

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.14.016

儿童身材发育缓慢与 OC、 β -CTX、IGF-1、IGFBP-3 的相关性

宋晓龙,李玉芳,周建平[△]

陕西省人民医院放免中心,陕西西安 710068

摘要:目的 探讨身材发育缓慢儿童血清骨代谢指标、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)、生长激素(GH)水平及临床意义,为临床诊治儿童身材发育缓慢提供参考依据。**方法** 选取2022年1—8月该院收治的91例特发性矮小症(ISS)患儿作为ISS组,78例GH缺乏(GHD)患儿作为GHD组,另选取同期70例发育正常的儿童作为健康对照组,比较各组体质量指数(BMI)、骨龄指数(BAI)及血清IGF-1、IGFBP-3、GH、25-羟基维生素D[25(OH) VitD]、骨钙素(OC)、 β -骨胶原交联(β -CTX)水平的差异。通过Pearson相关分析儿童身材发育缓慢与以上血清学指标及体格发育指标的相关性。**结果** ISS组、GHD组身高、体质量、BAI、IGF-1、IGFBP-3、GH、OC水平均低于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);ISS组BMI、GH、IGF-1、IGFBP-3、OC、 β -CTX水平均高于GHD组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson相关分析结果显示,血清IGF-1、IGFBP-3、GH、OC水平与患儿身高、体质量、BAI均呈正相关($P < 0.05$);血清25(OH) VitD水平与患儿身高、体质量、BMI、BAI均呈负相关($P < 0.05$);血清 β -CTX水平与患儿身高、体质量均呈正相关($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析结果显示,GH[ROC曲线下面积(AUC)=0.768,95%CI:0.698~0.838, $P < 0.001$]、IGF-1(AUC=0.588,95%CI:0.502~0.675, $P = 0.048$)、OC(AUC=0.648,95%CI:0.565~0.731, $P = 0.001$)、 β -CTX(AUC=0.658,95%CI:0.585~0.740, $P < 0.001$)对鉴别ISS、GHD均有一定的诊断价值。多因素Logistic回归分析结果显示,GH、 β -CTX水平升高是发生ISS的危险因素($P < 0.05$)。**结论** 血清GH、IGF-1、IGFBP-3及OC、 β -CTX水平检测可评价儿童的骨骼发育情况,在ISS、GHD早期诊断及鉴别诊断中具有较好的临床应用价值。

关键词:特发性矮小症; 生长激素缺乏; 骨钙素; β -骨胶原交联; 相关性

中图法分类号:R72 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2023)14-2058-05

Correlation analysis between slow growth and OC, β -CTX,IGF-1 and IGFBP-3 in children

SONG Xiaolong,LI Yufang,ZHOU Jianping[△]

Radioimmunoassay Center of Shaanxi Provincial People's Hospital,Xi'an,Shaanxi 710068,China

Abstract: Objective To investigate the levels and clinical significance of serum bone metabolism markers, insulin-like growth factor-1(IGF-1),insulin-like growth factor binding protein-3(IGFBP-3),and growth hormone(GH)in children with slow stature,and to provide reference for clinical diagnosis and treatment of children with slow stature.**Methods** A total of 91 children with idiopathic short stature(ISS)admitted to the hospital from January to August 2022 were selected as ISS group,78 children with GH deficiency(GHD)as GHD group,and 70 children with normal development during the same period were selected as healthy control group. The body mass index(BMI),bone age index(BAI),serum IGF-1,IGFBP-3,GH,25-hydroxyvitamin D [25(OH) VitD],osteocalcin(OC),and β -pyridinoline cross-linked (β -CTX) were compared among the 3 groups. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between children with slow stature and the above serological indicators and physical development indicators.**Results** The height,weight,BAI,IGF-1,IGFBP-3,GH and OC levels of the ISS and GHD groups were lower than those of the healthy control group,and the differences were statistically significant($P < 0.05$). The levels of BMI,GH,IGF-1,IGFBP-3,OC and β -CTX in ISS group were higher than those in GHD group,and the differences were statistically significant($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that levels of serum IGF-1,IGFBP-3,GH,and OC were positively correlated with height,weight,and BAI($P < 0.05$). The level of serum 25(OH) VitD was negatively correlated with height,weight,BMI and BAI($P < 0.05$). The level of serum β -CTX was positively correlated with the height and weight of children($P < 0.05$). The results of receiver operating characteristic curve (ROC curve) analysis showed that GH[area under ROC curve(AUC)=0.768,95%CI:0.698—0.838, $P < 0.001$],IGF-1(AUC=0.588,95%CI:0.502—0.675, $P = 0.048$),OC(AUC=0.648,95%CI:0.565—0.731, $P = 0.001$), β -CTX(AUC=0.658,95%CI:0.585—0.740, $P < 0.001$) had a certain diagnostic value in differ-

entiating ISS from GHD, Multivariate Logistic regression analysis showed that the increased levels of GH and β -CTX were risk factors for ISS($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum GH, IGF-1, IGFBP-3, OC and β -CTX can evaluate the skeletal development of children, and have good clinical application value in the early diagnosis and differential diagnosis of ISS and GHD.

Key words: Idiopathic short stature; Growth hormone deficiency; osteocalcin; pyridinoline cross-linked carboxy-terminal peptide of type I collagen; correlation

身材矮小症是指儿童身高较同地区、同性别、同年龄的健康发育儿童平均身高低 2 个标准差或 3 个百分位^[1],是儿童成长阶段中较常见的内分泌疾病。诱发矮小症的原因较多,如特发性矮小、生长激素(GH)缺乏、甲状腺功能降低或其他代谢性疾病等。随着生活水平不断提高,儿童个体发育良好,家长对于儿童的身高期望值也日益增长。早发现、早干预、早治疗可明显改善患儿的生长速度,避免身材矮小给患儿及其家庭带来严重的心理负担。有研究表明,下丘脑-GH-胰岛素样生长因子-1(IGF-1)轴为重要的人体内分泌代谢轴,在生长发育过程中发挥重要调控作用^[2]。骨钙素(OC)是骨形成标志物, β -骨胶原交联(β -CTX)是 I 型胶原蛋白的羧基端降解产物,反映骨吸收活性,二者可用于评价破骨细胞活性和骨吸收状况^[3],从而反映儿童骨骼生长情况。本研究探讨儿童身材发育缓慢与血清 GH、IGF-1、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)、25-羟基维生素 D[25(OH) VitD]、OC、 β -CTX 水平的相关性,为临床诊治儿童身材发育缓慢提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1—8 月本院收治的 91 例特发性矮小症(ISS)患儿作为 ISS 组,78 例 GH 缺乏(GHD)患儿作为 GHD 组,另选取同期 70 例发育正常的儿童作为健康对照组。纳入标准:(1)符合 ISS 及 GHD 诊断标准^[2];(2)3 个月内未接受相关治疗。排除标准:(1)智力发育异常者;(2)合并染色体疾病、代谢性疾病或其他慢性疾病者;(3)神经系统疾病者;(4)脑创伤史者;(5)长期服用影响骨代谢药物者。所有研究对象监护人均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 仪器与试剂 IGF-1、GH 采用安图生物 AutoLumo A2000 Plus 全自动化学发光测定仪及配套试剂盒进行检测。IGFBP-3、OC、 β -CTX 采用罗氏 Cobas e801 全自动化学发光分析仪及配套试剂盒进行检测。25(OH) VitD 采用迈瑞 CL8000 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂盒进行检测。

1.3 方法

1.3.1 病史采集 询问所有研究对象出生详细情况,包括胎龄、体质量、身高、分娩方式、有无宫内窒息、喂养方式、生活习惯、身高增长情况、有无矮小症家族史等。

1.3.2 体格检查 体格发育指标采用国家体育运动委员会研制的身高体质量计测量所有研究对象身高、体

质量,并计算体质量指数(BMI),要求测量的精度:身高 0.1 cm、体质量 0.1 kg。并对患儿的营养状况、四肢发育是否匀称及性器官发育情况进行详细检查^[4]。

1.3.3 实验室检查 常规检查、甲状腺功能检查及 GH、IGF-1、IGFBP-3、骨代谢指标水平检测,部分患儿接受染色体检测或 GH 激发试验。GH 激发试验:第 1 天,患儿口服可乐定 4 mg/kg,分别在服用前及服用后 30、60、90、120 min 采集空腹静脉血 3 mL,采用全自动化学发光免疫分析法检测 GH 水平;第 2 天,按 0.5 g/kg 计算总量,生理盐水稀释为 10%精氨酸溶液,30 min 内静脉滴注。随后重复第 1 天的步骤,检测各时间点 GH 水平。按照 2008 年中华医学会儿科内分泌遗传代谢学组制定的《矮身材儿童诊疗指南》相关标准进行判定。

1.3.4 骨龄测定 骨龄采用美国通用的数字化 X 线机拍摄并采用图谱法计算得出,由 2 位儿生长发育专家评定并取平均值。骨龄指数(BAI)=骨龄/实际年龄。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 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。相关性分析采用 Pearson 相关;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清学指标对生长发育缓慢的鉴别诊断价值;采用多因素 Logistic 回归分析 ISS 的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组体格发育指标及血清学指标水平比较 ISS 组、GHD 组身高、体质量、BAI、IGF-1、IGFBP-3、GH、OC 水平均低于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);ISS 组 BMI、IGF-1、IGFBP-3、GH、OC、 β -CTX 水平均高于 GHD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 血清学指标与身材发育缓慢患儿体格发育指标的相关性 Pearson 相关分析结果显示,血清 IGF-1、IGFBP-3、GH、OC 水平与患儿身高、体质量、BAI 均呈正相关($P<0.05$);血清 25(OH) VitD 水平与患儿身高、体质量、BMI、BAI 均呈负相关($P<0.05$);血清 β -CTX 水平与患儿身高、体质量均呈正相关($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 GH、IGF-1、IGFBP-3、OC、 β -CTX 对生长发育缓慢的鉴别诊断价值 以 GH、IGF-1、IGFBP-3、

OC、 β -CTX 为检验变量,将 ISS 赋值为“1”,GDH 赋值为“0”。以 ISS 为状态变量绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 GH[ROC 曲线下面积(AUC)=0.768,95% CI :0.698~0.838, P <0.001]、IGF-1(AUC=0.588,

95% CI :0.502~0.675, P =0.048)、OC(AUC=0.648,95% CI :0.565~0.731, P =0.001)、 β -CTX(AUC=0.658,95% CI :0.585~0.740, P <0.001)对鉴别 ISS、GHD 均具有一定诊断价值。见表 3。

表 1 各组体格发育指标、血清学指标水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别		身高 (cm)	体质量 (kg)	BMI (kg/m ²)	BAI
			男	女				
ISS 组	91	8.04±2.22	53(58.24)	38(41.76)	116.73±15.75 [#]	23.52±7.30 [#]	17.06±3.50 [*]	0.85±0.10 [#]
GHD 组	78	8.07±1.94	48(61.54)	30(38.46)	116.97±10.94 [#]	22.11±5.81 [#]	15.99±1.83	0.84±0.11 [#]
健康对照组	70	7.95±2.23	41(58.57)	29(41.43)	129.57±16.67	29.09±10.51	16.82±3.16	0.99±0.12

组别	<i>n</i>	IGF-1 (μg/L)	IGFBP-3 (mg/mL)	GH (μg/L)	25(OH) VitD (μg/L)	OC (μg/L)	β -CTX (μg/L)
ISS	91	168.42±74.45 ^{#*}	4.02±1.38 ^{#*}	3.85±1.88 ^{#*}	28.96±10.64	57.21±24.11 ^{#*}	0.82±0.45 ^{#*}
GHD	78	146.64±64.02 [#]	3.49±0.99 [#]	2.23±1.12 [#]	31.97±10.01 [#]	46.57±15.41 [#]	0.60±0.29
健康对照组	70	281.87±90.86	5.06±1.22	11.19±4.43	28.28±9.14	76.25±20.67	0.51±0.24

注:与 GHD 组比较,^{*} P <0.05;与健康对照组比较,[#] P <0.05。

表 2 血清学指标与身材发育缓慢患儿体格发育指标的相关性

指标	身高		体质量		BMI		BAI	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
IGF-1	0.639	<0.001	0.636	<0.001	0.116	0.133	0.445	<0.001
IGFBP-3	0.279	<0.001	0.217	0.001	-0.090	0.243	0.246	0.009
GH	0.208	0.007	0.282	<0.001	0.830	0.018	0.231	0.001
25(OH) VitD	-0.403	<0.001	-0.447	<0.001	-0.173	0.025	-0.353	<0.001
OC	0.273	<0.001	0.223	0.030	-0.036	0.641	0.250	0.001
β -CTX	0.174	0.024	0.239	0.002	0.081	0.297	0.084	0.276

表 3 血清 GH、IGF-1、IGFBP-3、OC、 β -CTX 对生长发育缓慢的鉴别诊断价值

变量	AUC	95% <i>CI</i>	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	<i>P</i>
GH	0.768	0.698~0.838	2.56 μg/L	70.30	64.10	<0.001
IGF-1	0.588	0.502~0.675	136.56 μg/L	62.60	63.80	0.048
IGFBP-3	0.572	0.485~0.658	3.38 mg/mL	63.70	66.20	0.109
OC	0.648	0.565~0.731	45.12 μg/L	69.20	60.30	0.001
β -CTX	0.658	0.585~0.740	0.55 μg/L	65.90	63.80	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 ISS 的影响因素 以 GH、IGF-1、IGFBP-3、OC、 β -CTX 为检验变量,大于表 3 中的最佳截断值赋值为“1”,以发育缓慢(ISS 赋值为“1”,GDH 赋值为“0”)为因变量,多因素 Logistic 回归分析结果显示,GH、 β -CTX 水平升高是发生 ISS 的危险因素(OR =3.068, P =0.001; OR =1.999, P =0.040)。见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 ISS 的影响因素

变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
GH	1.121	0.339	10.930	0.001	3.068(1.578~5.964)
OC	0.582	0.342	2.890	0.089	1.790(0.915~3.502)

续表 4 多因素 Logistic 回归分析 ISS 的影响因素

变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
β -CTX	0.693	0.338	4.213	0.040	1.999(1.032~3.874)
常量	-3.628	0.794	20.907	<0.001	—

注:—表示无数据。

3 讨 论

目前,已知矮小症的主要病因包括 GHD、ISS、遗传性疾病(如特纳综合征)、宫内发育迟缓、代谢性疾病等,其中 GHD 与 ISS 较为常见。身材矮小患儿多存在下丘脑-GH-IGF-1 轴的分泌异常及信息传递途径缺陷^[5]、GH 基因突变等,导致 GH 分泌缺乏或生

物活性减低^[6]。在临床诊治过程中,需明确身材矮小患儿的病因后制订个体化治疗方案,以提高临床疗效。GH 激发试验是诊断 GHD 的“金标准”,但操作过程相对复杂,需对患儿进行多次采样,易出现不良反应。因此,寻找一种操作简单且精度高的诊断方案对于明确矮小症患儿的病因具有十分重要的意义。

骨龄可以反映机体的生物年龄,且 BAI 较骨龄差(年龄与骨龄之差)能更准确地反映不同年龄患儿的骨龄变化程度,常被作为评估骨成熟度的指标。本研究发现,健康对照组 BAI 均明显高于 ISS、GHD 组,由于内源性 GH 相对缺乏或受体缺陷等原因使骨骼发育落后、骨骼增长幅度明显低于年龄增长幅度^[4],从而造成患儿骨龄、身高均低于同龄儿童。

25(OH)VitD 是维生素 D 的主要循环形式,在血液中水平较高且稳定性强,可通过调节钙磷代谢发挥维持机体生命营养、促进骨密度增加、调控骨质生长的作用^[7]。本研究结果显示,25(OH)VitD 水平与体格发育指标均呈负相关,表明 25(OH)VitD 可调控钙磷代谢,从而调控骨质生长。

骨骼生长是一个复杂的过程,涉及许多内分泌激素(如 GH、IGF-1、糖皮质激素、雄激素等)^[8]。本研究发现,健康对照组血清 GH、IGF-1、IGFBP-3 水平均高于 ISS 组和 GHD 组,表明 IGF-1、IGFBP-3 在儿童身材矮小的筛查与诊断中具有较高的临床价值,与 KIM 等^[9]的研究结果一致。GH 由腺垂体细胞合成,以脉冲方式分泌,主要通过 IGF-1 介导以促进生长发育,可促进蛋白质生成、细胞生长、骨骼发育等。IGF-1 水平在血液中比较稳定,无明显脉冲式分泌及昼夜节律变化,是反映儿童内源性 GH 分泌状况的可靠指标^[10]。同时,IGF-1 也是某些与 GH 无关的合成代谢反应的介质,因而临床应用越发广泛,如用于肝炎、肿瘤、骨代谢等疾病的监测^[11-12]。IGFBP-3 属于具有同胰岛素生长因子高度亲和力和特异性的蛋白,与 IGF-1 相互结合并调节游离 IGF-1 水平。IGFBP-3 水平在血液中相对稳定,不易受其他因素影响,且水平较高,易被监测。本研究发现,GH、IGF-1、IGFBP-3 水平与患儿体格发育指标均呈正相关,表明其与儿童生长发育密切相关。

儿童骨骼生长过程中骨骼重建速率非常高,骨形成总量超过骨吸收^[3]。OC 是骨组织内非胶原蛋白的主要成分,与其他骨形成标志物,如 I 型前胶原氨基端原肽变化趋势一致^[13]。OC 水平可反映成骨细胞功能,是一种直接的骨生成指标,但其半衰期较短,室温下结构不稳定,个体差异及昼夜波动均较大。CTX 被认为是评价破骨细胞活性和骨吸收最有价值的指标之一,可分为由新生胶原降解生成的(α -CTX)和由成熟胶原降解生成的(β -CTX)两种异构形态。本研究结果显示,健康对照组血清 OC 水平均高于 ISS 组和 GHD 组, β -CTX 水平均低于 ISS 组和 GHD 组,且 OC、 β -CTX 水平与儿童年龄及身高独立相关,与

BAUER 等^[14]研究结果一致。由于生长发育缓慢儿童骨形成降低,且骨吸收大于骨形成,因而骨量低于同龄儿童。儿童骨转换指标反映了生长和重建过程的累积效应,表明 OC、 β -CTX 可作为骨转换指标反映儿童骨骼生长情况,与王斐等^[15]的结果一致。本研究发现,GH、IGF-1、OC、 β -CTX 对鉴别 ISS、GHD 均具有一定诊断价值,多因素 Logistic 回归分析结果显示,高水平 GH、 β -CTX 会增加 ISS 的风险。

综上所述,血清 GH、IGF-1、IGFBP-3 及 OC、 β -CTX 水平检测可用于评价儿童骨骼发育情况,在儿童身材矮小的早期筛查与诊断及 ISS 与 GHD 的鉴别诊断中均具有一定临床价值。GH、 β -CTX 水平升高是 ISS 发生的危险因素。但本研究为单中心研究,且研究对象数量有限,随访时间较短,后续可长期随访身材发育缓慢患儿应用 GH 治疗后各项血清学指标的水平变化,探讨各指标在疗效监测中的应用价值。

参考文献

[1] POLIDORI N, CASTORANI V, MOHN A, et al. Deciphering short stature in children[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 25(2): 69-79.

[2] 蒋芬, 陈伟楚, 何春霞. 特发性矮小症患者血清 IGF-1、皮质醇、hGH 变化及其临床意义[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(2): 225-228.

[3] 曹冰燕, 巩纯秀. 骨转换指标在儿科内分泌疾病的应用[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(8): 601-606.

[4] 王继锋, 张薇, 马勇, 等. 儿童矮身材病因及其骨龄发育情况分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(6): 1288-1290.

[5] 秦原, 杨禄红. 武汉市儿童矮小症患病率调查及病因分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(14): 3306-3310.

[6] COMEJO M P, BARRILE F, DE FRANCESCO P N, et al. Ghrelin recruits specific subsets of dopamine and GABA neurons of different ventral tegmental area sub-nuclei[J]. Neuroscience, 2018, 392: 107-120.

[7] 李雯雯, 李晓南, 贾飞勇, 等. 中国部分地区 7 岁以下儿童维生素 D 营养状况分析[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(5): 413-420.

[8] 王艳艳, 谢蓉蓉, 吴海瑛, 等. 五个 ACAN 基因变异致身材矮小家系的临床及遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(10): 942-946.

[9] KIM M, KIM E Y, KIM E Y, et al. Investigating whether serum IGF-1 and IGFBP-3 levels reflect the height outcome in prepubertal children upon rhGH therapy: LG growth study database[J]. PLoS One, 2021, 16(11): e0259287.

[10] 陈佳佳, 高新颖, 曹冰燕, 等. 儿童血清胰岛素样生长因子 I 两种检测法一致性评价[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(8): 781-785.

[11] HOLLY J, LEROITH D. Editorial: what's new in endocrinology? [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 838.

(下转第 2065 页)

细胞排列方式、组织分化程度各异,低分化患者肿瘤细胞呈高度多形核,且有丝分裂速度快,肿瘤更易生长、增殖。彭晓容等^[10]的研究表明,低分化将明显增加 NSCLC 的恶性程度,增加预后不良风险。另外,PD-L1 可与 PD-1 结合,抑制效应 T 淋巴细胞功能,从而减弱肿瘤免疫应答。卡瑞利珠单抗是 PD-L1 重要的免疫治疗药物,在治疗期间检测外周血 PD-L1 水平,可动态监测病情变化和肿瘤生长情况^[11]。本研究也证实,PD-L1 水平可判断 NSCLC 的短期预后,监测 PD-L1 将为临床干预提供依据。LDH 是机体重要的糖酵解酶,与 NSCLC 细胞代谢速率呈明显相关性^[12]。LDH 水平可反映肿瘤状态,随着 PD 水平升高,NSCLC 肿瘤组织糖酵解过程加快,使 LDH 水平升高。

淋巴细胞浸润是细胞免疫发挥抗肿瘤作用的重要基础,其中 T 淋巴细胞亚群是 NSCLC 肿瘤细胞重要免疫应答方式。CD4⁺可促进 B 淋巴细胞增殖及特异性抗体产生,增强细胞免疫作用,CD8⁺对抗原细胞具有毒性,可促进细胞恶性增殖^[13]。NSCLC 发生和发展过程中,CD4⁺/CD8⁺水平失衡,机体免疫功能降低,对 NSCLC 肿瘤细胞的杀灭作用降低,对卡瑞利珠单抗治疗的免疫应答水平也相应减弱,影响疗效和预后。本研究根据 Cox 风险回归分析结果建立预测模型,结果显示,该模型 C-index 值达 0.751,校准曲线与理想曲线拟合反应良好,ROC 曲线分析结果进一步证实该模型对判断 NSCLC 免疫治疗后短期预后不良具有较高准确性(AUC=0.901),对于指导临床优化治疗方案具有较高的实用价值。

综上所述,卡瑞利珠单抗治疗用于 NSCLC 患者效果明显,患者短期预后不良与 PD-L1、LDH、CD4⁺/CD8⁺及肿瘤分化程度相关,据此建立预测模型对判断预后不良具有较高的准确性。

参考文献

[1] 陈嘉劼,朱正秋,单海霞,等.帕博利珠单抗二线治疗含铂化疗进展的驱动基因阴性 NSCLC 的临床研究[J].河北医学,2021,27(12):2090-2095.

(上接第 2061 页)

[12] 张春霞,管华,温雪丽,等. tPSA、β- I 型胶原羧基端肽、骨钙素联合诊断对前列腺癌骨转移的预测价值[J]. 国际泌尿系统杂志,2022,42(5):793-797.

[13] DIEMAR S S,LYLLOFF L,RONNE M S,et al. Reference intervals in Danish children and adolescents for bone turnover markers carboxy- terminal cross- linked telopeptide of type I collagen (β-CTX),pro-collagen type I N-terminal propeptide (PINP),osteocalcin (OC) and bone-specific alkaline phosphatase(bone ALP)[J]. Bone,2021,146:115879.

[2] 刘静.非小细胞肺癌患者化疗后多重耐药鲍曼不动杆菌感染的危险因素分析[J]. 检验医学与临床,2021,18(12):1712-1716.

[3] GRIDELLI C,ARDIZZONI A,BARBERIS M,et al. Predictive biomarkers of immunotherapy for non-small cell lung cancer:results from an experts panel meeting of the Italian Association of thoracic oncology[J]. Transl Lung Cancer Res,2017,6(3):373-386.

[4] 武玮,徐丽艳.卡瑞利珠单抗用于治疗非小细胞肺癌的真实世界研究数据分析[J]. 中国新药杂志,2022,31(20):2011-2015.

[5] 支修益,石远凯,于金明.中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J]. 中华肿瘤杂志,2015,37(1):67-78.

[6] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(12):935-964.

[7] 章程燕,王萃莉.联合免疫治疗在晚期 NSCLC 中的疗效现状与前景[J]. 实用肿瘤杂志,2019,34(3):191-197.

[8] FAN Y,ZHAO J,WANG Q,et al. Camrelizumab plus apatinib in extensive-stage small-cell lung cancer (PASI-ON):a multicenter,two-stage,phase 2 trial[J]. J Thorac Oncol,2021,16(2):299-309.

[9] 罗洋冲,李高峰. PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗在晚期恶性肿瘤中的应用进展[J]. 解放军医学杂志,2020,45(6):672-679.

[10] 彭晓容,马春浓,陈恩炎.增强 CT 直方图分析与肺癌组织分化程度的相关性研究[J]. 医学影像学杂志,2017,27(9):1698-1700.

[11] PENG Y,YU Q,ZHANG X,et al. Toxic epidermal necrolysis during camrelizumab treatment for esophageal squamous cell carcinoma[J]. Contact Dermatitis,2022,86(5):417-419.

[12] 张燕,张丰林,李敏.外周血 PD-L1 分子表达联合 LDH 对晚期非小细胞肺癌免疫治疗效果的预测价值[J]. 中国现代医学杂志,2022,32(14):25-29.

[13] 刘春霞,肖士滨,刘联斌,等.非小细胞肺癌患者外周血与胸腔积液中淋巴细胞亚群比值的临床价值研究[J]. 检验医学与临床,2022,19(21):2990-2992.

(收稿日期:2023-03-06 修回日期:2023-05-16)

[14] BAUER D,KREGG J,LANE N,et al. National bone health alliance bone turnover marker project: current practices and the need for US harmonization,standardization, and common reference ranges [J]. Osteoporos Int,2012,23(10):2425-2433.

[15] 王斐,朱志颖,刘庆旭,等.生长激素治疗特发性矮小症前后骨转换指标变化的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(20):1541-1545.

(收稿日期:2023-01-13 修回日期:2023-05-10)