与 TYMS 蛋白的高表达有关,针对乳腺癌患者,当肿瘤侵袭淋巴结时,其水平升高幅度更大,同时提示患者的预后差。LIU 等^[14]研究表明,肿瘤组织 TYMS 蛋白的低表达与非小细胞肺癌患者更好的预后有关,但亚组分析表明,这种显著性关联仅限于 TYMS 基因靶向治疗(培美曲塞或 5-FU)的患者。肝癌患者预后及化疗疗效的评估可以通过检测 TYMS 蛋白及 TYMS mRNA 表达水平来实现,与低表达的患者相比,TYMS 蛋白高表达患者的生存率更低^[15]。而大肠癌患者的 TYMS 蛋白表达水平不仅与预后有关,还与肿瘤耐药的分子机制也有一定的联系。JIANG 等^[16]研究表明,TYMS mRNA 可作为大肠癌患者疗效监测的判断指标。DONNER 等^[17]的一项探讨 TYMS 蛋白表达水平对肝癌切除术后患者预后影响的研究结果显示,低表达组的生存率显著高于高表达组($P<0.05$)。

本研究表明,HCC 癌组织中 TYMS 蛋白的表达水平明显高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。TYMS 蛋白表达水平在不同性别、年龄、肿瘤最大径、AFP 水平、HBV-DNA 水平等患者间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),低分化患者 TYMS 蛋白表达阳性率(26/31, 83.87%)高于中-高分化患者(43/69, 62.32%),差异有统计学意义($P<0.05$),与郭飞宇等^[18]报道结果一致。TYMS 蛋白表达水平与

细胞增殖活性有关, DNA 复制和代谢旺盛部位 TYMS 蛋白呈高表达状态^[14], 可引起肝癌细胞分化程度降低, 癌灶内异常增生动脉增多, 瘤体生长速度加快和侵袭力增加。WANG 等^[19]的细胞增殖、凋亡和侵袭实验表明, TYMS 蛋白促进 HCC 细胞的增殖和侵袭力增加, 并抑制其凋亡。本研究生存分析结果显示, TYMS 蛋白低表达者生存率(61.3%)明显高于高表达者(22.6%), 差异有统计学意义($P < 0.05$), 与 DONNER 等^[17]研究结果相符, 提示 TYMS 蛋白高表达可能是预后不良的风险因素, 并可用于预测预后。由此可见, 研发高选择性、低耐药性、低毒性的 TYMS 蛋白抑制剂来抑制 TYMS 基因表达, 对 HCC 及其他恶性肿瘤患者的靶向治疗和预后意义重大。

综上所述, 本研究通过实验结合临床数据分析得出 TYMS 蛋白在 HCC 癌组织中表达升高, 且与患者的预后有关, 可作为预后的判断指标。TYMS 蛋白抑制剂的研发有望给 HCC 患者带来福音。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] WU J, YANG S G, XU K J, et al. Patterns and trends of liver cancer incidence rates in eastern and southeastern Asian countries (1983—2007) and Predictions to 2030[J]. Gastroenterology, 2018, 154(6): 1719-1728.
- [3] KULDA V, HRDA K, HOUDEK Z, et al. Predictive significance of thymidylate synthase expression in non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2017, 37(12): 6953-6958.
- [4] SONG S R, TIAN B X, ZHANG M, et al. Diagnostic and prognostic value of thymidylate synthase expression in breast cancer[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2021, 48(2): 279-287.
- [5] MEROPOL N J, FENG Y, GREM J L, et al. Phase 2 study of treatment selection based on tumor thymidylate synthase expression in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer; a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E4203)[J]. Cancer, 2018, 124(4): 688-697.
- [6] WANG C Y, WENG Y J, WANG H Y, et al. Relationship between the expression of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase and survival in epithelial ovarian cancer[J]. J Huazhong Univ Sci Technol, 2010, 30(4): 494-499.
- [7] SARELA A I, SCOTT N, RAMSDALE J, et. Immunohistochemical detection of the anti-apoptosis protein, survivin, predicts survival after curative resection of stage II

- colorectal carcinomas[J]. Ann Surg Oncol, 2001, 8(4): 672-681.
- [8] MASUHIRO N, SHINSAKU N. Tissue-specific mRNA expression profiles of human ATP-binding cassette and solute carrier transporter superfamilies[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2005, 20(6): 452-477.
- [9] 张凤岐, 沈燕, 王珊珊, 等. 外周血中 TYMS 和 ERCC1 基因多态性对胃肠道肿瘤患者化疗疗效的评估[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(8): 906-911.
- [10] KANG M X, ZHENG W, CHEN Q, et al. Thymidylate synthase prompts metastatic progression through the dTMP associated EMT process in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Cancer Lett, 2018, 419: 40-52.
- [11] WANG L Y. Mitochondrial purine and pyrimidine metabolism and beyond[J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2016, 35(10/12): 578-594.
- [12] 李馨阳, 王德普, 卢国庆, 等. 胸苷酸合成酶抑制剂的研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2021, 31(2): 117-128.
- [13] ZHOU Y H, LIU Y, ZHANG W, et al. Associations between clinical-pathological parameters and biomarkers, HER-2, TYMS, RRMI, and 21-gene recurrence score in breast cancer [J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(11): 152644.
- [14] LIU Q Y, YU Z B, XIANG Y, et al. Prognostic and predictive significance of thymidylate synthase protein expression in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Biomark, 2015, 15(1): 65-78.
- [15] BAI W Q, WU Y Q, ZHANG P, et al. Correlations between expression levels of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase, and efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy for advanced colorectal cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(10): 12333-12345.
- [16] JIANG H, LI B S, WANG F X, et al. Expression of ERCC1 and TYMS in colorectal cancer patients and the predictive value of chemotherapy efficacy[J]. Oncol Lett, 2019, 18(2): 1157-1162.
- [17] DONNER D B, NAKAKURA E K, VENOOK A P, et al. High thymidylate synthase gene expression predicts poor outcome after resection of hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2019, 14(7): e0219469.
- [18] 郭飞宇, 杨军, 熊书名, 等. 表皮生长因子受体和胸苷酸合成酶在原发性肝癌中的表达和意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(9): 666-669.
- [19] WANG L, SHI C Y, YU J, et al. FOXM1-induced TYMS upregulation promotes the progression of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 47.

(收稿日期: 2022-05-10 修回日期: 2022-10-08)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.005

89 株蜡样芽孢杆菌食品分离株携带毒力基因情况及 PFGE 分型研究^{*}卢晓芸¹, 施怡茹¹, 吴丽珠¹, 高红梅¹, 郁 晞¹, 庄 源², 张红芝², 徐秋芳^{1△}

1. 上海市青浦区疾病预防控制中心, 上海 201799; 2. 上海市疾病预防控制中心, 上海 200336

摘 要:目的 了解上海市青浦区食品中蜡样芽孢杆菌污染情况、蜡样芽孢杆菌毒力基因的携带情况及脉冲场凝胶电泳(PFGE)分型。方法 参照 GB4789.14—2014 对 729 份食品样品(包含熟制米面制品、熟肉制品、学生午餐、酱料、蔬菜)进行蜡样芽孢杆菌的分离鉴定、生化分型;应用 PCR 对检出的蜡样芽孢杆菌进行 9 种腹泻毒素毒力基因和 1 种呕吐毒素毒力基因检测;使用 PFGE 分型方法及 BioNumerics 5.10 软件进行聚类分析。结果 该研究 729 份食品样品中检出 89 株蜡样芽孢杆菌,检出率为 12.21%,其中熟制米面制品中蜡样芽孢杆菌检出数最多、检出率最高(35 株,16.83%),生化分型以 2 型为主。9 株菌株携带所有腹泻毒素毒力基因,14 株携带呕吐毒素基因 ces。PFGE 结果显示,89 株菌株可分为 85 个带型,Not I 酶切可得 5~12 条 DNA 片段,存在带型完全一致菌株。结论 上海市青浦区熟制米面制品、熟肉制品、学生午餐等食品中均能检出蜡样芽孢杆菌且毒力基因携带率较高,存在同地点采样不同样品受相同菌株污染的情况,需加强食品的常规监测,预防食品受污染后引起的食源性疾病,保障公众食品安全,排除潜在食源性风险。

关键词:蜡样芽孢杆菌; 毒力基因谱; 脉冲场凝胶电泳; 分子分型

中图法分类号:R155.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)01-0018-04

Study on virulence genes carrying status and PFGE typing of 89 strains of
Bacillus cereus isolated from foods^{*}

LU Xiaoyun¹, SHI Yiru¹, WU Lizhu¹, GAO Hongmei¹, YU Xi¹,
ZHUANG Yuan², ZHANG Hongzhi², XU Qiufang^{1△}

1. Qingpu District Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 201799, China;

2. Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China

Abstract: **Objective** To understand the contamination, virulence genes carrying and typing of pulsed field gel electrophoresis (PFGE) in *Bacillus cereus* (B. cereus) isolated from foods in Qingpu District of Shanghai City. **Methods** Referring to GB4789.14—2014, 729 food samples (including cooked rice and noodle products, cooked meat products, school lunches, sauces, vegetables) conducted the isolation, identification and biochemical typing of B. cereus. A total of 9 kinds of diarrhea toxin virulence genes and 1 vomiting toxin virulence gene in detected B. cereus were detected by PCR; the clustering analysis was performed by using the PFGE typing method and BioNumerics 5.10 software. **Results** Among 729 food samples in this study, 89 strains of B. cereus were detected with a detection rate of 12.21%, in which the number of B. cereus detected in cooked rice and noodle products, and the detection rate were the highest (35 strains, 16.83%), and the biochemical type was dominated by the type II. A total of 9 strains carried all diarrhea related virulence genes, and 14 strains carried the vomiting virulence gene (ces). The PFGE results showed that 85 strains could be classified into 85 band patterns, Not I digestion could obtain 5—12 DNA fragments, and the strains with completely identical band patterns existed. **Conclusion** B. cereus could be detected in the foods of cooked rice and noodle products, cooked meat products, school lunches in Qingpu District, moreover the virulent gene carrying rate is higher, the condition of same strain of bacterium contaminating different samples taken from the same location exists. It is needed to strengthen the routine monitoring of foods, prevent the food-borne diseases caused by food contamination to safeguard the public food safety and eliminate the potential food-borne risks.

Key words: *Bacillus cereus*; virulence gene profile; pulsed field gel electrophoresis; molecular typing蜡样芽孢杆菌为兼性厌氧的革兰阳性芽孢杆菌, 是重要的食源性条件致病菌^[1-3], 能引起腹泻、呕吐、^{*} 基金项目: 上海市青浦区卫生健康委员会科研课题(W2019-34); 上海市青浦区卫生健康系统第四轮人才培养基金项目(WD2019-18)。

作者简介: 卢晓芸, 女, 主管技师, 主要从事食品微生物和 PCR 研究。 △ 通信作者, E-mail: 39850233@qq.com。

眼部疾病、败血症等疾病,甚至导致患者死亡^[4-5]。其常污染米面制品、肉制品、蔬菜等,尤其是富含蛋白质、碳水化合物的食物。国家食源性疾病监测数据显示,该菌引起的相关食源性疾病仍存在未被报告或被误诊的情况(蜡样芽孢杆菌呕吐型和腹泻型的症状类似于金黄色葡萄球菌或产气荚膜梭菌引起的食物中毒)^[6],导致其相关食源性疾病事件统计数低于实际事件数。毒力基因和脉冲场凝胶电泳(PFGE)技术能在食源性疾病暴发调查中对致病菌进行分子分型和毒力基因鉴定。

本研究建立上海市青浦区蜡样芽孢杆菌毒力基因检测方法和 PFGE 分型检测方法,并对 2016—2020 年 729 份样品进行检测,了解青浦区蜡样芽孢杆菌毒力基因和 PFGE 分型,结合污染情况对蜡样芽孢杆菌引起的食物中毒风险进行评估,减少因蜡样芽孢杆菌引起的食品安全问题。

1 材料与方法

1.1 菌株和样品来源 对 2016—2020 年 729 份样品(包含熟制米面制品 208 份、学生午餐 260 份、熟肉制品 84 份、酱料 78 份、蔬菜 99 份)进行蜡样芽孢杆菌检测,分离得到 89 株蜡样芽孢杆菌。样品采样分别涉及餐饮服务环节(70 份)、学生餐配送公司环节(260 份)、流通环节(399 份)3 个环节。本研究使用蜡样芽孢杆菌标准菌株 CICC23828 作为阳性对照菌株和 PFGE 实验条件优化的质控菌株。

1.2 仪器与试剂 主要仪器包括 PCR 扩增仪(ABI,美国),以及普通电泳仪、PFGE 仪、凝胶成像系统等(Bio-Rad,美国)。主要试剂包括甘露醇卵黄多黏菌素(MYP)琼脂、血平板等(上海科玛嘉生物科技有限公司,中国)。PCR 反应体系 2×Taq PCR Master mix(BBI,美国)、PCR 引物及 DNA 相对分子质量标准(50~1 200 kb,上海生工生物,中国)。限制性内切酶 Xba I 和 Not I、蛋白酶 K(Takara,日本)、Seakem Gold 琼脂糖(Lonza,瑞士)。

1.3 方法

1.3.1 检定 按照国家食品安全标准(GB4789.14-2014 现行有效标准),使用 MYP 琼脂分离样品中的可疑菌落,使用血平板划线分离单个纯菌落,进行常规生化试验和确证试验,同时使用全自动微生物生化系统进行鉴定。对菌株进行生化分型试验[过氧化氢酶试验、动力试验、硝酸盐还原试验、酪蛋白分解试验、溶菌酶耐性试验、V-P 试验、葡萄糖利用(厌氧)试验、根状生长试验、溶血试验、蛋白质毒素结晶试验]。

1.3.2 毒力基因检测 普通 PCR 电泳法检测蜡样芽孢杆菌腹泻毒素毒力基因片段、呕吐毒素毒力基因片段(溶血性基因 hblA、hblC、hblD,非溶血性基因 nheA、nheB、nheC,肠毒素基因 entFM、bceT,细胞毒素基因 cytK,呕吐毒素基因 ces)^[3]。PCR 条件:预变性 94 ℃ 4 min,变性 94 ℃ 30 s,退火 54 ℃ 30 s,延伸

72 ℃ 1 min,40 个循环;最后延伸 72 ℃ 10 min^[7]。PCR 扩增产物电泳:产物 5 μL,120 V 电泳 30 min。同时设蜡样芽孢杆菌标准菌株 CICC23828 作为阳性对照菌株。所用引物序列及 PCR 产物大小^[1,8-9]见表 1。

表 1 蜡样芽孢杆菌毒力基因引物序列和产物大小		
基因	引物序列(5'-3')	产物大小 (bp)
hblA	F:ATTAAATACAGGGGATGGAGAACTT	237
	R:TGATCCTAATACTTCTTCTAGACGCTT	
hblC	F:CCTATCAATACTCTCGCAACACCAAT	386
	R:TTTCTCTGATTCTGTCATAGCCATTCT	
hblD	F:AGATGCTACAAGACTTCAAAGGGAACTAT	436
	R:TGATTAGCACGATCTGCTTTTCACTT	
nheA	F:ATTACAGGGTTATTGGTTACAGCAGT	475
	R:AATCTTGCTCCATACTCTCTTGGATGCT	
nheB	F:CTGCAGCAGCTGTAGGCGGT	328
	R:ATGTTTTTCCAGCTATCTTTTCGCAAT	
nheC	F:GCGGATATTGTAAAGAATCAAAATGAGGT	557
	R:TTTCCAGCTATCTTTTCGCTGTATGTAAAT	
entFM	F:CAAAGACTTCGTAACAAAAGGTGGT	290
	R:TGTTTACTCCGCCTTTTACAACTT	
bceT	F:GACTACATTACGATTACGCAGAA	701
	R:CTATGCTGACGAGCTATATCCATA	
cytK	F:CGACGTCACAAGTTGTAACA	565
	R:CGTGTGTAAATATCCAGTT	
ces	F:GCATTTCTGTGAAGCAGAGGT	699
	R:CCCTTTATCCCTTCGATGT	

注:F 为正向引物,R 为反向引物。

1.3.3 PFGE 分型试验 参考黄铭珊^[1]及张慧娟等^[10]的研究,PFGE 方案如下:(1)小胶块。取新鲜菌落用 TE 制备 5.0 麦氏浊度的菌悬液。取 400 μL 菌悬液加入 8 μL 溶菌酶(100 μg/μL,下文水平相同),37 ℃水浴 20 min。加入 20 μL 蛋白酶 K(20 μg/μL)和 400 μL 1% Seakem Gold 琼脂糖(TE 和 SeaKem Gold agarose 制备,54 ℃水浴 30 min 以上)轻柔混匀后,加入模具,4 ℃凝固 5 min。(2)裂解细胞。使用 TE 和溶菌酶处理小胶块(每管 5 mL TE 和 25 μL 溶菌酶,37 ℃水浴,170 r/min 振荡摇晃 4~6 h)。(3)消化蛋白。取出充分裂解的小胶块,使用细胞裂解液 CLB 和蛋白酶 K 处理小胶块(每管 5 mL CLB 和 25 μL 蛋白酶 K,54 ℃水浴,170 r/min 振荡摇晃 18 h)。(4)洗胶块。使用纯水和 TE 分别 54 ℃水浴后 170 r/min 振荡摇晃洗涤 15 min(先纯水洗 2 次,后 TE 洗 4 次)。(5)酶切。选择 Not I 酶切实验菌株小胶条,20 U Not I 在 37 ℃酶切 4 h。沙门菌 H9812 小胶块用 50 U Xba I 在 37℃酶切 2 h。(6)电泳。0.5×

TBE 电泳液 2 000 mL,初始转换时间 5 s,最终转换时间 80 s,电压为 6.0 V/cm,脉冲夹角为 120°,电泳时间为 18 h。(7)图像获取。电泳完成后将凝胶用 GelRed 溶液染色 30 min,纯水脱色 20 min,使用 Bio-Rad 成像系统成像。图谱使用 BioNumerics5.10 软件处理。聚类图结果根据非加权配对算术平均法(UPGMA)构建,条带的位置差异容许度设置为 1.0%,电泳条带相似性系数以 Dice 系数表示。

2 结 果

2.1 蜡样芽孢杆菌的来源分析 89 株蜡样芽孢杆菌检出情况:熟制米面制品中检出 35 株,学生午餐中检出 29 株,熟肉制品中检出 13 株,酱料中检出 5 株,蔬

菜中检出 7 株,检出率分别为 16.83%(35/208)、11.15%(29/260)、15.48%(13/84)、6.41%(5/78)、7.07%(7/99)。各类型食品检出率差异有统计学意义($\chi^2=10.13, P=0.038$)。样品采样涉及餐饮服务环节、学生餐配送公司环节、流通环节,各环节检出率分别为 35.71%(25/70)、11.15%(29/260)、8.77%(35/399),差异有统计学意义($\chi^2=40.75, P<0.01$)。

2.2 蜡样芽孢杆菌的鉴定结果 89 株菌株确证试验均符合蜡样芽孢杆菌生化特征,定量结果均小于 10^5 CFU/g,后续进行生化分型试验(以 2 型为主),结果见表 2。确证试验和生化分型试验全部完成所需时长为 6 d。

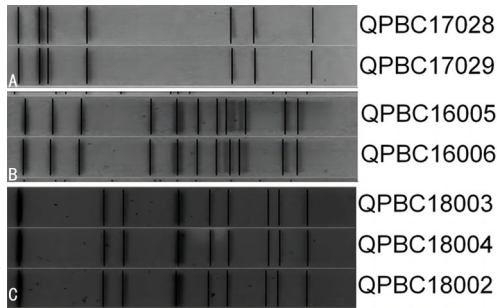
表 2 89 株蜡样芽孢杆菌的生化分型结果(n)

样品来源	1 型	2 型	4 型	5 型	8 型	9 型	10 型	11 型	12 型	13 型	14 型
熟制米面制品*	3	14	0	1	4	5	2	2	1	0	1
学生午餐	1	19	1	0	6	1	1	0	0	0	0
熟肉制品*	0	3	1	0	3	3	0	0	0	2	0
酱料	0	3	0	1	1	0	0	0	0	0	0
蔬菜	0	3	0	0	2	2	0	0	0	0	0
合计	4	42	2	2	16	11	3	2	1	2	1

注:*指 2 份熟制米面制品和 1 份熟肉制品不能依据 GB4789.14—2014 分型。

2.3 蜡样芽孢杆菌的毒力基因检测结果 89 株蜡样芽孢杆菌中,hblA、hblC、hblD 基因都携带的蜡样芽孢杆菌有 38 株(42.70%),均不携带 27 株(30.34%),剩余 24 株菌株(26.96%)均携带 hblA、hblC、hblD 中的 1~2 种,携带 hblC 基因的菌株最多(60.67%)。nheA、nheB、nheC 基因都携带的菌株有 50 株(56.18%),39 株均携带 nheA、nheB、nheC 基因中至少一种(43.82%),携带 nheB 基因的菌株最多(88.76%)。entFM、bceT、cytK、ces 这 4 种基因携带情况分别为 71.91%、38.20%、41.57%、15.73%。各类型毒力基因(hblA、hblC、hblD、nheA、nheB、nheC、entFM、bceT、cytK、ces)携带情况不同。有 9 株菌株为腹泻强毒株(仅不携带 ces 基因),15 株同时携带肠毒素基因 entFM、bceT 和细胞毒素基因 cytK,有 14 株携带呕吐毒素基因 ces,该 38 株菌株均来自熟制米面制品、学生午餐、熟肉制品。

2.4 蜡样芽孢杆菌的 PFGE 分型结果 对 89 株蜡样芽孢杆菌进行 PFGE 和聚类分析,可分为 85 个带型,见图 1。NotI 酶切可得 5~12 条 DNA 片段。编号为 QPBC16005 和 QPBC16006 的菌株、QPBC17028 和 QPBC17029 的菌株,图谱相似度为 100%,QPBC18002、QPBC18003 和 QPBC18004 3 株菌株图谱相似度为 100%,为 3 种带型,且均分别源自同时时间同一采样地点的不同样本,其余 82 株带型之间均存在不同程度差异。



注:A 为 QPBC17028 和 QPBC17029 的 PFGE 图谱;B 为 QPBC16005 和 QPBC16006 的 PFGE 图谱;C 为 QPBC18002、QPBC18003 和 QPBC18004 的 PFGE 图谱。

图 1 89 株蜡样芽孢杆菌中用 Not I 酶切的相似度为 100% 的菌株 PFGE 图谱

3 讨 论

本研究对上海市青浦区 2016—2020 年 5 类 729 份食品进行检测,共检出蜡样芽孢杆菌 89 株,检出率为 12.21%,且菌含量低于国家致病菌限量(10^5 CFU/g),低于我国 39 个城市的蜡样芽孢杆菌的总检出率(35.00%^[11]),以及吉林市的 32.90%^[12]、宝鸡市的 17.65%^[13],提示本地区蜡样芽孢杆菌污染具有地区 and 食品种类特色。受污染样品来源以餐饮服务环节为主,提示应加强餐饮服务环节的菌株污染监测。本地区食品检出蜡样芽孢杆菌以熟制米面制品、学生午餐、熟肉制品为主,与王伟等^[14]、HUSSEIN 等^[15]研究蜡样芽孢杆菌主要污染对象的结论一致,这些食品类别作为即食性食品引起食源性疾病风险较高,提示

青浦区需要关注即食性食品在餐饮服务环节被污染。

本研究确证试验和生化分型试验结果证明,青浦区流行生化株为蜡样芽孢杆菌 2 型,提示应对该流行生化分型多加关注。本研究发现生化分型数据有助于菌株来源分析,但操作复杂、试剂繁多、所需时间长,且存在不能分型的菌株,后续通过毒力基因 PCR(小于 24 h)和 PFGE(小于 60 h)对此加以补充,探讨快速确定菌株型别、加快事件分析速度的试验选择,提升检测效率。

本地区毒力基因携带情况呈多样化,89 株蜡样芽孢杆菌中 *nheA*、*nheB*、*nheC* 任意一种基因携带率高达 100.00%,与 KONG 等^[16]、YU 等^[17] 研究中 *nhe* 基因的携带情况高度一致;腹泻相关基因 *hblA*、*hblC*、*hblD* 3 种基因均携带率和 *nheA*、*nheB*、*nheC* 3 种基因均携带率分别为 42.70%、56.18%,其产生的溶血素和非溶血素会导致强烈腹泻;张红芝等^[4] 的研究提示携带 *ces* 呕吐毒素基因簇的菌株是引起呕吐型食源性疾病的潜在因子,而本研究中蜡样芽孢杆菌携带呕吐毒素基因 *ces* 高达 14 株且均污染即食性食品(熟制米面制品、学生午餐、熟肉制品),增加了发生食源性疾病的风险。以上提示本区域应加强食品风险监测和食品安全管理,并应对区域内腹泻和呕吐事件多加关注。

PFGE 结果显示,青浦区蜡样芽孢杆菌分子分型呈现多态性。同时,蜡样芽孢杆菌菌株编号为 QP-BC16005 和 QPBC16006 两株、QPBC17028 和 QP-BC17029 两株、QPBC18002、QPBC18003 和 QP-BC18004 3 株的 PFGE 图谱相似度为 100%,分别为 3 种带型,均分别源自同时间同一采样地点不同样本,均污染即食性食品,是食品操作环节不当导致的交叉污染(受到相同菌株污染),提示 PFGE 分型可以实现食品污染的有效溯源,且本区域需提高食品操作环节卫生要求。剩余 82 株蜡样芽孢杆菌的条带类型分布表明菌株之间无明显聚集性,说明青浦区蜡样芽孢杆菌在遗传特征上目前仍呈高度多样性。

综上所述,本研究分析了蜡样芽孢杆菌在青浦区的污染情况、生化分型、呕吐和腹泻相关的毒力基因携带情况、PFGE 分型结果,分析污染食品的潜在风险,探讨快速确定菌株型别检测方法的选择,为评估青浦区食品中蜡样芽孢杆菌污染危害提供重要数据支持。

参考文献

- [1] 黄铭珊.蜡样芽孢杆菌多重 PCR 快速检测及 PFGE 分型[D].福州:福建医科大学,2016.
- [2] 李红秋,郭云昌,宋壮志,等.2019 年中国大陆食源性疾病

- 暴发监测资料分析[J].中国食品卫生杂志,2021,33(6):650-656.
- [3] LIU J K,BAI L,LI W W,et al. Trends of foodborne diseases in China:lessons from laboratory-based surveillance since 2011[J]. Front Med,2018,12(1):48-57.
- [4] 张红芝,刘雪薇,顾其芳,等.基于全基因组测序的蜡样芽孢杆菌食品分离株分子特征及耐药性研究[J].中国食品卫生杂志,2021,33(5):529-535.
- [5] 包海燕,岳喜庆,武俊瑞,等.基于实时荧光 PCR 技术快速检测饲料中的蜡样芽孢杆菌[J].沈阳农业大学学报,2020,51(3):349-354.
- [6] 刘帅.蜡样芽孢杆菌核酸检测方法的研究及其在食品安全评价中的应用[D].青岛:青岛科技大学,2020.
- [7] 王艳燕,张慧娟,冯桃,等.海口市 5 类食品中蜡样芽孢杆菌药敏和毒力基因检测及分子分型研究[J].中国食品卫生杂志,2020,32(2):170-174.
- [8] 闫绍飞,闫旭,甘辛,等.我国市售婴儿配方乳粉中蜡样芽孢杆菌污染及其毒力基因调查[J].中国食品卫生杂志,2015,27(3):286-291.
- [9] EBRAHIM R,FAHIMEH A,HASSAN M. Bacillus cereus in infant foods:prevalence study and distribution of enterotoxigenic virulence factors in Isfahan Province, Iran[J]. Scient World J,2013,73(5):292-295.
- [10] 张慧娟,潘琢,魏建春,等.中国蜡样芽孢杆菌脉冲场凝胶电泳标准化技术的建立与应用[J].疾病监测,2015,30(5):411-414.
- [11] 王琼,马红梅,曾瑾,等.食源性蜡样芽孢杆菌的危害及其检测方法研究进展[J].中国食品卫生杂志,2021,33(5):633-637.
- [12] 赵薇,孙景昱,刘思洁,等.吉林省 2011—2015 年食品中蜡样芽孢杆菌污染监测数据分析[J].食品安全质量检测学报,2018,9(5):1190-1194.
- [13] 张丽萍,高涛,魏雯,等.2018—2020 年宝鸡市食品中蜡样芽孢杆菌污染状况的调查研究[J].医学动物防制,2021,37(12):1128-1131.
- [14] 王炜,江晓,叶艳华,等.2012—2017 年南京市部分餐饮食品中 5 种常见食源性致病菌污染状况监测与分析[J].医学动物防制,2022,38(1):87-90.
- [15] HUSSEIN M,SADEK O,EI TAHER S. Occurrence of Bacillus cereus and Staphylococcus aureus organisms in some dairy desserts[J]. Assiut Veter Med J,2015,61(145):160-166.
- [16] KONG L,YU S B,YUAN X M,et al. An investigation on the occurrence and molecular characterization of Bacillus cereus in meat and meat products in China[J]. Food Pathog Dis,2021,18(5):306-314.
- [17] YU S,YU P,WANG J,et al. A study on prevalence and characterization of Bacillus cereus in ready-to-eat foods in China[J]. Front Microbiol,2020,10:3043.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.006

血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 检测对妊娠期糖尿病不良妊娠结局的诊断价值

吉文丽

复旦大学附属妇产科医院产科,上海 200433

摘要:目的 观察血清胎盘蛋白-13(PP-13)、胎盘生长因子(PLGF)和分泌型卷曲相关蛋白 5(SFRP5)检测对妊娠期糖尿病(GDM)不良妊娠结局的诊断效能。**方法** 选择 2020 年 1 月至 2021 年 12 月该院诊断的 GDM 患者 121 例为 GDM 组。选择同期在该院行产检的健康孕妇 78 例为正常妊娠组。根据糖化血红蛋白(HbA1c)水平,将 GDM 组患者分为糖尿病控制良好组、糖尿病控制不良组和高风险组;根据 GDM 组患者随访结局分为妊娠结局不良组、妊娠结局良好组。观察 GDM 组和正常妊娠组血清 PP-13、PLGF、SFRP5 和尿微量清蛋白(mAlb)水平的变化,采用单因素和多因素分析影响妊娠结局的因素,分析血清 PP-13、PLGF、SFRP5 和尿 mAlb 水平与血糖控制程度和不良妊娠结局的关系,以及其对 GDM 患者不良妊娠结局的诊断效能。**结果** GDM 组血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平明显低于正常妊娠组($P<0.01$)。糖尿病控制良好组血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平高于糖尿病控制不良组和高风险组($P<0.01$),尿 mAlb 水平低于糖尿病控制不良组和高风险组($P<0.01$)。妊娠结局不良组 GDM 患者的 HbA1c、空腹血糖、尿 mAlb 水平明显高于妊娠结局良好组($P<0.01$),而血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平明显低于妊娠结局良好组($P<0.01$),而两组年龄、孕周、体质指数和孕次差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析发现,血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 是不良妊娠结局的保护因素($P<0.05$),而尿 mAlb 是不良妊娠结局的危险因素($P<0.05$)。血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 检测诊断不良妊娠结局的效能明显高于尿 mAlb($P<0.05$),联合检测的灵敏度为 96.4%,特异度 90.3%,曲线下面积(AUC)为 0.964,其明显高于单项指标 PP-13($Z=3.083, P<0.01$)、PLGF($Z=2.602, P<0.01$)和 SFRP5($Z=3.569, P<0.01$),而 3 项指标之间的 AUC 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平与 GDM 患者糖尿病控制程度具有一定的联系,联合检测有助于提高对 GDM 患者不良妊娠结局的诊断效能。

关键词: 胎盘蛋白-13; 胎盘生长因子; 分泌型卷曲相关蛋白 5; 妊娠期糖尿病; 不良妊娠结局

中图法分类号: R714.25

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)01-0022-06

Diagnostic value of serum PP-13, PLGF and SFRP5 detection in adverse pregnant outcomes in gestational diabetes mellitus

JI Wenli

Department of Obstetrics, Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital,
Fudan University, Shanghai 200433, China

Abstract: **Objective** To observe the diagnostic efficiency of serum placental protein-13 (PP-13), placental growth factor (PLGF) and secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) detection in adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 121 patients with GDM diagnosed in this hospital from January 2020 to December 2021 were selected as the GDM group. Seventy-eight pregnancy patients undergoing the antenatal examination in this hospital during the same period were selected as the normal pregnancy group. The patients in the GDM group were divided into the diabetes good control group, diabetes poor control group and high risk group according to the HbA1c level; they were divided into the good pregnancy outcome group and poor pregnancy outcome group according to the follow up outcomes. The changes of serum PP-13, PLGF, SFRP5 and urinary microalbumin (mAlb) levels in the GDM group and normal pregnancy group were observed, the single factor and multiple factors were adopted to analyze the influencing factors of pregnant outcomes, and the relationship between the serum PP-13, PLGF, SFRP5 and urinary mAlb levels with the blood glucose control degree and adverse pregnancy outcomes were analyzed, and its diagnostic efficiency for adverse pregnancy outcomes occurrence in the patients with GDM was analyzed. **Results** The serum PP-13, PLGF and SFRP5 levels in the GDM group were significantly lower than those in the normal

pregnancy group ($P < 0.01$). The serum PP-13, PLGF and SFRP5 levels in the diabetes good control group were higher than those in the diabetes poor control group and high risk group ($P < 0.01$), and the urinary mAlb level was lower than that in the diabetes poor control group and high risk group ($P < 0.01$). The HbA1c, FBG and urinary mAlb levels in GDM patients of the poor pregnancy outcome group were significantly higher than those in the good pregnancy outcome group ($P < 0.01$), while the serum PP-13, PLGF and SFRP5 levels in the poor pregnancy outcome group were significantly lower than those in the good pregnancy outcome group ($P < 0.01$), but there was no statistically significant difference in the age, gestational age, BMI and gravidity between the two groups ($P > 0.05$). The multivariate Logistic regression analysis found that serum PP-13, PLGF and SFRP5 were the protective factors for adverse pregnancy outcomes ($P < 0.05$), while urinary mAlb was a risk factor for adverse pregnancy outcomes ($P < 0.05$). The efficiency of serum PP-13, PLGF and SFRP5 levels in diagnosing the adverse pregnancy outcomes was significantly higher than that of urinary mAlb ($P < 0.05$). The sensitivity of combined detection was 96.4%, the specificity was 90.3%, and area under the curve (AUC) was 0.964, which was significantly higher than that of single indicator PP-13 ($Z = 3.083, P < 0.01$), PLGF ($Z = 2.602, P < 0.01$) and SFRP5 ($Z = 3.569, P < 0.01$), while there was no statistically significant difference in AUC among the three indicators ($P > 0.05$). **Conclusion** The serum PP-13, PLGF and SFRP5 levels have a certain relationship with the diabetes control degree in GDM patients, and their combined detection could help to improve the diagnostic efficiency of adverse pregnancy outcomes in the patients with GDM.

Key words: placental protein-13; placental growth factor; secreted frizzled-related protein 5; gestational diabetes mellitus; adverse pregnancy outcomes

妊娠期糖尿病(GDM)是女性在妊娠期发生的糖代谢异常疾病,为妊娠期的并发症,发病率为10%左右,并且有逐年增加的趋势^[1]。GDM的发病机制主要与胰岛素抵抗和 β 细胞功能缺陷等因素最终导致糖代谢紊乱有关^[2]。GDM常常会影响母婴的健康,可以增加胎儿宫内窘迫、早产和巨大儿等不良妊娠结局的发生率,但至今仍没有可以预测妊娠结局的客观指标。因此,探寻预测GDM不良妊娠结局的客观指标,已经成为学者们的研究热点之一。胎盘蛋白-13(PP-13)属于半乳凝素家族成员,其表达水平降低影响胎盘的氧合,有研究报道GDM组血清PP-13水平明显低于正常妊娠组,PP-13参与妊娠的病理生理过程^[3],但其水平是否与妊娠结局具有关系仍不清楚。血管胎盘生长因子(PLGF)属于血管内皮细胞生长因子家族,在GDM中表达水平明显降低,并且其与不良妊娠结局具有一定的关系^[4]。分泌型卷曲相关蛋白5(SFRP5)是一种脂肪因子,对炎症和胰岛素抵抗均具有调控作用,其水平与GDM病情和肾功能损害具有密切关系^[5],而与妊娠结局的关系仍不清楚。本研究联合检测GDM患者血清PP-13、PLGF和SFRP5水平,观察其对不良妊娠结局的诊断效能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2020年1月至2021年12月本院诊断的GDM患者121例作为GDM组。患者年龄22~35岁、平均 (27.33 ± 3.42) 岁,孕周23~29周、平均 (25.87 ± 1.31) 周,孕前体质量指数(BMI)为 $(20.33 \pm 1.65) \text{ kg/m}^2$,初产妇75例、经产妇46例。

选择同期在本院产检的健康孕妇78例作为正常妊娠组。研究对象年龄22~35岁、平均 (27.12 ± 3.17) 岁,孕周23~29周、平均 (25.69 ± 1.39) 周,孕前BMI为 $(20.44 \pm 1.59) \text{ kg/m}^2$,初产妇49例、经产妇29例。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核通过。GDM组纳入标准:(1)符合GDM的诊断标准,①空腹血糖(FBG) $\geq 5.1 \text{ mmol/L}$;②餐后1h血糖 $\geq 10.0 \text{ mmol/L}$;③餐后2h血糖 $\geq 8.5 \text{ mmol/L}$,3个条件中符合任何一个条件,即可诊断。(2)均为单胎妊娠。(3)孕前无糖尿病和高血压等病史。GDM组排除标准:多胎妊娠;高血压、甲状腺功能异常等代谢性疾病;血液性和免疫性疾病;感染性疾病;恶性肿瘤;智力障碍或者精神性疾病;心脏、肺和肝脏等功能不全;宫颈功能不全;使用激素治疗和孕前有胰岛素抵抗。

1.2 方法

1.2.1 血液标本的留取和检测 患者入院时和健康孕妇门诊产检时,留取肘部静脉血和清晨中段尿各5mL左右,放置在常温下,采用离心机离心后,取上清液放置在一80℃的冰箱中保存待测。采用全自动化学发光免疫分析仪测定糖化血红蛋白(HbA1c)和FBG水平;采用免疫比浊法测定尿液中的尿微量清蛋白(mAlb)水平;采用酶联免疫吸附试验检测血清PP-13、PLGF和SFRP5水平。所有试剂盒由北京贝尔生物工程股份有限公司生产,严格按照试剂盒说明书操作。

1.2.2 分组 根据HbA1c水平将GDM组患者分为糖尿病控制良好组($\text{HbA1c} < 7.0\%$)、糖尿病控制不

良组(7.0%≤HbA1c<9.0%)和高风险组(HbA1c≥9.0%)。将 GDM 组患者中发生早产、胎儿宫内窘迫、胎儿生长受限和新生儿窒息等的归为妊娠结局不良组,其余为妊娠结局良好组。

1.3 观察指标 观察 GDM 组和正常妊娠组血清 PP-13、PLGF、SFRP5 和尿 mAlb 水平的变化,对妊娠结局的影响因素进行单因素和多因素分析,分析血清 PP-13、PLGF、SFRP5 和尿 mAlb 水平与血糖控制程度和不良妊娠结局的关系,以及其对 GDM 不良妊娠结局的诊断效能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 进行统计处理和分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 法。计数资料采用百分率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归分析不良妊娠结局的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对 GDM 发生不良妊娠结局

的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 PP-13、PLGF、SFRP5 和尿 mAlb 水平比较 GDM 组血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平明显低于正常妊娠组,尿 mAlb 水平明显高于正常妊娠组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 血清 PP-13、PLGF、SFRP5 和尿 mAlb 水平与 GDM 糖尿病控制程度的关系 根据 HbA1c 水平,将 GDM 组患者分为糖尿病控制良好组 41 例、糖尿病控制不良组 45 例和高风险组 35 例。高风险组血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平明显低于糖尿病控制不良组和糖尿病控制良好组($P < 0.01$),而糖尿病控制不良组明显低于糖尿病控制良好组($P < 0.01$);高风险组尿 mAlb 水平明显高于糖尿病控制不良组和糖尿病控制良好组($P < 0.01$),而糖尿病控制不良组明显高于糖尿病控制良好组($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 各组血清 PP-13、PLGF、SFRP5 和尿 mAlb 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PP-13(pg/mL)	PLGF(pg/mL)	SFRP5(ng/mL)	尿 mAlb(mg/L)
GDM 组	121	93.56±10.09	55.22±9.86	13.08±3.71	16.07±4.73
正常妊娠组	78	126.72±23.28	98.39±21.39	18.26±4.27	14.51±3.27
<i>t</i>		139.773	316.395	95.503	33.105
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 血清 PP-13、PLGF、SFRP5 和尿 mAlb 水平与 GDM 糖尿病控制程度的关系($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PP-13(pg/mL)	PLGF(pg/mL)	SFRP5(ng/mL)	尿 mAlb(mg/L)
糖尿病控制良好组	41	114.51±8.96	65.88±5.36	17.10±2.20	11.53±2.17
糖尿病控制不良组	45	90.27±8.35 ^a	53.78±4.11 ^a	12.36±1.51 ^a	17.23±1.83 ^a
高风险组	35	73.23±11.50 ^{ab}	44.60±5.59 ^{ab}	9.29±2.22 ^{ab}	19.87±5.25 ^{ab}
<i>F</i>		180.291	173.785	152.023	65.272
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与糖尿病控制良好组比较,^a $P < 0.01$;与糖尿病控制不良组比较,^b $P < 0.01$ 。

2.3 影响 GDM 妊娠结局的单因素分析 GDM 患者随访结果:发生胎儿生长受限 9 例、新生儿窒息 1 例、早产 15 例和胎儿宫内窘迫 3 例,纳入妊娠结局不良组(28 例),其余为妊娠结局良好组(93 例)。妊娠结局不良组的 HbA1c、FBG、尿 mAlb 水平明显高于妊娠结局良好组($P < 0.01$),而血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平明显低于妊娠结局良好组($P < 0.01$),而两组年龄、孕周、BMI 和孕次比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 影响 GDM 妊娠结局的多因素分析 将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入,根据是否发生不良妊娠结局进行二元 Logistic 回归分析,发现血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 是不良妊娠结局的保护因素($P < 0.05$),而尿 mAlb 是不良妊娠结局的危险因素

($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 临床指标与 GDM 患者妊娠结局关系的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

项目	妊娠结局良好组 (<i>n</i> =93)	妊娠结局不良组 (<i>n</i> =28)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	27.13±3.51	28.00±3.06	1.184	0.239
孕周(周)	25.81±1.27	26.07±1.44	0.938	0.350
BMI(kg/m ²)	20.44±1.67	19.96±1.58	1.356	0.178
孕次(次)	2.15±0.39	2.21±0.42	0.748	0.456
HbA1c(%)	5.42±1.09	6.66±1.04	3.234	0.002
FBG(mmol/L)	5.66±0.84	6.47±1.35	2.232	0.003
PP-13(pg/mL)	99.27±16.96	74.56±12.36	7.151	<0.001
PLGF(pg/mL)	58.07±9.10	45.78±5.42	8.830	<0.001
SFRP5(ng/mL)	14.09±3.50	9.74±2.09	8.097	<0.001
尿 mAlb(ng/L)	15.25±4.28	18.79±5.21	3.652	<0.001

表 4 影响 GDM 患者妊娠结局的多因素分析						
指标	β	标准差	Wald	P	OR	95%CI
HbA1c	0.750	0.441	2.893	0.089	2.117	0.892~5.025
FBG	0.567	0.375	2.290	0.130	1.764	0.846~3.678
PP-13	-0.092	0.032	8.026	0.005	0.912	0.856~0.972
PLGF	-0.161	0.062	6.806	0.009	0.851	0.754~0.961
SFRP5	-0.480	0.195	6.022	0.014	0.619	0.422~0.908
尿 mAlb	0.231	0.092	6.253	0.012	1.260	1.051~1.509

2.5 血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 检测诊断不良妊

表 5 血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 单项及联合检测在诊断不良妊娠结局中的效能					
项目	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
PP-13	93.03 pg/mL	98.4	66.7	0.874	0.801~0.927
PLGF	50.09 pg/mL	85.7	82.8	0.881	0.809~0.932
SFRP5	11.84 ng/mL	89.3	80.6	0.867	0.793~0.922
尿 mAlb	17.12 mg/L	75.0	73.1	0.735	0.647~0.811
PP-13+PLGF+SFRP5	—	96.4	90.3	0.964	0.913~0.989

注：—表示无数据。

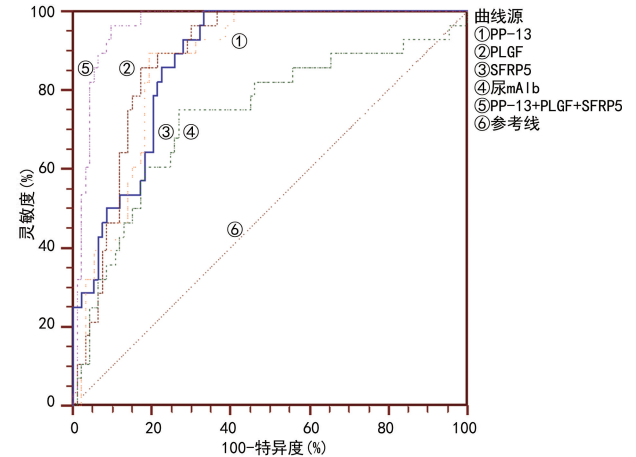


图 1 血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 检测诊断不良妊娠结局的 ROC 曲线

3 讨 论

GDM 患者在妊娠期发生糖脂代谢紊乱,导致机体对葡萄糖利用减少,脂肪氧化分解增加,从而引起自然流产、巨大儿、羊水过多和酮症等,严重威胁母婴的安全^[6]。妊娠结局与 GDM 具有密切联系,GDM 能够增加不良妊娠结局的发生率^[7]。因此,如何减少不良妊娠结局的发生,发掘对不良妊娠结局的预测因素是改善孕妇妊娠结局的关键。本研究单因素分析发现,妊娠结局不良组 GDM 患者的 HbA1c、FBG 和尿 mAlb 水平明显高于妊娠结局良好组($P<0.01$),而血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平明显低于妊娠结局良好组($P<0.01$),而两组年龄、孕周、BMI 和孕次差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析发现,血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 是不良妊娠

妊娠结局的效能 血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 检测诊断不良妊娠结局的效能明显高于尿 mAlb ($P<0.05$)。根据妊娠结局采用 Logistic 回归进行拟合,得方程 $Y=-0.08\times X_{PP-13}-0.17\times X_{PLGF}-0.47\times X_{SFRP5}+20.13$,获得联合检测指标,联合检测的灵敏度为 96.4%,特异度为 90.3%,曲线下面积(AUC)为 0.964,明显高于单项指标 PP-13 ($Z=3.083, P<0.01$)、PLGF ($Z=2.602, P<0.01$) 和 SFRP5 ($Z=3.569, P<0.01$),而 3 项指标之间的 AUC 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5、图 1。

结局的保护因素,而尿 mAlb 是不良妊娠结局的危险因素。尿液中的 mAlb 水平主要由肾小球基底膜的通透性和肾脏的血流动力学决定,GDM 能够引起肾小球滤过膜发生改变,导致对电荷的选择性丧失,滤过膜的通透性升高,尿液中 mAlb 水平升高^[8]。现有研究发现,尿液中 mAlb 水平与妊娠期高血压严重程度具有密切相关性,并且与妊娠期高血压患者不良妊娠结局具有密切关系^[9],而是否与 GDM 不良妊娠结局具有关系,仍不清楚。本研究显示,血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 检测对 GDM 患者不良妊娠结局的诊断效能显著高于尿 mAlb,故本研究评估了血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平检测对 GDM 患者不良妊娠结局的诊断效能。

PP-13 是一种妊娠相关蛋白,由胎盘滋养细胞分泌,影响胎儿和胎盘的微环境。PP-13 可以与半乳凝素结合,在细胞增殖、炎症、免疫反应方面具有重要作用,在 GDM 的病理生理过程中也具有重要作用^[10]。PP-13 可以通过抗炎作用,从而调节免疫系统,而 PP-13 水平下调,导致妊娠期间发生胎盘炎症,从而影响 GDM 的发生、发展^[11]。本研究显示,GDM 组血清 PP-13 水平明显低于正常妊娠组,并且随着血糖控制程度的改善而升高,与文献^[12]报道血清 PP-13 水平与 GDM 具有密切联系一致。这说明血清 PP-13 水平是反映 GDM 血糖控制程度的重要指标。本研究显示,血清 PP-13 水平在妊娠结局不良组明显低于妊娠结局良好组,并且发现当血清 PP-13 水平低于截断值时,诊断不良妊娠结局的灵敏度为 98.4%,特异度为

66.7%, AUC 为 0.874, 说明血清 PP-13 水平对 GDM 患者不良妊娠结局具有较高的诊断效能。与文献[13]报道在妊娠并发症的研究中发现不良妊娠结局患者 PP-13 水平明显降低的结果一致, PP-13 是不良妊娠结局的独立保护因素, 对不良妊娠结局具有一定的诊断价值。

PLGF 是血管内皮生长因子成员, 参与滋养细胞的增殖和分化, 对胎盘血管的形成具有重要作用^[14]。血清 PLGF 是能够反映孕妇体内的胎儿发育情况的指标之一, PLGF 水平下降能够影响胎盘的正常功能和血流动力学, 导致母体对胎儿的营养物质供应减少或者出现中断, 严重者可引起胎儿早产、窒息, 甚至死亡^[15]。因此, 血清 PLGF 水平下降可能是导致不良妊娠结局的重要因素。本研究显示, GDM 组血清 PLGF 水平明显低于正常妊娠组, 并且随着 GDM 血糖控制程度的改善而升高, 同时还发现妊娠结局不良组血清 PLGF 水平明显低于妊娠结局良好组, 说明血清 PLGF 水平与 GDM 患者血糖控制程度有关, 是不良妊娠结局的保护因素。血清 PLGF 水平低于截断值时, 对 GDM 患者不良妊娠结局具有较高的诊断效能, 其灵敏度为 85.7%, 特异度为 82.8%, AUC 为 0.881, 与文献[16]报道血清 PLGF 水平下降与 GDM 发生不良妊娠结局具有相关性的结果一致。

SFRP5 是来源于脂肪的细胞因子, 对糖代谢具有调节作用, 与胰岛素抵抗具有密切关系。其调节血糖的机制是 SFRP5 水平下降通过激活 JNK 信号通路的活化, 激活炎症反应, 其对胰岛素的分泌具有抑制作用, 从而影响妊娠结局^[17]。现有研究证实 SFRP5 能够刺激 β 细胞的增殖, 降低机体的血糖水平^[18]。本研究显示, GDM 组血清 SFRP5 水平明显低于正常妊娠组, 并且随着 GDM 患者血糖控制程度的改善而升高, 说明血清 SFRP5 与 GDM 的发生、发展具有一定的联系, 与文献[19]报道的结果一致。本研究显示, 血清 SFRP5 水平在妊娠结局不良组明显低于妊娠结局良好组, 并且发现当血清 SFRP5 水平低于截断值时, 诊断 GDM 患者发生不良妊娠结局的灵敏度为 89.3%, 特异度为 80.6%, AUC 为 0.867, 说明血清 SFRP5 具有较高的诊断价值。本研究发现, PP-13、PLGF 和 SFRP5 联合检测对 GDM 不良妊娠结局具有更高的诊断效能, 其灵敏度为 96.4%, 特异度为 90.3%, 并且 AUC 为 0.964, 明显高于单项指标检测, 说明 3 项指标之间存在某种互补性, 其具体机制仍需要进一步研究。

综上所述, 血清 PP-13、PLGF 和 SFRP5 水平与 GDM 患者糖尿病控制程度具有一定的联系, 联合检测有助于提高对 GDM 患者不良妊娠结局的诊断效能。

参考文献

- [1] GAO C, SUN X, LU L, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in China's mainland: a systematic review and meta-analysis[J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(1): 154-162.
- [2] RASMUSSEN L, POULSEN C W, KAMPMANN U, et al. Diet and healthy lifestyle in the management of gestational diabetes mellitus[J]. Nutrients, 2020, 12(10): 3050-3057.
- [3] UNVERDORFEN L, HUTTENBRENNER R, KNABL J, et al. Galectin-13/PP-13 expression in term placentas of gestational diabetes mellitus pregnancies[J]. Placenta, 2015, 36(2): 191-198.
- [4] NUZZO A M, GIUFFRIDA D, MORETTI L, et al. Placental and maternal sFlt1/PlGF expression in gestational diabetes mellitus[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 2312-2318.
- [5] OZTAS E, OZLER S, ERSOY E, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus by first trimester serum secreted frizzled-related protein-5 levels[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(9): 1515-1519.
- [6] JUAN J, YANG H. Prevalence, prevention, and lifestyle intervention of gestational diabetes mellitus in China[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(24): 9517.
- [7] DALFRA M G, BURLINA S, DEL V G, et al. Genetics and epigenetics: new insight on gestational diabetes mellitus[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 602477.
- [8] JIN H. Increased levels of glycosylated hemoglobin, microalbuminuria and serum cystatin C predict adverse outcomes in high-risk pregnancies with gestational diabetes mellitus[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(2): 1281-1287.
- [9] 倪振旺, 沙晗. 血清 Cys-C、 β 2-MG 结合 mALB 检测与妊娠期高血压疾病不良结局相关性研究[J]. 菏泽医学专科学校学报, 2020, 32(1): 5-7.
- [10] ZHAO B, HAN X, MENG Q, et al. Early second trimester maternal serum markers in the prediction of gestational diabetes mellitus[J]. J Diabetes Investig, 2018, 9(4): 967-974.
- [11] TENENBAUM-GAVISH K, SHARABI-NOV A, BINY-AMIN D, et al. First trimester biomarkers for prediction of gestational diabetes mellitus[J]. Placenta, 2020, 101: 80-89.
- [12] 危丽华, 张新, 封伟, 等. 孕妇血清 PAPP-A、PP-13、 β -HCG 水平与妊娠期糖尿病、子痫前期的相关性临床研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(7): 833-836.
- [13] UNVERDORFEN L, HUETTENBRENNER R, KNABL J, et al. Galectin-13/PP-13 expression in term placentas of gestational diabetes mellitus pregnancies[J]. Placenta, 2015, 36(2): 191-198.
- [14] TENENBAUM-GAVISH K, SHARABI-NOV A, BINY-AMIN D, et al. First trimester biomarkers for prediction of gestational diabetes mellitus[J]. Placenta, 2020, 101(1): 80-89.

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.007

ADAM33 基因 T2 位点多态性与支气管哮喘易感性的关联研究*

常永莉,张莉媛[△],王惠琴,王 冰,陈方园,李天浩

陕西中医药大学第二附属医院,陕西咸阳 712000

摘 要:**目的** 研究解整合素-金属蛋白酶 33(ADAM33)基因 T2 位点多态性与支气管哮喘易感性的关联性。**方法** 选取 2019 年 12 月至 2020 年 12 月在该院就诊并接受治疗的支气管哮喘患者 120 例作为研究组,选择同期在该院体检的健康者 120 例作为对照组,采用等位基因特异性聚合酶链反应技术及 DNA 测序方法检测两组 ADAM33 基因 T2 位点多态性。**结果** 研究组和对照组 ADAM33 基因 T2 位点 3 种基因型均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P>0.05$)。研究组与对照组 ADAM33 基因 T2 位点基因型(AA、AG、GG)频率比较,差异均有统计学意义($\chi^2=7.001, P<0.05$)。ADAM33 基因 T2 位点等位基因中,研究组 A 等位基因频率(15.42%)低于对照组(23.75%),差异有统计学意义($P<0.05$)。ADAM33 基因 T2 位点 A 等位基因频率增加可降低支气管哮喘患病风险($OR=0.875, P<0.05$)。与中度支气管哮喘患者相比,危重、重度支气管哮喘患者 ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型频率差异无统计学意义($P>0.05$),中度、重度、危重支气管哮喘患者 ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型频率高于轻度支气管哮喘患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型频率增加是影响支气管哮喘严重程度的高危因素($P<0.05$)。**结论** 支气管哮喘与 ADAM33 基因位点多态性存在关联,ADAM33 基因 T2 位点与支气管哮喘易感性有关,ADAM33 基因 T2 位点 A 等位基因频率增加可降低支气管哮喘的患病风险,ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型频率增加是影响支气管哮喘严重程度的高危因素。

关键词:解整合素-金属蛋白酶 33; T2 位点; 多态性; 支气管哮喘; 易感性; 等位基因特异性聚合酶链反应

中图法分类号:R725.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)01-0027-05

Study of association between T2 locus polymorphism of ADAM33 gene and susceptibility to bronchial asthma*

CHANG Yongli, ZHANG Liyuan[△], WANG Huiqin, WANG Bing, CHEN Fangyuan, LI Tianhao

Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China

Abstract: Objective To study the association between the T2 locus polymorphism of A distintegrin and metalloproteinase 33 (ADAM33) gene and the susceptibility to bronchial asthma. **Methods** One hundred and twenty patients with bronchial asthma treated in this hospital from December 2019 to December 2020 were selected as the study group, and 120 healthy people undergoing physical examination in this hospital during the same period were selected as the control group. The allele specific polymerase chain reaction and DNA sequencing were used to detect the T2 locus polymorphism of ADAM33 gene in the two groups. **Results** The three genotypes of ADAM33 gene T2 locus in the study group and control group conformed to the Hardy-Weinberg equilibrium law($P>0.05$). The frequencies of ADAM33 gene T2 locus genotypes (AA, Ag, GG) had statistical difference between the study group and control group ($\chi^2=7.001, P<0.05$). Among the alleles at T2 locus of ADAM33 gene, the frequency of A allele in the study group (15.42%) was lower than that in the control group (23.75%), and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The decreasing of A allele in the T2 locus of ADAM33 gene could increase the risk of suffering from bronchial asthma ($OR=0.875, P<0.05$). Compared with the patients with moderate bronchial asthma, the AG genotype frequency at T2 locus of ADAM33 gene in the patients with critical, severe bronchial asthma had no statistical difference ($P>0.05$). The frequency of AG genotype frequency at T2 locus of ADAM33 gene in the patients with moderate, severe and critical bronchial asthma was higher than that in the patients with mild bronchial asthma, and the differ-

* 基金项目:陕西中医药大学第二附属医院学科创新团队项目(2020XKTD-C04)。

作者简介:常永莉,女,副主任医师,主要从事呼吸系统疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail:491880361@qq.com。

ences were statistically significant ($P < 0.05$). The AG genotype frequency increase at T2 locus of ADAM33 gene was a high risk factor affecting the severity of bronchial asthma ($P < 0.05$). **Conclusion** Bronchial asthma has the correlation with the ADAM33 gene locus polymorphism. The T2 locus of ADAM33 gene is associated with the susceptibility to bronchial asthma. The A allele frequency increase at T2 locus of ADAM33 gene could decrease the risk of bronchial asthma. The AG genotype frequency increase at T2 locus of ADAM33 gene is a high risk factor affecting the severity of bronchial asthma.

Key words: A distintegrin and metalloproteinase 33; T2 locus; polymorphism; bronchial asthma; susceptibility; allele specific polymerase chain reaction

支气管哮喘是临床常见呼吸系统疾病,呈家族聚集性,多种细胞及细胞组分参与发病,与多基因遗传有关。有资料显示,全球约有 3 亿人患有支气管哮喘,在我国有超过 3 000 万人患有支气管哮喘,该病发病率较高,严重影响患者生命质量^[1-2]。支气管哮喘的病因尚不明确,多认为环境暴露、遗传易感性相互作用决定着该病的发生和发展;环境因素是导致支气管哮喘发生及发展的重要因素,患者健康状况、精神心理状态、免疫状态、遗传因素等是影响易感性的重要因素,也是支气管哮喘发生、发展的主观条件^[3-4]。许多研究者致力于支气管哮喘的遗传病因学研究,并试图证明支气管哮喘的易感基因,由此帮助人们了解支气管哮喘的病理过程。解整合素-金属蛋白酶 33 (ADAM33)是膜锚定蛋白,参与细胞-基质、细胞-细胞相互作用的各种生物过程,ADAM33 基因单核苷酸多态性是近年研究热点。有研究探讨了支气管哮喘易感性、病情严重程度等与 ADAM33 基因单核苷酸多态性的关系,然而所得结果不尽相同,存在一定差异^[5-6],故本研究旨在探讨 ADAM33 基因 T2 位点多态性与支气管哮喘易感性的关联性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 12 月至 2020 年 12 月在本院就诊并接受治疗的支气管哮喘患者 120 例作为研究对象,纳入研究组。患者年龄 20~60 岁、平均(38.62 ± 5.51)岁,男 61 例、女 59 例。纳入标准:(1)支气管哮喘诊断符合《支气管哮喘防治指南》(2016 版)^[7]标准,处于急性发作期;(2)年龄 >18 岁;(3)临床病历资料及随访资料完整。排除标准:(1)合并肝、心、肾等脏器病变及血液系统等疾病者;(2)合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、呼吸系统疾病者;(3)有血液系统疾病既往史者;(4)精神障碍无法正常沟通者。对纳入的患者进行病情分级后分组:轻度为步行、上楼时气短,可平卧,讲话可连续成句,呼吸频率轻度增加,呼吸末期有哮鸣音;中度为稍活动后出现气短,喜坐位,讲话以单词为主,时有焦虑或烦躁情绪,出汗,呼吸频率增加,可有辅助呼吸肌活动及三凹征,哮鸣音响亮、弥漫;重度为休息时出现气短,端坐呼吸,讲话以单字为主,常有焦虑、烦躁情绪,大汗淋漓,呼吸

频率超过 30 次/分,常有辅助呼吸肌活动及三凹征,哮鸣音响亮、弥漫;危重为不能讲话,意识模糊或嗜睡,胸腹矛盾运动,哮鸣音减弱乃至无。以上判断标准只需符合某一程度的某项指标即可分级,无须满足全部指标。将研究组分为轻度组(33 例),中度组(22 例),重度组(34 例),危重组(31)例。选取同期在本院体检的健康人群 120 例为对照组,年龄 20~59 岁、平均(38.53 ± 5.41)岁,男 62 例、女 58 例。对照组研究对象无长期慢性咳嗽、呼吸困难、气喘等哮喘类症状及病史,无个人过敏疾病史及过敏反应家族史。两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有研究对象均同意本研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 抽取两组研究对象肘静脉血 5 mL,加入乙二胺四乙酸二钠进行抗凝,将标本放于一 80 °C 冰箱保存。

1.2.2 基因组 DNA 提取 将标本取出,常温下放置 1~2 h 融解,取标本 300 μ L,加入细胞裂解液 450 μ L,封闭后用力震荡,充分混合后采用离心机(济南好来宝医疗器材有限公司,TGL-16M)以 8 000 r/min 离心 3 min,取细胞核沉淀物,加入缓解液 GS 200 μ L,震荡至完全结合。样品中加入蛋白酶 K 溶液 15 μ L,采用涡旋机(广州思硕机电设备有限公司,OX-0.66/8)涡旋 6 s,加入缓冲液 GB 15 μ L,摇晃充分后,放入 65 °C 水浴锅(北京京创泰宁伟业科技发展有限公司,DZKW-A)恒温 5 min,充分摇晃至溶液变清亮。加入 70%乙醇溶液 200 μ L,充分摇晃至出现沉淀物,将沉淀物放置于离心管,8 000 r/min 离心 1 min,倒弃溶液,加入缓冲液 GD 500 μ L,8 000 r/min 离心 1 min,倒弃溶液,加入漂洗液 PW 650 μ L,8 000 r/min 离心 1 min,倒弃溶液,再加入漂洗液 PW 500 μ L,8 000 r/min 离心 1 min,倒弃溶液,再 8 000 r/min 离心 3 min,倒弃溶液。于室温倒置离心管于滤纸上,晾干沉淀物,加入洗脱缓解液 300 μ L,轻微震荡,放置于 37 °C 恒温水浴锅 12 h,收集溶液,采用基因组 DNA 提取试剂盒(北京索莱宝生物科技有限公

司)提取基因组 DNA。

1.2.3 等位基因特异性聚合酶链反应(PCR) PCR 反应体系 20.0 μL :提取基因组 DNA 1.0 μL ,上、下游引物共 0.32 μL ,2.5 mmol/L dNTP 1.6 μL ,TaqDNA 聚合酶(TaKaRa 公司)0.1 μL ,10 $\times$ Buffer 2.0 μL ,二甲基亚砷 1.0 μL ,荧光染料 Rox 0.2 μL ,荧光染料 SYBR 0.2 μL ,超纯净水 13.18 μL ,氯化镁(MgCl_2) 0.4 μL 。反应条件:变性,温度 95 $^{\circ}\text{C}$,时间 3 s;退火,温度 95 $^{\circ}\text{C}$,时间 15 s;延伸,温度 60 $^{\circ}\text{C}$,时间 45 s,35 个循环;终末延伸,温度 72 $^{\circ}\text{C}$,时间 10 min。PCR 产物扩增选择德国 Eppendorf 公司的实时荧光定量 PCR 系统,PCR 产物长度为 211 bp。上游引物:5'-CCCCAAGAAACTCAGTAAACG-3';下游引物:5'-GAGAAATGGTGGAGGGTAAAT-3'。采用限制性内切酶 NaR1 进行 T2 位点检测,总体系为 20.0 μL ,其中 10 $\times$ Buffer 2.0 μL ,去离子水 7.0 μL ,限制性内切酶 1.0 μL ,成功扩增的 PCR 产物 10.0 μL 。放置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱过夜,逐一滴入 2.5%琼脂糖凝胶梳孔,于电压槽 80 W 电压下进行电泳 30 min,于凝胶成像仪保存后进行图片分析。

1.2.4 DNA 序列测定 采用遗传分析仪(北京中盾安民分析技术有限公司,GA118-16A)对扩增好的 PCR 产物进行测序,并采用 NCBI 的 BLAST 软件与数据库进行同源性分析,验证正确性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理和分析。计数资料以例数或率表示,Hardy-Weinberg 平衡定律检验、等位基因频率和组间基因型频率的比较采用 χ^2 检验,ADAM33 基因 T2 位点等位基因分布与支气管哮喘患病之间的关联、哮喘患者严重程度与其 T2 位点多态性的关系采用 Logistic 回归进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 ADAM33 基因 T2 位点 Hardy-Weinberg 平衡定律检验 采用 Hardy-Weinberg 平衡定律检验公式 $\chi^2=(O-C)^2/C$ 计算 ADAM33 基因 T2 位点 3 种基因型(AA、AG、GG) χ^2 值,发现研究组和对照组 ADAM33 基因 T2 位点均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组 ADAM33 基因 T2 位点基因型频率比较 研究组与对照组 ADAM33 基因 T2 位点基因型(AA、AG、GG) 频率比较,差异均有统计学意义($\chi^2=7.001,P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组 ADAM33 基因 T2 位点等位基因频率分布比较 ADAM33 基因 T2 位点等位基因频率分布比较中,研究组 A 等位基因频率(15.42%)低于对照组(23.75%),差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic 回归分析结果提示,ADAM33 基因 T2 位点 A 等位基

因频率降低可提升支气管哮喘患病风险($OR=0.875;95\%CI:0.758\sim0.920$,范围包括 1, $P>0.05$)。见表 3。

表 1 两组 ADAM33 基因 T2 位点 Hardy-Weinberg 平衡定律的检验

组别	<i>n</i>	基因型	观察数(<i>n</i>)	期望数(<i>n</i>)	χ^2	<i>P</i>
研究组	120	AA	1	2.11	3.451	>0.05
		AG	35	45.01		
		GG	84	85.15		
对照组	120	AA	8	7.89	3.142	>0.05
		AG	41	41.32		
		GG	71	71.24		

表 2 两组 ADAM33 基因 T2 位点基因型频率比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	T2 位点基因型		
		AA	AG	GG
研究组	120	1(0.83)	35(29.17)	84(70.00)
对照组	120	8(6.67)	41(34.17)	71(59.16)

表 3 两组 ADAM33 基因 T2 位点等位基因频率分布[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	T2 等位基因		χ^2	<i>P</i>
		A	G		
研究组	120	37(15.42)	203(84.58)	4.482	0.034
对照组	120	57(23.75)	183(76.25)		

2.4 支气管哮喘患者严重程度与 ADAM33 基因 T2 位点多态性的关系 轻度组患者 ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型频率(9.09%)低于中度组患者(36.36%)、重度组患者(32.35%)、危重组患者(41.94%),差异有统计学意义($\chi^2=6.136、5.482、9.197,P<0.05$);中度组患者 ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型频率与重度组患者、危重组患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型频率增加是影响支气管哮喘严重程度的高危因素($OR=1.581;95\%CI:1.118\sim1.453;P<0.05$)。见表 4、5。

表 4 支气管哮喘患者严重程度与 ADAM33 基因 T2 位点多态性的关系(*n*)

T2 基因型	危重组 (<i>n</i> =31)	重度组 (<i>n</i> =34)	中度组 (<i>n</i> =22)	轻度组 (<i>n</i> =33)
AA	0	0	0	1
AG	13	11	8	3
GG	18	23	14	29

表 5 影响支气管哮喘严重程度的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
AA	-0.211	0.115	5.640	0.058	0.810	0.503~0.861
AG	0.458	0.085	8.524	0.004	1.581	1.118~1.742
GG	0.235	0.124	7.824	0.095	1.105	0.873~1.463

3 讨 论

支气管哮喘是由环境因素及遗传因素共同作用引起的气道慢性炎症。近年来,我国支气管哮喘发病率逐年增加,给患者、家属及社会带来沉重负担。大多数支气管哮喘患者经过吸入激素、支气管扩张剂等药物进行规范、足疗程的治疗可完全控制病情,但仍然有部分支气管哮喘患者病情难以控制,且病情迁延难愈,易复发。因此,研究支气管哮喘发病机制对该病的临床诊断及治疗具有重要意义^[8-10]。当环境因素损伤正常气道时,气道会启动组织修复及炎症反应,然而,对支气管哮喘而言,患者对气道损伤的敏感度降低,支气管组织修复的效率较低,修复进程较慢,这加重了支气管哮喘患者气道炎性反应,以及促进了气道重构^[11]。气道、血管和上皮平滑肌纤维增生,上皮基底膜纤维化,气道气流受限是支气管哮喘患者常见的病理学改变,由此产生气道重塑和不可逆性狭窄^[12-13]。支气管哮喘还受多基因遗传的影响,研究发现支气管哮喘的发生及发展与多种易感基因密切相关^[14]。

近年发现的支气管哮喘易感基因为 ADAM33 基因,ADAM33 丰富地表达于间质细胞及平滑肌细胞,较少表达于上皮细胞。ADAM33 基因位于 20 号染色体短臂(20p13),包含 21 个内含子和 22 个外显子,跨度为 14 kb,ADAM33 中包含 813 个氨基酸,通过内肽酶切割为成熟蛋白。ADAM33 前体蛋白含有细胞内糖蛋白结构域、跨膜结构域、解整合素结构域、金属蛋白酶结构域等保守的结构域,通过这些结构域在信号传导、细胞融合、金属蛋白酶活性调控等方面起重要作用。研究表明,支气管哮喘患者肺功能下降及气道高反应性与 ADAM33 蛋白水解酶活性提升相关,ADAM33 蛋白水解酶参与气道重塑和不可逆性狭窄等病理过程^[15-17]。支气管哮喘主要是由于气道气流受阻、气道平滑肌纤维增生等,导致气道重塑和不可逆性狭窄,而 ADAM33 mRNA 在支气管平滑肌细胞、肌纤维母细胞、成纤维细胞中呈高表达状态,提示支气管哮喘患者气道重塑和不可逆性狭窄很可能与 ADAM33 基因有关^[18]。PUXEDDU 等^[19]发现,ADAM33 基因可促进血管生成,ADAM33 基因是组织重塑基因,与气道重塑有关。

研究显示,ADAM33 基因的单核苷酸多态性与

支气管哮喘的遗传易感性有关,T2 位点位于第 20 个外显子,第 744 个氨基酸由脯氨酸变为丝氨酸,碱基改变是由 A 替代 G,单核苷酸多态性存在连锁不平衡,ADAM33 基因中的哪个单核苷酸多态性在支气管哮喘中起主导作用难以确定^[20-22]。本研究对研究组和对照组 ADAM33 基因 T2 位点 3 种基因型进行 Hardy-Weinberg 平衡定律检验,结果均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P>0.05$),说明两组试验对象有很好的均衡性。研究组与对照组 ADAM33 基因 T2 位点基因型(AA、AG、GG)频率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明 ADAM33 基因 T2 位点与支气管哮喘易感性有关。

JONGEPIER 等^[23]随访支气管哮喘患者 20 年,分析 ADAM33 基因的 9 种单核苷酸多态性对患者肺功能的影响,发现 ADAM33 基因不仅与支气管哮喘易感性有关,还与支气管哮喘患者疾病严重程度密切相关。本研究对危重、重度、中度、轻度支气管哮喘患者进行 ADAM33 基因 T2 位点基因型频率分析,结果显示,中度、重度、危重支气管哮喘患者 ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型频率高于轻度支气管哮喘患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示 ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型频率增加是影响支气管哮喘严重程度的高危因素($P<0.05$)。ADAM33 基因 T2 位点等位基因中,研究组 A 等位基因频率(15.42%)低于对照组(23.75%),差异有统计学意义($P<0.05$),提示 ADAM33 基因 T2 位点 A 等位基因频率增加可降低支气管哮喘患病风险($OR=0.875, P<0.05$)。李晓等^[24]对重度、中度、轻度支气管哮喘患者进行 ADAM33 基因 T2 位点基因型频率及基因分布分析,发现 T2 位点等位基因中,支气管哮喘患者 A 等位基因频率高于健康人群,重度和中度支气管哮喘患者 AG 基因型频率均高于轻度支气管哮喘患者,得出罹患支气管哮喘的高危因素是 A 等位基因频率增加,影响支气管哮喘严重程度的高危因素是 AG 基因型增加,与本研究结果有所不同。

综上所述,支气管哮喘与 ADAM33 基因位点多态性存在关联:ADAM33 基因 T2 位点与支气管哮喘易感性有关,ADAM33 基因 T2 位点 A 等位基因频率增加可降低支气管哮喘的患病风险,ADAM33 基因 T2 位点 AG 基因型是影响支气管哮喘严重程度的高危因素。今后研究可选择更多位点探讨 ADAM33 基因单核苷酸多态性与支气管哮喘的关联,探讨其在支气管哮喘中的发病机制。

参考文献

[1] 刘朝晖,周海燕. MiR-192-5p 在支气管哮喘气道炎症中的作用[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(16):2135-2138.

- [2] 胡昕,夏宇,齐曼古力·吾守尔,等. ADAM33 基因单核苷酸多态性与哮喘易感性关系的 Meta 分析[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(8): 975-979.
- [3] 马兰红,白玲,李奇凤. 解整合素-金属蛋白酶 33 基因多态性与儿童支气管哮喘易感性及血浆炎症因子水平的关系[J]. 广西医学, 2021, 43(1): 22-26.
- [4] 叶涵. ADAM33 基因 T2、S2 位点单核苷酸多态性与哮喘的相关性研究[D]. 广州:南方医科大学, 2009.
- [5] YANG P J, HOU M F, TSAI E M, et al. Breast cancer is associated with methylation and expression of the a disintegrin and metalloproteinase domain 33 (ADAM33) gene affected by endocrine-disrupting chemicals [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(5): 2766-2777.
- [6] NING X, ZHANG Y, WU H, et al. Genetic association of ADAM33 polymorphisms with childhood asthma in Chinese Han population: a case-control study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(42): 1-4.
- [7] 中华医学会呼吸病分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697.
- [8] 程培培,周启立,任磊,等. 支气管哮喘患儿血清 25 羟维生素 D3 水平变化及补充维生素 D 治疗对患儿发病、预后的影响研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(3): 323-326.
- [9] 张栋,周俊强,郭翠翠. 硫酸特布他林联合孟鲁司特钠治疗小儿支气管哮喘急性发作合并支气管肺炎的临床研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2021, 42(2): 102-105.
- [10] BRANCHETT W J, STLTING H, OLIVER R A, et al. A T cell-myeloid IL-10 axis regulates pathogenic IFN- γ -dependent immunity in a mouse model of type 2-low asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(2): 666-678.
- [11] 赵雅婷,张焕萍. 痰嗜酸粒细胞在支气管哮喘气道炎症中作用的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(10): 1889-1893.
- [12] 吴永红,于集虹,左蕾. 沙美特罗替卡松吸入剂对支气管哮喘气道重构指标的干预作用[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2018, 11(6): 697-702.
- [13] 王涛,马义磊,周进. 沙美特罗替卡松吸入剂联合噻托溴铵粉吸入剂对哮喘患者炎症因子及免疫功能的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2021, 31(2): 125-128.
- [14] HAN Y, JIA Q, JAHANI P S, et al. Genome-wide analysis highlights contribution of immune system pathways to the genetic architecture of asthma [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1776.
- [15] KOZLIK P, ZUK J, BARTYZEL S, et al. The relationship of airway structural changes to blood and bronchoalveolar lavage biomarkers, and lung function abnormalities in asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2020, 50(1): 15-28.
- [16] 邵路,贾艳云. ADAM33 基因多态性对慢性阻塞性肺疾病肺功能影响的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(4): 420-423.
- [17] 段翼远. ADAM33 表达调控对气道平滑肌力学行为影响及其机理研究[D]. 重庆:重庆大学, 2016.
- [18] VAN EERDEWEGH P, LITTLE R D, DUPUIS J, et al. Association of the Adam33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness [J]. *Nature*, 2002, 418(6896): 426-430.
- [19] PUXEDDU I, PANG Y Y, HARVEY A, et al. The soluble form of a disintegrin and metalloprotease 33 promotes angiogenesis: implications for airway remodeling in asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(6): 1400-1406.
- [20] LI W, LIANG R, HUANG H, et al. Effects of IFN- γ on cell growth and the expression of ADAM33 gene in human embryonic lung Mrc-5 fibroblasts in vitro [J]. *J Asthma*, 2018, 55(1): 15-25.
- [21] 姜婷,严晓伟,王建荣. 乌鲁木齐地区汉族支气管哮喘儿童 ADAM33 基因 S2 位点与 TGF- β 1、ERK 水平相关性分析[J]. 中国医药导报, 2021, 18(12): 33-36.
- [22] 迟翔宇,肖伟,王学群,等. ADAM33 基因多态性与支气管哮喘易感性的研究[J/CD]. 中华哮喘杂志(电子版), 2012, 6(1): 12-16.
- [23] JONGEPIER H, BOEZEN H M, DIJKSTRA A, et al. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2004, 34(5): 757-760.
- [24] 李晓,张磊,汤昱,等. 从 ADAM33 基因 T2 位点多态性分析小儿支气管哮喘易感性及其严重程度的关系[J]. 中国中西医结合儿科学, 2021, 13(1): 33-35.

(收稿日期:2022-02-23 修回日期:2022-08-08)

(上接第 26 页)

- [15] GORKEM U, TOGRUL C, ARSLAN E. Relationship between elevated serum level of placental growth factor and status of gestational diabetes mellitus [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33(24): 4159-4163.
- [16] 高翠玲,陈井丽. 维生素 D 和 PLGF 在妊娠期糖尿病患者中的表达及对妊娠结局及新生儿的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(4): 496-499.
- [17] 鞠佳桂,易敏. 分泌型卷曲相关蛋白 5、长链非编码 RNA 人肺腺癌转移相关转录本、脂肪因子网膜蛋白-1 在妊娠糖尿病患者中的表达及其对妊娠结局的预测价值[J]. 中国性科学, 2021, 30(11): 96-99.
- [18] 刘晓丽,丁亚星,刘晓方. 血清分泌型卷曲相关蛋白 5 与妊娠糖尿病的相关性[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2021, 33(1): 63-65.
- [19] 李少华,何珏,徐妍. 血清 PGRN、CTRP3 和 SFRP-5 对妊娠期糖尿病患者肾损伤的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(2): 196-199.

(收稿日期:2022-05-25 修回日期:2022-09-18)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.008

异型淋巴细胞、EB 病毒及 TLR7 联合检测在儿童传染性单核细胞增多症中的诊断价值

林 珊, 郭三平, 江心怡, 莫红梅[△]

深圳市罗湖医院集团医学检验中心, 广东深圳 518000

摘 要:目的 探讨异型淋巴细胞、EB 病毒(EBV)及 Toll 样受体 7(TLR7)联合检测在儿童传染性单核细胞增多症(IM)中的诊断价值。方法 选择 2020 年 1 月至 2021 年 10 月来该院就诊的 IM 患儿 119 例作为 IM 组,选择同期来该院体检的健康儿童 50 例作为对照组。比较 IM 组与对照组的外周血细胞形态学检测结果、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 表达水平,比较不同 EBV-DNA 载量 IM 患儿的外周血细胞形态学检测结果、TLR7 mRNA 表达水平,分析外周血细胞形态学检测结果、TLR7 mRNA 表达水平与 EBV-DNA 载量的相关性,以及 3 项指标对 IM 的诊断价值。结果 IM 组的淋巴细胞计数、异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 表达水平均高于对照组($P < 0.05$);不同 EBV-DNA 载量患儿的淋巴细胞计数比较差异无统计学意义($P > 0.05$),而高载量患儿的异型淋巴细胞比值及 TLR7 mRNA 表达水平高于低载量患儿($P < 0.05$);淋巴细胞计数与 EBV-DNA 载量无明显相关性($P > 0.05$),异型淋巴细胞比值及 TLR7 mRNA 表达水平与 EBV-DNA 载量呈正相关($P < 0.05$);受试者工作特征曲线分析发现,3 项指标联合诊断 IM 的曲线下面积为 0.952,高于单一的异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 的 0.863、0.878、0.792。结论 异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 表达水平联合检测能提高对 IM 的诊断效能,减少误诊的发生。

关键词:传染性单核细胞增多症; 血细胞形态学; EB 病毒; Toll 样受体 7; 诊断价值

中图分类号:R512.7;R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)01-0032-05

Diagnostic value of heterotype lymphocytes, EB virus and TLR7 combined detection in childhood infectious mononucleosis

LIN Shan, GUO Sanping, JIANG Xinyi, MO Hongmei[△]

Medical Laboratory Center, Shenzhen Luohu Hospital Group, Shenzhen, Guangdong 518000, China

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of heterotype lymphocytes, EB virus (EBV) and Toll-like receptor 7 (TLR7) combined detection in childhood infectious mononucleosis (IM). **Methods** A total of 119 children patients with IM treated in this hospital from January 2020 to October 2021 were selected as the IM group, and contemporaneous 50 healthy children undergoing physical examination served as the control group. The morphologic results of peripheral blood cells, EBV-DNA load and TLR7 mRNA expression level were compared between the IM group and control group. The detection results of peripheral blood cell morphology and TLR7 mRNA expression level were compared among the IM children with different EBV-DNA load. The correlation between peripheral blood cell morphologic detection results, TLR7 mRNA expression level and EBV-DNA load, and their diagnostic value for IM were analyzed. **Results** The lymphocytes count, heterotype lymphocytes ratio, EBV-DNA load and expression level of TLR7 mRNA in the IM group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in count of lymphocytes among different EBV-DNA load children patients ($P > 0.05$). The ratio of heterotype lymphocytes and expression level of TLR7 mRNA in the high-load children patients were higher than those in the low load children patients ($P < 0.05$). The lymphocytes count was not significantly correlated with EBV-DNA load ($P > 0.05$), but ratio of heterotype lymphocytes and expression level of TLR7 mRNA were positively correlated with EBV-DNA load ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that area under the curve (AUC) of 3-indicator combined detection in diagnosing IM was 0.952, which was greater than that of heterotype lymphocytes, EBV-DNA load and TLR7 mRNA expression level alone (0.863, 0.878, 0.792). **Conclusion** The combined detection of heterotype lymphocytes ratio, EBV-DNA load and TLR7 mRNA level could improve the diagnostic efficiency for IM, and reduce the misdiagnosis occurrence.

Key words:infectious mononucleosis; blood cell morphology; EB virus; Toll-like receptor 7; diagnostic value

传染性单核细胞增多症(IM)是常见急性传染病,主要是由于EB病毒(EBV)感染造成的,儿童为高发人群,导致发热、咽峡炎、淋巴结肿大等^[1]。该病病程具有自限性,一般预后良好,但是其临床表现变化多样,且涉及多个系统,早期易误诊或漏诊,若治疗不及时易导致继发其他恶性疾病或严重并发症^[2]。近年的免疫学研究显示,EBV能逃避免疫系统识别,成功侵入B淋巴细胞,造成外周血淋巴细胞计数及形态的改变,因此血细胞形态学检测对临床诊治IM具有重要意义^[3]。随着生物学技术发展,EBV-DNA检测也被用于IM的诊断,其负荷量能够反映EBV复制水平,具有较高的特异性^[4]。Toll样受体(TLR)是一种模式识别受体,在EBV感染早期能够识别病毒蛋白,在机体免疫应答中发挥一定作用,TLR7还可识别单链RNA病毒,诱导抗病毒反应或炎性反应^[5]。基于此,本研究对IM患儿外周血细胞形态学检测结果、TLR7 mRNA及EBV-DNA水平进行分析,探讨3项指标联合检测在IM中的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2020年1月至2021年10月来本院就诊的IM患儿119例作为IM组,纳入标准:(1)符合IM诊断标准^[6];(2)均为初诊病例;(3)能配合研究。排除标准:(1)伴有恶性肿瘤患儿;(2)患有严重血液疾病患儿;(3)伴有严重心、肺、肝功能障碍患儿;(4)存在精神疾病患儿;(5)存在免疫缺陷患儿;(6)发育迟缓或先天畸形患儿。选择同期来本院体检的健康儿童50例作为对照组。两组患儿的一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经本院医学伦理委员会同意,所有研究对象家属均知情同意。

表1 两组患儿一般资料比较(n/n 或 $\bar{x}\pm s$)				
组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	体质量指数(kg/cm^2)
IM组	119	73/46	5.31 ± 1.24	16.12 ± 1.34
对照组	50	29/21	5.68 ± 1.07	16.49 ± 1.16
χ^2/t		0.165	1.841	1.702
P		0.685	0.067	0.091

1.2 方法

1.2.1 外周血细胞形态学检测 所有受试者入院时采集外周静脉血2 mL,采用EDTA-K₂抗凝,进行血涂片,瑞氏-姬萨姆染液(珠海贝索公司)染色,待血片自然干燥后,油镜镜检。由具备血液细胞学检测资质的检验师进行阅片,观察血细胞形态,进行淋巴细胞计数,并在显微镜下计数100个白细胞,得到异型淋巴细胞比值。阳性标准:异型淋巴细胞比值 $>10\%$ 。

1.2.2 外周血EBV-DNA载量检测 所有受试者入院时采集外周静脉血2 mL,置于EDTA-K₂抗凝管中,采用实时荧光定量PCR(RT-qPCR)仪检测EBV-DNA载量。PCR扩增条件:50℃静置2 min,1个循环(进行UNG酶反应);94℃预变性5 min,1个循环(进行Tap酶活化);再94℃变性15 s,57℃变性31 s,共10个循环,最后94℃变性30 s;55℃变性45 s,共30个循环。按照试剂盒说明书,以 $\geq 1\times 10^3$ copy/mL为阳性。

1.2.3 TLR7 mRNA检测 所有受试者入院时采集外周静脉全血2 mL,常规抗凝后,将外周血单个核细胞(PBMC)进行分离备用。采用RT-qPCR进行TLR7 mRNA检测。采用Trizol试剂盒提取总RNA,并反转录为cDNA。RT-qPCR引物序列:正向,5'-ATTGTGAAGTCCAGACTCTTTGTC-3';反向,5'-CCTGCTGCCAGTGGCTGACCAGT-3'。体系为20.0 μL ;10.0 μL Taq II qPCR,0.4 μL 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ PCR上游引物,0.4 μL 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ PCR下游引物,2.0 μL cDNA模板和7.2 μL 去酶水。RT-qPCR反应条件:95℃预变性30 s,95℃变性20 s,52℃退火10 s,72℃延伸2 min,共36个循环。TLR7 mRNA表达水平以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算。

1.3 观察指标 (1)收集所有受试者的一般资料;(2)比较IM组与对照组的外周血细胞形态学检测结果、TLR7 mRNA表达水平及EBV-DNA载量;(3)比较IM组中不同EBV-DNA载量患儿的外周血细胞形态学检测结果及TLR7 mRNA表达水平;(4)分析外周血细胞形态学检测结果、TLR7 mRNA表达水平与EBV-DNA载量的相关性;(5)分析异型淋巴细胞比值、TLR7 mRNA表达水平及EBV-DNA载量对IM的诊断价值。

1.4 统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;外周血细胞形态学检测结果、TLR7 mRNA表达水平与EBV-DNA载量的相关性采用Pearson相关进行分析;异型淋巴细胞比值、TLR7 mRNA表达水平及EBV-DNA载量对IM的诊断价值采用受试者工作特征(ROC)曲线进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血细胞形态学检测结果、EBV-DNA载量及TLR7 mRNA表达水平比较 IM组的淋巴细胞计数、异型淋巴细胞比值、EBV-DNA载量及TLR7 mRNA表达水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表 2 两组外周血细胞形态学检测结果、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	外周血细胞形态学检测		EBV-DNA 载量 ($\times 10^3$ copy/mL)	TLR7 mRNA
		淋巴细胞计数($\times 10^9$ /L)	异型淋巴细胞比值(%)		
IM 组	119	3.85 $\pm$ 1.03	12.67 $\pm$ 2.18	7.63 $\pm$ 2.05	2.73 $\pm$ 0.80
对照组	50	2.21 $\pm$ 0.84	1.01 $\pm$ 0.29	0.65 $\pm$ 0.20	1.15 $\pm$ 0.31
t		9.949	37.617	23.987	13.526
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 IM 组中不同 EBV-DNA 载量患儿的外周血细胞形态学检测结果及 TLR7 mRNA 表达水平比较 以 IM 组患儿的 EBV-DNA 中位水平 7.18×10^3 copy/mL 为界值,将 $\geq 7.18\times 10^3$ copy/mL 的患儿纳入高载量组(60 例), $<7.18\times 10^3$ copy/mL 的患儿纳入低载量组(59 例)。两组淋巴细胞计数比较,差异无统计学意义($P>0.05$),高载量组的异型淋巴细胞比值及 TLR7 mRNA 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 IM 组中不同 EBV-DNA 载量患儿的外周血细胞形态学检测结果及 TLR7 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	外周血细胞形态学检测		TLR7 mRNA
		淋巴细胞计数 ($\times 10^9$ /L)	异型淋巴细胞比值 (%)	
高载量组	60	3.96 $\pm$ 1.07	14.28 $\pm$ 2.51	3.17 $\pm$ 0.86
低载量组	59	3.74 $\pm$ 0.95	11.03 $\pm$ 1.98	2.28 $\pm$ 0.65
t		1.185	7.834	6.361
P		0.238	<0.001	<0.001

2.3 外周血细胞形态学检测结果、TLR7 mRNA 表达水平与 EBV-DNA 载量的相关性 淋巴细胞计数与 EBV-DNA 载量无明显相关性($P>0.05$),异型淋巴细胞比值及 TLR7 mRNA 表达水平与 EBV-DNA 载量呈正相关($P<0.05$),见表 4。

2.4 异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7

mRNA 对 IM 的诊断价值 ROC 曲线分析发现,3 项指标联合诊断 IM 的曲线下面积(AUC)为 0.952,高于单一的异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 的 AUC(0.863、0.878、0.792),见图 1、表 5。

表 4 外周血细胞形态学检测结果、TLR7 mRNA 表达水平与 EBV-DNA 载量的相关性

项目	EBV-DNA 载量	
	r	P
淋巴细胞计数	0.132	0.114
异型淋巴细胞比值	0.603	<0.001
TLR7 mRNA	0.615	<0.001

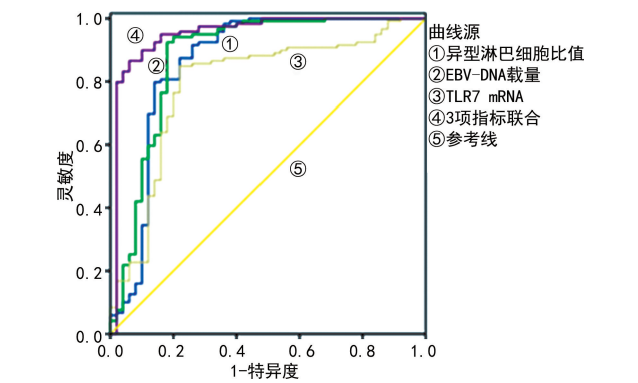


图 1 异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 诊断 IM 的 ROC 曲线

表 5 异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 诊断 IM 的效能分析

项目	AUC	P	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI
异型淋巴细胞比值	0.863 [#]	<0.001	10.71%	79.83	86.00	0.784~0.941
EBV-DNA 载量	0.878 [#]	<0.001	1.11×10^3 copy/mL	92.44	82.00	0.806~0.949
TLR7 mRNA	0.792 [#]	<0.001	1.51	84.87	78.00	0.712~0.873
3 项指标联合	0.952	<0.001	—	86.55	94.00	0.909~0.994

注:与 3 项指标联合检测比较,[#] $P<0.05$;—表示无数据。

3 讨 论

IM 是由 EBV 感染引起的急性增生性传染病,传播途径为唾液及血液。EBV 感染可引起全身性免疫异常,累及多个器官,同时还能逃避机体的免疫反应,在人体淋巴组织中潜伏,使患者长期携带病毒^[7-8]。研究表明我国 IM 多见于儿童,小于 12 岁儿童的发病

率可达 60%,多数患儿起病时症状轻微,无特异性临床表现,在临床诊断中极易出现漏诊或误诊情况,而治疗不及时可能引起其他严重并发症,进而威胁患儿生命,因此早期的准确诊断十分关键^[9]。而目前的诊断方式仍是以实验室检查为主,但每种检查方法都有方法学的限制,联合检查是如今临床对疾病进行诊断

的发展趋势。

研究表明当 EBV 入侵人体时, B 淋巴细胞受体会与其结合, 随后病毒增殖、复制, 进一步激活抑制性 T 淋巴细胞的增殖、自身转化, 由于细胞毒性效应, 使异常增殖的 T 淋巴细胞发生形态学的改变, 形成异型淋巴细胞, 该类细胞一般分为幼稚型、不规则型、空泡型 3 种形态^[10-11]。外周血细胞形态学检测具有临床实用性, 有报道指出 EBV 感染患儿外周血异型淋巴细胞计数明显升高^[12]。本研究中, IM 组的淋巴细胞计数、异型淋巴细胞比值均高于对照组, 这与前人研究具有一致性^[12]。研究表明, 异型淋巴细胞普遍出现在 IM 发病后 3 d, 于第 1 周渐渐加多, 其比值能够达 10%, 在第 2~3 周最多可达 40%, 因此外周血细胞形态学检测有利于 IM 早期诊断^[13]。还有研究认为异型淋巴细胞在其他疾病, 如腺病毒、肝炎病毒、巨细胞病毒等导致的感染性疾病中也存在增多现象, 因此还需联合其他手段辅助 IM 的诊断^[14]。

近年来 RT-qPCR 检测 EBV-DNA 成为检测 EBV 感染的重要手段, 该方式能够有效扩增, 并对每个循环中的 PCR 产物进行实时监测, 可以将病毒的拷贝数准确检测出来, 并能反映 EBV 感染, 具有较高的特异性及准确性, 且重复性好、操作简便^[15]。黄璐^[16]研究表明 EBV-DNA 载量在诊断 IM 中具有较高临床应用价值。本研究中, IM 组的 EBV-DNA 载量高于对照组, 提示 IM 患儿感染后, EBV-DNA 水平显著升高。研究表明, 对于临床症状不典型、血清学不能诊断的疑似 IM 患儿进行 EBV-DNA 检测, 能够对发热初期的 IM 患儿早期诊断, 避免抗菌药物的滥用及并发症的发生^[17]。同时本研究发现, 高载量组的异型淋巴细胞比值高于低载量组, 异型淋巴细胞比值与 EBV-DNA 载量呈正相关, 这提示患儿体内 EBV-DNA 载量与异型淋巴细胞比值有关。研究表明, EBV-DNA 载量与 IM 患儿病情严重程度有关, 其水平能够反映病毒复制能力及患儿免疫清除能力, 病毒载量越高, 患儿病情越严重, 机体免疫功能越差, 异型淋巴细胞比值也显著升高^[18]。

研究表明 EBV 感染与患儿免疫功能有很大关系, 而 TLR7 在固有免疫和适应性免疫中起着重要的桥梁作用^[19]。IM 组 TLR7 mRNA 表达水平高于对照组, 高载量组的 TLR7 mRNA 表达水平高于低载量组, 提示 EBV 感染能升高 TLR7 mRNA 表达水平。研究表明髓样树突状细胞可通过 TLR7 识别 EBV 衍生的单链 RNA, 然后募集下游信号、分子, 刺激初始 T 淋巴细胞分化成特异性的细胞毒性 T 淋巴细胞、调节性 T 淋巴细胞等, 从而发挥抗病毒作用^[20]。本研究 ROC 曲线分析发现, 异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 联合诊断 IM 时

的 AUC 为 0.952, 高于单一的异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 的 0.863、0.878、0.792, 提示 3 项指标联合诊断 IM 的效能更佳。吴菲等^[21]研究表明 EBV 衣壳蛋白 (EBV-CA) IgM 抗体、EBV-DNA 及外周血异型淋巴细胞比值联合检测诊断儿童 IM 能显著提高特异度, 有助于降低误诊率, 这与本研究结果类似。当然本研究也存在一些不足, 本研究为回顾性研究, 研究对象的选择容易产生误差和偏倚, 且本研究样本量较少, 今后将联合多中心, 扩大样本量, 进行前瞻性研究。

综上所述, IM 患儿的淋巴细胞计数、异型淋巴细胞比值、EBV-DNA 载量及 TLR7 mRNA 表达水平均高于健康儿童, 异型淋巴细胞比值、TLR7 mRNA 表达水平均与 EBV-DNA 载量有一定关系, 3 项指标联合检测能提高诊断 IM 的效能。

参考文献

- [1] NAUGHTON P, HEALY M, ENRIGHT F, et al. Infectious mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation [J]. Br J Biomed Sci, 2021, 78(3): 107-116.
- [2] GUILLÉN A P, SERRA H A. Infectious mononucleosis with atypical presentation [J]. Gastroenterol Hepatol, 2022, 45(2): 134-135.
- [3] 王洁英. 外周血细胞比值变化在儿童传染性单核细胞增多症中的诊断价值[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2021, 42(3): 460-462.
- [4] 幸红军, 朱明路. 原发传染性单核细胞增多症患儿血清 sHLA-G 水平与 EBV-DNA 载量的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(9): 1193-1195.
- [5] 韩红满, 秦伟, 左立辉, 等. 可溶性 HLA-G 和 Toll 样受体 2、Rta 基因在传染性单核细胞增多症中的表达及相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(9): 913-916.
- [6] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 834-841.
- [7] CATTANEO L, MILANI G P, LAVA S A, et al. Visceral serositis in acute Epstein-Barr virus infectious mononucleosis[J]. Minerva Med, 2021, 112(3): 415-417.
- [8] NAKAGAWA H, MIYATA Y, MAEKAWA M. Infectious mononucleosis with eyelid edema and palatal petechiae[J]. Kore J Intern Med, 2021, 36(4): 1027-1028.
- [9] 张善虎. 3 项指标联合检测对儿童原发传染性单核细胞增多症的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(1): 66-68.
- [10] 刘锋. 外周血细胞形态学检查在小儿传染性单核细胞增多症早期诊断中的应用及临床意义分析[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(23): 3892-3895.
- [11] 王馨, 李卓, 韩阳, 等. 两种实验室检测方法在 EB 病毒相关儿童传染性单核细胞增多症临床诊断中的应用价值[J]. 中华临床感染病杂志, 2021, 14(2): 139-145.
- [12] 朱正玉, 徐红艳. 儿童传染性单核细胞增(下转第 40 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.009

血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 检测对绝经后骨质疏松患者发生骨折的预测价值

王强珍

复旦大学附属妇产科医院妇科,上海 200090

摘要:目的 探讨血清巨噬细胞炎症蛋白-1 β (MIP-1 β)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(TRACP-5b)和成纤维细胞生长因子 23(FGF-23)检测对绝经后骨质疏松患者发生骨折的预测价值。**方法** 选择 2019 年 1 月至 2021 年 12 月该院收治的绝经后骨质疏松患者 121 例纳入骨质疏松组,根据患者是否发生骨折分为骨折组(54 例)和非骨折组(67 例)。选择同期在该院诊断为骨量下降和骨量正常的绝经后女性分别纳入骨量下降组(82 例)和对照组(65 例)。比较各组血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平,对骨质疏松患者发生骨折的影响因素进行单因素和多因素分析,评价血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 检测对绝经后骨质疏松患者发生骨折的预测价值,以及分析血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平与骨折严重程度的关系。**结果** 骨质疏松组血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平明显高于骨量下降组和对照组($P<0.01$),骨量下降组血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平明显高于对照组($P<0.01$)。骨折组的血清 MIP-1 β 、TRACP-5b、FGF-23 水平明显高于非骨折组($P<0.01$)。多因素分析发现,血清 MIP-1 $\beta>719.72$ pg/mL、TRACP-5b >6.97 U/L 和 FGF-23 >247.32 pg/mL 是绝经后骨质疏松患者发生骨折的危险因素($P<0.01$)。血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平在预测骨质疏松患者发生骨折方面具有较高的效能($P<0.01$),3 项指标联合检测灵敏度为 90.7%,特异度为 89.4%,曲线下面积(AUC)为 0.946,AUC 明显高于 MIP-1 β ($Z=3.412$, $P<0.01$)、TRACP-5b($Z=3.811$, $P<0.01$)和 FGF-23($Z=3.983$, $P<0.01$)单项指标检测,而单项指标之间的 AUC 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 参与了绝经后骨质疏松的发生、发展过程,其水平检测对预测绝经后骨质疏松患者发生骨折具有较高的价值。

关键词:巨噬细胞炎症蛋白-1 β ; 抗酒石酸酸性磷酸酶 5b; 成纤维细胞生长因子 23; 骨质疏松; 骨折

中图分类号:R683

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)01-0036-05

Predictive value of serum MIP-1 β , TRACP-5b and FGF-23 detection to fracture occurrence in patients with postmenopausal osteoporosis

WANG Qiangzhen

Department of Gynecology, Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200090, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of serum macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β), tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP-5b) and fibroblast growth factor 23 (FGF-23) detection to fracture occurrence in the patients with postmenopausal osteoporosis. **Methods** A total of 121 patients with postmenopausal osteoporosis treated in this hospital from January 2019 to December 2021 were selected as the osteoporosis group and divided into the fracture group (54 cases) and non-fracture group (67 cases) according to whether developing fracture. The postmenopausal women diagnosed as the bone mass decrease and bone mass normal were selected and included into the bone mass decrease group (82 cases) and control group (65 cases) during the same period. The levels of serum MIP-1 β , TRACP-5b and FGF-23 were compared among the various groups. The univariate and multivariate analysis were performed on the influencing factors of fracture occurrence in the patients with postmenopausal osteoporosis. The predictive value of detecting serum MIP-1 β , TRACP-5b and FGF-23 levels on fracture occurrence for the patients with postmenopausal osteoporosis was evaluated. The relationship between serum MIP-1 β , TRACP-5b and FGF-23 levels with the fracture severity was analyzed. **Results** The levels of serum MIP-1 β , TRACP-5b and FGF-23 in the osteoporosis group were significantly higher than those in the bone mass decrease group and control group ($P<0.01$), and those in the bone mass decrease group were also significantly higher than those in the control

作者简介:王强珍,女,护师,主要从事绝经后骨质疏松的诊断和干预研究。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.r.20221201.1034.001.html> (2022-12-02)

group ($P < 0.01$). The levels of serum MIP-1 β , TRACP-5b and FGF-23 in the fracture group were significantly higher than those in the non-fracture group ($P < 0.01$). The multivariate analysis found that serum MIP-1 β > 719.72 pg/mL, TRACP-5b > 6.97 U/L and FGF-23 > 247.32 pg/mL were the risk factors for fracture occurrence in the patients with postmenopausal osteoporosis ($P < 0.01$). The serum MIP-1 β , TRACP-5b and FGF-23 levels had high efficiency in predicting the fracture occurrence in the patients with osteoporosis ($P < 0.01$). The sensitivity of 3-indicator combined detection was 90.7%, the specificity was 89.4%, and the area under the curve (AUC) was 0.946, which was significantly higher than that of MIP-1 β ($Z = 3.412, P < 0.01$), TRACP-5b ($Z = 3.811, P < 0.01$) and FGF-23 ($Z = 3.983, P < 0.01$) single indicator detection, while AUC had no statistical difference among the single indicators ($P > 0.05$). **Conclusion** Serum MIP-1 β , TRACP-5b and FGF-23 are involved in the occurrence and development process of postmenopausal osteoporosis, and detecting their levels has high value in predicting the fractures occurrence in the patients with postmenopausal osteoporosis.

Key words: macrophage inflammatory protein-1 β ; tartrate-resistant acid phosphatase 5b; fibroblast growth factor 23; osteoporosis; fracture

骨质疏松多发生于老年人,绝经是发生骨质疏松的重要因素。女性绝经后出现雌激素水平的下降,导致绝经后骨质疏松,该病发生率为 34.25% ~ 39.20%^[1]。绝经后骨质疏松导致骨折脆性增加,极易发生骨折,会导致腰背部疼痛和驼背等不良事件发生,严重威胁绝经后女性的生命健康^[2]。早期预测发生骨折的风险对于改善绝经后骨质疏松患者的预后具有重要临床意义。巨噬细胞炎症蛋白-1 β (MIP-1 β)与破骨细胞的活性和骨代谢具有密切关系^[3]。抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRACP-5b) 主要来源于破骨细胞,其水平反映破骨细胞的功能,是骨质疏松的常见评价指标^[4]。成纤维细胞生长因子 23 (FGF-23) 由骨细胞分泌,在血钙水平的调节和维持骨质平衡中具有重要作用^[5]。本研究观察血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 检测对绝经后骨质疏松患者发生骨折的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2021 年 12 月本院收治的绝经后骨质疏松患者 121 例纳入骨质疏松组。诊断标准:对患者椎体骨质进行测定,采用双能 X 线吸收法测定髋部和腰部骨密度 (BMD),使用双能 X 线骨密度仪 (Discovery Wi 型,美国 Hologic 公司),系统自动得到 T 值。T 值 ≥ -1 为骨量正常;T 值 > -2.5 且 < -1 为骨量下降;T 值 ≤ -2.5 为骨质疏松。根据患者是否发生骨折分为骨折组 (54 例) 和非骨折组 (67 例)。骨折组患者均为胸腰椎压缩性骨折,年龄 55 ~ 80 岁、平均 (65.20 $\pm$ 5.91) 岁,绝经年龄 47 ~ 59 岁、平均 (52.04 $\pm$ 2.92) 岁。根据骨折的严重程度进行分组:椎体压缩 $> 40\%$ 为 III 级;椎体压缩 25% ~ 40% 为 II 级;椎体压缩 $< 25\%$ 为 I 级。骨折组中 I 级 12 例,II 级 24 例,III 级 18 例。非骨折组患者年龄 53 ~ 80 岁、平均 (65.15 $\pm$ 5.09) 岁,绝经年龄 44 ~ 60 岁、平均 (51.61 $\pm$ 4.16) 岁。选择同期在本院就诊且诊断为骨量下降女性 82 例纳入骨量下降组,

年龄 51 ~ 75 岁、平均 (63.82 $\pm$ 4.86) 岁,绝经年龄 44 ~ 60 岁、平均 (51.76 $\pm$ 4.05) 岁。选择同期在本院体检且骨量正常的绝经女性 65 例纳入对照组,年龄 53 ~ 74 岁、平均 (64.68 $\pm$ 4.25) 岁,绝经年龄 41 ~ 63 岁、平均 (50.75 $\pm$ 4.14) 岁。纳入标准:骨质疏松组和骨量下降组均符合相应诊断标准^[6];绝经时间不少于 1 年;研究对象能够配合随访,精神状态良好。排除标准:其他疾病引起的骨质疏松,如内分泌性疾病等;病理性骨折;免疫性或血液性疾病;先天性骨代谢异常;既往创伤性骨折史;智力下降和精神性疾病。各组研究对象基线资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法 各组研究对象入组后抽取空腹肘静脉血标本 5 mL,放置在抗凝管中,采用 3 000 r/min 的速度进行离心,时间约为 10 min,将上清液放置在一 70 $^{\circ}\text{C}$ 的冰箱中,用于检测血清学指标水平。采用化学发光法测定雌二醇 (E_2) 水平;采用酶联免疫吸附试验测定血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平。试剂盒购自上海联迈生物工程有限公司。

1.3 观察指标 观察各组血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平,对骨质疏松患者发生骨折的影响因素进行单因素和多因素分析,评价血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 预测骨质疏松患者发生骨折的效能,以及骨折组血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平与骨折严重程度的关系。

1.4 统计学处理 采用 Excel2006 收集数据,采用 SPSS21.0 统计软件处理和分析数据。对于正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 法。计数资料采用率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。根据骨质疏松患者是否发生骨折行二元 Logistic 回归,采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 检测在预测骨折

中的效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平比较 骨质疏松组血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平明显高于骨量下降组 and 对照组 ($P<0.01$), 骨量下降组血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平明显高于对照组 ($P<0.01$)。见表 1。

表 1 各组血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	MIP-1 β (pg/mL)	TRACP-5b (U/L)	FGF-23 (pg/mL)
对照组	65	120.09 $\pm$ 34.43	3.28 $\pm$ 0.78	137.89 $\pm$ 39.96
骨量下降组	82	240.58 $\pm$ 91.46 ^a	4.77 $\pm$ 1.59 ^a	161.12 $\pm$ 44.16 ^a
骨质疏松组	121	704.44 $\pm$ 116.32 ^{ab}	5.77 $\pm$ 2.28 ^{ab}	225.09 $\pm$ 60.21 ^{ab}
<i>F</i>		1 018.680	44.044	75.051
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与骨量下降组比较,^b $P<0.01$ 。

2.2 绝经后骨质疏松患者发生骨折的单因素分析 骨折组血清 E₂、MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平明显高于非骨折组 ($P<0.01$), 而年龄、绝经年龄、身高、体质量、髌部 BMD 和腰部 BMD 在两组间的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.3 血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 检测预测骨质疏松患者发生骨折的效能 血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 单项检测预测骨质疏松患者发生骨折的效能明显高于 E₂ ($P<0.01$)。根据骨质疏松患者是否发生骨折进行 Logistic 回归分析,得方程 $Y = 0.02 \times X_{\text{MIP-1}\beta} + 0.74 \times X_{\text{TRACP-5b}} + 0.02 \times X_{\text{FGF-23}} - 25.77$,联合检测的灵敏度为 90.7%,特异度为 89.4%,曲线下面积(AUC)为 0.946,明显高于 MIP-1 β ($Z = 3.412, P < 0.01$)、TRACP-5b ($Z =$

3.811, $P < 0.01$) 和 FGF-23 ($Z = 3.983, P < 0.01$) 单项检测,而 3 个指标之间的 AUC 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 1、表 3。

表 2 绝经后骨质疏松患者发生骨折的单因素分析($\bar{x}\pm s$)				
项目	骨折组 (<i>n</i> =54)	非骨折组 (<i>n</i> =67)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	65.20 $\pm$ 5.91	65.15 $\pm$ 5.09	0.054	0.957
绝经年龄(岁)	52.04 $\pm$ 2.92	51.61 $\pm$ 4.16	0.636	0.526
身高(cm)	159.94 $\pm$ 6.43	156.40 $\pm$ 7.05	0.370	0.712
体质量(kg)	60.19 $\pm$ 6.53	59.89 $\pm$ 6.17	0.250	0.803
髌部 BMD(g/cm ²)	0.61 $\pm$ 0.10	0.58 $\pm$ 0.10	1.426	0.157
腰部 BMD(g/cm ²)	0.68 $\pm$ 0.07	0.68 $\pm$ 0.09	0.052	0.959
E ₂ (pg/mL)	18.43 $\pm$ 2.95	17.38 $\pm$ 2.79	2.006	0.047
MIP-1 β (pg/mL)	780.94 $\pm$ 101.00	642.78 $\pm$ 88.09	8.031	<0.001
TRACP-5b(U/L)	7.13 $\pm$ 2.48	4.67 $\pm$ 1.32	6.548	<0.001
FGF-23(pg/mL)	257.21 $\pm$ 55.67	199.21 $\pm$ 50.79	5.981	<0.001

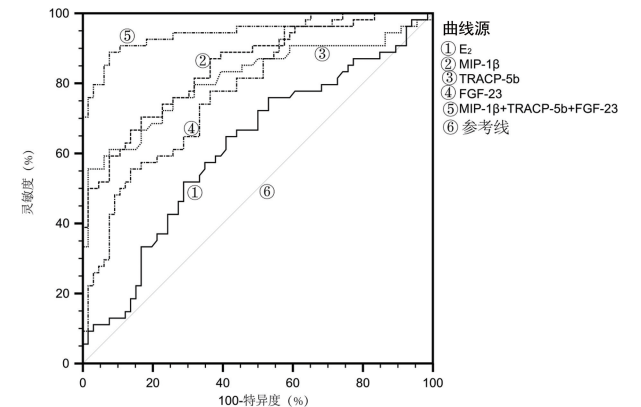


图 1 血清 MIP-1 β 、TRACP-5b、FGF-23 等检测预测骨质疏松患者发生骨折的 ROC 曲线

表 3 血清 E ₂ 、MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 检测预测骨质疏松患者发生骨折的效能					
指标	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
E ₂	17.80 pg/mL	64.8	59.1	0.616	0.523~0.704
MIP-1 β	719.72 pg/mL	70.4	83.6	0.847	0.770~0.906
TRACP-5b	6.97 U/L	55.6	98.5	0.812	0.731~0.878
FGF-23	247.32 pg/mL	55.6	86.6	0.780	0.695~0.850
MIP-1 β +TRACP-5b+FGF-23	—	90.7	89.4	0.946	0.889~0.979

注:—表示无数据。

2.4 绝经后骨质疏松患者发生骨折的多因素分析 将单因素分析差异有统计学意义的因素纳入多因素分析,采用 ROC 曲线分析中的截断值进行赋值: E₂:>17.80 pg/mL 为 2,≤17.80 pg/mL 为 1; MIP-1 β :>719.72 pg/mL 为 2,≤719.72 pg/mL 为 1; TRACP-5b:>6.97 U/L 为 2,≤6.97 U/L 为 1; FGF-23:>247.32 pg/mL 为 2,≤247.32 pg/mL 为 1。再进行二元 Logistic 回归分析,结果显示 MIP-1 β >719.72 pg/mL、TRACP-5b>6.97 U/L 和

FGF-23>247.32 pg/mL 是绝经后骨质疏松患者发生骨折的危险因素 ($P<0.01$)。见表 4。

表 4 影响绝经后骨质疏松患者发生骨折的多因素分析						
指标	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
E ₂	0.168	0.120	1.982	0.159	1.183	0.936~1.496
MIP-1 β	0.023	0.006	15.044	<0.001	1.023	1.011~1.035
TRACP-5b	0.747	0.228	10.711	0.001	2.110	1.349~3.299
FGF-23	0.024	0.007	10.471	0.001	1.024	1.009~1.039

2.5 血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平与骨质疏松患者骨折严重程度的关系 骨折严重程度Ⅲ级患者血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平高于Ⅱ级和Ⅰ级患者($P<0.01$),而Ⅱ级患者明显高于Ⅰ级患者($P<0.01$)。见表 5。

表 5 血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 水平与骨质疏松患者骨折严重程度的关系($\bar{x}\pm s$)

骨折严重程度	<i>n</i>	MIP-1 β (pg/mL)	TRACP-5b (U/L)	FGF-23 (pg/mL)
Ⅰ级	12	654.42 $\pm$ 40.56	5.91 $\pm$ 0.08	190.32 $\pm$ 10.25
Ⅱ级	24	756.40 $\pm$ 37.50 ^a	7.01 $\pm$ 0.63 ^a	243.17 $\pm$ 21.90 ^a
Ⅲ级	18	898.00 $\pm$ 46.68 ^{ab}	9.86 $\pm$ 1.23 ^{ab}	320.51 $\pm$ 35.78 ^{ab}
<i>F</i>		132.089	98.689	98.759
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与Ⅰ级比较,^a $P<0.01$;与Ⅱ级比较,^b $P<0.01$ 。

3 讨 论

骨质疏松患者骨的脆性增加,导致骨折风险明显增高,该病常见于中老年绝经期的女性。女性绝经后,由于卵巢功能的衰退,导致雌激素水平下降,骨的代谢平衡受到破坏,钙磷代谢失调,出现骨质疏松。临床研究显示,骨质疏松是引起腰椎骨折的独立危险因素,其病程较为缓慢,发病较为突然,危害程度较严重,大部分患者发病后不能行走,给日常生活带来不便,严重影响绝经后女性的生命健康^[7]。腰椎骨折的诊断主要靠 X 线片和 CT 检查,而影像学发现骨折时已经不可逆转^[8]。因此,学者们在寻找骨质疏松患者发生骨折的预警指标,为这些患者采取进一步干预措施提供依据。

MIP-1 β 与骨代谢具有一定的联系,其对多种细胞均有明显的趋化作用。破骨细胞迁移是导致骨质疏松发生的关键,骨质疏松患者 MIP-1 β 水平升高表示破骨细胞活性明显增加。本研究显示,骨质疏松组血清 MIP-1 β 水平明显高于骨量下降组和对照组,与文献[9]报道的结果一致。骨折组血清 MIP-1 β 水平明显高于非骨折组,并且多因素分析发现血清 MIP-1 β >719.72 pg/mL 是绝经后骨质疏松患者发生骨折的危险因素,均说明血清 MIP-1 β 水平越高,发生骨折的风险越高。同时本研究发现,血清 MIP-1 β 水平随着骨折严重程度的升高而升高,说明血清 MIP-1 β 水平是反映骨质疏松患者骨折严重程度的指标。骨质破坏、吸收是一个动态的过程,需要破骨细胞分化和激活后,迁移到吸收部位。一项体外实验研究发现,在培养基中加入 MIP-1 β 抗体后,破骨细胞的迁移数量明显减少^[10]。同样在一项关于骨髓瘤的研究中发现,MIP-1 β 是破骨细胞的激活因子,说明血清 MIP-1 β 在破骨细胞激活中具有重要作用^[11]。本研究显示,当血清 MIP-1 β 为 719.72 pg/mL 时,其预测骨质疏松

患者发生骨折的灵敏度为 70.4%,特异度为 83.6%,AUC 为 0.847,说明血清 MIP-1 β 在预测骨质疏松患者发生骨折方面具有一定的价值。

TRACP-5b 是由破骨细胞分泌的细胞因子,可反映机体的骨质代谢状态,以及早期反映破骨细胞的生物学活性^[12]。本研究显示,骨质疏松组患者血清 TRACP-5b 水平明显高于骨量下降组和对照组,并且发现骨折组血清 TRACP-5b 水平明显高于非骨折组。多因素分析发现 TRACP-5b>6.97 U/L 是绝经后骨质疏松患者发生骨折的危险因素。以上结果说明血清 TRACP-5b 水平升高可反映机体破骨细胞被激活。现有研究显示,在骨质吸收期间,破骨细胞被激活,分泌大量的 TRACP-5b,参与骨质的代谢和钙的降解过程,同时 TRACP-5b 可以进入血液循环,引起血清 TRACP-5b 水平升高^[13]。因此,通过检测血清 TRACP-5b 水平可反映骨吸收水平和破骨细胞的功能。本研究显示,血清 TRACP-5b 水平随着骨折分级的升高而升高,说明血清 TRACP-5b 还可以作为反映骨折严重程度的指标。本研究显示血清 TRACP-5b 为 6.97 U/L 时,其预测骨质疏松患者发生骨折的灵敏度为 55.6%,特异度为 98.5%,AUC 为 0.812,说明血清 TRACP-5b 在预测骨质疏松患者发生骨折方面具有较高的效能。

FGF-23 是由骨细胞和成骨细胞分泌的细胞因子,主要通过抑制钠-磷协同转运蛋白,抑制肾小管对磷盐的重吸收,调节机体磷盐的水平^[14]。FGF-23 可以通过抑制 1 α 羟化酶,并激活 24-羟化酶,导致血液中的 1,25(OH)₂D₃ 水平降低,从而减少肠道对磷的吸收^[15]。此外,FGF-23 可以通过影响甲状旁腺激素的合成和分泌,间接影响钙磷协同转运蛋白的活性,从而调节肾对磷的重吸收^[16]。本研究显示,骨质疏松组血清 FGF-23 水平明显高于骨量下降组和对照组,并且骨折组血清 FGF-23 水平高于非骨折组。多因素分析发现,血清 FGF-23>247.32 pg/mL 是绝经后骨质疏松患者发生骨折的危险因素。本研究还显示,血清 FGF-23 水平随着骨折分级的升高而升高,说明血清 FGF-23 可以作为反映骨折严重程度的指标。本研究显示,血清 FGF-23 为 247.32 pg/mL 时,其在预测骨质疏松患者发生骨折方面具有较高效能,灵敏度为 55.6%,特异度为 86.6%,AUC 为 0.780。同时本研究发现血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 联合检测在预测骨质疏松患者发生骨折方面具有更高的价值,灵敏度为 90.7%,特异度为 89.4%,AUC 为 0.946,明显高于单项指标检测,说明这 3 项指标之间具有某种互补性,其确切机制需要进一步研究。

综上所述,血清 MIP-1 β 、TRACP-5b 和 FGF-23 参与了骨质疏松的发生、发展过程,3 项指标检测对预

测骨质疏松患者发生骨折具有较高的价值。

参考文献

[1] SHIN Y H, SHIN W C, KIM J W. Effect of osteoporosis medication on fracture healing: an evidence based review [J]. J Bone Metab, 2020, 27(1): 15-26.

[2] RATERMAN H G, BULTINK I E, LEMS W F. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: an update in epidemiology, pathogenesis, and fracture prevention [J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(14): 1725-1737.

[3] FATEHI F, MOLLAHOSSEINI M, HASSANSHAHI G, et al. CC chemokines CCL2, CCL3, CCL4 and CCL5 are elevated in osteoporosis patients [J]. J Biomed Res, 2017, 31(5): 468-470.

[4] TOMINAGA A, WADA K, OKAZAKI K, et al. Early clinical effects, safety, and predictors of the effects of romosozumab treatment in osteoporosis patients: one-year study [J]. Osteoporos Int, 2021, 32(10): 1999-2009.

[5] WEI X, HUANG X, LIU N, et al. Understanding the stony bridge between osteoporosis and vascular calcification: impact of the FGF23/Klotho axis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 7536614.

[6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 原发性骨质疏松症基层诊疗指南(2019 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(4): 304-315.

[7] KIM K T, LEE Y S, HAN I. The role of epigenomics in osteoporosis and osteoporotic vertebral fracture [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9455.

[8] FUGGLE N R, CURTIS E M, WARD K A, et al. Fracture prediction, imaging and screening in osteoporosis [J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(9): 535-547.

[9] YANG X W, WANG F, QIN R Z, et al. Elevated serum CCL4/MIP-1beta levels in postmenopausal osteoporosis patients are linked with disease severity [J]. Biomark

Med, 2019, 13(1): 17-25.

[10] YANG X W, WANG F, QIN R Z, et al. Elevated serum CCL4/MIP-1beta levels in postmenopausal osteoporosis patients are linked with disease severity [J]. Biomark Med, 2019, 13(1): 17-25.

[11] WATANABE T, MITSUHASHI M, SAGAWA M, et al. Lipopolysaccharide-induced CXCL10 mRNA level and six stimulant-mRNA combinations in whole blood: novel biomarkers for bortezomib responses obtained from a prospective multicenter trial for patients with multiple myeloma [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e128662.

[12] GOSSIEL F, UGUR A, PEEL N, et al. The clinical utility of TRACP-5b to monitor anti-resorptive treatments of osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2022, 33(6): 1357-1363.

[13] KASAI H, MORI Y, OSE A, et al. Prediction of fracture risk from early-stage bone markers in patients with osteoporosis treated with once-yearly administered zoledronic acid [J]. J Clin Pharmacol, 2021, 61(5): 606-613.

[14] CHAU H, EL-MAADAWY S, MCKEE M D, et al. Renal calcification in mice homozygous for the disrupted type IIa Na/Pi cotransporter gene Npt2 [J]. J Bone Miner Res, 2003, 18(4): 644-657.

[15] SHIMADA T, HASEGAWA H, YAMAZAKI Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis [J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(3): 429-435.

[16] TEERAPORN PUNTAKIT J, WONGDEE K, KRISHN AMRA N, et al. Expression of osteoclastogenic factor transcripts in osteoblast-like UMR-106 cells after exposure to FGF-23 or FGF-23 combined with parathyroid hormone [J]. Cell Biol Int, 2016, 40(3): 329-340.

(收稿日期: 2022-02-21 修回日期: 2022-08-02)

(上接第 35 页)

多症的异常淋巴细胞检测时机及早期抗病毒治疗价值探讨 [J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(7): 85-88.

[13] 石秋萍, 杨阳, 谷培云, 等. 成人传染性单核细胞增多症异型淋巴细胞比例与 EB 病毒数量的关系 [J]. 中国医师杂志, 2021, 23(2): 263-265.

[14] 钟田花, 罗有文, 柴慧颖, 等. 异型淋巴细胞与 EBV-DNA 检测在儿童传染性单核细胞增多症中的相关分析 [J]. 热带医学杂志, 2021, 21(7): 853-856.

[15] 林应标, 李琦, 陈虹亮, 等. 患儿呼吸道感染 EB 病毒外周血淋巴细胞及异型淋巴细胞比值变化的临床研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(3): 667-670.

[16] 黄璐. EBV-DNA 载量在传染性单核细胞增多症患者中的变化情况与诊断价值 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(24): 3574-3577.

[17] 肖波, 毛金娥, 陈万新. 外周血细胞形态学检查与 EBV-

DNA 定量分析在小儿传染性单核细胞增多症早期诊断中的价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(3): 114-116.

[18] 林盛静. EB 病毒致传染性单核细胞增多症患者血清 DNA 峰值载量与肝损害分析 [J]. 浙江医学, 2018, 40(20): 2271-2272.

[19] 薛今俊, 史晓霞. 儿童支原体肺炎患者外周血单核细胞中 TLRs 的表达及其对 NF-kB/IkBa 信号通路的影响 [J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(20): 2433-2436.

[20] 祁正红, 陈雪夏, 林先耀, 等. 传染性单核细胞增多症患者外周血淋巴细胞亚群、细胞因子、TLRs 的表达变化及其临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(12): 51-56.

[21] 吴菲, 刘森. EBV-CA IgM、EBV DNA 和异型淋巴细胞在儿童传染性单核细胞增多症中的诊断价值 [J]. 中华全科医学, 2020, 18(8): 1341-1343.

(收稿日期: 2022-06-28 修回日期: 2022-09-11)

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 01. 010

血清 IL-33 水平与变应性鼻炎患者 T 淋巴细胞亚群水平的相关性分析

温振雷,王红梅,邹良玉,李连贺

辽宁省朝阳市中心医院耳鼻咽喉头颈外科,辽宁朝阳 122000

摘要:**目的** 分析血清白细胞介素(IL)-33 水平与变应性鼻炎(AR)患者 T 淋巴细胞亚群水平的相关性。**方法** 选取 2018 年 4 月至 2020 年 10 月该院收治的 97 例 AR 患者作为 AR 组。另选择同期来该院进行体检且无 AR 家族史及相关临床症状、体征的健康者 100 例作为对照组。对照组于体检当日、AR 组于入院 24 h 内检测血清 IL-33 及 T 淋巴细胞亚群($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$)水平,同时分析 AR 患者血清 IL-33 与 T 淋巴细胞亚群的关系,并评价血清 IL-33 水平对 AR 的诊断价值。**结果** 与对照组相比,AR 组 IL-33、 $CD8^+$ 水平明显升高,而 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平则明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);Pearson 相关分析发现,AR 患者血清 IL-33 水平与 $CD8^+$ 水平呈正相关($P<0.01$),而与 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平均呈负相关($P<0.01$);绘制受试者工作特征(ROC)曲线,结果发现血清 IL-33 诊断 AR 的曲线下面积为 0.841(95%CI: 0.738~0.945)。以 62.50 $\mu\text{g/L}$ 作为预测的临界值,灵敏度和特异度分别为 88.64%、90.80%。**结论** AR 患者血清 IL-33 水平较健康人明显升高,且与 AR 患者 T 淋巴细胞亚群的紊乱密切相关,因此,监测 AR 患者血清 IL-33 水平变化趋势对预测 AR 发病具有一定临床意义。

关键词: 白细胞介素-33; 变应性鼻炎; T 淋巴细胞亚群

中图法分类号: R765.21

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)01-0041-04

Correlation between serum IL-33 level and T lymphocyte subsets levels in patients with allergic rhinitis

WEN Zhenlei, WANG Hongmei, ZOU Liangyu, LI Lianhe

Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chaoyang Municipal Central Hospital, Chaoyang, Liaoning 122000, China

Abstract:**Objective** To analyze the correlation between serum interleukin-33 (IL-33) level and T lymphocyte subsets levels in the patients with allergic rhinitis (AR). **Methods** Ninety-seven patients with AR admitted to this hospital from April 2018 to October 2020 were selected as the AR group. In addition, 100 healthy people without AR family history and related clinical symptoms and signs undergoing physical examination in this hospital in the same period were selected as the control group. The levels of serum IL-33 and levels of T lymphocytes subsets ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$) were detected on the physical examination day in the control group and within 24 h after admission in the AR group. Then the relationship between serum IL-33 and T lymphocyte subsets was analyzed, and the value of serum IL-33 level in diagnosing AR was evaluated. **Results** Compared with the control group, the levels of IL-33 and $CD8^+$ in the AR group were significantly increased, while the levels of $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ were significantly decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$); the Pearson correlation analysis found that the serum IL-33 level in the patients with AR was positively correlated with $CD8^+$ level ($P<0.01$), while negatively correlated with $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ levels ($P<0.01$); the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, and the results showed that the area under the ROC curve of serum IL-33 in diagnosing AR was 0.841 (95%CI: 0.738—0.945). With 62.50 $\mu\text{g/L}$ as the critical value of prediction, the sensitivity and specificity were 88.64% and 90.80%, respectively. **Conclusion** The serum IL-33 level in AR patients is significantly increased compared with that in healthy people, moreover it is closely related to the disorder of T lymphocyte subsets in AR patients. Therefore, monitoring the change trend of serum IL-33 level in AR patients has certain clinical significance in predicting the onset of AR.

Key words: interleukin-33; allergic rhinitis; T lymphocyte subsets

流行病学调查显示,过敏性疾病如变应性鼻炎 (AR)和哮喘的发生率在世界范围内显著增加,据估

计城市成人 AR 标准化患病率为 17.6%，该病虽不危及生命但可诱发诸多并发症而影响患者生活质量^[1]。由于 AR 发病机制的特殊性，避免接触过敏原成为治疗的首选方案，但该方案应用较为困难；以抗炎为靶向的药物治疗方案常常使患者难以耐受，同样难以较好地推广应用^[2]。随着对 AR 的研究逐步深入，过敏原特异性免疫治疗的优点亦逐渐体现，但机体免疫系统是一个复杂的网络系统，现阶段仍有诸多问题尚未明确，故对 AR 的免疫调控机制开展深入研究可能有助于对 AR 的预防、诊断和治疗^[3]。现阶段，多数学者认为辅助性 T 淋巴细胞(Th)1/Th2 免疫失衡是 AR 发病机制中的主要环节^[4-5]，即 Th2 极化引起 Th2 类亚群优势表达的变应性炎性反应，而作为白细胞介素(IL)家族成员之一的 IL-33 可激活 Th2、肥大细胞及嗜酸性粒细胞等诸多免疫细胞，进一步加速炎症细胞浸润进程，从而促进过敏性炎性反应^[6]。然而，血清 IL-33 水平与 AR 患者 T 淋巴细胞亚群关系的研究仍较少，因此，本研究探讨本院收治的 AR 患者血清 IL-33 水平与 T 淋巴细胞亚群的关系，旨在为血清 IL-33 在 AR 患者临床诊治上的应用提供一线资料。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 4 月至 2020 年 10 月本院收治的 AR 患者 97 例作为 AR 组，其中男 55 例，女 42 例；年龄 20~56 岁，平均(32.15±8.64)岁；体质指数(BMI)为 21.68~25.84 kg/m²，平均(23.85±1.65)kg/m²。另选择同期来本院进行体检且无 AR 家族史及相关临床症状、体征的健康人员 100 例作为对照组，其中男 61 例，女 39 例；年龄 21~55 岁，平均(32.47±8.70)岁；BMI 为 21.73~25.90 kg/m²，平均(23.90±1.71)kg/m²。两组研究对象均未发生病例脱落，两组基线资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究已通过本院医学伦理委员会批准，所有患者自愿参加并签署知情同意书。

AR 组纳入标准：(1)认知状态良好，依从性较高，能够配合各项检查和治疗；(2)入组前 1 周内未患上呼吸道感染性疾病；(3)未处于妊娠期或哺乳期。排

除标准：(1)过敏体质或存在自身免疫性疾病；(2)入组前 30 d 内接受过局部或全身糖皮质激素、抗组胺药物及免疫治疗；(3)合并严重内分泌疾病或传染性疾病；(4)合并过敏性哮喘、类风湿关节炎、特应性皮炎、湿疹等其他变态反应性疾病；(5)入院时行鼻内镜及鼻窦 CT 检查，发现患有鼻息肉、慢性鼻窦炎、鼻腔肿瘤等其他鼻部疾病。

1.2 诊断标准 AR 的诊断标准参照《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年，修订版)》^[7]，即按照患者变应原检测结果[变应原皮肤点刺试验(++)≥2 种或血清特异性免疫球蛋白 E(IgE)检测阳性且≥2 级]、临床症状、体征以及过敏病史等进行综合诊断。

1.3 方法 对照组于体检当日、AR 组于入院 24 h 内清晨抽取空腹外周静脉血 5 mL，血液标本于室温环境下保存 20 min，低速离心(速度：3 500 r/min；半径：8 cm)，10 min 后取上层血清，采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 IL-33、E-选择素水平，试剂盒均购自上海通蔚生物科技有限公司。

按上述方法制备血清，采用流式细胞术测定 AR 患者及健康体检者血清 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)水平，并计算 CD4⁺/CD8⁺，试剂盒为德国 Partec 公司产品，检测仪器为德国 Partec 公司生产的 CyFlow[®] Cube8 流式细胞仪。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。计量资料经正态性检验符合正态性分布，以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用 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。AR 患者血清 IL-33 水平与 T 淋巴细胞亚群的相关性采用 Pearson 相关进行分析。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-33 对 AR 的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 IL-33、T 淋巴细胞亚群水平比较 与对照组相比，AR 组 IL-33、CD8⁺ 水平明显升高，而 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平则明显降低，差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 IL-33、T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-33(ng/L)	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
AR 组	97	64.60±6.34	49.64±5.40	31.60±3.29	31.34±3.30	1.01±0.09
对照组	100	50.95±5.27	68.90±6.82	42.69±4.38	23.20±2.44	1.84±0.20
<i>t</i>		16.408	22.010	20.133	19.639	37.747
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 AR 患者血清 IL-33 水平与 T 淋巴细胞亚群水平的相关性 Pearson 相关分析发现，AR 患者血清

IL-33 水平与 CD8⁺ 水平呈正相关($P<0.01$)，而与 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均呈负相关($P<$

0.01)。见表 2。

指标	IL-33	
	<i>r</i>	<i>P</i>
CD3 ⁺	−0.776	<0.001
CD4 ⁺	−0.765	<0.001
CD8 ⁺	0.638	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	−0.481	<0.001

2.3 血清 IL-33 对 AR 的诊断效能 ROC 曲线分析结果发现,血清 IL-33 诊断 AR 的曲线下面积为 0.841(95%CI:0.738~0.945),以 62.50 μg/L 作为预测的临界值,灵敏度(88.64%)和特异度(90.80%)均较高。见图 1。

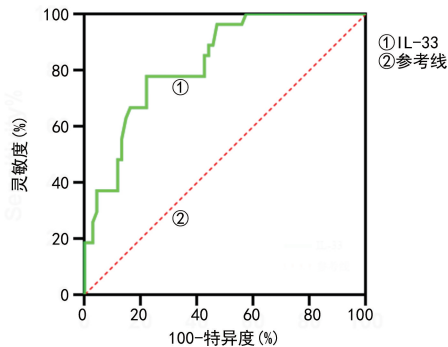


图 1 血清 IL-33 诊断 AR 的 ROC 曲线

3 讨 论

AR 是由体外环境因素作用于机体发生的异常免疫反应引起的,现阶段的主流研究均认为 Th1/Th2 的免疫失衡并向 Th2 过度分化是诱发 AR 的关键病理因素^[8]。因此,早期对机体免疫功能进行评估,及时实施有效的血清标志物监测,有利于 AR 的预测和诊断。IL-33 是一种多功能细胞因子,能够通过调节多种细胞和组织的表达来调控免疫应答,在多种生物反应中发挥关键作用^[9]。既往研究显示,AR 患者的鼻上皮中 IL-33 mRNA 及蛋白表达水平持续升高,且显著高于非 AR 患者^[10]。同样,一项 AR 幼年动物模型研究表明,敲除 IL-33 基因的小鼠在发病后病灶内炎症细胞浸润及鼻黏膜内环境破坏程度明显更轻微^[11]。本研究结果显示,与对照组比较,AR 组血清 IL-33 水平明显升高,证实异常表达的 IL-33 可能参与 AR 的发生,这与上述研究结果相一致。但在 AR 发生、发展过程中 IL-33 的异常表达是否与 T 淋巴细胞亚群紊乱存在某种关系仍需进一步探讨。

现代免疫学研究指出,AR 患者鼻黏膜部位不成熟的树突状细胞与过敏原结合使 Th0 向 Th2 分化, Th2 可激活 B 淋巴细胞活性使过敏原特异性 IgE 分泌增强,其表达上调后可与嗜碱性粒细胞和肥大细胞

表面受体结合,当患者经过临床治疗且病情缓解后,再次与过敏原接触时,可迅速导致 IgE 和抗原发生桥联,使下游 Th2 相关细胞因子及血小板激活因子大量释放,而迅速引发流涕、打喷嚏和鼻塞等症状^[12]。本研究发现,与对照组相比,AR 组血清 CD8⁺ 水平明显升高,而 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平则明显降低,这与唱得龙等^[13]的研究结果基本一致。CD3⁺ 是机体重要的淋巴细胞,与机体免疫密切相关。有基础研究表明,CD3⁺ 存在于 T 淋巴细胞表面并参与 T 淋巴细胞的信号转导,其高表达有利于激活 CD4⁺,使 CD4⁺ 分泌 IL-4 的能力增强,而对 IL-2 和干扰素-γ 的抑制能力减弱^[14]。CD4⁺ 为免疫系统受到严重损害的标志物,可通过活化 B 淋巴细胞而促进抗体分泌,正常机体中 Th1/Th2 处于动态平衡,当机体遭受异常抗原刺激时,二者平衡被打破,可迅速引起异常免疫应答^[15]。Th2 主要介导体液免疫,可通过活化 B 淋巴细胞产生抗体,迅速诱发速发型变态反应,其机制可能为活化的 Th2 分泌诸如 IL-5 和 IL-4 等细胞因子,使病灶局部炎症水平升高^[16-17]。LUO 等^[18] 研究发现,AR 患者 CD4⁺ 水平呈低表达,而在经过特异性免疫治疗后体内 CD4⁺ Th 的数量上升。CD8⁺ 来源于骨髓造血干细胞,在胸腺中发育成熟,当其表达上调时可有效抑制 B、T 淋巴细胞活性。机体 CD8⁺ 的活化需要 3 种信号:炎症因子、共刺激信号和 T 淋巴细胞受体/抗原肽-I 型主要组织相容性复合体(信号 1),其中信号 1 可影响 CD8⁺ 增殖,亦决定了其具有抗原特异性^[19]。一项基础研究表明,CD8⁺ 的活化与许多自身免疫性疾病的发生有关,当其水平降低时可在一定程度上增强对 B 淋巴细胞的抑制作用,使 IgE 水平降低^[20]。

为进一步证实本研究的推论,本研究进行了相关性分析,发现 AR 患者血清 IL-33 水平与 CD8⁺ 水平呈正相关($P<0.01$),而与 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均呈负相关($P<0.01$),提示 IL-33 的低表达与 T 淋巴细胞亚群的紊乱存在关系。而 IL-33 诱发 T 淋巴细胞亚群紊乱的机制可能如下:IL-33 可促进未成熟的 T 淋巴细胞向 Th2 转化。既往有学者在血吸虫卵诱导肺肉芽肿模型和卵清蛋白致敏哮喘小鼠模型中发现,IL-33 能够通过激活核因子(NF)-κB 和丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路使 Th2 活化^[21]。IL-33 可刺激 Th2 产生 IL-5 及少量的 IL-4,其中 IL-5 能促进嗜酸性粒细胞的活化,而活化的嗜酸性粒细胞可进一步释放趋化因子 2(CCL2),后者又可通过诱导 T 淋巴细胞亚群紊乱来加速炎症细胞浸润,从而促进变应性炎性反应。此外,也有研究发现,IL-33 在机体中的水平与年龄呈正比,这似乎证实免疫系统在外界刺激的不断作用下,该因子的水平亦随之改变,提示了 IL-33 水平与机体免疫功能密切相关^[22]。

为进一步证实该推论,本研究以预测概率绘制 ROC 曲线,得到血清 IL-33 预测 AR 的灵敏度和特异度分别为 88.64%、90.80%,这也表明 IL-33 水平紊乱可能与诱发 AR 的基础病理学改变有关,通过监测其水平可有效反映机体外周血 T、B 淋巴细胞的免疫紊乱情况,进而为 AR 的预防提供新的思路。这有利于及时调整 AR 的治疗策略,在临床医师判断患者病情进展时提供更多参考。

综上所述,AR 患者血清 IL-33 水平较健康人明显升高,且与 AR 患者 T 淋巴细胞亚群紊乱密切相关,因此,监测 AR 患者血清 IL-33 水平变化对预测 AR 发病具有一定临床意义。然而,本研究仍存在一些局限性,如仅为一项横断面研究,且样本例数不多,同时 AR 患者不同阶段外周血中 IL-33 水平是否与 T 淋巴细胞亚群紊乱有关,仍需要大型的前瞻性队列研究来进一步证实。

参考文献

[1] HINDS D, AGGARWAL B, DU X, et al. Asia pacific survey of physicians on asthma and allergic rhinitis (ASPAIR): data from China[J]. Chin Med J, 2019, 132(11):1264-1271.

[2] AHMED M A. Comparative data review on prevalence, economic burden and epidemiology of allergic rhinitis between the USA and India[J]. JEMDS, 2016, 5(44):2840-2842.

[3] CHENG L, CHEN J, FU Q, et al. Chinese society of allergy guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2018, 10(4):451-455.

[4] BERKER M, FRANK L J, GENER A L, et al. Allergies-a T cells perspective in the era beyond the Th1/Th2 paradigm[J]. Clin Immunol, 2017, 174(51):73-83.

[5] XU F, YU S, QIN M, et al. Hydrogen-rich saline ameliorates allergic rhinitis by reversing the imbalance of Th1/Th2 and up-regulation of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells, interleukin-10, and membrane-bound transforming growth factor- β in guinea pigs[J]. Inflammation, 2018, 18(9):216-219.

[6] WANG Y, LI C, LUO X, et al. Interleukin-33 promotes helper T cell type-2/17 inflammation in children with allergic rhinitis[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017, 42(13):1081-1086.

[7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年, 修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2):106-129.

[8] LUO Y, DENG Y, TAO Z, et al. Regulatory effect of microRNA-135a on the Th1 /Th2 imbalance in a murine

model of allergic rhinitis[J]. Exper Therap Med, 2014, 8(4):1105-1110.

[9] VOCCA L, SANO C D, UASUF C G, et al. IL-33/ST2 axis controls Th2/IL-31 and Th17 immune response in allergic airway diseases[J]. Immunobiology, 2015, 41(11):373-378.

[10] 杜云艳, 罗英, 杨春平, 等. IL-33 及其受体 ST2 与变应性鼻炎发病机制的相关性探讨[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(9):811-814.

[11] KAMEKURA R, KOJIMA T, TAKANO K, et al. The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis[J]. Clin Exp Allergy, 2012, 42(2):218-228.

[12] MENG Q, LI P, LI Y, et al. Broncho-vaxom alleviates persistent allergic rhinitis in patients by improving Th1/Th2 cytokine balance of nasal mucosa[J]. Rhinology, 2019, 57(6):451-459.

[13] 唱得龙, 贾建平, 张伟, 等. T 细胞亚群及相关细胞因子在变应性鼻炎患者外周血中的表达及意义[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2016, 16(5):319-321.

[14] JACOBS H, VANDEPUTTE D, TOLKAMP L, et al. CD3 components at the surface of pro-T cells can mediate pre-T cell development in vivo[J]. Eur J Immunol, 2010, 24(4):934-939.

[15] NARSALE A, MOYA R, DAVIES J D. Human CD4⁺CD25⁺CD127^{hi} cells and the Th1/Th2 phenotype[J]. Clin Immunol, 2018, 188(45):103-112.

[16] 文延斌, 阳柏凤, 周文斌, 等. 滤泡辅助性 T 细胞与自身免疫性疾病[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 6(11):112-115.

[17] HERZ U, AHRENS B, SCHEFFOLD A, et al. Impact of in utero Th2 immunity on T cell deviation and subsequent immediate-type hypersensitivity in the neonate. [J]. Eur J Immunol, 2015, 30(2):714-718.

[18] LUO X Q, MA F, WANG S, et al. Interleukin-5 induces apoptotic defects in CD4⁺ T cells of patients with allergic rhinitis[J]. J Leukoc Biol, 2019, 105(4):719-727.

[19] LIN L, DAI F, WEI J J, et al. Influences of CD8⁺ tregs on peripheral blood mononuclear cells from allergic rhinitis patients[J]. Laryngoscope, 2021, 131(2):E316-E323.

[20] 陈莉, 胡宗海, 彭燕, 等. 自身免疫性疾病患者外周血 CD8⁺调节性 T 细胞的表达及临床意义[J]. 重庆医学, 2013, 42(12):1360-1361.

[21] GORDON E D, SIMPSON L J, RIOS C L, et al. Alternative splicing of interleukin-33 and type 2 inflammation in asthma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(31):8765-8770.

[22] 黄邓高, 王婵, 陈扬, 等. IL-35 在肺炎支原体感染患者血清的表达水平及在不同性别、年龄的差异[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(7):698-701.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.011

非糖尿病老年人牙周健康状况与肾功能的关系研究

肖 猛

上海市嘉定区安亭医院口腔科,上海 201805

摘 要:**目的** 探讨非糖尿病老年人牙周健康状况与肾功能的关系。**方法** 回顾性分析 2020 年 2 月至 2021 年 2 月在该院进行健康体检的 80 例老年人(排除糖尿病)的临床资料。收集研究对象一般资料(性别、年龄、体质指数、血压等)、实验室指标[高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、C 反应蛋白(CRP)、尿酸]以及全口牙周情况[菌斑指数(PLI)、出血指数(BOP)、探针深度(PD)、附着丧失(CAL)、缺牙数]。根据肾小球滤过率(GFR)水平将研究对象分为 GFR 正常组、GFR 降低组。通过多因素 Logistic 回归分析影响非糖尿病老年人肾功能水平的因素,并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标单独及联合检测的曲线面积(AUC),分析评估效能。**结果** 80 例研究对象按照 GFR 水平分为 GFR 正常组 38 例和 GFR 降低组 42 例。两组在年龄、尿酸、TG、CAL、PD、BOP 方面比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,尿酸、CAL、PD 是非糖尿病老年人肾功能水平的影响因素($P<0.05$)。尿酸、CAL、PD 联合检测模式下的 AUC 为 0.886,均高于任意单项指标检测,且诊断的灵敏度为 83.33%,高于任意单项指标检测($P<0.05$)。**结论** 非糖尿病老年人的肾功能水平和牙周健康状况有紧密关联,其中 CAL、PD 是非糖尿病老年人肾功能水平的影响因素。临床应对相关影响因素予以有效控制,并采取有效措施来改善非糖尿病老年人的肾功能水平。

关键词: 肾功能; 肾小球滤过率; 牙周炎

中图法分类号:R781.4+2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)01-0045-04

Relationship between periodontal health status and renal function in non-diabetic elderly people

XIAO Meng

Department of Stomatology, Jiading District Anting Hospital, Shanghai 201805, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between periodontal health status and renal function in non-diabetic elderly people. **Methods** The clinical data of 80 elderly patients (diabetes was excluded) undergoing the healthy physical examination in this hospital from February 2020 to February 2021 were retrospectively analyzed. The general information (gender, age, BMI index, blood pressure, etc.), laboratory indicators [high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC), triglyceride esters (TG), C-reactive protein (CRP), uric acid] and periodontal status of the whole mouth [plaque index (PLI), bleeding index (BOP), probe depth (PD), loss of attachment (CAL), number of missing teeth] were collected in all study subjects. According to the level of glomerular filtration rate (GFR), the study subjects were divided into the normal GFR group and GFR reduction group. The multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting the level of renal function in non-diabetic elderly people, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the area under the curve (AUC) of each index and combined detection. Then their evaluated efficiencies were analyzed. **Results** A total of 80 study subjects were divided into the normal GFR group (38 cases) and GFR reduction group (42 cases) according to the GFR level. There were statistically significant differences in the aspects of the age, uric acid, TG, CAL, PD and BOP between the two groups ($P<0.05$). The multivariate Logistic regression analysis results showed that uric acid, CAL and PD were the influencing factors affecting the renal function in non-diabetic elderly people. AUC in uric acid, CAL and PD combined detection mode was 0.886, which was higher than that in any single index detection ($P<0.05$), moreover the sensitivity of diagnosis was 83.33%, which was higher than those of any single index detection ($P<0.05$). **Conclusion** The renal function in non-diabetic elderly people is closely related to their periodontal health, in which CAL and PD are the influencing factors affecting the renal function of non-diabetic elderly people. Clinic should effectively control the relevant risk factors and take the effective measures to improve the renal function level in non-diabetic elderly people.

Key words: renal function; glomerular filtration rate; paradentitis

临床上将牙菌斑中的细菌侵犯牙周组织所引起的慢性炎症称为牙周炎,该病以牙齿松动、牙龈红肿和牙周袋溢脓为典型临床表现^[1]。流行病学调查研究结果显示,牙周炎多发于中老年人群,且随着年龄的增加,其发病率呈逐年增长趋势,严重影响了患者的饮食和营养状况^[2]。有研究报道,牙周炎不仅对人体口腔健康状况产生影响,还与人体肾功能水平存在一定的联系^[3-6]。同时,该研究还发现糖尿病是诱发牙周炎的危险因素之一。故本研究将糖尿病患者予以排除,将非糖尿病老年人群纳入研究,旨在探讨该人群牙周健康状况与肾功能的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对 2020 年 2 月至 2021 年 2 月在本院进行健康体检的 80 例老年人(排除糖尿病)的临床资料进行回顾性分析。其中男 46 例、女 34 例,年龄 60~82 岁、平均(71.03±10.65)岁。纳入标准:(1)年龄≥60 岁;(2)口内留牙≥10 颗;(3)空腹血糖(FBG)3.9~6.1 mmol/L,餐后 2 h 血糖(2 h PG)3.9~7.8 mmol/L。排除标准:(1)糖尿病患者;(2)近期服用过抗菌药物者;(3)6 个月内接受过牙周治疗者;(4)合并恶性肿瘤者;(5)临床资料不完整者。本研究所有研究对象均知情且签署同意书,研究已获得本院医院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 一般资料的收集 对研究对象的一般资料进行收集,主要包括性别、年龄、身高、体质量指数(BMI)、血压以及吸烟史、饮酒史等。

1.2.2 牙周检查 采用意大利 MEDESY 公司生产的刻度牙周探针检查研究对象的全口牙周情况。检查指标主要包括颊侧和舌侧的近中、正中、远中 6 个位点的菌斑指数(PLI)、出血指数(BOP)、探针深度(PD)、附着丧失(CAL),并记录缺牙数。所有操作均由经过统一培训的专业牙科医师进行操作。

1.2.3 实验室指标的检测 抽取研究对象晨起空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min 后置于液氮中保存待检。采用全自动生化仪(型号:BK-280;厂家:山东博科生物产业有限公司)对研究对象的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平进行检测。采用酶联免疫吸附试验检测 C 反应蛋白(CRP)水平,采用酶偶联测定法检测尿酸水平。所有操作均由经过统一培训的专业医师进行操作,且操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.4 肾功能的检查 将肾小球滤过率(GFR)作为评估研究对象肾功能的指标。目前临床上测定 GFR 的“金标准”是直接对研究对象血浆或尿液中菊粉等滤过标志物的清除率予以检测,但该检测法较为复杂,通常在科研中使用。因此,本研究使用慢性肾脏疾病流行病学协作组颁布的估算公式^[7],对研究对象

的 GFR 水平予以计算,并根据 GFR 水平将研究对象分为 GFR 正常组、GFR 降低组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据处理和分析。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,组间比较采用 t 检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响非糖尿病老年人肾功能水平的相关因素;以 1-特异度为横坐标,灵敏度为纵坐标,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,选择诊断分界点,由此得出特异度和灵敏度。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 80 例研究对象 GFR 检测结果 将在本院进行健康体检的 80 例非糖尿病老年人按照 GFR 水平分为 GFR 正常组 38 例[GFR≥90 mL/(min·1.73 m²)]和 GFR 降低组 42 例[GFR<90 mL/(min·1.73 m²)]。

2.2 两组一般资料的比较 结果显示,两组在性别、BMI、收缩压、舒张压、吸烟史、饮酒史、高血压方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但两组的年龄比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 一般资料在两组间比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

项目	GFR 正常组 (n=38)	GFR 降低组 (n=42)	χ^2/t	P
性别			0.357	0.174
男	17(44.73)	20(47.60)		
女	21(55.26)	22(52.38)		
年龄(岁)	70.53±12.57	75.76±15.36	2.125	0.036
BMI(kg/m ²)	23.63±3.54	24.72±3.70	1.343	0.183
收缩压(mm Hg)	132.47±19.87	133.21±19.98	0.165	0.868
舒张压(mm Hg)	81.35±12.20	80.76±12.11	0.216	0.828
吸烟史			0.152	0.696
有	26(68.42)	27(64.28)		
无	12(31.57)	15(35.71)		
饮酒史			0.021	0.882
有	22(57.89)	25(59.52)		
无	16(42.10)	17(40.47)		
高血压			0.001	0.967
是	30(78.94)	33(78.57)		
否	8(21.05)	9(21.42)		

2.3 两组实验室指标检测结果比较 结果显示,两组的 TC、HDL-C、LDL-C、CRP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但与 GFR 正常组比较,GFR 降低组 TG、尿酸水平明显较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.4 两组牙周相关指标比较 结果显示,两组在缺牙数、PLI 方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),

但与 GFR 正常组比较,GFR 降低组 CAL、PD、BOP 均明显较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组实验室指标检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	CRP (mg/L)	尿酸 (mmol/L)
GFR 正常组	38	5.03±0.75	1.44±0.21	1.37±0.20	2.84±0.42	1.26±0.18	277.45±41.61
GFR 降低组	42	5.09±0.76	1.73±0.25	1.32±0.19	2.88±0.43	1.31±0.19	322.62±48.39
<i>t</i>		0.354	5.585	1.146	0.420	1.205	4.453
<i>P</i>		0.723	<0.001	0.255	0.675	0.231	<0.001

表 3 两组牙周相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	缺牙数(颗)	CAL(mm)	PD(mm)	BOP	PLI
GFR 正常组	38	3.79±0.56	2.38±0.35	2.59±0.38	1.84±0.27	1.57±0.23
GFR 降低组	42	4.04±0.60	2.55±0.38	2.82±0.42	2.06±0.30	1.62±0.24
<i>t</i>		1.951	2.074	2.558	3.433	0.949
<i>P</i>		0.054	0.041	0.012	0.001	0.345

2.5 影响非糖尿病老年人肾功能水平的多因素 Logistic 回归分析 以研究对象肾功能(GFR 正常=0, GFR 降低=1)为因变量,以年龄、尿酸、TG、CAL、PD、BOP 为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,尿酸、CAL、PD 是非糖尿病老年人肾功能水平的影响因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 影响非糖尿病老年人肾功能水平的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald	95%CI	OR	<i>P</i>
年龄	1.542	0.853	3.266	0.878~24.875	4.675	0.071
TG	1.149	0.705	2.657	0.792~12.564	3.155	0.103
尿酸	0.025	0.009	7.983	1.007~1.044	1.025	0.005
CAL	1.775	0.937	3.587	1.392~25.016	5.900	0.048
PD	2.302	1.061	4.709	1.249~79.963	9.995	0.030
BOP	0.748	1.273	0.347	0.174~26.612	0.471	0.535

2.6 尿酸、CAL、PD 联合检测评估非糖尿病老年人肾功能水平的 ROC 曲线分析 结果表明,尿酸、CAL、PD 联合检测模式下的曲线下面积(AUC)为 0.886,均高于任意单项指标检测($P<0.05$)。且与任意单项指标检测比较,联合检测模式下诊断的灵敏度更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5、图 1。

表 5 尿酸、CAL、PD 单项及联合检测评估非糖尿病老年人肾功能水平的效能分析

项目	AUC	SE	<i>P</i>	AUC 的 95%CI		灵敏度 (%)	特异度 (%)
				下限	上限		
尿酸	0.735	0.056	<0.001	0.625	0.845	76.19	61.90
CAL	0.660	0.061	0.014	0.541	0.780	64.28	71.42
PD	0.765	0.054	<0.001	0.659	0.871	80.90	66.66
3 项联合	0.886	0.035	<0.001	0.817	0.955	83.33	59.23

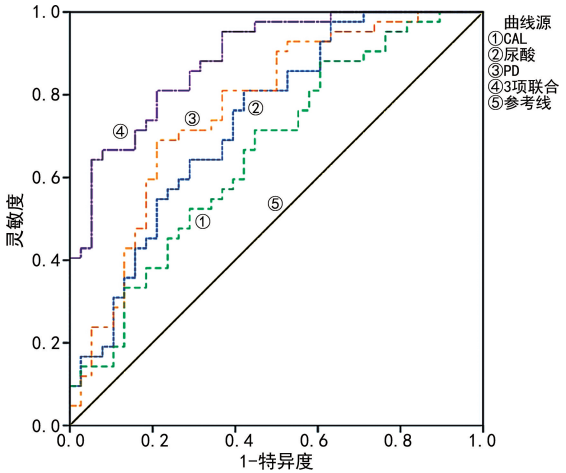


图 1 尿酸、CAL、PD 单项及联合检测评估非糖尿病老年人肾功能水平的 ROC 曲线

3 讨 论

牙周炎是糖尿病常见的并发症之一。由于糖尿病患者本身口腔清洁能力较弱,极易出现各种病原微生物的滋生和繁殖,故和健康人相比,糖尿病患者更容易患上牙周炎。且血糖水平过高容易促进炎症反应,进而加重牙周炎的症状,导致牙周炎久治不愈,因此糖尿病是诱发牙周炎的危险因素之一。查汗·索林格等^[8]在报道中称,与非牙周炎患者比较,牙周炎患者发生肾功能损害的可能性更高。CHANG 等^[9]通过对慢性肾脏病(CKD)合并牙周炎的患者进行研究发 现,牙周袋较深组患者发生 CKD 的风险明显高于牙周袋较浅组,提示患者肾功能水平的降低可能与牙周疾病严重程度有紧密关联。上述报道均将 GFR 作为肾功能的评价指标,故本研究使用的肾功能评估指标也为 GFR。既往研究已经证实,糖尿病是诱发牙周炎的危险因素之一^[3-6],故本研究将糖尿病患者予以排除,仅将非糖尿病老年人纳入研究。

本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示, CAL、PD 是非糖尿病老年人肾功能水平的影响因素。分析原因可能与牙周感染所引发的持续炎性反应, 最终导致研究对象肾功能水平下降有关。牙周炎患者口腔中的微生物可能会进入人体的血液循环中, 同时也可诱发全身性炎症。这时, 牙周炎患者体内白细胞介素(IL)-6 等炎症因子水平会出现明显上升, 在人体的免疫反应中起到一定的诱导作用, 从而加重了 CKD 等自身慢性疾病^[10-11]。同时, 细菌等微生物可通过牙周袋从血液进入人体肾脏等器官, 患者的牙周袋越深, 牙周致病菌和其分泌物则越多, 在一定程度上会影响患者 GFR, 导致其水平降低。有报道称, 给予有效措施对牙周炎患者进行治疗, 在炎症因子水平和牙周致病菌得到明显控制后, 其肾功能水平也得到有效改善^[12]。除此之外, 健康人体内尿酸的产生和排泄速度基本处于平衡状态, 若人体的代谢功能出现障碍可造成尿酸水平的升高^[13]。当患者处于高尿酸状态时, 可诱发体内炎症因子水平升高, 同时尿酸水平较高的患者, 肾脏排泄功能也会受到一定程度的损伤^[14]。故本研究中多因素 Logistic 回归分析显示, 高尿酸水平也是影响非糖尿病老年人肾功能水平的危险因素之一。

此外, 笔者还绘制了尿酸、CAL、PD 联合检测评估非糖尿病老年人肾功能水平的 ROC 曲线, 结果表明, 3 项指标联合检测模式下的 AUC 为 0.886, 均高于任意单项指标检测。且联合检测的灵敏度也有所提高, 并明显优于单项指标检测。考虑原因可能是尿酸水平的升高会在一定程度上直接或间接对牙周炎的发生产生一定的影响, 故尿酸与 CAL、PD 具有较好的相关性。将上述 3 项指标联合检测, 在评估非糖尿病老年人肾功能水平方面具有较高的临床价值。

但需要注意的是, 本研究仍然存在一些不足之处, 例如仅采用 GFR 作为肾功能的评估标准, 虽使用了目前临床和国际公认的计算方法, 但仍然缺乏其他相关检查结果和综合评估, 同时也需要纳入更大的样本量以及进行长期的随访, 并考虑更加完善的纵向研究。

综上所述, 非糖尿病老年人的肾功能水平和牙周健康状况有紧密关联, GFR 降低组的牙周健康水平明显低于 GFR 正常组, 且 CAL、PD 是非糖尿病老年人肾功能水平的影响因素。在临床上应对相关危险因素予以有效控制, 同时给予有针对性的防治措施以改善非糖尿病老年人的肾功能水平。

参考文献

[1] 王莹, 梁守建, 徐梅, 等. 2017 年随州市曾都区中心城区中

老年人牙周健康状况调查及影响因素分析[J]. 实用预防医学, 2018, 25(10):1233-1235.

[2] 郭岩, 刘怡然, 沈红, 等. 江苏省中老年人牙周健康状况及影响因素分析[J]. 口腔医学, 2020, 40(3):244-248.

[3] 李巧, 王小丹, 刘晓晶, 等. 海口市老年人牙周健康状况及其相关因素分析[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(1):97-101.

[4] 漆晓玲, 甘廷彬, 黄姣. 慢性牙周炎和慢性肾病相关关系的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2021, 48(1):18-22.

[5] 张力木, 林晓萍. C 反应蛋白介导的牙周炎与全身系统性疾病相关机制研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(3):184-188.

[6] ZHAO D, KHAWAJA A T, JIN L, et al. The directional and non-directional associations of periodontitis with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. J Periodontal Res, 2018, 53(5):682-704.

[7] CARDOSO E M, REIS C, MANZANARES-CÉPEDES M C. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases[J]. Postgrad Med, 2018, 130(1):98-104.

[8] 查汗·索林格, 桑晓红, 李素华, 等. 慢性牙周炎与 IgA 肾病相关性研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(2):184-186.

[9] CHANG J F, YEH J C, CHIU Y L, et al. Periodontal pocket depth, hyperglycemia, and progression of chronic kidney disease: a population-based longitudinal study[J]. Am J Med, 2017, 130(1):61-69.

[10] 王译凡, 刘娜, 胡巍, 等. 慢性牙周炎和 IgA 肾病大鼠模型的建立及其相关性初步分析[J]. 中华老年口腔医学杂志, 2019, 17(1):18-24.

[11] IWASAKI M, TAYLOR G W, SATO M, et al. Effect of chronic kidney disease on progression of clinical attachment loss in older adults: a 4-year cohort study[J]. J Periodontol, 2019, 90(8):826-833.

[12] 黄琼, 李婧, 李长宏. 牙周炎患者牙龈组织、龈沟液中 HMGB1 表达水平及其与外周血炎症因子的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(9):969-972.

[13] 李浩萍, 李明勇. 慢性肾病伴牙周炎患者牙周基础治疗疗效及对肾功能指标的影响[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2018, 19(3):374-377.

[14] 王燕. 慢性牙周炎严重程度与慢性肾病的相关性研究[J]. 哈尔滨医药, 2018, 38(1):90-91.

(收稿日期:2022-03-16 修回日期:2022-08-12)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.012

2016—2021 年重症医学科中心静脉导管相关血流感染病原菌分布及耐药性分析

李 婷, 刘 鹏, 朱昱蓉[△]

山西省临汾市中心医院微生物实验室, 山西临汾 041000

摘 要:目的 分析 2016 年 1 月至 2021 年 6 月该院重症医学科(ICU)中心静脉导管相关血流感染(CRBSI)病原菌分布和耐药情况,为合理使用抗菌药物提供依据。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2021 年 6 月该院 ICU 送检的 361 套导管尖端标本及配套的外周静脉血标本,进行细菌培养、鉴定及药敏分析,采用 Whonet5.6 软件进行耐药性统计。**结果** 确诊为 CRBSI 的患者标本 47 例,检出率为 13.02%,其中革兰阳性菌 23 株(48.94%),革兰阴性菌 24 株(51.06%)。检出率位居前 5 位的为凝固酶阴性葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌。其中葡萄球菌属对万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁 100.00%敏感,对青霉素的耐药率超过 94.00%。革兰阴性菌主要以鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌为主,鲍曼不动杆菌耐药情况严重,对除米诺环素以外的抗菌药物的耐药率为 85.71%~100.00%。**结论** 该院 ICU CRBSI 的病原菌种类繁多,凝固酶阴性葡萄球菌和鲍曼不动杆菌耐药现象严重。监测病原学变化可为 CRBSI 患者个体化治疗、临床合理使用抗菌药物以及加强院内感染防控提供有效的实验室依据。

关键词:导管相关血流感染; 病原菌; 耐药性; 重症医学科; 中心静脉

中图法分类号:R978.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)01-0049-05

Analysis on distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in central venous catheter-related bloodstream infection in intensive care unit during 2016—2021

LI Ting, LIU Peng, ZHU Yurong[△]

Department of Microbiology Laboratory, Linfen Municipal Central Hospital, Linfen, Shanxi 041000, China

Abstract: **Objective** To investigate the distribution and drug resistance situation of pathogenic bacteria in central venous catheter-related bloodstream infection (CRBSI) in the intensive care unit (ICU) of this hospital from January 2016 to June 2021, in order to provide a basis for reasonable use of antimicrobial drugs. **Methods** A total of 361 catheter tip samples and matched peripheral blood samples submitted by ICU from January 2016 to June 2021 conducted the bacterial culture, identification and drug susceptibility analysis. The Whonet 5.6 software was used to conduct the drug resistance statistics. **Results** Forty-seven samples were definitely diagnosed as CRBSI patients with a detection rate of 13.02%, including 23 strains (48.94%) of Gram-positive bacteria and 24 strains (51.06%) of Gram-negative bacteria. The top 5 of detection rates were coagulase negative Staphylococcus, Acinetobacter baumannii, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae and Staphylococcus aureus. Among them Staphylococcus was 100.00% sensitive to vancomycin, linezolid and teicoplanin, however, its resistance rate to penicillin was more than 94.00%. Gram-negative bacteria were dominated by Acinetobacter baumannii, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa and Enterobacter cloacae. Acinetobacter baumannii had serious drug resistance, and its resistance rate to antibacterial drugs except minocycline was 85.71%—100.00%. **Conclusion** The pathogenic bacteria causing CRBSI in ICU of this hospital have wide varieties. The drug resistance phenomena of coagulase negative Staphylococcus and Acinetobacter baumannii are serious. Monitoring the changes of pathogens can provide the effective laboratory basis for individualized treatment of CRBSI, rational use of antibacterial drugs and strengthening the prevention and control of nosocomial infections.

Key words: catheter-related bloodstream infection; pathogenic bacteria; drug resistance; intensive care unit; central vein

中心静脉置管是将静脉导管经静脉插入上下腔 静脉近右心房处,通过建立中心静脉通道,助力于临

床急救、重症监护、化疗,以及手术过程中的给药、输血及肠外营养,并以压力传感器监测中心静脉血压的一种操作方式^[1]。目前中心静脉导管被广泛应用于危重症患者的快速扩容、静脉给药、血液净化、血流动力学监测及营养支持等,在临床危重患者治疗中发挥着积极的作用^[2]。然而在其应用的过程中并发症逐渐出现,目前已知的导管相关并发症主要包括置管手术并发症和导管远期并发症,例如空气栓塞、动脉损伤、穿刺点渗血、导管堵塞、凝血功能异常、血栓形成及感染等^[3]。其中导管相关血流感染(CRBSI)具有发病率高,病死率高的特点,在临床治疗中备受关注^[4]。重症医学科(ICU)患者大多免疫功能低下且接受多种有创支持治疗操作,因此抗感染能力弱,在临床救治中极易发生 CRBSI。探讨 ICU 发生 CRBSI 的病原菌分布和抗菌药物药敏分析可为临床治疗提供指导,避免抗菌药物不合理使用所致的多重耐药菌株出现。因此,本研究旨在通过 2016—2021 年 ICU 发生的 CRBSI 病原菌分布及菌株耐药性分析,阐明 ICU 患者 CRBSI 病原菌分布特点,为临床医生合理使用抗菌药物提供可靠的实验室依据,为医院内感染防控提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 1 月至 2021 年 6 月本院 ICU 疑似 CRBSI 患者的导管尖端标本及配套的外周静脉血标本 361 套,依据 CRBSI 诊断标准进行诊断。质控菌株大肠埃希菌 ATCC25922、金黄色葡萄球菌 ATCC25923 和肺炎克雷伯菌 ATCC700603 均由国家卫生健康委员会临床检验中心提供。

1.2 CRBSI 诊断标准 CRBSI 是留置血管导管期间及拔除血管导管后 48 h 内发生的原发性且与其他部位感染无关的感染,包括血管导管相关局部感染和血流感染^[5]。依据中华医学会重症医学分会制订的《血管内导管相关感染预防与治疗指南(2007)》相关规定^[6],满足以下一项者即可诊断为 CRBSI:(1)有 1 次半定量导管培养阳性(每导管节段≥15 CFU)或定量导管培养阳性(每导管节段≥1 000 CFU),同时外周静脉血也培养阳性并与导管节段为同一微生物;(2)从导管和外周静脉同时抽血做定量血培养,二者菌落计数比(导管血:外周血)≥5:1;(3)从导管和外周静脉同时抽血做定性血培养,导管血培养阳性出现时间比外周血培养阳性至少提前 2 h;(4)外周血和导管出口部位脓液培养均为阳性,并为同一株微生物。

1.3 仪器与试剂 VITEK2 Compact 微生物鉴定仪及配套的细菌鉴定卡,药敏卡;血平板,麦康凯平板及沙保弱平板(生物梅里埃公司,法国);药敏纸片(Oxoid,英国)。

1.4 方法

1.4.1 标本采集 选择疑似 CRBSI 患者,保留导管尖端(长度约为 5 cm),同时抽取外周静脉血和经导管

连接处的血标本送检。

1.4.2 细菌培养、鉴定和药敏试验 用无菌镊子将 5 cm 长的导管尖端在血平板、麦康凯平板和沙保弱平板上交叉滚动 4 次,于 35 ℃ 含 5%~10% CO₂ 培养箱培养 18~24 h。操作严格依照《全国临床检验操作规程》(第 3 版)进行^[4]。阳性标本经分离纯化培养后通过 VITEK2 Compact 微生物鉴定仪及配套的细菌鉴定卡进行鉴定及药敏试验,复核药敏试验结果采用 K-B 纸片法。

1.5 统计学处理 采用世界卫生组织推荐的 Whonet5.6 软件对所有数据进行统计分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRBSI 患者分离的病原菌分布情况 2016 年 1 月至 2021 年 6 月 ICU 同时送检导管尖端和外周血培养 361 套,排除污染结果,共检出 47 例 CRBSI,检出率达 13.02%。革兰阳性菌和革兰阴性菌分别占 48.94%和 51.06%,差异无统计学意义($P>0.05$)。分离率位于前 5 位的菌株为凝固酶阴性葡萄球菌(17 株,36.17%)、鲍曼不动杆菌(7 株,14.89%)、大肠埃希菌(6 株,12.77%)、肺炎克雷伯菌(5 株,10.64%)、金黄色葡萄球菌(3 株,6.38%)。各病原菌分布情况见表 1。

表 1 CRBSI 患者分离的病原菌分布构成[n(%)]			
病原菌	构成情况	病原菌	构成情况
革兰阳性菌	23(48.94)	肺炎链球菌	1(2.13)
凝固酶阴性葡萄球菌	17(36.17)	革兰阴性菌	24(51.06)
表皮葡萄球菌	7(14.89)	鲍曼不动杆菌	7(14.89)
溶血葡萄球菌	7(14.89)	大肠埃希菌	6(12.77)
头状葡萄球菌	1(2.13)	肺炎克雷伯菌	5(10.64)
沃氏葡萄球菌	1(2.13)	铜绿假单胞菌	2(4.26)
人葡萄球菌	1(2.13)	阴沟肠杆菌	2(4.26)
金黄色葡萄球菌	3(6.38)	黄褐假单胞菌	1(2.13)
屎肠球菌	2(4.26)	奇异变形杆菌	1(2.13)

2.2 主要革兰阳性菌耐药情况 凝固酶阴性葡萄球菌对青霉素和红霉素耐药率高达 94.12%,对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺、米诺环素敏感率为 100.00%,对苯唑西林耐药的凝固酶阴性葡萄球菌分离率较高,达 70.58%。金黄色葡萄球菌对青霉素耐药率为 100.00%,对苯唑西林敏感率为 100.00%。肺炎链球菌对青霉素的耐药率为 0,对利福平、左氧氟沙星、莫西沙星、红霉素、克林霉素、复方磺胺甲噁唑耐药率为 100.00%。屎肠球菌对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺、米诺环素耐药率为 0,对青霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、红霉素、氨苄西林的耐药率均为 100.00%。本研究分离的 5 种凝固酶阴性葡萄球菌

对利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁和米诺环素均为 100.00%敏感。溶血葡萄球菌、头状葡萄球菌、沃氏葡萄球菌和人葡萄球菌对青霉素 100.00%耐药。见表 2、3。

表 2 主要革兰阳性菌耐药情况分析[n(%)]

抗菌药物	葡萄球菌属		肠球菌属	链球菌属
	凝固酶阴性葡萄球菌(n=17)	金黄色葡萄球菌(n=3)	屎肠球菌(n=2)	肺炎链球菌(n=1)
青霉素	16(94.12)	3(100.00)	2(100.00)	0(0.00)
苯唑西林	12(70.58)	0(0.00)	—	—
庆大霉素	11(64.70)	0(0.00)	—	—
利福平	5(29.41)	0(0.00)	—	1(100.00)
环丙沙星	10(58.82)	1(33.33)	2(100.00)	—
左氧氟沙星	9(52.94)	1(33.33)	2(100.00)	1(100.00)
呋喃妥因	—	—	1(50.00)	—
莫西沙星	11(64.70)	1(33.33)	—	1(100.00)
红霉素	16(94.12)	3(100.00)	2(100.00)	1(100.00)
克林霉素	9(52.94)	2(66.67)	—	1(100.00)
利奈唑胺	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
万古霉素	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
替考拉宁	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	—
米诺环素	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	—
氨苄西林	—	—	2(100.00)	—
复方磺胺甲噁唑	14(82.35)	1(33.33)	—	1(100.00)

注:—表示未检测。

表 3 凝固酶阴性葡萄球菌耐药情况分析[n(%)]

抗菌药物	表皮葡萄球菌 (n=7)	溶血葡萄球菌 (n=7)	头状葡萄球菌 (n=1)	沃氏葡萄球菌 (n=1)	人葡萄球菌 (n=1)
青霉素	6(85.72)	7(100.00)	1(100.00)	1(100.00)	1(100.00)
苯唑西林	4(57.14)	7(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(100.00)
庆大霉素	3(42.86)	7(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(100.00)
利福平	2(28.57)	3(42.86)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
环丙沙星	2(28.57)	7(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(100.00)
左氧氟沙星	1(14.29)	7(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(100.00)
呋喃妥因	—	—	—	—	—
莫西沙星	3(42.86)	7(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(100.00)
红霉素	7(100.00)	7(100.00)	1(100.00)	0(0.00)	1(100.00)
克林霉素	3(42.86)	5(71.43)	0(0.00)	0(0.00)	1(100.00)
利奈唑胺	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
万古霉素	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
替考拉宁	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
米诺环素	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
氨苄西林	—	—	—	—	—
复方磺胺甲噁唑	6(85.72)	7(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(100.00)

注:—表示未检测。

2.3 主要革兰阴性菌耐药情况 大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、奇异变形杆菌对碳青霉烯类药物耐药率均为 0,肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物的耐药率为 20.00%,提示应警惕多重耐药肺炎克雷伯菌株出现。

大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对头孢曲松、头孢吡肟、头孢呋辛耐药率较高,为 50.00%及以上。2 株阴沟肠杆菌对所有抗菌药物耐药率均为 0,1 株奇异变形杆菌对环丙沙星、头孢呋辛、头包曲松、阿莫西林/克拉维酸、庆大霉素、妥布霉素的耐药率均为 100.00%。

非发酵菌中鲍曼不动杆菌除对米诺环素耐药率为 0 外,对亚胺培南、美罗培南的耐药率为 85.71%,对其他抗菌药物耐药率均较高,为 85.71%~100.00%。2 株铜绿假单胞菌对检测的所有抗菌药物均敏感,黄褐假单胞菌仅对哌拉西林耐药。见表 4。

表 4 主要革兰阴性菌耐药情况分析[n(%)]

抗菌药物	鲍曼不动杆菌 (n=7)	大肠埃希菌 (n=6)	肺炎克雷伯菌 (n=5)	铜绿假单胞菌 (n=2)	阴沟肠杆菌 (n=2)	黄褐假单胞菌 (n=1)	奇异变形杆菌 (n=1)
丁胺卡那霉素	6(85.71)	0(0.00)	1(20.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
左氧氟沙星	6(85.71)	1(16.67)	3(60.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
环丙沙星	6(85.71)	1(16.67)	3(60.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(100.00)
美洛西林	7(100.00)	—	—	0(0.00)	—	0(0.00)	—
米诺环素	0(0.00)	1(16.67)	2(40.00)	—	—	—	—
哌拉西林	6(85.71)	1(16.67)	3(60.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(100.00)	0(0.00)
哌拉西林/他唑巴坦	6(85.71)	0(0.00)	1(20.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
亚胺培南	6(85.71)	0(0.00)	1(20.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
美罗培南	6(85.71)	0(0.00)	1(20.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
头孢哌酮/舒巴坦	6(85.71)	1(16.67)	2(40.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
头孢西丁	—	1(16.67)	2(40.00)	—	—	—	0(0.00)
头孢吡肟	6(85.71)	3(50.00)	3(60.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
头孢呋辛	—	4(66.67)	5(100.00)	—	—	0(0.00)	1(100.00)
头孢曲松	6(85.71)	4(66.67)	4(80.00)	—	0(0.00)	—	1(100.00)
头孢他啶	6(85.71)	1(16.67)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
阿莫西林/克拉维酸	—	1(16.67)	3(60.00)	—	—	—	1(100.00)
氨曲南	—	—	—	0(0.00)	—	0(0.00)	—
多黏菌素 B	—	—	—	0(0.00)	—	0(0.00)	—
复方磺胺甲噁唑	6(85.71)	—	—	—	—	—	—
庆大霉素	6(85.71)	3(50.00)	2(40.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(100.00)
妥布霉素	6(85.71)	3(50.00)	2(40.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(100.00)

注:—表示未检测。

3 讨 论

CRBSI 是中心静脉置管的主要并发症,严重威胁患者生命安全^[7]。研究表明 ICU 发生感染的风险高于医院其他科室,动静脉置管、侵入性操作、合并基础疾病均是感染的危险因素^[8]。本研究通过回顾性分析本院 ICU 发生的 CRBSI 病原菌的病原学特征发现,2016 年 1 月至 2021 年 6 月共发生 47 例 CRBSI,其中革兰阳性菌比革兰阴性菌少 1 株,与先前报道的 CRBSI 最常见的病原菌是革兰阳性菌^[9]不一致,这可能与纳入研究的样本量相关。本研究发现,凝固酶阴性葡萄球菌在 CRBSI 检出的革兰阳性病原菌中占 73.91%(17/23)。凝固酶阴性葡萄球菌包括人葡萄球菌、表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌等,一直被认为是皮肤黏膜的正常菌群^[10]。但近年来由于抗菌药物的滥用以及微创手术、内镜等多种侵入性操作的广泛应用,凝固酶阴性葡萄球菌已经成为医院内感染主要的

机会致病菌,常引起新生儿败血症,以及心脏瓣膜、泌尿系统感染、静脉导管感染等,同时也是造成血培养污染最常见的细菌^[11-12]。本研究中,耐苯唑西林凝固酶阴性葡萄球菌分离率较高。该菌不仅对苯唑西林耐药,而且对广谱青霉素和第一、二、三代头孢菌素等 β-内酰胺类、氨基糖苷类、大环内酯类、喹诺酮类抗菌药,以及利福平等均有不同程度耐药^[13],应引起临床高度重视。同时,临床上鉴别凝固酶阴性葡萄球菌是否为致病菌可减少不必要的抗菌药物使用,降低耐药率。因此,医院及科室应加强菌株耐药趋势监测,合理使用抗菌药物,严格依据相关诊断标准进行 CRBSI 的诊断及治疗。

本院 ICU 2016 年 1 月至 2021 年 6 月 CRBSI 病原菌分布中,鲍曼不动杆菌占革兰阴性菌的 29.17%(7/24),居革兰阴性菌分离率的第 1 位。鲍曼不动杆菌具有强大的克隆传播能力和高耐药性,多重耐药、

泛耐药、全耐药鲍曼不动杆菌呈世界流行性,是医院获得性肺部感染的主要病原体,可定植于气道,已成为我国医院内感染的主要病原菌之一,以下呼吸道感染最为常见,其次是血流感染^[14]。ICU 患者多需要进行机械通气等有创治疗,是发生鲍曼不动杆菌血流感染最主要的科室^[15]。本研究中分离的 CRBSI 耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌有 6 例,占鲍曼不动杆菌的 85.71%,菌株对米诺环素耐药率为 0,临床可以经验性使用米诺环素,同时应该加强对导管的常规护理,每天对导管及周围皮肤进行消毒。已有研究表明,使用 2% 的氯己定或 70% 的异丙醇对导管周围皮肤进行消毒比使用 5% 聚维酮碘或 69% 乙醇更能减少 CRBSI 的发生率^[16]。

本研究结果表明,2016 年 1 月至 2021 年 6 月分离的 5 株肺炎克雷伯菌中有 1 株为耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌,分离率高达 20.0%,高于其他研究报道的结果(8.89%)^[17]。本研究共分离出 5 株肺炎克雷伯菌,菌株数量较少也可能是导致耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌分离率相对较高的原因。随着抗菌药物的使用,产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)肺炎克雷伯菌分离率不断增加。碳青霉烯类药物是产 ESBLs 菌株治疗的首选药物,但临床上长期使用碳青霉烯类抗菌药物以及深静脉置管等侵入性操作可加速耐碳青霉烯菌株的出现。

综合已有研究结果,本研究发现本院 ICU 诊断的 CRBSI 患者病原菌种类较多,检出率较高的分别为凝固酶阴性葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和金黄色葡萄球菌,分离菌株对常用抗菌药物均出现了不同程度的耐药。此外,耐苯唑西林凝固酶阴性葡萄球菌、耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌以及产 ESBLs 肠杆菌科细菌的出现应引起临床的高度重视。应动态监测各科室 CRBSI 菌株的病原学特征和耐药性,适时指导临床合理使用抗菌药物,降低 CRBSI 感染患者多重耐药菌株分离率。

参考文献

- [1] LACOSTENA-PÉREZ M E, BUESA-ESCAR A M, GIL-ALÓS A M. Complications related to the insertion and maintenance of peripheral venous access central venous catheter[J]. *Enferm Intensiva*, 2019, 30(3): 116-126.
- [2] LOCKWOOD J, DESAI N. Central venous access[J]. *Br J Hosp Med*, 2019, 80(8): C114-C119.
- [3] 易诗琼, 杨楠, 陈金华, 等. PICC 与 CVC 在肿瘤患者的临床护理效果、并发症及相关时间指标分析[J]. *国际护理*

- 学杂志, 2018, 37(11): 1553-1556.
- [4] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 715-738.
- [5] 国家卫生健康委员会办公厅医政医管局. 血管导管相关感染预防与控制指南(2021)[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(4): 387-388.
- [6] 中华医学会重症医学分会. 血管内导管相关感染的预防与治疗指南(2007)[J]. *中华外科杂志*, 2008, 23(19): 1441-1449.
- [7] WEI L, LI Y, LI X, et al. Chlorhexidine-impregnated dressing for the prophylaxis of central venous catheter-related complications: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 429.
- [8] 杨晋如, 谈宜斌, 邬闻文, 等. 重症医学科不同置管患者多重耐药菌感染的生存分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(3): 297-302.
- [9] 李中瑞, 李静, 郑蕊, 等. 重症监护病房血管内导管相关血流感染调查[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(5): 658-660.
- [10] PARLET C P, BROWN M M, HORSWILL A R. Commensal staphylococci influence staphylococcus aureus skin colonization and disease[J]. *Trends Microbio*, 27(6): 497-507.
- [11] 陈宝, 吴华, 徐凯, 等. 海南某三甲医院 2018—2020 年血培养分离细菌分布及耐药性变迁[J]. *中国热带医学*, 2021, 21(10): 1007-1012.
- [12] 张盛斌, 张淇钊, 朱红军, 等. 2017—2019 年汕头地区部分成人血流感染临床特点及病原学分析[J]. *广东药科大学学报*, 2021, 37(6): 120-128.
- [13] 吴贤丽, 李靖, 敖茂程, 等. 2015 年—2018 年四川地区 Whire Union 细菌耐药监测网葡萄球菌属细菌耐药性研究[J]. *华西医学*, 2019, 34(8): 900-906.
- [14] 陆雨晴, 王会中. 鲍曼不动杆菌血流感染的流行病学及治疗进展[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(10): 1427-1430.
- [15] 王鸣, 高梦琦, 颜承悦. 重症医学科患者感染鲍曼不动杆菌现状及影响因素分析[J]. *华南预防医学*, 2021, 47(6): 788-790.
- [16] GOUDET V, TIMSIT J F, LUCET J C, et al. Comparison of four skin preparation strategies to prevent catheter-related infection in intensive care unit (CLEAN trial): a study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2013, 14: 114.
- [17] TEMKIN E, ADLER A, LERNER A, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: biology, epidemiology, and management[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1323: 22-42.

(收稿日期: 2022-03-22 修回日期: 2022-08-19)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.013

痰热清注射液联合抗菌药物治疗痰热壅肺型慢性阻塞性肺疾病的临床疗效研究*

马建宁, 鲍克娜[△], 任冬梅, 朱 芳, 黄蔚萍, 屠春林

上海健康医学院附属嘉定区中心医院, 上海 201800

摘 要:目的 探讨痰热清注射液联合抗菌药物治疗痰热壅肺型慢性阻塞性肺疾病的临床疗效。方法 连续性选取 2020 年 6 月至 2021 年 6 月在该院就诊的痰热壅肺型慢性阻塞性肺疾病患者 79 例, 将患者随机分为对照组 42 例, 观察组 37 例, 分别给予常规抗菌药物和痰热清注射液联合抗菌药物治疗, 比较两组患者一般资料及治疗前后检测指标等的变化。结果 治疗后, 两组患者血气分析中动脉血氧分压(PaO_2)均高于治疗前, 二氧化碳分压(PaCO_2)均低于治疗前, 治疗后, 观察组 PaO_2 水平高于对照组, 而 PaCO_2 、总胆红素(TBIL)水平低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。采用多重线性回归进行分析, 同时纳入年龄、性别和痰热清注射液干预 3 个因素构建回归模型, 结果可见, PaCO_2 线性回归模型中, 年龄($\beta = 0.002, t = 0.063, P = 0.950$)和性别($\beta = -0.276, t = -0.287, P = 0.775$)对 PaCO_2 无影响, 是否使用痰热清注射液对 PaCO_2 有影响($\beta = -1.235, t = -2.066, P = 0.044$), 联合使用痰热清注射液治疗, 平均可以降低 1.235 kPa PaCO_2 。结论 痰热清注射液联合抗菌药物治疗痰热壅肺型慢性阻塞性肺疾病可降低 PaCO_2 、TBIL 水平, 可能具有改善患者临床疗效的应用价值。

关键词:痰热壅肺型; 慢性阻塞性肺疾病; 血气分析; 不良反应

中图法分类号: R743.33

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)01-0054-04

Clinical efficacy of Tanreqing Injection combined with antibacterial drugs in treatment of phlegm-heat blocking lung type chronic obstructive pulmonary disease*

MA Jianning, BAO Kena[△], REN Dongmei, ZHU Fang, HUANG Weiping, TU Chunlin

Affiliated Jiading District Central Hospital, Shanghai Health Medical

College, Shanghai 201800, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Tanreqing Injection combined with antibacterial drugs in treating phlegm-heat blocking lung type chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Seventy-nine patients with phlegm-heat blocking lung type COPD treated in this hospital from June 2020 to June 2021 were selected and randomly divided into the control group (42 cases) and observation group (37 cases). The two groups were given the routine antibacterial medication and Tanreqing Injection combined with routine antibiotics respectively. The general clinical data and the changes of detection indexes before and after treatment etc. were compared between the two groups. **Results** After treatment, PaO_2 in the blood gas analysis of the two groups was higher than that before treatment, and PaCO_2 was lower than that before treatment, but PaO_2 in the observation group was higher than that in the control group, PaCO_2 and total bilirubin (TBIL) level after treatment were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions had no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The multiple linear regression was used to conduct the analysis, meanwhile the three factors of age, gender and Tanreqing Injection intervention were included to construct the regression model. The results showed that in the PaCO_2 linear regression model, the age ($\beta = 0.002, t = 0.063, P = 0.950$) and gender ($\beta = -0.276, t = -0.287, P = 0.775$) had no effect on PaCO_2 , and whether using Tanreqing Injection had an effect on PaCO_2 ($\beta = -1.235, t = -2.066, P = 0.044$), indicating that the combination of Tanreqing Injection treatment could reduce the PaCO_2 by 1.235 kPa on average. **Conclusion** Tanreqing Injection combined with antibacterial drugs in treating phlegm-heat blocking lung type COPD could reduce the levels of PaCO_2 and TBIL, which may have the application value for improving the clinical efficacy of the patients.

* 基金项目: 上海市嘉定区自然科学研究课题(JDKW-2020-0025); 上海市嘉定区重点学科建设项目(2K2019C03)。

作者简介: 马建宁, 女, 主管护师, 主要从事护理管理及相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: 13681884049@163.com。

Key words: phlegm-heat blocking lung type; chronic obstructive pulmonary disease; blood and gas analysis; adverse reaction

慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)因发病率高、病死率高、社会负担重引起社会的广泛关注^[1]。慢阻肺在中医中属于肺胀的范畴,主要表现为咳嗽、咳痰、喘憋、胸部胀闷,临床上主要分为痰浊壅肺型、痰热郁肺型、痰热壅肺型、痰蒙神窍型、阳虚水泛型以及肺肾气虚型。前人研究表明,部分患者主要以咳嗽、喘息、气促,胸中烦闷胀痛且痰多、色黄、黏稠,咯吐不爽等为主要症状^[2]。有研究表明,采用中医辨证治疗或中药联合西医常规治疗痰热壅肺型慢阻肺可以显著改善临床症状和肺功能,减轻炎症反应等^[3-4]。痰热清注射液是由多种中药组成的标准化制剂,对呼吸道致病细菌有明显抑制作用,且不易产生耐药性,被广泛用于治疗痰热证肺疾病,特别在配合重症治疗方面有明显的疗效^[5],故本文旨在观察在常规使用抗菌药物的基础上结合痰热清注射液治疗对痰热壅肺型慢阻肺患者的临床生化指标及安全性的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续性选择 2020 年 6 月至 2021 年 6 月在本院就诊的痰热壅肺型慢阻肺患者 125 例。纳入标准:年龄>18 岁;符合慢阻肺的诊断标准^[6];中医辨证分型为痰热壅肺型^[2]。排除标准:过敏体质者;肝肾功能不全及合并恶性肿瘤者;严重肺源性心脏病伴心力衰竭者;病情加重转入上一级医院或放弃治疗,未达到疗程者。最终纳入 89 例患者,随机分为观察组和对照组,中途有 10 例患者因未达到疗程不符合标准退出研究,故最终 79 例纳入分析。其中对照组 42 例,观察组 37 例。所有患者中男 70 例,女 9 例,平均年龄(77.71±11.42)岁。本研究通过医院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

1.2 方法 收集所有患者的一般资料等,同时记录入院时生命体征。

1.2.1 治疗方法 (1)对照组:根据药敏试验结果使用抗菌药物(如:头孢类、酶抑制剂等药物),同时进行维持水、电解质及酸碱平衡及使用化痰药物等对症支持治疗。(2)观察组:在对照组治疗的基础上同时给予痰热清注射液(上海凯宝药业有限公司生产)20 mL 兑入 0.9%氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注,每天 1 次,连续治疗 14 d。

1.2.2 指标检测 (1)血气分析指标:分别在治疗前、连续治疗 14 d 后(治疗第 15 天上午 6 时)采用丹麦雷度 ABL80 动脉血气分析仪测量患者动脉血氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)。(2)血常规指标:分别在治疗前、连续治疗 14 d 后(治疗第 15 天上午 6 时)抽取受检者的清晨空腹血液 2 mL,使用全自动血液分析仪[希森美康医用电子(上海)有限公司生产,型号:system 1000]检测白细胞计数(WBC)、中性粒

细胞计数(NEUT)、淋巴细胞计数(LY)、红细胞分布宽度(RDW)、血小板计数(PLT)、血细胞比容(HCT),所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。(3)生化指标:分别在治疗前、连续治疗 14 d 后(治疗第 15 天上午 6 时)采集清晨空腹静脉血 4 mL 于生化真空采血管中,室温静置 2 h 内分离血清,采用东芝全自动生化分析仪检测肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、肾小球滤过率(GFR)、清蛋白(ALB)、直接胆红素(DBIL)等生化指标,各项操作均严格按照流程进行。

1.3 观察指标

1.3.1 有效性指标 比较两组患者疗效。根据文献[7]的疗效标准,分为临床控制、显效、有效、无效。临床控制:咳、痰、喘及肺部哮鸣音恢复到急性发作前水平,其他客观检查指标基本正常。显效:咳、痰、喘及肺部哮鸣音显著减轻,但未恢复到急性发作前水平,其他客观检查指标明显改善。有效:咳、痰、喘及哮鸣音有减轻,但程度不足显效者,其他客观检查指标有改善。无效:咳、痰、喘症状及肺部哮鸣音无改变或加重,1 个月内仍未恢复到发作前水平,其他客观检查指标未见改善或反而加重。

1.3.2 安全性指标 比较两组患者病死率及住院时间。

1.3.3 检测指标 比较两组血气分析指标、血常规指标、生化指标。

1.3.4 不良反应 记录治疗过程中呕吐、腹泻、皮疹等发生情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多重线性回归分析联合痰热清注射液治疗对痰热壅肺型慢阻肺患者 PaCO₂ 和 PaO₂ 的影响。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 全部研究对象中吸烟患者为 44 例,占比为 55.70%,合并高血压的患者为 50 例,占比为 63.29%,合并糖尿病患者为 9 例,占比为 11.39%,病程为 10(8~20)年。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后各项检测指标比较 经治疗后,观察组 PaO₂ 水平明显高于对照组,而 PaCO₂、TBIL 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	观察组(<i>n</i> = 37)	对照组(<i>n</i> = 42)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
男性[<i>n</i> (%)]	35(94.59)	35(83.33)	2.47	0.12
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	76.05 ± 12.63	72.19 ± 10.17	−1.21	0.23
吸烟[<i>n</i> (%)]	24(64.86)	20(47.62)	2.37	0.12
高血压[<i>n</i> (%)]	20(54.05)	30(71.43)	2.56	0.11
糖尿病[<i>n</i> (%)]	2(5.41)	7(16.67)	2.47	0.12
病程[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅), d]	10(8 ~ 20)	10(7 ~ 21)	−0.10	0.92
体温($\bar{x} \pm s$, °C)	36.82 ± 0.41	36.94 ± 0.67	−0.98	0.33
呼吸($\bar{x} \pm s$, 次/次)	20.16 ± 2.27	20.95 ± 3.88	−1.09	0.28
FEV ₁ /FVC($\bar{x} \pm s$, %)	50.46 ± 7.26	49.79 ± 7.42	0.40	0.69

注: FEV₁/FVC 为第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量的比值。

表 2 两组治疗前后各项检测指标比较[*M*(*P*₂₅ ~ *P*₇₅) 或 $\bar{x} \pm s$]

指标	观察组(<i>n</i> = 37)		对照组(<i>n</i> = 42)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
WBC(×10 ⁹ /L)	7.75(6.35 ~ 10.20)	6.60(5.10 ~ 8.90)	8.40(6.20 ~ 10.60)	8.20(6.30 ~ 9.60)
NEUT(%)	5.37(3.62 ~ 8.16)	5.16(3.24 ~ 7.32)	7.02(4.42 ~ 8.13)	5.95(4.53 ~ 8.68)
LY(%)	0.98(0.65 ~ 1.49)	0.98(0.65 ~ 1.16)	0.91(0.69 ~ 1.06)	0.82(0.69 ~ 1.26)
RDW(%)	13.89 ± 1.29	14.70 ± 3.56	14.18 ± 3.88	14.27 ± 2.41
PLT(×10 ⁹ /L)	210.50(146.00 ~ 247.00)	193(168.00 ~ 250.50)	168.50(138.00 ~ 212.00)	176.00(132.00 ~ 227.00)
PaO ₂ (kPa)	11.9(9.2 ~ 14.7)	13.6(11.5 ~ 16.6) [△]	9.8(8.5 ~ 13.5)	10.7(9.1 ~ 14.9) * [△]
PaCO ₂ (kPa)	6.80 ± 1.55	6.44 ± 1.72 [△]	8.03 ± 2.56	7.13 ± 2.07 * [△]
HCT(%)	39.49 ± 5.80	36.52 ± 5.77	38.26 ± 6.45	37.20 ± 7.27
Scr(μmol/L)	61.26 ± 20.89	71.81 ± 21.44	67.54 ± 19.81	73.46 ± 26.93
BUN(mmol/L)	5.30(4.50 ~ 7.90)	5.60(4.50 ~ 10.55)	5.10(3.20 ~ 5.90)	5.40(4.30 ~ 5.80)
ALT(U/L)	12.0(7.0 ~ 21.7)	12.0(7.0 ~ 21.5)	19.5(8.5 ~ 32.0)	14.5(8.5 ~ 29.5)
AST(U/L)	26.0(20.0 ~ 30.3)	16.0(14.5 ~ 26.0)	20.5(11.8 ~ 27.2)	19.5(13.0 ~ 28.0)
TBIL(μmol/L)	16.0(9.2 ~ 20.3)	8.6(6.8 ~ 11.1)	13.5(8.6 ~ 14.6)	11.8(10.1 ~ 13.1) *
GFR(mL/min)	91.07 ± 16.82	84.34 ± 16.06	87.74 ± 17.46	82.44 ± 21.46
ALB(g/L)	37.22 ± 5.38	35.30 ± 6.73	36.00 ± 4.42	36.56 ± 8.59
DBIL(μmol/L)	6.5(5.0 ~ 8.3)	5.6(4.5 ~ 7.5)	4.2(3.3 ~ 6.4)	4.5(3.7 ~ 5.7)

注: 与观察组治疗后比较, * *P* < 0.05; 与同组治疗前比较, [△] *P* < 0.05。

2.3 多重线性回归分析结果 在研究联合痰热清注射液对痰热壅肺型慢阻肺患者 PaCO₂ 和 PaO₂ 的影响时,为了消除年龄和性别对研究结果的影响,采用多重线性回归,同时纳入年龄、性别和痰热清注射液干预 3 个因素构建回归模型,结果可见,PaCO₂ 线性回归模型中,年龄($\beta=0.002, t=0.063, P=0.950$)和性别($\beta=-0.276, t=-0.287, P=0.775$)对 PaCO₂ 无影响,是否使用痰热清注射液对 PaCO₂ 有影响($\beta=-1.235, t=-2.066, P=0.044$),联合使用痰热清注射液治疗,平均可以降低 1.235 kPa PaCO₂; PaO₂ 线性回归模型中,年龄($\beta=-0.063, t=-0.717, P=0.476$)和性别($\beta=3.756, t=1.437, P=0.157$)对 PaO₂ 无影响,同时发现,是否使用痰热清注射液对 PaO₂ 也无影响($\beta=0.866, t=0.533,$

$P=0.597$)。
2.4 两组患者疗效、安全性指标及不良反应发生情况比较 观察组临床控制率为 86.5%,对照组临床控制率为 85.7%,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组病死率为 2.7%,对照组为 4.8%,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组不良反应发生率为 10.8%,对照组不良反应发生率为 7.1%,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。
3 讨论
本研究发现,在常规抗菌药物治疗的基础上,无论是否联合痰热清注射液治疗痰热壅肺型慢阻肺,均有较高的临床安全性,但联合痰热清注射液治疗可以更好地改善 PaCO₂ 水平,且具有降低 TBIL 水平的作用。

中医在国外被认为是一种补充和替代医学,有着独特的疾病治疗理论体系。从中医角度看,痰热壅肺型慢阻肺属于以呼吸困难、咳嗽为特征的证候^[7-8]。此证候的患者应遵循“急则治其标”“缓则治其本”的治疗原则。急性加重期以止咳、平喘,兼顾气阴为主,稳定期则重在补益肺脾肾^[9]。故中西医结合治疗有利于急性发作期患者病情的稳定,同时对于稳定期患者可改善临床症状,提高生存质量。痰热清注射液是由黄芩、熊胆粉、角粉、金银花、连翘、山羊角、山茱萸等组成的标准化制剂。现代药理学研究表明,痰热清注射液具有抑菌(肺炎链球菌、B 型溶血链球菌、金黄色葡萄球菌)和抗病毒(流感病毒)的作用,还能改善气道炎症和气道黏液分泌增多^[10-11]。因此,痰热清注射液在我国被广泛用于治疗各类肺疾病。但是痰热清注射液联合抗菌药物治疗痰热壅肺型慢阻肺的临床疗效还需要更多的证据支持。

本研究发现,痰热壅肺型慢阻肺患者常表现为血气分析指标紊乱,经治疗后,两组患者血气分析指标 PaO₂ 均高于治疗前,PaCO₂ 均低于治疗前,且观察组治疗后 PaO₂ 高于对照组,PaCO₂ 低于对照组。这提示痰热清注射液可能具有降低 PaCO₂ 水平的作用,这与前人研究结果一致^[12]。痰热清注射液具有较好的化痰、抑菌、抗病毒作用,通过对致病菌的抑制作用,减少炎症渗出,进而阻止肺泡炎症损伤,故而观察组 PaCO₂ 降低明显。

同时,本研究发现,经治疗后,两组 TBIL 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),进一步证明了前人的研究结果^[13-15],这可能与痰热清注射液有超广谱抗病原微生物活性,对细菌、病毒、真菌等多种病原体具有抑制杀伤能力,可减少内毒素的产生,进而减轻内毒素引起的肝细胞损伤,同时组方中黄芩、金银花及熊胆粉(含去氧胆酸),具有促进胆汁分泌的作用,可改善患者胆汁淤积症状,而山羊角平肝息风、所含氨基酸具有清热解毒的作用。这些共同因素降低了患者血液中 TBIL 水平,但其具体作用机制还有待进一步深入研究^[12-15]。

本研究亦存在一定的局限性。首先,研究的病种比较单一,仅为痰热壅肺型慢阻肺的患者,而对于其他证候,痰热清注射液的优势需要进一步探讨;其次,本研究为单中心研究,且样本量相对较小,仍需进一步验证。

综上所述,痰热清注射液联合抗菌药物治疗痰热壅肺型慢阻肺可能具有更好的临床应用价值,为临床用药提供了新的思路。但仍需前瞻性、多中心、大样本的研究进一步证实。

参考文献

[1] 张敏. 硫酸特布他林联合布地奈德雾化吸入对慢阻肺急

- 性发作治疗效果分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(1):44-45.
- [2] 李青林,姚汉玲,叶菲,等. 桉柠蒎肠溶软胶囊联合痰热清注射液治疗痰浊壅塞型 AECOPD 患者的可行性[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(18):4464-4467.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3):170-205.
- [4] 郭昉,郭源慧,冯淬灵,等. 清肺化痰汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热壅肺证的临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(5):430-435.
- [5] 孔艺,吴红卫,陈永,等. 基于网络药理学和分子对接探讨痰热清注射液治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的机制[J]. 中草药, 2020, 51(7):1785-1794.
- [6] RILEY C M, SCIURBA F C. Diagnosis and outpatient management of chronic obstructive pulmonary disease: a review[J]. JAMA, 2019, 321(8):786-797.
- [7] 欧翔. 温肺化痰汤治疗慢性喘息型支气管炎急性发作期(痰浊阻肺证)的临床疗效观察研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2010.
- [8] 杨家彬,刘俊珊,曹惠慧,等. 痰热清注射液抗登革 2 型病毒的作用机制研究[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10):800.
- [9] 陶芳. 痰热清注射液联合抗生素对老年社区获得性肺炎患者血清炎症因子水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(2):159-161.
- [10] 王小芳,袁荣荣,赵佳源,等. 痰热清注射液辅助治疗卒中相关性肺炎的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(16):4265-4273.
- [11] RITCHIE A I, WEDZICHA J A. Pulmonary embolism in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin Med J (Engl), 131(14):1732-1737.
- [12] 龙爽,刘绍勇,徐英. 痰热清注射液及 5 种中间体对四氯化碳致急性肝损伤大鼠的保护作用探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(11):73-80.
- [13] 石振东,赵凤娥. 易善复联合痰热清治疗药物性胆汁淤积性肝病疗效及对肝功能的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(19):2415-2417.
- [14] 付冰,赵智亮. 痰热清注射液联合低分子肝素预防急性胰腺炎肝损伤的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(34):3809-3812.
- [15] 孙润锋,陈云,杨华,等. 痰热清注射液对心力衰竭伴肺部感染患者血清胆碱酯酶及免疫功能的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(22):5087-5090.

(收稿日期:2022-02-16 修回日期:2022-08-08)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.014

血脂代谢对骨折康复期患者骨密度的影响^{*}

姚华龙

深圳平乐骨伤科医院/深圳市坪山区中医院检验科,广东深圳 518118

摘 要:**目的** 分析血脂代谢对骨折康复期患者骨密度的影响。**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月至 2022 年 1 月该院收治的 358 例骨折患者的临床资料,所有患者均为康复期。依据患者的腰椎 L₁~L₄ 处骨密度检测结果将其分为异常组(骨量减少或骨质疏松,223 例)及正常组(骨密度正常,135 例)。比较两组患者的一般资料和临床资料,并采用多因素 Logistic 回归分析骨折康复期患者腰椎 L₁~L₄ 处骨密度异常的危险因素,采用 Pearson 或 Spearman 相关分析总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平与各危险因素的相关性。**结果** 异常组的男性、体质量指数(BMI)<18.5 kg/m²、异常饮食、骨损伤重度、骨折部位数量>2 处的患者占比高于正常组,异常组的 TC、HDL-C、LDL-C、载脂蛋白 A、载脂蛋白 B 水平均升高,各部位 T 值均降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,BMI<18.5 kg/m²、骨损伤重度、骨折部位数量>2 处、TC>5.18 mmol/L、HDL-C>1.91 mmol/L、LDL-C>3.40 mmol/L 为骨折康复期患者腰椎 L₁~L₄ 处骨密度异常的危险因素($P<0.05$)。TC、HDL-C、LDL-C 水平与 BMI 呈负相关($P<0.05$),与其余各项危险因素均呈正相关($P<0.05$)。**结论** 血脂代谢异常为骨折康复期患者腰椎 L₁~L₄ 处骨密度异常的危险因素,临床对于早期发现血脂代谢紊乱的骨折康复期患者,应积极给予有效措施调控,以改善预后。

关键词:骨折; 康复期; 腰椎; 骨密度; 血脂代谢**中图法分类号:**R274.1**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2023)01-0058-05Effect of blood lipid metabolism on bone mineral density in patients with fracture rehabilitation period^{*}

YAO Hualong

Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Pingle Orthopedics and Traumatology Hospital / Pingshan District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen, Guangdong 518118, China

Abstract:**Objective** To analyze the effect of blood lipid metabolism on bone mineral density in the patients with fracture rehabilitation period. **Methods** The clinical data of 358 fracture patients admitted and treated in this hospital from January 2020 to January 2022 were analyzed retrospectively. All patients were in the recovery stage. The patients were divided into the abnormal group (223 cases of osteopenia or osteoporosis) and normal group (135 cases of normal bone mineral density) according to the bone mineral density test results at L₁—L₄ of lumbar vertebrae. The general data and clinical data were compared between the two groups, and the risk factors of abnormal bone mineral density at L₁—L₄ of the lumbar vertebrae in the patients with fracture rehabilitation period were analyzed by multifactor Logistic regression, and the correlation between the levels of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) with various risk factors was analyzed by Pearson or Spearman correlation. **Results** The proportions of male, body mass index (BMI)<18.5 kg/m², abnormal diet, severe bone injury and the number of fracture sites>2 in the abnormal group were higher than those in the normal group. The TC, HDL-C, LDL-C, apolipoprotein A and apolipoprotein B levels in the abnormal group were increased, and the T values of each part were decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The multivariate Logistic regression analysis results showed that BMI<18.5 kg/m², severe bone injury, number of fracture sites>2, TC>5.18 mmol/L, HDL-C>1.91 mmol/L and LDL-C>3.40 mmol/L were the risk factors for abnormal bone mineral density at L₁—L₄ of lumbar vertebrae in the patients with fracture rehabilitation period ($P<0.05$). The TC, HDL-C and LDL-C levels were negatively correlated BMI ($P<0.05$), and positively correlated with other risk factors ($P<0.05$). **Conclusion** Abnormal blood lipid metabolism is a risk factor for abnormal bone mineral density at L₁—L₄ of lumbar vertebrae in the patients with fracture rehabilitation peri-

* 基金项目:2021 年广东省深圳市坪山区卫生健康系统科研项目(202121)。

作者简介:姚华龙,男,主管技师,主要从事临床检验技术方向的研究。

od. The fracture rehabilitation period patients of abnormal blood lipid metabolism in the clinical early stage, the effective measures should be actively given to control so as to improve the prognosis.

Key words: fracture; rehabilitation period; lumbar vertebrae; bone mineral density; blood lipid metabolism

骨折是临床常见的骨科疾病,表现为骨结构的连续性完全或部分被破坏,患者通常为一个部位骨折,少数为多发性骨折,当机体遭受直接或间接暴力或积累性劳损时多引发骨折,患者可表现为剧烈疼痛、出血、发热、休克等临床症状,若得到及时有效的临床处理,多数患者可恢复正常机体功能,少数患者则会遗留程度不同的后遗症^[1-2]。目前临床对于骨折患者的治疗方式主要有保守治疗和手术治疗,但两种方式治疗后患者均需要较长时间的卧床休养。既往有学者指出,患者卧床康复期间不仅要承受疼痛的刺激,还要面对卧床带来的静脉血流变化、褥疮、泌尿系统感染、血脂异常等问题,影响临床治疗效果^[3-4]。同时也有学者指出,由骨髓间充质干细胞分化而来的成骨细胞和脂肪细胞存在密切关系,二者相互影响,因此高脂血症患者常合并骨质疏松^[5-6]。骨折康复期患者的血脂代谢情况可能会对其骨代谢过程产生影响,进而影响腰椎 L₁~L₄ 处骨密度,延缓治疗后的恢复。因此本研究分析了血脂代谢对骨折康复期患者腰椎 L₁~L₄ 处骨密度的影响,以期能为今后临床治疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2020 年 1 月至 2022 年 1 月本院收治的 358 例骨折患者的临床资料。其中男 191 例、女 167 例,年龄 24~59 岁、平均(33.91±4.10)岁。纳入标准:(1)骨折康复期患者;(2)年龄≥18 岁者;(3)既往无垂体、甲状腺等影响骨代谢疾病者;(4)非妊娠期或哺乳期女性;(5)各项资料均完整者。排除标准:(1)合并重要脏器功能障碍者;(2)近 3 个月内有糖皮质激素等影响骨代谢药物使用史者;(3)合并自身免疫系统性疾病者;(4)合并风湿性疾病、肿瘤、结核病患者;(5)中途转院或失访者。本研究已通过医院伦理委员会审核,所有患者均知情同意。

1.2 方法 使用双能 X 射线仪器(型号:AKDX-09W-I;厂家:上海三崧医疗设备有限公司)检测各部位的 T 值,其中 T 值>-1.0 为骨密度正常(正常组),T 值-2.5~-1.0 为骨量减少,T 值<-2.5 为骨质疏松。将骨量减少及骨质疏松者作为异常组。查阅既往资料和相关研究^[1-8],确定并采用调查法收集骨折康复期患者的相关资料,查阅院内所记录的患者入院时各项一般资料和临床资料,分析并开展研究。(1)一般资料:包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、饮食、吸烟史、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、骨折部位、骨损伤程度等。(2)临床资料:包括血糖、

总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白(Apo)A、ApoB、同型半胱氨酸(Hcy)、钙、磷、尿素氮、骨钙素、25-羟基维生素 D、前清蛋白、总蛋白、清蛋白、各部位 T 值、联合用药情况、活动量、本次住院时间。(3)比较两组患者的一般资料和临床资料,并采用多因素 Logistic 回归分析骨折康复期患者腰椎 L₁~L₄ 处骨密度异常的危险因素。(4)采用 Pearson 相关性分析 TC、HDL-C、LDL-C 水平与各危险因素的相关性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析、处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响骨密度的因素;采用 Pearson 或 Spearman 相关分析数据间的相关性。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 依据 358 例患者的腰椎 L₁~L₄ 处骨密度检测结果将其分为异常组(骨量减少或骨质疏松,223 例)及正常组(骨密度正常,135 例)。异常组的男性、BMI<18.5 kg/m²、异常饮食、骨损伤重度、骨折部位数量>2 处的患者占比高于正常组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 一般资料在两组间比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	异常组 (n=223)	正常组 (n=135)	χ^2/t	<i>P</i>
性别			7.627	0.014
男	135(60.54)	56(41.48)		
女	88(39.46)	79(58.52)		
年龄(岁)	33.52±5.26	34.02±3.68	1.767	0.080
BMI(kg/m ²)			8.231	0.009
<18.5	24(10.76)	6(4.44)		
18.5~24.0	117(52.47)	60(44.44)		
>24.0	82(36.77)	69(51.12)		
饮食			5.537	0.035
正常	90(40.36)	106(78.52)		
异常	133(59.64)	29(21.48)		
吸烟史			1.689	0.080
有	178(79.82)	114(84.44)		
无	45(20.18)	21(15.56)		
DBP(mm Hg)	76.21±10.96	76.46±9.98	1.941	0.058
SBP(mm Hg)	131.62±19.50	130.58±16.46	1.663	0.096
骨损伤程度			4.997	0.040
轻中度	90(40.36)	103(76.30)		
重度	133(59.64)	32(23.70)		

续表 1 一般资料在两组间比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]				
项目	异常组 ($n=223$)	正常组 ($n=135$)	χ^2/t	P
骨折部位			1.594	0.085
仅上肢	112(50.22)	70(51.85)		
仅下肢	76(34.08)	43(31.85)		
上下肢	35(15.70)	22(16.30)		
骨折部位数量(处)			8.036	0.011
≤ 2	78(34.98)	84(62.22)		
> 2	145(65.02)	51(37.78)		

2.2 两组各项临床资料比较 与正常组比较,异常组的 TC、HDL-C、LDL-C、ApoA、ApoB 水平均升高,各部位 T 值均降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各项临床资料在两组间比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
项目	异常组 ($n=223$)	正常组 ($n=135$)	t/χ^2	P
血糖(mmol/L)	5.51 $\pm$ 0.85	5.48 $\pm$ 0.56	1.679	0.091
TC(mmol/L)	3.64 $\pm$ 0.95	3.10 $\pm$ 0.45	2.456	0.028
TG(mmol/L)	1.42 $\pm$ 0.72	1.35 $\pm$ 0.28	1.926	0.063
HDL-C(mmol/L)	1.18 $\pm$ 0.26	1.00 $\pm$ 0.27	2.186	0.039
LDL-C(mmol/L)	2.20 $\pm$ 0.85	1.85 $\pm$ 0.38	2.549	0.016
ApoA(g/L)	1.02 $\pm$ 0.23	0.89 $\pm$ 0.14	3.098	0.002
ApoB(g/L)	0.82 $\pm$ 0.22	0.72 $\pm$ 0.14	2.147	0.040
Hcy(μ mol/L)	12.28 $\pm$ 2.65	14.35 $\pm$ 2.65	1.945	0.057
钙(mmol/L)	2.23 $\pm$ 0.11	2.10 $\pm$ 0.12	1.632	0.121
磷(mmol/L)	1.25 $\pm$ 0.24	1.23 $\pm$ 0.26	1.827	0.076
尿素氮(mmol/L)	6.35 $\pm$ 1.56	7.38 $\pm$ 2.26	1619	0.170
骨钙素(ng/L)	17.85 $\pm$ 5.62	16.24 $\pm$ 2.65	1.917	0.066
25-羟基维生素 D(ng/L)	18.57 $\pm$ 5.26	13.85 $\pm$ 2.65	1.939	0.059
前清蛋白(g/L)	205.46 $\pm$ 48.59	215.56 $\pm$ 27.56	1.646	0.101
总蛋白(g/L)	60.67 $\pm$ 4.52	63.25 $\pm$ 2.95	1.956	0.052

表 3 骨折康复期患者腰椎 L₁~L₄ 处骨密度异常相关因素的多因素 Logistic 回归分析

项目	B	SE	$Wald$	OR	P	95% CI
BMI $<18.5\text{ kg/m}^2$	0.552	0.245	5.047	1.737	0.024	1.397~4.184
骨损伤重度	1.259	0.540	5.417	3.522	0.019	2.025~3.987
骨折部位数量 >2 处	0.689	0.340	4.096	1.993	0.042	1.593~3.717
TC $>5.18\text{ mmol/L}$	1.301	0.346	14.111	3.673	0.001	2.017~4.812
HDL-C $>1.91\text{ mmol/L}$	0.833	0.379	4.814	2.301	0.028	1.485~4.128
LDL-C $>3.40\text{ mmol/L}$	1.079	0.501	4.630	2.942	0.031	2.492~4.095

2.4 TC、HDL-C、LDL-C 与各危险因素的相关性 TC 水平与 BMI 呈负相关,与骨损伤程度、骨折部位数量、HDL-C、LDL-C 水平均呈正相关($P<0.05$),

续表 2 各项临床资料在两组间比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
项目	异常组 ($n=223$)	正常组 ($n=135$)	t/χ^2	P
清蛋白(g/L)	35.59 $\pm$ 2.68	36.84 $\pm$ 2.88	1.617	0.182
各部位 T 值				
L ₁	-1.10 $\pm$ 0.26	0.75 $\pm$ 0.25	2.352	0.034
L ₂	-1.28 $\pm$ 0.39	1.24 $\pm$ 0.46	2.557	0.015
L ₃	-0.97 $\pm$ 0.24	1.72 $\pm$ 0.23	2.561	0.013
L ₄	-0.71 $\pm$ 0.16	2.22 $\pm$ 0.28	3.098	0.002
L ₁ ~L ₄	-1.07 $\pm$ 0.14	1.55 $\pm$ 0.16	2.412	0.030
股骨颈	-1.66 $\pm$ 0.13	0.14 $\pm$ 0.08	3.098	0.002
股骨近端	-1.72 $\pm$ 0.20	0.32 $\pm$ 0.19	2.481	0.026
联合用药			1.759	0.076
单一	98(43.95)	45(33.33)		
二联	85(38.12)	67(49.63)		
三联	40(17.93)	23(17.04)		
活动量(次/周)			2.836	0.060
1~2	40(17.94)	15(11.11)		
3~4	127(56.95)	80(59.26)		
≥ 5	56(25.11)	40(29.63)		
本次住院时间(月)			2.285	0.066
<1	141(63.23)	85(62.96)		
≥ 1	82(36.77)	50(37.04)		

2.3 骨折康复期患者腰椎 L₁~L₄ 处骨密度异常相关因素的多因素 Logistic 回归分析 将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入回归模型(连续性变量以中位数为界, $>$ 中位数 $=2$, $\leq$ 中位数 $=1$),结果提示 BMI $<18.5\text{ kg/m}^2$ 、骨损伤重度、骨折部位数量 >2 处、TC $>5.18\text{ mmol/L}$ 、HDL-C $>1.91\text{ mmol/L}$ 、LDL-C $>3.40\text{ mmol/L}$ 为骨折康复期患者腰椎 L₁~L₄ 处骨密度异常的危险因素($P<0.05$)。见表 3。

HDL-C 水平与 BMI 呈负相关,与骨损伤程度、骨折部位数量、TC、LDL-C 水平均呈正相关($P<0.05$),LDL-C 水平与 BMI 呈负相关,与骨损伤程度、骨折部位数

量、TC、HDL-C 水平均呈正相关($P<0.05$)。见表 4。

表 4 TC、HDL-C、LDL-C 与各危险因素的相关性					
项目	BMI	骨损伤程度	骨折部位数量	HDL	LDL
TC					
<i>r</i>	-0.324	0.489	0.742	0.648	0.463
<i>P</i>	0.008	0.021	0.025	0.044	0.040
HDL-C					
<i>r</i>	-0.536	0.382	0.364	0.375	0.642
<i>P</i>	0.033	0.039	0.019	0.046	0.019
LDL-C					
<i>r</i>	-0.974	0.857	0.364	0.374	0.573
<i>P</i>	0.004	0.046	0.044	0.030	0.045

3 讨 论

既往已有较多研究指出,30%~40%的骨折患者为骨质疏松所致,且成年人骨质疏松性骨折的发病率会随着年龄的增长而升高,尤其是绝经后女性骨质疏松性骨折的发病率明显升高^[7-8]。我国目前已经进入人口老龄化时期,近 20%的人群为老年人群,因此骨质疏松和动脉粥样硬化的发生率相对较高^[9]。而临床中已经明确骨质疏松的发生与脂代谢紊乱存在相关性,脂代谢紊乱会诱发冠心病、脂肪肝、肾病综合征等,进而影响成骨细胞水平,降低腰椎 L₁~L₄ 处骨密度,诱发骨质疏松^[10-11]。因此积极了解脂代谢对骨折康复期患者腰椎 L₁~L₄ 处骨密度的影响,对于及时采取有效措施促进患者康复有十分重要的临床意义。

本研究结果显示,BMI<18.5 kg/m²、骨损伤重度、骨折部位数量>2 处、TC>5.18 mmol/L、HDL-C>1.91 mmol/L、LDL-C>3.40 mmol/L 为骨折康复期患者腰椎 L₁~L₄ 处骨密度异常的危险因素($P<0.05$)。既往已有较多研究指出,BMI 是反映机体营养状态、遗传、运动情况的综合指标,BMI 水平较高的患者体内含有较多脂肪组织,其内的芳香化酶可促进雄激素转为雌激素,使体内雌激素水平升高,而高水平的雌激素可与成骨细胞膜上的雌二醇受体相结合,进而促进成骨细胞形成和抑制破骨细胞活性,发挥骨骼保护作用,因此 BMI<18.5 kg/m² 的患者机体调节对于肌肉、骨骼的保护作用减少,不利于骨折患者的康复^[12-14]。而骨损伤重度、骨折部位数量>2 处的患者病情相对较重,骨折发生后骨折断端常存在严重出血,若出血量较大则可能出现休克,同时伴随骨折断端的血管、神经、软组织损伤,进而诱发褥疮、感染、脂肪栓塞综合征、坠积性肺炎等一系列并发症,延缓患者的恢复^[15-17]。而 TC、HDL-C、LDL-C 为临床常用的脂代谢指标,上述 3 项指标水平升高提示患者机体脂代谢紊乱,而脂代谢紊乱会造成抗氧化能力受损,诱发动脉粥样硬化,导致大脑、心脏、

肾脏病变,影响骨组织正常状态,造成骨矿物质含量减少等,进而发展为骨质疏松。氧化型的 LDL-C 还可抑制成骨细胞分化。临床中已有较多研究明确 LDL-C 是骨质疏松的危险因素,而脂代谢紊乱的状态下,氧化脂质会促进骨髓间充质干细胞分化为脂肪细胞,并对破骨细胞的生成产生刺激,诱发机体炎性反应,促进骨吸收,加剧骨破坏,还会造成骨髓腔内微循环障碍,导致骨间隙内堆积脂肪而压迫腔内血管,减少骨组织血液供应量,抑制骨髓微循环,减少成骨,降低腰椎 L₁~L₄ 处骨密度,影响骨折患者康复期的恢复^[18-20]。

综上所述,脂代谢异常为骨折康复期患者腰椎 L₁~L₄ 处骨密度异常的危险因素,临床对于早期发现脂代谢紊乱的骨折康复期患者,应积极给予有效措施调控,以改善预后。

参考文献

[1] CHUANG T L, LIN C H, WANG Y F. Effects of vegetarian diet on bone mineral density[J]. Tzu Chi Med J, 2020,33(2):128-134.

[2] WATTS N B, DORE R K, BAIM S, et al. Forearm bone mineral density and fracture incidence in postmenopausal women with osteoporosis: results from the ACTIVEextend phase 3 trial[J]. Osteoporos Int, 2021,32(1):55-61.

[3] SAAG K G, WILLIAMS S A, WANG Y, et al. Effect of abaloparatide on bone mineral density and fracture incidence in a subset of younger postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture[J]. Clin Ther, 2020, 42(6):1099-1107.

[4] HOFSDØ D, HILLESTAD T, HALVORSEN E, et al. Bone mineral density and turnover after sleeve gastrectomy and gastric bypass: a randomized controlled trial (Oseberg)[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021,106(2):501-511.

[5] 单丽英, 吴晓文, 师晓丽, 等. PKD2 在骨髓间充质干细胞成脂分化过程中的表达变化及作用[J]. 山东医药, 2021, 61(14):1-5.

[6] 刘轩辰, 帖晓瑛, 刘玉林, 等. 何首乌提取物对失重小鼠骨质疏松和骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021,47(6):1386-1396.

[7] LEDER B Z, MITLAK B, HU M Y, et al. Effect of abaloparatide vs. alendronate on fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020,105(3):938-943.

[8] HAGINO H, SUGIMOTO T, TANAKA S, et al. A randomized, controlled trial of once-weekly teriparatide injection versus alendronate in patients at high risk of osteoporotic fracture: primary results of the Japanese osteoporosis intervention trial-05[J]. Osteoporos Int, 2021,32(11):2301-2311.

[9] 王龙梅, 刘康佳, 刘子欣, 等. 脂代谢及相关疾病与骨质疏松症关系研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021,27(5):767-770.

(下转第 66 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.015

术前 C 反应蛋白与清蛋白比值联合腹腔引流液炎症细胞因子检测对早期胃癌根治术后吻合口瘘的诊断价值*

何英爱¹, 姚叶林¹, 杨素冰², 崔业佳¹, 蒲 荣¹1. 广东省东莞市松山湖中心医院检验科, 广东东莞 523326; 2. 广州医科大学
附属肿瘤医院检验科, 广东广州 510095

摘要:目的 分析术前 C 反应蛋白与清蛋白比值(CRP/Alb)联合腹腔引流液炎症细胞因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9、白细胞介素-1 β (IL-1 β)]检测对早期胃癌根治术后吻合口瘘的诊断价值。方法 以 2017 年 1 月至 2021 年 10 月收治的 389 例早期胃癌根治术患者为研究对象, 根据术后早期(5 d)是否出现吻合口瘘将其分为吻合口瘘组(AF 组, 共 57 例)和非吻合口瘘组(非 AF 组, 共 332 例)。对比 AF 组和非 AF 组一般资料、手术相关指标、C 反应蛋白(CRP)、清蛋白(Alb)、CRP/Alb 腹腔引流液炎症细胞因子 MMP-2、MMP-9、IL-1 β 、TNF- α 水平的差异, 并绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 CRP/Alb 联合 MMP-2、MMP-9、IL-1 β 、TNF- α 对吻合口瘘的诊断价值。结果 AF 组和非 AF 组的性别构成比、年龄、体质量指数、肿瘤最大径值、TNM 分期构成比、肿瘤距胃门距离、术中出血量、手术类型构成比、淋巴结清扫数量对比, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。AF 组的术前 CRP 水平、CRP/Alb 高于非 AF 组($P<0.05$), 而术前 Alb 水平低于非 AF 组($P<0.05$)。术后 1、3、5 d 这 3 个时刻, AF 组和非 AF 组的腹腔引流液 MMP-2、MMP-9、IL-1 β 、TNF- α 水平均依次降低, 但 AF 组患者的腹腔引流液 MMP-2、MMP-9、IL-1 β 、TNF- α 水平高于非 AF 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。术前 CRP/Alb 联合术后 1 d 腹腔引流液炎症细胞因子在吻合口瘘诊断中的准确度(78.41%)、灵敏度(74.82%), 特异度(73.65%)均高于术前 CRP/Alb 联合术后 3 d 腹腔引流液炎症细胞因子和术前 CRP/Alb 联合术后 5 d 腹腔引流液炎症细胞因子。结论 对于接受胃癌根治术的患者, 术前 CRP/Alb 联合腹腔引流液炎症细胞因子检测在早期吻合口瘘诊断中具有一定的价值, 且 CRP/Alb 联合术后越早的腹腔引流液炎症细胞因子检测的诊断价值更佳。

关键词:胃癌根治术; C 反应蛋白; 清蛋白; 腹腔引流液; 炎症细胞因子

中图法分类号: R735.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)01-0062-05

Diagnostic value of preoperative C reactive protein to albumin ratio combined with inflammatory cytokines detection in peritoneal drainage fluid in anastomotic fistula after early gastric cancer radical operation*

HE Yingai¹, YAO Yelin¹, YANG Subing², CUI Yejia¹, PU Rong¹

1. Department of Clinical Laboratory, Songshan Lake Central Hospital, Dongguan, Guangdong 523326, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Tumor Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510095, China

Abstract: **Objective** To analyze the diagnostic effect value of preoperative C reactive protein to albumin ratio (CRP/Alb) combined with peritoneal drainage fluid inflammatory cytokines (TNF- α , MMP-2, MMP-9, IL-1 β) in anastomotic fistula after early gastric cancer radical operation. **Methods** A total of 389 patients with early gastric cancer radical operation from January 2017 and to October 2021 served as the research subjects and divided into the anastomotic fistula group (AF group, 57 cases) and non-anastomotic fistula group (non-AF group, 332 cases) according to whether anastomotic fistula occurred in postoperative early stage (5 d). The general data, surgery-related indicators, CRP, Alb, CRP/Alb, and peritoneal drainage fluid inflammatory cytokines MMP-2, MMP-9, IL-1 β , TNF- α levels between the two groups were compared, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn. The diagnostic value of CRP/Alb combined with MMP-2, MMP-9, IL-1 β , TNF- α for anastomotic fistula was analyzed. **Results** The gender constituent ratio, age, BMI, tumor maximum diameter, constituent ratio of TNM stages, distance of tumor from the cardia, intra-

* 基金项目: 广东省科学技术研究基金项目(B2018016)。

作者简介: 何英爱, 女, 副主任技师, 主要从事糖尿病与肿瘤标志物的血清学研究。

operative bleeding volume, constituent ratio of surgical types, the lymph nodes clearing number had no statistical differences between the AF group and non-AF group ($P > 0.05$). The preoperative CRP level and CRP/Alb in the AF group were higher than those in the non-AF group ($P < 0.05$), while preoperative Alb level in the AF group was lower than that in the AF group ($P < 0.05$). The peritoneal drainage fluid MMP-2, MMP-9, IL-1 β and TNF- α levels on postoperative 1, 3, 5 d in the AF group and non-AF group were in turn decreased, but the peritoneal drainage fluid MMP-2, MMP-9, IL-1 β and TNF- α levels in the AF group were higher than those in the non-AF group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The accuracy (78.41%), sensitivity (74.82%) and specificity (73.65%) of preoperative CRP/Alb combined with the peritoneal drainage fluid inflammatory cytokines levels on postoperative 1 d for diagnosing anastomotic fistula were higher than those of preoperative CRP/Alb combined with peritoneal drainage fluid inflammatory cytokines levels on postoperative 3 d and preoperative CRP/Alb combined with peritoneal drainage fluid inflammatory cytokines levels on postoperative 5 d. **Conclusion** In the patients undergoing gastric cancer radical operation, the preoperative CRP/Alb combined with peritoneal drainage fluid inflammatory cytokines levels detection has a certain value for diagnosis early anastomotic fistula, moreover CRP/Alb combined with early detection of peritoneal drainage fluid inflammatory cytokines has better diagnostic value.

Key words: gastric cancer radical operation; C reactive protein; albumin; peritoneal drainage; inflammatory cytokines

胃癌是临床最常见的消化道恶性肿瘤。癌症统计报告显示,全球胃癌每年新发病例约为 60.8 万例,发病数量在恶性肿瘤中排第 7 位,且我国是全球胃癌发病率较高的地区之一^[1]。手术切除病灶是胃癌的常见治疗方案,但该方案对于术后管理的要求较高^[2]。吻合口瘘是胃癌术后最严重的并发症,其发生率(10.2%~21.3%)较高^[3]。吻合口瘘一般出现在术后 6~7 d,故临床确诊时通常已经出现明显的体征、症状和影像学指标变化,该并发症给胃癌手术患者生命安全带来严重威胁。寻找胃癌术后吻合口瘘的早期预测指标一直是临床研究热点。吻合口瘘的发生与炎症细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等具有密切的相关性^[4-5]。然而有研究表明,促炎因子刺激生成的 C 反应蛋白(CRP)和清蛋白(Alb)也与胃癌术后早期吻合口瘘的发生密切相关^[6-7]。但目前研究大多停留在炎症细胞因子方面,对于 CRP 和 Alb 这两个重要指标的研究甚少。基于此,本研究观察、分析术前 C 反应蛋白与清蛋白比值(CRP/Alb)联合腹腔引流液炎症细胞因子(MMP-2、MMP-9、IL-1 β 、TNF- α)检测对早期胃癌根治术后吻合口瘘的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择广东省东莞市松山湖中心医院 2017 年 1 月至 2021 年 10 月收治的 389 例早期胃癌根治术患者。纳入标准:参照诊断标准确诊为胃癌,且于该院接受胃癌根治术;年龄 ≥ 18 岁;近期末服用抗菌药物和激素。排除标准:合并肝、肾功能不全;合并肺部、泌尿系统、切口感染;合并消化性溃疡;合并神经系统疾病。根据术后早期(5 d)是否出现吻合口瘘(诊断参考《胃癌规范化诊疗指南(试行)》^[8]中相关

吻合口瘘判定标准)将其分为吻合口瘘组(AF 组)和非吻合口瘘组(非 AF 组)。AF 组 57 例,其中男 28 例,女 29 例;体质量指数 21~28 kg/m²;年龄 45~78 岁。非 AF 组 332 例,其中男 164 例,女 168 例;体质量指数 21~28 kg/m²;年龄 44~79 岁。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象知情同意。

1.2 方法 对比 AF 组和非 AF 组一般资料、手术相关指标、CRP、Alb、CRP/Alb、腹腔引流液炎症细胞因子(MMP-2、MMP-9、IL-1 β 、TNF- α)的差异。(1)一般资料包括性别构成比、年龄、体质量指数、肿瘤最大径、TNM 分期构成比、肿瘤距贲门距离情况。(2)手术相关指标包括手术时间、术中出血量、手术类型构成比、淋巴结清扫数量。(3)CRP、Alb 及 MMP-2、MMP-9、IL-1 β 、TNF- α 水平检测。术前取静脉血 3 mL,采用免疫荧光干式定量法检测 CRP(试剂盒购自韩国巴迪泰生物科技股份有限公司)及 Alb(试剂盒购自迈克生物股份有限公司)水平,计算 CRP/Alb。收集患者术后 1、3、5 d 腹腔引流液,以 2 000 r/min 离心处理 7 min, -80 ℃ 保存,采用 ELISA 检测 MMP-2(试剂盒购自上海纪宁生物科技有限公司)、MMP-9(试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司)、IL-1 β (试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司)水平,采用双抗体夹心法检测 TNF- α (试剂盒购自上海纪宁生物科技有限公司)水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理和分析。计量资料的均质性和值的正态性采用 Shapiro-Wilk 检验进行评估,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析 CRP/Alb 联合

MMP-2、MMP-9、IL-1β、TNF-α 检测对吻合口瘘的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AF 组和非 AF 组一般资料比较 AF 组和非 AF 组在性别构成比、年龄、体质量指数、肿瘤最大径值、TNM 分期构成比、肿瘤距贲门距离方面比较,差

异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 AF 组和非 AF 组手术相关指标比较 AF 组和非 AF 组在术中出血量、手术类型构成比、淋巴结清扫数量等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 AF 组和非 AF 组一般资料比较(n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n/n/n$)

组别	<i>n</i>	男/女	年龄(岁)	体质量指数 (kg/m ²)	肿瘤最大径 (cm)	TNM 分期 (Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ)	肿瘤距 贲门距离(cm)
AF 组	57	28/29	58.31±7.74	24.42±3.38	3.14±0.71	26/17/14	14.71±2.17
非 AF 组	332	164/168	58.44±7.68	24.38±3.52	3.22±0.68	158/106/70	14.59±2.23
<i>t</i> / χ^2		0.831	0.416	0.342	0.184	0.938	0.294
<i>P</i>		0.384	0.688	0.792	0.886	0.174	0.809

表 2 AF 组和非 AF 组手术相关指标比较($\bar{x}\pm s$ 或 n/n)

组别	<i>n</i>	手术时间(min)	术中出血量(mL)	手术类型 (腹腔镜/非腹腔镜)	淋巴结清扫数量 (个/平方厘米)
AF 组	57	128.31±26.72	78.42±11.40	33/24	10.08±2.37
非 AF 组	332	129.21±26.56	78.89±11.25	194/138	10.11±2.34
<i>t</i> / χ^2		0.792	0.609	0.904	0.229
<i>P</i>		0.363	0.417	0.108	0.676

2.3 AF 组和非 AF 组的术前 CRP、Alb、CRP/Alb 及腹腔引流液炎症细胞因子水平比较 AF 组的术前 CRP 水平、CRP/Alb 高于非 AF 组,术前 Alb 水平低于非 AF 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后 1、3、5 d 这 3 个时刻,AF 组和非 AF 组的腹腔引流液 MMP-2、MMP-9、IL-1β、TNF-α 水平均依次降低,但同一时间点 AF 组患者的腹腔引流液 MMP-2、MMP-9、IL-1β、TNF-α 水平均高于非 AF 组,差异均有统计

学意义($P<0.05$)。见表 3、4。

表 3 AF 组和非 AF 组的术前 CRP、Alb 水平及 CRP/Alb 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	Alb(g/L)	CRP/Alb
AF 组	57	76.07±10.83	22.19±4.32	3.71±0.62
非 AF 组	332	54.32±6.97	43.31±6.27	1.20±0.39
<i>t</i>		26.092	24.815	9.773
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 AF 组和非 AF 组的腹腔引流液炎症细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	观察时间	MMP-2(μg/L)	MMP-9(μg/L)	IL-1β(pg/L)	TNF-α(pg/L)
AF 组	57	术后 1 d	534.26±38.77	658.26±42.26	36.25±3.70	43.82±3.96
		术后 3 d	478.30±31.52	549.56±39.88	28.82±3.24	37.78±3.74
		术后 5 d	408.94±28.74	436.75±32.90	21.71±2.91	30.88±3.09
非 AF 组	332	术后 1 d	483.26±36.90*	508.78±39.75*	29.62±3.42*	36.51±3.68*
		术后 3 d	404.23±30.12*	433.25±31.72*	22.72±3.18*	24.72±2.06*
		术后 5 d	320.26±24.15*	381.26±28.77*	14.72±2.35*	19.26±1.72*

注:与 AF 组同一时间点比较,* $P<0.05$ 。

2.4 术前 CRP/Alb 联合腹腔引流液炎症细胞因子检测在吻合口瘘诊断中的价值分析 ROC 曲线分析结果显示,术前 CRP/Alb 联合术后 1 d 腹腔引流液炎症细胞因子诊断吻合口瘘的准确度(78.41%)、灵敏度(74.82%)、特异度(73.65%)均高于术前 CRP/Alb 联合术后 3 d 腹腔引流液炎症细胞因子(64.81%、66.89%、62.73%)和术前 CRP/Alb 联合术后 5 d 腹腔引流液炎症细胞因子(63.07%、62.25%、61.40%)。见图 1。

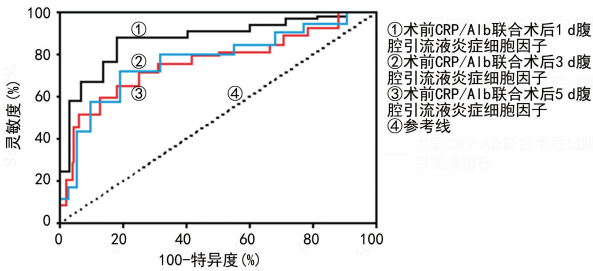


图 1 术前 CRP/Alb 联合腹腔引流液炎症细胞因子诊断吻合口瘘的 ROC 曲线

3 讨 论

CRP 是一种经典的急性时相反应蛋白,其产生与肝细胞、巨噬细胞受到炎症刺激有着密切的关系^[9],故 CRP 是机体炎症程度判定的重要指标。通常健康人体中 CRP 水平较低,但在受炎症刺激后 CRP 会急速提升,可在 48~72 h 提升 10 倍以上^[9-11]。CRP 可反映恶性肿瘤患者机体炎症程度。有研究显示,与健康人群比较,急性胰腺癌和胃癌患者的 CRP 水平明显偏高^[12-13]。同时,也有研究结果提示,胃癌患者术后 1 d 的 CRP 水平较术前上升^[14]。CRP 水平在肿瘤患者手术后升高的原因与肿瘤细胞急速增殖、分裂等有关,且有研究报道 CRP 水平升高是术后吻合口瘘发生的危险因素^[15]。Alb 主要在肝脏合成,不仅是机体中重要的营养物质,也在炎症反应中有着重要的作用,如成熟的 Alb 具有清除自由基和抑制血小板聚集等功能^[16-17]。Alb 也在恶性肿瘤患者机体中呈低表达,由于恶性肿瘤进展过程中需消耗大量蛋白质,引起 Alb 水平进一步降低,尤其在胃癌术后吻合口瘘患者中呈极低表达^[18-20]。本研究将 CRP 和 Alb 整合成一项指标,即 CRP/Alb,结果显示,胃癌根治术后发生吻合口瘘的患者 Alb 水平低于术后未发生吻合口瘘的患者,而 CRP 水平和 CRP/Alb 高于术后未发生吻合口瘘的患者,提示 CRP/Alb 可能与胃癌根治术后吻合口瘘的发生有密切的关联。分析其原因可能是胃癌根治术患者术后可发生炎症反应,CRP 大量释放引起毛细血管内皮细胞损伤,可导致 Alb 经损伤的毛细血管内皮渗漏,导致 CRP/Alb 升高。

MMP 作为可降解细胞外基质蛋白的蛋白分子,主要分为胶原酶、基质溶解酶、明胶酶,其中 MMP-2 及 MMP-9 为临床常见的明胶酶,MMP-2 及 MMP-9 的高表达有较强的促炎作用,可在伤口愈合、新血管生成等方面起到关键性作用^[21]。而 IL-1 β 则为单核巨噬细胞的调节因子,是机体炎症反应中分泌的重要物质^[22]。TNF- α 主要由巨噬细胞分泌,也是炎症反应的重要标志物^[23-24]。本研究结果显示,胃癌根治术后发生吻合口瘘患者腹腔引流液的 MMP-2、MMP-9、IL-1 β 、TNF- α 水平均高于术后未发生吻合口瘘的患者,推测可能因为机体出现炎症反应时,会诱导机体合成 MMP-2、MMP-9,进而促进 IL-1 β 和 TNF- α 的生成,提示腹腔引流液中的炎症细胞因子也与胃癌根治术后吻合口瘘的发生有密切的关系。

吻合口瘘是胃癌根治术后较为严重的并发症之一,8.3%~56.3% 的吻合口瘘患者会死亡^[25]。因此,需要早期发现、早期治疗胃癌根治术后吻合口瘘患者。大多数胃癌根治术患者术后会出现发热、胸痛等临床表现,进一步通过影像学检查后才确诊为吻合口瘘,但此时很多患者已经错过了最佳的救治时间,因此如何早期诊断、预测成为临床研究的重点课题。但目前国内外对于胃癌根治术后发生吻合口瘘的早期

诊断研究较为局限,从本研究结果来看,术前 CRP/Alb 和腹腔引流液炎症细胞因子均与胃癌根治术后吻合口瘘的发生有密切的联系,故本研究进一步分析术前 CRP/Alb 联合腹腔引流液炎症细胞因子检测对早期胃癌根治术后吻合口瘘的诊断效果,结果显示,术前 CRP/Alb 联合术后 1、3、5 d 腹腔引流液炎症细胞因子均在吻合口瘘诊断中有较高的准确度、特异度、灵敏度,提示术前 CRP/Alb 联合腹腔引流液炎症细胞因子在早期吻合口瘘诊断中具有一定的价值。同时本研究发现,相较于术前 CRP/Alb 联合术后 3、5 d 腹腔引流液炎症细胞因子而言,术前 CRP/Alb 联合术后 1 d 腹腔引流液炎症细胞因子在吻合口瘘诊断中的准确度、特异度、灵敏度更高,提示 CRP/Alb 联合术后越早期的腹腔引流液炎症细胞因子检测的诊断效果更佳。

综上所述,对于接受胃癌根治术的患者,术前 CRP/Alb 联合腹腔引流液炎症细胞因子检测在早期吻合口瘘诊断中具有一定的价值,且 CRP/Alb 联合术后越早期的腹腔引流液炎症细胞因子检测的诊断价值更佳。但是本研究样本量小,难免存在结果偏倚,故仍需扩大样本量进一步分析、研究。

参考文献

- [1] OHASHI S, MIYAMOTO S I, KIKUCHI O, et al. Recent advances from basic and clinical studies of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Gastroenterology, 2020, 149(7):1700-1715.
- [2] RUSTGI A K, INGELFINGER J R, EL-SERAG H B. Esophageal carcinoma[J]. New Eng J Med, 2021, 371(26): 2499-2509.
- [3] JONES C E, WATSON T J. Anastomotic leakage following esophagectomy[J]. Thorac Surg Clin, 2019, 25(4): 449-459.
- [4] 杨江民,付长海,马新福,等.联合检测血清 CRP、PCT 及 MMP-9 在胃癌术后吻合口瘘早期诊断中的应用价值[J]. 河北医药, 2020, 42(3):370-373.
- [5] 黄帝,许新才,郭杨超,等.老年胃癌术后吻合口瘘的影响因素分析[J]. 中华保健医学杂志, 2020, 22(4):395-398.
- [6] 朱少问,左学良,武健,等.腹腔镜下胃癌根治术吻合口瘘发生相关危险因素分析[J]. 皖南医学院学报, 2019, 38(5):437-440.
- [7] 崔磊,张清,柳益书,等.血清 C 反应蛋白对直肠癌患者术后吻合口瘘的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(6):90-94.
- [8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.胃癌规范化诊疗指南(试行)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 6(8):56-63.
- [9] LIN Y J, KIN Y K, KONG M. Comparative survival analysis of preoperative and postoperative radiotherapy in stage II - III rectal cancer on the basis of long-term population data[J]. Entific reports, 2018, 8(1):17153.

- [10] ALLAIX M E, REBECCHI F, FAMIGLIETTI F, et al. Long-term oncologic outcomes following anastomotic leak after anterior resection for rectal cancer: does the leak severity matter [J]. Surg Endosc, 2020, 34(9): 4166-4176.
- [11] 徐杨, 丛壮壮, 冀赛光, 等. C-反应蛋白与清蛋白比值对微创食管癌术后并发症的早期预测价值[J]. 东南国防医药, 2020, 20(4): 371-375.
- [12] YE Y, LIU F. Definition and diagnostic criteria of anastomotic leakage after sphincter-preserving surgery for rectal cancer[J]. Chin J Gastroin Surg, 2018, 21(4): 361-364.
- [13] 李永坤. 术前血清 SF、CRP 水平与胃癌患者病理指标及预后的关系[J]. 中国疗养医学, 2021, 30(4): 416-418.
- [14] LI L, GAO X, GUO Y, et al. Comparison of three-dimensional versus two-dimensional laparoscopic surgery for rectal cancer: a meta-analysis[J]. Int Journal Color Dis, 2019, 34(9): 1577-1583.
- [15] 杜明丽, 李桂香, 赵磊, 等. 血清 C 反应蛋白、前白蛋白及其比值在胃癌中的研究进展[J]. 华西医学, 2021, 36(3): 401-405.
- [16] 满一帆. 白细胞计数、C 反应蛋白和降钙素原在预测胃癌根治术后吻合口漏中的意义[D]. 青岛: 青岛大学, 2021: 11-12.
- [17] GAMBOA A C, LEE R M, TURGEON M K, et al. Impact of postoperative complications on oncologic outcomes after rectal cancer surgery: an analysis of the United States rectal cancer consortium [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(4): 41-46.
- [18] SINESHAW H M, YABROFF K R, TSIKITIS V L, et al. Early postoperative mortality among patients aged 75 years or older with stage ii/iii rectal cancer [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(4): 443-451.
- [19] 华科雷, 任莹坤, 韩广森, 等. 纤维蛋白原与白蛋白比值联合血清 CA724 在预测 II 期和 III 期胃癌根治性切除术的预后价值[J]. 中华普通外科杂志, 2021, 36(10): 739-745.
- [20] 赵培吉. 胃癌患者血清白蛋白/球蛋白比值和纤维蛋白原水平变化及意义[J]. 中国卫生工程学, 2021, 20(5): 850-851.
- [21] 王琢. 化疗前前白蛋白与球蛋白比值对晚期胃癌患者预后的影响[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021: 13-16.
- [22] 贾冬梅, 刘萍, 陈桦, 等. 结直肠癌患者血清基质金属蛋白酶-9、基质金属蛋白酶抑制剂-1 及趋化因子配体 21 表达水平及临床意义[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 46(8): 918-921.
- [23] 郑荣武. 胃癌患者 IL-1 β 、TNF- α 、IL-8、TGF- β 水平变化及其与肿瘤标志物及胃肠激素水平的关系[J]. 医学信息, 2021, 34(17): 117-119.
- [24] 郭兴坡, 潘占胜. 肿瘤坏死因子- α 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(8): 1575-1577.
- [25] VERSTEGEN M, BOUWENSE S A W, VAN WORKUM F, et al. Management of intrathoracic and cervical anastomotic leakage after esophagectomy for esophageal cancer: a systematic review [J]. World J Emerg Surg, 2019, 14(16): 1017-1023.

(收稿日期: 2022-02-16 修回日期: 2022-08-29)

(上接第 61 页)

- [10] 苗佳怡, 张谊雯, 张立元. 有氧运动联合抗阻运动对维持性血液透析患者脂代谢、骨质疏松及血压的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(10): 911-913.
- [11] 薛燕, 刘涛. 绝经后妇女激素、脂代谢指标与骨密度对骨质疏松的预测价值[J]. 医学临床研究, 2021, 38(3): 474-476.
- [12] 孙家燕, 张晓妍. 磷酸西格列汀、二甲双胍及阿卡波糖联合应用治疗 2 型糖尿病伴骨质疏松疗效及对患者糖脂代谢、骨代谢水平的影响[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(10): 1275-1278.
- [13] MIGLIORINI F, MAFFULLI N, SPIEZIA F, et al. Biomarkers as therapy monitoring for postmenopausal osteoporosis: a systematic review [J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1): 318.
- [14] LIM W H, NG C H, OW Z G W, et al. A systematic review and Meta-analysis on the incidence of osteoporosis and fractures after liver transplant[J]. Transpl Int, 2021, 34(6): 1032-1043.
- [15] 郑哲, 刘会飞. 骨质疏松性椎体压缩性骨折患者骨代谢水平与椎体愈合程度的相关性[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(23): 3456-3459.
- [16] 卜彬, 卜琳琳, 王燕. 唑来膦酸联合补肾活血汤加味方对骨质疏松性椎体压缩性骨折术后恢复期患者骨密度、骨代谢生化指标的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(2): 233-236.
- [17] 刘畅, 李大同, 刘元, 等. 急性症状性骨质疏松性胸腰椎压缩骨折椎体强化手术后疗效欠佳: 与骨水泥、骨密度、邻近骨折的关系[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(22): 3510-3516.
- [18] KUSHWAHA P, WOLFGANG M J, RIDDLE R C. Fatty acid metabolism by the osteoblast[J]. Bone, 2018, 115(10): 8-14.
- [19] 巩志红, 杨炳坤, 郭俊杰. 常见内分泌疾病与骨质疏松关系的研究进展[J]. 中国医药导刊, 2020, 22(8): 540-543.
- [20] SUN H, SHERRIER M, LI H. Skeletal muscle and bone-emerging targets of fibroblast growth factor-21[J]. Front Physiol, 2021, 12(8): 625-628.

(收稿日期: 2022-03-10 修回日期: 2022-09-12)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.016

血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白在新生儿缺氧缺血性脑病病情和预后判断中的价值

宋 奕,肖蕾萍,张嘉玲

复旦大学附属妇产科医院新生儿重症监护室,上海 200090

摘 要:目的 探讨血清可溶性血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1(sLOX-1)、视锥蛋白样蛋白-1(VILIP-1)和脑红蛋白在新生儿缺氧缺血性脑病病情和预后判断中的临床价值。**方法** 选择 2019 年 1 月至 2021 年 12 月该院收治的 135 例新生儿缺氧缺血性脑病患者纳入观察组。选择同期在该院体检的 75 例健康足月新生儿纳入对照组。观察两组血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平变化,分析血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平与新生儿缺氧缺血性脑病严重程度的关系,对临床指标与患儿预后的关系进行单因素和多因素分析,探讨血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白预测患儿发生预后不良的价值。**结果** 观察组的血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平明显高于对照组($P<0.01$)。血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平随着疾病严重程度的升高而升高($P<0.01$)。新生儿缺氧缺血性脑病患儿的预后不良与 Apgar 评分、开始治疗日龄、sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平有关($P<0.01$),而与性别、孕周、日龄、胎龄、生产方式、出生时体质量、体温、心率、脐带异常,以及母体贫血、妊娠期糖尿病和妊娠期高血压无关($P>0.05$)。多因素分析发现,血清 sLOX-1 >888.02 ng/L、VILIP-1 >0.83 μ g/L 和脑红蛋白 >24.22 pg/mL 是新生儿缺氧缺血性脑病患者预后不良的独立危险因素($P<0.01$)。血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平在预测新生儿缺氧缺血性脑病预后不良方面具有较高的价值,联合检测的灵敏度为 96.9%,特异度为 86.4%,曲线下面积(AUC)为 0.971,明显高于 sLOX-1($Z=2.289, P=0.022$)、VILIP-1($Z=2.635, P=0.008$)和脑红蛋白($Z=3.263, P=0.001$)单项指标检测,而 3 项指标之间的 AUC 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平与新生儿缺氧缺血性脑病的严重程度有密切联系,是患儿预后不良的独立危险因素,在预测预后不良方面具有较高的效能。

关键词:可溶性血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1; 视锥蛋白样蛋白-1; 脑红蛋白; 新生儿缺氧缺血性脑病
中图法分类号:R722.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)01-0067-05

Value of serum sLOX-1, VILIP-1 and neuroglobin in judgment of condition and prognosis in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

SONG Yi, XIAO Leiping, ZHANG Jialing

Department of Neonatal Intensive Care Unit, Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200090, China

Abstract: **Objective** To investigate the value of serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1), visinin-like protein-1 (VILIP-1) and neuroglobin in the judgment of the condition and prognosis in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. **Methods** A total of 135 children patients with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy treated in this hospital from January 2019 to December 2021 were selected and included into the observation group. Seventy-five healthy full-term neonates undergoing physical examination in this hospital during the same period were included into the control group. The changes of serum sLOX-1, VILIP-1 and neuroglobin levels were observed in the two groups, and their relationship with the severity of hypoxic-ischemic encephalopathy was analyzed. The relationship between the clinical indicators and prognosis of the neonatal patients conducted the univariate and multivariate analysis. The value of serum sLOX-1, VILIP-1 and neuroglobin for predicting the poor prognosis occurrence was investigated. **Results** The serum sLOX-1, VILIP-1 and neuroglobin levels in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.01$). The serum sLOX-1, VILIP-1 and neuroglobin levels were increased with the severity increase ($P<0.01$). The poor prognosis of the patients with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy was related to the Apgar score, day age at treatment start and the levels of sLOX-1, VILIP-1 and neuroglobin ($P<0.01$), while had no relation with the gender, gestational week, day age, gestational week, mode of

作者简介:宋奕,女,护师,主要从事新生儿重症疾病的干预研究。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20221201.1035.002.html\(2022-12-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20221201.1035.002.html(2022-12-01))

production, birth weight, body temperature, heart rate, abnormal umbilical cord, maternal anemia, gestational diabetes and gestational hypertension ($P > 0.05$). The multivariate analysis found that serum sLOX-1 > 888.02 ng/L, VILIP-1 > 0.83 μ g/L and neuroglobin > 24.22 pg/mL were the independent risk factors for poor prognosis in the neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy ($P < 0.05$). The serum sLOX-1, VILIP-1 and neuroglobin levels had high value in predicting poor prognosis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. The sensitivity and specificity of their combined detection were 96.9% and 86.4% respectively, and the area under the curve (AUC) was 0.971, which was significantly higher than those of sLOX-1 ($Z = 2.289$, $P = 0.022$), VILIP-1 ($Z = 2.635$, $P = 0.008$) and neuroglobin ($Z = 3.263$, $P = 0.001$) single indicator detection, while AUC among the three indicators had no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** The levels of serum sLOX-1, VILIP-1 and neuroglobin have close relation with the severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy, are the independent risk factors for poor prognosis, and have high efficiency in predicting poor prognosis.

Key words: soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1; visinin-like protein-1; neuroglobin; neonatal; hypoxic-ischemic encephalopathy

新生儿缺氧缺血性脑病是由于缺血缺氧导致的新生儿脑损伤,其发生率为 3%~6%,临床上主要表现为意识障碍和昏迷等,甚至出现中枢性呼吸衰竭、脑瘫,该病是导致新生儿死亡的重要原因之一^[1]。目前,在该病患儿的病情和预后判断方面,临床上常用的脑电图和神经功能评估均存在一定的局限性,尚缺乏有效的生物学标志物。可溶性血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1(sLOX-1)是反映机体炎性反应状态和内皮损伤程度的指标,主要由血管内皮细胞和自然杀伤细胞分泌,是脑缺氧性疾病诊断和严重程度判断的重要指标^[2];视锥蛋白样蛋白-1(VILIP-1)为钙离子结合蛋白,在神经系统中呈高表达,在脑部损伤时由神经元分泌到细胞外,与脑损伤严重程度有关^[3];在缺氧性脑损伤动物模型和离体实验中脑红蛋白被发现,其在脑缺氧适应性调节中具有重要作用^[4]。本研究观察了血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白在新生儿缺氧缺血性脑病病情和预后判断中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2021 年 12 月本院收治的 135 例新生儿缺氧缺血性脑病患者纳入观察组,其中男 78 例、女 57 例,母体孕周 35~42 周、平均(38.78 $\pm$ 1.34)周,出生日龄 2~5 d、平均(3.53 $\pm$ 0.56)d,胎龄 37~42 周、平均(39.16 $\pm$ 1.16)周。纳入标准:所有患儿均符合新生儿缺氧缺血性脑病的诊断标准^[5];经头颅 CT 或 MRI 检查确定有脑损伤的存在;均为足月新生儿;未输血或者输注血液制品。排除标准:脑膜炎;外伤引起的颅内血肿;神经系统发育畸形;先天性心脏病;合并呼吸系统疾病;急慢性感染性疾病。选择同期在本院体检的 75 例健康足月新生儿纳入对照组,其中男 47 例、女 28 例,母体孕周 36~42 周、平均(38.89 $\pm$ 1.50)周,出生日龄 2~4 d、平均(3.41 $\pm$ 0.52)d,胎龄 37~42 周、平均(39.11 $\pm$ 1.19)周。两组患儿性别、胎龄和日龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患儿

家属均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 予观察组新生儿缺氧缺血性脑病患者常规清除呼吸道分泌物,控制惊厥,氧疗和降低颅内压等治疗,并根据血糖、血压和电解质检测结果等采取对症治疗。根据患儿的具体情况予胞二磷酸注射液 125 mg 静脉滴注,每天 1 次;重组人促红素注射液 30 U/kg,每天 1 次。患儿均持续治疗 28 d。

1.2.2 分组及预后判断 根据新生儿缺氧缺血性脑病严重程度的判定标准将患儿分为轻度组、中度组和重度组。病灶部位局限在 1~2 个脑叶为轻度;病灶部位在 3~5 个脑叶或者虽然病灶 < 3 个脑叶,但伴有脑出血为中度;病灶累及 6~7 个脑叶或者病灶部位 < 6 个脑叶,合并 2 个以上病灶脑出血为重度。

参照新生儿缺氧缺血性脑病预后不良评价标准^[6],评估患儿的预后。具体根据以下项目评定:(1)生命体征平稳,瞳孔、呼吸和脉搏均正常;(2)肌张力正常;(3)肌张力减弱等体征和惊厥等神经症状均消失;(4)可正常母乳进食;(5)原始反射正常。上述 5 条均满足为痊愈。满足(1)条和其余 4 条中的任意一条为好转。未满足痊愈和好转标准的患儿纳入预后不良组;好转和痊愈患儿纳入预后良好组。

1.2.3 血液标本保留和指标检测 于患儿入院时和对照儿童体检时留取空腹肘静脉血液标本 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,将上清液放置在一 70 $^{\circ}$ C 的冰箱中。采用酶联免疫吸附试验测定血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.3 观察指标 观察两组血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平变化,分析血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平与新生儿缺氧缺血性脑病严重程度的关系,对临床指标与患儿预后的关系进行单因素和多因素分析,探讨血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白检测预测患儿预后不良的价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件处理和分析数据。对于正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 法。计数资料采用百分率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。根据治疗后新生儿预后情况进行二元 Logistic 回归分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白对新生儿缺氧缺血性脑病患者预后不良的预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平比较 观察组的血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 两组血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	sLOX-1(ng/L)	VILIP-1(μ g/L)	脑红蛋白(pg/mL)
观察组	135	800.92 $\pm$ 143.84	0.81 $\pm$ 0.14	20.71 $\pm$ 5.59
对照组	75	536.96 $\pm$ 98.64	0.64 $\pm$ 0.16	18.37 $\pm$ 3.91
<i>t</i>		15.691	8.250	3.547
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平与新生儿缺氧缺血性脑病严重程度的关系 根据新生儿缺氧缺血性脑病严重程度将患儿分为轻度组 53 例,中度组 47 例和重度组 35 例。重度组血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平明显高于中度组和轻度组($P < 0.01$),而中度组血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平明显高于轻度组($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平与新生儿缺氧缺血性脑病严重程度的关系($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	sLOX-1(ng/L)	VILIP-1(μ g/L)	脑红蛋白(pg/mL)
轻度组	53	663.79 $\pm$ 69.69	0.68 $\pm$ 0.07	15.24 $\pm$ 2.81
中度组	47	815.33 $\pm$ 43.33 ^a	0.83 $\pm$ 0.04 ^a	21.64 $\pm$ 1.59 ^a
重度组	35	989.20 $\pm$ 74.07 ^{ab}	0.99 $\pm$ 0.10 ^{ab}	27.75 $\pm$ 3.00 ^{ab}
<i>F</i>		282.279	210.276	266.747
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P < 0.01$;与中度组比较,^b $P < 0.01$ 。

2.3 新生儿缺氧缺血性脑病预后不良影响因素的单因素分析 所有患儿治疗后随访 28 d,根据预后情况分为预后不良组 32 例,预后良好组 103 例。新生儿缺氧缺血性脑病患者预后不良与 Apgar 评分、开始治疗日龄、sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白水平有关($P < 0.01$),而与性别、孕周、日龄、胎龄、生产方式、出生时体质量、体温、心率、脐带异常,以及母体贫血、妊娠期糖尿病和妊娠期高血压无关($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白预测新生儿缺氧缺血性脑病患者预后不良的效能 血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白预测新生儿缺氧缺血性脑病患者预后不良的效能明显高于 Apgar 评分和开始治疗日龄($P < 0.05$)。根据新生儿缺氧缺血性脑病患者是否发生预后不良进行二元 Logistic 回归分析,方程为 $Y = 0.01 \times X_{sLOX-1} + 12.53 \times X_{VILIP-1} + 0.25 \times X_{脑红蛋白} - 28.33$ 。3 项指标联合检测的灵敏度为 96.9%,特异度为 86.4%,曲线下面积(AUC)为 0.971,AUC 明显高于 sLOX-1($Z = 2.289, P = 0.022$)、VILIP-1($Z = 2.635, P = 0.008$)和脑红蛋白($Z = 3.263, P = 0.001$)单项指标检测,而这 3 项指标之间 AUC 的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4、图 1。

表 3 新生儿缺氧缺血性脑病预后不良影响因素的单因素分析[n/n 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	预后良好组 (<i>n</i> =103)	预后不良组 (<i>n</i> =32)	χ^2/t	<i>P</i>
男/女	57/46	21/11	0.679	0.410
孕周(周)	38.70 $\pm$ 1.40	39.03 $\pm$ 1.09	1.231	0.221
日龄(d)	3.54 $\pm$ 0.57	3.47 $\pm$ 0.51	0.663	0.509
胎龄(周)	39.20 $\pm$ 1.19	39.03 $\pm$ 1.06	0.734	0.464
顺产/剖宫产	59/44	16/16	0.271	0.603
出生时体质量(kg)	3.12 $\pm$ 0.62	2.94 $\pm$ 0.67	1.408	0.161
体温($^{\circ}$ C)	37.09 $\pm$ 0.61	36.78 $\pm$ 1.11	1.517	0.138
心率(次/分)	132.76 $\pm$ 22.41	135.34 $\pm$ 19.38	0.588	0.558
Apgar 评分(分)	6.41 $\pm$ 1.04	5.52 $\pm$ 0.78	4.417	<0.001
开始治疗日龄(d)	3.03 $\pm$ 0.45	2.66 $\pm$ 0.48	3.873	<0.001
脐带异常	37(35.92)	7(21.88)	1.600	0.206
母体贫血	8(7.77)	3(9.38)	0.006	0.999
妊娠期糖尿病	29(28.16)	4(12.50)	2.448	0.118
妊娠期高血压	34(33.01)	5(15.63)	2.796	0.095
sLOX-1(ng/L)	753.27 $\pm$ 113.86	954.29 $\pm$ 122.29	8.572	<0.001
VILIP-1(μ g/L)	0.77 $\pm$ 0.11	0.96 $\pm$ 0.13	8.189	<0.001
脑红蛋白(pg/mL)	19.09 $\pm$ 4.65	25.91 $\pm$ 5.26	7.032	<0.001

表 4 血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白预测新生儿缺氧缺血性脑病患者预后不良的效能

项目	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
Apgar 评分	6 分	46.9	89.3	0.734	0.651~0.806
开始治疗日龄	2 d	34.4	91.3	0.666	0.580~0.745
sLOX-1	888.02 ng/L	78.1	90.3	0.883	0.817~0.932
VILIP-1	0.83 μ g/L	87.5	72.8	0.875	0.807~0.926
脑红蛋白	24.22 pg/mL	65.6	87.4	0.833	0.760~0.892
sLOX-1+VILIP-1+脑红蛋白	—	96.9	86.4	0.971	0.926~0.992

注:—表示无数据。

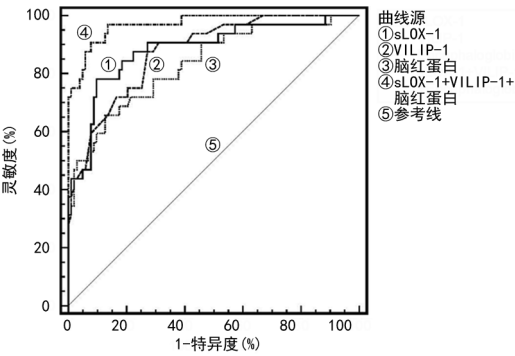


图 1 血清 sLOX-1、VILIP-1 和脑红蛋白预测新生儿缺氧缺血性脑病患儿预后不良的 ROC 曲线

2.5 新生儿缺氧缺血性脑病预后不良影响因素的多

表 5 新生儿缺氧缺血性脑病预后不良影响因素的多因素分析

项目	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
Apgar 评分	1.086	0.553	3.856	0.050	2.961	1.002~8.750
开始治疗日龄	-1.275	0.929	1.883	0.170	0.280	0.045~1.726
sLOX-1	0.011	0.004	6.615	0.010	1.011	1.003~1.019
VILIP-1	13.724	5.127	7.165	0.007	9.126×10^5	$39.447 \sim 2.112 \times 10^{10}$
脑红蛋白	0.245	0.090	7.367	0.007	1.278	1.070~1.525

3 讨 论

新生儿缺氧缺血性脑病是导致新生儿致残和致死的重要因素,早期诊断和早治疗是改善新生儿预后的关键。目前临床上诊断新生儿缺氧缺血性脑病主要依靠头颅 CT 或者 MRI,但以上项目往往需要多次检查、存在假阴性等弊端,甚至在病情十分严重时,头颅影像学检查结果仍无异常的情况时有发生^[7]。如何早期对新生儿缺氧缺血性脑病的严重程度进行判断,提高治疗效果,改善预后是目前研究的热点。

sLOX-1 是一种能够与低密度脂蛋白结合的细胞因子,能够使机体的低密度脂蛋白大量降解,从而引起新生儿的脂质代谢紊乱^[8]。sLOX-1 能够与氧化型低密度脂蛋白结合并将其降解,减少后者对心脑血管的损伤,水平异常升高的 sLOX-1 能够促进低密度脂蛋白的异常降解,导致新生儿机体脂质代谢紊乱,促使病情加重^[9]。本研究显示,观察组血清 sLOX-1 水平明显高于对照组,并且血清 sLOX-1 水平随着新生儿缺氧缺血性脑病严重程度升高而升高,说明血清 sLOX-1 是反映新生儿缺氧缺血性脑病严重程度的指标,与文献^[10]报道结果一致。本研究发现血清 sLOX-1>888.02 ng/L 是新生儿缺氧缺血性脑病预后不良的独立危险因素,预后不良组血清 sLOX-1 水平明显高于预后良好组,说明血清 sLOX-1 是反映新生儿缺氧缺血性脑病预后的指标。现有研究显示,血清 sLOX-1 水平与新生儿缺氧缺血性脑病患儿的神经功能损伤有关,sLOX-1 水平的升高与机体的氧化应激反应密切相关,氧化应激产生大量氧自由基会导致机体细胞膜发生氧化损伤,从而加重神经元损伤,抑制

因素分析 根据 ROC 曲线分析中的截断值,对单因素分析中差异有统计学意义的指标进行赋值:Apgar 评分>6 分赋值 2,≤6 分赋值 1;开始治疗日龄≤2 d 为 2,>2 d 为 1;sLOX-1>888.02 ng/L 为 2,≤888.02 ng/L 为 1;VILIP-1>0.83 μg/L 为 2,≤0.83 μg/L 为 1;脑红蛋白>24.22 pg/mL 为 2,≤24.22 pg/mL 为 1。根据是否发生预后不良进行二元 Logistic 回归分析,发现血清 sLOX-1>888.02 ng/L、VILIP-1>0.83 μg/L 和脑红蛋白>24.22 pg/mL 是新生儿缺氧缺血性脑病患者预后不良的独立危险因素($P<0.01$)。见表 5。

神经元增殖,导致神经功能受损^[11]。本研究显示,血清 sLOX-1 为 888.02 ng/L 时,其预测新生儿缺氧缺血性脑病预后不良的灵敏度为 78.1%,特异度为 90.3%,AUC 为 0.883,说明血清 sLOX-1 水平对新生儿缺氧缺血性脑病的预后具有良好的预测价值。

VILIP-1 是视锥蛋白家族成员之一,由神经元产生,并通过与钙离子结合参与神经细胞的信息传导和细胞凋亡的病理生理过程^[12]。VILIP-1 与神经功能损伤具有一定的关系,主要参与了 tau 蛋白的磷酸化过程,导致出现 VILIP-1 表达的神经元发生损伤。另一方面,VILIP-1 还通过对乙酰胆碱受体的调节,进而导致神经功能缺损^[13]。本研究显示,观察组血清 VILIP-1 水平明显高于对照组,并且随着新生儿缺氧缺血性脑病严重程度的升高而升高,说明血清 VILIP-1 是反映新生儿缺氧缺血性脑病严重程度的指标。VILIP-1 是神经元损伤的潜在生物标志物,主要存在于神经元细胞中,当脑组织发生损伤时,表达 VILIP-1 的细胞将释放大量的 VILIP-1 到外周血中,VILIP-1 被认为是反映脑损伤严重程度的重要指标^[14]。本研究还显示,血清 VILIP-1>0.83 μg/L 是新生儿缺氧缺血性脑病患者预后不良的独立危险因素,预后不良的新生儿血清 VILIP-1 水平明显高于预后良好者,说明血清 VILIP-1 是反映新生儿缺氧缺血性脑病预后的指标。本研究还发现,血清 VILIP-1 为 0.83 μg/L 时,预测新生儿缺氧缺血性脑病患者预后不良的灵敏度为 87.5%,特异度为 72.8%,AUC 为 0.875,说明 VILIP-1 对预测预后不良有较高的效能。

脑红蛋白是一种携氧蛋白,主要在神经组织广泛

表达,参与了神经元的储氧和氧运输的过程,可提高神经元内的氧分压,与神经元的存活具有密切的关系^[15]。在脑缺氧状态下,血清脑红蛋白水平代偿性增加,对神经元具有保护作用(代偿越严重,说明疾病越重),能够改善神经组织的缺氧,促进氧气向神经元线粒体内的传递,清除氧化应激产生的大量自由基,从而减轻神经元细胞的损伤^[16]。在动物实验中同样证实,转染脑红蛋白基因的心肌和脑组织对缺氧的耐受程度进一步提高^[17]。有研究者发现多种因素影响了脑红蛋白的表达,从而发挥对脑的保护作用,其表达水平与脑损伤的严重程度有关,是反映脑损伤严重程度的指标^[18]。本研究显示,观察组血清脑红蛋白水平明显高于对照组,并且发现血清脑红蛋白水平随着新生儿缺氧缺血性脑病严重程度升高而升高,说明血清脑红蛋白为代偿性增加,水平越高,病情越重,其也是评价缺氧缺血性脑病严重程度的指标,与文献[18]报道的结果一致。本研究结果还显示,血清脑红蛋白 $>24.22\text{ pg/mL}$ 是新生儿缺氧缺血性脑病预后不良的独立危险因素,预后不良组血清脑红蛋白水平明显高于预后良好组。血清脑红蛋白为 24.22 pg/mL 时,其预测新生儿缺氧缺血性脑病预后不良的灵敏度为 65.6% ,特异度为 87.4% 。同时,本研究显示血清sLOX-1、VILIP-1和脑红蛋白联合检测在预测新生儿缺氧缺血性脑病患者发生预后不良方面具有更高的效能,明显高于单项指标检测,其灵敏为 96.9% ,特异度为 86.4% ,说明3项指标之间具有某种互补性,其内在联系需要进一步研究。

综上所述,血清sLOX-1、VILIP-1和脑红蛋白与新生儿缺氧缺血性脑病的严重程度具有密切联系,3项指标是预后不良的独立危险因素,在预测预后不良方面具有较高的价值。

参考文献

- [1] MATHEW J L, KAUR N, DSOUZA J M. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic encephalopathy: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Glob Health, 2022,12:4030.
- [2] AKAMATSU T, SUGIYAMA T, AOKI Y, et al. A pilot study of soluble form of LOX-1 as a novel biomarker for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. J Pediatr, 2019,206:49-55.
- [3] 骆书辉,张占华. 亚低温联合 EPO 治疗对新生儿缺氧缺血性脑病脑损伤、心肌损伤及氧化应激的影响[J]. 海南医学院学报,2018,24(16):1517-1520.
- [4] GORABI A M, ASLANI S, BARRETO G E, et al. The potential of mitochondrial modulation by neuroglobin in treatment of neurological disorders[J]. Free Radic Biol Med,2021,162:471-477.

- [5] 母得志. 新生儿缺氧缺血性脑病的诊断和治疗[J]. 实用儿科临床杂志,2011,26(14):1144-1147.
- [6] 孙明、王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京:科学技术文献出版社,2010.
- [7] MIDIRI F, LA SPINA C, ALONGI A, et al. Ischemic hypoxic encephalopathy: the role of MRI of neonatal injury and medico-legal implication[J]. Forensic Sci Int, 2021, 327:110968.
- [8] BARRETO J, KARATHANASIS S K, REMALEY A, et al. Role of LOX-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1) as a cardiovascular risk predictor: mechanistic insight and potential clinical use[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, 41(1):153-166.
- [9] VOUDRIS K V, CHANIN J, FELDMAN D N, et al. Novel inflammatory biomarkers in coronary artery disease: potential therapeutic approaches[J]. Curr Med Chem, 2015, 22(22):2680-2689.
- [10] 张婷,徐水亮. 血清sLOX-1、cTnI及CK-MB检测在缺氧缺血性脑病诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志,2021, 42(10):1223-1227.
- [11] URANSILP N, CHAIYAWATTHANANANTHN P, MU ENGTAWEEPONGSA S. Efficacy of high-dose and low-dose simvastatin on vascular oxidative stress and neurological outcomes in patient with acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, parallel, controlled trial[J]. Neurol Res Int, 2018, 2018:7268924.
- [12] 张君. 亚低温联合 EPO 对新生儿缺氧缺血性脑病神经行为及神经细胞因子的影响[J]. 航空航天医学杂志, 2020, 31(3):312-313.
- [13] HASEGAWA S, MATSUSHIGE T, INOUE H, et al. Serum and cerebrospinal fluid levels of visinin-like protein-1 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion[J]. Brain Dev, 2014, 36(7):608-612.
- [14] 张旭铭,刘静,潘志尧,等. 缺氧缺血性脑病患者血清 8-OHdG、VILIP-1 和 NSE 水平变化及其与 NBNA 评分的相关性分析[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(11):1779-1782.
- [15] CICCONE L, NENCETTI S, SOCCI S, et al. Neuroglobin and neuroprotection: the role of natural and synthetic compounds in neuroglobin pharmacological induction[J]. Neural Regen Res, 2021, 16(12):2353-2358.
- [16] BAEZ E, ECHEVERRIA V, CABEZAS R, et al. Protection by Neuroglobin Expression in Brain Pathologies[J]. Front Neurol, 2016, 7:146.
- [17] 张勇,翟红印,郭智宽,等. 针刺预处理对缺氧缺血性脑病模型鼠血脑屏障的保护作用[J]. 新中医, 2020, 52(22):113-116.
- [18] 常正义,马迎教,潘云,等. 缺氧缺血性脑病患者红细胞及血小板参数变化的实验研究[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(16):37-40.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.017

CT 扫描剂量和迭代重建算法对胸部不同区域纯磨玻璃结节成像质量及检出能力的影响:体模研究^{*}

王 鸿¹,曾勇明^{1△},刘 强¹,娄 豪¹,孙静坤²,葛 冰³,郑 月¹

1. 重庆宏仁一医院放射科,重庆 408400;2. 重庆医科大学附属第一医院放射科,重庆 400016;

3. 佳能医疗系统(中国)有限公司,四川成都 610016

摘 要:目的 研究 CT 扫描剂量和迭代重建算法对胸部不同区域纯磨玻璃结节(pGGN)成像质量及检出能力的影响。方法 于仿真胸部体模内肺实质、胸膜下及纵隔旁 3 个区域置入两种不同密度、不同直径的球形 pGGN。采用 64 排螺旋 CT 预设的自动管电流调制技术[按照设备预设的由高到低的 2 个扫描剂量等级(常规剂量组、低剂量组)]进行扫描,行三维自适应迭代剂量降低(AIDR 3D)算法重建图像。分析图像质量客观评价指标和 pGGN 检出率。结果 (1)在相同的 AIDR 3D 重建算法下,低剂量组位于胸膜下和纵隔旁区域 pGGN 的信噪比(SNR)和对比噪声比(CNR)均较常规剂量组低,差异有统计学意义($P < 0.05$);常规剂量组、低剂量组肺实质内 pGGN 的平均噪声(SD)、SNR 及 CNR 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。(2)扫描剂量和 AIDR 3D 算法均可对胸部不同区域 ≤ 5 mm 的 pGGN 的检出率造成影响;其中在低剂量下使用 Mild-AIDR 算法时,对纵隔旁区域 ≤ 5 mm 的 pGGN 检出率影响更为明显。结论 低剂量 CT 扫描和低权重迭代算法会影响胸部纵隔旁 pGGN 的成像质量和检出能力。对这些区域较小 pGGN 的筛查和随访,应合理地选择扫描剂量及迭代重建算法的权重。

关键词:低剂量; 迭代重建算法; 纯磨玻璃结节; 体模; X 线体层摄影

中图法分类号:R445.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)01-0072-05

Influence of CT scan dose and iterative reconstruction algorithm on imaging quality and detection ability of pure ground glass nodule in different regions of chest:phantom study^{*}

WANG Hong¹, ZENG Yongming^{1△}, LIU Qiang¹, LOU Hao¹, SUN Jingkun², GE Bing³, ZHENG Yue¹

1. Department of Radiology, Chongqing Hongren First Hospital, Chongqing 408400, China;

2. Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. Canon Medical Systems (China) Co., Ltd, Chengdu, Sichuan 610016, China

Abstract: **Objective** To study the influence of CT scan dose and iterative reconstruction algorithm on the imaging quality and detection ability of pure ground glass nodule (pGGN) in different regions of chest. **Methods** The two kinds of pGGN with different density and diameters were placed in the lung parenchyma, subpleural and paramediastinum of the simulated chest phantom. The automatic tube current modulation technology preset by 64-slice spiral CT was used for scanning [according to the two scanning dose levels (conventional dose group and low dose group) preset by the device from high to low]. Then the 3D adaptive iterative dose reduction (AIDR 3D) algorithm image reconstruction is implemented. The objective evaluation indexes of image quality and the detection rate of pGGN were analyzed. **Results** (1) Under the same AIDR 3D reconstruction algorithm, the signal to noise ratio (SNR) and carrier to noise ratio (CNR) of pGGN in the subpleural and paramediastinum regions of the low-dose group were lower than those of the conventional-dose group, and the differences were statistically significant ($P > 0.05$). (2) Both the scanning dose and the AIDR 3D algorithm all caused the influence on the detection rate of pGGN ≤ 5 mm in different regions of the chest; in which when using the Mild-AIDR algorithm of low-dose, its effect on the detection rate of pGGN ≤ 5 mm in the paramediastinal region was more obvious. **Conclusion** Low dose CT scan and low weight iterative algorithm can affect the imaging quality and detection ability of pGGN in the thoracic paramediastinal. For the screening and follow up of the smaller pGGN in these regions should reasonably select the scanning dose and iterative recon-

^{*} 基金项目:重庆市南川区科技计划项目(Cx202016)。

作者简介:王鸿,男,主治医师,主要从事 CT 胸部成像及诊断研究。△ 通信作者,E-mail:zeng-ym@163.com。

struction algorithm weight.

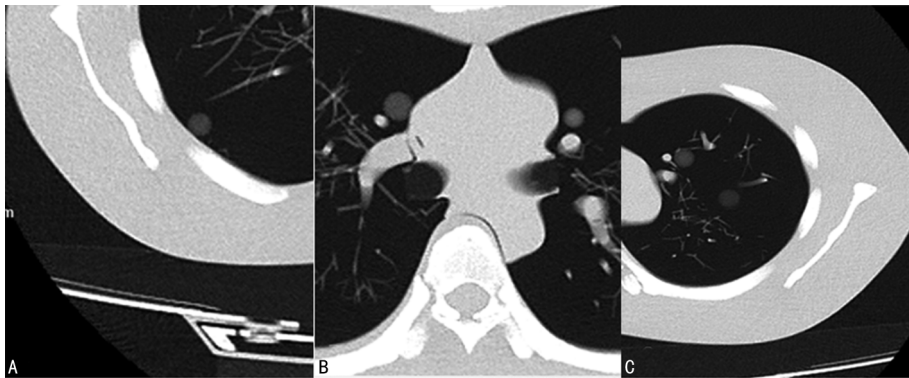
Key words: low dose; iterative reconstruction algorithm; pure ground glass nodules; phantom; X-ray computed tomography

胸部低剂量螺旋 CT 对肺结节及早期肺癌的检出有较大的优势^[1],采用图像薄层重建,能较好地显示肺磨玻璃结节(GGN),有助于筛查肺部的早期肿瘤^[2]。有研究表明,在胸部 CT 扫描时不同区域的噪声分布存在一定的差异性^[3]。GGN 是胸部肿瘤浸润性肺腺癌(IA)的一种特殊影像学表现形式^[4-5]。GGN 直径和 CT 值被认为是评估 IA 的重要指标^[6]。GGN 在 CT 图像上可表现为混合性 GGN 和纯磨玻璃结节(pGGN)。既往研究报道,CT 扫描参数和重建算法的改变会对 GGN 的观察和检出造成一定影响,尤以 pGGN 为甚,且胸部 CT 扫描时不同区域的噪声分布存在一定差异,从而影响了影像学评估的准确性^[7-8]。pGGN 的形态学观察和 CT 值测量与肿瘤的良恶性鉴别、肿瘤侵袭性及预后评估等密切相关。但目前较少见胸部不同区域 pGGN 成像质量及检出率影响因素方面的研究。本研究基于仿真体模试验,就胸部不同区域 pGGN 在两种扫描剂量的扫描模式和两种三维自适应迭代剂量降低(AIDR 3D)算法重建图像下,对图像质量客观评价指标及检出率进行对比分析,以

探明低剂量 CT 对胸部不同区域 pGGN 成像质量和检出的能力的影响。

1 材料与方法

1.1 材料 试验对象为日本 Kyoto Kagaku 公司生产的“Lungman N1”型男性胸部体模,大小为 43 cm×40 cm×48 cm,胸围约 94 cm,质量约为 18 kg,包括仿真的胸壁、横膈膜、纵隔、心脏、肺及肺血管,均与真实人体组织的衰减性相同,胸腔内肺血管之间的空间包含空气。该体模双臂向上举起,体位与患者实际扫描时一致;模拟球形结节表面光滑。由于文献[9]推荐的肺结节 CT 随诊方案中,≤4 mm、5 mm、8 mm 及 10 mm 通常作为结节大小定量的临界值,因此本研究选择了 4 种不同直径(3、5、8、10 mm),标称 CT 值分别为-650、-800 HU 的 pGGN,分 3 次分别置入胸部双肺不同叶段的肺实质、胸膜下和纵隔旁区域,见图 1(选取部分展示:-650 HU 8 mm pGGN、-650 HU 10 mm pGGN 及 -800 HU 10 mm pGGN 在体模 3 个区域的布放)。



注:A 为-650 HU 8 mm pGGN 在胸膜下区域显示;B 为-650 HU 10 mm pGGN 在纵隔旁区域显示;C 为-800 HU 10 mm pGGN 在肺实质区域显示。

图 1 两种 CT 值的 pGGN 在仿真胸部体模中的显示

1.2 方法

1.2.1 图像采集与重建 使用佳能(东芝)Aquilion CXL 64 排 CT 对仿真体模进行扫描,管电压 120 kV,螺距因子 0.993,矩阵 768×768,层厚及间隔 5 mm,扫描时间 0.5 s/r。采用自动管电流调制技术,按照设备预设的由高到低的 2 个扫描剂量等级(常规剂量组、低剂量组)进行扫描。图像重建层厚 1.0 mm,层间距 0.8 mm。两组均采用 AIDR 3D 算法,按照设备厂家预制的 Standard 模式和 Mild 模式重建图像。厂家的定义:AIDR 3D 算法在扫描前(前置)或扫描后

(后置)均可使用,AIDR 3D 算法前置使用时,Standard 模式可使剂量降低至原剂量的 75%,Mild 模式可降低至原剂量的 50%;后置使用 AIDR 3D 算法可降低噪声、优化图像,Standard 模式降噪效果好于 Mild 模式。本试验先行胸部不同区域 pGGN 在两种剂量下扫描,采用后置 AIDR 3D 算法 Standard 模式重建图像,以判断不同区域、不同剂量扫描时图像质量各项客观指标的差异性;再采用后置 AIDR 3D 算法 Standard 和 Mild 两种模式重建图像,判断各种噪声环境下 pGGN 的检出情况。

1.2.2 试验数据测量及计算 本试验根据两种扫描剂量模式和两种 AIDR 3D 算法模式分别进行研究。常规剂量扫描下,重建 Standard 和 Mild 模式的 AIDR 3D 算法图像;低剂量扫描下,重建 Standard、Mild 模式的 AIDR 3D 算法图像。计算图像质量客观指标和 pGGN 检出率。

1.2.2.1 图像质量客观指标 选择标称 CT 值为 -650 HU、直径为 10 mm 的模拟结节,测量其中心层面 CT 值、噪声值(CT 值的标准差)以及同一层面与该结节邻近的肺组织 CT 值、噪声值,均测量 3 次,计算平均噪声(SD)、信噪比(SNR)和对比噪声比(CNR)。SNR = pGGN 平均 CT 值/pGGN SD 值;CNR = (pGGN 平均 CT 值 - 邻近肺组织平均 CT 值)/邻近肺组织 SD 值。

1.2.2.2 pGGN 检出率 将试验重建出的层厚 1.0 mm、层间距 0.8 mm 的薄层图像,由 2 名有 10 年胸部 CT 诊断经验的放射科医师,按照试验所得图像

顺序进行双盲法阅片,查找肺结节,记录肺结节检出情况。分为 2 组(≤ 5 mm pGGN 组和 ≥ 8 mm pGGN 组),计算 pGGN 检出率。pGGN 检出率 = pGGN 检出个数/pGGN 实际个数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理、分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 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。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两种扫描剂量胸部不同区域 -650 HU 10 mm pGGN 图像质量客观指标的比较 同一后置 AIDR 3D 算法(Standard 模式)下,常规剂量组整体图像质量较好。与常规剂量组比较,低剂量组位于胸膜下和纵隔旁区域 pGGN 的 SNR 及 CNR 降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而两组位于肺实质区域 pGGN 的 SD、SNR 及 CNR 值接近,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两种扫描剂量胸部不同区域 -650 HU 10 mm pGGN 图像质量客观指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	胸膜下 pGGN			纵隔旁 pGGN			肺实质 pGGN		
	SD	SNR	CNR	SD	SNR	CNR	SD	SNR	CNR
常规剂量组	34.09 $\pm$ 10.03	18.83 $\pm$ 3.45	15.34 $\pm$ 2.02	37.73 $\pm$ 23.73	17.45 $\pm$ 6.79	13.04 $\pm$ 4.64	33.79 $\pm$ 15.87	19.25 $\pm$ 5.06	14.94 $\pm$ 1.21
低剂量组	36.95 $\pm$ 1.67	17.25 $\pm$ 0.45	10.77 $\pm$ 0.75	42.88 $\pm$ 13.33	15.29 $\pm$ 1.47	11.47 $\pm$ 0.66	33.39 $\pm$ 24.58	19.84 $\pm$ 7.60	12.70 $\pm$ 2.33
t	14.12	9.18	1.54	1.62	8.79	6.36	0.82	1.01	1.75
P	<0.001	0.01	0.23	0.22	0.01	0.02	0.38	0.33	0.20

2.2 两种扫描剂量联合两种后置 AIDR 3D 算法(Standard 和 Mild 模式)不同组合在胸部不同区域 pGGN(-650 HU 和 -800 HU)的检出率比较 (1)在常规剂量组,常规剂量联合 Standard-AIDR 算法,胸部不同区域 pGGN 检出率不受影响;常规剂量联合 Mild-AIDR 算法,对胸部不同区域 ≤ 5 mm pGGN 的检出率均有不同程度影响,其检出率明显低于 ≥ 8 mm 的 pGGN($P < 0.05$)。 (2)在低剂量组,低剂量联合 Standard-AIDR 算法较低剂量联合 Mild-AIDR 算法,检出 ≥ 8 mm 的 pGGN 时,两种组合的检出率

相当且不受影响;检出 ≤ 5 mm 的 pGGN 时,低剂量联合 Standard-AIDR 算法的检出率优于低剂量联合 Mild-AIDR 算法($P < 0.05$)。 (3)本组试验共出现 4 个最低 pGGN 检出率(17%),均为 Mild-AIDR 算法检测 ≤ 5 mm pGGN,且在纵隔旁出现次数最多(占 3/4;分别为 -650 HU pGGN 常规剂量联合 Mild-AIDR 算法、-650 HU pGGN 低剂量联合 Mild-AIDR 算法和 -800 HU pGGN 低剂量联合 Mild-AIDR 算法)。见表 2。

表 2 两种扫描剂量联合两种 AIDR 3D 算法下胸部不同区域 pGGN 的检出率 (%)

胸部区域	常规剂量组							
	Standard-AIDR				Mild-AIDR			
	-650 HU pGGN		-800 HU pGGN		-650 HU pGGN		-800 HU pGGN	
	≤ 5 mm	≥ 8 mm	≤ 5 mm	≥ 8 mm	≤ 5 mm	≥ 8 mm	≤ 5 mm	≥ 8 mm
胸膜下	50	100	50	100	67	100	67	100
纵隔旁	50	100	50	100	17	100	33	100
肺实质	50	100	50	100	50	100	17	100

续表 2 两种扫描剂量联合两种 AIDR 3D 算法下胸部不同区域 pGGN 的检出率 (%)

胸部区域	低剂量组							
	Standard-AIDR				Mild-AIDR			
	-650 HU pGGN		-800 HU pGGN		-650 HU pGGN		-800 HU pGGN	
	≤5 mm	≥8 mm	≤5 mm	≥8 mm	≤5 mm	≥8 mm	≤5 mm	≥8 mm
胸膜下	50	100	67	100	50	100	33	100
纵隔旁	50	100	50	100	17	100	17	100
肺实质	67	100	33	100	67	100	33	100

3 讨 论

自 20 世纪 70 年代以来,我国癌症发病率及病死率一直呈上升趋势,肺癌发病率的上升趋势则更为明显。早期肺癌多表现为磨玻璃结节,磨玻璃结节的成像质量和检出情况直接影响疾病的诊治及预后^[10-11]。随着胸部高分辨率 CT 检查的普及,磨玻璃结节的检出率明显提高。EGUCHI 等^[12]对 125 例 pGGN 进行随访,发现结节增长与稳定的两组 pGGN 的平均 CT 值差异有统计学意义($P<0.05$),界值约为-670 HU;在另一项研究中,计算出 pGGN 发生浸润的 CT 界值为-680 HU^[13]。因此,本研究采用-650 HU 及-800 HU 的球形结节来模拟肺肿瘤性 pGGN。

目前降低扫描剂量主要是通过降低管电压和管电流及加大螺距等方法来实现^[14]。但是针对不同体型的患者,很难进行精细化的调整,管电压、管电流的降低也预示着 X 射线穿透力的下降、X 射线量减少,会导致图像的噪声增大,对比度降低等^[15]。有研究报道,低剂量 CT 扫描时,胸部不同区域组织的噪声、SNR、CNR 均存在不同程度的差异^[3]。本研究基于标准体型男性胸部仿真体模,将不同直径的模拟 pGGN 置入胸部不同区域,排除病理、患者呼吸运动伪影、胸部坠积效应等因素的影响,研究不同剂量 CT 扫描对胸部不同区域 pGGN 成像质量和检出能力的影响。

胸部不同区域 pGGN 的图像质量客观指标中,常规剂量组与低剂量组比较,纵隔旁 pGGN 的 CNR、SNR 和胸膜下 pGGN 的 SNR、CNR、SD 差异均有统计学意义($P<0.05$),而肺实质 pGGN 的图像质量客观指标差异无统计学意义($P>0.05$)。这说明低剂量扫描对纵隔旁区域和胸膜下区域 pGGN 的成像质量影响较大,可能与纵隔旁区域和胸膜下区域邻近的器官、组织较多有关,如心脏、大血管、骨骼组织等,X 射线被吸收,导致图像噪声增加。因此,建议在胸部 pGGN 随访时,应根据 pGGN 所在的区域制订 CT 扫描方案。

两种扫描剂量联合两种后置 AIDR 3D 算法时,胸部不同区域 pGGN 结节检出率如下:(1)≥8 mm

pGGN 检出率,扫描剂量、迭代重建算法及胸部不同区域对其均无明显的影响。(2)在低剂量下,≤5 mm 的 pGGN 采用低权重 AIDR 3D 算法(Mild-AIDR)时检出率较低,使用较大权重的 AIDR 3D 算法(Standard-AIDR)可提升 pGGN 检出率。有研究证实,尽管所有迭代重建算法都有降噪功能,但选择合理的迭代重建算法才能提高病灶的检测能力^[13]。因此,笔者认为对直径(或体积)较小的 pGGN,应尽量使用降噪幅度较高的 AIDR 3D 算法,保证 pGGN 检出的一致性。(3)纵隔旁区域≤5 mm 的 pGGN 检出率偏低(本组最低检出率为 17%的占 3/4),结合本研究呈现的纵隔旁 pGGN 图像质量客观指标较差的情况,笔者建议对该区域小的肺结节随访时应予以特别关注,以免漏诊。

综上所述,本研究结果表明:(1)不同扫描剂量的胸部不同区域 pGGN 成像质量存在差异。因此,在胸部不同区域 pGGN 的随访中,应权衡图像质量与扫描剂量的利弊关系,合理的选择 CT 扫描剂量。(2)低权重迭代重建算法会影响较小 pGGN 的检出,在使用低剂量 CT 筛查肺癌时,应合理选择迭代重建算法的权重。(3)纵隔旁区域较小 pGGN 的检出会受到该区域噪声的影响,随访时应予以重视。

本研究存在的不足:本研究采用仿真胸部体模结合均质的模拟结节进行研究,研究对象消除了呼吸运动伪影、心脏及大血管搏动伪影和 pGGN 不均质等因素的影响,而临床应用中,上述因素均有可能影响 pGGN 的成像质量和检出率,因此,本研究的结果与实际是否相符,还需进一步的临床研究加以证实。

参考文献

[1] 张晓琴,孙德俊,化晓宇,等. 胸部低剂量螺旋 CT 在体检者肺癌筛查中的应用[J]. 肿瘤研究与临床,2017,6(5):313-315.

[2] 杨柳,龚明福,刘云,等. 双源 CT 低剂量扫描显示磨玻璃结节对早期肺癌诊断的价值[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2016,9(5):550-551.

[3] 赵峰,曾勇明,彭刚,等. 胸部低剂量 CT 扫描管电流与噪声分布相关性研究[J]. 中华放射医学与防护杂志,2012,32(1):100-103.

(下转第 80 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.018

血清 Sema 5A、RVE1 水平与桥本甲状腺炎患者 Th17 相关因子、甲状腺功能及相关抗体的相关性研究

向慧敏,郑春梅[△],李 筱,王思繁,饶琴琴

陕西省汉中市中心医院精准医学诊断中心,陕西汉中 723000

摘要:目的 探讨血清神经轴突导向分子 5A(Sema 5A)、溶解素 E1(RVE1)水平与桥本甲状腺炎(HT)患者辅助性 T 细胞(Th)17 相关因子、甲状腺功能以及甲状腺特异性自身抗体的相关性。**方法** 选择 2019 年 2 月至 2021 年 8 月该院收治的 109 例 HT 患者(HT 组),分为甲状腺功能正常组(39 例)、亚临床甲减组(47 例)、临床甲减组(23 例),另选择 58 例甲状腺功能正常的体检健康者为对照组。检测各组血清 Sema 5A、RVE1、甲状腺激素[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)]、Th17 相关因子[白细胞介素(IL)-17、IL-23]以及甲状腺特异性自身抗体[抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)]水平。分析 HT 患者血清 Sema 5A、RVE1 水平与 TSH、FT3、FT4、IL-17、IL-23、TgAb、TPOAb 等的相关性。**结果** HT 组血清 Sema 5A、IL-23、IL-17、TSH、TgAb、TPOAb 水平,外周血 Th17 占比高于对照组($P<0.05$),血清 RVE1、FT3、FT4 水平低于对照组($P<0.05$)。临床甲减组血清 Sema 5A、IL-23、IL-17、TSH、TgAb、TPOAb 水平,外周血 Th17 占比高于亚临床甲减组、甲状腺功能正常组($P<0.05$),血清 RVE1、FT3、FT4 水平低于亚临床甲减组、甲状腺功能正常组($P<0.05$)。HT 患者血清 Sema 5A 水平与外周血 Th17 占比、IL-23、IL-17、TSH、TgAb、TPOAb 呈正相关($P<0.05$),RVE1 与上述指标呈负相关($P<0.05$)。**结论** HT 患者血清 Sema 5A 水平升高,RVE1 水平降低,且与 TgAb、TPOAb、TSH、外周血 Th17 占比、IL-17、IL-23 水平增加有关。

关键词:桥本甲状腺炎; 辅助性 T 细胞 17; 抗甲状腺球蛋白抗体; 甲状腺过氧化物酶抗体; 神经轴突导向分子 5A; 溶解素 E1

中图法分类号:R581.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)01-0076-05

Correlation between serum Sema 5A and RVE1 levels with Th17 cell related factors, thyroid function and related antibodies in patients with Hashimoto's thyroiditis
XIANG Huimin, ZHENG Chunmei[△], LI Xiao, WANG Sifan, RAO Qinqin
Precision Medical Diagnosis Center, Hanzhong Municipal Central
Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum semaphorin 5A (Sema 5A) and lyain E1 (RVE1) levels with helper T cell (Th) 17 related factors, thyroid function and thyroid specific autoantibodies in the patients with Hashimoto's thyroiditis (HT). **Methods** A total of 109 patients with HT (HT group) admitted and treated in the hospital from February 2019 to August 2021 were selected and divided into the normal thyroid function group (39 cases), subclinical hypothyroidism group (47 cases) and clinical hypothyroidism group (23 cases). Other 58 healthy subjects undergoing physical examination with normal thyroid function were selected as the control group. Serum Sema 5A, RVE1, thyroid hormone [thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4)], Th17 cell related factors [interleukin (IL)-17, IL-23] and thyroid specific autoantibodies [anti-thyroglobulin antibody (TgAb) and thyroid peroxidase antibody (TPOAb)] levels were measured. The correlation between serum Sema 5A and RVE1 levels with TSH, FT3, FT4, IL-17, IL-23, TgAb and TPOAb in the patients with HT was analyzed. **Results** The serum Sema 5A, IL-23, IL-17, TSH, TgAb and TPOAb levels, ratio of peripheral blood Th17 cells in HT group were higher than those in the control group ($P<0.05$), the serum RVE1, FT3 and FT4 levels were lower than those in the control group ($P<0.05$). The serum Sema 5A, IL-23, IL-17, TSH, TgAb and TPOAb levels, ratio of peripheral blood Th17 cells in the clinical hypothyroidism group were higher than those in the subclinical hypothyroidism group and normal thyroid function group ($P<0.05$), the serum RVE1, FT3 and FT4 levels were lower than those in the subclinical hypothyroidism group and normal thyroid function group ($P<$

0.05)。Serum Sema 5A level in the patients with HT was positively correlated with the ratio of peripheral blood Th17 cells, IL-23, IL-17, TSH, TgAb and TPOAb levels ($P < 0.05$), while RVE1 was negatively correlated with the above indexes ($P < 0.05$)。 **Conclusion** The serum Sema 5A level in the patients with HT is increased, while the RVE1 level is decreased, moreover, which are related to the increase level of TgAb, TPOAb, TSH, ratio of peripheral blood Th17 cells, IL-17 and IL-23 levels.

Key words: Hashimoto's thyroiditis; helper T cell 17; anti-thyroglobulin antibody; thyroid peroxidase antibody; serum semaphorin 5A; lyain E1

桥本甲状腺炎(HT)是获得性甲状腺功能减退(简称甲减)的最常见原因,典型表现为甲状腺肿大和甲减相关症状,少数患者会出现呼吸困难、吞咽困难、声带麻痹或面部水肿等^[1]。HT的特征是特异性自身抗体抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)水平升高,甲状腺激素产生减少和弥漫性甲状腺肿,部分患者伴甲状腺激素产生减少^[2]。HT被认为是一种自身免疫性疾病,HT患者甲状腺组织中可观察到大量淋巴细胞,而淋巴细胞浸润引起的组织纤维化是导致甲状腺弥漫性肿大的主要原因^[3]。辅助性T细胞(Th)17是CD4⁺T细胞亚群,参与适应性免疫反应,与自身免疫性疾病发病密切相关^[4]。自身免疫性甲状腺疾病患者甲状腺滤泡细胞中Th17标志性细胞因子白细胞介素(IL)-17水平明显升高^[5]。血清神经轴突导向分子5A(Sema 5A)属于信号蛋白家族成员之一,具有免疫调节作用,在免疫细胞激活、增殖,促炎细胞因子的产生过程中起重要作用^[6]。溶解素E1(RVE1)是一种内源性脂质介质,在微生物感染诱导的脓毒症炎症模型中可增加巨噬细胞吞噬活性,清除细菌,促进炎症消退^[7]。RVE1还可抑制效应性T细胞分化,促使调节性T细胞增殖,在适应性免疫中发挥调节作用^[8]。本研究拟探讨血清Sema 5A、RVE1水平与HT患者甲状腺功能、Th17相关因子以及TgAb、TPOAb的相关性,以期为病情评估和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年2月至2021年8月本院收治的109例HT患者(HT组)。其中男28例,女81例;年龄32~55岁,平均(45.02±7.82)岁;体质指数21~25 kg/m²,平均(23.02±1.11)kg/m²;家族病史23例。纳入标准:(1)典型甲减症状和体征,颈部超声提示甲状腺弥漫性病变,TgAb、TPOAb水平升高;(2)首次经临床诊断为HT,符合《中国甲状腺疾病诊治指南:甲状腺炎》诊断标准^[9]。排除标准:(1)急性慢性感染;(2)类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症等其他自身免疫性疾病;(3)Graves病、单纯性甲状腺肿、甲状腺癌^[10]。根据甲状腺功能将HT患者分为甲状腺功能正常组[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)水平正常]39例、亚临床甲减组(TSH水平升高,FT3、FT4水平正常)47例,临床甲减组(TSH水平升

高,FT3、FT4水平降低)23例。另选择58例体检健康者为对照组,均排除甲状腺疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、感染性疾病等。其中男13例,女45例;年龄30~52岁,平均(44.89±6.73)岁;体质指数20~25 kg/m²,平均(22.97±1.23)kg/m²。HT组和对照组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得本院伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意并且签署同意书。

1.2 方法 所有HT患者入组后24 h内采集静脉血完善实验室检查,对照组于体检当日清晨采血。血标本处理:采集血标本(3 mL)注入干燥试管,室温下静置30~60 min,待血液凝固后取上层液体离心(2 000 r/min,半径10 cm,时间5 min)获取血清后上机检测。取肝素抗凝试管中保存的标本(2 mL),采用血细胞分离机(Ficoll密度离心法)分离外周血中单个核细胞(PBMC),调节细胞密度在 1×10^6 /mL左右,5% CO₂,37℃培养24 h,加入CD4、CD3、CD25单克隆抗体(购自美国BD公司)混匀后避光静置30 min。

采用Cobas E411电化学发光全自动免疫分析系统(瑞士罗氏公司),运用电化学发光免疫法测定血清TSH、FT3、FT4、TPOAb和TgAb水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。正常参考范围:TSH为0.27~4.20 IU/L,FT3为3.1~6.8 pmol/L,FT4为12~22 pmol/L,TPOAb为0~34 IU/mL,TgAb为0~115 IU/mL。采用Multiskan FC全自动酶标仪(美国赛默飞公司)运用酶联免疫吸附试验检测血清Sema 5A、RVE1、IL-17、IL-23水平,试剂盒购自美国赛默飞公司。采用EPICS-XL流式细胞仪检测Th17占比。

1.3 统计学处理 采用SPSS25.0统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,事后两两比较采用LSD-*t*检验,两组间比较采用*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Pearson相关分析HT患者血清Sema 5A、RVE1水平与TSH、FT3、FT4、IL-17、IL-23、TgAb、TPOAb等的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HT组、对照组实验室指标比较 HT组血清Sema 5A、IL-23、IL-17、TSH、TgAb、TPOAb水平,以及外周血Th17占比高于对照组($P < 0.05$),血清

RVE1、FT3、FT4 水平低于对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 HT 各亚组间实验室指标比较 临床甲减组血清 Sema 5A、IL-23、IL-17、TSH、TgAb、TPOAb 水平,外周血 Th17 占比高于亚临床甲减组、甲状腺功能正常组 ($P<0.05$),血清 RVE1、FT3、FT4 水平低于

亚临床甲减组、甲状腺功能正常组 ($P<0.05$)。亚临床甲减组血清 Sema 5A、IL-23、IL-17、TSH、TgAb、TPOAb 水平,外周血 Th17 占比高于甲状腺功能正常组 ($P<0.05$),血清 RVE1 水平低于甲状腺功能正常组 ($P<0.05$),FT3、FT4 水平与甲状腺功能正常组比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 1 HT 组、对照组实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Sema 5A(ng/mL)	RVE1(pg/mL)	IL-17(ng/L)	IL-23(ng/L)	Th17 占比(%)
HT 组	109	1.24±0.28	26.73±6.39	341.59±85.19	89.35±21.25	0.98±0.26
对照组	58	0.85±0.21	30.51±5.68	213.26±35.49	50.11±6.98	0.71±0.19
<i>t</i>		9.302	3.779	10.965	13.660	6.975
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	TSH(IU/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TgAb(IU/mL)	TPOAb(IU/mL)
HT 组	109	4.64±1.03	4.24±1.04	14.84±2.96	293.26±35.26	215.44±18.24
对照组	58	2.02±0.56	4.65±1.25	16.02±3.26	12.02±2.35	5.62±1.32
<i>t</i>		12.820	2.313	2.367	60.588	87.362
<i>P</i>		<0.001	0.022	0.019	<0.001	<0.001

表 2 HT 各亚组间实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Sema 5A(ng/mL)	RVE1(pg/mL)	IL-17(ng/L)	IL-23(ng/L)	Th17 占比(%)
甲状腺功能正常组	39	1.01±0.19	30.35±1.62	282.71±26.31	76.15±6.29	0.83±0.11
亚临床甲减组	47	1.25±0.26 [*]	26.02±3.79 [*]	366.15±42.15 [*]	94.47±12.41 [*]	1.00±0.25 [*]
临床甲减组	23	1.59±0.35 ^{*#}	22.05±2.01 ^{*#}	391.25±25.13 ^{*#}	101.26±6.35 ^{*#}	1.19±0.13 ^{*#}
<i>F</i>		36.066	64.804	95.756	63.153	27.319
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	TSH(IU/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TgAb(IU/mL)	TPOAb(IU/mL)
甲状腺功能正常组	39	3.51±0.30	4.82±0.77	16.23±2.58	270.62±12.77	205.12±5.65
亚临床甲减组	47	4.93±0.49 [*]	4.75±0.69	15.94±3.42	302.49±18.02 [*]	218.39±16.05 [*]
临床甲减组	23	5.94±0.20 ^{*#}	2.21±0.10 ^{*#}	10.25±0.28 ^{*#}	312.79±10.57 ^{*#}	226.91±5.73 ^{*#}
<i>F</i>		319.905	53.336	41.238	73.612	29.176
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与甲状腺功能正常组比较,^{*} $P<0.05$;与亚临床甲减组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 HT 患者血清 Sema 5A、RVE1 水平与其他实验室指标的相关性 HT 患者血清 Sema 5A 水平与外周血 Th17 占比及 IL-23、IL-17、TSH、TgAb、TPOAb 呈正相关 ($P<0.05$),RVE1 水平与外周血 Th17 占比及 IL-23、IL-17、TSH、TgAb、TPOAb 呈负相关 ($P<0.05$),Sema 5A、RVE1 水平与 FT3、FT4 无明显相关性 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 HT 患者血清 Sema 5A、RVE1 水平与其他实验室指标的相关性

指标	Sema 5A		RVE1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TSH	0.602	<0.001	-0.586	<0.001
FT3	-0.169	0.352	0.102	0.849

续表 3 HT 患者血清 Sema 5A、RVE1 水平与其他实验室指标的相关性

指标	Sema 5A		RVE1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FT4	-0.142	0.470	0.136	0.563
IL-17	0.423	<0.001	-0.395	0.001
IL-23	0.392	0.005	-0.305	0.009
Th17 占比	0.488	<0.001	-0.433	<0.001
TgAb	0.502	<0.001	-0.427	<0.001
TPOAb	0.513	<0.001	-0.435	<0.001

3 讨 论

HT 是引起自身免疫性甲状腺疾病和甲减的最常见原因,与环境、药物、妊娠、营养和传染病等多种因

素有关,目前 HT 的治疗方式以甲状腺激素治疗为主,但接受甲状腺激素替代治疗后患者仍会出现相关临床症状,严重影响生活质量^[11]。TgAb、TPOAb 常见于自身免疫性甲状腺疾病患者血清中,TgAb、TPOAb 的存在不仅影响甲状腺组织,导致甲状腺功能异常,还影响糖脂代谢,导致机体其他组织或器官损害^[12]。Th17 在 HT 发病中起着至关重要的作用,甲状腺内 Th17 浸润与甲减以及局部纤维化密切相关^[13]。IL-17 和 IL-23 是 Th17 关键的细胞因子,其中 IL-17 是 Th17 的效应细胞因子,而 IL-23 参与幼稚 CD4⁺ T 细胞诱导 Th17 发育过程,还可扩大 Th17 群并维持其存活,IL-23/IL-17 轴已被研究证实参与 HT 发病和进展过程^[14]。

Sema 5A 属于 Semaphorins 信号蛋白家族中第 5 类信号素,可通过促进内皮细胞增殖和抑制其凋亡,促进血管生成,还可促使上皮间充质转化,参与肿瘤细胞增殖、迁移过程^[15]。Sema 5A 还可调节神经元兴奋传导和突触形成,与强迫症的严重程度有关^[16]。在自身免疫性疾病中 Sema 5A 也具有重要作用,现有报道显示类风湿关节炎患者血清 Sema 5A 水平明显升高,Sema 5A 通过诱导巨噬细胞向破骨细胞分化,促使类风湿关节炎疾病活动度增加以及关节破坏^[17]。原发性免疫性血小板减少症患者血浆 Sema 5A 水平升高,Sema 5A 通过下调其受体 plexin-B3 表达促使 Th1 分化和疾病活动度增加^[18]。本研究发现 HT 患者血清 Sema 5A 水平也出现异常,明显高于对照者,且临床甲减组血清 Sema 5A 水平高于亚临床甲减组、甲状腺功能正常组,Sema 5A 水平与 TgAb、TPOAb、TSH 呈正相关,说明 Sema 5A 参与 HT 发病过程,Sema 5A 水平越高,HT 患者特异性自身抗体水平越高,甲状腺功能越差。Sema 5A 参与 HT 发病的机制尚不清楚,本研究相关性分析结果显示,Sema 5A 与 IL-17、IL-23 呈正相关,表明 Sema 5A 可能在 HT 免疫反应中起到重要作用,推测 Sema 5A 通过激活 T 细胞,促使 Th17 分化和细胞因子 IL-17、IL-23 产生,活化 IL-17/IL-23 轴,IL-23 进一步诱导 Th17 增殖分化,扩大 Th17 群,加剧免疫反应和炎性反应,促使 HT 发病和进展^[19]。

RVE1 是促使炎症消退的内源性介质,炎症应激下二十碳五烯酸转化为 18R-氢-二十碳五烯酸的过程中可产生特异性促炎症消退介质(SPM),SPM 被白细胞活化产生 RVE1,RVE1 通过降低中性粒细胞趋化性,抑制炎症部位淋巴细胞聚集,增强巨噬细胞吞噬功能等促使炎症消退^[20]。RVE1 与多种炎症性疾病有关,RVE1 可减少炎症性骨吸收,抑制破骨细胞增殖,促使成骨细胞生成,参与骨重塑过程^[21]。RVE1 还可促使抗炎细胞因子 IL-10 产生,抑制促炎介质 IL-6、干扰素- γ 、IL-17 等表达,控制单纯疱疹病毒引起的间质角膜炎病情^[22]。在牙周炎小鼠模型中,

早期给予 RVE1 可抑制牙龈组织中 T 细胞浸润,降低 Th17 细胞占比和牙龈组织中 IL-6、IL-17 mRNA 表达^[8]。RVE1 在 HT 发病机制的研究十分少见,其间关系尚不清楚,本研究发现 HT 患者血清 RVE1 水平明显低于对照者,且 RVE1 水平与 TgAb、TPOAb、TSH 呈负相关,提示 RVE1 缺失可能与 HT 自身抗体产生以及甲减有关。进一步分析显示,RVE1 水平与 IL-17、IL-23 呈负相关,表明 RVE1 可能调控 Th17 分化以及相关细胞因子 IL-17、IL-23 表达,参与 HT 免疫反应过程。ONER 等^[23]报道,RVE1 可通过抑制 IL-6、转化生长因子- β 阻止 CD4⁺ T 细胞活化,减少 IL-17 的合成,抑制免疫反应,促使炎性反应消退。SAWADA 等^[24]的研究结果表明,RVE1 可抑制树突状细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞分化,抑制 IL-17 和 IL-23 的合成,减少炎症细胞浸润。RVE1 缺失可能导致 Th17 过度分化,使 IL-17、IL-23 生成增加,加剧免疫失调和炎性反应,导致 HT 发生。

综上所述,HT 患者血清 Sema 5A 水平升高,RVE1 水平降低。Sema 5A 过度合成,RVE1 缺乏与 HT 特异性自身抗体 TgAb、TPOAb 产生及甲减有关。Sema 5A、RVE1 可能通过调控 Th17 分化以及 IL-17、IL-23 表达参与 HT 发病过程。

参考文献

- [1] IHNATOWICZ P, DRYWIEN M, WATOR P, et al. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis[J]. Ann Agric Environ Med, 2020, 27(2): 184-193.
- [2] BARIĆ A, BRČIĆ L, GRAČAN S, et al. Thyroglobulin antibodies are associated with symptom burden in patients with hashimoto's thyroiditis: a cross-sectional study[J]. Immunol Invest, 2019, 48(2): 198-209.
- [3] OMIDAN N, ZAHIR S T, FATEH A. Cytological and pathological evaluation of hashimoto's thyroiditis [J]. Maedica (Bucur), 2019, 14(2): 98-103.
- [4] YASUDA K, TAKEUCHI Y, HIROTA K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases [J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(3): 283-297.
- [5] ZAKE T, SKUJA S, KALERE I, et al. Heterogeneity of tissue IL-17 and tight junction proteins expression demonstrated in patients with autoimmune thyroid diseases [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(25): e11211.
- [6] PAPIC N, ZIDOVEC L S, GORENEC L, et al. The association of semaphorins 3C, 5A and 6D with liver fibrosis stage in chronic hepatitis C [J]. PLoS One, 2018, 13(12): e0209481.
- [7] CHEN J, PURVIS G S D, COLLOTTA D, et al. RVE1 attenuates polymicrobial sepsis-induced cardiac dysfunction and enhances bacterial clearance [J]. Front Immunol, 2020, 11(2): 2080.
- [8] ALVAREZ C, ABDALLA H, SULLIMAN S, et al. RVE1

- impacts the gingival inflammatory infiltrate by inhibiting the t cell response in experimental periodontitis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12(3):664756.
- [9] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南: 甲状腺炎[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(9):867-868.
- [10] 王巍, 郑海宁, 王琼, 等. 超声剪切波弹性成像在桥本甲状腺炎临床诊断中的价值[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(5):683-686.
- [11] 徐鲲, 高国宇, 任明, 等. 桥本氏病合并甲状腺乳头状癌患者血清甲状腺相关激素水平的变化及意义[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(13):2490-2493.
- [12] 谢军, 褚玲, 刘娟. 联合检测 TPOAb、TGAb 在诊断桥本甲状腺炎中的临床价值研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(23):3330-3332.
- [13] LI D, CAI W, GU R, et al. Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients[J]. *Clin Immunol*, 2013, 149(3):411-420.
- [14] GERENOVA J, MANOLOVA I, STANILOVA S. Serum levels of interleukin-23 and interleukin-17 in in hashimoto's thyroiditis[J]. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2019, 5(1):74-79.
- [15] SAXENA S, PUROHIT A, VARNEY M L, et al. Semaphorin-5A maintains epithelial phenotype of malignant pancreatic cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):1283.
- [16] KARATAS K S, BAHCECI I, TELATAR T G, et al. Relationship between disease and disease severity and semaphorin 5A and hemogram level in obsessive-compulsive disorder[J]. *Nord J Psychiatry*, 2021, 75(7):509-515.
- [17] 杜燕, 王加伟, 周美菊, 等. 类风湿关节炎患者血清神经轴突导向分子 Semaphorin5A 表达及其对破骨细胞分化的影响[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(9):661-666.
- [18] LYU M, LI Y, HAO Y, et al. Elevated semaphorin 5A correlated with Th1 polarization in patients with chronic immune thrombocytopenia[J]. *Thromb Res*, 2015, 136(5):859-864.
- [19] ZAKE T, SKUJA S, KALERE I, et al. Upregulated tissue expression of T helper (Th) 17 pathogenic interleukin (IL)-23 and IL-1 β in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease[J]. *Endocr J*, 2019, 66(5):423-430.
- [20] FUNAKI Y, HASEGAWA Y, OKAZAKI R, et al. Resolvin E1 inhibits osteoclastogenesis and bone resorption by suppressing IL-17-induced rankl expression in osteoblasts and rankl-induced osteoclast differentiation[J]. *Yonago Acta Med*, 2018, 61(1):8-18.
- [21] EL KHOLY K, FREIRE M, CHEN T, et al. Resolvin E1 promotes bone preservation under inflammatory conditions[J]. *Front Immunol*, 2018, 9(12):1300.
- [22] RAJASAGI N K, REDDY P B, SURYAWANSHI A, et al. Controlling herpes simplex virus-induced ocular inflammatory lesions with the lipid-derived mediator resolvin E1[J]. *J Immunol*, 2011, 186(3):1735-1746.
- [23] ONER F, ALVAREZ C, YAGHMOOR W, et al. Resolvin E1 regulates Th17 function and T cell activation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12(17):637983.
- [24] SAWADA Y, HONDA T, NAKAMIZO S, et al. Resolvin E1 attenuates murine psoriatic dermatitis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):11873.

(收稿日期:2022-02-28 修回日期:2022-08-19)

(上接第 75 页)

- [4] KAKINUMA R, NOGUCHI M, ASHIZAWA K, et al. Natural history of pulmonary subsolid nodules: A prospective multicenter study[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(7):1012-1028.
- [5] SHE Y, ZHAO L, DAI C, et al. Preoperative nomogram for identifying invasive pulmonary adenocarcinoma in patients with pure ground-glass nodule: a multi-institutional study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10):17229-17238.
- [6] 费佳, 赵胜祥. 病灶直径和 CT 值联合评估浸润性肺腺癌的诊断价值[J]. *生物医学工程与临床*, 2021, 25(2):165-169.
- [7] 刘强, 娄豪, 陈德一, 等. 肺肿瘤性磨玻璃结节平均 CT 值测量相关技术的影响因素研究[J]. *重庆医学*, 2021, 50(20):3482-3486.
- [8] 苏大同, 冯磊, 姜英健, 等. 扫描及重建条件对肺结节三维容积及 CT 值定量影响的体模研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(8):562-567.
- [9] American College of Radiology. First edition of ACR Lung-RADSTM[EN/OL]. [2022-02-04]. <https://www.acr.org/About-US/Media-center>.
- [10] LI J Z, DAVID F Y, DARRYL C, et al. Internal growth of nonsolid lung nodules: radiologic pathologic correlation[J]. *Radiology*, 2012, 26(3):279-286.
- [11] 王海燕, 柳澄, 孙丛, 等. 肺内磨玻璃结节 CT 特征与病理结果相关性分析[J]. *医学影像学杂志*, 2018, 28(6):936-940.
- [12] EGUCHI T, KONDO R, KAWAKAMI S, et al. Computed tomography attenuation predicts the growth of pure ground-glass nodules[J]. *Lung Cancer*, 2014, 84:242-247.
- [13] EGUCHI T, YOSHIZAWA A, KAWAKAMI S, et al. Tumor size and computed tomography attenuation of pulmonary pure ground-glass nodules are useful for predicting pathological invasiveness[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e97867.
- [14] MCCOLLOUGH C H, BRUESEWITZ M R, KOFLER J M, et al. CT dose reduction and dose management tools: overview of available options[J]. *Radiographics*, 2006, 26(2):503-512.
- [15] JENSEN K, MARTINSEN A C T, TINGBERG A, et al. Comparing five different iterative reconstruction algorithms for computed tomography in an ROC study[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(12):2989-3002.

(收稿日期:2022-02-26 修回日期:2022-08-28)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.019

血栓四项检测在急诊内科肺部疾病患者疾病严重程度判断中的价值^{*}

金 宁,徐晓芬,张晓飞,纪凌云[△]

同济大学附属东方医院医学检验科,上海 200120

摘 要:目的 探讨血栓四项[凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制物复合物(PIC)、血栓调节蛋白(TM)、组织纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活物抑制剂-1 复合物(t-PAIC)]检测在肺部疾病患者疾病严重程度判断中的价值,为控制医院感染、合理使用抗菌药物提供依据。**方法** 分析该院急诊内科 2019 年 3—9 月收治的肺部疾病患者 39 例,分为肺病组 25 例,肺病合并脓毒症组 14 例,比较两组患者传统凝血指标凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白降解产物(FDP),血栓四项 TM、TAT、PIC、t-PAIC,降钙素原(PCT)并将差异有统计学意义的指标绘制受试者工作特征(ROC)曲线,比较各指标的诊断效能。**结果** 肺病组与肺病合并脓毒症组的传统凝血指标 PT、APTT、D-D、FDP,血栓四项 TM、TAT、PIC、t-PAIC 及 PCT 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),两组 TT、FIB 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血栓四项 TM 的曲线下面积(AUC)为 0.920 0, PCT 为 0.943 5,均具有较好的诊断效能,接下来依次为 FDP、D-D、TAT、PT、t-PAIC、APTT、PIC, AUC 分别为 0.891 4、0.870 0、0.834 3、0.822 9、0.822 9、0.721 4、0.685 7。**结论** 血栓四项的水平变化可有效评估肺部疾病的严重程度, TM 对肺部疾病合并脓毒症的鉴别诊断具有较好的参考价值,有望成为继 PCT 之后的新型标志物。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 脓毒症; 凝血酶-抗凝血酶复合物; 纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制物复合物; 血栓调节蛋白; 组织纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活物抑制剂-1 复合物

中图法分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)01-0081-04

Value of thrombus 4-item detection for judging severity degree in patients with pulmonary diseases of internal medicine emergency department^{*}

JIN Ning, XU Xiaofen, ZHANG Xiaofei, JI Lingyun[△]

Department of Clinical Laboratory, Affiliated Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China

Abstract: **Objective** To explore the value of thrombus 4-items [thrombin antithrombin complex (TAT), $\alpha 2$ plasminase inhibitor complex (PIC), thrombomodulin (TM), tissue plasminogen activator-plasminogen activator inhibitor-1 complex (t-PAIC)] in judging severity degree in the patients with pulmonary diseases so as to provide a basis for controlling nosocomial infection and rationally using antibiotic drugs. **Methods** Thirty-nine patients with pulmonary diseases admitted to the internal medicine emergency department of the hospital from March to September 2019 were analyzed, and divided into the pulmonary disease group (25 cases) and pulmonary disease complicating sepsis group (14 cases). The levels of traditional coagulation markers PT, APTT, TT, FIB, D-D, FDP, thrombus 4-items TM, TAT, PIC, t-PAIC, and procalcitonin (PCT) were compared between the two groups, and the indicators of the statistical differences were drawn the receiver operating characteristic (ROC) curves. Then the detection efficiencies were compared among the various indicators. **Results** The traditional indicators PT, APTT, D-D and FDP, thrombus 4-indicators TM, TAT, PIC, t-PAIC and PCT had statistical differences between the pulmonary disease group and pulmonary disease complicating sepsis group ($P < 0.05$), but there were no statistically significant differences in TT and FIB between the two groups ($P > 0.05$). The ROC curve results analysis showed that the area under the curve (AUC) of TM in thrombus 4-items was 0.920 0 and the AUC of PCT was 0.943 5, which had better diagnostic efficiency, fol-

^{*} 基金项目:上海市公共卫生体系建设三年(2020—2022 年)行动计划(GWV-10.1-XK04)。

作者简介:金宁,女,主管技师,主要从事医学检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: jilingyun1210@163.com。

lowed by FDP, D-D, TAT, PT, t-PAIC, APTT and PIC, their AUC values were 0.891 4, 0.870 0, 0.834 3, 0.822 9, 0.822 9, 0.721 4 and 0.685 7, respectively. **Conclusion** The change of thrombus 4-items levels will effectively evaluate the severity of pulmonary disease. TM has a good reference value for the differential diagnosis of pulmonary disease complicating sepsis, and is expected to become a new type marker after PCT.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; sepsis; thrombin antithrombin complex; $\alpha 2$ plasminase inhibitor complex; thrombomodulin; tissue plasminogen activator-plasminogen activator-1 inhibitor complex

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是导致肺部疾病患者早期死亡的主要原因。COPD 及肺炎患者的血管内皮细胞在炎症介质、内毒素以及细胞因子的作用下受到损伤,从而影响患者的凝血功能,使病情恶化并引发全身性炎症反应。随着检测技术的进步,凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制物复合物(PIC)、血栓调节蛋白(TM)、组织纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活物抑制剂-1 复合物(t-PAIC)等指标已更为广泛地应用于临床。这些指标是血栓形成和纤溶系统激活的分子标志物,均采用新型高敏化学发光仪器检测,检测结果更精确,检测速度更快^[1-3]。本文探讨血栓四项与肺部疾病严重程度的关系,以期肺部疾病合并脓毒症的临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院急诊内科 2019 年 3—9 月收治的 39 例肺部疾病患者(包括社区非重症获得性肺炎 8 例, COPD/急性加重期 COPD 17 例,肺炎合并脓毒症 13 例, COPD 合并脓毒症 1 例)。将社区非重症获得性肺炎、COPD/急性加重期 COPD 患者纳入肺病组(25 例),其中男 16 例、女 9 例,年龄 55~90 岁、平均(73.96 $\pm$ 1.95)岁;将肺炎合并脓毒症、COPD 合并脓症患者纳入肺病合并脓毒症组(14 例),其中男 9 例、女 5 例,年龄 56~89 岁、平均(71.93 $\pm$ 3.57)岁。两组在年龄及性别上比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究所纳入的研究对象均为自愿入选,均签署知情同意书,并获得医院伦理委员会的批准。

脓毒症的诊断符合 2016 年《脓毒症和感染性休克国际共识》(第 3 版)中的诊断标准^[4]。COPD 的诊断根据中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病组 2013 年推荐的 COPD 诊断标准^[5]:咳嗽,痰液呈黏液或者浓性;呼吸困难、气短;胸闷喘息;体质量下降,活动障碍,肌肉萎缩;给予支气管舒张剂后第一秒呼气量占所有呼气量的比例(FEV_1/FVC) $<70\%$ 。另外,稳定期 COPD 为咳痰、咳嗽等相关症状处于稳定状态,无恶化趋势;急性加重期 COPD 为慢性咳嗽、咳嗽症状加重,同时伴有发热、痰量增多、气喘。纳入标准:年龄 55~90 岁,符合相应诊断标准,近半年无激

素服用史,无影响血栓四项、传统凝血指标、降钙素原(PCT)等的药物服用史。排除标准:恶性肿瘤、艾滋病患者,孕妇、哺乳期女性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 于患者空腹且处于平静状态时采血。使用浓度为 0.109 mol/L 枸橼酸抗凝真空采血管采集 3 mL 血液。将采集的血液于 2 h 内放于离心机以 1 500 $\times g$ 离心 15 min,之后进行传统凝血指标检测,并将剩余的上层乏血小板血浆快速保存于一 80 $^{\circ}C$ 冰箱。

1.2.2 检测方法 采用 CS5100 凝血分析仪进行凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白降解产物(FDP)检测,PT、APTT、TT、FIB 的检测原理为凝固法,FDP、D-D 的检测原理为免疫比浊法。将保存于一 80 $^{\circ}C$ 冰箱的待检血浆放于室温复融,然后将其放于 HISCL-800 全自动分析仪进行 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 检测,检测原理为化学发光免疫测定法。采用罗氏 E411 分析仪对 PCT 进行检测。

1.3 观察指标 (1)比较两组传统凝血指标 PT、APTT、TT、FDP、D-D、FIB、PCT 以及血栓四项 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 结果;(2)经比较,将上述差异有统计学意义的指标绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析 ROC 曲线结果。

1.4 统计学处理 采用 Graphpad7.0 统计软件进行数据分析。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,绘制 ROC 曲线评价各项指标的诊断性能,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者传统凝血指标及 PCT 比较 肺病组与肺病合并脓毒症组的 PT、APTT、D-D、FDP、PCT 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),两组 TT、FIB 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者血栓四项比较 肺病组与肺病合并脓毒症组的 TM、TAT、PIC、t-PAIC 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 ROC 曲线分析 将两组经独立样本 t 检验比较

差异有统计学意义的指标进行 ROC 曲线分析,结果显示 PCT 及 TM 的曲线下面积(AUC)大于 0.9,分别为 0.943 5 和 0.920 0,具有较高的诊断效能。见图 1~2、表 3~4。

表 1 两组患者传统凝血指标及 PCT 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	D-D(mg/L)	FDP(mg/L)	PCT(ng/L)
肺病组	25	12.10±0.31	31.98±0.73	14.45±0.34	3.75±0.20	2.82±2.06	6.98±4.22	0.15±0.03
肺病合并脓毒症组	14	15.96±1.21	40.52±5.43	26.64±11.81	4.38±0.40	13.21±4.77	47.16±20.75	50.64±12.18
<i>t</i>		3.879	2.062	1.392	1.577	2.311	2.454	5.480
<i>P</i>		0.000 4	0.046 3	0.172 1	0.123 4	0.026 5	0.019 0	<0.000 1

表 2 两组患者血栓四项比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TM(TU/mL)	TAT(ng/mL)	PIC(μg/mL)	t-PAIC(ng/mL)
肺病组	25	10.88±0.66	3.85±0.65	1.12±0.15	8.03±0.66
肺病合并脓毒症组	14	26.64±5.14	13.82±5.45	2.84±0.82	25.76±5.08
<i>t</i>		4.025	2.413	2.667	4.585
<i>P</i>		0.000 3	0.020 9	0.011 3	<0.000 1

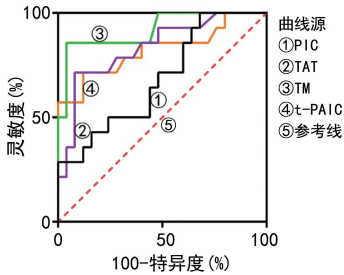


图 1 血栓四项鉴别诊断肺部疾病合并脓毒症的 ROC 曲线

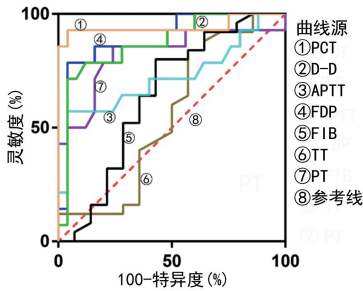


图 2 传统凝血指标及 PCT 鉴别诊断肺部疾病合并脓毒症的 ROC 曲线

表 3 血栓四项的诊断效能

指标	AUC	AUC 的 95%CI	<i>P</i>	灵敏度 (%)	特异度 (%)
TM	0.920 0	0.824 5~1.015 0	<0.000 1	85.71	96.00
TAT	0.834 3	0.698 9~0.969 7	0.000 6	71.43	92.00
PIC	0.685 7	0.512 8~0.858 6	0.057 0	71.43	52.00
t-PAIC	0.822 9	0.670 0~0.975 7	0.000 9	71.43	88.00

表 4 传统指标及 PCT 的诊断效能

指标	AUC	AUC 的 95%CI	<i>P</i>	灵敏度 (%)	特异度 (%)
PCT	0.943 5	0.840 7~1.046 0	<0.000 1	92.86	95.83
FDP	0.891 4	0.780 1~1.003 0	<0.000 1	78.57	96.00
D-D	0.870 0	0.748 0~0.992 0	0.000 1	71.43	96.00
PT	0.822 9	0.666 5~0.979 2	0.000 9	85.71	76.00
APTT	0.721 4	0.535 2~0.907 7	0.023 3	35.71	96.00
TT	0.591 4	0.342 7~0.760 2	0.598 2	84.00	42.86
FIB	0.640 0	0.439 1~0.840 9	0.151 4	80.00	57.14

3 讨 论

本研究结果显示,肺病合并脓毒症组患者的血栓四项水平均显著高于肺病组,现对其原因进行分析: TAT 作为启动凝血系统的标志物,与血浆中的抗凝血酶以 1 : 1 的比例共价键结合,从而使抗凝血酶失活。其水平的增加提示机体内凝血系统激活,凝血酶水平升高,血液呈高凝状态,血栓形成危险性增高。PIC 作为启动纤溶系统的标志物,其水平的增加则表明机体内血栓正在形成;t-PAIC 同样作为纤溶系统激活的标志物,也是血管内皮损伤的标志物,其水平的增加提示血栓不断形成;TM 为单链的跨膜糖蛋白,相对分子质量为 75×10^3 ,普遍表达于血管内皮细胞表面,作为凝血酶受体,与凝血酶结合形成 TM-凝血酶复合物,通过激活蛋白 C 起抗凝血酶作用。血浆 TM 水平的升高提示机体的血管内皮系统损伤或抗凝系统受损。大多数研究认为,脓症患者大量炎症因子及内毒素释放入血,损伤血管内皮细胞,受损的血管内皮细胞释放 TM,同时激活凝血系统,代表高凝状态的 TAT 在体内水平随之升高,炎症反应和激活的凝血系统相互作用,在微循环内形成血栓,最终

导致弥散性血管内凝血^[6-8]。

当机体出现严重细菌感染时,血清 PCT 水平会明显升高,由于其对感染的反应快,且与非细菌感染差异显著,因此是判断细菌感染的良好标志物之一^[9],PCT 除了能够作为诊断脓毒症的指标外,同时也能很好地反映患者病情的严重程度及预后情况^[10-11]。但是 PCT 水平除了受机体内毒素的影响,还容易受其他炎症介质或者血管活性药物的影响,因此单纯采用 PCT 水平判断患者预后情况,误判率较高。本研究 ROC 曲线分析结果显示,TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 对两种疾病的鉴别诊断均有一定的效能,其中 TM 的 AUC 为 0.920 0,诊断效能最高,PIC 的诊断效能最低。该结果提示 TM 对肺病合并脓毒症的诊断具有较好的参考价值,有望成为继 PCT 之后的新型标志物。由于本研究为单中心临床研究,样本量较小,可能会导致偏倚的发生,后续需进行更大规模的多中心研究加以佐证。

本研究中涉及的肺部疾病主要为 COPD,目前临床上认为 COPD 是一种慢性炎性疾病,可累及患者机体多个系统,因此其又是一种全身性的系统综合征^[12]。COPD 患者通常存在酸碱、电解质失衡,内皮细胞受到酸性刺激后诱导内源性凝血系统激活,患者处于二氧化碳潴留以及缺氧状态,导致肝肾功能及血管内皮细胞受损,抗凝与凝血系统失衡。凝血系统被激活后,纤溶酶将纤维蛋白和 FIB 降解成 D-D 和 FDP。传统指标 D-D 和 FDP 被认为是凝血和纤溶同时激活的标志,但 D-D 水平升高容易受底物量、血循环、炎症、代谢等多种因素的影响^[13]。而血栓四项 TAT、PIC、t-PAIC、TM 分别代表凝血系统的激活、纤溶系统的激活以及血管内皮系统的损伤等,可在传统凝血指标水平升高前升高,较敏感地监测体内凝血情况,为临床诊断提供有效信息。

多项研究报道,血栓四项对弥散性血管内凝血具有诊断和判断预后的价值^[8,14-15],且结果可在 17 min 内获得,需要样本的体积为 20 μ L。检测这些指标的自动分析仪已经在我国众多实验室使用,测试的便捷性和结果的可靠性均表明这些生物标志物适宜推广。综上所述,血栓四项检测在急诊内科肺部疾病严重程度判断中具有重要价值,可作为早期预测疾病严重程度的指标。

参考文献

[1] 周坤,周玉珍,郑遵荣,等.血栓四项在恶性肿瘤患者静脉血栓形成中的应用研究[J].中国医师进修杂志,2019,42(11):994-999.

[2] 解承娟,李满桂,任啟霞,等.血栓四项 TAT、PIC、TM、t-PAIC 在脑血栓中检测的价值[J].医学临床研究,2019,36(2):3.

[3] 郑洋洋,闫海润,李琪,等.恶性肿瘤患者血栓分子标志物的临床评价[J].中华检验医学杂志,2020,43(1):78-84.

[4] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.

[5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):10.

[6] MIHAJLOVIC D M, LENDAK D F, DRASKOVIC B G, et al. Thrombomodulin is a strong predictor of multiorgan dysfunction syndrome in patients with sepsis[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21(5): 469-474.

[7] HWANG S M, KIM J E, HAN K S, et al. Thrombomodulin phenotype of a distinct monocyte subtype is an independent prognostic marker for disseminated intravascular coagulation [J]. Crit Care, 2011, 15(2): R113.

[8] KOYAMA K, MADOIWA S, NUNOMIYA S, et al. Combination of thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study [J]. Crit Care, 2014, 18(1): R13.

[9] 闫建议. PCT、超敏 C 反应蛋白、乳酸在脓毒血症预后判断中的应用价值[J]. 中外医学研究, 2016, 14(14): 51-53.

[10] 张天卿, 沈淑男, 胡哲清, 等. 降钙素原对脓毒症鉴别诊断及预后监测的方法评价[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2015, 29(1): 87-89.

[11] GIAMARELLOS-BOURBOULIS E J, TSAGANOS T, TSANGARIS I, et al. Validation of the new sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification [J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(2): 104-109.

[12] 叶文生, 陈仰新, 余志辉, 等. 肺康复治疗对稳定期慢性阻塞性肺病患者免疫功能影响的研究[J]. 白求恩医学杂志, 2017, 15(3): 345-347.

[13] WATANABE R, WADA H, MIURA Y, et al. Plasma levels of total plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I) and tPA/PAI-1 complex in patients with disseminated intravascular coagulation and thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2001, 7(3): 229-233.

[14] MEI H, JIANG Y, LUO L, et al. Evaluation the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation: a multi-center prospective observational study [J]. Thromb Res, 2019, 173: 20-26.

[15] CHEN Q, SHOU W, WU W, et al. Performance evaluation of thrombomodulin, thrombin-antithrombin complex, plasmin- α 2-antiplasmin complex, and t-PA: PAI-1 complex [J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(6): e22913.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.020

静息态血氧水平依赖功能磁共振成像对急性脑梗死患者肢体运动功能的评估价值

卢思奇

新余钢铁集团有限公司中心医院放射科,江西新余 338000

摘要:目的 探讨静息态血氧水平依赖功能磁共振成像(BOLD-fMRI)对急性脑梗死(ACI)患者肢体运动功能的评估价值。**方法** 纳入该院 2019 年 6 月至 2021 年 6 月收治的肢体运动功能障碍的 ACI 患者 70 例为 ACI 组,选取同期体检的健康志愿者 35 例为对照组,均行静息态 BOLD-fMRI 检查,比较两组相关脑区低频振幅(ALFF),分析 ALFF 值评估患者运动功能的曲线下面积(AUC),评估 ALFF 值与美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、改良 Rankink(mRS)评分的相关性。**结果** ACI 组辅助功能区、感觉运动区、后顶叶皮层、运动前区的 ALFF 值较对照组均下降($P<0.05$),各脑区 ALFF 值单独与联合评估患者肢体运动功能的 AUC 分别为 0.790、0.778、0.770、0.777、0.839。ACI 患者各脑区 ALFF 值与 mRS 评分、NIHSS 评分呈负相关($P<0.05$)。**结论** 静息态 BOLD-fMRI 能通过观察脑区 ALFF 值的变化评估 ACI 患者肢体运动功能受损情况,且与 mRS 评分、NIHSS 评分具有相关性。

关键词:急性脑梗死; 静息态; 血氧水平依赖功能磁共振成像; 肢体运动功能

中图法分类号:R743.31

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)01-0085-04

Evaluation value of resting state blood oxygen level dependent-functional magnetic resonance imaging in limb motor function in patients with acute cerebral infarction

LU Siqi

Department of Radiology, Central Hospital of Xinyu Iron and Steel Group Co., Ltd., Xinyu, Jiangxi 338000, China

Abstract: Objective To investigate the value of resting state blood oxygenation level dependent-functional magnetic resonance imaging (BOLD-fMRI) in the limb motor function in the patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** Seventy ACI patients with limb movement dysfunction admitted to this hospital from June 2019 to June 2021 were enrolled as the ACI group, and 35 healthy volunteers undergoing the physical examination during the same period were selected as the control group. All subjects underwent the resting state BOLD-fMRI examination. The amplitudes of low-frequency fluctuations (ALFF) were compared between the two groups, the area under the curve (AUC) of the ALFF value for evaluating the motor function was analyzed, and the correlation between the ALFF value and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score and the modified Rankin Scale (mRS) score was evaluated. **Results** Compared with the control group, the ALFF values of the auxiliary function region, sensorimotor region, posterior parietal cortex and premotor region in the ACI group were decreased ($P<0.05$). AUC of the ALFF value of each brain region alone and combination for evaluating the limbs motor movement function were 0.790, 0.778, 0.770, 0.777 and 0.839 respectively. The ALFF values in various brain regions of ACI patients were negatively correlated with the mRS score and the NIHSS score ($P<0.05$). **Conclusion** Resting state BOLD-fMRI can evaluate the impaired situation of the limb motor function in ACI patients by observing the changes of ALFF value in brain regions, moreover which has the correlation with the mRS score and the NIHSS score.

Key words: acute ischemic stroke; resting state; blood oxygenation level dependent-functional magnetic resonance imaging; limb motor function

在脑卒中患者中,急性脑梗死(ACI)占 60%~80%。肢体功能障碍是 ACI 常见的一种神经系统损伤症状,虽然现阶段的强化护理对患者肢体运动功能的改善有一定作用,但约 2/3 的幸存者存在不同严重

程度的运动相关后遗症,如控制障碍、肌张力改变、肌无力等,给其日常生活带来非常大的影响^[1]。尽早明确患者的肢体运动功能损害情况是促进病情转归的重要手段,然而,既往临床采用的常规影像学检查(例

如 MRI、CT 等)虽有应用价值,但总体作用比较局限,仅能评估病灶形态学上的变化,在肢体运动功能受损程度的评估方面未能显示出更多价值^[2]。近年来,研究发现静息态血氧水平依赖功能磁共振成像(BOLD-fMRI)具有直观、精准、无创的优点,能反映人脑功能的变化,对脑功能受损的评估有重大意义^[3]。低频振幅(ALFF)是 BOLD-fMRI 技术应用过程中的一种重要研究方法,能直观了解患者脑部神经元活动状态^[4]。而脑部神经元活动与人的肢体运动功能密切相关,大脑皮质神经元电活动会影响运动功能状态^[5]。基于此,本研究考虑采用静息态 BOLD-fMRI 评估 ACI 患者的肢体运动功能,为改善预后提供有效评估方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入本院 2019 年 6 月至 2021 年 6 月收治的肢体运动功能障碍的 ACI 患者 70 例,将其作为 ACI 组,选取同期于本院体检的健康志愿者 35 例作为对照组。其中 ACI 患者病情稳定后根据医嘱接受康复训练。纳入标准:(1)ACI 组,符合 ACI 相关指南中的诊断标准^[6]者;意识清醒,生命体征稳定者;视力、听力功能无明显障碍者;首次发病者;既往无脑部创伤史者。(2)对照组,既往无脑部创伤、脑血管病史者;意识清醒,生命体征稳定者;视听功能无明显障碍者。排除标准:痴呆、精神障碍等疾病患者;有 MRI 受检禁忌证者;既往存在中枢神经系损伤史者;肿瘤患者;脑部器质性病变者。本研究方案获本院伦理委员会批准,所有受检者均知情同意。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组一般资料比较(n 或 $\bar{x}\pm s$)					
组别	n	性别		年龄(岁)	受教育年限(年)
		男	女		
ACI 组	70	38	32	62.93±7.84	4.92±1.38
对照组	35	21	14	63.19±8.37	5.23±1.54
t/χ^2		0.310		0.157	1.044
P		0.578		0.876	0.299

1.2 方法

1.2.1 检测方法 两组受检者均行静息态 BOLD-fMRI 检查。其中对照组仅在体检时检查 1 次,ACI 组分别在康复训练前与康复训练 3 个月后接受检查。将受检者头部固定,经德国西门子 1.5T 磁共振设备(MAGNETOM Avanto 1.5T)扫描,首先进行常规(T1WI、T2WI 序列)扫描,然后行静息态 BOLD-fMRI 扫描,使用梯度回波成像序列。参数设置:回波时间为 30 ms,重复时间为 3 300 ms,层厚 3 mm,48 层,层间距 0 mm,矩阵 64×64,翻转角 90°。数据处理:采用 DPARSF4.35 软件处理,为了确保信号、图像的

稳定性,将前 10 个时点采集的图像去除,并进行时间层矫正、头动校正等操作,获取脑区激活图,分析辅助功能区、感觉运动区、后顶叶皮层、运动前区的 ALFF 值。

1.2.2 评分与分亚组 采用不同量表分别在 ACI 患者康复训练前、训练 3 个月后各评估 1 次。(1)美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[7]评分:包含感觉功能、运动功能、视野、意识等 15 个指标,分值范围 0~42 分,分值越高,神经功能缺损越重,该量表信度为 0.81,可信度高。(2)改良 Rankink(mRS)评分^[8]:该量表能反映患者肢体运动功能情况,0~1 分提示正常(或者接近正常),2、3、4、5 分分别代表轻度、中度、中重度、重度残疾,以 3 分为界,根据患者康复训练前的 mRS 评分将 ACI 患者分为轻中度组(<3 分)与重度组(≥ 3 分)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件分析数据。计数资料以例数或百分率表示,组间比较行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行独立或配对样本 t 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析不同脑区 ALFF 值评估 ACI 患者肢体运动功能的曲线下面积(AUC);采用 Pearson 线性相关评估 ALFF 值与 mRS 评分、NIHSS 评分的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同脑区 ALFF 值比较 ACI 组各脑区 ALFF 值较对照组下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组不同脑区 ALFF 值比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	n	辅助功能区	感觉运动区	后顶叶皮层	运动前区
ACI 组	70	0.69±0.15	0.71±0.17	0.63±0.07	0.65±0.09
对照组	35	1.05±0.12	1.08±0.10	1.12±0.09	1.10±0.06
t		12.350	11.873	30.669	26.727
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同肢体运动功能障碍 ACI 患者的脑区 ALFF 值比较 在 ACI 患者康复训练前根据 mRS 评分,分为轻中度组 42 例,重度组 28 例。重度组各脑区 ALFF 值均低于轻中度组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 轻中度组和重度组患者的脑区 ALFF 值比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	n	辅助功能区	感觉运动区	后顶叶皮层	运动前区
轻中度组	42	0.73±0.11	0.78±0.10	0.65±0.05	0.68±0.06
重度组	28	0.62±0.08	0.60±0.06	0.59±0.03	0.60±0.04
t		4.546	8.543	5.695	6.190
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同脑区 ALFF 值对 ACI 患者肢体运动功能的评估价值 通过绘制 ROC 曲线发现,各脑区 ALFF

值单独评估患者肢体运动功能的 AUC 分别为 0.790、0.778、0.770、0.777, 四者联合评估的 AUC 为 0.839。见表 4、图 1。

2.4 ACI 患者康复训练前、后不同脑区 ALFF 值以

及 mRS 评分、NIHSS 评分比较 患者训练后各脑区 ALFF 值高于训练前, mRS 评分、NIHSS 评分低于训练前, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 4 不同脑区 ALFF 值对 ACI 患者肢体运动功能的评估价值

项目	AUC	标准误	<i>P</i>	95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
辅助功能区	0.790	0.058	<0.001	0.667~0.903	0.659	83.30	78.60
感觉运动区	0.778	0.056	<0.001	0.667~0.889	0.678	78.60	78.60
后顶叶皮层	0.770	0.055	<0.001	0.662~0.878	0.612	76.50	75.00
运动前区	0.777	0.055	<0.001	0.668~0.885	0.643	74.90	65.00
四者联合	0.839	0.053	<0.001	0.736~0.942	—	82.14	85.71

注:—表示无数据。

表 5 ACI 患者康复训练前、后不同脑区 ALFF 值, 以及 mRS、NIHSS 评分比较($\bar{x}\pm s$)

时点	<i>n</i>	辅助功能区 ALFF 值	感觉运动区 ALFF 值	后顶叶皮层 ALFF 值	运动前区 ALFF 值	mRS 评分(分)	NIHSS 评分(分)
训练前	70	0.69±0.15	0.71±0.17	0.63±0.07	0.65±0.09	2.94±0.89	12.55±2.12
训练后	70	0.78±0.12	0.79±0.20	0.78±0.11	0.77±0.14	2.08±0.46	10.41±1.64
<i>t</i>		3.920	2.550	9.625	6.032	7.182	6.680
<i>P</i>		<0.001	0.012	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

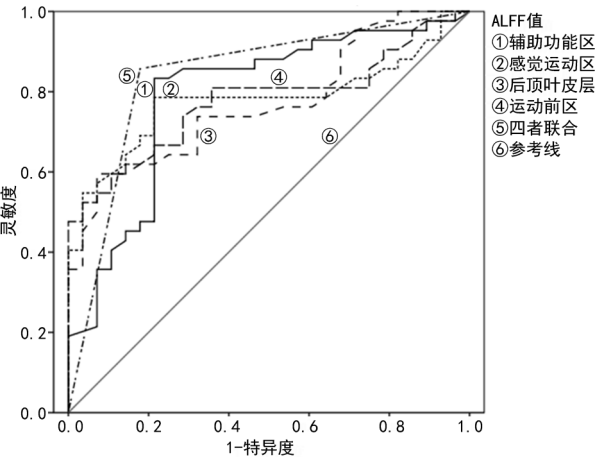


图 1 不同脑区 ALFF 值评估 ACI 患者肢体运动功能的 ROC 曲线

2.5 ACI 患者不同脑区 ALFF 值与 mRS 评分、NIHSS 评分的相关性分析 分析发现, 各脑区 ALFF 值与 mRS 评分、NIHSS 评分均呈负相关($P<0.05$)。见表 6。

表 6 ACI 患者不同脑区 ALFF 值与 mRS、NIHSS 评分的相关性分析

项目	mRS 评分		NIHSS 评分	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
辅助功能区	-0.724	<0.001	-0.575	<0.001
感觉运动区	-0.612	<0.001	-0.628	<0.001
后顶叶皮层	-0.594	<0.001	-0.689	<0.001
运动前区	-0.645	<0.001	-0.591	<0.001

3 讨 论

ACI 是常见的卒中类型, 大部分患者发病后会出现肢体偏瘫、肢体运动功能障碍, 即便患者于早期接受康复治疗运动功能在一定程度上得以提升, 但其日后的生活质量仍不高^[9]。研究表明, 现阶段关于 ACI 患者的中枢神经功能改善及重塑的机制尚未完全明确^[10], 如何提升其运动功能仍是临床研究的重点与难点。基于此, 临床必须寻求一种客观、理想的方法对患者运动功能损害情况进行评估, 以便更详细地掌握病情, 给予针对性治疗, 改善预后。近年来, 静息态 BOLD-fMRI 在评估脑区活动中应用越来越广泛, 该技术能对脑区活动强度进行评价, 发现不同脑区的功能差异, 检查安全、方便^[11]。但也有研究认为该技术可能难以避免相关区域的临近皮层出现异常信号, 导致其不能明确脑区边界的具体情况^[12]。由此可见, 临床对于 BOLD-fMRI 的使用还存在争议, 有待进一步探讨。

有研究指出, BOLD-fMRI 具有无创、定位精准等特点, 能反映人脑神经元活动情况, 通过观察 ALFF 值的变化, 可明确代偿神经元数量及活动强度有无改变^[13]。本研究发现, ACI 患者各脑区 ALFF 值较健康者明显下降, 提示 ALFF 值异常可能与患者病情有关。ALFF 值分析在心理疾病患者的脑部功能评估中已有应用, 该技术能抑制脑裂、脑池等部位的噪声, 重测信度较理想^[14]。王山山等^[15]发现, ACI 患者治疗前的 ALFF 值较健康者下降, 与本研究结论吻合。本研究发现, ALFF 值改变与 ACI 患者运动功能损害

程度有关,且各脑区 ALFF 值对评估患者运动功能受损情况有一定价值,尤其各区 ALFF 值联合评估时, AUC 超过 0.83,总体效果较理想。本研究主要选择了与运动功能相关的脑区,ACI 组患侧辅助功能区、感觉运动区等脑区的 ALFF 值下降意味着患者运动功能区存在损伤,神经元活动被抑制,导致肢体受控能力下降,从而影响运动功能。故通过观察 ALFF 值变化能反映运动功能受损程度。

康复训练是改善卒中患者肢体功能障碍的常用方式,对提升运动功能有重要意义^[16]。本研究结果显示,患者康复训练后各脑区的 ALFF 值较训练前增加,而 mRS 评分、NIHSS 评分下降,提示患者经康复治疗运动功能有所改善。通过相关性分析发现,各脑区 ALFF 值与 mRS 评分、NIHSS 评分呈负相关($P<0.05$)。有研究表明,患者在运动过程中会激活运动功能区的相关脑细胞活动^[17-18],这可能是康复训练干预后相关脑区 ALFF 值增加的原因。康复训练有利于提升运动功能,从而与 mRS 评分、NIHSS 评分呈负相关。虽然 mRS 评分、NIHSS 评分对 ACI 患者病情评估也有一定价值,但在评分过程中可能带有主观性,本研究认为静息态 BOLD-fMRI 操作安全,能反映相关区域的 ALFF 值变化,对患者运动功能的评价更为客观。

综上所述,静息态 BOLD-fMRI 在 ACI 患者肢体运动功能评估中具有较高价值,能通过脑区 ALFF 值反映运动功能损害程度,为后续干预提供依据。除此之外,本研究也有局限性,例如受研究经费影响,仅纳入 70 例样本,之后还需要增加样本量更深入地分析静息态 BOLD-fMRI 的评估价值。

参考文献

- [1] 李丹,白树风,王书峰,等.急性脑梗死患者发生卒中后抑郁的相关因素分析[J].临床内科杂志,2018,35(6):424-425.
- [2] 郑凯,张苗.脑梗死后交叉性小脑失联络的影像学研究进展[J].医学影像学杂志,2020,30(9):1721-1724.
- [3] 库映霞,王帅文,张宏霞,等.静息态功能磁共振在阿尔茨海默病早期诊断的研究进展[J].磁共振成像,2018,9(1):64-68.
- [4] 张苹,李艳丽,范丰梅,等.精神分裂症伴迟发性运动障碍患者静息态脑功能低频振幅研究[J].中国心理卫生杂志,2018,32(5):442-448.
- [5] 陈慧,蔡倩,徐亮,等.经颅直流电刺激联合镜像疗法对脑卒中患者上肢运动功能的影响[J].中国康复理论与实践,2020,26(3):301-305.
- [6] 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.
- [7] LYDEN P. Using the national institutes of health stroke scale[J]. Stroke,2017,48(2):513-519.
- [8] ASUZU D, NYSTROM K, AMIN H, et al. Modest association between the discharge modified rankin scale score and symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis[J]. J Stroke Cerebrovasc,2015,24(3):548-553.
- [9] 马蓉.急性脑卒中治疗的研究进展[J].重庆医学,2019,48(6):1010-1013.
- [10] 陈亚男.急性脑梗死侧支循环研究现状[J].国际神经病学神经外科学杂志,2019,46(6):680-683.
- [11] 黄海军,王勇.基于全脑静息态 fMRI 评价针刺对原发性失眠病人脑区功能的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(19):3040-3043.
- [12] LIN C, CHEN L. The role of blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging (BOLD-fMRI) combined with diffusion tensor imaging (DTI) in surgery for tumors involving motor pathways[J]. Brain Sci Adv,2019,5(3):169-177.
- [13] 孙晓俊,袁建华,丁忠祥,等.脑肿瘤患者认知异常的静息态脑功能成像研究[J].浙江医学,2018,40(8):809-812.
- [14] 潘梦洁,陈峰,林明方,等.重症抑郁症基于低频振幅的静息态功能磁共振成像研究[J].中国现代神经疾病杂志,2018,18(3):171-176.
- [15] 王山山,苏茜,姜兴岳,等.血氧水平依赖功能磁共振成像对早期高压氧治疗后急性脑梗死患者的临床研究[J].实用放射学杂志,2020,36(8):1183-1186.
- [16] 范琳琳,滕继军.早期康复训练对脑梗死偏瘫患者功能恢复的影响[J].反射疗法与康复医学,2021,2(4):136-138.
- [17] 郭怀花.神经康复训练干预对脑梗死偏瘫患者生活能力及运动功能的影响研究[J].湖南师范大学学报(医学版),2020,17(2):62-65.
- [18] 周克贵,王顺娟,杨柳,等.脑梗死后运动性失语的局部脑功能活动强度研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(2):123-126.

(收稿日期:2022-03-06 修回日期:2022-09-11)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.021

复方斑蝥胶囊联合 TC 化疗方案治疗晚期卵巢癌的效果观察

肖永强¹, 李 康^{2△}

陕西省宝鸡市中心医院:1. 妇科;2. 肿瘤内科, 陕西宝鸡 721008

摘 要:目的 探讨复方斑蝥胶囊联合 TC 化疗方案治疗晚期卵巢癌患者的疗效。方法 以 2018 年 4 月至 2020 年 4 月于该院治疗的 104 例晚期卵巢癌患者为研究对象, 随机分为试验组和对照组, 每组 52 例。对照组患者采用 TC 化疗方案, 试验组在对照组基础上联用复方斑蝥胶囊。比较两组患者疗效、免疫功能、不良反应发生情况和生活质量。结果 试验组治疗后近期客观有效率 (ORR) 高于对照组 ($P < 0.05$), 平均总生存期 (OS) 和中位无进展生存期 (PFS) 均显著长于对照组 ($P < 0.05$); 试验组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), $CD8^+$ 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$); 试验组患者不良反应发生率显著低于对照组 ($P < 0.05$); 试验组卡式评分显著高于对照组 ($P < 0.05$)。结论 对于晚期卵巢癌患者, 在使用 TC 化疗方案时联用复方斑蝥胶囊可提高治疗效果, 改善患者免疫功能, 减轻不良反应, 提升生活质量。

关键词: TC 化疗方案; 晚期卵巢癌; 复方斑蝥胶囊

中图法分类号: R737.31

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)01-0089-04

Observation on effects of Compound Banmao Capsules combined with TC chemotherapeutic regimen for treating advanced ovarian cancer

XIAO Yongqiang¹, LI Kang^{2△}

1. Department of Gynecology; 2. Department of Medical Oncology, Baoji Municipal Central Hospital, Baoji, Shaanxi 721008, China

Abstract: **Objective** To explore the effects of Compound Banmao Capsules combined with TC chemotherapeutic regimen for treating the patients with advanced ovarian cancer. **Methods** A total of 104 patients with advanced ovarian cancer in the hospital from April 2018 to April 2020 served as the study subjects and were randomly divided into the experiment group and control group, 52 cases in each group. The control group adopted the TC chemotherapeutic regimen and the experiment group conducted the combined use of Compound Banmao Capsules on the basis of the control group. The curative effect, immunologic function, adverse reaction occurrence and life quality were compared between two groups. **Results** The objective response rate (ORR) in the experiment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), the mean overall survival (OS) and median progression free survival (PFS) in the experiment group were significantly longer than those in the control group ($P < 0.05$); the $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ levels in the experiment group were significantly higher than those in the control group and the $CD8^+$ level was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$); the adverse reactions occurrence rate in the experiment group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$); the KPS score in the experiment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** For the patients with advanced ovarian cancer, Compound Banmao Capsules combined with TC chemotherapeutic regimen can effectively increase the curative effect, improve the immunity function, alleviate the adverse reactions and increase the life quality.

Key words: TC chemotherapeutic regimen; advanced ovarian cancer; Compound Banmao Capsules

卵巢癌是临床上较为常见的妇科恶性肿瘤, 早期症状不明显, 确诊时有超过 70% 的患者已为晚期, 病死率长期较高^[1]。对于晚期卵巢癌患者, 单纯的手术切除疗效欠佳, 肿瘤减灭术结合化疗是当前主流的治疗方式^[2]。但化疗药物往往选择性差, 产生的药物不

良反应较多, 以致部分患者难以耐受, 影响其治疗效果^[3]。提高疗效, 减轻不良反应, 提升患者生活质量是当前卵巢癌治疗方面的研究热点^[4]。中医疗法作为癌症治疗的另一种方法, 近年来在卵巢癌治疗方面取得了较大的成果。根据中医辨证, 卵巢癌属“症瘕”

“积聚”,通常由气滞血瘀、气虚、血虚所致,治疗以行气化瘀、裨补气血为主要思路^[5]。复方斑蝥胶囊是一种常用于恶性肿瘤的中成药物,可破血消瘀、攻毒蚀疮^[6]。为提高患者治疗效果,提升患者生活质量,本研究采用复方斑蝥胶囊联用 TC 化疗方案,探讨该疗法对晚期卵巢癌患者的治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2018 年 4 月至 2020 年 4 月于本院接受治疗的 104 例晚期卵巢癌患者为研究对象。纳入标准:(1)患者年龄 18~70 岁;(2)符合《卵巢癌诊疗规范》^[7]中有关诊断标准,且经影像学检查和病理切片检查确诊为原发性卵巢癌,国际妇产科联盟(FIGO)分期为Ⅲc 期、Ⅳ期;(3)近 3 个月内无免疫增强药物服用史;(4)同意本研究治疗方案。排除标准:(1)对 TC 化疗方案药物严重过敏;(2)合并有其他癌症;(3)治疗前患严重心脑血管疾病、免疫系统疾病或器官衰竭;(4)精神异常。采用随机数字表法将患者随机分为试验组和对照组,每组 52 例。其中试验组年龄 33~70 岁,平均(59.3±6.7)岁;平均体质量(48.3±6.6)kg;FIGO 分期Ⅲc 期 24 例,Ⅳ期 28 例;浆液性腺癌 36 例,黏液性腺癌 10 例,未分化癌 6 例。对照组年龄 32~69 岁,平均(57.3±7.4)岁;平均体质量(47.5±6.9)kg;FIGO 分期Ⅲc 期 28 例,Ⅳ期 24 例;浆液性腺癌 34 例,黏液性腺癌 11 例,未分化癌 7 例。两组患者的性别、年龄、体质量、肿瘤分期、肿瘤类型等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意。

1.2 方法 在两组患者接受腹腔镜肿瘤减灭术后 2 周给予化疗。对照组采用 TC 方案给予化疗药物,具体如下:首日使用紫杉醇注射液(扬子江药业集团有限公司,国药准 H20058719,16.7 mL:100 mg),按照 175 mg/m² 剂量给药,以 500 mL 5%葡萄糖注射液稀释,静脉滴注 3 h;次日使用注射用卡铂(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20020181,10 mL:50 mg),按照 75 mg/m² 剂量给药,以 250 mL 5%葡萄糖注射液稀释,静脉滴注 3 h。以 21 d 为 1 个疗程,治疗 6 个疗程。试验组在对照组的基础上联用复方斑蝥胶囊(陕西方舟制药有限公司,国药准字 Z20013152,0.25 g),0.75 克/次,以 21 d 为 1 个疗程,连续服用 6 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效 近期客观有效率(ORR):治疗结束后 1 个月,参照 RECIST 1.1 标准^[8],对患者进行近期疗效评估。完全缓解(CR):病灶完全消失;部分缓解(PR):病灶体积减小 50%及以上;稳定(SD):病灶体

积减小 50%以下或增加 25%以下;进展(PD):病灶体积增加 25%及以上或出现新的病灶;ORR=CR 率+PR 率。总生存期(OS):从患者治疗结束后至死亡或末次随访的时间,所有患者定期随访 2 年,每月电话随访 1 次,失去联系或放弃治疗视为失访。无进展生存期(PFS):从患者治疗结束至病情进展或末次随访的时间,患者定期随访 2 年,每月电话随访 1 次,失去联系或放弃治疗即视为失访。

1.3.2 免疫功能 治疗结束后 1 个月,检测患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 并进行比较。

1.3.3 不良反应发生率 记录术后治疗期间产生的不良反应,如恶心呕吐、骨髓抑制、肝功能损伤、肾功能损伤、周围神经病变等,并比较不良反应发生率。

1.3.4 生活质量 以卡式评分(KPS 评分)评估患者治疗前后生活质量,总分 100 分,评分越高,患者生活质量越高。

1.4 统计学处理 使用 SPSS20.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,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 Kaplan-Meier 生存分析绘制生存曲线,并进行 Log-rank 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组疗效比较 干预后,试验组 ORR 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。随访从化疗结束后首月起算,试验组 3 例失访,对照组 2 例失访,失访者 OS 和 PFS 按照末次随访结果记录。由于随访结束时,未达中位 OS,故以平均 OS 进行替代。试验组平均 OS 为(17.72±1.05)个月,对照组平均 OS 为(14.01±1.01)个月,试验组平均 OS 显著长于对照组(Log-rank $\chi^2=4.63$, $P=0.030$),见图 1;试验组患者中位 PFS 为 18.00 个月,对照组中位 PFS 为 10.00 个月,试验组中位 PFS 显著长于对照组(Log-rank $\chi^2=4.650$, $P=0.031$),见图 2。

表 1 两组患者疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	ORR
试验组	52	12(23.1)	27(51.9)	9(17.3)	4(7.7)	39(75.0)
对照组	52	9(17.3)	20(38.5)	16(30.8)	7(13.5)	29(55.8)
χ^2					4.248	
<i>P</i>					0.039	

2.2 两组免疫功能比较 干预前,两组患者细胞免疫功能指标 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);干预后,两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平显著上升($P<0.05$),CD8⁺ 显著下降($P<0.05$),试验组 CD3⁺、

CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), CD8⁺ 显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

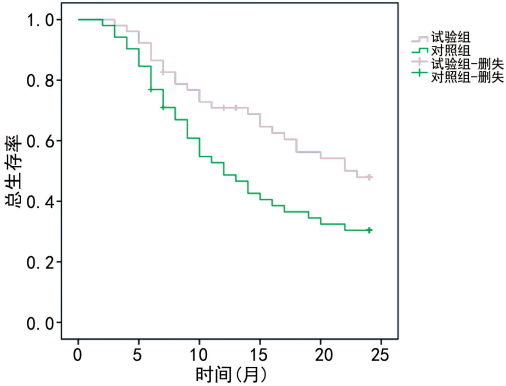


图 1 两组患者 OS 曲线

不良反应发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

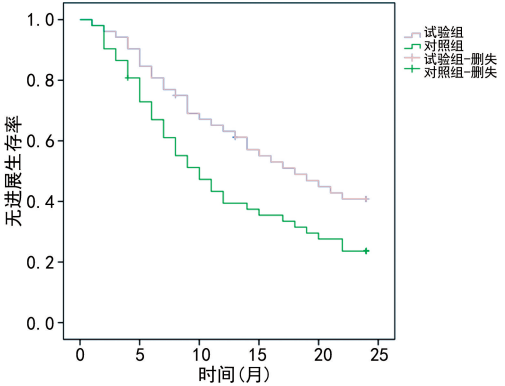


图 2 两组患者 PFS 曲线

2.3 两组患者不良反应发生率比较 试验组患者不

表 2 两组患者免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
试验组	52	57.53±9.55	64.27±7.25*	30.58±6.34	36.85±5.94*	26.31±6.17	19.35±5.97*	1.18±0.45	1.61±0.35*
对照组	52	58.04±9.07	61.36±7.83*	30.11±6.58	33.43±5.39*	26.06±6.52	22.23±5.45*	1.13±0.61	1.33±0.29*
t		0.279	1.966	0.371	3.075	0.201	2.569	0.476	4.442
P		0.390	0.026	0.356	0.001	0.421	0.006	0.318	<0.001

注:与同组干预前比较,* $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	恶心呕吐	骨髓抑制	肾功能损伤	肝功能损伤	周围神经病变	合计
试验组	52	11(21.15)	8(15.38)	3(5.77)	5(9.62)	4(7.69)	31(59.62)
对照组	52	15(28.85)	12(23.08)	5(9.62)	7(13.46)	5(9.62)	44(84.62)
χ^2							5.134
P							0.023

2.4 两组生活质量比较 两组患者干预前 KPS 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 干预后, 试验组 KPS 评分显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者 KPS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	干预前	干预后	t	P
试验组	52	74.52±8.83	89.21±9.38	8.223	<0.001
对照组	52	74.17±9.31	81.03±9.79	3.662	<0.001
t		0.197	4.351		
P		0.422	<0.001		

3 讨 论

卵巢癌是一种高病死率的癌症, 大部分患者确诊时已至晚期, 预后差, 生活质量低, 且容易复发^[9]。手术切除结合化疗是当前主流治疗晚期卵巢癌的方法, TC 方案是临床推荐的化疗方案之一^[10]。但对于晚

期卵巢癌患者而言, 由于化疗会产生较多的不良反应, 加之病情较重, 患者常难以耐受, 甚至因此中断化疗^[11]。目前中医疗法作为癌症的补充治疗方法, 在提高患者治疗效果、耐受力和生活质量等方面取得了较为不错的疗效。本研究根据中医辨证理论, 对属“症瘕”“积聚”的晚期卵巢癌患者给予中成药复方斑蝥胶囊治疗, 以探讨其对患者临床疗效、免疫功能、不良反应及生活质量的影响。

本研究发现, 试验组患者 ORR 高于对照组, 平均 OS 和中位 PFS 显著长于对照组, 不良反应发生率显著低于对照组, KPS 评分显著高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。这提示应用 TC 化疗方案时联用复方斑蝥胶囊有助于提高患者治疗效果, 降低不良反应发生率, 提升患者生活质量。复方斑蝥胶囊中含有 11 味中药材, 分别是斑蝥、三棱、人参、莪术、半枝莲、黄芪、女贞子、熊胆粉、山茱萸、刺五加和甘草。

现代药理学研究证实,此 11 种药材含人参皂苷、三棱素、莪术油、半枝莲素、黄芪皂苷、山茱萸苷等多种抗肿瘤活性物质,可有效抑制肿瘤血管生成,抑制肿瘤细胞的分化、增殖和迁移,增强患者免疫力,提高患者对化疗药物的耐受力,减轻化疗药物的不良反应^[12-13]。

CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 CD8⁺ 是衡量患者免疫水平的重要生理指标,CD3⁺ 细胞为成熟的 T 淋巴细胞,其数量多少可直接衡量患者免疫功能;CD4⁺ 细胞为参与抗原识别与传导的 T 淋巴细胞,启动后可通过多种途径激活 CD8⁺ 细胞,而肿瘤细胞通过 Fas/Fas L 途径可抑制 CD4⁺ 细胞功能;CD8⁺ 细胞是一种细胞毒性 T 细胞,当肿瘤细胞大量存在时,炎症反应使其水平上升;CD4⁺/CD8 作为评价免疫调节功能的指标,反映患者免疫受损情况。本研究结果显示,治疗后试验组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平显著高于对照组,CD8⁺ 水平显著低于对照组,提示 TC 化疗方案联合复方斑蝥胶囊有助于清除患者体内癌细胞,提高患者免疫功能。可能的原因:复方斑蝥胶囊中抗癌活性成分可直接作用于癌细胞,抑制癌细胞的增殖和分化,降低癌细胞水平,减轻癌细胞对免疫系统的抑制作用,改善肿瘤免疫高反应状态,促进免疫系统恢复稳态。

根据中医辨证理论,卵巢癌属“症瘕”“积聚”,化疗前的肿瘤灭活术本身的创伤加上手术期间的禁食,常导致患者血气受损,肝郁脾虚,外邪入侵,癌毒再生,从而造成患者免疫力低下,治疗效果不佳,不良反应较多。复方斑蝥胶囊中的斑蝥可破邪逐瘀、散结修复;三棱可活血破血,行气消积;人参可大补元气,补脾益肺;莪术可行气解郁,破瘀止痛;半枝莲可清热解毒、活血化瘀;黄芪可补气固表,敛创生肌;女贞子可滋阴益寿、补益肝肾;熊胆粉可清热平肝;刺五加可补中益精,强筋骨;山茱萸可补肝肾、益气血;甘草可补脾益气、清热解毒^[14-16]。以上 11 味药材合用可行气散结,破血逐瘀,养正补气,固本培元,使腑脏通畅,机体抵抗力增强,进而破除毒邪,提高患者生活质量。

综上所述,对于晚期卵巢癌患者,在使用 TC 化疗方案时联用复方斑蝥胶囊可促进患者恢复,提高治疗效果,改善患者免疫功能,减少不良反应的发生,提升患者生活质量。

参考文献

[1] 黄海涛,陈姝玉,耿旭,等. 2005—2016 年中国女性卵巢癌

发病及死亡趋势研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(8): 990-994.

[2] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 490-500.

[3] 张金莲,覃世运,陈美娟,等. 2 种化疗方案治疗晚期上皮性卵巢癌的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(12): 79-82.

[4] KIM S I, KIM J W. Role of surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer[J]. ESMO Open, 2021, 6(3): 100149.

[5] 王雪振,夏雷. 卵巢癌中医证候分布规律的系统评价[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2021, 23(9): 3074-3080.

[6] 陆友国,夏丽丽,刘余,等. 复方斑蝥胶囊结合 mFOL-FOX6 化疗治疗晚期结肠癌的临床疗效及对细胞免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(1): 165-168.

[7] 克敏,宋亮,尹如铁. 2017 年第 4 版 NCCN 卵巢癌临床实践指南解读[J]. 华西医学, 2018, 33(4): 398-402.

[8] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1. 1)[J]. Euro J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[9] KOSSAÏ M, LEARY A, SCOAZEC J Y, et al. Ovarian cancer: a heterogeneous disease[J]. Pathobiology, 2018, 85(1/2): 41-49.

[10] 袁航,张师前,李小平,等. 晚期上皮性卵巢癌新辅助化疗指征的快速指南(2021 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(4): 444-448.

[11] 杨前军,李银平,谢青. 多西他赛联合洛铂腹腔灌注治疗晚期卵巢癌患者的临床疗效[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(增刊 1): 139-141.

[12] 吴崇山,陈再平,吴贵阳,等. 复方斑蝥胶囊联合化疗治疗结直肠癌患者近期疗效及对生存质量、免疫功能和肿瘤标志物的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(2): 307-310.

[13] 赵骏. 复方斑蝥胶囊与吉非替尼联合对非小细胞肺癌患者疗效评价[J]. 中成药, 2019, 41(4): 959-962.

[14] 胡友文. 基于网络药理学探讨复方斑蝥胶囊治疗肝癌的靶点预测及临床数据验证[D]. 南昌:南昌大学, 2021.

[15] 张湘奇,陈君君,杨姣,等. 6 种抗肿瘤中药注射液对卵巢癌细胞中 ATF3 mRNA 表达的影响[J]. 中成药, 2019, 41(4): 779-784.

[16] 赵士冲,谢长远,姚平刚. 复方斑蝥胶囊对原发性肝癌介入治疗后细胞免疫功能的效果及机制[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(11): 2785-2787.

(收稿日期:2022-03-03 修回日期:2022-08-21)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.022

阴道内环境、阴道病原体感染性疾病与高危型 HPV 感染的相关性研究

李 磊¹, 王月妹¹, 吴 娟^{2△}

1. 上海市静安区市北医院检验科, 上海 200435; 2. 上海市皮肤病医院性病科, 上海 200443

摘 要: **目的** 探讨阴道内环境、阴道病原体感染性疾病与高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染的相关性。 **方法** 选择 2020 年 8—12 月在上海市静安区市北医院妇科及皮肤性病科门诊就诊的 221 例女性患者, 根据人乳头瘤病毒(HPV)-DNA 基因分型结果分为研究组和对照组。检测两组研究对象病原体感染情况及阴道内环境相关指标(pH 值、H₂O₂、白细胞酯酶、唾液酸苷酶), 并进行统计分析。 **结果** 221 例患者分为研究组 173 例, 对照组 48 例。14 种 HR-HPV 基因型检测结果显示, 较常见的感染类型为 HPV52(46 例, 20.8%)、HPV16(29 例, 13.1%)、HPV58(29 例, 13.1%)。221 例患者中诊断为细菌性阴道病(BV)、滴虫性阴道炎(TV)、念珠菌性阴道炎(VVC)的患者例数分别为 108 例(48.9%)、5 例(2.3%)、60 例(27.1%)。研究组 BV、VVC 患者比例明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。二元 Logistic 回归分析结果显示, 合并 VVC 是 HR-HPV 感染的危险因素($P < 0.05$)。 **结论** VVC 是 HR-HPV 感染的危险因素, 而 BV 与 HR-HPV 感染无关。

关键词: 阴道内环境; 高危型人乳头瘤病毒; 菌群失调

中图分类号: R711.31

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)01-0093-04

Correlation between vaginal internal environment and vaginal pathogens caused infectious diseases with high-risk human papillomavirus infection

LI Lei¹, WANG Yuemei¹, WU Juan^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Jing'an District Shibei Hospital, Shanghai 200435, China;

2. Department of Sexually Transmitted Diseases, Shanghai Municipal Dermatological Hospital, Shanghai 200443, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between the vaginal internal environment and vaginal pathogens caused infectious diseases with high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection. **Methods** A total of 221 female patients treated in the Department of Gynecology and Department of Dermatology and Sexually Transmitted Diseases of Jing'an District Shibei hospital from August to December, 2020 were collected and divided into the study group and control group according to the results of HPV-DNA genotyping. The pathogenic infection situation and vaginal internal environment related indicators (pH value, H₂O₂, leucocyte esterase, sialidase) were detected in the two groups. Then the statistical analysis was performed. **Results** Among 221 cases, 173 cases were in the study group and 48 cases were in the control group. The 14 kinds of HR-HPV genotype detection results showed that the more common infection types were HPV52(46 cases, 20.8%), HPV16(29 cases, 13.1%) and HPV58(29 cases, 13.1%). Among 221 cases, 108 cases (48.9%) were diagnosed as bacterial vaginosis (BV), 5 cases (2.3%) as trichomonad vaginitis (TV) and 60 cases (27.1%) as vulvovaginal candidiasis (VVC). The proportion of the patients of BV and VVC in the study group were higher than those in the control group, and the difference were statistically significant ($P < 0.05$). The binary Logistic regression analysis results showed that complicating VVC was the risk factor for HR-HPV infection ($P < 0.05$). **Conclusion** VVC is a risk factor of HR-HPV infection, while BV has no relation with HR-HPV infection.

Key words: vaginal internal environment; high-risk human papillomavirus; flora imbalance

宫颈癌是女性最常见的下生殖道恶性肿瘤, 全球 每年新诊断宫颈癌近 53 万例, 其中超过 13 万例患者

来自中国^[1]。高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染是引起宫颈癌和癌前病变的最主要因素,几乎全部的宫颈癌病理组织及接近 90%的宫颈上皮内瘤变中能检测出 HR-HPV 感染^[2]。对于大多数女性来说,人乳头瘤病毒(HPV)感染是短暂的,HPV 可以被宿主自行清除。然而,仍有 5%~10%的 HPV 感染不能被清除,它们会成为导致宫颈癌和其他类型癌症的持续性感染^[2]。阴道内环境为阴道内正常的定植菌群、宫颈阴道解剖结构、宿主免疫功能及体内外环境之间构成一个重要的微生态。在正常情况下,女性阴道内环境处于平衡状态,当非优势菌群或病原体繁殖时,优势菌群不再为乳酸杆菌,动态平衡被打破,容易被外来微生物侵袭^[3]。目前越来越多的研究发现,阴道菌群失衡、pH 值变化、清洁度改变等阴道内环境动态失衡后导致的一些生殖道感染性疾病在某种程度上与 HPV 感染、宫颈上皮内瘤变及宫颈癌有关联^[4-5]。通过深入探讨阴道内环境、阴道感染与宫颈 HPV 感染之间相互作用,可为宫颈癌预防、治疗提供更多有力依据。国内外关于 HPV 感染与阴道内环境、阴道感染的相关性研究较少,尤其是缺乏大样本量的研究。因此,本研究选择上海市静安区市北医院 2020 年 8—12 月收治的妇科及皮肤性病科门诊女性患者,着重分析阴道病原体感染性疾病及阴道内环境与 HR-HPV 感染的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 8—12 月在上海市静安区市北医院妇科及皮肤性病科门诊就诊的女性患者 221 例,年龄 17~65 岁,平均(43.0±13.8)岁,通过采集阴道分泌物检测阴道内环境(pH 值、H₂O₂、白细胞酯酶、唾液酸苷酶)、阴道病原体及 HPV 分型。所有患者均满足以下标准:(1)月经规律,有性生活史;(2)怀疑 HR-HPV 感染和阴道内感染;(3)确诊前 1 周,无性行为史,未使用阴道塞及进行阴道冲洗等治疗;(4)非月经期;(5)近期末行 HPV 分型检测。排除标准:(1)因其他疾病行全子宫切除术;(2)怀孕;(3)有严重恶性肿瘤、艾滋病及其他免疫缺陷疾病。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 (1)阴道病原体检测标本的取样:患者取膀胱截石位,将扩阴器润滑后放入阴道内暴露子宫颈,以干棉签从阴道上 1/3 侧壁取材,在清洁载玻片上均匀涂抹;另取 1 根棉签于相同部位刮取分泌物,置于试管内。(2)HPV 检测标本的取样:用扩阴器暴露子宫颈,棉拭子将子宫颈口过多的分泌物擦去,使用专用的子宫颈刷置于子宫颈管内,顺时针旋转 3~5 周,然后抽出子宫颈刷,将其放入装有保存液的标本管中,由检验医师检测及报告结果。在采集标本前均取得患者的知情同意。主要试剂:阴道炎联合

检测试剂盒、HR-HPV 分型核酸检测试剂盒。

1.2.2 阴道病原体及阴道内环境检测 (1)滴虫:生理盐水湿片于低倍镜下观察有无滴虫、孢子等。(2)细菌:取阴道分泌物涂片置于高倍显微镜下观察线索细胞数量,取少许阴道分泌物放到载玻片上,加入 10%氢氧化钾 1~2 滴进行胺试验。(3)念珠菌:将取得的分泌物放到载玻片上,加 10%氢氧化钾,盖上一片薄且平的玻璃片于显微镜下观察。(4)pH 值、H₂O₂、唾液酸苷酶、白细胞酯酶:取阴道分泌物涂在联合检测试剂盒上进行检测。阳性判定标准:(1)阴道病原体感染性疾病,参照细菌性阴道病(BV)、滴虫性阴道炎(TV)、念珠菌性阴道炎(VVC)^[6]诊断标准。(2)阴道内环境指标(pH 值,以及 H₂O₂、唾液酸苷酶、白细胞酯酶)阳性判定标准,根据阴道炎联合检测试剂盒(干化学酶法,江苏硕世生物科技股份有限公司)说明书判定结果。

1.2.3 HPV 分型检测 (1)检测步骤:参照试剂盒[HR-HPV 分型核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法),上海之江生物科技股份有限公司]说明书提取子宫颈细胞 DNA 于 ABI7500 荧光 PCR 检测仪(Applied Biosystems,美国)进行 PCR 扩增,最后收集荧光信号,分析、判断 HPV 的型别。(2)阳性判定标准:对照试剂盒说明书,通过分析各孔中 HPV 核酸荧光 PCR 检测混合液对应荧光通道的 Ct 值及扩增曲线,判断该型 HPV 检测阳性,共 14 种 HPV(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68),结果为单一或者混合 HR-HPV 感染。

1.2.4 分组 根据 HPV-DNA 分型结果分组,HR-HPV 阳性者为研究组,HR-HPV 阴性者为对照组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据处理和统计分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用二元 Logistic 回归分析 HR-HPV 感染的危险因素,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HR-HPV 检测结果 14 种 HR-HPV 基因型检测结果显示,221 例研究对象中 HR-HPV 感染 173 例(78.3%),较常见的感染类型分别为 HPV52(46 例,20.8%)、HPV16(29 例,13.1%)、HPV58(29 例,13.1%)。相对其他型别的 HR-HPV,HPV31、HPV35 更易出现单一感染,而 HPV45 及 HPV66 更易与其他类型共同感染。见表 1。

2.2 阴道内环境、阴道病原体感染性疾病与 HR-HPV 感染关系 根据 HPV-DNA 基因分型结果分组,研究组 173 例,对照组 48 例。两组年龄差异无统计学意义[(42.0±13.8)岁 vs. (44.5±13.9)岁, $P>0.05$]。221 例研究对象中诊断为 BV、TV、VVC 的患

者例数分别为 108、5、60 例,占总人数的 48.9%、2.3%、27.1%;pH 值 ≥ 4.8 ,H₂O₂、白细胞酯酶、唾液酸苷酶检测阳性例数分别为 130、99、123、42 例,占总人数的 58.8%、44.8%、55.7%、19.0%。研究组 BV 及 VVC 患者比例高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),而两组阴道内 pH 值 ≥ 4.8 ,H₂O₂、白细胞酯酶、唾液酸苷酶阳性,TV 患者比例差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 HR-HPV 各型别检测结果[n(%)]

HR-HPV 基因型	感染 ^a	单一感染 ^b	与其他类型合并感染 ^c
HPV16	29(13.1)	16(55.2)	13(44.8)
HPV18	8(3.6)	4(50.0)	4(50.0)
HPV31	7(3.2)	6(85.7)	1(14.3)
HPV33	12(5.4)	7(58.3)	5(41.7)
HPV35	7(3.2)	5(71.4)	2(28.6)
HPV39	16(7.2)	10(62.5)	6(37.5)
HPV45	2(0.9)	0(0.0)	2(100.0)
HPV51	23(10.4)	12(52.2)	11(47.8)
HPV52	46(20.8)	30(65.2)	16(34.8)
HPV56	19(8.6)	10(52.6)	9(47.4)
HPV58	29(13.1)	19(65.5)	10(34.5)
HPV59	14(6.3)	5(35.7)	9(64.3)
HPV66	16(7.2)	4(25.0)	12(75.0)
HPV68	4(1.8)	2(50.0)	2(50.0)

注:^a 为各型 HR-HPV 感染人数占 221 例研究对象的百分比;^b 为各型 HR-HPV 单一感染人数占各型 HR-HPV 感染人数的百分比;^c 为各型 HR-HPV 混合感染人数占各型 HR-HPV 感染人数的百分比。

表 2 阴道病原体感染性疾病患病情况及阴道内环境指标阳性率在两组间比较[n(%)]

项目	合计 (n=221)	研究组 (n=173)	对照组 (n=48)	P
BV	108(48.9)	91(52.6)	17(35.4)	<0.05
TV	5(2.3)	5(2.9)	0(0.0)	0.52
VVC	60(27.1)	56(32.4)	4(8.3)	<0.05
pH 值 ≥ 4.8	130(58.8)	98(56.6)	32(66.7)	0.112
H ₂ O ₂ 阳性	99(44.8)	72(41.6)	27(56.3)	0.101
白细胞酯酶阳性	123(55.7)	93(53.8)	30(62.5)	0.360
唾液酸苷酶阳性	42(19.0)	34(19.7)	8(16.7)	0.796

2.3 HR-HPV 感染的危险因素分析 以是否存在 HR-HPV 感染为因变量,以合并 BV、VVC 为自变量,二元 Logistic 回归分析结果显示,VVC 是 HR-HPV 感染的危险因素,当合并 VVC 时,HR-HPV 感染风险为非感染者的 5.122 倍(95%CI:1.74~15.078, $P<0.05$)。而其他指标均不是 HR-HPV 感

染的危险因素($P>0.05$)。见表 3。

表 3 HR-HPV 感染的多因素二元 Logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%OR	
						下限	上限
VVC	1.633	0.551	8.792	0.003	5.122	1.740	15.078
BV	0.425	0.346	1.515	0.218	1.530	0.777	3.012
常数	0.833	0.247	11.413	0.001	2.301	—	—

注:—表示无数据。

3 讨 论

HPV 是一类无包膜的球形小 DNA 病毒,其感染的细胞有两种存在形式:自由状态和整合状态。目前已发现超过 100 种不同类型的 HPV,其中 40 种可以感染生殖道^[7]。根据 HPV 诱发子宫颈癌的能力,它们又被分为低风险和高风险类别,低风险 HPV-DNA 在宿主细胞中相对游离,而大多数高风险 HPV-DNA 则整合到宿主基因组中,易导致基因缺失和突变,干扰癌基因和抑癌基因的表达,引起宫颈上皮内瘤变和侵袭性癌的发生。HR-HPV 筛查已成为宫颈癌前病变治疗和一级预防的重点^[7-8]。本研究发现,173 例 HPV 感染者中最常见的感染类型分别为 HPV52、HPV16、HPV58,这也是目前我国最常见的 HPV 感染类型,且 HPV58、HPV16、HPV52 病毒载量及持续感染与宫颈上皮内瘤变Ⅱ、Ⅲ级密切相关^[9-11],尤其是 HPV58 的感染率在我国的宫颈上皮内瘤变Ⅱ、Ⅲ级或者宫颈癌患者中为 90%^[11]。

BV、TV 和 VVC 是目前最常见的阴道感染性疾病,感染各种类型的病原体可促使厌氧菌增殖,而厌氧菌及其代谢物可降解宫颈黏液,刺激阴道上皮细胞,并影响阴道内环境的天然防御功能。天然防御机制一旦被打破,会增加女性其他生殖道感染的风险^[12-13]。有研究表明,阴道感染者菌群失调会促进 HPV 持续感染^[14]。本研究发现,相对于非 HR-HPV 感染者,HR-HPV 感染者 BV 及 VVC 比例显著增高($P<0.05$),然而两组间 TV 患者比例差异无统计学意义($P>0.05$)。大量研究证实 BV 与 HPV 感染密切相关^[14-15],BV 是成年女性最常见的阴道感染疾病,厌氧菌过度生长和伴随阴道 pH 值升高(>4.8),一方面使微生态环境改变及阴道防御能力下降,另一方面 BV 患者阴道分泌物中唾液酶增加,破坏保护性黏膜屏障,导致上皮细胞微损伤或改变,增加宫颈 HPV 的易感性^[15],从而促进 HPV 感染及持续存在状态。但本研究二元 Logistic 回归分析发现,以 BV、VVC 阴性为控制值,结果显示 BV 感染并不是 HR-HPV 感染的独立危险因素,BV 和 HPV 之间的关系仍需大样本临床数据进一步探讨及证实。

念珠菌是另一种常见的机会性阴道致病微生物,仅在机体免疫力低下或者阴道酸性环境改变的情况

下易患 VVC^[16-17]。LIANG 等^[18]的一项回顾性 Meta 分析发现,VVC 与 HPV 感染无相关性,同时念珠菌感染有助于机体减少 HPV 感染的概率。WANG 等^[19]对 4 449 例患者的分析也发现,VVC 与 HPV 感染无相关性,推测可能的原因是念珠菌感染的女性可能具有以乳酸杆菌为主的阴道微生物菌群,阴道内环境未发生明显改变,因此,更不容易感染 HPV^[19]。但在笔者的研究中发现,173 例 HR-HPV 感染者中 VVC 患者人数为 56 例,占 32.4%,而 48 例非 HR-HPV 感染人群中仅有 4 例感染 VVC,占 8.3%,研究组 VVC 患者比例显著高于对照组,且 OR 为 5.122,合并 VVC 是 HR-HPV 感染的危险因素。与以上研究结果不一致可能和样本类型及例数有关,VVC 与 HPV 之间的关系仍需大样本临床数据进一步证实。TV 和 HPV 感染之间的关系尚存争议,本研究发现 TV 与 HR-HPV 感染无关,这与 LIANG 等^[18]的研究结果一致。

有研究表明,阴道内 pH 值与 HPV 持续性感染及宫颈上皮内瘤变发展至宫颈癌密切相关^[18]。还有研究针对 9 165 例女性患者展开的一项临床研究发现,阴道 pH 值不仅与 HPV 感染有关,而且与年龄密切相关^[20],但本研究发现 pH 值与 HR-HPV 感染无关,可能由于本研究样本量小且研究受到横断面调查的限制,阴道感染和 HR-HPV 感染的数据为同时收集。阴道感染、阴道内环境失衡和 HPV 感染之间的关系,尚待进一步的纵向研究和分子研究。

综上所述,VVC 与 HR-HPV 感染有关,而合并 BV、TV、pH 值、年龄与 HR-HPV 感染无关。

参考文献

- [1] 孟令昊,胥秋艳,李科,等. 1990—2019 年中国女性宫颈瘤疾病负担变化的分析[J]. 中国询证医学杂志,2021,21(6):648-653.
- [2] 李盛勇,牛犇,张帝开. 阴道微生态改变与 HPV 感染的相关性[J]. 海南医学,2019,30(9):1147-1150.
- [3] 岳红霞. 妊娠期阴道内环境改变与霉菌性阴道炎的相关性分析[J]. 首都食品与医药,2019,26(10):19-21.
- [4] 王爱喜. 宫颈癌患者阴道内环境及菌群检测结果分析[J]. 河南医学研究,2018,27(3):428-430.
- [5] CHENG W, XU F, GAO L, et al. The correlation between the determination of vaginal micro-ecological composition and the outcome of HPV infection by high-throughput metagenome sequencing information technology on the illumina platform[J]. J Infect Public Health, 2020, 13(12): 1961-1966.
- [6] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 阴道微生态评价的临床应用专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(10):721-723.
- [7] LONG W, YANG Z, LI X, et al. HPV-16, HPV-58, and HPV-33 are the most carcinogenic HPV genotypes in Southwestern China and their viral loads are associated with severity of premalignant lesions in the cervix [J]. Virol J, 2018, 15(1):94.
- [8] 孙大伟,黄健,耿建祥,等. 女性生殖道疾病 HPV 感染型别的对比分析[J]. 东南国防医药,2022,24(2):128-132.
- [9] ZHANG J, CHENG K, WANG Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a Meta-analysis [J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 302(6):1329-1337.
- [10] LI K, LI Q, SONG L, et al. The distribution and prevalence of human papillomavirus in women in Chinese mainland[J]. Cancer, 2019, 125(7):1030-1037.
- [11] NASIOUDIS D, LINHARES I, LEDGER W, et al. Bacterial vaginosis; a critical analysis of current knowledge [J]. BJOG, 2017, 124(1):61-69.
- [12] 陈燕明. 解脲支原体、沙眼衣原体及淋球菌联合检测在女性泌尿生殖道感染诊断中的价值[J]. 中国医药指南, 2020, 18(22):111-113.
- [13] 张国英. 女性 1 000 例生殖道感染性疾病病原学分析[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(10):2396-2397.
- [14] GILLET E, MEYS J F, VERSTRAELEN H. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and Meta-analysis [J]. PLoS One, 2012, 7(10):e45201.
- [15] MITRA A, MACINTYRE D A, MARCHESI J R, et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next[J]. Microbiome, 2016, 4(1):58.
- [16] WILLEMS H M E, AHMED S S, LIU J, et al. Vulvovaginal candidiasis: a current understanding and burning questions[J]. J Fungi (Basel), 2020, 6(1):27.
- [17] BLOSTEIN F, LEVIN-SPARENBERG E, WAGNER J, et al. Recurrent vulvovaginal candidiasis [J]. Ann Epidemiol, 2017, 27(9):575-582.
- [18] LIANG Y, CHEN M, QIN L, et al. A Meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia [J]. Infect Agent Cancer, 2019, 14:29.
- [19] WANG W, ZHANG X H, LI M, et al. Association between vaginal infections and the types and viral loads of human papillomavirus: a clinical study based on 4 449 cases of gynecologic outpatients [J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2020, 2020:9172908.
- [20] CLARKE M A, RODRIGUEZ A C, GAGE J C. A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection[J]. BMC Infect Dis, 2012, 12(1):33.

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.023

检验科连续 5 年 16 项医疗质量控制指标的监测及应用分析*

吴宗勇^{1,2}, 张晓煜², 万俊杰², 林一腾², 张丽², 李碧君², 何希川², 沈化清², 齐军^{2△}

1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院检验科, 北京 100021; 2. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院检验科, 广东深圳 518116

摘要:目的 通过对原国家卫生和计划生育委员会下发的 16 项临床检验专业质量控制指标的监测、分析, 探讨如何合理利用 16 项质量控制指标来提高检验质量。方法 收集中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院检验科 2017—2021 年的相关数据, 统计分析标本类型错误率、血培养污染率、危急值通报率等 16 项医疗质量控制指标的监测结果。结果 2017—2021 年医疗质量控制指标监测显示, 16 项指标结果控制均满意。结论 检验科在日常工作中, 通过对 16 项医疗质量控制指标进行分析与总结, 可以实现对检验全过程的质量监管, 发现问题, 及时提出改进措施, 并监控改进效果, 达到持续改进的目的, 以便快捷地为临床或患者服务。

关键词: 质量控制指标; 质量监测; 质量控制; 持续改进

中图分类号: R197.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)01-0097-04

2015 年 3 月, 原国家卫生和计划生育委员会办公厅发布了检验专业 15 项质量控制指标(2015 年版)(国卫办医函[2015]252 号)^[1]。2017 年 1 月, 原国家卫生和计划生育委员会发布《临床实验室质量指标》(WS/T 496-2017)^[2]。2019 年 1 月, 国务院办公厅印发的《关于加强三级公立医院绩效考核工作的意见》(国办发[2019]4 号)^[3]的医疗质量相关指标中含有检验科的两项质量控制指标, 分别是室间质评项目参加率和室间质评项目合格率, 2020 修改版及 2022 版《国家三级公立医院绩效考核操作手册》^[4]对这两项指标如何计算进行了说明, 且该指标直接从国家卫生健康委员会临床检验中心数据库中抓取。2020 年 12 月, 国家卫生健康委员会印发《三级医院评审标准(2020 年版)》(国卫医发[2020]26 号)^[5], 提出将临床检验专业医疗质量控制指标(2015 年版)作为检验科日常质量管理的考核指标。现将中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院检验科 2017—2021 年临床检验 16 项医疗质量控制指标的监测数据进行汇总和分析, 以提升该科的质量管理水平, 快捷地为临床或患者服务^[6]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院检验科 2017—2021 年通过实验室信息管理系统(LIS)与人工完成统计的 16 项临床检验专业医疗质量控制指标, 分别是标本类型错误率、标本容器错误率、标本采集量错误率、血培养污染率、抗凝标本凝集率、检验前周转时间中位数、室内质

量控制项目开展率、室内质量控制项目变异系数不合格率、室间质评项目参加率、室间质评项目不合格、实验室间比对率、实验室内周转时间中位数、检验报告错误率、危急值通报率、危急值通报及时率和满意度调查。

1.2 方法 与年初设定的目标(每个指标每年都有目标值, 由于持续改进, 向上趋势的指标一年比一年定得高, 向下趋势的指标一年比一年定得低, 由于内容比较多, 在此未全部列出, 如标本类型错误率 2017、2018、2019、2020、2021 年初设定的目标值分别为<1.00%、<0.95%、<0.94%、<0.94%、<0.94%)进行比较判断, 是否达标。同时, 将误差进行 σ 转换, 以提升检验科精细化管理水平。 σ 度量值是将过程输出的平均值、标准差与顾客要求的目标值、规格界限相联系, 是对过程满足顾客要求能力的一种度量。通常将 6 σ 视为最高标准, 代表每百万有 3.4 个缺陷即 3.4 DPM, 3 σ 为最低可接受水平^[7]。所有指标的计算均按照《临床检验专业医疗质量控制目标(2015 版)》^[1]进行。

1.3 统计学处理 通过 LIS 与 Excel2007 软件完成统计。

2 结果

2.1 2017—2021 年检验前医疗质量控制指标汇总从表 1 可知, 2017—2021 年检验前医疗质量控制指标波动幅度都不大, 结果控制满意, 具体结果如下: (1) 标本类型错误率在 0.03%~0.06% 波动, σ 值在 5.3~5.5 波动。 (2) 标本容器错误率在 0.03%~

* 基金项目: 广东省深圳市医疗卫生三名工程(SZSM201812062)。

△ 通信作者, E-mail: qijun5610@126.com。

0.08%波动,σ 值在 5.2~5.5 波动。(3)标本采集量错误率在 0.04%~0.17%波动,σ 值在 5.0~5.4 波动。(4)血培养污染率在 0.33%~0.86%波动,σ 值在 4.6~4.9 波动。(5)抗凝标本凝集率在 0.25%~0.34%波动,σ 值在 4.9~5.0 波动。(6)检验前周转时间中位数在 72~94 min 波动。

2.2 2017—2021 年检验中医疗质量控制指标汇总
从表 2 可知,2017—2021 年检验中医疗质量控制指标结果控制满意,具体结果如下:(1)每位员工都注重质量控制和室内质量控制项目开展,所以室内质量控制

项目开展率均为 100.0%,σ 值为 6.0,结果控制满意。(2)室内质量控制项目变异系数不合格率在 0~3.9%波动,最高是 2018 年,为 3.9%,也远远低于控制目标(<19%)。(3)2020—2021 年室间质评项目参加率为 100.0%,2019 年参加率最低,也在 90.0%以上。(4)2017 年室间质评项目不合格率为 0(室间质评项目合格率为 100.0%),2018 年最高为 1.0%,也远远低于控制目标(<19%)。(5)2017—2021 年实验室间比对率均为 100.0%,σ 值为 6.0。

表 1 2017—2021 年检验前医疗质量控制指标汇总

年度(年)	标本类型 错误率(%)	标本容器 错误率(%)	标本采集量 错误率(%)	血培养 污染率(%)	抗凝标本 凝集率(%)	检验前周转 时间中位数(min)
2017	0.05	0.07	0.15	0.86	0.32	92
2018	0.06	0.08	0.11	0.33	0.34	90
2019	0.05	0.07	0.17	0.44	0.30	94
2020	0.03	0.07	0.08	0.47	0.31	72
2021	0.03	0.03	0.04	0.68	0.25	72

表 2 2017—2021 年检验中医疗质量控制指标汇总(%)

年度(年)	室内质量控制 项目开展率	室内质量控制项目 变异系数不合格率	室间质评 项目参加率	室间质评项目 不合格率	实验室间比对率
2017	100.0	0.0	94.7	0.0	100.0
2018	100.0	3.9	96.5	1.0	100.0
2019	100.0	2.0	90.5	0.5	100.0
2020	100.0	3.5	100.0	0.7	100.0
2021	100.0	1.4	100.0	0.0	100.0

2.3 2017—2021 年检验后医疗质量控制指标汇总
从表 3 可知,全年检验后医疗质量控制指标结果控制都非常满意,具体结果如下:(1)实验室内周转时间中位数在 54~221 min 波动,也远低于控制目标。另外,在 2019 年 8 月份,LIS 系统由惠桥系统更新为东华系统,两个系统对实验室内周转时间中位数统计口径略有差异,因此惠桥系统统计的实验室内周转时间比东华系统统计的时间要长,但趋势是正向下降的。

(2)检验报告错误率在 2020 年为 0.07%,σ 值为 5.3,2021 年下降至 0.03%,σ 值升至 5.5。由于 2017—2019 年该指标未纳入科室质量管理,所以这 3 年无数据。(3)危急值通报率和危急值通报及时率均为 100.00%,σ 值均为 6.0,结果控制满意。(4)满意度调查 2020 年最低,为 94.9%,远高于 92.0%的目标值。

表 3 2017—2021 年检验后医疗质量控制指标汇总

年度(年)	实验室内周转时间中位数(min)	检验报告错误率(%)	危急值通报率(%)	危急值通报及时率(%)	满意度(%)
2017	194.00	—	100.00	100.00	95.0
2018	221.00	—	100.00	100.00	95.0
2019	217.00	—	100.00	100.00	96.6
2020	54.00	0.07	100.00	100.00	94.9
2021 年	60.00	0.03	100.00	100.00	98.1

注:—表示无数据。

3 讨 论

3.1 检验前的医疗质量控制指标 检验前的医疗质量控制指标有标本类型错误率、标本容器错误率、标本采集量错误率、血培养污染率、抗凝标本凝集率和检验前周转时间中位数,主要考核标本运送至检验科前的质量。这些指标虽然不受检验科直接控制,但可通过检验科的培训与宣传教育,提升检验前标本的质量,降低错误率。这个阶段的质量控制指标监测结果提示,6 项指标结果都非常满意,尤其是血培养污染率在全国三级医院调查中也是比较低的^[8]。原因如下:(1)定期与临床举办沟通会。(2)每年对护士进行标本采集培训。(3)向临床发放《检验用户手册》和《标本采集及运送指南》并定期更新。(4)每月向护理部公布检验前的医疗质量控制指标数据。(5)护理部成立“标本采集质量控制小组”,成员由各个临床科室的一名护士组成,负责传达标本采集相关的重要信息,由护理部 1 名人员担任小组组长,负责与检验科沟通。检验科每个月负责统计、汇总上 1 个月检验科标本拒收明细,形成文档发送至组长。经过组长与各个临床科室护理人员沟通后,各科室根据高发、频发问题进行全员讨论与分析、制订相应改进措施、逐步降低人为原因导致的标本被拒收概率。(6)为缩短检验前周转时间中位数,检验科信息负责人与信息科沟通后,解决了标本送检时间节点的问题,增加了“标本转运”时间节点,在护理人员采集标本时要求其更新标本采集时间,送检前再次要求其扫描条码,实现标本运输状态的实时跟进,减少因为信息操作流程失误而导致的检验前周转时间中位数假性增大。护理部也通过加强培训教育,保证工作人员知晓送检流程,以降低检验前周转时间中位数。

3.2 检验中的医疗质量控制指标 检验中的医疗质量控制指标有室内质量控制项目开展率、室内质量控制项目变异系数不合格率、室间质评项目参加率、室间质评项目不合格率和实验室间比对率。这个阶段的质量控制指标监测结果提示,5 项指标都令人满意。尤其是室间质评项目参加率和室间质评项目不合格率,这两项指标也是三级公立医院绩效考核第 13 项室间质量评价指标^[3,9],由国家卫生健康委员会临床检验中心审核提供。上述 5 项指标都令人满意的原因:(1)对工作人员进行业务培训,提升工作人员的业务水平。(2)鼓励工作人员积极参加行业学术会议,加强横向交流,进一步提升其业务水平。(3)配备质量好的试剂与设备。(4)定期对设备进行保养、维护与校准。(5)做好室内质量控制,积极参加国家卫生健康委员会及广东省卫生健康委员会临床检验中心组织实施的室间质量评价计划等工作。

3.3 检验后的医疗质量控制指标 检验后的医疗质

量控制指标有实验室内周转时间中位数、检验报告错误率、危急值通报率、危急值通报及时率和满意度调查。这个阶段的质量控制指标监测结果提示,5 项指标都令人满意。刘继来等^[10]报道,福建中医药大学附属人民医院检验科 2020 年实验室报告错误率为 0.12%,而本科室 2020 年报告错误率为 0.07%,说明本科室该指标控制得当。上述 5 项指标都令人满意的原因:(1)积极参加院内 PDCA 案例大赛^[11],如获得院内三等奖的“减小实验室(内)周转时间中位数”案例和“缩短新冠病毒核酸检测实验室(内)周转时间(中位数)”案例等。(2)加强与临床沟通,确保检验报告无差错^[12]。(3)危急值管理信息化,报告流程规范合理,对危急值的识别时间缩短,因此 2017—2021 年危急值通报率和通报及时率均为 100.00%。(4)每年开展新项目,满足临床需求。积极回答临床提出的问题,热心为患者服务,因此不论是医生、护士还是患者,满意度都非常高,对本科室的服务评价都非常好。

综上所述,检验科在日常工作中,通过对 16 项医疗质量控制指标分析与总结,可以实现对检验全过程的质量监管,发现问题,及时提出改进措施,并监控改进效果,达到持续改进的目的,以便快捷地为临床或患者服务。

参考文献

- [1] 国家卫生计生委办公厅. 国家卫生计生委办公厅关于印发麻醉等 6 个专业质控指标(2015 年版)的通知(国卫办医函〔2015〕252 号)[EB/OL]. (2015-03-31)[2022-05-01]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7657/201504/5fa7461c3d044cb6a93eb6cc6eece087.shtml>.
- [2] 国家卫生计生委. 临床实验室质量指标:WS/T 496-2017[S]. 北京:国家卫生计生委,2017.
- [3] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于加强三级公立医院绩效考核工作的意见(国办发〔2019〕4 号)[EB/OL]. (2019-01-16)[2022-05-01]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-01/30/content_5362266.html.
- [4] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发国家三级公立医院绩效考核操作手册(2022 版)的通知(国卫办医函〔2022〕92 号)[EB/OL]. (2022-03-30)[2022-05-01]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/ylxyjg/202204/d61b7201a56643d1a876e103340e5897.shtml>.
- [5] 国家卫生健康委. 国家卫生健康委关于印发三级医院评审标准(2020 年版)的通知(国卫医发〔2020〕26 号)[EB/OL]. (2020-12-21)[2022-05-01]. http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7657/202012/c46f97f475da4d60_be21641559417aaf.shtml.
- [6] 吴宗勇,张晓煜,万俊杰,等. 临床检验 15 项医疗质量控制指标的监测及应用分析[J]. 检验医学与临床,2021,18(22):3304-3306.
- [7] 谢小娟,李小侠,孙晶晶,等. 应用六西格玛评价陕西省临

- 床检验质量[J]. 中国卫生质量管理, 2019, 26(4): 56-59.
- [8] 张志新, 王薇, 杜雨轩, 等. 2016—2020 年血培养污染率质量指标室间质量评价结果分析[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(2): 147-149.
- [9] 杜雨轩, 王薇, 刘佳丽, 等. 三级公立医院绩效考核第 13 项指标室间质量评价的解读[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(1): 79-82.
- [10] 刘继来, 陈蓉艳, 秦雪君, 等. 实验室检验报告不正确率调查及质量持续改进[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(1): 68-70.
- [11] 钟康颖, 廖娟, 毛志刚, 等. 质量控制指标监测和 PDCA 循环管理对急诊标本持续性质量改进的作用[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(18): 2295-2298.
- [12] 吴宗勇, 张晓煜, 张丽, 等. 检验与临床沟通方式探讨[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(5): 712-714.
- (收稿日期: 2022-04-12 修回日期: 2022-08-20)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.024

血清降钙素原、超敏 C-反应蛋白及白细胞计数检测 对上尿路梗阻性肾积脓的诊断价值*

覃天资¹, 陈启威², 韦文娟³, 孟冬冬¹, 龙毅¹, 黄群^{1△}, 吴计超¹
右江民族医学院附属医院: 1. 泌尿外科; 2. 检验科; 3. 超声科, 广西百色 533000

摘要:目的 探讨血清降钙素原(PCT)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)及白细胞计数(WBC)检测在上尿路梗阻性肾积脓诊断中的价值。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月该院收治的上尿路结石梗阻性肾病患者 121 例, 按其是否进展为肾积脓分成肾积脓组 68 例及非肾积脓组 53 例。检测并比较两组血清 PCT、hs-CRP 及外周血 WBC 水平。同时采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各项指标诊断上尿路梗阻性肾积脓的效能。结果 肾积脓组血清 PCT、hs-CRP 及 WBC 分别为 (3.50 ± 1.03) ng/L、 $17.15(11.01, 25.49)$ mg/L 和 $8.69(7.14, 9.47) \times 10^9$ /L, 均高于非肾积脓组 $[(1.93 \pm 0.61)$ ng/L、 $8.84(2.54, 11.18)$ mg/L 和 $7.40(5.75, 8.80) \times 10^9$ /L], 差异有统计学意义($P < 0.01$)。ROC 曲线分析显示, 血清 PCT、hs-CRP、WBC 诊断上尿路梗阻性肾积脓的曲线下面积(AUC)分别为 0.897(95%CI: 0.842~0.952)、0.791(95%CI: 0.709~0.872)、0.647(95%CI: 0.541~0.753)。血清 PCT 比 hs-CRP 及 WBC 有更高的诊断效能, 当 PCT 的 cut off 值取 2.820 ng/L 时, 其灵敏度和特异度较高, 为 76.5%和 94.3%。但 PCT+hs-CRP+WBC 联合检测时, 其诊断上尿路梗阻性肾积脓 AUC 为 0.945(95%CI: 0.908~0.983), 其诊断效能高于 PCT、hs-CRP 及 WBC 单独检测。结论 血清 PCT、hs-CRP 及 WBC 水平在上尿路梗阻性肾积脓患者中明显升高, 血清 PCT 联合 hs-CRP 及 WBC 检测诊断上尿路梗阻性肾积脓的效能更高。

关键词: 降钙素原; 超敏 C-反应蛋白; 白细胞计数; 上尿路梗阻; 肾积脓

中图法分类号: R446.11+2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)01-0100-04

肾积脓是肾脏出现的严重感染性病变, 多发生于上尿路梗阻合并泌尿系感染时, 如果不能早期诊断并采取经皮肾穿刺活检术或输尿管支架置入术等手段引流脓液, 可能会导致尿源性脓毒血症, 甚至死亡等严重后果^[1]。肾积脓患者会伴有畏寒、发热、腰痛等症状, 通过全身症状、彩超、电子计算机断层扫描(CT)等手段可与单纯肾积水进行区分^[2], 但也有很多患者早期无明显临床表现, 出现症状时已出现肾功能丧失、感染性休克等。寻找早期诊断上尿路梗阻性肾积脓特异度及灵敏度较高的指标具有重大意义。降钙素原(PCT)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞计数(WBC)等指标已被证明是诊断机体感染性疾病可靠的指标, 但这 3 项指标与上尿路梗阻性肾积脓是

否有密切联系, 还需进一步的探讨。对此, 本文对血清 PCT、hs-CRP 及 WBC 进行检测, 研究其在上尿路梗阻性肾积脓中的表达情况, 并比较 3 项指标单独及联合检测诊断上尿路梗阻性肾积脓的灵敏度和特异度, 旨在找到效能较高的指标, 以期对该病的早期诊断、围术期准备提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月本院收治的经泌尿系统 CT 诊断为上尿路结石梗阻性肾病患者 121 例, 行经皮肾穿刺活检术后根据是否进展为肾积脓分为肾积脓组(68 例)及非肾积脓组(53 例, 均为单纯梗阻性肾积水患者)。其中肾积脓组男 29 例、女 39 例, 平均年龄 (46.7 ± 11.35) 岁; 非肾积脓组男

* 基金项目: 2020 年度广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2020KY13014); 右江民族医学院附属医院 2020 年度高层次人才科研项目(Y202011717)。

△ 通信作者, E-mail: huangqundao@163.com。

30 例、女 23 例,平均年龄(45.90±12.16)岁。纳入标准:所有患者均经腹部 CT 确诊为上尿路梗阻,行经皮肾穿刺活检术后明确为肾积脓或单纯梗阻性肾积水,肾积脓患者脓液培养呈阳性。排除标准:(1)合并心肌梗死、脑梗死、恶性肿瘤、慢性阻塞性肺疾病、免疫系统疾病、凝血功能异常等;(2)半年内患有其他感染性疾病;(3)曾使用抗菌药物或糖皮质激素治疗。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意。

1.2 方法 于入院后第 2 天清晨空腹抽取 5 mL 静脉血,经离心后取上清液于-70℃冰箱保存。采用罗氏 E601 全自动电化学发光免疫分析仪测定血清 PCT 水平,采用罗氏 C702 全自动生化分析仪测定 hs-CRP 水平,试剂均为罗氏配套试剂盒。同时检测外周血 WBC,仪器为深圳迈瑞 BC-6900 型全自动血细胞分析仪,试剂为配套试剂。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组

间比较采用独立样本 *t* 检验;偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数或百分率表示,两样本率的比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估各指标对上尿路梗阻性肾积脓的诊断效能,比较曲线下面积(AUC)及 95%置信区间(95%CI)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 WBC、hs-CRP、PCT 水平比较 肾积脓组血清 PCT、hs-CRP 及 WBC 水平均高于非肾积脓组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 各指标诊断上尿路梗阻性肾积脓的效能 ROC 曲线分析显示,PCT 诊断上尿路梗阻性肾积脓的 AUC 均高于 hs-CRP 及 WBC,当 PCT 的 cut off 值取 2.820 ng/L 时,其灵敏度和特异度较高;相比单项指标检测,PCT+hs-CRP+WBC 联合检测效能更高。见表 2、图 1。

表 1 两组 PCT、hs-CRP、WBC 水平比较

组别	<i>n</i>	WBC[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),×10 ⁹ /L]	hs-CRP[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mg/L]	PCT($\bar{x} \pm s$,ng/L)
肾积脓组	68	8.69(7.14,9.47)	17.15(11.01,25.49)	3.50±1.03
非肾积脓组	53	7.40(5.75,8.80)	8.84(2.54,11.18)	1.93±0.61
<i>t/Z</i>		2.764	5.47	10.419
<i>P</i>		0.006	<0.001	<0.001

表 2 各指标诊断上尿路梗阻性肾积脓的效能

指标	AUC	标准误	<i>P</i>	特异度(%)	灵敏度(%)	cut off 值	AUC 的 95%CI	约登指数
WBC	0.647	0.054	0.006	54.7	45.3	6.146×10 ⁹ /L	0.541~0.753	0.379
hs-CRP	0.791	0.041	<0.001	75.0	81.1	11.940 mg/L	0.709~0.872	0.561
PCT	0.897	0.028	<0.001	76.5	94.3	2.820 ng/L	0.842~0.952	0.708
PCT+hs-CRP	0.942	0.020	<0.001	91.2	86.8	—	0.903~0.982	0.780
PCT+hs-CRP+WBC	0.945	0.019	<0.001	83.8	94.3	—	0.908~0.983	0.781

注:—表示无数据。

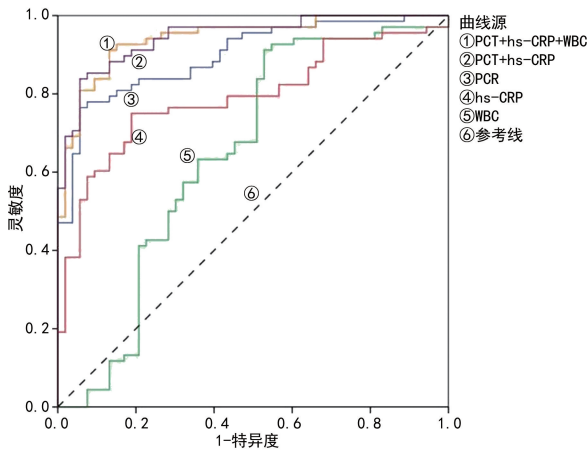


图 1 WBC、hs-CRP、PCT 单项及联合检测诊断上尿路梗阻性肾积脓的 ROC 曲线

3 讨 论

上尿路梗阻性肾积脓如果不及及时解除梗阻,随着集合系统内压力的增高,感染逐渐扩散至肾实质,可导致肾结构破坏及功能丧失,甚至引发致命性的尿源性脓毒症、感染性休克^[3-4]。B 超引导下经皮肾穿刺活检术或经尿道输尿管支架置入术可以有效地引流脓液,有助于控制感染、降低抗菌药物使用强度、缩短抗菌药物使用疗程,为进一步手术治疗提供理想的时机,降低术后并发症的发生率^[5]。该方法也适用于特殊人群如妊娠期女性合并肾积脓的治疗^[6],早期诊断尤为重要。目前诊断上尿路梗阻性肾积脓依赖于临床表现及彩超、CT 等影像学检查,但早期无症状的上尿路梗阻性肾积脓患者与单纯肾积水很难鉴别,延误

诊治会导致不可逆的严重后果^[7-8]。因此,寻找简单而有效的检测手段对早期诊断、治疗上尿路梗阻性肾积脓十分必要。

PCT 在甲状腺素细胞中生成,是评估机体化脓性感染的重要标志物,其灵敏度和特异度较高^[9]。研究发现健康人血清中 PCT 水平较低,当机体合并化脓性感染、大手术、创伤或大面积烧伤时 PCT 可急剧升高,因此 PCT 常用于脓毒血症、下呼吸道感染、腹腔感染等严重感染的评估及抗菌药物治疗判断^[10]。PCT 水平会随着感染程度的加重而升高,当感染控制后又可迅速降低,该过程可能与脂多糖(LPS)的刺激有关,这对感染程度判断及疗效评估有一定的价值^[11]。研究发现,PCT 在急性脓毒症早期即可显著升高^[12]。JOY 等^[13]研究发现,早期诊断脓毒血症时,血清 PCT 比其他感染性指标有更好的诊断效能。CUI 等^[14]研究 PCT 水平与尿源性脓毒症患者预后的关系,发现血清 PCT 水平可以准确预测尿源性脓毒症患者的严重程度和预后,并反映早期尿源性脓毒症患者的疾病状态,高 PCT 水平提示预后较差。

CRP 是血浆中的一种急性时相反应蛋白,当机体受到感染或发生创伤时,肝脏受到炎症因子的刺激后,CRP 被大量释放入血^[15]。hs-CRP 采用了超敏感检测技术提高了检测的灵敏度和准确度,可以准确检测出机体低水平的 CRP 及其变化,是早期检测炎症状态的灵敏指标。有研究发现 hs-CRP 与上尿路化脓性感染关系密切^[16-17],但其反映机体炎症的灵敏度及特异度均不如血清 PCT,因此常需要与其他炎症标志物联合诊断^[18]。窦悦等^[19]研究发现,脓毒症患者血清 PCT、hs-CRP 高表达可能与免疫因素有关,该类患者细胞免疫因子 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平明显低于健康人群。黄志扬等^[20]通过对上尿路结石术后发生脓毒血症的患者进行研究,发现血清 PCT 和 hs-CRP 联合检测对该病的早期诊断有着较高的灵敏度、特异度、准确率。高向林等^[21]也研究发现,联合检测血清 PCT 和 hs-CRP 对诊断术后尿源性脓毒症有一定的价值。在此基础上,本文分析血清 PCT、hs-CRP 及 WBC 联合检测对上尿路梗阻性肾积脓的诊断价值,以期实现正确干预并降低术后风险,从而减少医患纠纷。本研究发现,肾积脓组 PCT、hs-CRP 和 WBC 水平均显著高于非肾积脓组,表明血清 PCT、hs-CRP 及 WBC 的水平变化与上尿路梗阻性肾积脓的发生、发展密切相关。本研究还发现,血清 PCT 诊断上尿路梗阻性肾积脓比 hs-CRP 及 WBC 有更高的效能,三者联合检测的 AUC 更高,说明 PCT 联合 hs-CRP 和 WBC 诊断上尿路梗阻性肾积脓的效能更高,提示血清 PCT、hs-CRP 及 WBC 联合检测对诊断上尿路梗阻性肾积脓有一定的优势,值得临床推广。

综上所述,血清 PCT 联合 hs-CRP 和 WBC 检测

对上尿路梗阻性肾积脓的诊断有良好的效能,有助于区分梗阻性肾积脓与单纯性肾积水。但本研究仍存在一定的不足,研究病例未能进行临床分期及前后对比,因此需要更进一步的研究,为改善患者的临床症状、控制病情进展及减少术后并发症提供更有效的参考依据。

参考文献

- [1] LIANG X, HUANG J, XING M, et al. Risk factors and outcomes of urosepsis in patients with calculous pyonephrosis receiving surgical intervention: a single-center retrospective study[J]. BMC Anesthesiol, 2019, 19(1): 61-68.
- [2] PATODIA M, GOEL A, SINGH V, et al. Are there any predictors of pyonephrosis in patients with renal calculus disease[J]. Urolithiasis, 2016, 45(4): 1-6.
- [3] ZHANG Z, WANG X, CHEN D, et al. Minimally invasive management of acute ureteral obstruction and severe infection caused by upper urinary tract calculi[J]. J Xray Sci Technol, 2020, 28(1): 125-135.
- [4] 曹振龙, 王广建, 邵志强, 等. 经皮肾镜取石术后全身炎症反应综合征相关术前危险因素分析[J]. 山东医药, 2014, 54(17): 74-76.
- [5] KOZYRAKIS D, KRATIRAS Z, SOUKIAS G, et al. Clinical outcome and prognostic factors of sepsis, septic shock and prolonged hospitalization, of patients presented with acute obstructive pyelonephritis[J]. J Endourol, 2020, 34(4): 516-522.
- [6] 黎灿强, 杨毅, 陈志军, 等. 妊娠期输尿管上段结石的微创手术疗效及安全性分析[J/CD]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版), 2018, 12(3): 210-213.
- [7] KAMBOJ M, LOY J L, KORATALA A. Renal ultrasonography: a reliable diagnostic tool for pyonephrosis [J]. Clin Case Rep, 2018, 6(6): 1176-1178.
- [8] YURUK E, TUKEN M, SULEJMAN S, et al. Computerized tomography attenuation values can be used to differentiate hydronephrosis from pyonephrosis [J]. World J Urol, 2016, 35(3): 1-6.
- [9] ASSICOT M, BOHUON C, GENDREL D, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection[J]. Lancet, 1993, 341(8844): 515-518.
- [10] CHEN Z B, CHEN H. Higher incidence of acute respiratory distress syndrome in cardiac surgical patients with elevated serum procalcitonin concentration: a prospective cohort study[J]. Eur J Med Res, 2020, 25(1): 11-17.
- [11] VAN DER DOES Y, LIMPER M, JIE K E, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy in patients with fever in a general emergency department population: a multicentre non-inferiority randomized clinical trial (HiTEMP study) [J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(12): 1282-1289.
- [12] LIU C, QIU Q J. Diagnostic value of PCT, SAA and pre-sepsin in acute sepsis patients[J]. Int J Clin Exp Med, 2020, 13(12): 9607-9613.

- [13] JOY A P, MURALI A B, JOSHI M A, et al. Absolute eosinophil count as a diagnostic and prognostic marker compared to C- reactive protein and Procalcitonin in patients with sepsis[J]. Clin Epidemiol Glob Health, 2020, 8(2):632-636.
- [14] CUI N, YU Z B, CHEN Z, et al. Research on the correlation of serum PCT and plasma GSN levels with the prognosis of urosepsis patients[J]. Pak J Med Sci, 2020, 36(5):1011-1014.
- [15] JORISSEN I. A valuable test in infectious diseases. C-reactive protein gives better guidelines than blood sedimentation [J]. Lkartidningen, 1994, 91(48):4485-4492.
- [16] WITCZAK A, JURAŁOWICZ P, MODZELEWSKI B, et al. C-reactive protein as a marker of postoperative septic complications[J]. Pol Przegl Chir, 2012, 84(2):93-98.
- [17] AGRAWAL P, PANDEY A, SOMPURA S, et al. Role of blood C- reactive protein levels in upper urinary tract infection and lower urinary tract infection in adult patients (>16 years)[J]. J Assoc Physicians India, 2013, 61(7):462-463.
- [18] 张利华, 易婷婷, 徐永君. 细菌感染性肺炎新生儿血清 IL-6 与 PCT 和 hs-CRP 的表达及诊断价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(3):453-457.
- [19] 窦悦, 孙晓旭. 血清 PCT 联合 CRP 检测对脓毒症的诊断价值[J]. 医学综述, 2021, 27(07):1448-1451.
- [20] 黄志扬, 吴文峰, 蔡经爽, 等. 血清降钙素原和超敏 C-反应蛋白对泌尿外科术后尿路感染致脓毒血症的诊断[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(15):2326-2329.
- [21] 高向林, 吴振声, 何宇晖, 等. 降钙素原对经皮肾镜取石术后全身炎症反应综合征早期诊断的价值研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2020, 35(1):14-16.
- (收稿日期:2022-05-28 修回日期:2022-09-08)
- 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.025

康复新液辅助正畸压低治疗对牙周炎患者龈沟液 MMP-2、TIMP-2 水平及预后的影响

朱乐强¹, 赵晓瑞¹, 史锦坤²

1. 河南省灵宝市第二人民医院口腔科, 河南三门峡 472500; 2. 河南省三门峡市中心医院口腔科, 河南三门峡 472000

摘要:目的 研究康复新液辅助正畸压低治疗对牙周炎患者龈沟液基质金属蛋白酶 2(MMP-2)、基质金属蛋白酶抑制因子 2(TIMP-2)水平及预后的影响。方法 选取灵宝市第二人民医院 2019 年 4 月至 2020 年 8 月收治的 118 例牙周炎患者, 采用随机数字表法将其分为常规组和试验组, 每组 59 例。两组均行常规治疗, 常规组在常规治疗基础上采用牙周炎正畸压低治疗, 试验组在常规治疗基础上采用康复新液辅助正畸压低治疗。比较两组临床疗效、治疗前后牙周状态指标、龈沟液炎症因子[超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素(IL)-1、IL-5、IL-1β]水平、龈沟液 MMP-2 和 TIMP-2 水平及复发情况。结果 试验组治疗总有效率(96.61%)高于常规组(83.05%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 两组牙龈附着丧失、牙周探诊深度、探诊出血指数、菌斑指数较治疗前降低, 且试验组各指标低于常规组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 两组龈沟液 IL-1、hs-CRP、IL-1β、IL-5 水平均较治疗前降低, 且试验组各指标低于常规组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后试验组龈沟液 MMP-2 水平低于常规组, TIMP-2 水平高于常规组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后随访 1 年, 试验组复发率(14.29%)低于常规组(38.18%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 康复新液辅助正畸压低治疗牙周炎可改善患者临床症状, 能抑制龈沟液炎症因子表达, 调控 MMP-2、TIMP-2 水平, 降低复发率, 效果显著。

关键词: 康复新液; 正畸压低治疗; 牙周炎; 基质金属蛋白酶 2; 基质金属蛋白酶抑制因子 2

中图法分类号: R781.4

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)01-0103-04

牙周炎是口腔科常见的一种慢性感染性疾病, 多发于中老年人群(>35 岁尤为高发), 与创伤性咬合、牙结石紧密相关, 通常表现为炎症细胞浸润导致牙龈组织呈进行性破坏^[1]。牙周炎具有病程长、发病率高、治疗周期长等特点, 且随着病情持续发展可加重临床症状, 甚至发生牙齿脱落^[2]。目前临床对于严重牙周炎多采用正畸压低治疗, 其可纠正牙齿畸形, 有助于牙龈组织愈合。有研究指出, 基质金属蛋白酶 2

(MMP-2)、基质金属蛋白酶抑制因子 2(TIMP-2)等因子在牙周炎发展过程中起着重要作用, 可抑制牙根吸收, 破坏胶原纤维^[3]。康复新液属于虫体提取物, 具有生肌养阴、通利血脉之功效, 且有研究表明, 康复新液所含蜚蠊提取物可调节机体炎症因子表达, 促进免疫功能恢复^[4]。本研究旨在探讨康复新液联合正畸压低治疗对牙周炎患者龈沟液 MMP-2、TIMP-2 水平及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取灵宝市第二人民医院 2019 年 4 月至 2020 年 8 月收治的 118 例牙周炎患者作为研究对象,根据就诊时间编号,采用随机数字表法将其分为常规组和试验组,每组 59 例。常规组男 37 例,女 22 例;年龄 35~64 岁,平均(47.56±2.54)岁;病程 6~18 个月,平均(13.85±2.14)个月;病情程度:重度 15 例,中度 31 例,轻度 13 例。试验组男 35 例,女 24 例;年龄 35~65 岁,平均(48.17±2.63)岁;病程 7~19 个月,平均(14.13±2.23)个月;病情程度:重度 13 例,中度 32 例,轻度 14 例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过医学伦理委员会审核,所有研究对象均知情同意。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 均符合牙周炎诊断标准^[5];近 3 个月内未服用非甾体类抗炎药物;符合正畸压低治疗适应证;对本研究药物无过敏史;均为牙周炎牙齿压低。

1.2.2 排除标准 口腔内剩余牙齿数量<20 颗;牙龈附着丧失>8 mm;哺乳期、妊娠期女性;侵袭性牙周炎;不配合医护人员开展治疗工作;牙周袋深度>6 mm。

1.3 方法 两组均进行龈上洁治、根面平整、龈下刮治术等常规综合治疗,并嘱咐患者注意口腔卫生。正畸压低治疗前,两组均进行牙周基础维护、治疗,确认无误后即可进行正畸治疗。

1.3.1 常规组 采用正畸压低治疗。正畸压低:采用直丝弓矫治器(50 g<矫治力<150 g),逐步调节正畸压入力量,通过不锈钢圆丝调整散乱的前牙,使其逐渐恢复正确咬合关系。每 4 周复查 1 次。正确咬合关系:应用 T-Scan 数字化咬合分析系统结合咬合印记进行咬合检查。拔除 4 个前磨牙 Angle II 类 1 分类病例的矫治采用上颌中度支抗、下颌弱支抗;拔除 4 个前磨牙 Angle III 类病例的矫治采用上颌弱支抗、下颌中度支抗。

1.3.2 试验组 采用正畸压低+康复新液(湖南科伦制药有限公司,批准文号 Z43020995,规格:100 mL)治疗,正畸压低治疗方法与常规组保持一致,含漱 10 mL 康复新液 5 min,每天 4 次,连续使用 4 周。

1.4 疗效评估标准 治愈:牙龈红肿消退,牙周袋消失,咀嚼功能恢复正常;显效:牙龈红肿显著减轻,牙周袋减小,咀嚼功能明显改善;好转:牙龈红肿减轻,咀嚼功能有所好转,牙周袋变浅;无效:牙龈红肿、牙周袋情况、咀嚼功能无改善甚至加重。总有效率=好转率+显效率+治愈率。

1.5 观察指标 (1)比较两组总有效率。(2)比较两

组牙周状态指标。由同一口腔医生于治疗前后检查两组第 46、16、36、26、11 牙位,计算平均值,统计牙龈附着丧失、探诊出血指数、菌斑指数、牙周探诊深度。(3)比较两组龈沟液炎症因子及 MMP-2、TIMP-2 水平。治疗前后两组均采用 Periopaper 滤纸条采集龈沟液样本,以酶联免疫吸附试验测定白细胞介素(IL)-1、IL-5、IL-1 β 、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、MMP-2、TIMP-2 水平。(4)比较两组复发情况。治疗结束后,均要求患者佩戴保持器 1 年,且随访 1 年,每个月月末电话询问患者复发情况并比较两组复发率。

1.6 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 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,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较 试验组治疗总有效率(96.61%)高于常规组(83.05%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗效果比较[n(%)]						
组别	<i>n</i>	治愈	显效	好转	无效	总有效
试验组	59	27(45.76)	22(37.29)	8(13.56)	2(3.39)	57(96.61)
常规组	59	17(28.81)	19(32.20)	13(22.03)	10(16.95)	49(83.05)
χ^2						5.937
<i>P</i>						0.014

2.2 治疗前后两组牙周状态指标比较 治疗前两组牙龈附着丧失、牙周探诊深度、探诊出血指数、菌斑指数比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组牙龈附着丧失、牙周探诊深度、探诊出血指数、菌斑指数均较治疗前降低,且试验组低于常规组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 治疗前后两组龈沟液炎症因子水平比较 治疗前两组龈沟液 IL-1、hs-CRP、IL-1 β 、IL-5 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组龈沟液 IL-1、hs-CRP、IL-1 β 、IL-5 水平均较治疗前降低,且试验组低于常规组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 治疗前后两组龈沟液 MMP-2、TIMP-2 水平比较 治疗前两组龈沟液 MMP-2、TIMP-2 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后试验组龈沟液 MMP-2 水平低于常规组,TIMP-2 水平高于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 两组复发情况比较 随访 1 年,试验组脱落 3 例,常规组脱落 4 例。试验组复发率(14.29%)低于常规组(38.18%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 2 治疗前后两组牙周状态指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	牙龈附着丧失(mm)		牙周探诊深度(mm)		探诊出血指数		菌斑指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	59	6.85±1.21	4.13±1.45 ^a	4.91±0.86	2.28±0.57 ^a	3.54±0.97	1.37±0.34 ^a	2.92±0.55	1.42±0.34 ^a
常规组	59	6.79±0.50	4.47±0.47 ^a	4.95±0.83	3.17±0.65 ^a	3.58±0.88	1.75±0.41 ^a	2.96±0.61	1.67±0.43 ^a
<i>t</i>		0.645	9.915	0.257	10.477	0.234	5.48	0.374	3.503 ^a
<i>P</i>		0.520	<0.001	0.797	<0.001	0.814	<0.001	0.709	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05。

表 3 治疗前后两组龈沟液炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-1(pg/mL)		hs-CRP(mg/L)		IL-1β(mg/L)		IL-5(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	59	115.21±28.36	43.14±9.71 ^a	1.41±0.31	0.38±0.06 ^a	78.15±11.06	49.26±7.22 ^a	34.23±5.14	18.74±3.65 ^a
常规组	59	118.74±30.62	66.28±8.54 ^a	1.44±0.39	0.57±0.08 ^a	79.36±12.41	60.24±8.13 ^a	35.39±5.57	26.81±4.17 ^a
<i>t</i>		0.649	13.745	0.462	14.594	0.559	7.756	1.175	11.185
<i>P</i>		0.517	<0.001	0.644	<0.001	0.577	<0.001	0.242	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05。

表 4 治疗前后两组龈沟液 MMP-2、TIMP-2 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/μL)

组别	<i>n</i>	MMP-2(ng/μL)		TIMP-2(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	59	357.17±44.58	101.77±26.78 ^a	9.85±1.37	15.79±1.67 ^a
常规组	59	362.82±50.14	172.41±33.81 ^a	10.12±1.40	12.45±1.58 ^a
<i>t</i>		1.333	12.580	1.058	11.159
<i>P</i>		0.184	<0.001	0.292	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05。

表 5 两组复发情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	明显复发	轻度复发	无复发	复发率
试验组	56	0(0.00)	8(14.29)	48(85.71)	8(14.29)
常规组	55	4(7.27)	17(30.91)	34(61.82)	21(38.18)
χ^2					8.209
<i>P</i>					0.004

3 讨 论

牙周炎为齿破坏性疾病,由机体防御功能、细菌侵袭二者之间相互作用引起,通过诱导牙周组织炎性反应,促进致病菌大量繁殖。此外,牙龈表面残留的食物也可促进致病菌繁殖,从而形成恶性循环,进一步扩大炎症范围,不断加重牙周损伤程度^[6]。牙周炎早期症状较为隐匿,易被患者、医生忽视,导致就诊时已发展为中、重度,严重影响患者身心健康^[7]。因此,临床在治疗牙周炎过程中应着重针对炎性反应,减少口腔炎症,这对改善患者口腔环境、预后具有重要意义。

正畸压低治疗可牵引牙齿移动,排齐拥挤牙列,形成良好咬合关系,进而减少食物嵌塞,方便牙齿清

洁,减少口腔内牙菌斑,有效改善牙周状态^[8]。但其对于机体炎症作用甚微。康复新液含有加速组织生长的因子、黏氨酸、多元醇等多种有效成分,可抑制机体炎性反应,促进组织再生、创面修复及快速愈合,有效改善临床症状^[9-10]。本研究结果显示,治疗后试验组总有效率高于常规组,可能与康复新液调节牙周微循环,加速肉芽组织增生,促进新生血管形成,保持牙周膜完整性,提高免疫功能有关。试验组牙龈附着丧失、探诊出血指数、牙周探诊深度、菌斑指数,以及 IL-1、hs-CRP、IL-1β、IL-5 水平均低于常规组。分析认为:康复新液具有抗感染、消肿作用,可提高机体淋巴细胞水平,刺激血清溶菌酶活性,加强巨噬细胞吞噬能力,进而有效清除牙龈表面致病菌;还可减轻牙龈水肿,调节局部血液循环,促进创面愈合,加快修复牙周组织的结构和功能,提高机体免疫力;此外其可作用于炎性反应,促进肉芽组织生长、发育,为清除坏死组织提供有利条件,并参与血管重建,有助于牙周组织恢复。这提示康复新液联合牙周炎正畸压低治疗牙周炎患者效果显著,可减轻临床症状,抑制机体炎性因子表达。秦爱丽等^[11]研究表明,康复新液可显著提高机体对病原体吞噬能力,快速调节血清炎性反应,与本研究结果一致。

有研究表明,基质金属蛋白酶(MMPs)在牙周组织持续受损过程中发挥着重要作用^[12]。牙周组织发生过度炎性反应时,可诱导大量炎症细胞生成 MMPs, MMPs 水平与炎性反应水平呈正相关^[13]。MMP-2 为一种基质溶解素,可促进 MMPs 转化,引起牙周骨质溶解,在机体结缔组织降解过程中起到关键作用,进而加重牙周局部组织炎症;TIMP-2 可选择性抑制 MMP-2,已有相关研究证实, MMP-2/TIMP-2

比例失衡可致使细胞外基质过度降解,导致组织结构损伤,引起牙周炎等疾病^[14]。本研究数据显示,治疗后,试验组复发率、MMP-2 水平低于常规组,TIMP-2 水平高于常规组($P<0.05$),提示二者联用可调控体内 MMP-2、TIMP-2 表达,减少复发风险。

综上所述,康复新液联合正畸压低治疗牙周炎患者疗效确切,可抑制机体炎症反应,调控机体 MMP-2、TIMP-2 水平,改善临床症状,降低复发率。

参考文献

[1] VIVES-SOLER A,CHIMENOS-KÜSTNER E. Effect of probiotics as a complement to non-surgical periodontal therapy in chronic periodontitis:a systematic review[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal,2020,25(2):161-167.

[2] 冯向辉,路瑞芳,张立,等. 机械治疗同期口服抗生素对侵袭性牙周炎龈下菌斑和唾液中牙周致病菌的影响[J]. 中华口腔医学杂志,2020,55(7):475-481.

[3] 孙欣彤,于艳华,李梦佳,等. 清胃散合玉女煎对牙周炎大鼠炎症因子和细胞外基质金属蛋白酶的影响[J]. 中华老年口腔医学杂志,2021,19(5):286-290.

[4] 徐雨生,张俊,杜雯雯,等. 蜚蠊提取部位灌胃给药对异体抗原联合醋酸诱导的大鼠慢性溃疡性结肠炎的作用研究[J]. 中华中医药学刊,2020,38(4):59-63.

[5] 司呈秋. 口腔科疾病临床诊断与治疗[M]. 昆明:云南科技出版社,2010:67-68.

[6] BUNTE K,BEIKLER T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-me-

diated Inflammatory Diseases[J]. Int J Mol Sci,2019,20(14):3394.

[7] 殷冉,赵海礁,李玉超,等. 锥形束 CT 评价伴安氏Ⅱ类错畸形正畸史牙周炎患者牙槽骨缺损特点的研究[J]. 中华口腔医学杂志,2021,56(8):769-776.

[8] 丁雪芳,周彦恒,高雪梅,等. 磨牙压低后牙根吸收的部分危险因素初探:口内对照研究[J]. 中华口腔正畸学杂志,2020,27(4):222-223.

[9] 王丽娜,张莹,刘荣霞,等. 康复新液联合重组人干扰素 α -2b 治疗宫颈炎疗效及对 IL-6、TNF- α 和 VEGF 水平影响[J]. 中华中医药学刊,2020,38(6):186-189.

[10] 宋小勇,陈勇,刘小兰,等. 康复新液对放射性口腔溃疡患者免疫功能和炎症因子水平的影响[J]. 现代药物与临床,2021,36(6):1245-1249.

[11] 秦爱丽,郑蕾,蒋海晓,等. 康复新液治疗复发性口腔溃疡患儿的临床效果研究[J]. 中华全科医学,2020,18(9):1516-1518.

[12] 李琨,张华湘,董素阁,等. 慢性牙周炎牙龈卟啉单胞菌感染与血清 MIF、HMGB-1、MMP-3 及牙周健康状况的相关性[J]. 中华医院感染学杂志,2021,31(1):134-137.

[13] 尹文文,陈仿群,汪佳伟,等. 新生儿肺炎患儿血清心肌酶、C-反应蛋白及基质金属蛋白酶 9 的变化与病情、感染类型的关系[J]. 中国妇幼保健,2020,35(14):2701-2703.

[14] 张洁,应翮. 补肾活血助孕方联合甲硝唑对子宫内膜炎患者治疗效果肿瘤坏死因子及基质金属蛋白酶-2 水平的影响[J]. 中国妇幼保健,2021,36(20):4710-4713.

(收稿日期:2022-04-06 修回日期:2022-10-08)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.026

自酸蚀粘结剂联合复合树脂修复乳牙龋齿的临床效果^{*}

钟 恬,胡道勇

南昌大学附属口腔医院/江西省口腔生物医学重点实验室/江西省口腔疾病
临床医学研究中心,江西南昌 330006

摘 要:**目的** 探讨自酸蚀粘结剂联合复合树脂修复乳牙龋齿的临床效果。**方法** 选择 2020 年 6 月至 2021 年 6 月该院收治的乳牙龋齿患儿 80 例(80 颗龋齿)为研究对象。按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组 40 例(40 颗龋齿)。所有入组患儿均进行复合树脂填充修复,观察组在此基础上使用自酸蚀粘结剂,对照组使用全酸蚀粘结剂。比较两组治疗 1 周后的牙髓敏感度,随访 3、6 个月,比较两组治疗成功率及填充物固位性及操作时间。**结果** 治疗 1 周后,两组患儿牙髓敏感度评分有所降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组 3、6 个月随访的治疗成功率显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗 3、6 个月后,观察组填充物固位性评分显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组操作时间 $[(15.8\pm5.2)\text{min}]$ 显著短于对照组 $[(26.8\pm7.9)\text{min}]$,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 自酸蚀粘结剂联合复合树脂修复乳牙龋齿可降低牙髓敏感度,确保填充物黏合效果,提高填充物固位性。

关键词:自酸蚀粘结剂; 全酸蚀粘结剂; 复合树脂; 乳牙龋齿

中图法分类号:R788+.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)01-0106-03

乳牙龋齿为口腔科日常诊疗中最常见的儿童牙病,多因不健康饮食、不注重口腔卫生引起口腔内细

^{*} 基金项目:江西省卫生和计划生育委员会科技计划项目(20155349)。

菌滋生而发病。乳牙龋齿一般病程较长且进展缓慢,但其发生率极高,约 50% 的学龄期儿童患有乳牙龋齿^[1]。该病初期多在牙釉质出现龋蚀、牙冠龋坏等,随着病程延长出现牙冠色泽与牙面光滑度改变,同时存在牙垢的堆积^[2],后期则出现进食酸、冷、热、甜等食物时牙髓敏感性增高并伴有疼痛、酸痛感^[3]。患儿多为生长发育阶段,如发生乳牙龋齿则对其正常进食产生负面影响,甚至影响牙颌发育,不利于健康成长^[4]。故针对乳牙龋齿需及时进行干预,确保乳牙健康,避免对患儿生长发育造成影响。针对乳牙龋齿患儿,本研究均进行复合树脂修复,并比较自酸蚀粘结剂与全酸蚀粘结剂的临床应用效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 6 月至 2021 年 6 月本院收治的乳牙龋齿患儿 80 例(80 颗龋齿)为研究对象。纳入标准:确诊乳牙龋齿并接受复合树脂充填治疗,临床资料完整,能有效配合随访,年龄 3~8 岁,可自主行动。排除标准:龋坏组织深入牙本质深面者,失访者,不配合治疗者,合并其他类型口腔疾病者,口腔卫生不达标者,急性感染者。按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组 40 例(40 颗龋齿)。观察组男 25 例,女 15 例;年龄 3~8 岁,平均(5.8±2.2)岁;病变部位:磨牙 23 例,切牙 15 例,乳尖牙 2 例。对照组男 24 例,女 16 例;年龄 3~8 岁,平均(5.9±2.1)岁;病变部位:磨牙 22 例,切牙 16 例,乳尖牙 2 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。入组前均与患儿监护人签署入组同意书并申报医院伦理委员会批准。

1.2 方法 所有入组患儿均实施常规干预,如挖匙,低速球钻处理龋齿坏死面,清除龋坏组织后冲洗龋齿至可见正常色泽牙齿为止,制备并清洁龋洞后利用脱脂棉球对龋齿实施隔离处理。观察组使用自酸蚀粘结剂(武汉高登齿科材料有限公司)修复,对牙釉质边缘持续酸蚀 30 s,气枪吹干后再次将自酸蚀粘结剂均匀涂抹于龋洞内,光固化 30 s,随后分层填充复合树脂,并实施分层光照,最后针对填充物进行抛光打磨。对照组使用全酸蚀粘结剂(武汉高登齿科材料有限公司)修复,操作步骤同观察组。操作完成后均嘱患儿保持口腔卫生,避免 1 周内咀嚼过硬食物。

1.3 观察指标 比较两组操作时间、治疗前与治疗 1 周后牙髓敏感度。随访 3、6 个月,记录治疗成功率、填充物固位性情况。

1.4 评定标准 (1)将治疗结果分为成功与失败两种:成功为治疗后患牙表面光滑且未见牙体变色现象,牙髓活力恢复正常,无继发龋,且探针无法进入裂隙中,同时填充体与牙体解剖形态相吻合,冷热试验无异常。以上指标中的两项及以上未达标者记为失败。计算治疗成功率。治疗成功率=成功例数/总例数×100%。(2)牙髓敏感度评定:术后牙髓无任何不

适为 1 分;存在一过性敏感度增加,刺激去除后敏感性消失为 2 分;存在明显牙齿牙髓敏感不适,去除敏感性刺激,如充填物后仍存在敏感度增高表现为 3 分。(3)填充物固位性评定:填充物固位性评分总分为 1~3 分。其中 3 分为治疗后牙齿外形与固定物连续性良好,表面光滑整洁;2 分为填充物表面相对粗糙且存在显著凹凸感,但未见牙本质;1 分为填充物破碎甚至脱落,可见牙本质暴露。

1.5 统计学处理 使用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前及治疗 1 周后牙髓敏感度比较 治疗前两组患儿牙髓敏感度评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 1 周后,两组患儿牙髓敏感度评分均有所降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前及治疗 1 周后牙髓敏感度比较 ($\bar{x}\pm s$,分)					
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 1 周后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	40	2.4±0.5	1.2±0.1	14.884	<0.001
对照组	40	2.5±0.4	1.9±0.2	8.485	<0.001
<i>t</i>		0.988	19.799		
<i>P</i>		0.326	<0.001		

2.2 两组随访 3、6 个月治疗成功率比较 观察组随访 3、6 个月的治疗成功率显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组随访 3、6 个月治疗成功率比较[<i>n</i> (%)]			
组别	<i>n</i>	3 个月	6 个月
观察组	40	39(97.5)	38(95.0)
对照组	40	31(77.5)	29(72.5)
χ^2		5.600	5.878
<i>P</i>		0.018	0.015

2.3 两组治疗 3、6 个月填充物固位性比较 治疗 3、6 个月后,观察组填充物固位性评分显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组治疗 6 个月后的填充物固位性评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗 3、6 个月填充物固位性比较($\bar{x}\pm s$,分)					
组别	<i>n</i>	治疗 3 个月	治疗 6 个月	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	40	2.5±0.2	2.4±0.3	1.754	0.083
对照组	40	2.1±0.3	2.0±0.4	1.265	0.210
<i>t</i>		7.015	5.060		
<i>P</i>		<0.001	<0.001		

2.4 两组操作时间比较 观察组操作时间为 (15.8 ± 5.2) min, 对照组操作时间为 (26.8 ± 7.9) min, 观察组操作时间显著短于对照组, 差异有统计学意义($t=7.423, P<0.05$)。

3 讨论

乳牙龋齿属于口腔科临床工作中最为常见的小儿口腔方面的疾病, 多因饮食不当和未注意口腔卫生所致^[5], 以牙齿损坏为主要表现。乳牙龋齿是一种十分常见的高发龋病, 且其病程相对进展缓慢^[6]。患儿临床表现以牙黑和牙洞为主, 且随着病程的进展, 可造成龋齿对温度、化学、物理刺激等的敏感性增高, 从而影响了患儿的正常进食, 甚至影响其生长发育^[7]。目前针对乳牙龋齿多以复合树脂充填治疗为主, 并在填充前进行酸蚀粘结剂干预, 以提高复合树脂与牙体组织的黏附性^[8]。但不同的酸蚀粘结剂干预后的效果有所差异, 而影响了复合树脂的充填效果^[9]。

针对乳牙龋齿患儿, 本研究均实施复合树脂修复治疗, 其中观察组使用自酸蚀粘结剂, 对照组使用全酸蚀粘结剂, 治疗 1 周后, 两组患儿牙髓敏感度评分均有所降低, 且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。这表明针对乳牙龋齿者使用自酸蚀粘结剂, 能更好地改善牙髓敏感问题。另外, 比较两组随访 6 个月的治疗成功率发现, 观察组 3、6 个月随访时的治疗成功率均显著高于对照组($P<0.05$)。这说明针对乳牙龋齿者使用自酸蚀粘结剂, 能有效提高填充治疗成功率, 确保填充治疗效果。最后, 比较随访 3、6 个月填充物固位性发现, 治疗 3、6 个月后, 观察组填充物固位性评分显著高于对照组($P<0.05$)。这证实针对乳牙龋齿者使用自酸蚀粘结剂, 对确保填充物的固位性有重要价值。

本研究中观察组使用的自酸蚀粘结剂为近年应用于牙科临床的一种新型酸蚀粘结剂, 可有效提升牙体修复效果^[10], 促进牙本质组织的黏合, 并降低牙髓敏感性与边缘微渗漏比率^[11], 其针对实施复合树脂治疗的乳牙龋齿者, 在进行酸蚀处理后, 酸蚀剂可深达牙本质并进行固化, 促进牙本质胶原纤维网与玷污层之间形成混合层^[12], 提高牙本质的黏附效果, 有效提高牙本质的干燥程度^[13], 促进牙本质胶原纤维网的支撑效应, 进而确保黏附效果^[14], 同时还可减少纳米微渗漏比率, 进一步提高黏附效果^[15]。

综上所述, 自酸蚀粘结剂联合复合树脂修复乳牙龋齿可降低牙髓敏感度, 确保填充物黏合效果, 提高

填充物固位性。

参考文献

- [1] 屈博. 新型混合型粘结剂与自酸蚀粘结剂联合复合树脂充填修复乳前牙环状龋的疗效分析[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(7): 102-103.
- [2] 张梦葩, 唐继尧, 刘可. 自酸蚀粘结剂联合复合树脂在乳牙龋病填充修复治疗中的应用效果[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(5): 106-108.
- [3] 宋烨. 全酸蚀粘结剂与自酸蚀粘结剂联合复合树脂修复乳牙龋齿患儿的效果比较[J]. 中国民康医学, 2021, 33(3): 142-144.
- [4] 赵滢彤, 武珊珊, 巴娇娇, 等. 自酸蚀粘结剂与流动树脂对窝沟封闭剂脱落率的影响[J]. 兵团医学, 2020, 18(2): 4-7.
- [5] 王凤欣. 在邻面去釉后应用自酸蚀粘结剂的防龋效果研究[J]. 黑龙江医药, 2020, 33(2): 422-424.
- [6] 荆晓莉. 复合树脂联合全酸蚀粘结剂、自酸蚀粘结剂修复乳牙龋齿的有效性[J]. 临床研究, 2020, 28(4): 105-106.
- [7] 吴奕添, 段昌华, 吴亚球. 自酸蚀粘结剂在正畸邻面去釉后防龋中应用观察[J]. 内蒙古医学杂志, 2020, 52(2): 199-201.
- [8] 邢坦坦, 曹雅清, 贾智. 全酸蚀与自酸蚀结合流动树脂窝沟封闭的疗效观察[J]. 天津医科大学学报, 2020, 26(1): 61-63.
- [9] 莫佳莉. 乳牙龋齿树脂充填过程中酸蚀及黏接方式不同对修复效果的影响[J]. 吉林医学, 2020, 41(1): 155-156.
- [10] 李玥. 用自酸蚀粘结剂联合复合树脂对乳牙龋病进行填充修复治疗的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(16): 99-100.
- [11] 齐乃申, 孙薇薇, 尹昭媛. 两种粘结剂加复合树脂充填修复乳牙龋齿疗效对比研究[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(9): 1069-1070.
- [12] 段昌华, 吴奕添, 梁建娥. 自酸蚀粘结剂在邻面去釉后的防龋效果实验研究[J]. 泰山医学院学报, 2018, 39(9): 1029-1030.
- [13] 王金萍, 边龙霞. 自酸蚀法窝沟封闭术对低龄儿童窝沟封闭剂保留率的影响分析[J]. 卫生职业教育, 2018, 36(13): 156-158.
- [14] 张旭琴. 新型混合型粘结剂与自酸蚀粘结剂联合复合树脂充填修复乳前牙环状龋的疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(45): 168-169.
- [15] 曹白雨. 自酸蚀黏结剂预处理对窝沟封闭效果的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(1): 52-53.

(收稿日期: 2022-02-16 修回日期: 2022-09-11)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.027

lncRNA THRIL 在 ICU 脓毒症患者血清中的表达水平及临床价值

杨志勇,刘维娜[△]

西安国际医学中心医院重症医学科,陕西西安 710100

摘要:**目的** 探讨血清长链非编码 RNA-肿瘤坏死因子相关异种核糖核蛋白(lncRNA THRIL)水平与重症监护室(ICU)脓毒症患者病情严重程度关系。**方法** 采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测该院 ICU 脓毒症患者与健康志愿者血清 lncRNA THRIL 的表达差异;并比较不同临床病理参数脓毒症患者血清 lncRNA THRIL 的表达差异,分析 lncRNA THRIL 表达水平与脓毒症严重程度关系;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 lncRNA THRIL 对脓毒症患者预后的预测价值。**结果** 脓毒症患者血清 lncRNA THRIL 的相对表达量明显高于健康志愿者($t=-13.627, P<0.05$)。lncRNA THRIL 在不同脓毒症严重程度患者及不同急性生理学与慢性健康状况评分 II 判断的不同严重程度患者中表达差异有统计学意义($P<0.05$)。lncRNA THRIL 预测脓毒症预后的曲线下面积为 0.839,灵敏度、特异度分别为 87.8%、81.4%。**结论** lncRNA THRIL 在脓毒症患者血清高表达,并与脓毒症的严重程度有一定关系,可作为脓毒症预后的预测因子。

关键词:脓毒症; 长链非编码 RNA 肿瘤坏死因子相关异种核糖核蛋白; 受试者工作特征曲线

中图分类号:R631

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)01-0109-03

脓毒症是机体对感染的反应失调导致危及生命的器官功能障碍性疾病,通常伴随严重创伤、烧伤、休克和大手术,临床表现为炎症介质大量释放到外周血中,该病是重症监护室(ICU)的常见病^[1]。严重脓毒症或脓毒性休克导致的病死率预计为 28%~50%^[2],其原因之一是脓毒症的临床症状不典型,若根据微生物培养及药敏结果指导临床使用抗菌药物,会延误患者病情,进而增加死亡风险。因此,寻找脓毒症进展的生物标志物对于脓毒症的诊断、治疗及预后至关重要。有多个研究证实长链非编码 RNA(lncRNA)与脓毒症的进程密切相关,其调控机制也有了一些报道^[3-6]。长链非编码 RNA-肿瘤坏死因子相关异种核糖核蛋白(lncRNA THRIL)可通过调控肿瘤坏死因子(TNF- α)的表达及活性而参与炎症反应^[7-8],但其在脓毒症中的作用如何报道较少,故本研究探讨脓毒症患者血清 lncRNA THRIL 的表达情况及其与脓毒症严重程度的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 9 月至 2021 年 9 月在本院 ICU 治疗的脓毒症患者作为试验组。纳入标准:(1)符合 2016 年美国重症医学会与欧洲重症医学会联合发布的《脓毒症的定义与诊断标准》^[9];(2)年龄 ≥ 18 岁, <75 岁。排除标准:(1)年龄 <18 岁者;(2)自身免疫缺陷综合征患者或近半年使用免疫抑制剂者;(3)合并恶性肿瘤者;(4)妊娠期或哺乳期女性;(5)严重肝肾功能障碍者;(6)恶性血液病或血液传染病者。试验组共入组 117 例,其中男 60 例,女 57 例;年龄 29~71 岁,平均(59.29 $\pm$ 12.28)岁;一般脓毒症 33 例,严重脓毒症 46 例,脓毒性休克 38 例;按照急性

生理学与慢性健康状况评分 II(APACHE II 评分),该评分系统包括年龄、格拉斯哥昏迷评分(GCS)、生理指标及有无严重器官系统功能不全及免疫损害等,将患者分为轻度 30 例,中 51 例,重度 36 例。收集同期在本院体检的健康志愿者共 78 例作为对照组。对照组中男 38 例,女 40 例;年龄 28~72 岁,平均(60.31 $\pm$ 10.37)岁。两组受试者年龄($t=1.291, P=0.087$)、性别构成($\chi^2=0.123, P=0.726$)比较,差异无统计学意义,具有可比性。两组受试者均签署知情同意书,且本研究经本院伦理委员批准。

1.2 方法 采集受试者清晨空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 15 min,立即采用 Trizol 试剂(Takara,日本)提取血清总 RNA,通过分光光度计和琼脂糖凝胶电泳检测总 RNA 的水平和纯度,当纯度处于 1.8~2.1 时可进行反转录试验。取 1 μ g 总 RNA 以 Random Primer & Oligo DT 为引物反转录为 cDNA(ribo SCRIPTTM Reverse Transcription kit,广州瑞博生物技术有限公司);采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 lncRNA THRIL 表达,严格按照 SYBR Green PCR 试剂盒(ribo SCRIPTTM lncRNA qRT-PCR Starter Kit,广州瑞博生物技术有限公司)说明书操作。引物序:lncRNA THRIL 上游引物 5'-AACTTCACAGGAACACTACACAAGA-3',下游引物 5'-TAGGCAACA GAGAGCAAGACTTCATC-3';内参为 GAPDH,上游引物 5'-GGCTAGTCGTAGCATCG-3',下游引物 5'-TG-GCATGCCCGATCGATC-3'。扩增程序:95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min,95 $^{\circ}$ C 变性 5 s,60 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,进行 40 个循环,每次试验设置 5 个复孔,反应结

[△] 通信作者,E-mail:654146242@qq.com。

束后采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算 lncRNA THRIL 的相对表达水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理和分析。计量资料均进行正态性检验,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;多组样本均数间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验或 LSD- t 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 lncRNA THRIL 对脓毒症患者预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 试验组 and 对照组 lncRNA THRIL 表达差异 对 lncRNA THRIL 进行正态性检验,两组数据均符合正态性分布($P = 0.200, 0.051$)。试验组患者 lncRNA THRIL 的相对表达量为 2.61 ± 0.82 ,对照组的相对表达量为 1.33 ± 0.47 ,试验组患者 lncRNA THRIL 相对表达量明显高于对照组,差异有统计学意义($t = -13.627, P < 0.05$)。

2.2 lncRNA THRIL 表达水平与脓毒症患者临床病理参数的关系 lncRNA THRIL 表达水平与患者年龄、性别无关($P > 0.05$),lncRNA THRIL 在不同脓毒症严重程度患者及由 APACHE II 评分判断不同严重程度患者中表达水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),脓毒性休克及 APACHE II 评分判断为重度的患者 lncRNA THRIL 表达水平显著升高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同临床病理参数脓毒症患者血清 lncRNA THRIL 表达水平($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	lncRNA THRIL 表达水平	<i>F/t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			1.312	0.167
≤55	58	2.56±0.55		
>55	59	2.67±0.31		
性别			1.032	0.213
男	60	2.55±0.61		
女	57	2.63±0.36		
脓毒症严重程度			15.372	<0.001
一般脓毒症	33	1.94±0.36		
严重脓毒症	46	2.30±0.43 ^a		
脓毒性休克	38	3.56±0.67 ^{ab}		
APACHE II 评分判断严重程度			14.289	<0.001
轻度	30	1.87±0.29		
中度	51	2.43±0.55 [*]		
重度	36	3.39±0.48 ^{* #}		

注:与一般脓毒症相比,^a $P < 0.05$;与严重脓毒症相比,^b $P < 0.05$;与 APACHE II 评分判断轻度相比,^{*} $P < 0.05$,与 APACHE II 评分判断中度相比,[#] $P < 0.05$ 。

2.3 ROC 曲线评估 lncRNA THRIL 对脓毒症患者预后的预测价值 试验组脓毒症患者中共 43 例死亡,74 例生存,采用 ROC 曲线评估 lncRNA THRIL 对脓毒症患者预后的预测价值,结果表明 lncRNA THRIL 可以作为脓毒症患者预后的潜在分子标志物($P < 0.001$)。其预测脓毒症患者预后的曲线下面积(AUC)为 0.839,95%CI 为 0.764~0.915,约登指数为 0.692,灵敏度、特异度分别为 87.8%、81.4%。见图 1。

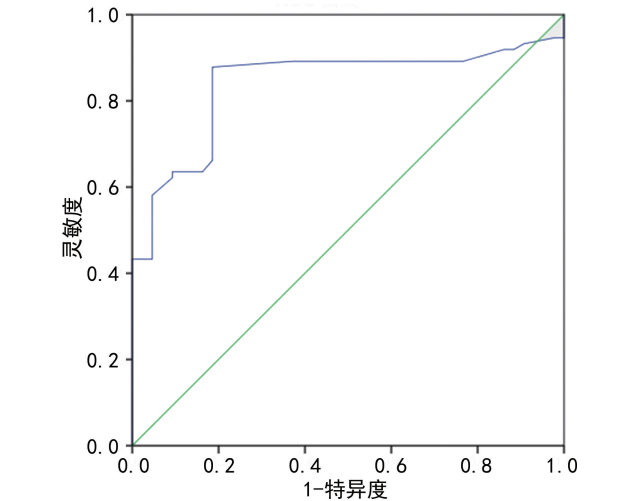


图 1 lncRNA THRIL 预测脓毒症患者预后的 ROC 曲线

3 讨 论

lncRNA 参与机体免疫反应已被越来越多地揭示,其免疫调节作用也已在各种免疫细胞,如单核细胞和树突状细胞中得到证实^[10]。此外,在调节型 T 细胞(Th)1、Th2 和 Th17 的分化过程中,不同的 lncRNA 也表现出不同的作用,这进一步说明了 lncRNA 与炎症反应和炎症因子表达密切相关^[11-12]。lncRNA 在脓毒症中的作用也逐渐被报道,ZHAN 等^[13]通过盲肠结扎和穿刺建立脓毒性脑病大鼠模型,注射 shRNA-LncRNA-5657 治疗大鼠,结果发现治疗后抑制了大鼠海马神经元变性和降低坏死水平,降低了水通道蛋白 4(AQP4)、肝素酶(HPSE)和基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的免疫反应性,并降低了 TNF- α 的水平。这些发现表明,lncRNA-5657 的表达可以显著减轻脓毒性脑病期间的炎症反应,并诱导对该疾病的保护作用。袁超等^[14]探讨了 lncRNA MEG3 在脓毒症患者中的表达情况及意义,结果发现 lncRNA MEG3 在脓毒症患者血浆中高表达,并且其表达水平与脓毒症的严重程度有一定相关性,可以作为脓毒症预后的预测因子。lncRNA 与脓毒症进展的机制包括:作用 miRNA 的“分子海绵”,与 miRNA 形成分子海绵,进一步影响炎症细胞因子 TNF- α 、白细胞介素等的表达^[6,14];或通过细胞信号通路而影响炎症因子水平^[15-16]。

lncRNA THRIL 通过调控 TNF- α 水平参与体内

的炎症反应和免疫应答, XU 等^[17]通过临床试验发现 THRIL 高表达与骨肉瘤组织和血清样本中 TNF- α 水平升高有关。另外 lncRNA THRIL 过表达与心肌细胞损伤和心功能不全有关^[18]。还有研究表明在脓毒症小鼠模型中,抑制 lncRNA THRIL 可减少炎症细胞数量和促炎细胞因子的产生^[19]。本研究探讨 lncRNA THRIL 在脓毒症患者血清中的表达情况,并进一步探讨其与脓毒症严重程度的关系及对脓毒症预后的预测价值。结果显示,与对照组相比, lncRNA THRIL 在脓毒症患者血清高表达,并且其表达水平与脓毒症的严重程度有一定关系。lncRNA THRIL 预测脓毒症患者预后的 AUC 为 0.839,灵敏度、特异度分别为 87.8%、81.4%。以上结果表明 lncRNA THRIL 与脓毒症的严重程度有关,并对脓毒症预后有一定预测价值。该结果与 LIU 等^[20]的结果有一定的一致性,该研究者发现 lncRNA THRIL 在脓毒症患者中表达上调, lncRNA THRIL 的过表达导致 TNF- α 的水平增加是脂多糖(LPS)诱导的炎症反应的增强剂。

综上所述, lncRNA THRIL 表达水平与脓毒症的严重程度有一定关系,并且对于 ICU 脓毒症患者的预后有一定预测价值,可进一步在临床中扩大样本量进行研究,为脓毒症的诊断、治疗和预后提供更多的参考。

参考文献

- [1] 徐巍,陈志冬,唐坎凯,等. lncRNA-HOTAIR 对脓毒症疾病的临床诊断价值[J]. 现代实用医学, 2020, 32(3): 371-372.
- [2] WANG Y, XU Z, YUE D, et al. Linkage of lncRNA CRNDE sponging miR-181a-5p with aggravated inflammation underlying sepsis [J]. Innate Immun, 2019, 26(2):152-161.
- [3] 戴巍,胡世林,钱克俭. 长链非编码 RNA 在脓毒症肺损伤中作用的研究进展[J]. 江西医药, 2019, 54(4): 430-432.
- [4] HUANG Q, HUANG C, LUO Y, et al. Circulating lncRNA NEAT1 correlates with increased risk, elevated severity and unfavorable prognosis in sepsis patients [J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(9): 1659-1663.
- [5] WANG X, LI X L, QIN L J. The lncRNA XIST/miR-150-5p/c-Fos axis regulates sepsis-induced myocardial injury via TXNIP-modulated pyroptosis [J]. Lab Invest, 2021, 101:1118-1129.
- [6] JIANG Z J, ZHANG M Y, FAN Z W, et al. Influence of lncRNA HOTAIR on acute kidney injury in sepsis rats through regulating miR-34a/Bcl-2 pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(8): 3512-3519.
- [7] SAYAD A, HAJIFATHALI A, OMRANI M D, et al. Expression of TNF-and HNRNPL-related immunoregulatory long non-coding RNA (THRIL) in acute myeloid leukemia; is there any correlation [J]. Iran J Allergy Asthm,

- 2018, 17(3): 274-280.
- [8] NAF A, OGS B, EAM C, et al. Diagnostic potential of metastasis-associated-lung-adenocarcinoma-transcript-1 (MALAT-1) and TNF α and hnRNPL related immunoregulatory long non-coding RNA (THRIL) in systemic lupus erythematosus patients; relation to disease activity [J]. Egypt Rheumatol, 2019, 41(3): 197-201.
- [9] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [10] ZHAN Y A, QIU X L, WANG X Z, et al. Reducing LncRNA-5657 expression inhibits the brain inflammatory reaction in septic rats [J]. Neural Regen Res, 2021, 16(7): 1288-1293.
- [11] KÖLLING M, GENSCHEL C, KAUCSAR T, et al. Hypoxia-induced long non-coding RNA Malat1 is dispensable for renal ischemia/reperfusion-injury [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 3438.
- [12] LIAO K, XU J, YANG W, et al. The research progress of LncRNA involved in the regulation of inflammatory diseases [J]. Mol Immunol, 2018, 101: 182-188.
- [13] ZHAN Y A, QIU X L, WANG X Z, et al. Reducing LncRNA-5657 expression inhibits the brain inflammatory reaction in septic rats [J]. Neural Regen Res, 2021, 16(7): 1288-1293.
- [14] 袁超,金娜. lncRNA MEG3 在脓毒症患者血浆中的表达及其临床意义 [J]. 临床检验杂志, 2020, 38(9): 680-683.
- [15] WANG M, WEI J, SHANG F, et al. Down-regulation of lncRNA SNHG5 relieves sepsis-induced acute kidney injury by regulating the miR-374a-3p/TLR4/NF- κ B pathway [J]. J Biochem, 2021, 169(5): 575-583.
- [16] LIU F, HU S, ZHAO N, et al. LncRNA-5657 silencing alleviates sepsis-induced lung injury by suppressing the expression of spinster homology protein 2 [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88: 106875.
- [17] XU B, JIN X, YANG T, et al. Upregulated lncRNA THRIL/TNF- α signals promote cell growth and predict poor clinical outcomes of osteosarcoma [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13(1): 119-129.
- [18] SHENG C, HU F, WU L. Geniposide alleviates hypoxia-induced injury by down-regulation of lncRNA THRIL in rat cardiomyocytes derived H9c2 cells [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 854: 28-38.
- [19] CHEN H, HU X, LI R, et al. LncRNA THRIL aggravates sepsis-induced acute lung injury by regulating miR-424/ROCK2 axis [J]. Mol Immunol, 2020, 126: 111-119.
- [20] LIU T, LIU J, TIAN C, et al. LncRNA THRIL is upregulated in sepsis and sponges miR-19a to upregulate TNF- α in human bronchial epithelial cells [J]. J Inflamm (Lond), 2020, 17(1): 31-37.

运动想象辅助干预对脑卒中肢体功能障碍及肌电图信号的影响

成 莹, 马元超, 陈震宇

上海市普陀区人民医院康复医学科, 上海 200060

摘 要:目的 观察运动想象辅助干预对脑卒中患者肢体功能障碍及肌电图信号的影响, 旨在评定运动想象疗法的作用价值、优势, 为其使用提供参考。方法 随机选取 2020 年 2 月至 2021 年 3 月于该院确诊的急性脑卒中患者 102 例作为研究对象, 按照随机数字表法将其随机分为对照组(51 例)和试验组(51 例)。对照组采取传统康复疗法, 试验组辅以运动想象疗法。观察、比较两组患者患侧肢体运动功能、平衡功能及患肢表面肌电图检测结果。结果 康复治疗前, 两组患者患侧上肢、手和下肢运动功能各等级构成比比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 与康复治疗前比较, 康复治疗后两组患者患侧上肢、手、下肢Ⅲ~Ⅴ级构成比均下降、Ⅵ级构成比升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 康复治疗后, 对照组患者患侧上肢、手、下肢Ⅲ~Ⅴ级构成比高于试验组, 上肢、手和下肢Ⅵ级构成比低于试验组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。与康复治疗前比较, 康复治疗后两组患者患肢三角肌、肱二头肌、肱三头肌、腕伸肌表面肌电积分值(iEMG)、方根振幅(RMS)值均升高, 股四头肌、腓肠肌、胫骨前肌 iEMG 值升高、RMS 值下降, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 康复治疗后, 对照组患者患肢三角肌、肱二头肌、肱三头肌、腕伸肌 iEMG、RMS 值和股四头肌、腓肠肌、胫骨前肌 iEMG 值低于试验组, 股四头肌、腓肠肌、胫骨前肌 RMS 值高于试验组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 运动想象疗法不仅能有效改善脑卒中患者肢体功能障碍, 同时还能提升患肢运动功能, 保证了动作精准性和有效性, 具有一定使用价值及应用前景, 是一种有效的康复疗法。

关键词:运动想象疗法; 脑卒中; 肢体; 表面肌电积分值; 方根振幅; 肌电图
中图法分类号:R493 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)01-0112-04

脑卒中是脑血管意外所致的大脑神经系统急性、局灶性受损而引起的神经功能缺损症候群, 作为一种发病率高、致残率高和病死率高的常见病和多发病, 严重危害患者身心健康、影响患者家庭的生活质量^[1-2]。尤其是脑卒中后所造成的手功能减弱或丧失及步行能力下降等肢体功能障碍所占比例较高, 被视为是严重削弱患者日常生活能力及导致后天残疾的主要病因^[3]。因此, 积极推进脑卒中治疗干预, 对恢复和发挥肢体正常功能等具有重要临床价值。目前在诸多治疗措施中, 临床多注重药物干预以改善受损区域中枢神经功能, 但大量实验及临床观察显示, 卒中后受损神经细胞的修复与再生极为缓慢且进度随着时间的延长而不断减慢, 所以药物干预多侧重急性期且所致的不良反应也限制了药物的长期使用^[4]。近来随着神经解剖学、现代生理学等学科快速发展, 研究发现卒中后受损区域邻近的中枢神经在结构与功能上存在着一定重构能力、修饰能力和代偿能力, 即脑功能的“可塑性”生理特征, 从而可使中枢神经再次主动适应外界环境变化, 重新启动和发挥其正常支配与调节等生理功能^[5-6]。基于脑功能的“可塑性”理论, 康复医学采用相关肌肉与关节的训练模式能够对脑部受损皮质运动区产生一定刺激作用、不断提高其兴奋性且能有效促进感觉运动区皮质功能的重组, 继而使得脑卒中肢体功能障碍患者从中获益^[7]。但目前的运动疗法等传统康复治疗方法多属于被动性训练, 并未真正体现患者主观意识、难以调

动其参与康复训练的主动性, 所以脑功能“可塑性”激发反应大为弱化^[8]。由此, 本研究尝试运用一种新兴的康复技术——运动想象疗法以辅助干预脑卒中肢体功能障碍, 并通过分析其使用效果、肌电图信号变化等评定其作用价值、优势和应用前景, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2020 年 2 月至 2021 年 3 月于本院确诊的急性脑卒中患者 102 例作为研究对象。纳入标准: (1) 脑卒中符合《中国脑血管病诊治指南与共识(2016 年版)》^[9] 诊断标准且经头颅 CT 或 MRI 明确诊断; (2) 均为新发、非进展性脑卒中; (3) 脑卒中后临床表现以单侧肢体功能障碍为主, 简明精神状态量表(MMSE)评分: 文盲 17~<20 分, 小学 20~<24 分, 初中及以上≥24 分; (4) 具备一定运动想象能力, 运动想象问卷(MIQ)评分≥25 分; (5) 患者及家属依从性强且能配合各项检查活动。排除标准: (1) Brunnstrom 分期 1 期(软瘫期)、2 期(联合反应期); (2) 精神心理疾病、失语等; (3) 多发性和大面积脑卒中; (4) 合并骨关节、肌肉及外周神经病变等原因所致的患肢运动、感觉功能障碍及混乱型运动想象; (5) 心、肺、肝、肾功能严重异常。本研究按照随机数字表法将纳入患者随机分为对照组(51 例)和试验组(51 例), 两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究符合医学伦理委员会要求且征得家属同意。

1.2 方法 两组患者根据脑卒中类型, 均采用相应

的内科保守治疗;同时在生命体征稳定后,对照组在康复医师指导下采取传统的康复疗法,包括正确的肢体位置摆放、运动治疗、以功能性电刺激为主的物理治疗、辅助器具治疗、日常生活能力训练等,训练时间

120 分/次、2 次/天,1 个月为 1 个疗程,连续 3 个疗程。试验组在对照组基础上,辅以运动想象疗法,1 次/天,1 个月为 1 个疗程,连续 3 个疗程,具体如下。

表 1 两组患者一般资料均衡性比较(n)

组别	n	性别		年龄		脑卒中类型		病程		肌力分级		文化程度		
		男	女	≤60 岁	>60 岁	脑梗死	脑出血	<7 d	≥7 d	Ⅱ级	Ⅲ级	小学及以下	初中	高中及以上
对照组	51	32	19	22	29	39	12	38	13	16	35	11	19	21
试验组	51	31	20	24	27	38	13	37	14	14	37	12	17	22

1.2.1 准备工作 评估患者认知水平、运动水平和运动想象能力水平,并根据患者肢体功能障碍特点制订运动想象动作及真实动作的视频场景影像。

1.2.2 训练开始前工作 调整患者体位,抑制病理性连带运动;并嘱患者观看真实动作视频影像,由康复治疗师宣讲、剖析、示范相关动作;另外,初次治疗前,由康复治疗师指导患者利用健肢完成想象指导语中的动作模仿练习,协助患者掌握正确运动想象指导语中的动作;再由治疗师给予患肢一定的触觉与本体感觉的刺激,协助患者完成患肢动作,并嘱患者体会将健肢运动模式和感觉转移至患肢运动模式的整个动作流程,继而在脑内形成一个完整且印象深刻的“流程图”。

1.2.3 训练过程 (1)第 1 部分:嘱患者根据视频场景影像中的指导语放松全身肌肉(2 min)。(2)第 2 部分:患者观看 5~10 s 真实动作的视频场景影像后,根据指导语闭眼想象所观看的动作(康复治疗师可给予患肢一定的触觉与本体感觉刺激),5~10 s 后放松 10 s,每个动作重复 5 次,反复循环,完成 20 min 运动想象训练。其中包括①上肢运动想象动作,含有肩关节屈曲、伸展、外展、内收等各个方位的运动,肘关节的屈曲与伸展,前臂旋前旋后、腕关节屈曲背伸,日常生活中与手臂功能紧密联系的动作(例如用患手使用筷子进食、梳子梳头、抓握乒乓球、水杯、打球、搬运重物等);②下肢运动想象动作,含有踝关节背伸跖屈运动、坐站训练、重心转移、步行练习、上下楼梯。(3)第 3 部分:将注意力集中于自己的身体,睁开双眼,放松身心。

1.3 观察指标 观察和比较两组患者康复治疗前后的康复效果,以及患侧肢体运动功能、平衡功能、患肢表面肌电图检测结果。其中患肢表面肌电图检测采

用丹麦 Key-point-4 型肌电图机,通过 1 000 Hz 的采样频率分别检测上肢的三角肌、肱二头肌、肱三头肌、腕伸肌,以及下肢的股四头肌、腓肠肌、胫骨前肌表面肌电积分值(iEMG)、方根振幅(RMS)。

1.4 评定标准^[10] (1)患肢运动功能:参考 Brunnstrom 评定量表进行评定,即将上、下肢和手运动功能分为Ⅰ~Ⅵ级,其中Ⅰ级为弛缓、无随意运动状态,Ⅱ~Ⅴ级提示运动功能日渐取得改观,Ⅵ级为运动基本协调、近似正常。(2)平衡功能:参考 Berg 平衡量表进行评定,即采用软尺、秒表、45 cm 高的椅子和 20 cm 高的踏板分别检测坐至站、无依靠站立、无靠背坐位、站立至坐等 14 个相应动作项目完成效果,每个项目分别予以 0~4 分,总分为 0~56 分,患者平衡功能与该评分具有正相关性;若评分不足 40 分,提示患者存在跌倒风险。

1.5 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *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;等级资料比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者康复治疗前后患肢运动功能比较 康复治疗前,两组患者患侧上肢、手和下肢运动功能各等级构成情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与康复治疗前比较,康复治疗后两组患者患侧上肢、手、下肢Ⅲ~Ⅴ级构成比下降、Ⅵ级构成比升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);康复治疗后,对照组患者患侧上肢、手、下肢Ⅲ~Ⅴ级构成比高于试验组,上肢、手和下肢Ⅵ级构成比低于试验组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者康复治疗前后患肢运动功能比较[n(%)]

组别	n	时间	上肢		手		下肢	
			Ⅲ~Ⅴ级	Ⅵ级	Ⅲ~Ⅴ级	Ⅵ级	Ⅲ~Ⅴ级	Ⅵ级
对照组	51	康复治疗前	47(92.16)	4(7.84)	47(92.16)	4(7.84)	51(100.00)	0(0.00)
		康复治疗后	44(86.27)*#	7(13.73)*#	44(86.27)*#	7(13.73)*#	50(98.04)*#	1(1.96)*#
试验组	51	康复治疗前	47(92.16)	4(7.84)	47(92.16)	4(7.84)	51(100.00)	0(0.00)
		康复治疗后	37(72.55)*	14(27.45)*	39(76.47)*	12(23.53)*	41(80.39)*	10(19.61)*

注:与同组康复治疗前比较,* $P < 0.05$;与试验组康复治疗后比较,# $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者平衡功能比较 康复治疗前,两组患者 Berg 平衡量表评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);康复治疗后,对照组 Berg 平衡量表评分低于试验组,差值少于试验组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者平衡功能比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	康复治疗前	康复治疗后	差值
对照组	51	25.00±4.50	39.80±2.07 ^{*#}	14.80±3.10 [#]
试验组	51	25.40±4.85	46.20±2.44 [*]	20.80±3.84

注:与同组康复治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与试验组康复治疗后、差值分别比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 两组患者患肢表面肌电图检测结果比较 康复

治疗前,两组患者患肢三角肌、肱二头肌、肱三头肌、腕伸肌,以及股四头肌、腓肠肌、胫骨前肌 iEMG、RMS 值分别比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与康复治疗前比较,康复治疗后两组患者患肢三角肌、肱二头肌、肱三头肌、腕伸肌 iEMG、RMS 值均升高,股四头肌、腓肠肌、胫骨前肌 iEMG 值升高、RMS 值下降,差异均有统计学意义($P<0.05$);康复治疗后,对照组患者患肢三角肌、肱二头肌、肱三头肌、腕伸肌 iEMG、RMS 值和股四头肌、腓肠肌、胫骨前肌 iEMG 值低于试验组,股四头肌、腓肠肌、胫骨前肌 RMS 值高于试验组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者患肢表面肌电图检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	三角肌		肱二头肌		肱三头肌	
			iEMG(mV/s)	RMS(μ V)	iEMG(mV/s)	RMS(μ V)	iEMG(mV/s)	RMS(μ V)
对照组	51	康复治疗前	60.20±5.50	16.33±3.50	36.00±3.10	10.70±2.30	12.05±2.70	9.30±2.20
		康复治疗后	76.00±5.60 ^{*#}	28.10±3.70 ^{*#}	51.00±2.78 ^{*#}	24.00±2.88 ^{*#}	25.40±3.10 ^{*#}	23.50±2.90 ^{*#}
试验组	51	康复治疗前	60.70±4.60	16.30±4.02	38.00±2.87	10.20±2.90	11.00±2.50	9.05±2.30
		康复治疗后	85.40±4.00 [*]	35.20±4.86 [*]	60.00±2.60 [*]	33.00±5.60 [*]	32.00±3.90 [*]	28.80±3.95 [*]

组别	<i>n</i>	时间	腕伸肌		股四头肌	
			iEMG(mV/s)	RMS(μ V)	iEMG(mV/s)	RMS(μ V)
对照组	51	康复治疗前	13.80±2.70	7.85±1.80	0.05±0.01	8.66±0.87
		康复治疗后	29.50±3.40 ^{*#}	16.65±2.47 ^{*#}	0.08±0.02 ^{*#}	5.75±0.50 ^{*#}
试验组	51	康复治疗前	15.00±2.84	8.00±1.40	0.05±0.01	8.64±0.82
		康复治疗后	38.00±3.50 [*]	26.60±2.90 [*]	0.10±0.03 [*]	4.27±0.43 [*]

组别	<i>n</i>	时间	腓肠肌		胫骨前肌	
			iEMG(mV/s)	RMS(μ V)	iEMG(mV/s)	RMS(μ V)
对照组	51	康复治疗前	0.02±0.01	12.43±1.40	0.04±0.02	7.80±0.76
		康复治疗后	0.06±0.02 ^{*#}	8.36±0.74 ^{*#}	0.07±0.03 ^{*#}	5.50±0.49 ^{*#}
试验组	51	康复治疗前	0.03±0.01	12.40±0.80	0.04±0.01	7.78±0.79
		康复治疗后	0.10±0.02 [*]	6.54±0.68 [*]	0.11±0.02 [*]	4.08±0.37 [*]

注:与同组康复治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与试验组康复治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

3 讨 论

研究显示,脑卒中患者肢体功能障碍的发生与脑神经功能损伤而难以激活脑神经冲动或神经传导通路异常等机制密切相关,最终导致高位中枢无法调控运动神经元而引起相应肢体功能障碍。因此,重修或重建脑卒中患者受损的神经传导通路、激活休眠的突触、活化受影响的运动网络系统以建立新的运动模式适应新环境、实现功能重组是改善脑卒中患者肢体功能障碍的主要康复原则和思路^[11-12]。

运动想象疗法属于一种心理意象概念,即无明显肌肉运动的特定运动行为心理想象^[13],是感觉器官虽未能受到相应刺激,但在中枢神经系统参与下反复进行某一记忆动作行为的运动想象与模拟演练(不存在实际具体发生的肢体活动)而所诱发的一种类似感受

器官受到刺激而发生的相应关联反应^[14-15]。虽然运动想象并无实际身体运动输出,但在想象期间,清晰、规范的想象动作能够激发并自主调节大脑运动区域网络,促进脑皮质活动、增强神经系统敏感性与兴奋性,激活相关神经肌肉活动,有助于不断修复、重建、活化与肢体功能相关的神经传导通路,继而重启与肢体功能有关肌肉的记忆,达到改善运动功能的目的^[16-17]。

本研究根据脑功能“可塑性”理论及运动想象疗法作用机制^[18],将运动想象疗法运用于脑卒中患者肢体功能障碍辅助治疗中且进一步引入主观评定(Brunnstrom 评定量表、Berg 平衡量表)和客观定量评定方法(表面肌电图)分析脑卒中患者肢体功能障碍康复结局。其中主观评定结果显示,运动想象疗法

能有效改善患者上肢、手及下肢运动功能,尤其是“手”的拿捏、抓握、控制等技能活动、精细运动的恢复对促进患者生活质量的提升起到了积极推动效应;同时患者平衡障碍的纠正,极大避免了跌倒的发生,降低了二次损伤概率。研究显示,RMS 指肌肉放电的有效值,其大小变化取决于肌电幅值的变化,往往用来描述数据静态特征,反映的是在一定时间内肌肉放电的平均水平,局部肌肉运动单位动员或者募集程度。因此,本研究采用表面肌电图对肌肉活动内容予以客观量化评定。结果显示,传统的康复方法和运动想象疗法均能对三角肌、肱二头肌、肱三头肌、腕伸肌和股四头肌、腓肠肌、胫骨前肌 iEMG、RMS 产生一定的影响,但运动想象疗法对患肢肌力、肌张力的改善远远优于传统康复方法,再次印证了主观评定结果的可靠性及运动想象疗法应用的可行性。

作为一种与传统康复方法存在一定差异的康复方式,运动想象疗法是以患者为中心的主动康复模式,而传统康复方法则是以康复治疗师治疗为主的被动康复,因此运动想象疗法能够真正调动患者主观参与意愿,使其全身心投入康复过程,脑部受损神经可塑性激活程度相对较高,更利于神经传导通路修复、重建和新的运动模式建立与功能重组等。另外,运动想象疗法不局限于脑卒中各个病理变化时期特殊要求,也不受地点、时间、设备与人员限制,因此更易于患者接受并长期治疗。尽管运动想象疗法效果显著,但在实施操作过程中,指导语内容是整个治疗方案的关键且会因康复治疗目标不同而存在巨大差异,由此,根据脑卒中患者病情并结合患者个体特点,制订和规范指导语有利于促进运动想象疗法干预效果的提升。

综上所述,运动想象疗法不仅能有效改善脑卒中患者肢体功能障碍,同时还能提升患肢运动功能,保证了动作精准性和有效性,因此具有一定的使用价值,可作为一种有效的康复疗法推广使用。

参考文献

- [1] 孙海欣,王文志. 中国 60 万人群脑血管病流行病学抽样调查报告[J]. 中国现代神经疾病杂志,2018,18(2):83-88.
- [2] GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators,FEIGIN V L, NGUYEN G, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke,1990 and 2016[J]. N Engl J Med,2018,379(25):2429-2437.
- [3] RAJSIC S,GOTHE H,BORBA H H, et al. Economic burden of stroke:a systematic review on post-stroke care[J]. Eur J Health Econ,2019,20(1):107-134.
- [4] 刘维红,刘涛. 脑卒中后痉挛性瘫痪康复治疗进展[J]. 神经病学与神经康复学杂志,2019,15(1):61-66.
- [5] 蔡春娥,余向阳,田丽. 早期神经康复训练在急性脑梗死患者脑功能重塑中的应用效果分析[J]. 四川解剖学杂志,2020,28(1):146-147.
- [6] 蔡丹娟,曾庆,何龙龙,等. 虚拟现实技术在卒中后偏瘫上肢康复中的应用及机制研究[J]. 中国组织工程研究,2020,24(32):5228-5235.
- [7] 赵光标,黄妹,李金燕. 综合康复训练对脑卒中患者恢复期认知功能、运动功能及日常生活活动能力的影响[J]. 泰山医学院学报,2019,40(1):24-27.
- [8] 任毅,高俊丽. 现代康复治疗技术在脑卒中患者步行功能障碍中的应用进展[J]. 医学综述,2019,25(15):3059-3064.
- [9] 中华医学会神经病学分会. 中国脑血管病诊治指南与共识(2016 年版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2017:112-114.
- [10] 王玉龙. 康复治疗评定学[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:113-115.
- [11] 任惠明,郭旭,徐敏,等. 功能性电刺激结合肌电生物反馈疗法对脑卒中偏瘫患者下肢功能恢复的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2018,40(6):421-423.
- [12] 赖淑珍,耿文东,洗佩玲. 下肢导向性训练联合常规康复训练对脑卒中合并偏瘫患者表面肌电图的影响[J]. 中国实用医药,2021,16(4):193-195.
- [13] 侯莹,高琳,陈苗苗. 等. 基于运动想象的手部机器人辅助训练对脑卒中患者上肢运动功能的疗效[J]. 中国康复理论与实践,2019,25(1):81-85.
- [14] 蒋玉燕,郭良堂. 运动想象疗法联合西药、康复训练对脑卒中偏瘫患者平衡功能、表面肌电图的影响[J]. 中国医药导报,2018,39(5):964-966.
- [15] 葛磊,张利泰,赵姿茗,等. “运动想象疗法”在脑卒中分期康复中的研究进展[J]. 按摩与康复医学,2021,12(18):37-42.
- [16] 许敏鹏,魏泽. 基于脑卒中后运动康复领域的运动想象的研究[J]. 生物医学工程学杂志,2020,37(1):169-173.
- [17] 李蕊,魏鲁刚,张萍,等. 体感模拟训练系统结合运动想象治疗对脑卒中患者偏瘫上肢功能的作用[J]. 中国老年学杂志,2020,40(2):260-263.
- [18] 王珍珍,江钢辉,周斌. 康复技术在脑卒中康复治疗中的应用评述[J]. 新中医,2018,50(2):145-150.

(收稿日期:2022-03-11 修回日期:2022-08-25)

3 725 株大肠埃希菌耐药性变迁与抗菌药物使用频度的相关性分析

叶晓莉¹, 涂经楷², 黄长武¹, 李 峥³, 张茹芳¹, 胡小芳¹, 蒋洪彦^{1△}
重庆市第五人民医院:1. 检验科;2. 普外科;3. 药剂科, 重庆 400042

摘要:目的 探讨大肠埃希菌耐药性与抗菌药物用药频度(DDDs)的相关性,为临床合理使用抗菌药物提供科学依据。方法 回顾性分析该院 2017 年 1 月至 2021 年 12 月临床分离的 3 725 株大肠埃希菌的耐药性,采用限定日剂量(DDD)法计算常用抗菌药物的 DDDs,用医院的 HIS 信息系统统计 DDDs,根据当年的临床药敏试验结果分析二者之间的相关性。结果 大肠埃希菌对多种抗菌药物的耐药性较高,对头孢他啶、左氧氟沙星、亚胺培南、美罗培南的耐药率总体呈上升趋势。大肠埃希菌的耐药率与抗菌药物的使用频度存在一定的相关性,其中:头孢哌酮/舒巴坦的 DDDs 与耐药率呈高度正相关($r=0.814, P<0.05$),哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南的 DDDs 与耐药率呈高度负相关($r=-0.881, -0.960, P<0.05$),阿米卡星的 DDDs 与耐药率呈中度相关($r=0.641, P<0.05$),氨苄西林、头孢唑林、头孢吡肟、亚胺培南的 DDDs 与耐药率呈低度相关($r=0.369, 0.486, -0.315, 0.435, P<0.05$)。左氧氟沙星、庆大霉素、头孢曲松、头孢他啶的 DDDs 与耐药率无线性相关性($r=0.018, 0.016, 0.442, 0.573, P>0.05$)。结论 大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药性较高,临床大部分常用抗菌药物的 DDDs 和细菌耐药率之间存在一定的相关性。

关键词:大肠埃希菌; 耐药性; 用药频度; 相关性分析

中图法分类号:R378.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)01-0116-04

大肠埃希菌是人体肠道正常菌群,也是临床上最常见的机会致病菌,可导致血流感染和尿路感染^[1]。随着抗菌药物的广泛使用,多重耐药的大肠埃希菌检出率呈上升趋势,特别是产超广谱 β -内酰胺酶(ES-BLs)大肠埃希菌和耐碳青霉烯酶大肠埃希菌(CRE)^[2]。CRE 引起的感染病程进展快、并发症发生率和病死率高^[3-4]。针对其引起的感染,临床上主要应用的抗菌药物有广谱 β -内酰胺类、喹诺酮类及碳青霉烯类。由于抗菌药物的大量应用,抗菌药物选择压力不断增加,临床出现越来越多的多重耐药大肠埃希菌,部分地区分离率达 65%,对亚胺培南耐药率为 32.5%^[5]。由于各地区、各医院使用的抗菌药物不完全相同,抗菌药物选择压力亦不同。因此分析本院抗菌药物的用药频度(DDDs)与大肠埃希菌耐药性的关系显得十分重要,这对临床控制其感染及医院感染管理有非常重要的意义。本研究对本院 2017 年 1 月至 2021 年 12 月抗菌药物 DDDs 与大肠埃希菌耐药性的相关性进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2017 年 1 月至 2021 年 12 月临床分离的 3 725 株大肠埃希菌,标本主要为本院门诊及住院患者送检的胸腔积液、腹水、血液、胆汁、尿液、痰液等标本。细菌鉴定和药敏试验采用法国梅里埃公司的 VITEK2 Compact 鉴定系统。每月每批次革兰阴性菌用嗜麦芽窄食假单胞菌 ATCC17666、产酸克雷伯菌 ATCC700323,药敏卡用大肠埃希菌

ATCC25922 进行室内质控,标准菌株均购自重庆市临床检验中心。

1.2 方法 抗菌药物用药情况通过医院方联信息系统药房管理程序和 HIS 系统,自动汇总 2017 年 1 月至 2021 年 12 月常用抗菌药物的用量,根据《临床用药须知》《中华人民共和国药典》(2010 年版)推荐的剂量,确定成人日剂量(DDD),将抗菌药物的消耗量除 DDD 值即得 DDDs 值。

1.3 统计学处理 采用北京方联的细菌统计软件及 WHONET5.6 收集和处理数据,采用 SPSS26.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以例数或百分率表示,相关性分析采用 Pearson 相关。 $0 \leq |r| < 0.3$ 表示基本不相关, $0.3 \leq |r| < 0.5$ 表示低度相关, $0.5 \leq |r| < 0.8$ 表示中度相关, $|r| \geq 0.8$ 表示高度相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 菌株分布 标本来源及构成情况:2017 年 1 月至 2021 年 12 月本院临床共分离出 3 725 株大肠埃希菌。该菌占病原菌的 21.0%,每年的分离率均居病原菌第 1 位。菌株数量由高到低依次为尿液 1 301 株(35.0%)、腹水 768 株(20.6%)、痰液 717 株(19.2%)、脓液 364 株(9.8%)、血液 273 株(7.3%)、其他标本 162 株(4.3%)、胆汁 122 株(3.2%)、胸腔积液 18 株(0.5%)。见表 1。

2.2 3 725 株大肠埃希菌的耐药性分析 从大肠埃希菌的耐药率分析发现:对头孢他啶、左氧氟沙星、亚

△ 通信作者, E-mail:26788667@qq.com。

胺培南、美罗培南的耐药率总体上呈逐年升高趋势，对氨苄西林、头孢曲松、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、庆大霉素、阿米卡星的耐药率无显著改变，对氨苄西林/舒巴坦、头孢唑林、头孢替坦、氨曲南的耐药率总体上呈逐年下降趋势。见表 2。

表 1 3 725 株大肠埃希菌的标本分布情况[n(%)]						
标本类型	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年	合计
尿液	214(31.8)	272(34.5)	267(33.2)	264(38.2)	284(36.7)	1 301(35.0)
痰液	134(19.9)	169(21.5)	170(21.1)	105(15.2)	139(18.0)	717(19.2)
腹水	122(18.2)	124(15.8)	172(21.4)	157(22.8)	193(25.0)	768(20.6)
脓液	83(12.4)	79(10.0)	70(8.7)	76(11.0)	56(7.2)	364(9.8)
血液	55(8.2)	58(7.4)	42(5.2)	60(8.7)	58(7.5)	273(7.3)
胆汁	22(3.4)	30(3.8)	28(3.5)	17(2.5)	25(3.3)	122(3.3)
胸腔积液	6(0.9)	8(1.0)	2(0.2)	0(0.0)	2(0.3)	18(0.5)
其他	35(5.2)	47(6.0)	53(6.7)	11(1.6)	16(2.0)	162(4.3)
合计	671(100.0)	787(100.0)	804(100.0)	690(100.0)	773(100.0)	3 725(100.0)

表 2 3 725 株大肠埃希菌对常用抗菌药物的耐药率分析(%)					
抗菌药物	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年
氨苄西林	82.1	81.6	79.3	82.9	80.0
氨苄西林/舒巴坦	56.3	48.6	46.5	52.1	45.5
头孢替坦	3.2	2.6	2.3	1.7	1.6
氨曲南	26.1	28.7	24.7	24.0	23.1
头孢唑林	58.4	53.6	54.0	56.6	45.5
头孢曲松	46.0	42.9	42.9	50.0	42.0
左氧氟沙星	36.1	39.3	40.5	44.3	46.7
庆大霉素	36.1	32.0	31.7	32.8	30.0
头孢他啶	15.2	17.4	17.6	19.6	19.0
头孢吡肟	13.3	12.9	12.2	12.9	11.7
哌拉西林/他唑巴坦	2.7	3.1	4.2	5.0	1.2
头孢哌酮/舒巴坦	3.4	2.1	1.4	1.6	2.0
阿米卡星	1.8	1.0	0.7	1.6	0.7
亚胺培南	0.0	0.4	0.5	0.6	0.7
美罗培南	0.0	0.1	0.2	0.8	0.9
厄他培南	0.2	0.4	0.3	0.7	0.8

2.3 ESBLs 阳性和 ESBLs 阴性大肠埃希菌对常见抗菌药物的耐药率比较 3 572 株菌株中 ESBLs 阳性有 1 663 株(46.5%),ESBLs 阴性菌株对大部分抗菌药物的耐药率显著低于产 ESBLs 菌株。见表 3。

表 3 ESBL 阳性和 ESBL 阴性大肠埃希菌对常见抗菌药物的耐药率比较(%)				
抗菌药物	大肠埃希菌			
	ESBLs 阳性(n=1 663)		ESBLs 阴性(n=1 909)	
	R	S	R	S
氨苄西林	97.6	2.1	67.8	28.0
头孢唑林	95.4	4.6	19.0	80.8
头孢曲松	93.3	6.0	5.9	93.8
左氧氟沙星	64.2	32.5	22.9	74.8
环丙沙星	67.9	30.4	25.4	73.4

续表 3 ESBL 阳性和 ESBL 阴性大肠埃希菌对常见抗菌药物的耐药率比较(%)				
抗菌药物	大肠埃希菌			
	ESBLs 阳性(n=1 663)		ESBLs 阴性(n=1 909)	
	R	S	R	S
庆大霉素	40.2	58.5	25.7	73.6
妥布霉素	13.1	68.1	2.6	73.8
头孢他啶	33.9	63.5	5.0	94.5
头孢吡肟	24.1	75.0	2.4	97.6
哌拉西林/他唑巴坦	1.1	97.1	2.2	96.2
头孢哌酮/舒巴坦	1.1	98.5	0.0	100.0
阿米卡星	1.4	98.1	0.7	99.2
亚胺培南	0.5	98.5	1.1	98.2
美罗培南	1.1	98.8	0.2	99.6
厄他培南	0.7	99.0	0.7	99.1
氨曲南	54.5	44.1	3.9	95.9
复方磺胺甲噁唑	62.5	37.5	40.9	69.1

注：R 为耐药,S 为敏感。

2.4 抗菌药物的 DDDs 分析 抗菌药物的 DDDs 总体呈上升趋势的有:头孢曲松、头孢他啶;抗菌药物的 DDDs 总体呈下降趋势的有:氨苄西林、头孢唑林、左氧氟沙星、庆大霉素、阿米卡星、亚胺培南、美罗培南。见表 4。

表 4 抗菌药物的 DDDs 分析					
抗菌药物	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年
氨苄西林	780.0	552.0	384.0	299.5	250.0
头孢唑林	8 618.6	6 069.2	5 652.7	1 878.9	1 483.8
头孢曲松	599.0	2 283.0	3 663.0	11 141.5	6 641.0
左氧氟沙星	9 062.2	7 914.6	7 463.2	7 459.2	5 765.8
庆大霉素	73.0	65.4	14.3	10.3	0.0
头孢他啶	25.6	36.7	135.2	543.5	1 064.2
头孢吡肟	922.0	621.5	2 011.5	981.5	841.5
头孢哌酮/舒巴坦	1 359.5	898.2	900.7	442.7	913.7
哌拉西林/他唑巴坦	8 074.0	951.3	7 917.3	7 769.0	7 985.7

续表 4 抗菌药物的 DDDs 分析					
抗菌药物	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年
阿米卡星	415.4	237.0	125.2	113.8	100.6
亚胺培南	270.7	209.0	206.6	191.2	118.7
美罗培南	2 986.2	2 890.0	2 571.7	2 388.2	1 763.7

2.5 DDDs 与耐药率的相关性 头孢哌酮/舒巴坦的

表 5 大肠埃希菌对抗菌药物的耐药率与相应抗菌药物 DDDs 的相关性												
项目	氨苄西林	头孢唑林	头孢曲松	左氧氟沙星	庆大霉素	头孢他啶	头孢吡肟	头孢哌酮/舒巴坦	哌拉西林/他唑巴坦	阿米卡星	亚胺培南	美罗培南
<i>r</i>	0.369	0.486	0.442	0.018	0.016	0.573	-0.315	0.814	-0.881	0.641	0.435	-0.960
<i>P</i>	<0.001	0.003	0.098	0.061	0.115	0.194	0.002	<0.001	0.019	0.010	0.025	<0.001

3 讨 论

经剔除重复菌株后,2017 年 1 月至 2021 年 12 月本院共分离出 3 725 株大肠埃希菌,占病原菌的 21.0%,每年的分离率均居病原菌第 1 位。大肠埃希菌是临床常见的条件病原菌^[6],可引起人体多部位、多器官感染。全国细菌耐药监测网数据显示:大肠埃希菌是临床分离最多的革兰阴性菌株,检出率为 28.5%;菌株来源多见于痰液、尿液、血液,检出率分别为 41.5%、19.1%、9.1%^[7]。本院 2017—2018 年分离的大肠埃希菌主要标本来源为尿液和痰液,这与文献[8-9]报道一致,与文献[10-11]的报道有一定区别;其次为腹水、脓液和血液。2019—2021 年腹水的构成比有所升高,位于第 2 位。本研究显示,2017—2021 年本院共分离出 3 725 株大肠埃希菌,尿液每年构成比持续在 30.0%以上,高于全国细菌耐药监测网的统计^[7,12],原因可能为本院泌尿科和肾内科患者多,送检标本数量多,尿液标本易于留取等。

3 725 株大肠埃希菌对大多数抗菌药物,如头孢他啶、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、阿米卡星、亚胺培南、美罗培南较为敏感,敏感率为 80.0%~100.0%,高于文献[12-13]的报道。对头孢唑林、头孢曲松、左氧氟沙星耐药率较高,为 36.0%~59.0%,低于文献[14-15]的报道。全国细菌耐药监测网显示,2018—2020 年大肠埃希菌对第 3 代头孢菌素的耐药率全国分别为 53.0%、51.9%、51.6%(平均 52.1%),重庆分别为 47.5%、47.5%、48.1%(平均 47.7%),5 年中,本院头孢曲松的耐药率平均为 44.8%(由表 2 数据计算,下同),低于全国和重庆平均水平。2018—2020 年大肠埃希菌对喹诺酮类抗菌药物的耐药率全国分别为 50.8%、50.6%、50.7%(平均 50.7%),重庆分别为 42.9%、43.6%、44.5%(平均 43.6%),5 年中本院大肠埃希菌对左氧氟沙星耐药率平均为 41.4%,低于全国和重庆平均水平。2018—2020 年大肠埃希菌对碳青霉烯

类抗菌药物的耐药率呈高度正相关($P<0.05$),哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南的 DDDs 与耐药率呈高度负相关($P<0.05$),阿米卡星的 DDDs 与耐药率呈中度正相关($P<0.05$),氨苄西林、头孢唑林、头孢吡肟、亚胺培南的 DDDs 与耐药率呈低度相关($P<0.05$)。左氧氟沙星、庆大霉素、头孢曲松、头孢他啶的 DDDs 与耐药率无线性相关性($P>0.05$)。见表 5。

类抗菌药物的耐药率全国分别为 1.5%、1.7%、1.6%,重庆分别为 1.2%、1.1%、1.1%,5 年中,本院大肠埃希菌对亚胺培南、美罗培南的耐药率平均为 0.48%、0.30%,低于全国和重庆平均水平。

表 3 的药敏试验结果显示,ESBLs 阳性和 ESBLs 阴性大肠埃希菌对抗菌药物的耐药性具有明显差异,ESBLs 阳性菌株的耐药情况较严重。除了哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、厄他培南外,ESBLs 阳性菌株的耐药率均高于 ESBLs 阴性菌株,对氨苄西林、头孢唑林、头孢曲松等多种抗菌药物的耐药率 $>90.0\%$,对左氧氟沙星、环丙沙星的耐药率 $>60.0\%$ 。ESBLs 是由广谱 β -内酰胺酶经过 1~4 个基因位点发生突变而形成的,其会对 β -内酰胺类抗菌药中的 β -内酰胺环进行水解,造成 β -内酰胺环灭活。ESBLs 是导致大肠埃希菌产生耐药性的主要因素^[16-17]。相关研究表明,产 ESBLs 的大肠埃希菌对 β -内酰胺类抗菌药物广泛耐药,并且耐药质粒上通常携带有氨基糖苷类、喹诺酮类、磺胺类等多种抗菌药物的耐药基因,这是导致大肠埃希菌耐药的重要原因^[18-19]。

表 5 结果显示,头孢哌酮/舒巴坦的 DDDs 与耐药率呈高度正相关($r=0.814, P<0.05$),哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南的 DDDs 与耐药率呈高度负相关($r=-0.881, -0.960, P<0.05$),这与文献[1,20]的报道基本一致。阿米卡星的 DDDs 与耐药率呈中度相关($r=0.641, P<0.05$),氨苄西林、头孢唑林、头孢吡肟、亚胺培南的 DDDs 与耐药率呈低度相关($r=0.369, 0.486, -0.315, 0.435, P<0.05$)。左氧氟沙星、庆大霉素、头孢曲松、头孢他啶的 DDDs 与耐药率无线性相关性($r=0.018, 0.016, 0.442, 0.573, P>0.05$),这与文献[1,21]的结果有区别,多个研究也证实这种相关性结果差异较大^[22-23]。

大肠埃希菌能引起尿路、腹腔、血流等人体多部位的感染,在全国各耐药监测系统中检出率均居第 1。大肠埃希菌耐药主要是由质粒介导的 ESBLs,包含

TEM、SHV 和 CTX-M 等耐药基因,使青霉素及头孢菌素水解失活^[24],同时,质粒可携带对喹诺酮耐药的 qnr 基因,诱导高水平喹诺酮耐药,并造成种间传播。结果显示,本院大肠埃希菌耐药率与氨苄西林、头孢唑林、头孢吡肟、左氧氟沙星、亚胺培南、美罗培南、头孢曲松 DDDs 有相关性($P<0.05$)。从本院酶复合制剂的使用量上看,哌拉西林/他唑巴坦的 DDDs 一直维持在较高水平,头孢哌酮/舒巴坦的 DDDs 低于哌拉西林/他唑巴坦,二者可诱导选择产头孢菌素酶的肠杆菌科细菌对其耐药,增加碳青霉烯酶的暴露,有必要严格把握酶复合制剂的使用指征,防止 CRE 的产生。本院第 3 代头孢菌素、喹诺酮类、碳青霉烯类抗菌药物耐药率均低于全国和重庆水平,这可能与本院严格实行抗菌药物分级管理,抗菌药物科学、合理应用,全院实行动态、专人负责多重耐药菌管理有密切关系,但部分抗菌药物高耐药率及日益增加的多重耐药菌及 CRE 的产生,仍是今后临床工作中需要重视的问题。呼吁临床医生继续遵循:在使用抗菌药物前进行细菌培养,根据药敏试验结果选用合适的抗菌药物,关注抗菌药物的 DDDs,减少多重耐药菌和 CRE 的产生。

参考文献

- [1] 张利霞,王艳国,胡同平,等. 大肠埃希菌耐药性变迁及抗菌药物使用频度的相关性分析[J]. 现代预防医学杂志, 2019,46(11):2102-2107.
- [2] 赵安,黄建胜,史杨,等. 23 株碳青霉烯耐药大肠埃希菌 bla NDM 基因分子流行病学[J]. 中华医药感染学杂志, 2021,31(8):1121-1128.
- [3] PEREZ F E, CHAKHTOURAN G, PAPP-WALLACE K M, et al. Treatment options for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: can we apply "precision medicine" to antimicrobial chemotherapy [J]. Expert Opin Pharm, 2016,17(6):761-781.
- [4] LUTGRING J D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: an emerging bacterial threat[J]. Semin Diagn Pathol, 2019,36(3):182-186.
- [5] 江琰笛,李情操,陶崑,等. 骨科患者尿路感染耐碳青霉烯类大肠埃希菌的耐药性及危险因素研究[J]. 中国消毒学杂志, 2020,37(3):216-218.
- [6] 金珊珊,孙凡,孙德伟,等. 1993—2010 年大肠埃希菌对 β -内酰胺类药物耐药性分析[J]. 扬州大学学报(农业与生命科学版), 2020,41(3):21-24.
- [7] 国家卫生健康委合理用药专家委员会,全国细菌耐药监测网. 2019 年全国细菌耐药监测报告[J]. 中国合理用药探索, 2021,18(3):1-11.
- [8] 许磊,纪莉莉,高有方,大肠埃希菌临床分布及耐药性分析[J]. 安徽医药, 2021,25(8):1585-1589.
- [9] 范晓蓓,李莲,梁荣鑫,某医院 2017—2019 年大肠埃希菌的临床分布及耐药性分析[J]. 湖北医药学院学报, 2021,40(2):168-172.
- [10] 郑远明,毕晓英,周杰,2020 年大连市某三甲医院大肠埃希菌的临床分布和耐药性分析[J]. 国外医药抗生素册, 2022,43(2):130-133.
- [11] HU F P, GUO Y, YANG Y, et al. Resistance reported from China antimicrobial surveillance network (CHINET) in 2018[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019,38(12):2275-2281.
- [12] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,全国细菌耐药监测网. 2018 年全国细菌耐药监测报告[J]. 中国执业药师, 2020,17(1):1-10.
- [13] 范晓蓓,李莲,梁荣鑫,等. 某医院 2017—2019 年大肠埃希菌的临床分布及耐药性分析[J]. 湖北医药学院学报, 2021,40(2):168-172.
- [14] 赵德军,某医院大肠埃希菌连续 6 年耐药性监测分析[J]. 国外医药抗生素分册, 2021,42(2):86-90.
- [15] 吴文哲,梁玉兰,郭新军,大肠埃希菌的耐药性变化与抗菌药物使用的相关性分析[J]. 中国实用医刊, 2019,46(14):45-48.
- [16] 王立兰,李晋,耿彪,等. 大肠埃希菌耐药性变迁及抗菌药物应用分析[J]. 泰山医学院学报, 2016,37(8):856-859.
- [17] 郭琼杰,杨柳,杨晨,等. 大肠埃希菌产超广谱 β -内酰胺酶的耐药性分析[J]. 中华保健医学杂志, 2021,23(2):142-145.
- [18] SHAKIB P, RAMAZANZADEH R, TAHERIKALANI M, et al. Detection of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and antibiotic susceptibility patterns in Klebsiella pneumoniae in Western, Iran[J]. Infect Disord Drug Targets, 2018,18(2):156-163.
- [19] XU M, FAN Y, WANG M, et al. The characteristics of extended-spectrum β -lactamases-producing Escherichia coli in hospital faecal carriage in Beijing Tongren hospital [J]. Japan J Infect Dis, 2017,70(3):290-294.
- [20] 陈娟,陈如寿,王小丽,等. 常见肠杆菌科细菌耐药性与抗菌药物应用的相关性[J]. 西北药学杂志, 2021,36(3):498-503.
- [21] 奚炜,梅昭,谭月晴,等. 某院 2016—2020 年细菌耐药率与抗菌药物使用频度相关性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021,41(14):1470-1474.
- [22] SHENG X H, WANG Y L. Correlation analysis of common bacterial resistance and antimicrobial use in a tertiary hospital[J]. Clin J Clin Pharmacol Ther, 2019,24(7):778-785.
- [23] OGUTLU A, GUCLU E, KARABAY O, et al. Effects of carbapenem consumption on the prevalence of acinetobacter infection in intensive care unit patients[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2014,13:7-14.
- [24] RUPPÉ E, WOERTHER P L, BARBIER F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli[J]. Ann Intens Care, 2015,5(1):61-66.